

Revista Española de **ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

Sumario

Tomo 83 - Junio 1993 - Número 6

| | <u>Páginas</u> |
|--|----------------|
| TRABAJOS ORIGINALES | |
| M. J. Pozuelo, C. Martín de Argila, R. Cantón, S. Ballester, L. de Rafael, I. Alvarez-Baleriola, J. Pérez-Gisbert y D. Boixeda: Detección de IgG sérica (ELISA) frente a <i>Helicobacter pylori</i>: relación con la edad y patología gastroduodenal | 415 |
| F. J. Díaz Aguirregoitia, I. García-Alonso Montoya, I. Iturburu Belmonte, V. Portugal Porras, A. Alonso Varona, A. Echevarría García-Sanfrechoso y J. Méndez Martín: Valor pronóstico del ADN nuclear de 106 tumores colorrectales, medido por microespectroscitofotometría | 421 |
| J. Rosell Pradas, A. Astruc Hoffmann, A. Ruiz de Adana y R. Vara Thorbeck: Cirugía mínimamente agresiva en el cáncer de colon avanzado | 429 |
| V. Portugal, I. García-Alonso, J. Bilbao, P. Barceló y J. Méndez: Efecto de terapéuticas antioxidantes en la regeneración del hígado isquémico | 434 |
| V. Moreira, E. Meroño, C. Martín de Argila, A. L. San Román, F. J. Gisbert, A. González, M. Vicente, A. Monescillo y A. García Plaza: Coledocolitiasis postcolecistectomía: ¿cuál es la eficacia real de la esfinterotomía endoscópica? | 439 |
| B. Acea Nebriil, L. Taboada Filgueira, A. Parajó Calvo, D. Freire Rodríguez, J. Fragueta Mariña y C. Gómez Freijoso: Importancia del estadiaje quirúrgico en pacientes con cáncer de páncreas exocrino | 447 |
| REVISION | |
| J. E. Domínguez-Muñoz y P. Malferttheiner: Diagnóstico y estadiaje de la pancreatitis crónica (II). El papel de los tests funcionales | 453 |
| NOTAS CLINICAS | |
| J. A. González Sánchez, F. López-Ríos Fernández, R. González Conde, J. E. Miguel Velasco, M. S. Casas Pinillos y J. Larrauri Martínez: Carcinoma de ampolla de Vater y carcinoma colónico de aparición sincrónica | 459 |

Revista Española de **ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

Sumario

Continuación

| | <u>Páginas</u> |
|--|----------------|
| G. Basterra, A. Merino, J. Sádaba, C. Ayensa, R. Bengoa y R. Díaz de Otazu: Pseudoquiste intraesplénico y ascitis como complicaciones de una pancreatitis crónica reagudizada | 463 |
| J. Díaz Domínguez, J. Rodríguez Alvarez de la Marina, A. Galindo García, R. Lázaro Santander y P. de la Rosa del Rey: Metástasis solitaria pancreática metacrónica de un adenocarcinoma renal | 467 |
| E. Marcote Valdivieso, F. Arlandis Félix, A. Baltasar, R. Martínez Castro y J. Vierna García: Metástasis pancreática sincrona de un carcinoma renal | 471 |
| E. M. Balén, V. H. de Villa, J. A. Cienfuegos, F. Contreras, F. Pardo, J. González y C. Benito: Histiocitomas fibrosos malignos de páncreas | 475 |
| CRITICA DE LIBROS | |
| A. J. Stunkard y T. A. Wadden: Obesity. Theory and therapy | 481 |
| J. Moreno Sierra y E. Vincent Hamelin: Urgencias quirúrgicas | 481 |
| R. M. Soderstrom: Cirugía laparoscópica | 481 |
| NOTICAS | |
| Premios anuales «Dr. Arias Vallejo» de la Sociedad Española de Patología Digestiva | 483 |
| Becas Congreso Mundial Gastroenterología | 483 |
| III Sesiones Gastroenterológicas de los hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid | 483 |
| Curso de Formación de Laparoscopia Quirúrgica | 484 |
| Curso a distancia «Hepatogastroenterología para el médico de atención primaria» | 485 |
| XVII Jornadas Hispano-Francesas de Gastroenterología | 485 |

Revista Española de **ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

Sumario

Continuación

| | <u>Páginas</u> |
|--|----------------|
| Congresos y reuniones: | |
| – First International Symposium on Conservative Treatment in Oncology | 485 |
| – X Reunión Científica Nacional de la Asociación Española de Hidatología | 485 |
| – II United Gastroenterology Week | 486 |
| – Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) | 486 |
| – European Pancreatic Club | 486 |
| – 4th World Congress International Gastro-Surgical Club | 486 |
| – I Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Comunidad Valenciana | 486 |
| – American Association for the Study of the Liver | 486 |
| – The World Congresses of Gastroenterology | 486 |
| «Miembros protectores» de la Sociedad Española de Patología Digestiva | 486 |

Revista Española de **ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

Contents

Volume 83 - June 1993 - Number 6

| | Pages |
|--|-------|
| <hr/> ORIGINAL PAPERS <hr/> | |
| M. J. Pozuelo, C. Martín de Argila, R. Cantón, S. Ballester, L. de Rafael, I. Alvarez-Baleriola, J. Pérez-Gisbert and D. Boixeda: Detection of serum IgG against <i>Helicobacter pylori</i>: Relationship with age and gastroduodenal pathology | 415 |
| F. J. Díaz Aguirregoitia, I. García-Alonso Montoya, I. Iturburu Belmonte, V. Portugal Porras, A. Alonso Varona, A. Echevarría García-Sanfrechoso and J. Méndez Martín: The prognostic value of microspectrocytometric analysis of DNA content in 106 colo-rectal tumors | 421 |
| J. Rosell Pradas, A. Astruc Hoffmann, A. Ruiz de Adana and R. Vara Thorbeck: Minimally aggressive surgery for advanced cancer of the colon | 429 |
| V. Portugal, I. García-Alonso, J. Bilbao, P. Barceló and J. Méndez: Antioxidant therapies and ischemic liver regeneration | 434 |
| V. Moreira, E. Meroño, C. Martín de Argila, A. L. San Román, F. J. Gisbert, A. González, M. Vicente, A. Monescillo and A. García Plaza: Postcholecystectomy choledocolitiasis: real efficacy of endoscopic sphincterotomy? | 439 |
| B. Acea Nebril, L. Taboada Filgueira, A. Parajó Calvo, D. Freire Rodríguez, J. Fragueta Mariña and C. Gómez Freijoso: Importance of surgical staging in patients with cancer of the exocrine pancreas | 447 |
| <hr/> REVIEW ARTICLE <hr/> | |
| J. E. Domínguez-Muñoz and P. Malfertheiner: Chronic pancreatitis II. Diagnosis staging role of function tests | 453 |
| <hr/> CASE REPORTS <hr/> | |
| J. A. González Sánchez, F. López-Ríos Fernández, R. González Conde, J. E. Miguel Velasco, M. S. Casas Pinillos and J. Larrauri Martínez: Carcinoma of the ampulla of Vater associated with synchronous colonic cancer | 459 |
| G. Basterra, A. Merino, J. Sádaba, C. Ayensa, R. Bengoa and R. Díaz de Otazu: Intrasplenic pseudocyst and ascites as complications of relapsing chronic pancreatitis | 463 |
| J. Díaz Domínguez, J. Rodríguez Alvarez de la Marina, A. Galindo García, R. Lázaro Santander and P. de la Rosa del Rey: Single metachronic pancreatic metastasis of a renal adenocarcinoma | 467 |
| E. Marcote Valdivieso, F. Arlandis Félix, A. Baltasar, R. Martínez Castro and J. Vierna García: Synchronous pancreatic metastases of a renal carcinoma | 471 |
| E. M. Balén, V. H. de Villa, J. A. Cienfuegos, F. Contreras, F. Pardo, J. González and C. Benito: Malignant fibrous histiocytoma of the pancreas | 475 |
| BOOK REVIEWS | 481 |
| NEWS | 483 |

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

La REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS publica trabajos originales, artículos de revisión, notas clínicas, cartas al editor y otros artículos especiales referentes a todos los aspectos del aparato digestivo. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*N Engl J Med*, 1991; 324: 424-428), y se ajustan a las siguientes normas:

Carta de presentación

En ella el autor explicará en 3-4 líneas cuál es la aportación original del trabajo que presenta.

Manuscrito

- El autor debe enviar *cuatro juegos* completos del manuscrito en castellano y mecanografiados a *doble espacio* en todas sus secciones (incluidas citas bibliográficas, tablas, pies de figuras y comentarios a pie de página). Se emplearán folios DIN A-4 dejando márgenes laterales, superior e inferior de 2,5 cm.
- La Rev Esp Enf Digest también acepta originales y artículos de revisión en *inglés*, que serán publicados en este idioma y en *castellano*.
- La extensión máxima de los *originales* será de 12 folios y de las *notas clínicas* 6 folios y 4 figuras o tablas. Las *cartas al Editor* no excederán de 2 folios y 6 citas bibliográficas, y podrán contener 1 figura o tabla.
- La secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.
- Todas las páginas irán numeradas consecutivamente empezando por la del título.
- La presentación debe ser breve, sin repetición innecesaria de datos en el texto, tablas y figuras.

Página del título

- Figurará el título completo, un título abreviado (inferior a 50 caracteres) para los encabezamientos, los nombres de los autores, el nombre y la localización del departamento o institución donde se realizó el trabajo, el nombre del autor a quien deba enviarse la correspondencia, el reconocimiento de cualquier beca o soporte financiero, y las abreviaciones utilizadas en el texto.
- El título no debe superar los 85 caracteres y resaltará el tema principal del manuscrito. No es aconsejable que contenga frases como: «A propósito de un caso», «Revisión de la literatura».
- El nombre completo, número de teléfono (y de fax si lo posee), y la dirección postal completa del autor a quien deba enviarse la correspondencia, las galeadas, y las peticiones de separatas deben figurar en el cuadrante inferior derecho de esta primera página.
- En general, no deben utilizarse abreviaciones a menos que su inclusión facilite sustancialmente la lectura del texto.

Resumen

- Es la única porción del manuscrito que queda reflejada, en su traducción al inglés y junto al título y las palabras clave, en las bases de datos internacionales. No llevará abreviaciones, notas o citas bibliográficas.
- No superará las 250 palabras y debe contener (adaptado de *Ann Intern Med*, 1990, 13, 69-76) los siguientes encabezamientos e información:
Objetivo: hará constar el propósito u objetivo fundamental del estudio y la hipótesis principal, si la hay; *Diseño experimental*: describirá si cabe el diseño del estudio indicando según proceda si es aleatorio, ciego, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas, y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo); *Pacientes, participantes*: mencionará los procedimientos de selección, los criterios de entrada y el número de participantes que empieza y termina el estudio; *Resultados*: hará constar los resultados más relevantes del estudio, e incluirá los datos más significativos y su valoración estadística; *Conclusiones*: Debe mencionar sólo aquellas conclusiones del estudio que se sustentan directamente en los datos, junto con su aplicabilidad clínica (evitar generalizaciones), o si son necesarios estudios adicionales antes de que dicha información sea utilizada para uso clínico; otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y negativos con similar interés científico.
- En la misma hoja aparecerá una relación con las *palabras clave*. Las palabras clave (de 3 a 8 en total) complementan el título y ayudan a identificar el trabajo en las bases de datos.

Summary

- Es una traducción correcta del resumen al inglés. Se escribirá en hoja aparte en donde también figure el título del trabajo y las key words, ambos en inglés.

Introducción

- Debe ser breve, enfocará el tema y describirá *el objetivo del trabajo*.

Métodos

- Se describirán en detalle para que puedan ser evaluados y repetidos por otros investigadores.
- Las normas éticas seguidas por los investigadores tanto en estudios en humanos como en animales se describirán brevemente. Los estudios en humanos deben contar con la aprobación expresa del comité local de ética y de ensayos clínicos, y así debe figurar en el manuscrito.
- Exponer los métodos estadísticos empleados. Los estudios contarán con los correspondientes experimentos o grupos control; en caso contrario se explicarán las medidas utilizadas para evitar los sesgos y se comentará su posible efecto sobre las conclusiones del estudio.

Resultados

- Los resultados deben ser concisos y claros, e incluirán el mínimo necesario de tablas y figuras. Se presentarán de modo que no exista duplicación y repetición de datos en el texto y en las figuras y tablas.

Discusión

- Excepto en los artículos de revisión, no es necesaria una cita exhaustiva de la literatura. Comentaré los hallazgos propios en relación con los de otros trabajos previos, así como las diferencias entre los resultados propios y los de otros autores. Las hipótesis y las frases especulativas quedarán claramente identificadas. La discusión no contendrá resultados nuevos y tampoco será mera repetición de los resultados.

Bibliografía

- Las citas bibliográficas se identificarán en el texto mediante números arábigos entre paréntesis.
- Se escribirán a doble espacio y se numerarán consecutivamente en el orden de aparición en el texto.
- Las comunicaciones personales y los datos no publicados no deben aparecer en la bibliografía. (Se pueden citar entre paréntesis en el texto).
- Las abreviaciones de las revistas se ajustarán a las que utiliza el *Index Medicus* de la National Library of Medicine.
- La relación de citas bibliográficas se repasa minuciosamente antes de enviar el manuscrito para verificar que está completa y evitar errores y duplicaciones.
- El estilo y la puntuación se adaptará a los requisitos de la *Rev Esp Enf Digest*. Estos son unos ejemplos:

Artículo

13. Ais JG, Novo C, López-Novoa JM y Romeo JM. Modelo de pancreatitis aguda experimental en la rata consciente. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 77: 433-436.

Libro

17. Thompson JC. Gastrointestinal endocrinology. Receptors and post-receptor mechanisms. Academic Press, San Diego, 1990.

Capítulo de libro

23. Zollinger RM y Ayres HP. The Zollinger-Ellison syndrome. En: Surgery of the stomach and duodenum, de Nihus LM y Wastell C. Little, Brown and Company, Boston, 1986: 491-514.

Tablas

- Escritas a doble espacio en hojas separadas, se identifican con un número romano y un título en la parte superior y deben contener notas explicativas al pie.

Pies de figura

- Los pies de figura se escribirán a doble espacio y las figuras se identificarán con números árabes que coincidan con su orden de aparición en el texto.
- El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

Figuras

- Cuatro juegos de *fotografías en blanco y negro* sobre papel brillante (las fotografías de dibujos generados en impresoras láser ofrecen mejor calidad) se deben agrupar en sobres separados.
- Las figuras no repetirán datos ya escritos en el texto. Las figuras no tienen título.
- Las fotografías de objetos y las microfotografías incluyen una regla para calibrar las medidas. Los símbolos, las flechas y las letras empleadas para orientar al lector contrastan con el fondo.
- El nombre del primer autor, el número de la figura, y una flecha que indica la parte superior se escribirá a lápiz o en un adhesivo en la parte posterior de cada fotografía.
- El nombre y los datos que identifiquen al paciente no constarán en las figuras.
- Las microfotografías en blanco y negro se reproducen mucho mejor que en color. Las *ilustraciones en color* sólo se enviarán si contribuyen de forma excepcional a la comprensión del artículo. Los costes de publicación de las ilustraciones en color pueden recaer sobre el autor. El autor tendrá derecho, si es miembro de la Sociedad Española de Patología Digestiva, a la publicación libre de gastos de tres ilustraciones en color siempre que los editores consideren imprescindible el color.

Revisión de manuscritos

Para facilitar la tarea del Comité Editorial, cuando los autores envíen de nuevo un manuscrito previamente evaluado, adjuntarán una carta en donde expondrán las modificaciones efectuadas (sección, página, línea) y, en su caso, los puntos de vista divergentes.

Las reseñas de esta revista se publican periódicamente en Current contents, Index medicus e Índice Médico Español

Precios de suscripción anual: España: 9.300 pesetas (incluido IVA).

Europa: 124\$.—Resto países: 146\$.

Administración: EDITORIAL GARSI, S. A. Londres, 17 - 28028 Madrid

Servicio de Microbiología.
Hospital «Ramón y Cajal».
Madrid.

Detección de IgG sérica (ELISA) frente a *Helicobacter pylori*: relación con la edad y patología gastroduodenal

Pozuelo, M. J.; Martín de Argila, C.*; Cantón, R.; Ballesteros, S.; de Rafael, L.; Alvarez-Baleriola, I.**; Pérez-Gisbert, J.* y Boixeda, D.*

SUMMARY

Objective. An attempt was made to investigate the serological response against *Helicobacter pylori* by using a IgG serum detection technique (ELISA Biometra) to establish a relationship with age and gastroduodenal pathology. The serological response was compared with the microbiologic and histologic studies of biopsy samples from 4 locations in each patient: duodenal bulb, gastric antrum, corpus and fundus.

Patients. A total of 309 patients with gastrointestinal symptoms who underwent an upper digestive endoscopy were included.

Results. The overall sensitivity of the serological technique (cut-off value 15 U/ml) was 89.3%, the specificity 75.7%, the positive predictive value 96.9% and the negative predictive value 45.4%. The mean titer in patients with a negative microbiology increased with age: 13.5 U/ml, 14-30 years; 10.0 U/ml, 31-50 years; 18.5 U/ml, 51-65 years and 29.2 U/ml, >65 years. By increasing the cut-off value to 20 and 30 U/ml in the last two age groups, the specificity increased without a significant decrease in the sensitivity. Patients without abnormal findings at endoscopy had mean titers considerably lower (64.7 U/ml) than those with the stomach resected — Billroth I or II— (99.6 U/ml) and those with gastritis, duodenitis and ulcus (86.7-83.1 U/ml). Patients with gastritis but without acute inflammatory activity had mean titers (62.5 U/ml) lower than those observed in patients with active gastritis ($p < 0.01$) and increased in parallel with the increasing activity of gastritis. In contrast, patients with atrophic gastritis had the lowest mean titers (54 U/ml).

Conclusions. Our results suggest that the cut-off value in the serological technique should be increased according to the patient's age. Moreover, there is a clear relationship between the serum levels of IgG and the activity of gastritis.

KEY WORDS: *H. pylori*, serology, ELISA.

Pozuelo, M. J.; Martín de Argila, C.; Cantón, R.; Ballesteros, S.; de Rafael, L.; Alvarez-Baleriola, I.; Pérez-Gisbert, J., y Boixeda. Detection of serum IgG against *Helicobacter pylori*: Relationship with age and gastroduodenal pathology. D. Rev Esp Enf Digest, 1993, 83, 415-420.

RESUMEN

Objetivo. Estudiar, mediante una técnica de detección de IgG en suero (ELISA Biometra), la respuesta serológica frente a *Helicobacter pylori* en relación con la edad y patología gastroduodenal, comparándolo con el estudio microbiológico e histológico de biopsias de 4 localizaciones (bulbo, antro, cuerpo y fundus).

Pacientes. 309 pacientes con sintomatología gastrointestinal sometidos a endoscopia digestiva alta.

Resultados. La sensibilidad global de la técnica serológica (valor límite 15 U/ml) fue del 89,3%, la especificidad del 75,7% y el valor predictivo positivo y negativo del 96,9% y 45,4%, respectivamente. El título medio en los pacientes con microbiología negativa aumentó con la edad: 13,5 U/ml, 14-30 años; 10,0 U/ml, 31-50 años; 18,5 U/ml, 51-65 años y 29,2 U/ml, >65 años. Aumentando el valor límite a 20 U/ml y a 30 U/ml, respectivamente, en los dos últimos grupos, elevamos la especificidad de la técnica sin disminuir significativamente la sensibilidad. Los pacientes sin datos anómalos en la endoscopia tuvieron unos títulos medios considerablemente menores (64,7 U/ml) a los sometidos a resección gástrica —Billroth I ó II— (99,6 U/ml) y a los pacientes con gastritis, duodenitis y ulcus (86,7-83,1 U/ml). Aquellos pacientes con gastritis sin actividad inflamatoria aguda tuvieron unos títulos medios (62,5 U/ml) inferiores a los observados en pacientes con gastritis activa ($p < 0,01$); y se elevaron en paralelo con el aumento de actividad de la gastritis; por el contrario, los pacientes con gastritis atrófica presentaron títulos medios más bajos (54,0 U/ml).

Conclusiones. Los resultados obtenidos indican que debe modificarse el valor límite de la técnica serológica empleada en función de la edad del paciente y, por otra parte, que existe una clara relación entre los niveles de IgG en suero y la actividad de la gastritis.

PALABRAS CLAVE: *H. pylori*, serología, ELISA.

* Servicio de Gastroenterología.

** Servicio de Anatomía-Patológica.

| Edad | Pacientes (n.º) | Microbiología ^a | | Título medio de anticuerpos (U/ml) |
|-------|-----------------|----------------------------|-----|------------------------------------|
| 14-30 | 57 | + | 42 | 61,7 ^b |
| | | - | 15 | 13,5 |
| 31-50 | 119 | + | 116 | 80,1 ^b |
| | | - | 3 | 10,0 |
| 51-65 | 94 | + | 85 | 92,1 ^b |
| | | - | 9 | 18,5 |
| >65 | 39 | + | 33 | 91,4 ^b |
| | | - | 6 | 29,2 |

a: (+) N.º de pacientes con microbiología positiva.

(-) N.º de pacientes con microbiología negativa.

b: $p < 0,01$ respecto a títulos medios de anticuerpos en pacientes con microbiología negativa.

INTRODUCCION

El *Helicobacter pylori* es un microorganismo gramnegativo microaerófilo que se localiza en la parte superior del tubo digestivo. Desde que en 1983 Warren y Marshall lo aislaron por vez primera (1, 2) son varios los autores que han confirmado su papel etiológico en la gastritis crónica de tipo B y, probablemente, esté implicado en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa péptica. Tradicionalmente, el diagnóstico de la infección causada por el *H. pylori* se fundamenta en el examen microbiológico e histológico de las muestras de biopsia tomadas de la mucosa gástrica. Aunque estas técnicas tienen una elevada sensibilidad y especificidad, son costosas, invasivas y molestas para el paciente, ya que supone la realización de una endoscopia. Por otra parte, el *H. pylori* es capaz de estimular la producción de anticuerpos específicos, tanto locales (mucosa gástrica) (3) como sistémicos (anticuerpos circulantes) (4, 5), que pueden detectarse por técnicas serológicas. Debido a su bajo coste, sencillez y elevadas sensibilidad y especificidad, sólo superadas por la técnica del «Western blot» (6), el inmunoanálisis enzimático (ELISA) es el método de elección para la detección de estos anticuerpos.

La finalidad de nuestro estudio, fue conocer la respuesta serológica de IgG con una técnica de ELISA comercial en

309 pacientes con un diagnóstico endoscópico definido, úlcera péptica (gástrica o duodenal) o gastritis, pacientes que habían sido sometidos a algún tipo de resección gástrica (Billroth I ó II) y pacientes con sintomatología dispéptica pero sin datos endoscópicos de anomalías gástricas, valorando los resultados según la edad y el cuadro clínico.

MATERIAL Y METODOS

Población del estudio

Obtuvimos muestras de suero de 309 pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta para evaluación de su sintomatología gastroduodenal. El colectivo de pacientes comprendía 192 varones y 117 mujeres, con una media de edad de $47,2 \pm 15,2$ años (rango 15-80 años) fue elegido atendiendo a los siguientes criterios: a) ausencia de alcoholismo, b) no ingestión de AINEs, omeprazol, antihistamínicos del grupo H₂ o antibióticos en el mes anterior a la endoscopia, y c) ausencia de contraindicaciones para la obtención de las muestras biopsicas. El 16% de los pacientes no presentaron anomalías en la exploración endoscópica. El 26% tenía gastritis, el 42% úlcera péptica, el 5% una duodenitis (erosiva y no erosiva).

| Edad | Límite (U/ml) | S | E | VPP | VPN |
|-------|---------------|------|------|------|------|
| 14-30 | 15 | 76,1 | 86,6 | 94,1 | 56,5 |
| 31-50 | 15 | 87,0 | 100 | 100 | 16,6 |
| 51-65 | 15 | 96,7 | 66,6 | 96,7 | 66,6 |
| | 20 | 95,6 | 77,7 | 97,7 | 63,6 |
| >65 | 15 | 93,9 | 50,0 | 91,1 | 60,0 |
| | 30 | 93,9 | 83,3 | 96,8 | 71,4 |

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA III
Títulos medios de IgG frente a *H. pylori*, según el diagnóstico endoscópico

| Diagnóstico endoscópico | Pacientes (n.º) | Microbiología ^a | | Título medio de anticuerpos (U/ml) |
|-------------------------|-----------------|----------------------------|-----|------------------------------------|
| Úlcus péptico | 136 | + | 136 | 83.1 |
| | | - | 0 | - |
| Gastritis | 79 | + | 64 | 86.7 ^b |
| | | - | 15 | 15.8 |
| Sin hallazgos | 54 | + | 43 | 64.7 ^b |
| | | - | 11 | 11.8 |
| Billroth I y II | 22 | + | 16 | 99.6 ^b |
| | | - | 6 | 22.7 |
| Duodenitis | 18 | + | 17 | 83.9 |
| | | - | 1 | 48.0 |

a: (+) N.º de pacientes con microbiología positiva.

(-) N.º de pacientes con microbiología negativa.

b: $p < 0,01$ respecto a títulos medios de anticuerpos en pacientes con microbiología negativa.

definida como la presencia de edema y eritema sin lesiones ulcerosas, y el resto de los pacientes había sido sometido a algún tipo de intervención quirúrgica sobre el estómago.

Estudio microbiológico

De cada paciente se obtuvieron 3 muestras por endoscopia en cada una de las siguientes localizaciones: bulbo duodenal, antro, cuerpo y fundus gástricos, y en el caso de los pacientes afectados de úlcera gástrica se obtuvieron también muestras de esta lesión. Se procedió inmediatamente al transporte de una de las muestras biópsicas de cada una de las localizaciones al laboratorio de microbiología, donde se procesaron en un intervalo inferior a 30 minutos (tinción de Gram y cultivo). Se utilizaron placas de cultivo de agar Columbia suplementado con sangre de carnero (5%), polimixina B (5,000 U/l), anfotericina B (2 mg/l), trimetoprim (10 mg/l) y vancomicina (5 mg/l), que fueron incubadas a 37° C en atmósfera microaerofílica (5% O₂, 10% CO₂ y 85% N₂) durante 7 días. La identificación del *H. pylori* se llevó a cabo atendiendo a la morfología típica y a las reacciones positivas

de la oxidasa, catalasa y ureasa. Consideramos, que un paciente dado se hallaba infectado por el *H. pylori* cuando al menos una de las 4 muestras fue positiva, ya fuera por la tinción de Gram, por cultivo o por ambas técnicas.

Histología

Los otras dos muestras biópsicas tomadas en cada una de las localizaciones se incluyeron en parafina y se practicaron secciones de 0,4 mm de grosor y se tiñeron con las técnicas de hematoxilina-eosina y PAS (7). Se consideró como criterio de actividad, la presencia de un infiltrado inflamatorio agudo constituido por polimorfonucleares, graduándose según su intensidad en leve, moderada o severa. Se diagnosticó como gastritis crónica cuando existía un infiltrado constituido por monocitos, linfocitos y células plasmáticas, graduándose en función de su intensidad, distribución y afectación glandular (8).

Estudio serológico

Se empleó un sistema de ELISA comercial (Biometra, Got-

TABLA IV
Relación entre la actividad de la gastritis y los títulos medios de IgG frente a *H. pylori*

| Grado de actividad | Pacientes (n.º) | % pacientes con microbiología + | Título medio de anticuerpos (U/ml) |
|--------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Histología normal | 43 | 62,2 | 37,6 |
| Gastritis crónica: | | | |
| Inactiva | 28 | 84,0 | 62,5 ^{a, b} |
| Leve | 80 | 96,1 | 80,9 ^a |
| Moderada | 114 | 98,2 | 83,9 ^a |
| Severa | 44 | 100 | 95,2 ^a |

a: $p < 0,01$ respecto a títulos medios de anticuerpos en pacientes con histología normal.

b: $p < 0,01$ respecto a títulos medios de anticuerpos en pacientes con gastritis crónica activa.

TABLA V
Relación entre el tipo histológico de la gastritis y los títulos medios de IgG frente a *H. pylori*

| Diagnóstico histológico | Pacientes (n.º) | % pacientes con microbiología + | Título medio de anticuerpos (U/ml) |
|-------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Normal | 43 | 62,2 | 37,6 |
| Crónica leve | 95 | 95,7 | 76,2 ^a |
| Crónica moderada | 129 | 98,4 | 84,9 ^a |
| Crónica severa | 39 | 97,2 | 95,2 ^a |
| Atrófica | 3 | 33,3 | 54,0 |

a: $p < 0,01$ respecto a títulos medios de anticuerpos en pacientes con diagnóstico histología normal.

tingen) para detectar anticuerpos IgG frente al *H. pylori*, siguiendo las directrices de la casa fabricante. La técnica emplea un extracto antigénico con glicina ácida, considerando positivos los valores superiores a 15 U/ml. Las muestras de suero se obtuvieron después de la endoscopia y se almacenaron a -70°C , siendo analizadas en duplicado. Se construyó la curva estándar proyectando la densidad óptica de los controles frente a las concentraciones séricas de anticuerpos.

Métodos estadísticos

Se aplicaron los criterios habituales de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), analizándose la significación estadística de los resultados obtenidos en los diferentes grupos por medio de las pruebas del Chi cuadrado, ANOVA y t de Student.

RESULTADOS

Globalmente, se aisló o visualizó el *H. pylori* en al menos una de las 4 localizaciones en el 89,3% de los pacientes. Los índices de positividad a *H. pylori* en los pacientes con úlcera, gastritis, intervención quirúrgica gástrica, duodenitis y con ausencia de datos anormales en la endoscopia fueron 100, 80,7, 72,7, 94,4, y 79,6%, respectivamente. El mayor índice de positividad se observó en los pacientes con edades comprendidas entre 31-50 años (97%), seguidos de los pacientes con edades comprendidas entre 51-65 años (91%). Los valores correspondientes para los pacientes mayores de 65 años y menores de 31 años fueron 84,6% y 73%, respectivamente.

Tomando como valor límite 15 U/ml, con independencia de la edad y de la enfermedad fundamental, el índice de S global fue del 89,3%, la E del 75,7%, el VPP del 96,9% y el VPN 45,4%. Los pacientes con microbiología positiva a *H. pylori* en las muestras biópsicas tuvieron un título medio de IgG superior al observado en los pacientes con microbiología negativa ($p < 0,01$). El título medio de anticuerpos en los pacientes con microbiología negativa aumentó con la edad, observándose un valor medio de 18,5 U/ml en los pacientes con edades comprendidas entre 51-65 años y de 29,2 U/ml en los mayores de 65 años (tabla I). Con el fin de elevar la E de la técnica (tabla II), se aumentó el valor límite a 20 U/ml, obteniéndose una elevación de la E con una ligera modificación de la S en el grupo de edad comprendido entre 51 y 65

años. Asimismo, en la tabla II se muestran los valores correspondientes con un límite de 30 U/ml en los pacientes mayores de 65 años. Los títulos de anticuerpos IgG con respecto a los diferentes diagnósticos endoscópicos quedan reflejados en la tabla III por orden decreciente de frecuencia. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente tuvieron los títulos medios más elevados (99,6 U/ml), seguidos de los pacientes con gastritis, duodenitis y úlcus con títulos similares (rango de las medias: 86,7-83,1 U/ml). Los pacientes sin datos anómalos en la endoscopia tuvieron unos títulos medios considerablemente menores (64,7 U/ml). Los pacientes con biopsia negativa y endoscopia normal tuvieron un título sérico medio claramente negativo (11,8 U/ml), pero no fue así en los pacientes que teniendo una microbiología negativa, fueron diagnosticados de gastritis (15 pacientes), duodenitis (1 paciente) e intervenidos quirúrgicamente (6 pacientes) (rango de las medias: 15,8-48,0 U/ml).

Se observó una estrecha asociación entre el grado de actividad de la gastritis y los valores medios de IgG (tabla IV). Así, los pacientes con gastritis sin actividad inflamatoria aguda tuvieron unos títulos medios (62,5 U/ml) inferiores a los observados en pacientes con gastritis crónica activa ($p < 0,01$); en éstos, a su vez, los títulos se elevaron en paralelo con el aumento de actividad de la gastritis: leve (80,9 U/ml), moderada (83,9 U/ml) y severa (95,2 U/ml). Teniendo en cuenta los diferentes tipos de severidad de la gastritis (tabla V), las formas más severas desencadenaron la respuesta serológica media más elevada (95,2 U/ml), seguidas de las formas moderada y leve (84,9 y 76,2 U/ml, respectivamente). Los pacientes con gastritis atrófica tuvieron los títulos medios más bajos (54 U/ml).

DISCUSION

Son varios los métodos desarrollados para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, siendo los más habituales, el cultivo microbiológico, el examen microscópico de las muestras de biopsia gástrica (9) y más recientemente el denominado «urea breath test» (10). Asimismo, se han desarrollado técnicas de diagnóstico basadas en la respuesta serológica (4, 11-14). Esta respuesta fue ya observada en 1984 por Marshall et al. (15) en pacientes con gastritis.

En el presente estudio hemos investigado la respuesta inmunológica (IgG) en pacientes con diferentes edades y patologías endoscópicas gastro-duodenales por medio de una

sistema de ELISA comercial. Con esta técnica, la S fue del 89,3% y la E del 75%, con independencia de la edad y de la enfermedad fundamental. Nuestros resultados tuvieron una S algo más baja y una E similar a los descritos por Goodwin et al. (16) con el mismo antígeno. No obstante, fueron superiores a los valores publicados recientemente por Hoek et al. (17) en la evaluación de tres técnicas serológicas diferentes. Destacamos, el elevado VPP de la técnica utilizada (96,9%) frente a un bajo VPN (45,4%).

Globalmente, podemos afirmar coincidiendo con otros autores (4, 18-20), que el título medio de IgG aumenta con la edad de los pacientes. Este hecho plantea un problema diagnóstico en los pacientes mayores de 60 años, ya que más de la mitad de ellos tienen resultados serológicos positivos y microbiología negativa; no es, por tanto, una técnica idónea para este grupo de edad. Entre los pacientes con microbiología negativa, observamos en los de 51 a 65 años de edad unos títulos medios de 18,5 U/ml y en los mayores de 65 años de 29,1 U/ml. Para mejorar la E sin merma de la S modificamos el valor límite en los diferentes grupos de edad (tabla II). Así, elevando el límite a 20 U/ml en el grupo de edad de 51 a 65, años la E aumentó del 66,6% hasta el 77,7% y al elevarlo a 30 U/ml en los pacientes mayores de 65 años, la E aumentó del 50% al 83,3%.

En nuestra experiencia, obtuvimos los títulos serológicos medios más elevados en los pacientes intervenidos por úlcus (99,6 U/ml), seguidos de los pacientes con una gastritis endoscópica (86,7 U/ml) o una úlcera péptica (83,1 U/ml). Estos datos son concordantes con la seroprevalencia de anticuerpos frente a *H. pylori* encontrados por otros autores en los distintos cuadros endoscópicos (21, 22). Se debe prestar una atención especial a los pacientes sin alteraciones endoscópicas, pero con microbiología positiva, por mostrar una serología positiva, aunque considerablemente inferior (64,7 U/ml) a los valores medios mostrados por los pacientes con diagnóstico endoscópico patológico. Este hecho podría indicar una colonización reciente con un inicio de la respuesta serológica, o bien que al no haberse producido lesiones en la mucosa gástrica la respuesta sea menor.

Todos los pacientes diagnosticados de duodenitis tuvieron cultivo positivo, con la excepción de un solo caso con cultivo negativo y títulos de IgG intermedios (48 U/ml), lo que posiblemente es indicativo de infección pasada o nuestra incapacidad para detectar *H. pylori* en el material de biopsia. Por otra parte, los 6 pacientes con microbiología negativa que previamente habían sido sometidos a intervención quirúrgica (Billroth I ó II) tuvieron unos valores medios de 22,7 U/ml, lo que probablemente sugiere una disminución en los títulos de anticuerpos después de la erradicación del *H. pylori*. Es de señalar, que los 15 pacientes con gastritis y cultivo negativo tuvieron títulos medios de IgG muy próximos al valor límite (15,8 U/ml), siendo, por consiguiente, el VPN en estos pacientes próximo al 100%. La S y E de la prueba en la gastritis y en la úlcera péptica fueron del 88,8 y 73,3% y del 88,8 y 100%, respectivamente; por consiguiente, ante una serología negativa es improbable el diagnóstico de úlcus por *H. pylori*, ya que todos los individuos diagnosticados de esta patología presentaban títulos elevados de IgG.

En consonancia con estudios previos (16, 21, 23), observamos una relación directa entre el grado de actividad inflamatoria aguda de la gastritis y los niveles de IgG, siendo éstos más elevados en las formas severas y menores en las formas leves. Esta correlación es similar a la descrita por Talley et al. para la IgA (11). También se encontró relación entre el tipo histológico de la gastritis y los títulos medios de anticuerpos, frente a *H. pylori*, siendo menores en las formas leves comparados con las formas severas. Aunque el número de pacientes con gastritis atrófica incluidos en nuestro estudio no es muy numeroso, los valores superiores de IgG obtenidos en este grupo (54,0 U/ml), comparado con los obtenidos en pacientes con histología normal (37,6 U/ml), corroboran, junto con lo hallado por Karnes et al (24), la posibilidad de una infección o colonización pasada por *H. pylori*.

El cultivo de la biopsia y el estudio histológico siguen siendo las técnicas de referencia para el diagnóstico de la enfermedad gastroduodenal por *H. pylori*. No obstante, dado que son métodos caros y molestos para el paciente, es interesante conocer y evaluar el papel desempeñado por otros métodos no invasivos, entre los que se encuentra la serología. En nuestra experiencia la S y E, con la técnica de ELISA utilizada, son buenas, aunque creemos que se debe modificar el valor límite, elevándolo hasta las 20 U/ml y 30 U/ml en los pacientes de edad entre 50 y 65 años y mayores de 65 años, respectivamente, con el fin de mejorar la capacidad diagnóstica de la técnica. Es de destacar, que todos los pacientes diagnosticados endoscópicamente de úlcera péptica presentaron cultivo y serología positiva con el consiguiente valor diagnóstico de esta última técnica. Asimismo, los niveles de IgG en nuestros resultados se correlacionaron de forma significativa con la severidad de la gastritis crónica. A pesar del poder diagnóstico de las técnicas serológicas empleadas frente a *H. pylori*, creemos que, debido a la existencia de: a) un aumento en la seroprevalencia con relación a la edad, b) individuos con infección pasada que mantienen títulos elevados y c) individuos con cultivos positivos y títulos serológicos persistentemente negativos (datos no publicados), en la actualidad éstas no pueden sustituir a las técnicas invasivas.

Correspondencia:

R. Cantón
Servicio de Microbiología
Hospital «Ramón y Cajal»
28034 Madrid

BIBLIOGRAFIA

1. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
2. Marshall BJ y Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1314.
3. Rathbone BJ, Wyatt JL, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiwicz LK, Heatley RV y Losowsky MS. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986; 27: 642-647.

4. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, Sethi P y Whorwell PJ. Antibody to the gastric *Campylobacter*-like organism (*Campylobacter pyloridis*). Clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-62.
5. Booth L, Holdstock G, MacBride H, Hawtin P, Gibson JR, Ireland A, Bamforth J, Duboulay CE, Lloyd RS y Pearson AD. Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39: 215-219.
6. Von Wulffen H, Grote HJ, Gatermann S, Loning T, Berger B y Buhl C. Immunoblot analysis of immune response to *Campylobacter pylori* and its clinical associations. *J Clin Pathol* 1988; 41: 653-659.
7. Griner Pf, Mayewsthy RJ, Mushlin AI y Green-Land P. Selection and interpretation of diagnostic test and procedures. *Ann Int Med* 1981; 94: 553-611.
8. Misiewicz JJ, Tytgat GNT, Goodwin CS, Price AB, Sipponen P, Strickland RG y Cheli R. The Sydney System: A new classification of gastritis. Sydney. *Working Party Reports* 1990; 1-10.
9. Goodwin CS y Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1990; 9: 1-13.
10. Bell GD, Weil J, Harrison G, Morden A, Jones PH, Gant PW, Trowell JE, Yoong AK, Daneshmend TK y Logan RFA. ¹⁴C urea breath test analysis, a non-invasive test for *Campylobacter pylori* in the stomach. *Lancet* 1987; 1: 1367-1368.
11. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE, Carpenter HA, Wilson WR, Zinsmeister AR, Pérez-Pérez G y Blaser MJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori*: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1635-1639.
12. Von Wulffen H, Heisemann J, Butzow GH, Loning T y Laufs R. Detection of *Campylobacter pylori* in patients with antrum gastritis and peptic ulcers by culture, complement fixation test, and immunoblot. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 716-720.
13. Aceti A, Pennica A, Leri O, Caferro M, Grilli A, Casale V, Citarda F, Grassi A y Sciarretta F. Time-resolved fluorimmunoassay for *Campylobacter pylori* antibodies. *Lancet* 1989; 2: 505.
14. Czinn SJ, Carr HS y Speck WT. Diagnosis of gastritis caused by *Helicobacter pylori* in children by means of an ELISA. *Rev Infect Dis* 1991; 13: S700-S703.
15. Marshall BJ, MacGeachie DB, Francis GJ y Utley PJ. Pyloric *Campylobacter* serology. *Lancet* 1984; 2: 281.
16. Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanderson C, Cheng W, Marshall B, Warren JR y McCulloch R. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*: Correlation with presence of *C. pyloridis* in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 1987; 155: 488-494.
17. Hoek FJ, Noach LA, Rauws EAJ y Tytgat GNJ. Evaluation of the performance of commercial test kits for detection of *Helicobacter pylori* antibodies in serum. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1525-1528.
18. Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, Chodos JE y Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-17.
19. Navarro F, Coll P, Sáinz S, Mirelis B, Cardenosa N, Alonso C, March F y Mones J. Evaluación de dos preparados comerciales para la detección de anticuerpos específicos de *Helicobacter pylori* en pacientes sometidos a gastroscopia. Estudio de la seroprevalencia en la población asintomática. *Enf Infect Microbiol Clin* 1992; 10: 190-194.
20. Royo G, Ferez A, Esteban A, Martín C y Pérez-Mateo M. Anticuerpos frente a *H. pylori* en personal de gastroenterología, pacientes y población sana. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 80: 233-236.
21. Sugiyama T, Imai K, Yoshida H, Takayama Y, Yabana T, Yokota K, Oguma K y Yachi A. A novel enzyme immunoassay for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991; 101: 77-83.
22. Faulde M, Putzker M, Mertes T y Sobe D. Evaluation of an immunofluorescence assay for specific detection of IgG antibodies directed against *Helicobacter pylori* and antigenic cross-reactivity between *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 323-327.
23. Wulffen H. An assesment of serological tests for detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 577-582.
24. Karnes WE, Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SWR y Walsh JH. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterol* 1991; 101: 167-174.

 Recibido: 8-I-93.

Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física.
Departamento de Biología Celular y Ciencias Morfológicas.
Hospital de Cruces (Servicio de Cirugía A).
Hospital de Basurto (Servicio de Cirugía B).

Valor pronóstico del ADN nuclear de 106 tumores colorrectales, medido por microespectroscitofotometría⁽¹⁾

Díaz Aguirregoitia, F. J.*; García-Alonso Montoya, I.**; Iturburu Belmonte, I.**; Portugal Porras, V.***; Alonso Varona, A.**; Echevarría García-Sanfrechoso, A.****, y Méndez Martín, J.*****

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to look for correlations between nuclear DNA content of colo-rectal tumors, and such clinical parameters as age, sex, location, CEA, histological grade and Duke's stages.

Experimental design: A prospective study is carried out on surgical patients, subjected to standard criteria of radicality. Nuclear DNA content was quantified in tumoral cells by microcytometric techniques.

Patients: 106 patients with colo-rectal cancer. Patients with colonic perforation, other concomitant neoplasia, non-curative surgery or receiving adjuvant therapies were excluded from the study. Five patients died during the postoperative period and one was lost.

Results: Histological grade: 28% G1, 35% G2 and 37% G3. Dukes': 8% A, 40% B, 32% C and 20% D. DNA quantification has rendered 45% as euploid and 55% as aneuploid.

There was no statistical correlation between ploidy and location, age, sex or CEA. However, there is a clear preponderance of euploid tumors in G1 (23 vs. 5), while the aneuploid tumors double the euploid ones (24 and 25 vs. 12 and 12) in G2 and G3. A similar result was found comparing ploidy and Dukes: euploid tumors reach 77% both in stages A and B, while they drop to 24% and 14% in stages C and D. It has also been found that euploid tumors show a longer period of survival free of recurrence.

Conclusions: Evidence has been found supporting a prognostic value for tumoral DNA quantification in colo-rectal cancer. A longer follow-up is required to study absolute survival of the patients.

* Prof. Titular Interino.

** Prof. Titular Numerario.

*** Médico Residente.

**** Prof. Asociado. Jefe Servicio Cirugía A (Hospital Cruces).

***** Catedrático. Jefe de Servicio de Cirugía B (Hospital de Basurto).

(1) Este trabajo ha estado subvencionado por la Universidad del País Vasco. Proyecto de Investigación U.P.V. 097.327-E86/90.

KEY WORDS: Cytometry, DNA, colo-rectal tumors, ploidy.

Díaz Aguirregoitia, F. J.; García-Alonso Montoya, I.; Iturburu Belmonte, I.; Portugal Porras, V.; Alonso Varona, A.; Echevarría García-Sanfrechoso, A., y Méndez Martín, J. The prognostic value of microspectrocytometric analysis of DNA content in 106 colo-rectal tumors. Rev Esp Enf Digest, 1993, 83, 421-428.

RESUMEN

Objetivo: Establecer correlaciones entre contenido de ADN de tumores colorrectales y parámetros clínicos: edad, sexo, localización, CEA, grado de diferenciación y estadios de Dukes.

Diseño experimental: Estudio prospectivo de pacientes intervenidos quirúrgicamente, según pautas habituales de radicalidad. Cuantificación del ADN nuclear por microespectroscitofotometría.

Pacientes: 106 pacientes con cáncer de colon. Se excluyen pacientes con perforación colónica, sometidos a tratamientos coadyuvantes a la cirugía, afectos de otros tumores y aquéllos con resección incompleta, tras control anatomopatológico. Un paciente perdido y 5 fallecidos en postoperatorio.

Resultados: Grado de indiferenciación: 28% G1, 35% G2 37% G3. Estadiaje de Dukes: 8% A, 40% B, 32% C y 20%. El 45% de los tumores son euploides, y el 55% aneuploides. No existe correlación estadística entre ploidía y localización, edad, sexo o CEA. Sin embargo, hay claro predominio de tumores euploides en G1 (23 vs. 5), duplicando los aneuploides a los euploides en G2 y G3 (24 y 25 vs. 12 y 12). Algo similar se observa al relacionar ploidía y estadio de Dukes: los tumores euploides alcanzan el 77% en los estadios A y B, mientras que bajan al 24% y 14% en los estadios C y D. Además, los tumores euploides han demostrado una mayor supervivencia libre de enfermedad.

Conclusiones: Estos resultados apoyan el valor pronóstico de la cuantificación del DNA en el cáncer colo-rectal. Sin embargo, se requiere un seguimiento más prolongado de los enfermos antes de poder analizar su relación con la supervivencia absoluta de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Citometría, ADN, tumores colorrectales, ploidia.

INTRODUCCION

El cáncer colorrectal es una neoplasia de aparato digestivo que, según estimaciones recientes, ha aumentado su incidencia en todo el mundo occidental de modo considerable, sobrepasando en frecuencia al cáncer gástrico (1). Este hecho ha incrementado la atención sobre el mismo, tanto en campos investigacionales como terapéuticos y preventivos.

En su contexto terapéutico se plantean diversos problemas. Unos están relacionados con la oportunidad o eficacia del tratamiento adicional o coadyuvante a la cirugía, según que su aplicación sea pre/postoperatoria, o bien que ésta sea beneficiosa a todos los pacientes o sólo a aquéllos cuyos tumores presenten especiales características. Otras incógnitas están relacionadas con el pronóstico, establecido habitualmente por el sistema de estadios de Dukes y sus modificaciones (2, 3), o por el grado de diferenciación; sistemas no carentes de problemas, lo que provoca intentos de nuevas clasificaciones histologicoclínicas (4). A pesar de haberse confirmado que los estadios de Dukes tienen un claro valor predictivo (5), pacientes con estadios B₂ tienen una supervivencia menor que otros con estadios C₁. El establecimiento del grado histológico, por otro lado, puede estar influenciado en gran medida por la experiencia del patólogo o la variabilidad histológica tumoral (6), lo que hace que su aplicabilidad pronóstica no sea siempre fácil y universal.

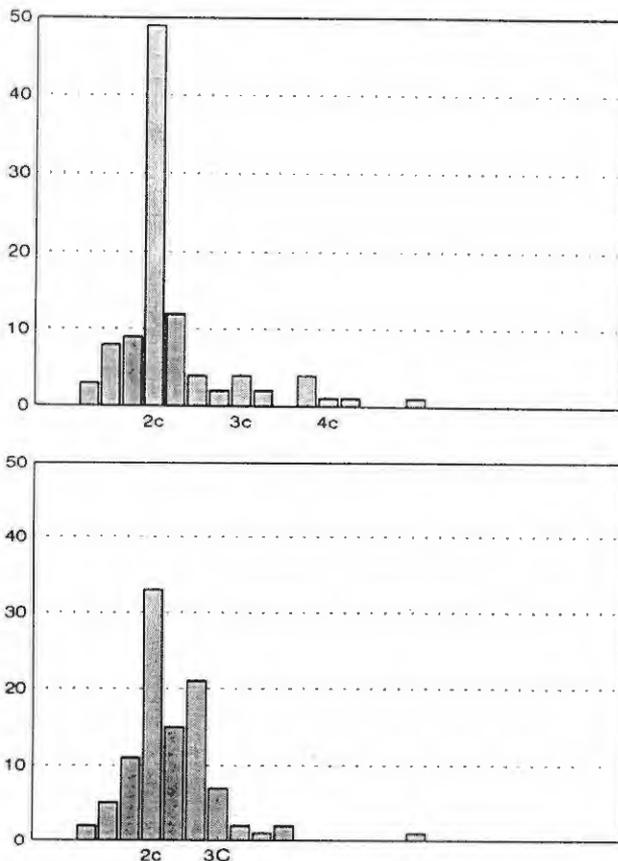


FIG. 1.—Los dos modelos de histogramas de frecuencias correspondientes a los controles (mucosa colónica normal). Se observan algunos controles con población celular 3c relativamente alta.

La aplicación de técnicas de cuantificación del ADN nuclear (7) mediante citometría, bien de flujo (CF) o estática (CE), ha permitido, además de investigaciones en el campo biológico, el establecimiento de patrones de anormalidad nuclear en los tumores. Se ha pensado, que estas anomalías nucleares (aneuploidía) podrían estar relacionadas con pronósticos más desfavorables o con respuestas variables a terapias adicionales. Por esta razón, se ha realizado ya un número considerable de trabajos en torno al contenido de ADN en las células del cáncer colorrectal y de tumores de otra localización (8-9). Llama la atención, que los resultados en muchas ocasiones son discordantes.

La mayor parte de los estudios se ha llevado a cabo con técnicas de citometría de flujo (8-10), cuya rapidez de ejecución es indudable. Sin embargo, esta técnica presenta algunos inconvenientes, ya que no permite establecer una diferenciación clara entre las células euploides tumorales, linfocitos, células infectadas y epitelio normal (6, 11); por esta razón, los resultados obtenidos por diferentes autores no siempre son coincidentes.

En este trabajo, el ADN se ha cuantificado mediante microespectrofotometría sobre secciones histológicas, según la técnica descrita por Casperson (12), lo que ha permitido seleccionar selectiva y exclusivamente la población celular tumoral.

El objetivo establecido para este estudio preliminar ha sido comprobar las relaciones existentes entre el contenido de ADN y el pronóstico de los pacientes, así como con otros parámetros histológicos, biológicos o bioquímicos. De tal manera que, según los resultados obtenidos, y quizás en fases posteriores de estudio, se pudieran justificar modificaciones en la agresividad de las técnicas quirúrgicas, así como estudios de las relaciones del contenido de ADN con la evolución tumoral, después de tratamientos radio y/o quimioterápicos adicionales a la cirugía. Todo ello, buscando el beneficio del paciente y posiblemente evitando dispendios económicos innecesarios.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Desde abril de 1989 a junio de 1991, se han recogido prospectivamente los datos de 106 pacientes intervenidos por cáncer de colon y recto. Los criterios de operabilidad y reseccabilidad fueron los habitualmente admitidos en la práctica quirúrgica. En ningún caso se aplicaron tratamientos radio y/o quimioterápicos.

Para la recogida de datos referentes a los pacientes se ha utilizado un protocolo diseñado a tal fin. En él se han considerado, los siguientes parámetros: edad, sexo, localización del tumor primario, tamaño, síntomas, complicaciones, antígeno carcinoembrionario (CEA), tipo de intervención quirúrgica, estadios de Dukes (según la modificación de Astler-Coller), y los análisis de sangre habituales en un preoperatorio (hematimetría, estudio de coagulación y perfil hepático). Se utilizó el programa SDI (Horus Hardware/Hewlett

| | Tipo I | 27 (26%) |
|-------------|----------|----------|
| Euploides | Tipo II | 21 (20%) |
| Aneuploides | Tipo III | 37 (35%) |
| | Tipo IV | 10 (9%) |
| | Tipo V | 11 (10%) |

Cuánta y porcentajes de los distintos tipos de tumores descritos, según el aspecto de los histogramas obtenidos con microespectrofotometría.

técnicas histológicas habituales. De cada bloque se practicaron tres secciones de 5 micras de espesor para ser teñidas con hematoxilina eosina y proceder a la identificación histológica de las células tumorales. Otras cinco secciones, también de 5 micras, fueron procesadas según el método de Feulgen.

Cuantificación del contenido de ADN

Se ha llevado a cabo mediante microespectrofotometría (citometría estática), aplicada a secciones histológicas teñidas mediante el método de Feulgen. En esta reacción, el colorante (reactivo de Schiff) se une estequiométricamente con las moléculas del ADN, de manera que existe una relación directa entre la cantidad de colorante y el contenido de ADN de la célula. De los distintos métodos citofotométricos existentes hemos utilizado el método de integración de extinciones parciales.

Para la cuantificación del ADN tumoral o de los controles (mucosa colónica normal), se han valorado 100 núcleos por cada sección histológica, estando éstas identificadas exclusivamente por un número de serie, de manera que en el momento de la medición del ADN, el operador desconocía el diagnóstico histopatológico y la evolución clínica del paciente.

Hemos utilizado un microespectrofotómetro VMS-0,5 (Carl Zeiss, Oberkochen) controlado «on line» por un ordenador Olivetti M-20. Dicho microespectrofotómetro está dotado de una platina monitorizada de 0,25 micras de resolución y de un monocromador de prisma, igualmente monitorizado, que proporciona una amplitud de banda de 1,5 nm, modulable mediante una rejilla de apertura variable. A partir de las mediciones del ADN nuclear tumoral se elaboran histogramas de frecuencias y, mediante un proceso matemático descrito por Bartels (13), se descompone dicho histograma en curvas gaussianas que agrupan a las diferentes poblaciones celulares en función de su contenido en ADN. A partir de aquí, es posible calcular el área de cada una de las curvas, que guarda proporción directa con el número de células de cada población. La media de los valores incluidos en cada curva corresponde al contenido de ADN nuclear de las respectivas poblaciones celulares expresado en unidades de densidad óptica relativa (UDOR).

Criterios de euploidía/aneuploidía

De acuerdo con criterios internacionales (14), los valores de referencia para 2c (cantidad de ADN de un núcleo diploide)

| Localización | Euploide | Aneuploide | Total |
|--------------|----------|------------|-------|
| Derecho | 11 | 10 | 21 |
| Izquierdo | 36 | 49 | 88 |
| TOTAL | 47 | 59 | 106 |

Estudio de $\chi^2 = 0,56454$ (no significativo).

de) se determinaron estableciendo la media del contenido en ADN de las células diploides de los 10 fragmentos de mucosa normal. De esta manera, la población 2c en los controles ha supuesto un 65% ($\pm 7,58$) del total de las células. Sorprendentemente, en todos ellos se ha encontrado un número importante de células en torno a 3c ($18,66\% \pm 5,11$) (fig. 1). La terminología empleada, en ningún momento hace referencia al número de cromosomas, cuyo conteo no se realiza con estas técnicas, sino que los términos euploide o aneuploide hacen referencia a los tumores con un número de células cuyo contenido en ADN es normal o anormal, respectivamente, estimado por los histogramas de frecuencias.

Hemos aceptado como tumores euploides (también llamados diploides en la literatura), aquéllos que presentan un histograma de frecuencias con una población celular 2c (correspondientes a fases G₀/G₁ del ciclo celular) superior al 50%. Sin embargo, también hemos aceptado como euploide otro grupo de tumores con una población celular 2c, que supera el 40%, que se acompaña de otra menos acusada 3c, a semejanza de algunos controles y que podrían corresponder a células en síntesis (fig. 2). El índice de ADN en estos tumores euploides es inferior a 1,5, aceptando como índice de ADN la relación entre la media del contenido de ADN de las células tumorales y la de las células de los controles (14). La aneuploidia se establece en aquellos tumores donde se encuentran dos o más poblaciones celulares bien definidas, con un índice de ADN superior a 1,5 (14). Al igual que otros autores (5, 6), aceptamos como aneuploides aquellos tumores cuya columna de histograma correspondiente a 2c sea de inferior cuantía a la predominante (fig. 3), lo que denota varias *stem-lines* celulares, siendo la correspondiente a 2c, la que consideramos más cercana a la normalidad no tumoral.

La incidencia de aneuploidía/euploidía parece ser similar en los tumores de colon y en los de recto (8, 15), por lo que, en nuestra serie los consideramos juntos.

Dado el corto período de seguimiento, ha parecido oportuno estudiar la relación entre la ploidía tumoral y número de pacientes libres de recidiva (supervivencia libre de enfermedad). De este estudio se han excluido las muertes postoperatorias (5) y los pacientes perdidos.

Estudio estadístico

Para evitar dispersión de datos, hemos reunido como euploides los tipos I y II, y como aneuploides los tipos III-IV-V.

Se ha estudiado la posible relación entre los tipos de ploidía (euploides/aneuploides) y la edad, sexo, grado de diferenciación histológica, localización (derecho/izquierdo) y estadios de Dukes (A, B, C, D) unificando, también para evitar dispersión de datos, los estadios B₁ y B₂ en B y C₁ y C₂ en C.

La relación entre la ploidía y los datos clínicos recogidos en el protocolo se estableció, bien mediante el test de X² (parámetros cualitativos) o bien mediante comparaciones de medias (valores cuantitativos).

Las curvas de supervivencia actuarial (libre de recidiva) se han estudiado mediante la prueba de Kaplan-Meyer y Mantel-Haenzsel.

RESULTADOS

Cincuenta y ocho pacientes eran varones (55,23%) y 47 mujeres (44,79%). La edad media se ha situado en 67 años (rango: 38-87 años). De los 106 tumores estudiados, las localizaciones izquierdas y bajas fueron las más frecuentes, distribuyéndose como sigue: 21 casos de colon derecho frente a 85 de afectación izquierda, de los cuales 32 corresponden a recto, 31 a sigma, 17 a descendente y transversal izq. y 5 a recto/sigma.

El grado de diferenciación histológica se obtuvo con certeza en 101 casos, no siendo posible en 5 ocasiones por falta de concreción en el informe anatomopatológico. Así, 28 casos (27,72%) corresponden a G1 (bien diferenciado); 36 (35,64%) a G2 (moderadamente diferenciado) y 37 (36,63%) a G3 (indiferenciado).

En cuanto al diagnóstico histopatológico, noventa y nueve casos fueron adenocarcinomas, 6 de la variedad coloidal y 1 resultó ser un gran adenoma veloso con degeneración carcinomatosa en su base.

Los pacientes, de acuerdo con la clasificación de Dukes se distribuyeron como sigue: estadio A, 9 (8,49%); estadio B₁, 14 (13,20%); estadio B₂, 28 (26,41%); estadio C₁, 14 (13,20%); estadio C₂, 20 (18,86%) y estadio D, 21 (19,81%).

Dada la variabilidad tumoral, y según los criterios expuestos en el apartado de Material y Métodos, describimos en los tumores euploides, dos tipos de histogramas con diferentes poblaciones celulares, constituyendo lo que hemos establecido como tumores tipo I y tipo II (fig. 2). Del mismo modo, hemos podido observar tres variantes en los histogramas considerados como aneuploides: tipo III, con un predominio en

3c: tipo IV, con un predominio en 4c; y tipo V con varios picos (2c, 4c, 6c...), sin predominio claro de ninguno (fig. 3). Siguiendo estos planteamientos, ya comentados para el estudio del contenido de ADN nuclear, hemos hallado 48 (45,28%) tumores euploides y 58 (54,71%) aneuploides, distribuidos según se detalla en la tabla I.

Estudiando las posibles relaciones entre el contenido de ADN y parámetros clínicos (edad, sexo, tamaño del tumor y determinación del CEA), no hemos encontrado ninguna relación con significación estadística. Aunque hay un mayor número de tumores de localización izquierda que son de tipo aneuploide, respecto de los del lado derecho, esta diferencia no alcanza significación estadística con la prueba de X² (tabla II).

En cambio, sí existe relación entre el grado de diferenciación histológica y el contenido de ADN tumoral (X²=19,74; p<0,001). En primer lugar, llama la atención que la mayor parte de los tumores bien diferenciados histológicamente son euploides, siendo muy raros los aneuploides (10,4%). En cambio, tanto en los tumores G2 como en los G3 se observa un notable incremento de frecuencia de los tumores aneuploides, que vienen a ser un 66% del total de cada grupo (tabla III).

La relación que se aprecia entre los estadios de Dukes y el contenido en ADN de los tumores estudiados es también estadísticamente significativa (tabla IV). Así, se observan un claro predominio de los tumores euploides en los estadios A (77,77%) y B (71,43%), frente a la mayor frecuencia de los aneuploides en los estadios C (76,47%) y D (85,71%). Cuando se estudian separadamente los estadios B₁/B₂ o C₁/C₂, los resultados no resultan fiables por número insuficiente de pacientes.

Estas dos observaciones parecen apoyar la idea de que las características de la ploidía de los tumores colorrectales, puede tener valor pronóstico. De hecho, estudiando las curvas de supervivencia, a pesar de que el tiempo de control postoperatorio tan sólo alcanza 36 meses en el paciente más antiguo, se adivina un mayor intervalo libre de enfermedad para los enfermos cuyos tumores son euploides (fig. 4).

DISCUSION

Aspectos metodológicos

La investigación del ADN tumoral con citometría estática (CE) es poco frecuente, prefiriéndose, las más de las veces, la citometría de flujo. Sin embargo, la CE presenta claras ven-

| Grado de diferenciación | Euploides | Aneuploides | Total |
|-------------------------|-----------|-------------|-------|
| G1 | 23 | 5 | 28 |
| G2 | 12 | 24 | 36 |
| G3 | 12 | 25 | 37 |
| TOTAL | 47 | 54 | 101 |

Estudio de X² = 19,74. p < 0,001.

| Estadios de Dukes | Euploides | Aneuploides | Total |
|-------------------|-----------|-------------|-------|
| A | 7 (78%) | 2 | 9 |
| B | 30 (71%) | 12 | 42 |
| C | 8 | 26 (77%) | 34 |
| D | 3 | 18 (85%) | 21 |
| TOTAL | 48 | 58 | 106 |

Estudio de X² = 30,0599. p < 0,001.

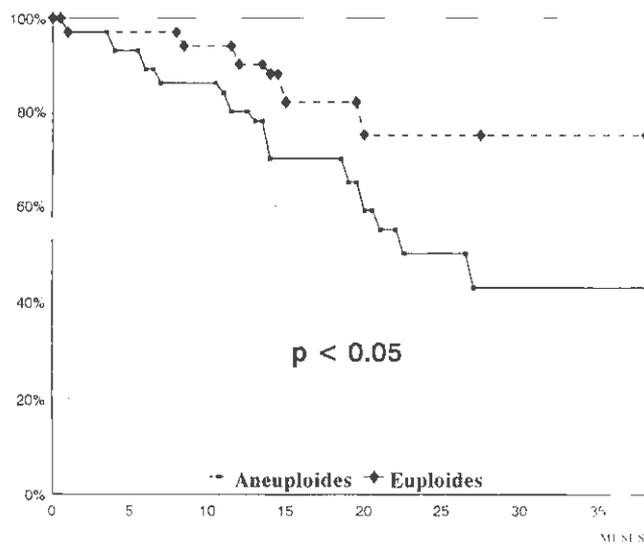


FIG. 4.—Curvas de intervalo libre de enfermedad, de acuerdo con el método de Kaplan-Meier. Según la prueba de Mantel-Haenszel el coeficiente de relación es de 2,0088, con una $p < 0,05$.

tajas. Según Doran (11), permite seleccionar las células tumorales, evitando así la contaminación con poblaciones celulares no malignas; además, pueden reconocerse pequeños picos aneuploides, que son irreconocibles con CF; por otra parte, al utilizarse secciones histológicas, la arquitectura del tejido queda preservada; y, por último, se evita el problema de distinguir los «dobletes» (dos núcleos adherentes y registrados como un solo núcleo en CF) de las células en fase G₂/M del ciclo celular. Quizá sean éstas, las razones por las que en los últimos años han aparecido varios trabajos que emplean la CE en el estudio de tumores, y no sólo colorrectales (11, 17-26). Sin embargo, hay que reconocer que la citometría estática es un proceso lento y repetitivo, que exige una atención constante a los oculares del microscopio y consume una media de 60-70 minutos en cada sección histológica medida.

No existen, en la literatura consultada, patrones uniformes que definan los modelos de histogramas correspondientes a tumores colorrectales. Emblad (16) admite tres tipos de histogramas (Aneuploide-Diploide-casi diploides) tomando como modelos, las curvas de ploidía obtenidas con citometría de flujo. Maturri (17) acepta como modelos, los tipos descritos por Haraguchi (23) para el carcinoma gástrico. Albe y cols. (5) describen también tres tipos (Diploide-Diploide con S-alta y Aneuploide) siguiendo los criterios de la *Conference on Analytical Cytology and Cytometry IX* y del *VI International Symposium on Flow Cytometry* (14), también basados en citometría de flujo. Recientemente Bottger (6), con una metodología similar a la nuestra, describe tres modelos (Diploide, Hipotriploide e Hipertriploide), que coinciden, curiosamente, con los mismos patrones morfológicos comunicados por los mismos autores para el cáncer escamoso de esófago (26).

De la observación reiterada de los histogramas obtenidos en este trabajo, hemos podido establecer varios tipos, que se acercan a los descritos por Albe y cols. (5). Como este autor, también hemos encontrado dos tipos de euploides (tipo I y tipo II). En cambio, hemos hallado una gran diversidad de

morfología en los aneuploides, que hemos agrupado en tres tipos cuyo aspecto es muy similar al que Yonemura (19) describe para los tumores gástricos. No obstante, aunque hay claros ejemplos del tipo V entre nuestros tumores, es probable que se traten de formas intermedias entre los tipos III y IV. Esta gran diversidad observada puede deberse a las variaciones y aberraciones cromosómicas de los tumores (7, 27) y a la heterogeneidad de las poblaciones celulares generadas en el tumor (15, 28). Hiddeman (29) considera que estas células aneuploides, con una relación cercana al 2/1 en su contenido de ADN, están próximas a dar lugar a una segunda estirpe celular, doblando su propio ADN (endomitosis).

Hemos observado, que algunos controles tienen poblaciones celulares 3c sorprendentemente numerosas, sin que se deba a la existencia de displasia tisular. Por esta razón, algunos de los tumores que hemos etiquetado como euploides con 3c alta (tipo II) podrían haber sido etiquetados como aneuploides si no hubiéramos elegido como controles las células del epitelio sano, origen de los tumores de estudio. Es posible, que la explicación a este hecho radique en que la mucosa intestinal es un epitelio muy activo, habiendo sido observado este mismo fenómeno por Staiano-Coico y cols. (30). Aunque podrían usarse como controles los linfocitos (11) y eritrocitos de pollo o de peces, la célula ideal es la célula euploide del mismo tejido, a ser posible del mismo individuo (14).

Relaciones ploidía/parámetros de estudio

La proporción de tumores aneuploides en nuestra serie entra dentro de la amplia variabilidad de resultados de la mayoría de los autores, cuyos porcentajes oscilan entre el 35% (31) y el 76% (32), con una media del 58%, usando citometría de flujo. Con citometría estática, Maturri (17) y Emblad (16) obtienen un 76% y 75%, respectivamente, mientras que Albe (5) sólo encuentra un 58%.

Algunos estudios muestran una tendencia a presentar un mayor número de aneuploides en estadios de Dukes avanzados (33-39), como también lo objetivamos en este trabajo. En cambio, otros estudios no hallan esta relación (28, 31, 40-43). Sin embargo, un análisis combinado (9) de varios estudios, manifiesta una ligera tendencia a encontrar una mayor frecuencia de tumores aneuploides en estadios avanzados. Kokal y cols. (36) muestran que el nivel de ploidía tiene una mayor significación que los estadios de Dukes, y proponen convertirlo en un indicador pronóstico independiente del estadiaje. Tales discrepancias en los resultados radican en la disparidad de las técnicas empleadas, y en que no todos los autores incluyen el estadio D en sus series; o bien, como nosotros, reúnen en un solo grupo los tumores en C₁-C₂ y en otro grupo, los tumores en B₁-B₂ por razones de muestreo estadístico.

Las curvas de intervalo libre de enfermedad, muestran, en la mayoría de los estudios, un hecho claro: los euploides presentan una ventaja sustancial sobre los aneuploides, incluso en períodos tan cortos como 2 ó 3 años (35, 36), ventaja que se mantiene durante 15 años (44) al hacer estudios retrospectivos.

Jones (45) afirma, que la ploidía indica una respuesta a la radioterapia, siendo un factor de predicción importante en la posterior recurrencia tumoral, mientras que los estadios de Dukes no lo son. No hemos estudiado en esta serie la supervivencia según estadiaje de Dukes y ploidía, ya que nos parece que ha transcurrido poco tiempo de evolución para la mayor parte de pacientes; y, además, porque se produciría una dispersión de casos que afectaría a la validez estadística. Sin embargo, hemos observado que la ausencia de recidivas de todos los tumores en relación con su ploidía es mayor en los euploides que en los aneuploides, aunque esta afirmación la realizamos con toda la reserva inherente al poco tiempo transcurrido.

Si la aneuploidía de los tumores colorrectales demuestra una menor probabilidad de supervivencia y el grado de diferenciación histológica también indica un peor pronóstico (9), puede pensarse, que ambos parámetros están relacionados. Sin embargo, no está del todo probado que tal relación exista. Aunque otras series (17, 36), además de la nuestra, hallan una relación estadísticamente significativa, otros muchos autores (28, 33, 40-42, 44, 46) no encuentran tal significación. Observamos, que hay diferencias de metodología entre las series que podrían condicionar tal falta de coincidencia. Tales discordancias las hemos encontrado en el número escaso de casos, y sobre todo, en la consideración de la diferenciación en dos, tres grados o cuatro grados, según los distintos criterios de los laboratorios anatomopatológicos, que no se atienen a una clasificación única, como podría ser la sugerida por el American Joint Committee on Cancer (47).

Aunque algunos autores han observado una mayor frecuencia de tumores aneuploides en tumores de localizaciones distales (no sólo del recto) (5, 34), en nuestros pacientes, a pesar de existir una clara diferencia entre ambas localizaciones, ésta no parece alcanzar una significación estadística.

Nos parece que, en general, todas estas discrepancias de resultados existentes entre los distintos investigadores estriban más en la diversidad de metodología, que en el genio biológico de los propios tumores. Si bien es también posible que, como ocurre en los tumores gástricos (20), existan en el mismo tumor regiones con diferente ploidía y que al medir el contenido de sólo una de esas regiones, cambien totalmente los resultados de una a otra investigación.

CONCLUSIONES

De nuestro trabajo podemos afirmar:

1. La aneuploidía se incrementa en estadios avanzados de la enfermedad (Dukes C y D).
2. La aneuploidía, en los tumores estudiados, se presenta con mayor frecuencia en los más indiferenciados.
3. En nuestra serie no hay relación entre la ploidía y la edad, sexo, tamaño del tumor y el CEA.
4. A pesar del corto seguimiento clínico, hemos observado una tendencia en los euploides a expresar un mayor intervalo libre de enfermedad.
5. Quedan aún puntos oscuros respecto del valor pronóstico que pueda tener el estudio del ADN nuclear en los tu-

tores colorrectales. Para ser aclarados, se precisan nuevas investigaciones que contemplen protocolos unificados de medición del ADN (n.º de células medidas, áreas de tumor investigadas, etc.), bien se empleen técnicas de CF o de CE, así como criterios coincidentes de interpretación de los histogramas.

Correspondencia:

Fco. Javier Díaz Aguirregoitia
C/ Itxas-ondo, 1 - 1.º izqda.
48990 Algorta-Getxo

BIBLIOGRAFIA

1. Comisión de Las Sociedades Oncológicas para la Planificación Oncológica en España. Aproximación a la epidemiología del CA en España. En *Libro Blanco de la Oncología en España*, Ed. Jims, Barcelona, 1988; 43.
2. Astler VB y Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-851.
3. Gundersson LL y Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second symptomatic look) following «curative surgery» for adenocarcinoma of the rectum. Clinical pathological correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292.
4. Jaas IR, Love SB y Northover JMA. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987; June 6 (i): 1303-1306.
5. Albe X, Vassilakos P, Helfer-Guarnori K et al. Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. A prospective study using image cytometry. *Cancer* 1990; 66: 1168-1175.
6. Böttger TC, Gabbert HE, Stöckle M et al. DNA image cytometry: a prognostic tool in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 436-443.
7. Caspersson T, Auer G, Fallenius A et al. Cytochemical changes in the nucleus during tumour development. *Histochemical Journal* 1983; 15: 337-362.
8. Ellis CN, Burnette JJ, Sedlak R et al. Prognostic applications of DNA analysis in solid malignant lesions in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 329-342.
9. Dean PHA y Vernava AM. Flow cytometric analysis of DNA content in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 95-102.
10. Gomez Alonso A, Garcia J y Orfao De Matos A. El análisis del ADN mediante citometría de flujo en la patología colorrectal maligna. *Cir Esp* 1991; 50: 132-136.
11. Dorman A, Graham D, Curran B et al. Ploidy of smooth muscle tumours: retrospective analysis study of formalin fixed, paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol* 1990; 43: 465-468.
12. Caspersson T. Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerne. *Skand Arch Physiol* 1936; 73 (Suppl 8): 36.
13. Bartels PH. Numerical evaluation of the cytology data. I. Description of profiles. *Analytical Quantitative Cytology* 1979; 4: 20-28.
14. Hiddemann W, Schumann J, Andreef M et al. Convention on Nomenclature for DNA Cytometry. *Cytometry* 1984; 5: 445-446.

15. Scott NA, Grandje P, Weiland LH et al. Flow cytometry DNA patterns from colorectal cancer. How reproducible are they? *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 331-337.
16. Emblad P, Glimelius B, Bengtsson A et al. The prognostic significance of DNA content in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 453-458.
17. Maturri L, Biondo B, Uggeri F et al. Densitometric evaluation of DNA content in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 893-896.
18. Korenaga D, Okamura T, Saito A et al. DNA ploidy is closely linked to tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in clinical gastric cancer. *Cancer* 1988; 62: 309-313.
19. Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T et al. Correlation of DNA ploidy and clinical outcome in Borrmann Type 4 Gastric carcinoma. *J Sur Oncol* 1989; 42: 1-4.
20. Sugihara H, Hattori T, Fujita S et al. Regional ploidy variations in signet ring cell carcinomas of the stomach. *Cancer* 1990; 65: 122-129.
21. Stöckle M, Störkel S, Mielke R et al. Characterization of conservatively resected renal tumors using automated image analysis DNA cytometry. *Cancer* 1991; 68: 1926-1931.
22. Korenaga D, Saito A, Baba H et al. Cytophotometrically determined DNA content, mitotic activity, and lymph node metastasis in clinical gastric cancer. *Surgery* 1990; 107: 262-267.
23. Haraguchi M, Okamura T, Korenaga D et al. Heterogeneity of DNA ploidy in patients with undifferentiated carcinomas of the stomach. *Cancer* 1987; 59: 922-924.
24. Maturri L, Biondo B y Lavezzi AM. Significato clinico del contenuto nucleare in DNA nei tumori gastrici umani. *Minerva Chir* 1991; 46: 653-660.
25. Tsiolulias G, Muto T, Kubota Y et al. DNA ploidy pattern in rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 31-36.
26. Böttger T, Störkel S, Stöckle M et al. DNA image Cytometry. A prognostic tool in Squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991; 67: 2290-2294.
27. Friedlander M, Hedley D y Taylor IW. Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours. *J Clin Pathol* 1984; 37: 961-974.
28. Quirke P, Dyson JED, Dixon MF et al. Heterogeneity of colorectal adenocarcinomas evaluated by flow cytometry and histopathology. *Br J Cancer* 1985; 51: 99-106.
29. Hiddeman W, Von Bassewitz DB, Kleinmeyer HJ et al. DNA stemline heterogeneity in colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 258-263.
30. Staiano-Coico L, Wong R, Ngoi SS et al. DNA content of rectal scrapings from individuals at low and high risk for the development of colorectal cancer. *Cancer* 1989; 64: 2579-2584.
31. Durrant L, Robins RA, Armitage N et al. Association of antigen expression and DNA ploidy in human colorectal tumors. *Cancer Res* 1986; 46: 3543-3549.
32. Remvikos Y, Muleris M, Vieth P et al. DNA content and genetic evolution of human colorectal adenocarcinoma. A study flow cytometry and cytogenetic analysis. *Int J Cancer* 1988; 42: 539-543.
34. Kokal W, Sheibani K, Terz J et al. Tumor DNA content in the prognosis of colorectal carcinoma. *JAMA* 1986; 255: 3123-3158.
35. Jones DJ, Moore M y Schofield PF. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer: a prospective flow cytometric study. *Br J Sur* 1988; 75: 28-33.
36. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani K et al. Tumor DNA content in resectable, primary colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1989; 209: 188-193.
37. Forslund G, Cedermark B, Ohman U et al. The significance of DNA distribution pattern in rectal carcinoma. A preliminary study. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 579-584.
38. Wiggers T, Arends IW, Schutte B et al. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer* 1988; 61: 386-395.
39. Jass JR, Mukawa K, Goh HS et al. Clinical importance of DNA content in rectal cancer measured by flow cytometry. *J Clin Pathol* 1989; 42: 254-259.
40. Armitage NCM, Ballantyne KC, Sheffield JP et al. A prospective evaluation of the effect of tumor cell DNA content on recurrence in colorectal cancer. *Cancer* 1991; 67: 2599-2604.
41. Hood DL, Petras RE, Edinger M et al. Deoxyribonucleic acid ploidy and cell analysis of colorectal carcinoma by flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 615-620.
42. García J, Muñoz de la Espada IB, Orfao de Matos A et al. Correlación clínico-biológica y características del ADN en 74 pacientes con cancer colorrectal (Citometría de flujo de piezas en fresco). *Cir Esp* 1992; 51: 16-20.
43. Temple WJ, Sugarbaker EV, Thornwaite JT et al. Correlation of cell cycle analysis with Duke's staging in colon cancer patients. *J Surg Res* 1980; 28: 314-318.
44. Scott NA, Rainwater LM, Wiegand HS et al. The relative prognostic value of flow cytometric DNA analysis in conventional clinicopathological criteria in patients with operable rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 513-520.
45. Jones DJ, Zalondik KJ, James RD et al. Local recurrence after preoperative radiotherapy and surgery in rectal cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 1172-1175.
46. Wolley RC, Schreiber K, Koss LG et al. DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to clinical behavior. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 15-22.
47. Bears OH, Henson DE, Hutter RVP y Myers MH. Manual of Staging of cancer. Third edition. J B Lippincott Co. Philadelphia, 1988.

Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgica.
Hospital Universitario.
Granada.

Cirugía mínimamente agresiva en el cáncer de colon avanzado

Rosell Pradas, J.*; Astruc Hoffmann, A.**; Ruiz de Adana, A.**; y Vara Thorbeck, R.***

SUMMARY

We evaluated minimally aggressive surgery in the treatment of metastatic cancer of the colon in 6 patients: 2 females and 4 males, with an average age of 71.8. Preoperative studies showed cancer of the colon (right colon=4; sigmoid colon=2) with multiple hepatic metastasis. In all cases laparoscopic mobilization and extracorporeal resection with end-to-end anastomosis was performed employing a biofragmentable anastomotic ring. In two patients laparoscopy discovered peritoneal carcinomatosis. One patient was operated using conventional surgery. Intestinal segments with an average length of 21.3 cm were removed, with a mean of 13.5 lymph-nodes per patient, 70.3% of which had metastasis. Eleven of the 12 resection lines were tumor-free (91.6%). Hospital stay averaged 7.8 days, and mean survival has been 4.5 months. Only two patients, those with peritoneal carcinomatosis, had post-operative complications. If an appropriate patient selection is followed: cancer of the colon with hepatic metastasis and no peritoneal spread, laparoscopic surgery is a reliable and effective treatment for advanced cancer of the colon.

KEY WORDS: Peritoneoscopy, colonic neoplasms.

Rosell Pradas, J.; Astruc Hoffmann, A.; Ruiz de Adana, A., y Vara Thorbeck, R. Minimally aggressive surgery for advanced cancer of the colon. Rev Esp Enf Digest, 1993, 83, 429-433.

RESUMEN

Valoramos las posibilidades de la cirugía mínimamente agresiva en el tratamiento quirúrgico del cáncer de colon metastásico en 6 pacientes. 2 mujeres y 4 varones con una edad media de 71.8 años, con diagnóstico preoperatorio de cáncer de colon (colon derecho=4 y sigma=2) con metástasis hepáticas múltiples. En todos se realizó la disección y movilización del tumor mediante laparoscopia para, a través de una minilaparotomía, realizar la resección y anastomosis, mediante un anillo bifragmentable, extracorpóreas.

* Profesor asociado.

** Residente.

*** Catedrático.

En dos pacientes (33.3%) la evaluación laparoscópica inicial aumentó el grado de extensión neoplásica sospechada. En un caso (16.6%) fue necesaria la reconversión a cirugía convencional. Se extirparon segmentos intestinales de una longitud media de 21.3 cm con un promedio de 13.5 adenopatías por enfermo, de las que el 70.3% eran metastásicas. Once de los 12 bordes de resección analizados estaban libres de tumor (91.6%). La estancia media fue de 7.8 días y la supervivencia, hasta el momento, de 4.5 meses. La morbimortalidad sólo se observó en los 2 casos con carcinomatosis peritoneal.

Si la selección de los pacientes es correcta: cáncer de colon con metástasis hepáticas y ausencia de diseminación peritoneal, la cirugía laparoscópica es fiable y segura en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon avanzado.

PALABRAS CLAVE: Laparoscopia, cáncer de colon.

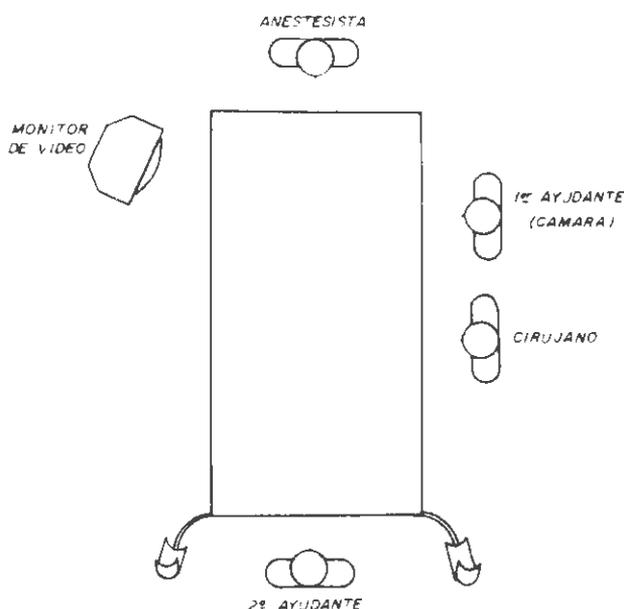


FIG. 1. Situación del equipo quirúrgico en caso de hemicolectomía derecha. Para la resección de sigma el cirujano y el primer ayudante cambian de lado.

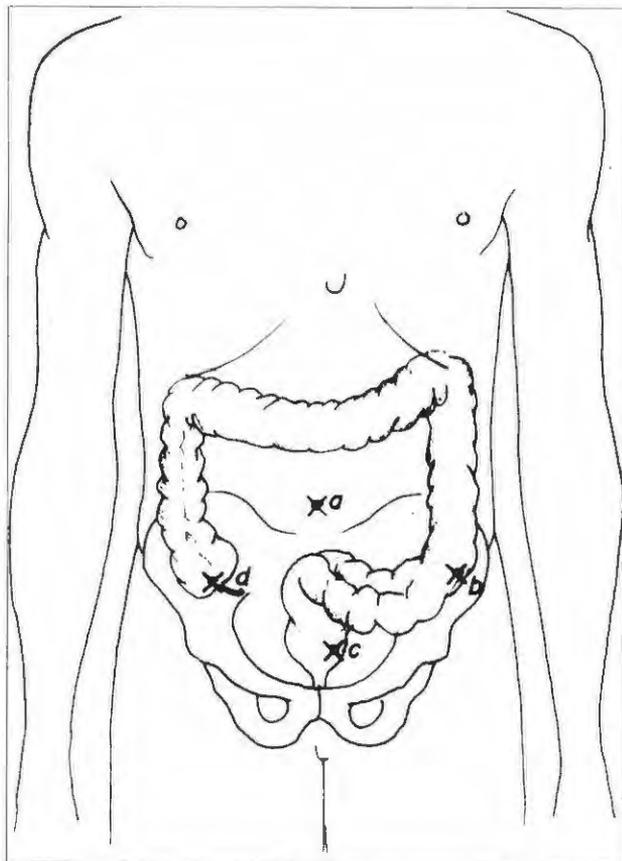


FIG. 2.—Puntos de inserción de los trócares: (a) supraumbilical (cámara de vídeo), (b) primer ayudante (pinzas tractoras), (c) cirujano (canal de trabajo) y (d) segundo ayudante (pinzas tractoras).

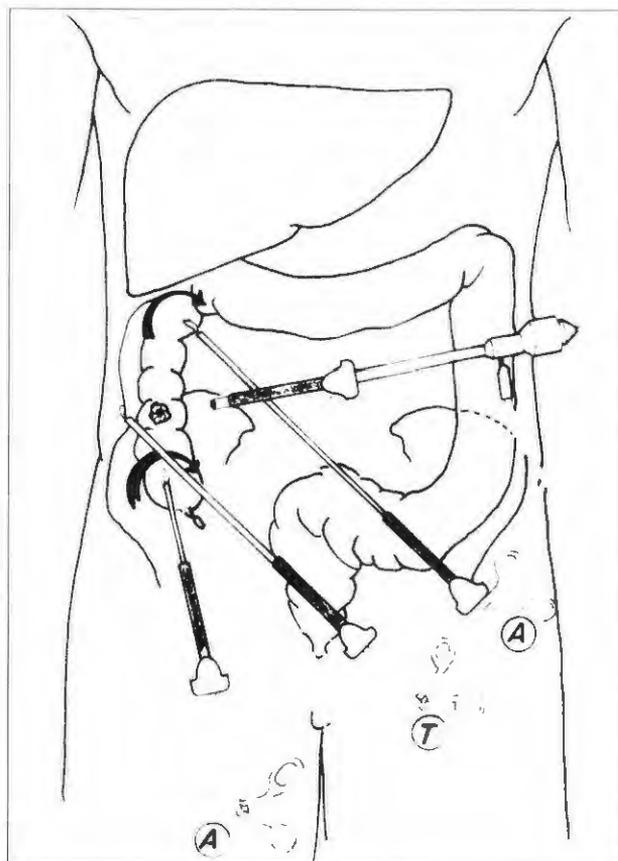


FIG. 3.—Disección y movilización laparoscópica del ciego y colon derecho: (T) canal de trabajo del cirujano y (A) canales de tracción de los ayudantes.

INTRODUCCION

Hace más de cinco años desde que Dubois realizó, en Francia, la primera colecistectomía laparoscópica (1). Desde entonces, gracias a las mejores técnicas y al interés que esta vía de abordaje ha despertado tanto en los cirujanos como en los pacientes, el proceder se ha generalizado, realizándose en multitud de servicios quirúrgicos (2).

La principal ventaja de la colecistectomía laparoscópica no es otra que la de originar una mínima reacción endocrino-metabólica postagresión. El curso postoperatorio transcurre casi sin dolor, sin íleo paralítico y, si no surgen complicaciones, el paciente puede ser dado de alta en 24-48 horas, lo que evidentemente redundará en una drástica disminución de los costes hospitalarios (2, 3).

Dados los buenos resultados obtenidos en cirugía biliar, las técnicas laparoscópicas han extendido su campo de acción al tratamiento quirúrgico de innumerables afecciones: apendicectomías (4, 5), linfadenectomías (6), herniorrafias (7), cirugía gastro-intestinal (8-10), esplenectomías (11), cirugía torácica (12), etc.

El presente trabajo tiene por objeto presentar nuestro proceder operatorio y los resultados iniciales obtenidos en pa-

cientes con cáncer metastásico de colon. El objetivo de la intervención, al existir metástasis hepáticas múltiples, no es, por supuesto, curativo sino paliativo: extirpación del tumor primario con reducción de la masa tumoral y, sobre todo, prevención de las complicaciones que aparecen en la historia natural de la enfermedad (obstrucción, hemorragia, perforación), intentando minimizar la agresión quirúrgica, con objeto de que el paciente pueda seguir precozmente tratamientos quimioterápicos coadyuvantes, proporcionándole una mejor calidad de vida a lo largo de su supervivencia.

PACIENTES Y METODOS

Entre junio y noviembre de 1992 hemos intervenido a 6 enfermos, 2 mujeres y 4 varones con una edad media de 71,8 años (límites: 57-82), afectados de adenocarcinoma de colon (ciego n=3, colon derecho n=1 y sigma n=2), con metástasis hepáticas múltiples en el estudio preoperatorio de extensión. En todos se intentó realizar una disección y movilización laparoscópica del segmento cólico y mesocolon en el que asentaba la tumoración, realizando ulteriormente, a través de una mini-laparotomía (5-10 cm), la resección y anastomosis extracorpórea.

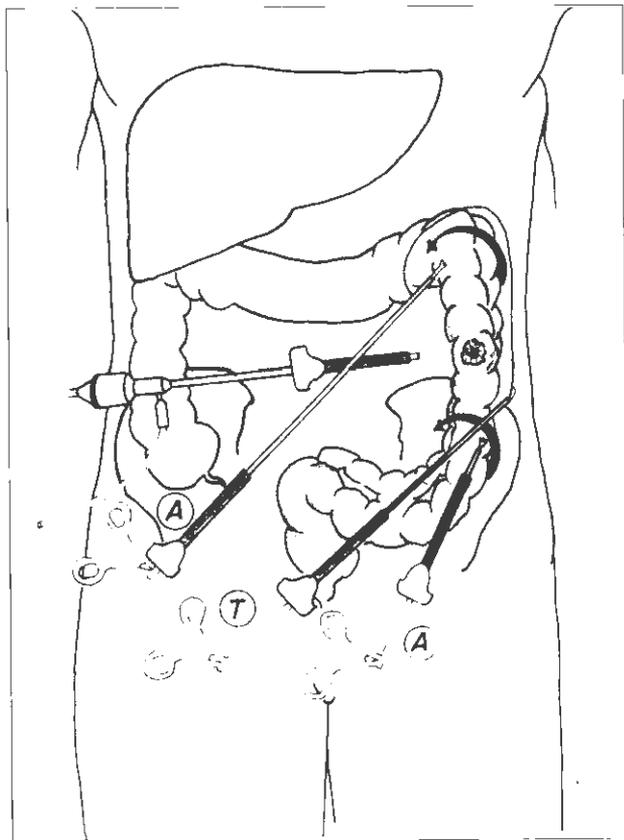


FIG. 4.—Disección y movilización laparoscópica del colon sigmoide e izquierdo: (T) canal de trabajo del cirujano y (A) canales de tracción de los ayudantes.

En dos casos, en los que la neoplasia se localizaba en colon sigmoide se recurrió, mediante fibrocolonoscopia previa, al tatuado de la tumoración con azul de metileno para facilitar su identificación durante la peritoneoscopia (13). En todos los enfermos, la preparación del colon se realizó mediante lavados anterógrados con polietilenglicol. La antibioticoprofilaxis con cefoxitina sódica y la prevención tromboembólica con heparina de bajo peso molecular completaron las medidas perioperatorias.

Técnica quirúrgica

Básicamente, realizamos la descrita (figs. 1, 2, 3, y 4) por

Cooperman y Zucker (13), en la que hemos realizado las siguientes variaciones:

1. Introducción de un trócar de punta roma de 10 mm (Ethicon Endocirugía) a nivel supraumbilical, mediante la técnica abierta de Hasson, en lugar de la tradicional aguja de Verres para realizar el neumoperitoneo.
2. Tracción del colon, por encima y debajo de la tumoración para facilitar su movilización, mediante pinzas Endo-Babcock (Autosuture España) en vez de las convencionales de endocirugía.
3. Movilizado ampliamente el segmento colónico afecto, exteriorización del mismo y resección extracorpórea con anastomosis término-terminal mediante el anillo de Valtrac (B. Braum Dexon) que sellamos con Tissucol (Immuno).

Las piezas operatorias, tras determinar en fresco su longitud, fueron remitidas al patólogo para identificar el tipo histológico del tumor, valorar la extensión loco-regional de la enfermedad y analizar los bordes de resección. Los pacientes recibieron nutrición parenteral periférica hasta 24 horas después de la expulsión de gases. Se valoraron las necesidades transfusionales perioperatorias y las complicaciones aparecidas tras la cirugía.

La quimioterapia (Fluoruracilo y Cisplatino) se inició precozmente en los casos sin diseminación peritoneal. Los pacientes fueron controlados radiológicamente en el curso postoperatorio para objetivar la desaparición del dispositivo biodegradable de anastomosis. Se ha efectuado un seguimiento clínico en régimen ambulatorio para valorar la supervivencia global y, mediante fibrocolonoscopia, la recidiva endoluminal.

RESULTADOS

Los datos generales, las características clínicas y el estudio de extensión tanto preoperatorio como laparoscópico se describen en la tabla I. Cabe destacar, que en 2 de los 6 casos (núms. 3 y 6) la valoración laparoscópica inicial permitió detectar la presencia de carcinomatosis peritoneal no sospechada en las exploraciones clínicas y complementarias realizadas antes de la cirugía.

La duración e incidencias de la intervención, el tamaño de las piezas extirpadas y los hallazgos histopatológicos se recopilan en la tabla II. El tiempo medio operatorio fue de 180 minutos. Sólo en un caso fue necesaria la reconversión a ci-

| N.º | Edad | Sexo | Localización | Extensión preoperat. | Extensión laparosc. |
|-----|------|------|------------------|----------------------|------------------------|
| 1 | 82 | V | Sigma | M.H.M. | Igual |
| 2 | 57 | V | Ciego | M.H.M. | Igual |
| 3 | 61 | V | Sigma (palpable) | M.H.M. | Igual+carc. peritoneal |
| 4 | 79 | M | Colon der. | M.H.M. | Igual |
| 5 | 69 | V | Ciego | M.H.M. | Igual |
| 6 | 82 | H | Ciego (palpable) | M.H.M. | Igual+carc. peritoneal |

M.H.M.: metástasis hepáticas múltiples. Carc. peritoneal: carcinoma peritoneal.

TABLA II
Cirugía e histopatología

| N.º | Tiempo cirugía | Transf/reconv | Tamaño pieza | Diag. A/P | Ganglios (n.º+/n.º) | Bordes resecc |
|-----|----------------|---------------|--------------|-----------|---------------------|---------------|
| 1 | 190' | No/No | 19 cm | AMD | 19/19 | —/— |
| 2 | 160' | No/No | 21 cm | ABD | 2/9 | —/— |
| 3 | 230' | Sí/Sí | 19 cm | AMD | 5/6 | —/— |
| 4 | 120' | No/No | 26 cm | AMD | 6/15 | —/— |
| 5 | 170' | No/No | 22 cm | ABD | 12/18 | —/— |
| 6 | 210' | No/No | 21 cm | APD | 13/14 | +/- |

Transf/reconv: transfusión perioperatoria/reconversión por laparotomía. ABD: adenocarcinoma bien diferenciado. AMD: adenocarcinoma moderadamente diferenciado. APD: adenocarcinoma mucosecretor pobremente diferenciado.

rugía convencional, precisando este paciente de reposición sanguínea perioperatoria. Se extirpó un promedio de 13,5 adenopatías por enfermo de las que el 70,3% (57 de 81) eran metastásicas; sólo 1 de los 12 bordes de resección analizados (8,3%), que correspondía a uno de los casos de carcinomatosis, presentaba infiltración tumoral submucosa.

La evolución postoperatoria precoz y tardía se ilustran en la tabla III. Una paciente presentó un absceso de pared por *E. cloacae* y otro falleció a los doce días por fallo multisistémico tras un fracaso hepato-renal, ambos casos corresponden a enfermos con carcinomatosis peritoneal. No existió íleo postoperatorio, restableciéndose la expulsión de gases dentro de las 24-48 horas, y la de heces entre el 2.º y 5.º día tras la cirugía. La estancia media postoperatoria de los pacientes sin carcinomatosis fue de 6 días y de 7,8 días para el total de los supervivientes. En 4 de los 6 pacientes se instauró precozmente (entre el 8.º y 10.º día tras la intervención) el tratamiento quimioterápico coadyuvante. Los anillos biodegradables de anastomosis desaparecieron radiológicamente entre el día 26.º y el 32.º tras la cirugía, en los 5 pacientes controlados. La supervivencia media es hasta ahora de 3,25 meses para el total de la muestra (n=6) y de 4,5 meses para los que no presentaban carcinomatosis peritoneal (n=4); en éstos, el control fibroendoscópico de la anastomosis ha sido satisfactorio.

DISCUSION

La posibilidad de una correcta y segura movilización del colon mediante técnicas laparoscópicas ha sido descrita recientemente en la literatura (13-16), al igual que otras opciones, que no implican la liberación del asa intestinal, sino la

simple colotomía con colorrafi posterior, para la extirpación de tumores benignos del intestino grueso (17).

La «inspección» laparoscópica permite reevaluar el estudio de extensión realizado preoperatoriamente. Esta valoración se salda, en uno de cada cuatro casos, con un incremento de la diseminación neoplásica en relación con la sospechada antes de la laparoscopia (18). En este estudio, partiendo de diagnósticos de extensión preoperatorios que objetivaban la presencia de metástasis hepáticas múltiples no tributarias de tratamiento quirúrgico (19), hemos encontrado durante la exploración laparoscópica inicial, la existencia de carcinomatosis peritoneal no objetivada preoperatoriamente en 2 de los 6 casos (33,3%).

La movilización laparoscópica del colon debe ser amplia, consiguiendo que el asa liberada y su meso sobrepasen la línea media (13). Las endopinzas de tipo Babcock facilitan la tracción ofreciendo menores posibilidades de desgarrar el asa que las convencionales. En el cáncer de colon derecho la movilización, se extiende desde el íleon terminal, hasta la visualización de la 2.ª rodilla duodenal. En los tumores de colon descendente y sigma, la disección abarca desde la reflexión sigmoidea inferior hasta identificar visualmente el polo inferior del bazo. En dos casos de nuestra serie, la manipulación endoscópica fue insuficiente (casos núms. 3 y 6). En un paciente (n.º 3) por la infiltración retroperitoneal y de la musculatura parietal y en otro (n.º 6) por afectación ganglionar masiva a nivel del mesocolon derecho. Sólo en el caso n.º 3 fue necesaria una reconversión (laparotomía transversa de 17 cm) para disecar el tumor primario.

Una vez ampliamente movilizado el segmento colónico afecto se exterioriza a través de una minilaparotomía, situada a nivel del trocar o canal de trabajo del cirujano. Realizamos,

TABLA III
Datos postoperatorios

| N.º | Gases/heces | Complic. postop. | Días post. | Quimioterapia | Supervivencia | Recidiva en anastomosis |
|-----|-------------|------------------|------------|---------------|---------------|-------------------------|
| 1 | 2.º/3.º | No | 6 | Sí-8.º | 6 meses | No: 3.º mes |
| 2 | 2.º/3.º | No | 7 | Sí-9.º | 5 meses | No: 3.º mes |
| 3 | 2.º/5.º | F.H.R. | — | No | 12 días | — |
| 4 | 1.º/3.º | No | 5 | Sí-8.º | 4 meses | No: 3.º mes |
| 5 | 1.º/2.º | No | 6 | Sí-10.º | 3 meses | No: 3.º mes |
| 6 | 2.º/4.º | A. pared | 15 | No | 1 mes | — |

Complic. postop.: complicaciones postoperatorias. Días post.: estancias postoperatorias. F.H.R.: fallo hepato-renal.

pues, el único tiempo «limpio-contaminado» de la intervención fuera de la cavidad abdominal. Si se opta por la exteriorización del asa frente a la anastomosis intracavitaria (16), las alternativas previstas para restablecer la continuidad intestinal, incluida la transanal para los tumores de sigma (16, 20), son las suturas convencionales y el autograpado (13). Nosotros, sin embargo, optamos desde el principio por la realización de la anastomosis término-terminal sobre un anillo biofragmentable, versión actual del antiguo botón de Murphy, por ser sencilla, rápida y segura (21). La mayor incidencia de hematomas serosos con este tipo de anastomosis se obvia mediante el sellado con fibrina (22), que hemos utilizado en todos los casos.

Como ocurre tras la colecistectomía laparoscópica (23), en la cirugía mínimamente agresiva del colon se restablece precozmente (24-43 horas) el tránsito intestinal. Hemos observado también, que las necesidades transfusionales, en este corto número de pacientes, fueron mínimas. El curso postoperatorio, que se asemejó al de una apendicectomía simple, fue muy satisfactorio en 4 casos (núms. 1, 2, 4 y 5) abandonando los enfermos el hospital antes del 7.º día postoperatorio, como refiere la literatura (16). Sólo los pacientes con enfermedad neoplásica diseminada en la cavidad peritoneal presentaron complicaciones, falleciendo uno de ellos por fallo multisistémico. En los otros 4 casos se inició precozmente el tratamiento quimioterápico paliativo que ha sido bien tolerado.

Parece, por tanto, que si la selección de los pacientes (afectación metastásica múltiple del hígado sin diseminación carcinomatosa peritoneal) es correcta, la cirugía mínimamente agresiva, con movilización laparoscópica y resección-anastomosis extracorpórea está justificada. La seguridad de una extirpación intestinal suficiente, la garantía de una anastomosis fiable, el mínimo trauma quirúrgico, la baja incidencia de transfusiones y complicaciones sépticas, el restablecimiento precoz del tránsito intestinal, la corta hospitalización, el retorno temprano a la actividad normal y la pronta instauración de terapias coadyuvantes, podrían incluso mejorar el pronóstico de estos pacientes cuya supervivencia tras la cirugía raramente supera los 5 meses (19).

Correspondencia:

J. Rosell Pradas
C/ Zahareña, 2
18012 Huétor Vega (Granada)

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois F, Icard P, Berthelo G y Levard H. Coelioscopic cholecystectomy: Preliminary report of 36 cases. *Ann Surg* 1990; 211: 60-63.
2. Vara Thorbeck C, García Caballero N, Gómez Gámez A y Toscano R. Colecistectomía laparoscópica. Nuestra experiencia en los primeros 50 casos. *Cir Esp* 1992; 51: 334-336.
3. Toscano Méndez R, Gómez Gámez A, Hermida Romero T, García Caballero M, Salvi Martínez M, Gutstein Feldman D, Sánchez de Badajoz E y Vara Thorbeck C. 100 casos de colecistectomías laparoscópicas. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82: 221-223.
4. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15: 59-64.
5. Schrieber J. Early experience with laparoscopic appendectomy in women. *Surg Endosc* 1987; 1: 211-216.
6. Vancaillie TG. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy. En: *Surgical Laparoscopy*, de Zucker KA. Quality Medical Publishing Inc. St Louis 1991; 241-261.
7. Ger R, Monroe K, Duvivier R y Mishrick A. Management of indirect inguinal hernia by laparoscopic closure of the neck of the sac. *Am J Surg* 1990; 159: 371-373.
8. Mouiel J y Katkhouda N. Laparoscopic truncal and selective vagotomy. En: *Surgical Laparoscopy*, de Zucker KA. Quality Medical publishing Inc. St Louis 1991; 263-279.
9. Mouret P, Francois Y, Vignal J, Bath X y Lombard-Platet R. Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 1992; 77: 1006.
10. Morris JB, Mullen JL, Yu JC y Rosario EF. Laproscopic-guided jejunostomy. *Surgery* 1992; 112: 96-99.
11. Caroll BJ, Phillips EH, Semet CJ, Fallas M y Morgenstern L. Laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 1992; 6: 183-185.
12. Inderbitzi R y Althaus U. Therapeutic thoracoscopy, a new surgical technique. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 39 (S/1): 89.
13. Cooperman AM y Zucker KA. Laparoscopic guided intestinal surgery. En: *Surgical Laparoscopy*, de Zucker KA. Quality Medical Publishing Inc, St Louis 1991; 295-310.
14. Schlinkert RT. Laparoscopic-assisted right hemicolectomy. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 1030-1031.
15. Corbit JD. Preliminary experience with laparoscopic guided colectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 2: 79-81.
16. Cuesta MA, Borgstein PJ, Paul MA y De Jong D. Cirugía de colon distal asistida por laparoscopia. *Vid Rev Cir* 1992; 9 (4): 10-21.
17. Saclarides TJ, Ko ST, Airan M, Dillon C y Franklin J. Laparoscopic removal of a large colonic lipoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 1027-1029.
18. Easter DW, Cuschieri A, Lavelle-Jones M y Nathanson L. Laparoscopy for the evaluation of abdominal neoplasms. *Surg Endosc* 1992; 6: 85.
19. Taylor I. Colorectal liver metastases-to treat or not to treat? *Br J Surg* 1985; 72: 511-518.
20. Lirici MM, Buess G, Melzer A et al. Endoscopic sigmoidectomy according to the Tübingen procedure: experimental study and clinical trial. *Eur Surg Res* 1992; 24 (S2): 62.
21. Cahill CJ, Betzler M, Gruwez JA, Jeckel J, Patel JC y Zederfeldt B. Sutureless large bowel anastomosis: European experience with the biofragmentable anastomosis ring. *Br J Surg* 1989; 76: 344-347.
22. Bundy CA, Zera RT, Onstad GA, Bidoleau LL y Budrick MP. Comparative surgical and colonoscopic appearance of colon anastomoses constructed with sutures, staples, and the biofragmentable anastomotic ring. *Surg Endosc* 1992; 6: 18-22.
23. Vara Thorbeck C y García Caballero M. Colecistectomía laparoscópica e íleo postoperatorio. Estudio comparativo con bloqueo simpático local y general como tratamiento del íleo postoperatorio. *Cir Esp* 1990; 37-40.

Laboratorio de Cirugía Experimental.
Universidad del País Vasco.
Servicio de Cirugía General «B».
Hospital de Basurto.

Efecto de terapéuticas antioxidantes en la regeneración del hígado isquémico

Portugal, V.; García-Alonso, I.; Bilbao, J.; Barceló, P., y Méndez, J.

SUMMARY

Ischemia is a common situation, not always desirable, in liver surgery. In any case, it implies cellular damage that would be worth avoiding. In the present study, different antioxidant drugs (superoxide-dismutase, allopurinol and folic acid) are administered prior to liver reperfusion in order to reduce ischemic damage. Liver regeneration, following a 70% hepatectomy and 15 minutes of normothermic hepatic ischemia, serves as an indirect functional test of the reperfused liver. SOD (6 mg/kg) and allopurinol (50 mg/kg) have accelerated hepatocytic DNA synthesis without increasing the number or percentage of activated hepatocytes. However, the folic acid has proved to be very effective, counteracting the deleterious effect of liver ischemia on hepatocytic regeneration.

KEY WORDS: Liver regeneration, liver, ischemia, antioxidants, folic acid.

Portugal, V.; García-Alonso, I.; Bilbao, J.; Barceló, P., y Méndez, J. Antioxidant therapies and ischemic liver regeneration. *Rev Esp Enf Digest*, 1993, 83, 434-438.

RESUMEN

La isquemia es una situación común en la cirugía hepática; unas veces como maniobra buscada, otras como situación inevitable. En cualquier caso, supone una agresión tisular cuyas consecuencias sería deseable limitar. En este estudio, se intenta disminuir el daño producido al hígado por la isquemia, mediante diferentes antioxidantes (superóxido-dismutasa, alopurinol, ácido fólico) administrados antes de reperfundir el órgano. Sobre un modelo de isquemia hepática normotérmica de quince minutos de duración, se valora la actividad regenerativa tras hepatectomía parcial; utilizando este parámetro como un indicador indirecto de la capacidad funcional del hígado. La administración de SOD (6 mg./kg.) o alopurinol (50 mg/kg) sólo ha logrado acelerar la síntesis hepatocitaria de DNA, pero sin aumentar el porcentaje de hepatocitos que se activan. En cambio, el tratamiento con ácido fólico se ha mostrado muy efectivo, revertiendo por completo el efecto deletéreo que la isquemia tiene sobre la regeneración hepatocitaria.

PALABRAS CLAVE: Regeneración hepática, hígado, isquemia, antioxidantes, ácido fólico.

INTRODUCCION

La isquemia hepática es un fenómeno de gran trascendencia quirúrgica, utilizándose en diferentes técnicas dentro de la cirugía hepática: resecciones parciales (metastastomías) y reparación de traumatismos hepáticos (1). Asimismo, durante todo trasplante hepático tienen lugar un periodo de isquemia caliente (extracción) y fría (preservación). Su consecuencia fisiopatológica más importante, es la inducción de lesiones celulares que se ven incrementadas tras el restablecimiento del flujo sanguíneo (reperusión) (2). Del profundo estudio de estos fenómenos han surgido hipótesis capaces de explicar parcialmente estos hallazgos, involucrando en las mismas a fenómenos de oxirreducción como los radicales libres del oxígeno (RLO) (3) (moléculas con un electrón desapareado en su última capa molecular, dotadas de amplia reactividad) o a fenómenos de no reflujo (4) (ausencia de flujo después del restablecimiento de la normal perfusión tisular). En un intento de proteger al hígado frente a las lesiones de isquemia reperusión, se han utilizado numerosos fármacos con mecanismos de acción conocidos: ATP-MgCl₂ (5) (aumento de la concentración de nucleótidos adenosínicos), Dopamina (6) (mejora el flujo hepático y activa el AMPc), Clorpromazina (7) (estabilización de enzimas lisomales), Verapamil (8) (bloqueo de los canales de calcio), PGE₂ (9) (vasodilatación y prevención de la agregación plaquetar), así como «scavenger» de RLO y antioxidantes. Entre estos últimos se ha utilizado alfatocoferol (10), coenzima Q10 (11), catalasa, superoxidodismutasa (12) y alopurinol (13). Sin embargo, la importancia de los RLO en la isquemia-reperusión hepática es todavía objeto de controversia.

En este trabajo, se valora la capacidad de diferentes antioxidantes para aminorar el deterioro funcional tras isquemia hepática normotérmica. Sobre un modelo de isquemia hepática normotérmica de 15 minutos de duración, asociada a hepatectomía del 70%, se han administrado superoxidodismutasa, ácido fólico y alopurinol antes de la reperusión. Su efectividad se ha valorado cuantificando citofotométricamente la actividad regenerativa del hígado residual a las 24 horas.

MATERIAL Y METODOS

Se han utilizado ratas Sprague-Dawley, machos de 250 g de peso (estabulario de la Facultad de Medicina, UPV/EHU).

TABLA I
Series experimentales

| |
|--|
| I. Hepatectomía 70% |
| II. Isquemia hepática + Hepatectomía 70% |
| III. Isquemia hepática + Hepatectomía 70% + S.O.D. (6 mg/kg) |
| IV. Isquemia hepática + Hepatectomía 70% + Alopurinol (50 mg/kg) |
| V. Isquemia hepática + Hepatectomía 70% + Acido Fólnico (2,5 mg/kg). |

Todas las experiencias se han realizado entre las 9 y las 11 a. m., para evitar las variaciones debidas al ritmo circadiano. Todos los animales han tenido libre acceso a la comida y agua hasta el momento e inmediatamente después de las intervenciones.

Bajo anestesia con éter, se realizó un laparotomía media a través de la cual se procedió a la interrupción del flujo hepático mediante la colocación de clips de Yassargil a nivel del hilio hepático, durante 15 minutos. Para evitar la congestión esplácnica subsiguiente se clamparon el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior a su salida de la aorta. A continuación, se cerró el abdomen. Una vez finalizado el periodo de isquemia, fueron retirados los clips vasculares, comprobándose la correcta reperusión mediante la visualización del latido de las arterias hepática y rectas del intestino. En todos los animales se realizó una hepatectomía del 70% según el metodo descrito por Higgins; ésta tuvo lugar inmediatamente después de la reperusión o como procedimiento aislado.

Los diferentes tratamientos se han administrado mediante perfusión intravenosa lenta (133 microl/min) controlada por una bomba de infusión (Lymphography Injector II, Cordis/Hyperion). Para ello, se procedió a disecar la vena femoral izquierda, introduciéndose en ella un catéter 27G (Biotrol-Farma) que se fijó mediante un clamp vascular. La perfusión se comenzó 10 minutos antes de la reperusión, finalizándose inmediatamente antes de ésta. Una vez concluida, se extrajo el catéter y se realizó hemostasia de la vena mediante compresión digital, observándose en todos los casos la permeabilidad del vaso.

Todos los fármacos se administraron en una única dosis, disueltos en 2 c.c. de suero fisiológico a partir de los diferentes preparados comerciales: superóxidodismutasa (SOD) 6 mg/kg (Ontosein-Orgoteina, Zambelotti; España); ácido fólnico 2,5 mg/kg (Lederfolin, Lederle; como sal cálcica) y alopurinol 50 mg/kg (sal sódica deshidratada, Sigma A-8003, disuelta en hidróxido sódico 1N (60 mg/cc), para posteriormente diluirlo en suero fisiológico hasta una concentración de 6 mg/cc). La experiencia consta en total de 5 series de 10 animales cada una (tabla I).

Los animales fueron sacrificados a las 24 horas, extrayéndose un fragmento de hígado, que se incluyó en parafina. Sobre secciones histológicas de 5 micras de espesor, se realizó la tinción con reactivo de Schiff (reacción de Feulgen-Rossenbeck), cuantificándose el contenido en DNA de 100 núcleos hepatocitarios por sección, mediante un microespectrofotómetro ($\lambda=560$ nm). Una vez obtenidos los valores del

TABLA II
Porcentaje de hepatocitos en regeneración (%HR) y Gradiente Regenerativo (GR) en las distintas series experimentales

| Serie | %H.R. | G.R. |
|--------------------------------------|---------------|-------------|
| Hepatectomía 70% | 22,29 ± 9,69 | 1,61 ± 0,13 |
| Isquemia hepática + Hepatectomía 70% | 8,85 ± 9,38 | 1,74 ± 0,33 |
| Hep. 70% + Isq. Hep. + SOD | 15,66 ± 14,26 | 2,17 ± 0,41 |
| Hep. 70% + Isq. Hep. + Alopurinol | 6,42 ± 4,99 | 2,10 ± 0,23 |
| Hep. 70% + Isq. Hep. + Acido fólnico | 29,10 ± 9,69 | 1,96 ± 0,23 |

contenido en DNA, en unidades arbitrarias, de cada animal, éstos fueron distribuidos en un histograma de frecuencias, a partir del cual, mediante el método descrito por Bartels (14), es posible calcular diferentes curvas gaussianas ajustadas sobre distintos niveles de ploidía. Esto nos permite calcular el porcentaje de hepatocitos en regeneración (%HR) y el gradiente regenerativo (GR=cociente del contenido medio en DNA de los hepatocitos regenerantes y el contenido medio en DNA de los hepatocitos estáticos).

Una vez calculados los datos correspondientes a cada animal, se calcularon los valores medios de cada serie. La comparación de resultados se realizó, dada la distribución no normal de los mismos, mediante el test de la suma de rangos, considerándose como significativos aquellos valores que mostraron una $p < 0,05$.

Todos estos experimentos se llevaron a cabo siguiendo la normativa vigente sobre el cuidado y utilización de animales para investigación.

RESULTADOS

La hepatectomía del 70% ha inducido una importante respuesta regenerativa, con un %HR del 22,29% (tabla II) y un GR de 1,61.

En los animales sometidos a isquemia hepática normotérmica y hepatectomía parcial del 70%, observamos que la isquemia ha producido un descenso en la tasa regenerativa (%HR=8,85%), frente al grupo exclusivamente hepatectomizado ($p < 0,005$). Sin embargo, no ha modificado significativamente el GR (1,74 vs 1,61, $p=0,21$).

Si analizamos los resultados logrados tras los diferentes tratamientos frente al grupo no tratado (isquemia hepática más hepatectomía del 70%), observamos que el alopurinol no ha modificado significativamente el %HR (fig. 1a) (6,42 vs 8,85, $p=0,74$), aunque sí ha aumentado el GR (fig. 1b) (2,10 vs 1,74, $p < 0,01$). Por su parte, el tratamiento con SOD ha incrementado los valores de los dos parámetros regenerativos considerados, aunque sólo el aumento en el GR ha mostrado significación estadística (2,17 vs 1,74, $p < 0,05$).

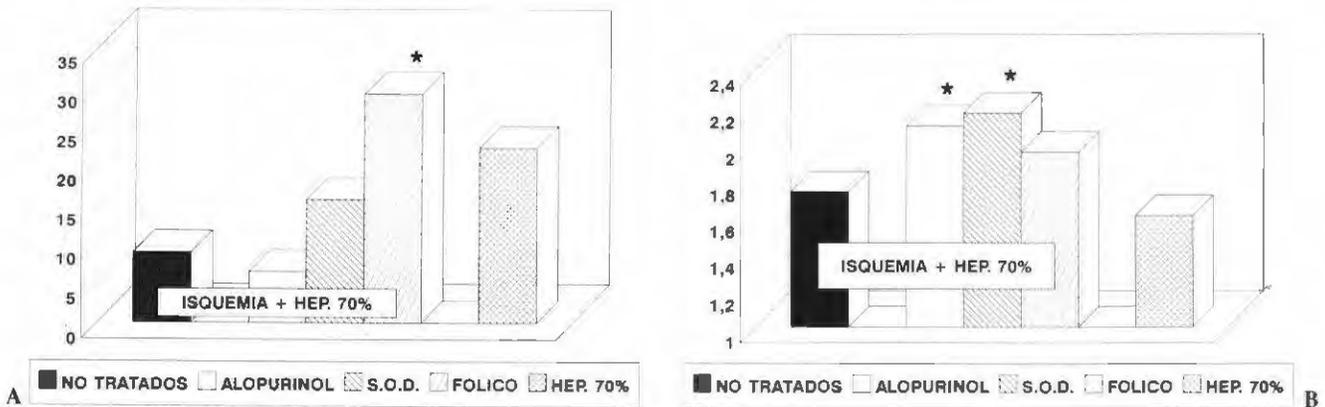


FIG. 1.—Modificaciones inducidas por los diferentes tratamientos antioxidantes sobre la regeneración hepatocitaria en el hígado isquémico. (A) Porcentaje de hepatocitos en regeneración. (B) Gradientes regenerativo. Las diferencias significativas frente a la serie de animales no tratados se señalan con un asterisco.

Por último, la administración de ácido folínico ha supuesto el mayor incremento en el %HR (29,10 vs 8,85, $p=0,0005$), alcanzando unos niveles de regeneración superponibles al grupo de animales exclusivamente hepatectomizados (29,10 vs 22,29, $p=0,15$). Además, el GR también se ha visto incrementado, mostrando diferencias frente al grupo de isquemia y hepatectomía, aunque sin significación estadística (1,96 vs 1,74, $p=0,21$). Dichas diferencias sí fueron significativas frente al grupo de animales sin isquemia (1,96 vs 1,61, $p < 0,0005$).

DISCUSION

La participación de los RLO en el síndrome de isquemia y reperusión ha sido probada en diferentes sistemas del organismo (9). Sin embargo, su participación en la isquemia hepática normotérmica y posterior reperusión continúa siendo objeto de controversia. En un intento de aportar nuevos elementos de juicio, hemos diseñado este estudio en un modelo, validado con anterioridad (15), que utiliza la capacidad de los hepatocitos para responder a un estímulo regenerativo como parámetro objetivo del grado de incapacidad funcional provocado por el síndrome de reperusión.

En estudios previos en nuestro laboratorio habíamos probado la eficacia del ácido folínico, el alopurinol y la SOD para atenuar las lesiones y/o aumentar la supervivencia en un modelo de isquemia y reperusión intestinal en ratas (16). Apoyándonos en estos resultados, hemos elegido dichos fármacos para intentar atenuar las lesiones tras isquemia hepática normotérmica (fig. 2). Como ya habíamos mostrado con anterioridad (17), la isquemia provoca un descenso significativo en la tasa de regeneración hepatocitaria sin modificar el gradiente regenerativo. Es decir, disminuye el número de hepatocitos que entran en regeneración, pero aquéllos que regeneran lo hacen a un ritmo normal.

Superóxido-dismutasa

Son dos los aspectos a considerar en este fármaco. En primer lugar, la gran variabilidad individual observada en su acción sobre la tasa regenerativa, responsable de que los resultados obtenidos no sean significativos. Es éste un fenómeno que ya ha sido puesto de manifiesto por otros autores (18) y que puede explicarse, tanto por la corta vida media de este enzima (10 minutos) (19), como porque su actividad depende de la función renal y de las concentraciones intrahepáticas del fármaco.

Sin embargo, si nos centramos en el GR, sí que podemos afirmar que la SOD mejora la actividad regenerativa del hígado isquémico; apreciación ésta que concuerda con estudios realizados en modelos de isquemia y trasplante hepático (20-22). El fundamento de este efecto beneficioso habría que buscarlo únicamente en la capacidad de la SOD de descomponer los RLO originados durante la reperusión; de tal manera, que su ausencia permitiría a los RLO atacar la membrana celular y el DNA (23), a la vez que los productos de degradación por ellos originados (hidroperóxido, aldehídos) podrían inhibir la actividad mitótica (24).

Sin embargo, Isaccson y Van Thiel (25) critican ampliamente la utilidad de la SOD, postulando que, administrada como fármaco, difícilmente alcanza el interior de los hepatocitos, máxime cuando en muchas ocasiones se administra dosis excesivamente bajas e incluso antes de establecerse la isquemia hepática.

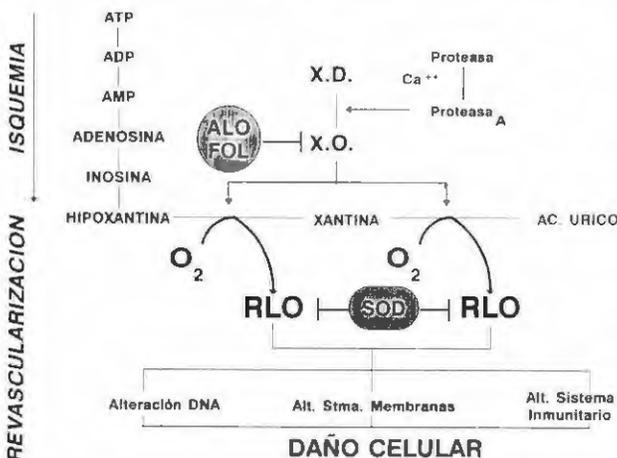


FIG. 2.—Mecanismos de acción de los diferentes tratamientos antioxidantes empleados en este trabajo. Implicaciones fisiopatológicas.

Ante estas afirmaciones, podemos resumir que existen grandes contradicciones acerca del efecto de la SOD sobre la isquemia hepática y más aún sobre la regeneración hepática. Sólo es posible afirmar que, presumiblemente, la acción «scavenger» de la SOD aminora las lesiones tras isquemia-reperfusion hepática, siempre que esta sustancia se encuentre en concentraciones suficientes en el momento de la respuesta del hígado tras un estímulo regenerativo.

Alopurinol

A pesar de que tanto el alopurinol como el ácido fólico poseen un mecanismo de acción similar (inhibición de la xantina oxidasa, XO), estos fármacos muestran un comportamiento dispar: mientras el ácido fólico ha incrementado el %HR y no ha afectado al GR, el alopurinol ha aumentado el GR sin modificar el %HR.

Una primera explicación al fracaso del alopurinol, teniendo en cuenta que las dosis son similares a las utilizadas con éxito por otros autores, habría que buscarla en la vía y modo de administración. El alopurinol es un fármaco poco soluble en agua y en soluciones neutras, por lo que para su solubilización es necesario utilizar NaOH, obteniéndose una solución muy alcalina (26). Dicha solución puede haber repercutido negativamente sobre el hígado regenerante, contribuyendo a la ausencia de beneficio observada en el tratamiento con alopurinol. En estudios previos, hemos utilizado esta solución i.v. en un modelo de isquemia intestinal experimental, observándose una reducción en la mortalidad (16), aunque acompañada de un aumento estadísticamente significativo en los niveles de GOT y GPT, quedando sin determinar la causa de este ascenso. Ante esta situación, podemos pensar en la existencia de cierta toxicidad hepática por parte del alopurinol.

En segundo lugar, es de especial importancia el momento en el que se administra el alopurinol en un modelo de isquemia y reperfusion hepática. En 1985, Kogama et al. observaron que el alopurinol no se mostraba efectivo cuando se administraba en el momento de la reperfusion (27). Asimismo, Castillo et al. probaron la eficacia de este fármaco cuando se administraba antes de establecerse la isquemia (28). Ambos grupos sugieren que el alopurinol precisa de un tiempo suficiente para unirse a la XO y, por tanto, para inactivarla. Por su parte, García et al. demostraron que el alopurinol muestra su mayor eficacia a los 90 minutos de su administración por vía i.v. (29). En nuestro modelo, el alopurinol se ha administrado después de establecida la isquemia, 10 min. antes de la reperfusion. Quizás este tiempo no sea suficiente para alcanzar un grado de efectividad válido para la inactivación de la XO.

Por último, cabría cuestionarse la participación de la XO en las lesiones por reperfusion en el hígado de la rata. De hecho, a pesar de que el alopurinol se utiliza en algunas soluciones de preservación para el trasplante hepático, son varios los trabajos que sugieren la no involucración de la XO en el síndrome de reperfusion hepático (30-31). Incluso se ha establecido que, en el caso del hígado, la conversión de xantino-deshidrogenasa a xantino-oxidasa durante la reperfusion sólo se produce tras períodos de isquemia normotérmica de al menos dos horas de duración (32-33).

Acido fólico

Ahora bien, si aceptamos la hipótesis de la falta de importancia fisiopatológica de la XO en nuestro modelo, debemos buscar una justificación razonable al efecto asombrosamente positivo observado tras la administración de ácido fólico: incremento del %HR hasta niveles de regeneración superponibles al hígado no sometido a isquemia.

De hecho, parece exagerado pensar que el ácido fólico pudiera haber sido capaz de revertir o anular en su totalidad el efecto de la isquemia, únicamente en virtud de su capacidad de inhibición de la XO (34). Además, el gradiente regenerativo resultante, a pesar de no mostrar diferencias frente al grupo no tratado, sí muestra diferencias frente al grupo exclusivamente hepatectomizado (1.607 vs 1.955, $p < 0.005$); y, sin embargo, si el ácido fólico ejerciera su acción únicamente a nivel de la isquemia, este parámetro no debiera mostrar variaciones. Estos hechos, unidos a la consideración de que los efectos producidos por este fármaco son muy similares a los observados tras el tratamiento con Ciclosporina A (15), nos hacen sospechar que el ácido fólico puede poseer actividad hepatotrófica.

CONCLUSIONES

En resumen, el ácido fólico ha resultado útil para revertir el efecto depresor de la isquemia sobre la regeneración hepatocitaria, aunque desconocemos su mecanismo concreto de acción. La inhibición de la XO y un desconocido efecto hepatotrófico, parecen las hipótesis más probables.

Por su parte, el alopurinol no ha resultado eficaz en nuestro modelo, siendo necesarios ulteriores trabajos que determinen el origen de este fracaso. La realización de estudios de toxicidad, así como una correcta determinación de las concentraciones y momento óptimo de administración, aclararán nuestros resultados.

Por último, la SOD ha logrado aninar las lesiones tras isquemia-reperfusion hepática, aunque su corta vida media limita sus posibilidades clínicas. La utilización de formas de SOD con un vida media más larga (administrada con liposomas o en unión covalente a macrocélulas), quizá pueda abrir nuevas expectativas terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Gobierno Vasco, a través del Plan de Formación de Personal Investigador. Los fármacos utilizados han sido gentilmente suministrados por el Servicio de Farmacia del Hospital de Basurto.

Correspondencia:

Vicente Portugal Porras
Laboratorio de Cirugía Experimental
Facultad de Medicina y Odontología
48940 Lejona (Vizcaya)

BIBLIOGRAFIA

1. Huguet C, Gavelli A, Chicco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, Jobard J, Gramaglia M y Lasserre M. Liver ischemia for hepatic resection: Where is the limit? *Surgery* 1992; 111: 251-259.
2. Blankenstejn JD y Terpstra OT. Liver preservation: the past and the future. *Hepatology* 1991; 13: 1235-1250.
3. Gutteridge JMC. The role of oxygen radicals in tissue damage and ageing. *Pharmaceutical Journal* 1987; 10: 401-406.
4. Koo A, Komatsu H, Tao G, Inoue M, Gouth PH y Kaplowitz N. Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after hepatic reperfusion: evidence for a role of superoxide anion. *Hepatology* 1992; 15: 507-514.
5. Chaudry IH, Stephan RN, Dean RE, Clemens MG y Baue AE. Use of magnesium-ATP following liver ischemia. *Magnesium* 1988; 7: 68-77.
6. Hasselgren P, Biber B y Fornander J. Improved blood flow and protein synthesis in the postischemic liver following infusion of dopamine. *J Surg Res* 1983; 34: 44-52.
7. Tokunaga Y, Wicomb W, Concepcion W, Nakazato P, Collins GM y Esquivel CO. Successful 20-hour rat liver preservation with chlorpromazine in sodium lactobionate sucrose solution. *Surgery* 1991; 110: 80-86.
8. Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, Walsh DB, Miller D y Butterfield A. The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Ann Surg* 1991; 213: 137-142.
9. Colletti LM, Burtch GD y Campbelle DA. Prostaglandin E2 protects the isolated perfused rabbit liver from an oxygen free radical-induced injury. *Transplant Proc* 1990; 22: 2381-2383.
10. Lee SM y Clemens MG. Effect of alpha-tocopherol on hepatic mixed function oxidases in hepatic ischemia-reperfusion. *Hepatology* 1992; 15: 276-281.
11. Marubayashi S, Dohi K y Yamada K. Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs, alpha-tocopherol and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and the effect of pretreatment with coenzyme Q10. *Biochim Biophys Acta* 1984; 797: 1-9.
12. Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, Walsh DB, Miller D y Butterfield A. Oxygen-derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 120-124.
13. Moorhouse PC, Grootveld M, Halliwell B, Quinlan JG y Gutteridge JM. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett* 1987; 213: 23-28.
14. Bartels PH. Numerical evaluation of the cytologic data. I. Description of profiles. *Analytical Quantitative Cytology* 1979; 4: 20-28.
15. García-Alonso I, Portugal V, Iturburu I, López de Tejada I y Méndez J. Utilidad terapéutica de fármacos antioxidantes en el síndrome de reperfusión intestinal experimental. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 80: 237-241.
16. García-Alonso I, Portugal V, Barceló P, Díaz J, Iturburu I y Méndez J. Modificaciones inducidas por la ciclosporina A sobre la respuesta del hígado isquémico en la rata. *Cir Esp* 1990; 47: 393-397.
17. Banisters WH, Bannister JV y Rotilio G. Aspects of the structure, function and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem* 1987; 22: 111-180.
18. Gilham AG, Rall TW, Nies AS y Taylor P (eds). Goodinan and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. Pergamon Press 1990.
19. Romani F, Vertemati G, Frangi M, Aseni P, Monti R, Codeghini A y Belli L. Effect of superoxide dismutase on liver ischemia-reperfusion injury in the rat: a biochemical monitoring. *Eur Surg Res* 1988; 2: 335-350.
20. Ontell SJ, Makowka L, Trager J, Mazzaferro V, Ove P y Starzl Te. Pharmacological modulation of experimental postischemic hepatic function. *Ann Surg* 1989; 209: 200-210.
21. Marzi I, Knee J, Menger MD, Bühren V, Trentz O y Harbauer G. Reduction of leukocyte adherence and improvement of microcirculation following liver transplantation in the rat by rh-SOD. *Eur Surg Res* 1990; 22 (S1): 19.
22. Fridovich I. In: *Oxygen and living process*. Gilbert DL (ed), 1981; 250.
23. Bartoli GM, Minotti G, Borrello S y Galeotti T. A supposed role of superoxide dismutase in the control of tumor growth. In: *Oxy radicals and their scavenger systems*. Greenwald Ra (ed). Cellular and Medical aspects 1983; III: 179-184.
24. Isaacson Y y Van Thiel DH. The ischemic liver-do not resuscitate too much. *Hepatology* 1988; 8: 432-434.
25. Gez Rodríguez E, Grño J y Miravittles M. Allopurinol en líquido de perfusión en el trasplante renal. *Farm Clin* 1989; 6: 490-494.
26. Koyama I, Bulkley GB, Williams GM e Im MJ. The role of oxygen free radical in mediating the reperfusion injury of cold-preserved ischemic kidneys. *Transplantation* 1985; 40: 590.
27. Castillo M, Toleo-Pereyra LH, Prough D, Sharpiro E, Gordon D y Choudhury S. Effective timing of allopurinol administration in the ischemic liver. *Transplantation* 1989; 47: 727-730.
28. García J, Martín C, Refoyo MA, Holgado M, Mariño E, Macías JF y Gómez A. Improved survival in intestinal ischemia by allopurinol not related to xanthine-oxidase inhibition. *J Surg Res* 1990; 48: 144-146.
29. Nordstrom G, Seeman T y Hasselgren P. Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery* 1985; 97: 679-683.
30. Metzger J, Dore SP y Lauterburg H. Oxidant stress during reperfusion of ischemic liver: no evidence for a role of Xanthine Oxidase. *Hepatology* 1988; 8: 580-584.
31. Marubayashi S, Dohi K, Yamada K y Kawasaki T. Role of conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat liver cell injury. *Surgery* 1991; 110: 537-543.
32. Engerson TD, McKelvey TG, Rhyne DB, Boggio EB, Snyder J y Jones HP. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *J Clin Invest* 1987; 79: 1564-1570.
33. Lewis AS, Murphy L, McAlla C, Fleary M y Purcell S. Inhibition of mammalian xanthine oxidase by folate compounds and amethopterin (Folic acid is a potent inhibitor of xanthine oxidase). *J Biol Chem* 1984; 259: 12-15.

Servicio de Gastroenterología.
Hospital «Ramón y Cajal».
Madrid.

Coledocolitiasis postcolecistectomía: ¿cuál es la eficacia real de la esfinterotomía endoscópica?

Moreira, V.*; Meroño, E.; Martín de Argila, C.; San Román, AL; P. Gisbert, FJ; González, A.; Vicente, M.;
Monescillo, A., y García Plaza, A.

SUMMARY

Aim: To assess real efficacy of endoscopic sphincterotomy in the setting of postcholecistectomy choledocolithiasis (i.e., without excluding for analysis any patient referred for the procedures) traditionally the evaluation has been done after excluding those cases in which the procedure failed or was not attempted.

Design: Retrospective analysis of a series of cholecystectomized patients with choledocolithiasis. Patients were included for analysis on an «intention to treat» basis, without excluding cases in which the procedure either was not attempted or failed.

Results: Out of 122 patients (47.1%) with a firm diagnosis of choledocolithiasis, endoscopic sphincterotomy was performed in 108 (88.5%); in the remaining 13 (10.7%), it was not attempted due to various reasons (among other, five cases of unsuccessful diagnostic cholangiography). In one patient, with a previous surgical sphincteroplasty, calculi were directly extracted.

On the whole, stone extraction/expulsion was achieved in 92 cases (including the one patient with previous surgical sphincteroplasty), what represents a success rate of 75.4% on 122 cholecistectomized patients with known choledocolithiasis. Morbidity and mortality reached 9% and 1%, respectively.

Conclusions: If each referred patient is included for analysis of the results of endoscopic sphincterotomy for postcholecistectomy choledocolithiasis (independently of technical success), the therapeutic yield of this procedure lowers significantly compared with the usual estimations.

KEY WORDS: Postcholecistectomy choledocolithiasis, endoscopic sphincterotomy, real efficacy.

Moreira, V.; Meroño, E.; Martín de Argila, C.; San Román, A. L.; P. Gisbert, F. J.; González, A.; Vicente, M.; Monescillo, A., y García Plaza. Postcholecistectomy choledocolithiasis: real efficacy of endoscopic sphincterotomy? A. Rev Esp Enf Digest. 1993, 83, 439-445.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la eficacia real de la esfinterotomía endoscópica en la coledocolitiasis postcolecistectomía, puesto que en la mayoría de los estudios publicados hasta ahora se han excluido pacientes a la hora de valorar los resultados de esta técnica.

Diseño: Análisis retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes colecistectomizados con coledocolitiasis, incluyendo a todos, independientemente del éxito de la técnica y de las circunstancias por las que no se efectuó («intención de tratar»).

Pacientes: De los 817 pacientes referidos a lo largo de dos años para realizarse una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 263 estaban colecistectomizados (32.1%), de los que en 259 se llegó a conocer la existencia o no de cálculos en la vía biliar.

Resultados: En los 122 pacientes (47.1%) con coledocolitiasis conocida se intentó la esfinterotomía endoscópica en 108 (88.5%) y no se intentó en 13 (10.7%) por diversas razones (de éstas, en cinco casos la colangiografía endoscópica diagnóstica no tuvo éxito). En el paciente restante con una esfinteroplastia quirúrgica, los cálculos fueron extraídos con la cestilla de Dormia sin necesidad de esfinterotomía. La extracción/expulsión de los cálculos se logró en 92, incluyendo el paciente con la esfinteroplastia que representa el 75.4% de los 122 pacientes colecistectomizados con coledocolitiasis conocida, con una morbilidad y mortalidad del 9% y 1%, respectivamente.

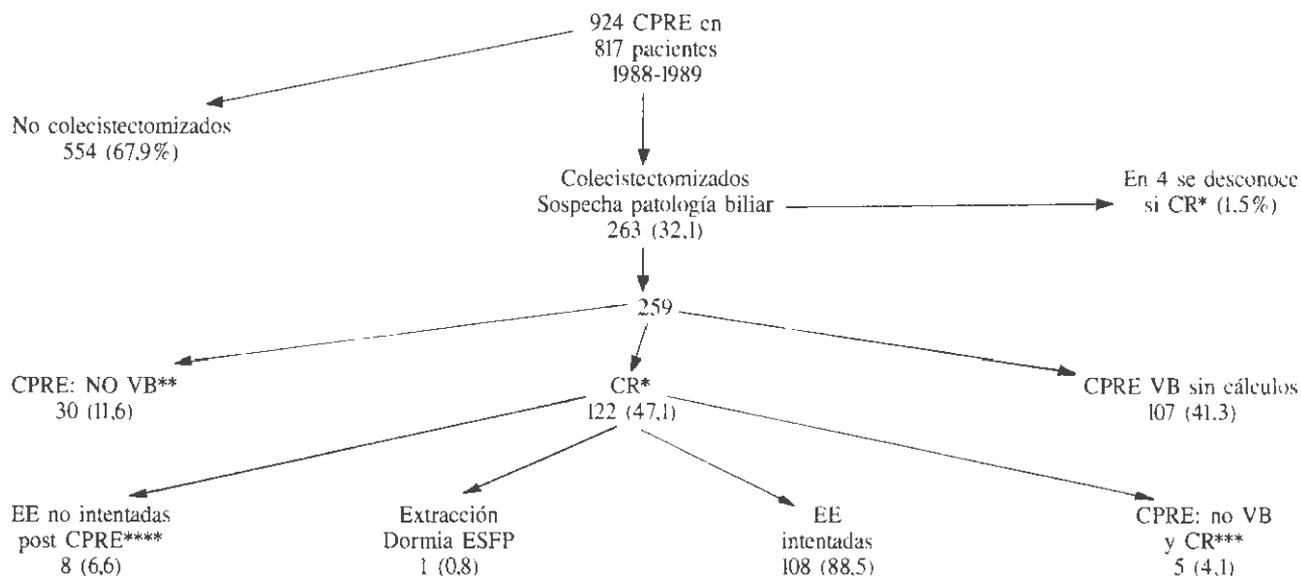
Conclusiones: Si en la valoración de los resultados de la esfinterotomía endoscópica en la coledocolitiasis postcolecistectomía se incluyen todos los pacientes referidos, independientemente del éxito de la técnica y de las circunstancias por las que no se efectúa, el rendimiento terapéutico de esta técnica es inferior al habitual referido en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Coledocolitiasis residual/recidivante, esfinterotomía endoscópica, eficacia real.

INTRODUCCION

Hoy en día se considera que la esfinterotomía endoscópica (EE) es la primera elección terapéutica en los pacientes con coledocolitiasis postcolecistectomía residual/recidivante (CR) (1-7).

* Departamento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.



En paréntesis los porcentajes. CPRE: colangiopancreatografía endoscópica retrógrada. ESFP: esfinteroplastia. VB: vía biliar. * CR: coledocolitiasis residual/recidivante: 27 portadores de un tubo de Kehr. ** Posteriormente se descartó la coledocolitiasis (ver texto). *** La coledocolitiasis se demostró posteriormente a la CPRE (tabla I). **** Ver tabla I.

FIG. 1.

En una revisión de la literatura médica (1976-1987) (8-28) realizada por nuestro grupo (6, 7) sobre 1.602 pacientes con CR, la EE con salida/expulsión de los cálculos se logró en el 89,2% con una morbilidad del 7,5-8,2% y una mortalidad del 0,58%. En 1989 Vaira et al. (29) publicaron los resultados de la EE en 1.000 pacientes consecutivos, de los que 797 presentaban coledocolitiasis (pacientes no colecistectomizados y con CR). En los 772 en los que la colangiografía y la EE se realizó, la expulsión/extracción de los cálculos postEE se logró en 674 (87,3%). Por tanto, no hay duda que la EE es una técnica eficaz y relativamente segura en el tratamiento de la coledocolitiasis en general y de la CR en particular (1-7), y sus resultados en este último grupo se comparan favorablemente con los de la cirugía biliar en la mayoría de las series (6, 7, 13, 21, 30-35).

Sin embargo, en gran parte de los estudios sobre los resultados de la EE, que incluyen pacientes con CR (8-28), existen una serie de factores, habitualmente no valorados, que influyen en las conclusiones (3, 7): en algunos, se eliminan las EE fallidas, considerándose el éxito (extracción de los cálculos) únicamente en aquellas realizadas técnicamente con éxito; en otros, no se tienen en cuenta los pacientes en los que la colangiografía preEE fue fallida; se incluyen en el mismo grupo las EE fallidas y aquellas en que los cálculos persisten en la vía biliar (VB) después de la EE, que pueden tener un enfoque terapéutico posterior distinto; no se especifica ni el número de pacientes con CR ni el de los que presentan vesícula *in situ*, considerándose los resultados en el total de pacientes con coledocolitiasis, llegándose incluso a comparar sus resultados globales con los de la cirugía en la CR en particular; no se incluyen aquellos pacientes en los que después del diagnóstico de CR no se intenta la EE por diversas razo-

nes y, por último, en algunos estudios no se conoce si los pacientes a los que se efectúa la EE son consecutivos y no seleccionados, al rechazarse algunos que presentan condiciones anatómicas que la dificultan o la hacen imposible. La no consideración de estos diversos factores determina que la eficacia real de la EE y, por tanto, el número de pacientes con CR que se puedan beneficiar de esta técnica no se conozca con certeza.

Recientemente, Lambert et al. (36) han analizado los resultados y complicaciones de la EE en todos los pacientes con coledocolitiasis referidos a su unidad, pero no especifican sus conclusiones en los pacientes con CR.

Con el objetivo de evaluar la verdadera eficacia de la EE, se han analizado sus resultados en todos los pacientes con CR conocida referidos a la Unidad de Endoscopias durante los años 1988-1989, independientemente del éxito de la técnica y de las circunstancias por las que ésta no se llegó a intentar («intención de tratar») (37).

MATERIAL Y METODOS (fig. 1)

En los años 1988-1989 se efectuaron 924 CPRE en 817 pacientes, de los que 263 (32,1%) habían sido colecistectomizados entre 8 días y 25 años antes (42 durante el año anterior) por colelitiasis con o sin coledocolitiasis. A la gran mayoría se les había realizado una ecografía y presentaban síntomas y signos sugestivos de patología biliar o colestasis bioquímica. Únicamente en 4 (1,5%) enfermos con dolor abdominal, pertenecientes a otros hospitales, no se llegó a conocer si presentaban CR, pues en la CPRE se contrastó únicamente el

Wirsung, desconociéndose, además, los resultados de las exploraciones biliares realizadas con posterioridad. De los 259 restantes, en 107 (41,3%) la VB estaba libre de cálculos durante la CPRE, en 30 (11,6%) no se logró la colangiografía diagnóstica, pero se descartó fehacientemente la CR por la evolución clínica de los pacientes a lo largo de dos años, normalidad de la bioquímica hepática y ausencia de CR u obstrucción biliar en dos o más técnicas de imagen (ecografía, tomografía computarizada, colangiografía iv, y estudios isotópicos de la VB). Los 122 restantes (47,1%), que constituyen el grupo analizado, presentaban CR. Salvo una paciente, a la que se había efectuado una EE ocho años antes en otro hospital, en los demás era la primera vez en que se intentaba esta técnica. En cinco de éstos no se logró la colangiografía diagnóstica, demostrándose posteriormente la CR (tabla I).

Estos 122 pacientes (78 varones) tenían una edad media de $65 \pm 13,9$ años (límites: 14-91 años; 36% con 70 o más años); 59 de ellos (48,3%) fueron referidos por servicios quirúrgicos.

A ocho pacientes se les había efectuado una esfinterotomía quirúrgica o esfinteroplastia. Cuatro estaban gastrectomizados (Billroth II) y otros cinco, a los que se les había realizado una coledocoduodenostomía, presentaban el síndrome del colédoco distal (35, 38). Por último, a un paciente se le había efectuado una hepático-yeyunostomía.

En 27 (22,1%), la EE se indicó por la presencia de CR en la colangiografía postoperatoria a través del drenaje de Kehr, con o sin síntomas acompañantes. En los restantes, la clínica predominante en el momento de la indicación fue diversa: ictericia obstructiva (30 casos), cólico biliar (25 casos), colangitis aguda (21 casos), pancreatitis aguda actual o recidivante (10 casos), colestasis bioquímica (en 5 casos; en uno de ellos

se había realizado previamente litotricia extracorpórea), y pancreatitis aguda más colangitis en 4.

Cuarenta y seis pacientes (37,7%) presentaban enfermedades médicas asociadas, entre las que destacaban diabetes mellitus en 11, cardiopatía en 8 (2 marcapasos), hipertensión arterial en tratamiento farmacológico en 10, y obesidad severa en 6; una paciente estaba anticoagulada por tromboembolismos pulmonares múltiples. Tres pacientes habían sido intervenidos de neoplasias extrabiliares y dos estaban diagnosticados de cirrosis hepática con hipertensión portal (con ascitis en un caso). Se han utilizado duodenoscopios de visión lateral JFIT10 y JFIT20 (Olympus Optical Co) y esfinterotomos de tracción tipo Erlangen. Ocasionalmente se han empleado la técnica del precorte y la de la coledocoduodenostomía endoscópica (39). Para la extracción de los cálculos, una vez realizada la EE, los catéteres-balón y las cestillas de Dormia. Si bien en cálculos no extraíbles se han utilizado drenajes nasobiliares, en ningún paciente de esta serie se han colocado endoprótesis biliares. Los aspectos técnicos de la CPRE y EE convencionales, han sido ya referidos (2, 6, 7, 40).

Las complicaciones se han considerado hasta 30 días después de la EE, siguiendo las definiciones recientemente publicadas por Cotton (41). Se ha definido el éxito de la EE, cuando los cálculos fueron expulsados o extraídos durante la EE inicial o en sesiones posteriores y, como persistencia, cuando, tras la realización de la EE, los cálculos permanecieron en la VB, independientemente del número de intentos (6, 7). En la totalidad de los pacientes con drenaje en tubo de Kehr, el control de la EE se efectuó mediante colangiografía por dicho tubo (42). En los demás, la actitud fue la de intentar repetir la CPRE con eventual EE si los cálculos no hubieran salido inicialmente, salvo si los hallazgos colangiográficos en la primera CPRE nos inclinaran por la cirugía u otra técnica.

RESULTADOS

En 18 de los 122 pacientes se realizaron varias sesiones de EE (reesfinterotomía) y/o extracción de los cálculos (45 sesiones), y en otros 15 se efectuaron 30 CPRE de control. En total, en los 122 pacientes se realizaron 164 exploraciones endoscópicas.

En los 122 pacientes con CR conocida, en 13 (10,7%) no se intentó la EE (fig. 1, tabla I). En los 3 con cálculos gigantes, éstos presentaban un diámetro superior a los 25 mm (considerándose el factor de magnificación radiológica del 25%) (7), y uno de ellos, al distender localmente la VB, simulaba una tumoración polipoidea biliar, recomendándose la cirugía. En dos pacientes en los que la CPRE demostró CR, la EE no fue posible durante la misma exploración por problemas técnicos, pero por razones desconocidas no acudieron nuevamente (EE no intentadas por causas ajenas en tabla I). Las razones de las restantes EE no intentadas se reflejan en la tabla I. De estos 13 pacientes, 6 fueron operados, en 5 se desconoce la evolución, uno rehusó la cirugía, estando asintomático a los 9 meses, y en el paciente restante se efectuó litotricia extracorpórea. En un paciente con una esfinteroplastia los cálculos se retiraron con la cestilla de Dormia sin efectuar EE (fig. 1 y tabla I).

TABLA I
Coledocolitiasis postcolecistectomía en 122 pacientes: razones por las que no se intentó la EE y rendimiento terapéutico en las intentadas

| | N.º | % |
|--|------|--------|
| A. EE no intentadas: | 13 | (10,7) |
| — Cálculos gigantes | 3* | |
| — EQ+estenosis VB+cálculos proximales | 2 | |
| — PC+estenosis VB y cálculos proximales | 1** | |
| — Colangiografía fallida | 5*** | |
| — Causas ajenas | 2 | |
| B. EE intentadas: | 108 | (88,5) |
| — Fallidas | 4 | (3,7) |
| — Persistencia postEE de cálculos | 13 | (12) |
| — Extracción cálculos | 91 | (84,3) |
| C. Paciente con esfinteroplastia. Extracción cálculos con Dormia | 1 | (0,8) |

EE: esfinterotomía endoscópica. PC: pancreatitis crónica. EQ: esfinterotomía quirúrgica.

* En 2 casos, impactados en hepático común.

** Este paciente fue referido específicamente para CPRE preoperatoria.

*** Coledocolitiasis demostrada posteriormente (cirugía en 3, Kehr en 1 y colangio iv en 1).

TABLA II
Coledocolitiasis postcolecistectomía: éxitos de la endoscopia, colangiografía, esfinterotomía endoscópica (EE) y extracción de cálculos

| | N.º | % |
|--|------|------------|
| — Pacientes referidos con CR | 122* | |
| — Papila identificada | 119 | (97,5)** |
| — Colangiografía obtenida y CR demostrados | 117 | (95,9)*** |
| — EE intentadas | 108 | (88,5) |
| — EE realizadas técnicamente con éxito | 104 | (85,2)**** |
| — Extracción/expulsión cálculos | 91 | (74,5) |
| — Paciente con esfinteroplastia Extracción cálculos con Dormia | 1 | (75,4) |

CR: coledocolitiasis residual/recidivante.

* En estos 122 pacientes se realizaron 164 exploraciones endoscópicas.

** En 3 no se identificó la papila: 2 gastrectomizados B-II; 1 esfinterotomía quirúrgica previa irreconocible en la CPRE.

*** En 5 no se logró la colangiografía: los 3 anteriores y 2 en los que se obtuvo sólo el Wirsung.

**** 96% con respecto a las EE intentadas.

En los 108 pacientes restantes (88,5%), la EE se intentó después de obtener una colangiografía retrógrada (fig. 1 y tabla I). En 91 pacientes (84,3%) se logró la extracción/expulsión de los cálculos; en 4 la EE fue fallida tras efectuar la CPRE (1 inyección intramural y en 3 el esfinterotomo no penetró lo suficiente en la VB para intentar una EE sin riesgo), y en 13 (12%) con edades comprendidas entre los 57 y 84 años los cálculos persistieron postEE por las siguientes razones: en 2 con divertículos duodenales parapapilares a los que se había efectuado una coledocoduodenostomía se extrajeron los cálculos situados en el colédoco distal, pero persistieron los localizados en el colédoco supraanastomótico, en 2 (uno con gastrectomía tipo Billroth II) con colangitis supurativa se les colocó un drenaje nasobiliar, siendo operados urgentemente, y en los 9 restantes las causas fueron: impacto del litotritor mecánico que precisó cirugía urgente: cálculo impactado en el muñón cístico; hepaticoyunostomía y cálculos intrahepáticos; intolerancia de los pacientes, que no permitió conti-

nuar la exploración con total seguridad; cambio brusco de dirección del colédoco medio, con imposibilidad de retirar el cálculo con el litotritor; esfinterotomía quirúrgica y estenosis de la VB distal, con cálculos supraestenóticos no objetivada en la primera EE y sí en la CPRE de control, recomendándose entonces cirugía; coledocolitiasis situada por encima del drenaje de Kehr; paciente multioperado de la VB, con múltiples cálculos y papila de situación distal; y, por último, coledocolitiasis persistente no observada en las radiografías inmediatas postEE, tras extraer otros y sí en la cirugía posterior efectuada por una pancreatitis aguda severa postEE. En 5 de estos 13 pacientes se realizaron 2 o más sesiones de EE/CPRE sin lograr la extracción de los cálculos.

Analizando retrospectivamente las razones de la persistencia de los cálculos, únicamente en 2 casos (intolerancia, y la paciente con coledocolitiasis no observada en las radiografías inmediatas postEE) se pudieron haber extraído muy probablemente con un nuevo intento o más sedación durante la sesión inicial y con una mejor técnica radiológica, respectivamente. De estos 13 pacientes, 11 fueron operados y en dos desconocemos su evolución posterior.

En la tabla II se refleja el éxito de cada uno de los pasos de la CPRE/EE en los 122 pacientes con CR. Mientras que la EE con extracción de los cálculos tuvo éxito en el 84,3% de los 108 intentos (tabla I), si consideramos el total de los 122 pacientes, se logró en 91 (74,5%), y aceptando al paciente con una esfinteroplastia en el que los cálculos se retiraron con la cestilla de Dormia sin efectuar EE, el rendimiento terapéutico de esta técnica (CPRE/EE) en la CR es del 75,4% (tabla II). Por el contrario, el rendimiento diagnóstico (demostración de la CR) es del 95,9% (117 de 122 pacientes) (tabla II).

Morbimortalidad (tabla III): once (9%) pacientes desarrollaron 12 complicaciones dentro de los 30 días siguientes a la EE. Considerando las definiciones y graduación de las complicaciones referidos por Cotton PB (41), cinco pacientes desarrollaron complicaciones severas (impacto del litotritor, 2 pancreatitis agudas, pancreatitis más hemorragia y un paciente con colangitis aguda), 3 moderadas y 3 leves. Dos pacientes (edad: 59 y 70 años) fallecieron (1,6%) en los 30 días siguientes a la EE.

TABLA III
Coledocolitiasis postcolecistectomía en 122 pacientes. Morbimortalidad de la esfinterotomía endoscópica

| | N.º | % | Tratamiento |
|------------------------------|-----|-------|-----------------------|
| Morbilidad (30 días): | 11 | (9) | |
| • Pancreatitis aguda | 5 | (4) | Cirugía 1, conserv. 4 |
| • Colangitis | 3 | (2,5) | REE 2, cirugía 1 |
| • Hemorragia | 1 | (0,8) | Conserv.: transf. |
| • Impacto litotritor | 1 | (0,8) | Cirugía |
| • Hemorragia + pancreatitis | 1* | (0,8) | Conserv.: transf. |
| Mortalidad (30 días)**: | 2 | (1,6) | |
| • Hemorragia + pancreatitis* | | | |
| • Sepsis biliar | | | |

REE: reesfinterotomía endoscópica, Conserv: conservador.

* Paciente con cirrosis. En autopsia úlcus duodenal como causa de la hemorragia.

** 2 pacientes más fallecidos a los 3 meses por insuf. cardíaca congestiva y ACVA, respectivamente.

DISCUSION

El objetivo de este trabajo ha sido conocer la verdadera eficacia de la EE, siguiendo la estrategia de «intención de tratar» en su indicación más genuina, la coledocolitiasis postcolecistectomía. Deliberadamente hemos limitado el análisis a estos pacientes, puesto que en la coledocolitiasis con vesícula *in situ* la utilización de la EE no está exenta de controversia, si bien en los últimos años, se han definido grupos de pacientes en los que la EE podría sustituir a la cirugía (1-4, 29, 43).

En esta serie, de los 263 pacientes colecistectomizados referidos, únicamente en 4 (1,5%) no nos fue posible conocer la existencia de coledocolitiasis (fig. 1), pero creemos que ello hubiera alterado mínimamente los resultados finales: si admitimos que estos 4 pacientes tuvieran CR, entonces el rendimiento terapéutico de la EE hubiese sido del 73% (92 de 126 pacientes con CR), en vez del 75,4% (tabla II).

Este análisis difiere de la gran mayoría de las publicaciones sobre la CR (7), incluido un estudio previo propio (6), puesto que, exceptuando los 4 pacientes anteriormente citados, hemos incluido todos aquéllos con CR referidos para su tratamiento endoscópico, independientemente del éxito de la CPRE diagnóstica, de la EE y de las razones por las cuales no se efectuó. En este estudio, no se intentó la EE en 13 pacientes (10,7%) (tabla I). Si éstos no se hubiesen tenido en cuenta en nuestro análisis, como se hace en la mayoría de los estudios (3, 7, 8-28) la eficacia de la EE (extracción/expulsión de cálculos) hubiera ascendido al 84,3% (91 de 108 pacientes con EE intentadas) (tabla I), que está dentro de los límites más habituales referidos en la literatura tanto en la coledocolitiasis en general como en la CR en particular (2, 3, 6-28, 29, 34, 35, 44). Por ejemplo, en la revisión realizada por nosotros (6, 7) sobre 1.602 pacientes con CR (8-28), el éxito de la EE fue del 89,2% (límites: 75-100%) y en la mayoría de los estudios se cifró entre 76% y el 90%. En cambio, y como sucede en la gran mayoría de las series, la realización técnica de la EE se logró en la mayoría de las ocasiones en que se intentó (104 de 108 pacientes, 96%) (tabla II).

De las series publicadas sobre la EE en la CR (1.602 pacientes) (8-28) revisadas (6, 7) únicamente en dos (12, 22), que abarcan en conjunto 215 pacientes, se refieren 2 y 17 pacientes, respectivamente, en los que después del diagnóstico colangiográfico de coledocolitiasis no se intentó la EE al observarse hallazgos que hubieran determinado *a priori* más dificultades técnicas. No obstante, la realización o no de la EE en estas circunstancias dependen, aparte de la experiencia del endoscopista, de la situación clínica del paciente y de la disponibilidad y experiencia propias en otros tratamientos coadyuvantes que puedan resolver el problema o al menos permitir en algunos casos el drenaje biliar (2, 4, 29, 35, 44, 45).

Igualmente, en estas mismas series (6, 8-28), así como en publicaciones más recientes sobre la EE en la CR, no hemos encontrado ningún estudio en el que se incluyan o especifiquen en las conclusiones finales, los pacientes en los que la colangiografía diagnóstica preEE fuera fallida. En los estudios que se refieren específicamente a pacientes con CR diagnosticada en el periodo inmediato postoperatorio por una

colangiografía por el drenaje en T de Kehr (42, 46), en general no se especifica si son consecutivos ni las razones por las cuales se intenta la EE y no otras técnicas de extracción o disolución.

No obstante, recientemente Lambert et al., en un artículo magistralmente titulado «Endoscopic Sphincterotomy: the whole truth» (36), presentan su experiencia en 602 pacientes consecutivos con coledocolitiasis (382 colecistectomizados) referidos para su tratamiento endoscópico. Únicamente un paciente con una anastomosis en Y de Roux fue excluido del análisis. Si bien los resultados se refieren al global de pacientes con coledocolitiasis y no a la CR en particular, sus conclusiones son de sumo interés: la colangiografía diagnóstica la obtuvieron en 566 pacientes (94%) y la EE en 551 (91,5%), logrando la expulsión/extracción de los cálculos en 491 (81,6%) de los 602 pacientes. Si hubieran considerado, como habitualmente se hace, el éxito de las EE con respecto a las 551 intentadas, la eficacia hubiera sido del 89%. Vaira D et al. (29) en un estudio similar sobre 1.000 pacientes consecutivos, 797 con coledocolitiasis (colecistectomizados y no) logran la extracción de cálculos en 674, que representa el 87,3% de los 772 pacientes con colangiografías y/o EE realizadas, mientras que constituye el 84,5% de los 797 pacientes con coledocolitiasis. Desafortunadamente, por los datos aportados en estas dos publicaciones, no es posible deducir los pacientes colecistectomizados en los que la CPRE o la EE tuvieron éxito.

La EE no está exenta de complicaciones y se considera el procedimiento endoscópico actual de mayor riesgo (47). En series multicéntricas referidas en la literatura, las complicaciones de la EE en distintos grupos de pacientes e indicaciones (coledocolitiasis y no) se sitúa en el 6-12%, y la mortalidad en el 1-2% (2, 7, 35, 44, 47, 48), si bien hay series puntuales con menor morbimortalidad (29, 35, 47, 49).

Ya que la frecuencia de las complicaciones varía en relación a la indicación de la EE (47, 49), es importante delimitarlas en cada grupo y, además, en la coledocolitiasis es necesario considerarlas separadamente en los pacientes colecistectomizados (6, 7, 13-17, 19, 21-23, 30) y no en el conjunto de aquéllos con cálculos en la VB (29, 35, 36, 44, 49).

En esta serie, la morbilidad fue del 9%, con dos (1,6%) fallecimientos. Si hubiéramos considerado la frecuencia de las complicaciones sobre el total de sesiones de CPRE/EE realizadas (164 exploraciones con 12 complicaciones), ésta hubiera sido más baja (7,3%). Recientemente, Maltz GS et al (50) han comprobado que la re-esfinterotomía endoscópica, en diversas indicaciones, no conlleva más riesgos que la EE inicial. No obstante, hemos de decir, que la frecuencia de complicaciones en esta serie podría ser mayor a la referida, puesto que al tratarse de un estudio retrospectivo no se conocen los resultados y las complicaciones de los tratamientos posteriores en 5 de los 13 pacientes en que no se intentó la EE, y en 2 de los 13 en los que los cálculos persistieron postEE (tabla I).

En estudios (13-17, 19, 21-23, 30) revisados por nosotros (6, 7), que comentan singularmente las complicaciones de la EE en la CR, excluyendo las series específicas de pacientes con drenaje en T de Kehr que pueden tener menos complicaciones

(42), la morbilidad en 773 pacientes varió del 0 al 19,4% (13-16, 19, 22, 23, 30), y la mortalidad en 840 pacientes del 0 al 3% (13-17, 19, 21-23, 30) con respecto al total de EE intentadas.

En conclusión, en la valoración exacta de la eficacia de la EE se precisa la consideración de todos los pacientes referidos para su tratamiento endoscópico, independientemente del éxito de la CPRE diagnóstica previa y de las circunstancias por las que no se lleva a cabo la EE. Teniendo en cuenta esta premisa, la CR se resuelve únicamente en el 75% de los pacientes. Este rendimiento terapéutico es inferior al habitual referido en la literatura.

Correspondencia:

V. Moreira
C/ San Martín de Porres, 24 - 1.º D
28035 Madrid

BIBLIOGRAFIA

1. Simon DM, Brooks WS y Hersh T. Endoscopic sphincterotomy: a reappraisal. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 213-221.
2. Sivak MV Jr. Endoscopic management of bile duct stones. *Am J Surg* 1989; 158: 228-240.
3. Cotton PB. Endoscopic management of bile duct stones (apples and oranges). *GUT* 1984; 25: 587-597.
4. Summerfield JA. Biliary obstruction is best managed by endoscopists. *GUT* 1988; 29: 741-745.
5. Rosseland AR y Osnes M. Biliary concretions: The endoscopic approach. *W J Surg* 1989; 13: 178-185.
6. Moreira Vicente VF, Meroño García E, Ruiz del Arbol L, Morales V, Martínez Molina E, Devesa J et al. Coledocolitiasis postcolecistectomía: ¿sfinterotomía endoscópica o reintervención quirúrgica? *Rev Esp Enf Digest* 1988; 73: 441-454.
7. Moreira Vicente VF. La esfinterotomía endoscópica en el tratamiento de la coledocolitiasis postcolecistectomía. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Medicina, 1987.
8. Ligüory CL, Coffin CH y Girault F. Sphincterotomie endoscopique pour lithiase de la voie biliaire principale. *End Digest* 1976; 1: 137-147.
9. Siegel JH. Endoscopic management of choledocholithiasis and papillary stenosis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 747-752.
10. Cotton PB. Non-operative removal of biliary tract stones: duodenoscopic sphincterotomy. En: *Developments in digestive disease*, de Berk JE, Lea-Febiger, Philadelphia 1979; 127-140.
11. Nakajima M, Akasaka A y Kaway A. Endoscopic sphincterotomy. En: *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, de Takemoto T y Kasugai T. Igaku-Shoin, Tokio 1979; 73-93.
12. Cotton PB. Non-operative removal of the bile duct stones by duodenoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1980; 67: 1-5.
13. Allen B, Shapiro H y Way LW. Management of recurrent and residual common duct stones. *Am J Surg* 1981; 142: 41-47.
14. Numers HV, Roberts PJ y Scheinin TM. Fiberoendoscopic cannulation of the papilla of Vater. I: Sphincterotomy in the treatment of retained bile duct stones and benign papillary stenosis. *Ann Chir Gynecol* 1981; 70: 308-312.
15. Soehendra N, Kempeneers J, Eichfuss HP y Reynders-Frederx V. Early postoperative endoscopy after biliary tract surgery. *Endoscopy* 1981; 13: 113-117.
16. Vallon AG y Cotton PB. Duodenoscopic sphincterotomy. En: *Topics in gastroenterology-9*, de Jewell DP y Lee E. Blackwell, Oxford, 1981; 175-190.
17. Mazzeo RJ, Jordan FT y Strauss SR. Endoscopic papillotomy for recurrent common bile duct stones and papillary stenosis. *Arch Surg* 1983; 118: 693-695.
18. Kaway K y Nakajima M. Present status and complications of EST in Japan. *Endoscopy* 1983; 15: 169-172.
19. Taylor BR. Non surgical treatment of common-bile duct stenosis. *Can J Surg* 1984; 27: 28-32.
20. Escorrou J, Cordova JA, Lazorthes F, Frexinos J y Ribet A. Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gallbladder *in situ*. *GUT* 1984; 25: 598-602.
21. Ginestal Canz A, Fidalgo P, Méndez de Almeida A, Grima N y Pinto-Correia J. Endoscopic versus surgical management of common bile duct stones. Short term results of a prospective randomized trial. *Hepatology* 1985; 5: 969.
22. Sala T, Pertejo V y Berenguer J. Resultados inmediatos y tardíos de la esfinterotomía endoscópica en pacientes con o sin colecistectomía previa. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 213-216.
23. O'Doherty DP, Neoptolomos JP y Carr-Locke DL. Endoscopic sphincterotomy for retained common bile duct stones in patients with T-tube *in situ* in the early postoperative period. *Br J Surg* 1986; 73: 454-456.
24. Gómez Camacho F, Jaramillo JL, De Dios JF y Miño G. Esfinterotomía endoscópica. *Rev Soc And Pat Digest* 1985-1986; 8: 489-519.
25. Sonnenfeld T, Proano E, Gabrielson N y Granguist S. Endoscopic papillotomy in the treatment of choledocholithiasis. *Acta Chir Scand* 1986; S. 530: 39-41.
26. Thompson MH. Influence of endoscopic papillotomy on the management of bile duct stones. *Br J Surg* 1986; 73: 779-781.
27. Vázquez Iglesias JL, Brage A y Yáñez López J. Esfinterotomía endoscópica. Revisión de nuestra experiencia. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1987; 71: 229-231.
28. Gogel HK, Runyon BA, Volpicelli NA y Palmer RC. Acute suppurative cholangitis obstructive due to stones: treatment by urgent endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 210-213.
29. Vaira D, Ainley C, Williams S et al. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet* 1989; 2: 431-434.
30. Broughan TA, Sivak MV y Herrmann RE. The management of retained and recurrent bile duct stones. *Surgery* 1985; 98: 745-755.
31. Montori A, Viceconte C, Viceconte CW, Bogliolo G y Pietrapolo V. La lithiase choledocienne et vesiculaire. Traitement chirurgical et endoscopique. *Acta End* 1980; 10: 11-23.
32. Miller BN, Kozarek, Ryan JA, Ball TJ y Traverso W. Surgical versus endoscopic management of common bile duct stones. *Ann Surg* 1988; 207: 135-141.
33. Jhonson AG y Hosking SW. Appraisal of management of bile duct stones. *Br J Surg* 1987; 74: 555-560.
34. Wurbs DFW. Calculus disease of the bile ducts. En: *Gastroenterologic Endoscopy*, de Sivak MV, Saunders, Philadelphia, 1987; 652-672.

35. Winslet MC y Neoptolems JP. The place of endoscopy in the management of gallstones. *Clin Gastroenterol* 1991; 5: 99-129.
 36. Lambert ME, Betts CD, Hill J, Faragher EB, Martin DF y Tweedle DEF. Endoscopic sphincterotomy: the whole truth. *Br J Surg* 1991; 78: 473-476.
 37. Cotton PB. Therapeutic endoscopy in the 1990s: objectivity, teaching, and service. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 202-205.
 38. Fernández Scara J, Moreira Vicente VF, Meroño García E, Del Olmo L, Avilés J y Fernández C. La esfinterotomía endoscópica en el tratamiento del síndrome del colédoco distal («sump syndrome»). *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 469-473.
 39. Moreira Vicente VF, San Román AL, Meroño E, Arribas R, García M y Gisbert JP. La coledocoduodenostomía endoscópica en el tratamiento de los cálculos impactados en la papila de Vater. *Rev Enf Digest* 1991; 80: 320-323.
 40. Cotton PB y Williams CB. Practical Gastrointestinal Endoscopy. 3.ª edición. Blackwell, Oxford, 1990.
 41. Cotton PB. Complications, comparisons and confusion: commentary. En: *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, de Cotton PB, Tytgat GNJ y Williams CB. Current Science, Londres, 1990; 7-9.
 42. Moreira Vicente VF, San Román AL, Meroño E, Arribas R, García González M, Martín de Argila C et al. Tratamiento de los cálculos coledocianos residuales en pacientes portadores de drenaje en tubo T de Kehr. Papel de la esfinterotomía endoscópica y resultados. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81: 256-262.
 43. Moreira Vicente VF, López San Román A y Meroño García E. Coledocolitiasis en pacientes no colecistectomizados (vesícula *in situ*): una encrucijada terapéutica. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 77: 345-355.
 44. Dowsett JF, Vaira D, Polydorou A, Russell ROG y Salmon PR. Interventional endoscopy in the pancreaticobiliary tree. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1328-1336.
 45. Gregory Foutch P. Endoscopic management of large common duct stones. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1561-1565.
 46. Nussinson E, Cairns SR, Vaira D, Dowsett JF y Mason RR. A 10 year single centre experience of percutaneous and endoscopic extraction of bile duct stones with T tube *in situ*. *GUT* 1991; 32: 1040-1043.
 47. Cotton PB, Lehman G, Vennes I, Greenen JE, Russell RC, Meyers WC et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393.
 48. Ostroff JW y Shapiro HA. Complication of endoscopic sphincterotomy. En: *ERCP: Diagnostic and therapeutic applications*, de Jacobson I, Elsevier, New York, 61-73.
 49. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH y Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1068-1075.
 50. Maltz GS y Geenen JE. Is there an increased risk of complications from repeat endoscopic sphincterotomy? *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1253.
-

Servicio de Cirugía General «A».
Hospital «Juan Canalejo».
La Coruña.

Importancia del estadiaje quirúrgico en pacientes con cáncer de páncreas exocrino

Acea Nebril, B.; Taboada Filgueira, L.; Parajó Calvo, A.; Freire Rodríguez, D.; Fraguela Mariña, J., y Gómez Freijoso, C.

SUMMARY

A retrospective analysis of 64 patients with adenocarcinoma of the exocrine pancreas was carried out to determine the impact of stage of the disease and surgical treatment on survival. Significant differences ($p < 0.05$) were observed in the survival rates of stage I (36%), stage II (12%), stage III (15%) and stage IV (0%). Patients with pancreatectomy had better prognosis (32%) than those with palliative procedures (11%) ($p < 0.025$). The presence of positive lymph nodes in patients with tumor resection didn't show significant differences on survival. Survivors showed a short dome of symptoms (<3 weeks) and a resected neoplasm ($p < 0.025$).

KEY WORDS: Pancreatic neoplasms, neoplasm staging, surgery, survival.

Acea Nebril, B.; Taboada Filgueira, L.; Parajó Calvo, A.; Freire Rodríguez, D.; Fraguela Mariña, J., y Gómez Freijoso, C. Importance of surgical staging in patients with cancer of the exocrine pancreas. Rev Esp Enf Digest, 1993, 83, 447-452.

RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo en 64 pacientes con adenocarcinoma exocrino de páncreas para determinar el efecto del estadio clínico de la enfermedad y el tratamiento quirúrgico en la supervivencia a corto plazo (12 meses). Existieron diferencias significativas ($p < 0,05$) en la supervivencia entre los estadios I (36%), II (12%), III (15%) y IV (0%), así como en la técnica quirúrgica realizada con un mejor pronóstico para aquéllos sometidos a una resección tumoral (32%) con respecto a la cirugía paliativa (11%) ($p < 0,025$). La afectación ganglionar no mostró diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con resección tumoral, pero sí en aquéllos con técnicas paliativas ($p < 0,02$). De los diferentes factores preoperatorios estudiados, sólo una duración de la sintomatología mayor de 3 semanas y la irresecabilidad tumoral tuvieron una significación pronóstica ($p < 0,025$). Se concluye, que la afectación ganglionar local no contraindica la cirugía de resección.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas, estadio clínico, cirugía, supervivencia.

INTRODUCCION

El diagnóstico tardío en los enfermos con cáncer de páncreas hace necesario un correcto estadiaje de la enfermedad para conocer el papel de la cirugía y su influencia en el pronóstico a corto y medio plazo. Pese a la utilización generalizada de la clasificación TNM en el estadiaje de estos pacientes, han surgido otras clasificaciones complementarias como consecuencia de estudios retrospectivos clínicos y quirúrgicos en un intento de separar correctamente aquellos casos diagnosticados en estadios iniciales que podrían beneficiarse de una técnica resectiva tumoral de aquellos otros en fase más avanzada, en donde una técnica paliativa les ofrecerá una supervivencia similar con una morbi-mortalidad menor. Los pobres resultados a medio y largo plazo ofrecidos por la cirugía de exéresis han planteado la posibilidad de que la derivación quirúrgica sea el tratamiento de elección en este proceso (1); sin embargo, en el momento actual, dos aspectos parecen haber cambiado esta dualidad: el descenso de la mortalidad intra y postoperatoria de la duodenopancreatectomía y el aumento en el índice de resecabilidad tumoral, lo que ha potenciado la decisión intraoperatoria del cirujano en la exéresis neoplásica a la vista del mejor pronóstico de aquellos pacientes con resección tumoral. En este sentido el estudio llevado a cabo en 1981 por la Agrupación para el Cáncer de Páncreas (Cancer of the Pancreas Task Force) (2) ofreció un estadiaje según los datos aportados por la valoración intraoperatoria de la resecabilidad tumoral y los referentes al estudio anatomopatológico de la pieza y biopsias ganglionares, con un análisis de supervivencia a dos años. La presente revisión retrospectiva es un intento de cuantificar el seguimiento de pacientes con cáncer de páncreas exocrino diagnosticados en el acto quirúrgico y estadiados retrospectivamente por los hallazgos operatorios y el estudio de la pieza resecada para conocer su repercusión en la supervivencia a corto plazo. Asimismo, se analizan diferentes parámetros clínicos preoperatorios de cara a establecer unos factores de riesgo a corto plazo en este tipo de pacientes.

MATERIAL. Y METODOS

Entre 1975 y 1991 un total de 103 pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente por el Servicio de Cirugía General

TABLA I

Definición del estadiaje clínico para los pacientes con cáncer de páncreas en el presente estudio (según criterios del Cancer of the Pancreas Task Force)

| | |
|--------------|--|
| Estadio I: | Tumor sin extensión directa, o directa limitada, a las vísceras adyacentes y sin afectación ganglionar regional (o desconocida). La extensión directa limitada se define como afectación de órganos adyacentes al páncreas (duodeno, colédoco, estómago), que pueden ser resecados con el páncreas en bloque con intención curativa. |
| Estadio II: | Cualquier tumor con extensión directa a vísceras adyacentes sin afectación ganglionar directa (o desconocida) que imposibilita la resección quirúrgica. |
| Estadio III: | Metástasis ganglionar regional sin evidencia de metástasis a distancia. |
| Estadio IV: | Enfermedad metastásica a distancia en hígado u otras localizaciones. |

del Hospital Juan Canalejo, por presentar un cáncer de páncreas. De los mismos se realiza una revisión retrospectiva de aquellos casos en donde el estudio patológico reveló la existencia de un adenocarcinoma exocrino de páncreas con un seguimiento mínimo postoperatorio de 12 meses. Se han excluido del estudio aquellos pacientes con tumores de células del islote, cistoadenocarcinomas, carcinomas del conducto biliar, ampulomas o tumores duodenales infiltrando páncreas, así como aquellos casos en donde se ha efectuado algún tipo de tratamiento postoperatorio adyuvante a la cirugía como radioterapia, quimioterapia u otras formas no quirúrgicas de terapia. Del mismo modo, no se han contabilizado aquellos casos en donde tras la realización de una técnica paliativa o laparotomía exploradora no se efectuó biopsia tumoral o ganglionar. Las técnicas quirúrgicas llevadas a cabo consistieron en: 1) laparotomía con biopsia (7 casos); 2) procedimientos derivativos (32 casos), incluyendo coledocoduodenostomía, coledocoyeyunostomía, hepaticoyeyunostomía, hepaticoduodenostomía, colecistoyeyunostomía, colecistostomía y gastroyeyunostomía; 3) resección neoplásica mediante duodenopancreatectomía cefálica (20 casos), caudal (1 caso) y total (4 casos).

El estadiaje de la enfermedad se ha realizado mediante los hallazgos quirúrgicos y patológicos de las piezas operatorias según los criterios expuestos por la Agrupación para el Cáncer de Páncreas (Cancer of the Pancreas Task Force), reflejada en la tabla I. Se confeccionan las diferentes tablas de supervivencia con un seguimiento de 12 meses tras la intervención quirúrgica, analizándose diferentes parámetros clínicos (edad, sexo, ictericia, pérdida de peso, duración de síntomas), bioquímicos (bilirrubina total, GOT, fosfatasa alcalina) y quirúrgicos (resecabilidad). Las diferencias encontradas en dicho estudio, así como las halladas en las tablas de supervivencia, son analizadas bajo los criterios de la función chi-cuadrado (X^2), utilizando el test de Student en las curvas de supervivencia referentes a la afectación ganglionar y el método de Yates para la corrección estadística. Se han tomado como significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 64 pacientes fueron incluidos en el estudio al cumplir los criterios anteriormente citados, de los cuales 25 se sometieron a una técnica de resección y 39 a una cirugía paliativa (tabla II). La ictericia, el dolor abdominal y la pérdida de peso fueron los síntomas de presentación más comunes en la serie (fig. 1), aunque con una incidencia diferente según la resecabilidad del proceso, siendo la ictericia más frecuente en los casos resecables (72%) y el dolor abdominal en los paliativos (64%). Cuando se estadió a los pacientes según los datos aportados por la intervención quirúrgica y el estudio anatomopatológico, un total de 32 enfermos (48%) presentaron invasión ganglionar en la pieza quirúrgica o hipoesplasia ganglionar, por lo que fueron clasificados en estadio III, siendo éste la presentación clínica más frecuente en nuestro estudio. Esta afectación ganglionar no pudo ser demostrada en 11 pacientes sometidos a duodenopancreatectomía (estadio I) ni en las biopsias ganglionares de 8 pacientes, en donde se realizó una técnica de derivación quirúrgica (estadio II).

Durante el seguimiento clínico postoperatorio, un total de 10 pacientes permanecían vivos a los 12 meses, fundamentalmente debido a la supervivencia de enfermos en estadios I y III (fig. 2), lo que le confiere a la presente serie una supervivencia global del 15% al año de seguimiento. El estudio de la supervivencia según el estadiaje clínico mostró un mejor pronóstico en aquellos pacientes intervenidos en estadio I (36%), mientras que los diagnosticados en estadios II y III

TABLA II
Supervivencia al año según estadio clínico y técnica quirúrgica llevada a cabo

| | Estadios | | | | Total supervivencia | |
|---------------|----------|-------|-------|------|---------------------|----------|
| | I | II | III | IV | | |
| Resección | 11 | — | 14 | — | 25 | 8 (32%) |
| Derivación | — | 8 | 18 | 6 | 32 | 2 (6%) |
| Laparotomía | — | — | — | 7 | 7 | 0 (0%) |
| Total | 11 | 8 | 32 | 13 | 64 | 10 (15%) |
| Supervivencia | (36%) | (12%) | (15%) | (0%) | | (15%) |

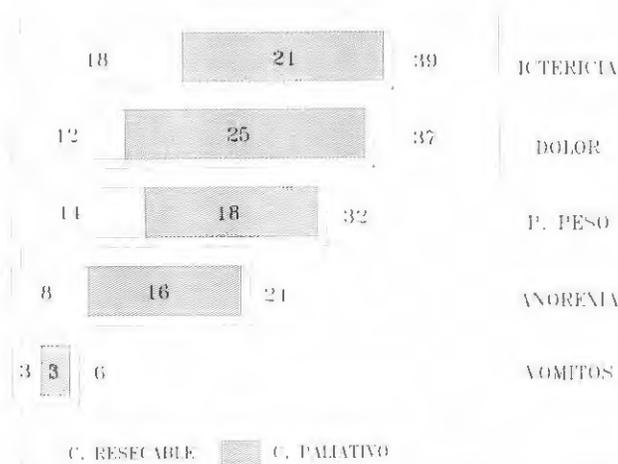


FIG. 1.—Sintomatología en el cáncer de páncreas resecable y paliativo.

presentaron una supervivencia similar en el mismo periodo de tiempo (12 y 15%, respectivamente). El peor pronóstico recayó en los enfermos en donde la exploración intraoperatoria demostró la existencia de metástasis a distancia (estadio IV), ya que ninguno permaneció vivo tras seis meses de seguimiento (fig. 3). La afectación ganglionar en los pacientes sometidos a resección tumoral (fig. 4) no demostró tener una influencia significativa en la supervivencia a corto plazo, ya que una proporción similar de pacientes permanecían vivos durante ese período de tiempo (cuatro en ambos grupos). Sin embargo, el estudio de la afectación ganglionar en pacientes sometidos a una derivación biliar por irresecabilidad de su neoplasia evidenció un pronóstico significativamente mejor en el grupo sin invasión local ganglionar (fig. 5). Del mismo modo, la posibilidad de efectuar una exéresis tumoral influyó significativamente en la supervivencia respecto a aquellos pacientes en donde la derivación o la laparotomía exploradora fue la técnica utilizada (fig. 6).

De los diferentes parámetros clínicos estudiados, sólo la duración de la sintomatología demostró tener una relación estadísticamente significativa, con la supervivencia a 12 meses

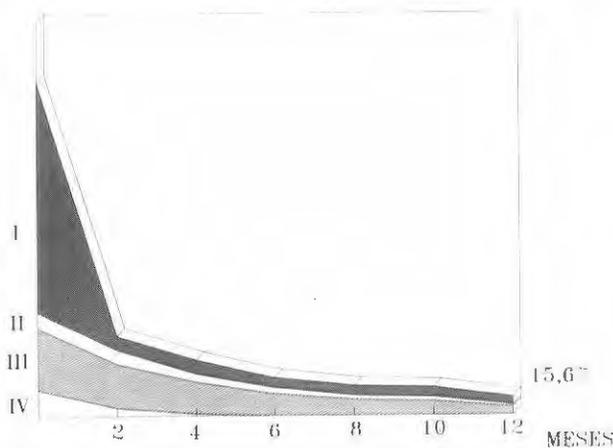


FIG. 2.—Contribución de los diferentes estadios clínicos en la supervivencia anual de la serie.

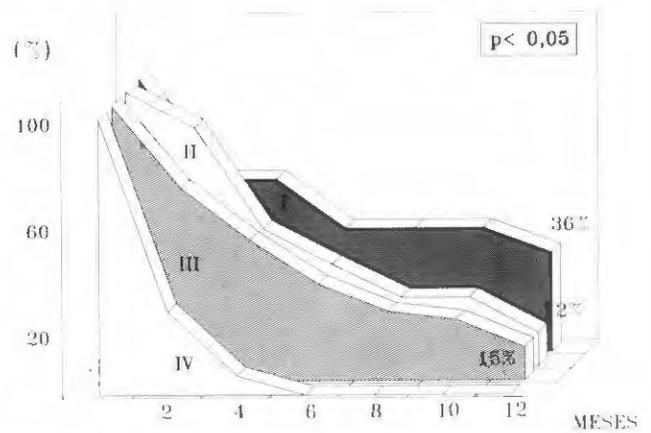


FIG. 3.—Supervivencia anual según los diferentes estadios clínicos.

(tabla III). El análisis de la bilirrubinemia preoperatoria no evidenció una relación significativa con la supervivencia, a pesar de haberse efectuado dicho estudio en diferentes concentraciones.

DISCUSION

Durante las últimas cuatro décadas, la incidencia del cáncer de páncreas se ha doblado en Europa y triplicado en Estados Unidos, incremento debido en parte a un mayor reconocimiento diagnóstico de tumores en cola y cuerpo pancreático y también a un aumento real en la incidencia de esta neoplasia, lo que ha hecho que se convierta en la quinta causa de muerte por cáncer después del de pulmón, colon, mama y próstata (3). Del mismo modo, los estudios demográficos y epidemiológicos efectuados recientemente en España (4, 5) han demostrado un incremento significativo en la incidencia y mortalidad de esta enfermedad, aunque, a diferencia de otros países, todavía se sitúa por debajo de la registrada por cáncer gástrico. El curso insidioso de este proceso se traduce en un

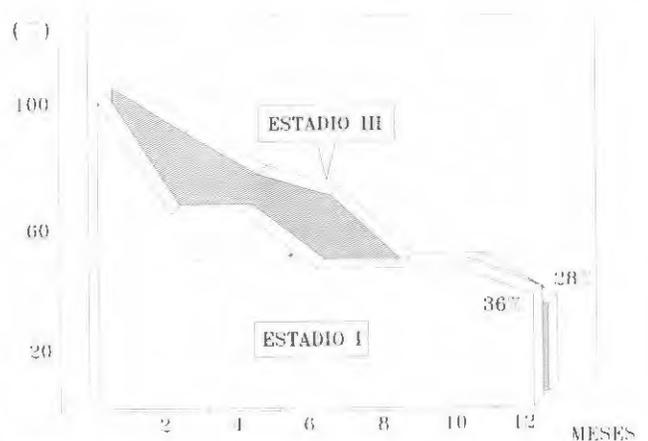


FIG. 4.—Cáncer de páncreas resecable: supervivencia según estadio clínico.

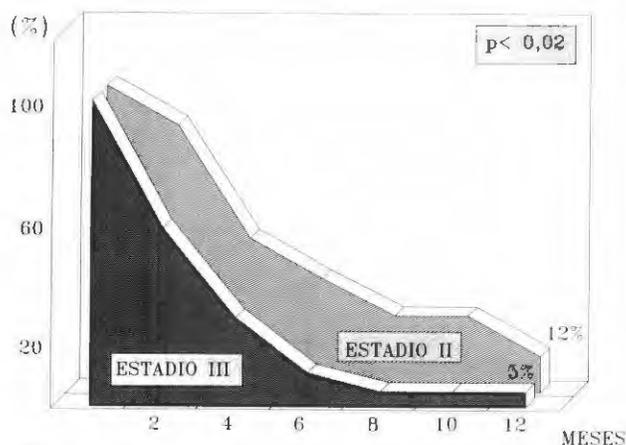


FIG. 5.—Cáncer de páncreas con derivación quirúrgica: supervivencia según estadio clínico.

retraso diagnóstico, en donde únicamente los signos precoces de obstrucción biliar (ictericia, prurito, etc.) permiten la detección de tumores de cabeza de páncreas en estadios menos avanzados, con posibilidad de realizar una resección quirúrgica, hecho reflejado en nuestra experiencia y en otros estudios (2, 6). Este diagnóstico diferido del proceso ha dificultado un correcto estadiaje de los pacientes que permita diferenciar aquellos casos que se podrían beneficiar de una cirugía resectiva, la única potencialmente curativa. La clasificación utilizada en el presente estudio posibilita el estadiaje de los enfermos en base a la valoración intraoperatoria de la resecabilidad tumoral y el estudio patológico de la pieza quirúrgica o adenopatías biopsiadas, permitiendo al cirujano una orientación del pronóstico y evolución de la enfermedad. Sin embargo, deben ser considerados algunos aspectos restrictivos en su utilización, como puede ser el criterio de resecabilidad tumoral, término subjetivo que depende de la valoración y experiencia del cirujano o de los propios criterios operatorios del equipo quirúrgico. Un segundo aspecto a tener en cuenta, es la afectación ganglionar y su significación en la supervivencia y técnica quirúrgica a realizar, debido a que la mayoría de las clasificaciones para el cáncer de

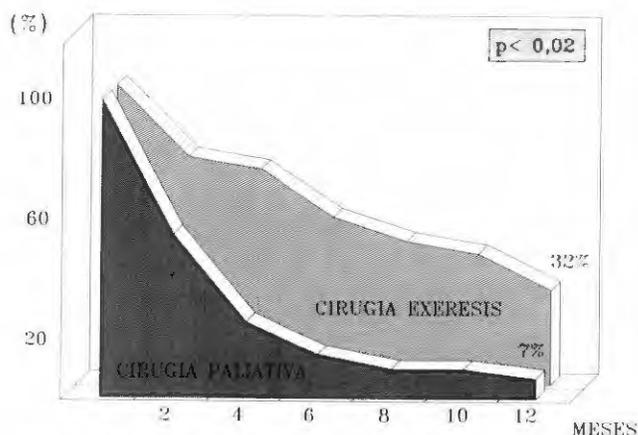


FIG. 6.—Cáncer de páncreas: influencia de la resecabilidad tumoral en la supervivencia anual.

páncreas definen al estadio III como aquél en donde ya existe afectación linfática, independientemente de la resecabilidad tumoral, por lo que cabría esperar que estos enfermos tuviesen un peor pronóstico con respecto a los agrupados en el estadio II, en donde la invasión nodular linfática no ha podido ser demostrada. Sin embargo, las series reportadas por Pollard (2) y Hermreck (7) no evidencian diferencias significativas entre los estadios II y III, ofreciendo unos períodos de supervivencia similares, resultados idénticos a los aportados en nuestro estudio (fig. 3), donde destaca la mayor

TABLA III
Influencia de diferentes factores clínicos, bioquímicos y quirúrgicos en la supervivencia a un año

| | Exitus | | Supervivientes | |
|-----------------------------------|-------------|------|----------------|------|
| | N.º | (%) | N.º | (%) |
| 1. Factores clínicos: | | | | |
| a) Sexo: | | | | |
| — Varón | 24 | (77) | 7 | (23) |
| — Hembra | 27 | (81) | 6 | (19) |
| — Significación | N.S. | | | |
| b) Edad: | | | | |
| — <65 años | 21 | (80) | 5 | (20) |
| — >65 años | 30 | (79) | 8 | (21) |
| — Significación | N.S. | | | |
| c) Ictericia: | | | | |
| — Sí | 42 | (80) | 10 | (20) |
| — No | 10 | (83) | 2 | (17) |
| — Significación | N.S. | | | |
| d) Pérdida de peso: | | | | |
| — Sí | 20 | (80) | 7 | (20) |
| — No | 24 | (82) | 5 | (18) |
| — Significación | N.S. | | | |
| e) Duración síntomas: | | | | |
| — <3 semanas | 19 | (70) | 8 | (30) |
| — >3 semanas | 33 | (89) | 4 | (11) |
| — Significación | $p < 0,025$ | | | |
| 2. Factores bioquímicos: | | | | |
| a) Bilirrubina total (mg/100 ml): | | | | |
| — <10 | 14 | (87) | 2 | (13) |
| — <15 | 21 | (84) | 4 | (16) |
| — <20 | 29 | (85) | 5 | (15) |
| — Significación | N.S. | | | |
| b) G.O.T. (UI)*: | | | | |
| — <100 | 16 | (64) | 9 | (36) |
| — >100 | 32 | (86) | 5 | (14) |
| — Significación | N.S. | | | |
| c) Fosfatasa alcalina (UI)*: | | | | |
| — <500 | 15 | (71) | 6 | (29) |
| — >500 | 29 | (82) | 6 | (18) |
| — Significación | N.S. | | | |
| 3. Factores quirúrgicos: | | | | |
| a) Resecabilidad: | | | | |
| — Sí | 16 | (64) | 9 | (36) |
| — No | 35 | (89) | 4 | (11) |
| — Significación | $p < 0,025$ | | | |

N.S.: no significativo.

(*) No se contabilizan 8 casos al no disponerse de dichos datos bioquímicos.

contribución del estadio III a la supervivencia anual de la serie en comparación al estadio II (fig. 2), debido a que la supervivencia en el estadio III se debe a pacientes sometidos a resección tumoral con afectación ganglionar en la pieza extirpada. Si bien el cáncer de páncreas tiene una predilección por la metastatización precoz de los grupos ganglionares posteriores y superiores (8), su repercusión en la supervivencia es diferente según se realice una resección tumoral o una técnica paliativa, ya que las lesiones reseables, tanto en estadio I como III, obtienen un pronóstico similar al año de seguimiento, independientemente de la afectación ganglionar (fig. 4). Esta misma observación se ha demostrado en las duodenopancreatectomías practicadas en tumores ampulares, en donde el grado de invasión locoregional no influye en los resultados a distancia (9). Sin embargo, otros autores (10) han propugnado la pancreatometomía total frente a la técnica de Whipple, con la intención de efectuar una buena linfadectomía regional y la movilización del bloque pancreático, evitando de esta forma las complicaciones propias de la duodenopancreatectomía cefálica, como la fistula pancreática o la recidiva local por la multifocalidad del proceso. Otros grupos (11) han promulgado la pancreatometomía regional en un intento de realizar un estricto control local de la enfermedad, con una tasa de supervivencia superior pero con una elevada morbi-mortalidad postoperatoria. Este interés por un estricto control regional ha motivado la resección de tumores pancreáticos con afectación de grandes vasos en un estadio en donde las metástasis a distancia están presentes y la enfermedad ya es incurable. Por todo ello, creemos, que en el momento actual, la técnica de Whipple sigue teniendo una indicación importante en el tratamiento del cáncer de páncreas reseable, con una tasa de morbi-mortalidad aceptable y sin que la existencia de adenopatías regionales contraindique su realización, ya que la supervivencia a corto plazo es similar, hecho también comprobado por otros autores (12, 13), siendo el estadiaje intraoperatorio esencial para su correcto tratamiento. El estudio de pacientes con tumores irreseables (en estadios II y III) ha mostrado diferencias significativas en la supervivencia, según la afectación ganglionar, ya que, pese al mal pronóstico general en este grupo de enfermos, aquéllos con ausencia de afectación linfática obtienen una supervivencia media mayor.

Varios estudios han identificado factores preoperatorios con repercusión en la supervivencia a corto y medio plazo (14-16). Entre los factores clínicos analizados se ha atribuido un peor pronóstico a aquellos enfermos varones con edad superior a 60 años, sin existencia de ictericia, alcoholismo, sintomatología de larga evolución e importante pérdida de peso. En nuestro estudio sólo una duración de la sintomatología mayor de tres semanas identificó aquellos pacientes con peor pronóstico. De los diferentes estudios bioquímicos, la bilirrubinemia ha sido el parámetro más valorado en diferentes series, debido a su posible repercusión en la morbi-mortalidad postoperatoria y a la indicación de drenaje biliar preoperatorio, siendo diferentes las cifras a partir de las cuales se incrementaría dicho riesgo: Gilsdorf (14) lo estima en 10 mg, mientras que Dixon (15) sólo encuentra diferencias significativas a partir de cifras superiores a 20 mg. En nuestra serie se han realizado tres cortes en diferentes concentraciones de bilirrubine-

mia total (10, 15, 20) sin que ninguno de ellos reflejase una influencia significativa en el pronóstico, al igual que las cifras de GOT y fosfatasa alcalina. Tal como muestra la tabla III, el factor pronóstico más significativo de cara a la supervivencia a corto plazo ha sido la reseabilidad tumoral, que ofrece cifras de supervivencia del 36% al año de seguimiento y que, tal como muestra la serie de Pardo y col. (17), puede mantenerse en un 25% a los tres años de la intervención. A diferencia de Hermreck (7), creemos que la existencia de afectación ganglionar local no contraindica la realización de esta cirugía de exéresis al existir pacientes en estadio III con tumores reseables cuya extirpación proporciona una supervivencia y calidad de vida superior a las técnicas paliativas.

Correspondencia:

Benigno Acea Nebriil
C: San Jaime, 18 - bajo dcha.
15005 La Coruña

BIBLIOGRAFIA

1. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1049-1053.
2. Pollard H, Anderson W, Brooks F et al. Staging of cancer of the pancreas (Cancer of the pancreas task force). *Cancer* 1981; 47: 1631-1637.
3. Levin D, Connelly R y Devesa S. Demographic characteristics of cancer of the pancreas. Mortality, incidence and survival. *Cancer* 1981; 47: 1456-1468.
4. Ruiz Liso J, Sanz Anquela J, Alfaro Torres J, García Pérez M, Moros García A y Rodríguez Manzanilla L. Tendencias de mortalidad por neoplasias del aparato digestivo. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1990; 77 (1): 3-13.
5. Plasencia Taradach A y Borrelli Thió C. Mortalidad por cáncer digestivo en un área urbana mediterránea (Barcelona, 1983-1987). *Rev Esp Enf Ap Digest* 1990; 78 (3): 115-121.
6. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. *Cancer* 1987; 60: 2284-2303.
7. Hermreck A, Thomas C y Friesen S. Importance of pathologic staging in the surgical management of adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1974; 127: 653-657.
8. Cubilla A, Fortner J y Fitzgerald P. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978; 41: 880-887.
9. Pera Madrazo C, López Rubio F, Barquerizo Ariza A, Rufián Pena S, Varo Pérez E, López Cillero P y De la Torre M. Valor pronóstico del tipo histológico y de la presencia de ganglios positivos en los resultados a distancia de los carcinomas ampulares tratados mediante duodenopancreatectomía. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 73 (4): 364-368.
10. Moosa AR, Scott MH y Lavelle-Jones M. The place of total and extended total pancreatometomy in pancreatic cancer. *World J Surg* 1984; 8: 895-899.
11. Manabe T, Ohshio G, Baba N et al. Radical pancreatometomy of ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 1132-1137.

12. Brooks J, Brooks D y Levine J. Total pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1989; 209: 405-410.
13. Michelassi F, Erroi F, Dawson P et al. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989; 210: 544-555.
14. Gilsdorf R y Spanos P. Factors influencing morbidity in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1973; 177: 332-337.
15. Dixon J, Armstrong C, Duffy S y Davies G. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut* 1983; 24: 845-852.
16. Winek T, Hamre D, Mozell E y Vetto M. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Am J Surg* 1990; 159: 454-456.
17. Pardo Correcher J, Vázquez Rojas J, González Botella A, Díez Miralles M, Calpena Rico R, Diego Estévez M y Medrano Heredia J. Carcinomas del confluente biliopancreático. Revisión de 58 casos. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 74: 11-16.

Recibido: 9-XII-92.

Servicio de Medicina Interna Gastroenterología.
Hospital Universitario de Bonn.
Alemania.

Diagnóstico y estadiaje de la pancreatitis crónica (II). El papel de los tests funcionales

Domínguez-Muñoz, J. E.*, y Malfertheiner, P.

TESTS DE FUNCION EN EL DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS CRONICA

En la práctica clínica diaria, se han introducido en los últimos años una serie de nuevos y modificados tests de función pancreática que han facilitado enormemente el diagnóstico de insuficiencia pancreática. No obstante, la detección de las formas leves y moderadas de pancreatitis crónica (PC) sigue siendo un problema incluso para estos tests. El espectro de tests funcionales comprende los tests de intubación con estimulación directa o indirecta del páncreas, tests orales, cuantificación de enzimas pancreáticas en sangre y heces, y tests que evalúan la función endocrina de la glándula. Estos tests deben ser evaluados en base a criterios que incluyen su eficacia, precisión, dificultad de realización y coste.

Tests directos

El método de intubación duodenal con análisis del aspirado duodenal tras estímulo exógeno hormonal del páncreas, sigue siendo el test más válido en el estudio de la función pancreática exocrina (1-4). El estímulo pancreático se realiza habitualmente mediante la infusión combinada de secretina y CCK o ceruleína, según el esquema mostrado en la tabla I. Las actividades de amilasa, tripsina, quimotripsina, lipasa y la concentración de bicarbonato son determinadas en las muestras de aspirado duodenal (5). En estadios avanzados de la PC, todos estos parámetros disminuyen significativamente. Sin embargo, en estadios iniciales de la enfermedad pueden encontrarse disminuidos sólo uno o dos parámetros. La secreción de lipasa (1), amilasa (4) o bicarbonato (3) han sido publicados por diversos autores como el primer parámetro en alterarse en la PC leve. La eficacia de este test en el diagnóstico de la PC es verdaderamente elevada, con valores de sensibilidad y especificidad habitualmente superiores al 90% (1-4). Sin embargo, este test es invasivo, precisa de un largo tiempo de realización, es caro y de uso restringido a centros especializados.

Las mismas desventajas tiene el test de Lundh. Este test de función, se basa en la inducción de un estímulo endógeno del páncreas mediante una comida estándar. La actividad trípica media es el parámetro que se mide habitualmente en el aspirado duodenal (2, 6, 7). La eficacia del test de Lundh en el diagnóstico de la PC es inferior a la del test de secretina-CCK, siendo menos sensible en casos con daño leve del páncreas (2, 7).

Tests indirectos

La función pancreática exocrina puede ser indirectamente medida mediante la cuantificación de enzimas pancreáticas en sangre o heces, o mediante la cuantificación del efecto de la secreción pancreática sobre una comida de prueba.

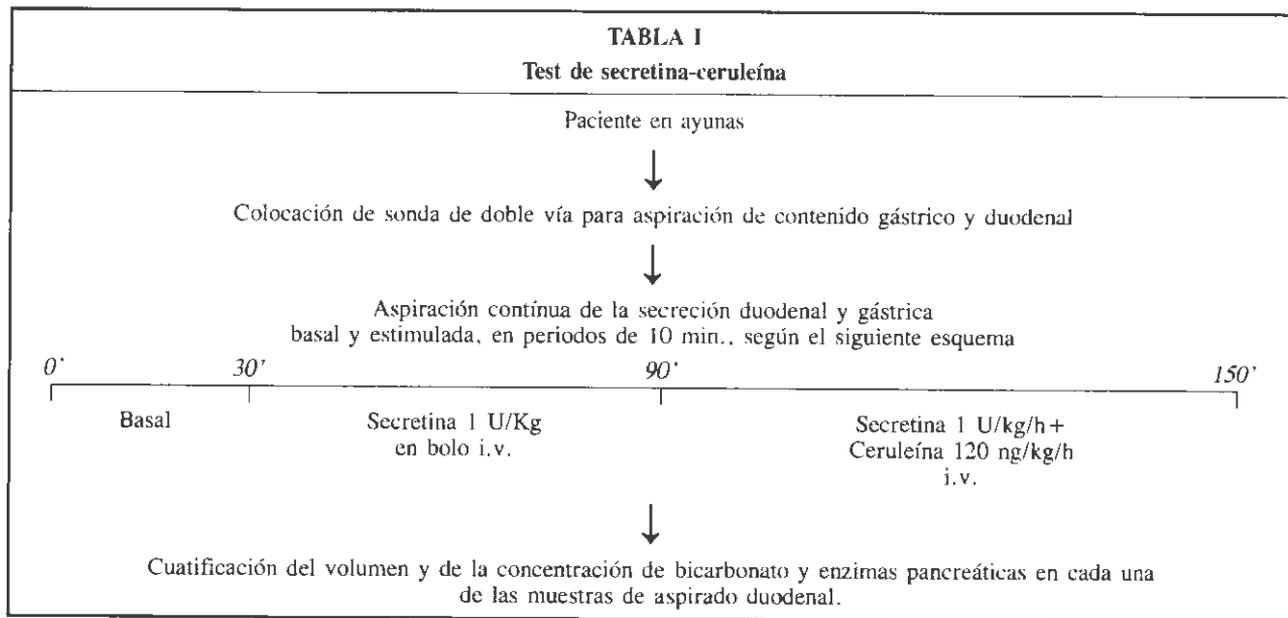
Enzimas pancreáticas en suero y heces

La concentración sérica de enzimas pancreáticas en pacientes con PC puede ser anormalmente baja, elevada, o normal (8-10). En nuestra experiencia, los niveles séricos de enzimas pancreáticas aparecen disminuidos en el 20-32% de los pacientes con PC, y elevados en el 22-39%, permaneciendo dentro de rango normal en el 49-71% de los pacientes (11). Valores anormalmente bajos de enzimas pancreáticas en suero son altamente específicos, pero poco sensibles para el diagnóstico de PC (11), siendo un hallazgo habitual en pacientes con esteatorrea pancreática (8, 10, 12).

Analizando los cocientes entre diferentes enzimas pancreáticas en suero, nosotros hemos encontrado que valores bajos del cociente P-isoamilasa/lipasa son altamente específicos de PC (11). Por otra parte, este cociente muestra una alta eficacia en la diferenciación entre PC leve-moderada y avanzada según el hallazgo de la pancreatografía retrógrada endoscópica (11).

La determinación de las actividades fecales de tripsina y, básicamente, quimotripsina ha sido aplicada al diagnóstico de la pancreatitis crónica por ser un test sencillo y no invasivo. Sin embargo, la probabilidad de resultados falsos positivos es alta, así como la probabilidad de resultados falsos negativos en pacientes sin esteatorrea pancreática (13). Este hecho limita el uso del test.

* Becario de la Fundación Alexander von Humboldt.



Tests orales

Los tests indirectos de función pancreática más ampliamente usados respectivamente, son aquéllos basados en la recuperación urinaria de ácido paraaminobenzoico (test del NBT-PABA) o fluoresceína (test del pancreolauril), que son liberados de sustratos complejos en la luz intestinal por enzimas pancreáticas específicas (14-16). Ambos tests muestran una alta eficacia en la detección de insuficiencia pancreática exocrina severa, pero no en casos de enfermedad leve-moderada (14-16). Las limitaciones de estos tests relacionadas con la excreción urinaria del marcador y manejo de las muestras de orina, que hacen necesario repetir el test dos días sucesivos, administrando el marcador conjugado y libre, han sido obviadas con el desarrollo de métodos de determinación de PABA y fluoresceína en suero (17, 18). Además, la duración del

test de pancreolauril (PLT) ha sido acortada, y su sensibilidad en la detección de las formas leve-moderadas de PC mejorada por medio de la inyección intravenosa en bolo de metoclopramida y secretina (19), siguiendo el esquema de la tabla II. En nuestra experiencia, este PLT en suero modificado muestra una sensibilidad y especificidad superiores a 82% y 90%, respectivamente, en el diagnóstico de PC considerando pacientes en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad (20). Un resultado patológico de este test en sujetos gastrectomizados, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal extensa, o en presencia de enfermedad hepatobiliar con marcada ictericia deben ser cuidadosamente analizados, debido a interferencias con el tránsito intestinal y la capacidad absorbente de la fluoresceína libre (21).

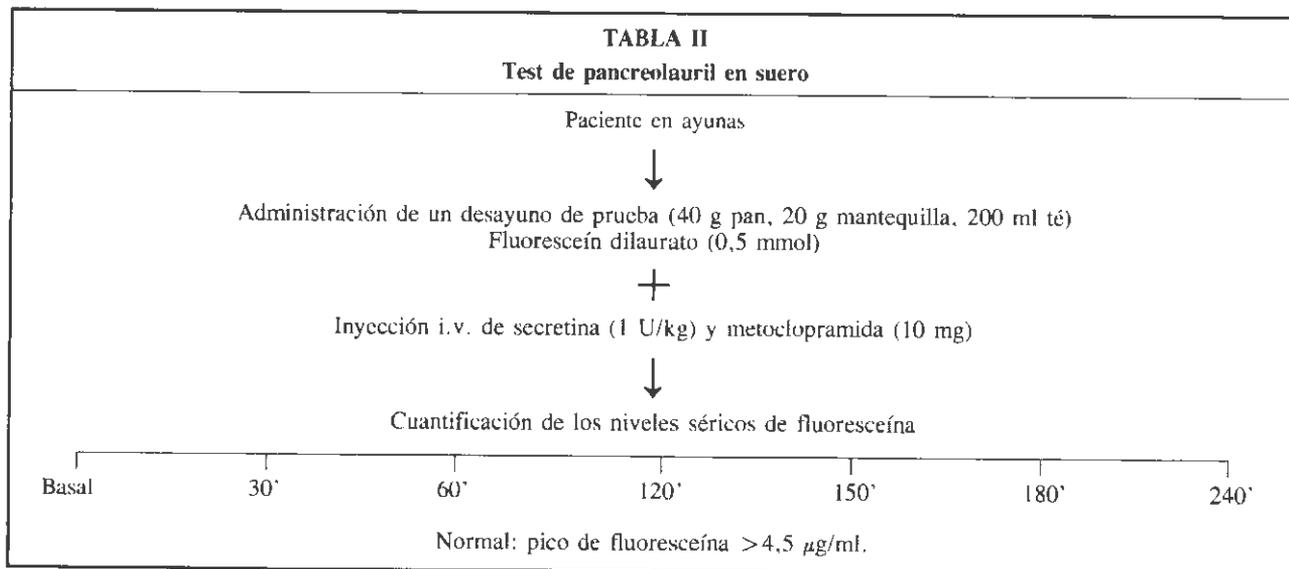


TABLA III
Eficacia de los tests funcionales en el diagnóstico de pancreatitis crónica*

| | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| Función exocrina: | | |
| Tests directos: | | |
| • Test de secretina/eruleína | 90 | 94 |
| • Test de Lundh | 80 | 85 |
| Tests indirectos: | | |
| • Enzimas séricas | 30 | 95 |
| • Quimotripsina fecal | 75 | 84 |
| • Test del NBT-PABA | 87 | 89 |
| • Test del pancreolauril | 82 | 87 |
| • Test del consumo de aminoácidos | 69-96 | 54-100 |
| Función endocrina: | | |
| Polipéptido pancreático | 76 | 90 |
| Test de la arginina | 75 | |

* Valores medios estimados en base a los estudios referidos en el presente artículo.

Otros tests indirectos de función pancreática

Un nuevo test de función pancreática se basa en el consumo de aminoácidos plasmáticos por el páncreas en respuesta al estímulo con secretina y/o ceruleína. El páncreas exocrino posee una elevada capacidad de síntesis de proteínas, por lo que tras ser estimulado hormonalmente utiliza una gran cantidad de aminoácidos plasmáticos. En pacientes con insuficiencia pancreática severa se produce una disminución significativamente menor de aminoácidos plasmáticos que en controles (22, 23). Sin embargo, la eficacia mostrada por este test en el diagnóstico de la PC varía ampliamente entre diferentes autores (23, 24).

La realización de un análisis cuantitativo de la grasa fecal tras dieta de tres días permite detectar sólo estadios terminales de insuficiencia pancreática exocrina. El uso de este test está indicado sólo para evaluar la necesidad de tratamiento con enzimas pancreáticas.

Otros métodos, como tests de aliento con isotopos estables (por ejemplo C13-octanoato), son de posible utilidad en el futuro.

Tests de función endocrina

Anomalías en la función pancreática endocrina se presentan frecuentemente en pacientes con PC en estadio avanzado. El análisis de la función pancreática endocrina puede, de esta forma, reflejar la severidad de la PC. Sin embargo, la utilidad de la cuantificación de los niveles basales de glucemia, del test de la tolerancia a la glucosa, y de la cuantificación de los niveles plasmáticos basales de insulina y péptido C es escasa. La determinación de los niveles plasmáticos de glucagón tras la infusión intravenosa de arginina parece ser de utilidad en la diferenciación entre diabetes primaria y diabetes secundaria a PC (25). La respuesta del glucagón pancreático a arginina está alterada en pacientes con PC, pero no en casos de diabetes primaria.

El análisis de la respuesta del polipéptido pancreático (PP) a la comida, infusión de secretina o ceruleína parece ser de utilidad en el diagnóstico de la PC y en la diferenciación entre estadios moderados y severos de la enfermedad (26, 27). La respuesta de PP se correlaciona directamente con la función pancreática exocrina en estadios avanzados de PC (28). Sin embargo, la sensibilidad de este test en el diagnóstico de estadios iniciales de PC es limitada.

Los valores de sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos en el diagnóstico de la PC se muestran en la tabla III. La variabilidad existente entre los diversos estudios es alta debido básicamente a diferencias en el estadio evolutivo de los pacientes estudiados, en los grupos control considerados y en los criterios aplicados en cada uno de los tests para definir PC.

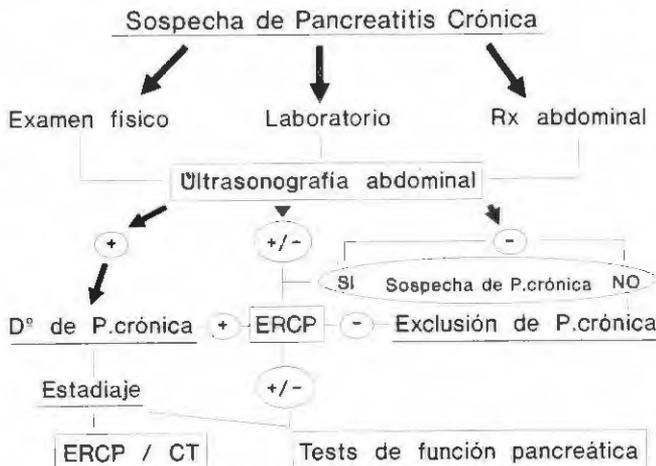


FIG. 1.—Algoritmo diagnóstico de la pancreatitis crónica.

CORRELACION ENTRE CAMBIOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES EN PANCREATITIS CRONICA

Una correlación significativa entre las alteraciones ductales (CPRE) y parenquimatosas (TAC, US) con la disfunción pancreática exocrina ha sido demostrada sólo en estadios avanzados de la PC, siendo frecuentemente pobre en estadios más precoces (5). Diversos estudios comparando el grado de anomalías ductales en la CPRE con el grado de disfunción pancreática en el test de secretina-CCK han demostrado una correlación significativa entre ambos (29-31). Sin embargo, existe una importante discrepancia entre ambos métodos en los estadios precoces de la PC (29-31). Una fuerte correlación se ha observado también entre el test de secretina-CCK y los cambios morfológicos objetivados mediante la TAC (29), siendo mayor la discrepancia entre autores respecto a la correlación entre el test de secretina-CCK y los hallazgos sonográficos (32-34). Comparando individualmente parámetros de secreción pancreática obtenidos en el test de secretina-CCK con los cambios morfológicos, la secreción de amilasa aparece como la más fuertemente correlacionada con las anomalías objetivadas mediante la TAC, mientras que la secreción de bicarbonato se correlaciona más estrechamente con el grado de anomalías ductales objetivadas en la CPRE (29). A pesar de la correlación significativa existente entre métodos de imagen y funcionales en PC, no es posible predecir el estado de la función pancreática exocrina basado en las alteraciones morfológicas, ni viceversa (30).

CONCLUSIONES

El bajo coste y la no invasividad hacen de la ultrasonografía de alta resolución el primer método a aplicar en el diagnóstico de la PC. La TAC, debido a su alta eficacia en la detección de pequeños quistes y calcificaciones, es un método válido si los ultrasonidos no son concluyentes. El método de imagen más eficaz en el diagnóstico y estadiaje de la PC es la CPRE, la cual es capaz de detectar cambios ductales en estadios relativamente precoces de la enfermedad. Debido a que la CPRE ofrece la información más válida respecto a las alteraciones morfológicas, localizando exactamente las posibles estenosis, cálculos y quistes en el sistema ductular pancreático, es esencial para planificar el tratamiento quirúrgico en PC. La sensibilidad y especificidad de los métodos de imagen disminuye considerablemente en la detección de daño pancreático precoz. Los tests de función pancreática pueden ser de utilidad en la interpretación de anomalías morfológicas leve-moderadas. Además, el manejo terapéutico de pacientes con PC requiere el conocimiento del estado funcional del páncreas. El test de función pancreática más eficaz continúa siendo el análisis del aspirado duodenal tras el estímulo exógeno con secretina y CCK o ceruleína. Sin embargo, los tests indirectos, básicamente el test de pancreolauril en suero asociado a la inyección intravenosa de secretina y metoclopramida, es una alternativa válida debido a su alta eficacia, no invasividad, practicabilidad y sencillez. Los diferentes pasos a seguir para el diagnóstico de PC se resumen en el algoritmo de la figura 1.

Correspondencia:

J. Enrique Domínguez-Muñoz
Medizinische Universitätsklinik
Sigmund-Freud-Str. 25
5300 Bonn 1 (Alemania)

BIBLIOGRAFIA

1. Gullo L. Value and clinical role of intubation tests in chronic pancreatitis. In: Beger HG, Büchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P, eds. *Chronic pancreatitis*. Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, 1990; 287-290.
2. Gyr H, Agrawal NM, Felsenfeld O et al. Comparative study of secretin and Lundh tests. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 506-512.
3. Wormsley RG. Test of pancreatic secretion. *Clin Gastroenterol* 1978; 7: 529-544.
4. Nagata A, Homma T, Oguchi H et al. Study of chronic alcoholic pancreatitis by means of serial pancreozymin-secretin tests. *Digestion* 1986; 33: 135-145.
5. Malfertheiner P y Büchler M. Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 51-64.
6. Ashton MG, Axon ATR y Lintott DJ. Lundh test and ERCP in pancreatic disease. *Gut* 1978; 19: 910-915.
7. Arvanitakis C y Cooke AR. Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology* 1978; 74: 932-948.
8. Johnson SG y Levitt MD. Relation between serum pancreatic isoamylase concentration and pancreatic exocrine function. *Dig Dis Sci* 1978; 23: 914-918.
9. Ventrucci N, Pezzilli R, Gullo L, Plate L, Sprovieri G y Barbara L. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 39-45.
10. Fahrenkrug J y Magid E. Concentration of immunoreactive trypsin and activity of pancreatic isoamylase in serum compared in pancreatic diseases. *Clin Chem* 1980; 26: 1573-1576.
11. Domínguez-Muñoz JE, Pieramico O, Büchler M y Malfertheiner P. Ratios of different serum pancreatic enzymes in the diagnosis of chronic pancreatitis and staging. *Digestion* 1993.
12. Lankisch PG, Koop H y Otto J. Estimation of serum pancreatic isoamylase: its role in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 365-368.
13. Dürr HR, Otte M, Forell MM y Bode JC. Fecal chymotrypsin: a study on its diagnostic value by comparison with the secretin-cholecystokinin test. *Digestion* 1978; 17: 404-409.
14. Toskes PP. Bentriomide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency. Determination of appropriate dose and urinary collection interval. *Gastroenterology* 1983; 85: 565-569.
15. Malfertheiner P, Peter M, Junge U y Ditschuneit H. Indirect pancreatic function test pancreolauryl- its value in diagnosis of chronic pancreatitis. *Klin Wschr* 1983; 61: 193-198.
16. Lankisch PG, Schreiber A y Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 490-493.

17. Lang C, Gyr K, Tonko I, Conen D y Stalder GA. The value of serum PABA as a pancreatic function test. *Gut* 1984; 25: 508-512.
18. Lagger A, Bastian L, Prager J, Pointner H y Deutsch E. Pankreas-Funktionsdiagnostik. Vereinfachtes Screening mit Fluorescein-Dilaurat durch Serumkonzentrationsbestimmungen. *Fortschr Med* 1981; 589-591.
19. Malfertheiner P, Büchler M, Müller A y Ditschuneit H. Fluorescein dilaurate serum test: a rapid tubeless pancreatic function test. *Pancreas* 1987; 2: 53-60.
20. Domínguez-Muñoz JE, Pieramico O, Büchler M y Malfertheiner P. Clinical utility of serum pancreolauryl-test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterology* 1993.
21. Malfertheiner P, Büchler M, Müller A y Ditschuneit H. Influence of extrapancreatic digestive disorders on the indirect pancreatic function test with fluorescein dilaurate. *Clin Physiol Biochem* 1985; 3: 166-173.
22. Domschke S, Heptner G, Kolb S, Säiler D, Schneider MU y Domschke W. Decrease in plasma amino acids level after secretin and pancreozymin as an indicator of exocrine pancreatic function. *Gastroenterology* 1986; 90: 1031-1038.
23. Gullo L, Pezzilli R, Ventrucci M y Barbara L. Caerulein induced plasma amino acid decrease: a simple, sensitive, and specific test of pancreatic function. *Gut* 1990; 31: 926-929.
24. Kemmer TP, Häberle H, Friess H, Büchler M y Malfertheiner P. Is the amino acid consumption test valuable for the diagnosis of pancreatic insufficiency? *Digestion* 1991; 49: 30.
25. Keller U, Szollosy E, Varga L y Gyr K. Pancreatic glucagon, secretin and exocrine function (BT-PABA test) in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 853-857.
26. Campbell D, Slaff J, McGuigan J, DesJardin L y Toskes P. Integrated pancreatic polypeptide response in pancreatic diseases. *Gastroenterology* 1985; 88: 1341.
27. Adrian TE, Besterman HS, Mallinson CM y Galalotis Bloom SR. Impaired pancreatic polypeptide release in chronic pancreatitis with steatorrhea. *Gut* 1979; 98-101.
28. Imrie CW, Devinc B y McKenzie J. The assessment of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1989; 5: 11-15.
29. Malfertheiner P, Büchler M, Stanescu A y Ditschuneit H. Exocrine pancreatic function in correlation with ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1986; 33: 110-114.
30. Braganza JM, Hunt LP y Warwick R. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 1341-1347.
31. Oguri T. Statistical evaluation on the correlation between endoscopic retrograde cholangiopancreatography and pancreozymin-secretin test- structure and function in chronic pancreatitis. In: Takemoto T y Kasugai AT, eds. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Igaku-Shoin: Tokyo; 1979: 48-57.
32. Bolondi L, Priori P, Gullo L et al. Relationship between morphological changes detected by ultrasonography and pancreatic exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 222-229.
33. Malfertheiner P, Büchler M, Beger HG y Ditschuneit H. Exocrine pancreatic function in correlation to morphological findings (assessed by different imaging procedures) in chronic pancreatitis. In: Sarles H, Singer N y Gyr R, eds. *Pancreatitis - Concepts and classification*. Elsevier: Amsterdam; 1984: 291-299.
34. Malfertheiner P, Büchler M, Stanescu A et al. Ultrasound findings in correlation to the exocrine function in chronic pancreatitis. *Digestion* 1984; 30: 113-114.

Recibido: 1-VII-92.

Servicio de Cirugía General.
Hospital General «La Paz».
Madrid.

Carcinoma de ampolla de Vater y carcinoma colónico de aparición sincrónica

González Sánchez, J. A.**; López-Ríos Fernández, F.**; González Conde, R.*; Miguel Velasco, J. E.***; Casas Pinillos, M. S.* y Larrauri Martínez, J.****

SUMMARY

We report the case of a female patient who presented with a very unusual association: an early invasive adenocarcinoma of the ampulla of Vater and a synchronous carcinoma of the right colon, in the absence of familial polyposis coli. Six years before a hysterectomy was performed because of uterine leiomyomata. The treatment was a Whipple's resection and, after three months, a right colectomy.

KEY WORDS: Multiple primary cancer, carcinoma of the ampulla of Vater, colonic cancer.

González Sánchez, J. A.; López-Ríos Fernández, F.; González Conde, R.; Miguel Velasco, J. E.; Casas Pinillos, M. S., y Larrauri Martínez, J. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with synchronous colonic cancer. *Rev Esp Enf Digest*, 1993, 83, 459-461.

RESUMEN

Se presenta una enferma con una asociación patológica muy poco frecuente: la aparición sincrónica de un cáncer de ampolla de Vater y cáncer de colon derecho, sin que la paciente sea portadora de poliposis colónica. Seis años antes había sido histerectomizada por leiomioma uterino. Se practicó duodenopancreatectomía cefálica y, posteriormente, hemicolectomía derecha.

PALABRAS CLAVE: Tumores múltiples primarios, cáncer de ampolla de Vater, cáncer de colon.

INTRODUCCION

La posibilidad de que un paciente desarrolle a lo largo de su vida varias neoplasias es un hecho bien conocido. La apa-

rición de las mismas, puede tener lugar sincrónicamente (con un intervalo de tiempo menor de seis meses) o metacrónicamente (cuando este periodo de tiempo es mayor). Las asociaciones de neoplasias malignas a diferentes niveles del tubo digestivo son raras, con una frecuencia del 0,16%, siendo las más frecuentes las de origen colorrectal (1).

Los tumores de la ampolla de Vater son relativamente infrecuentes. Es bien conocida su posible asociación a los tumores colorrectales en la poliposis colónica familiar, especialmente formando parte del síndrome de Gardner. Lo que es un fenómeno extremadamente raro es la asociación de cáncer en esta localización y cáncer esporádico de colon de aparición sincrónica, hecho del que tan sólo hemos observado una comunicación en la literatura.

CASO CLINICO

Enferma de 53 años, histerectomizada por leiomioma uterino 6 años antes, a quien durante los seis meses previos a su ingreso se le ha objetivado anemia y hemorragia oculta en heces. La endoscopia muestra la existencia de hipertrofia en papila de Vater, tomándose biopsia que es informada como adenocarcinoma de intestino delgado.

Se interviene el 28-11-90 a través de laparotomía subcostal bilateral y se realiza duodenopancreatectomía cefálica con cierre del muñón pancreático. En el curso postoperatorio presenta fistula pancreática de bajo débito, siendo dada de alta 24 días tras la intervención. Anatomía patológica: adenocarcinoma superficial de intestino delgado (fig. 1). No se evidencia infiltración linfática. Tejido pancreático sin alteraciones significativas. Colesterosis vesicular.

Tres meses después, reingresa por dolor abdominal y mal estado general, objetivándose mediante TAC una pequeña colección líquida junto al muñón pancreático. Se reinterviene para explorar la cavidad abdominal el 20-3-91, encontrándose una pequeña colección de 5 cm de diámetro en la zona de sección pancreática y, en colon ascendente, tumor estenosante, practicándose hemicolectomía derecha con anastomosis ileocólica término lateral. El estudio histológico de la pieza demostró la existencia de un adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado, estadio B de Dukes (fig. 2). El curso postoperatorio fue anodino, presentando simplemente un pequeño absceso en la herida laparotómica.

* Médico Residente.

** Médico Adjunto.

*** Jefe Clínico.

**** Jefe Clínico (Departamento de Anatomía Patológica).

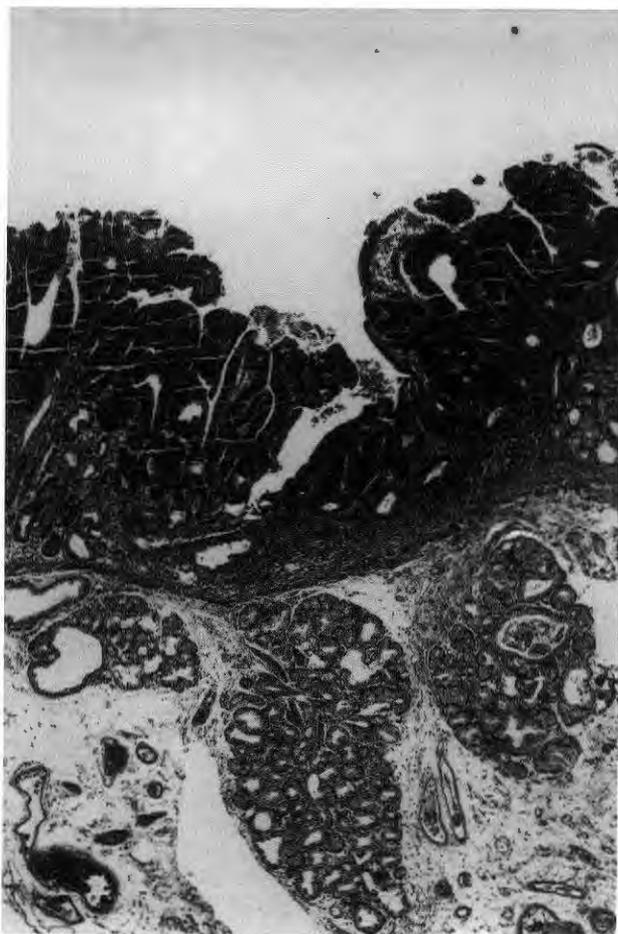


FIG. 1.—Mucosa duodenal con transformación carcinomatosa a nivel superficial (HE×25).

DISCUSION

El tratamiento adecuado de un tumor maligno puede conseguir la curación del mismo, pero no proporciona inmunidad contra la aparición de otro tumor en el mismo paciente. El potencial para desarrollar una neoplasia distinta es un hecho bien conocido, y este fenómeno se observa con una frecuencia que oscila entre el 3-7% (2, 3). En el estudio de enfermos con tumores primarios múltiples es esencial determinar que no se trata de lesiones metastásicas. Billroth, en 1869, fue el primero en proponer los criterios que se deberían seguir para aceptar que los tumores múltiples eran primarios:

- a) cada tumor debía tener una histología independiente;
- b) los tumores deberían estar separados y situados en órganos distintos;
- c) cada neoplasia debería ser productora de sus metástasis propias.

Warren y Gates (4), liberalizaron estos criterios y propusieron que cada tumor del que se sospechara su origen como primario debía: a) ser maligno; b) ser distinto; c) no podía ser el resultado de las metástasis producidas por otro tumor.

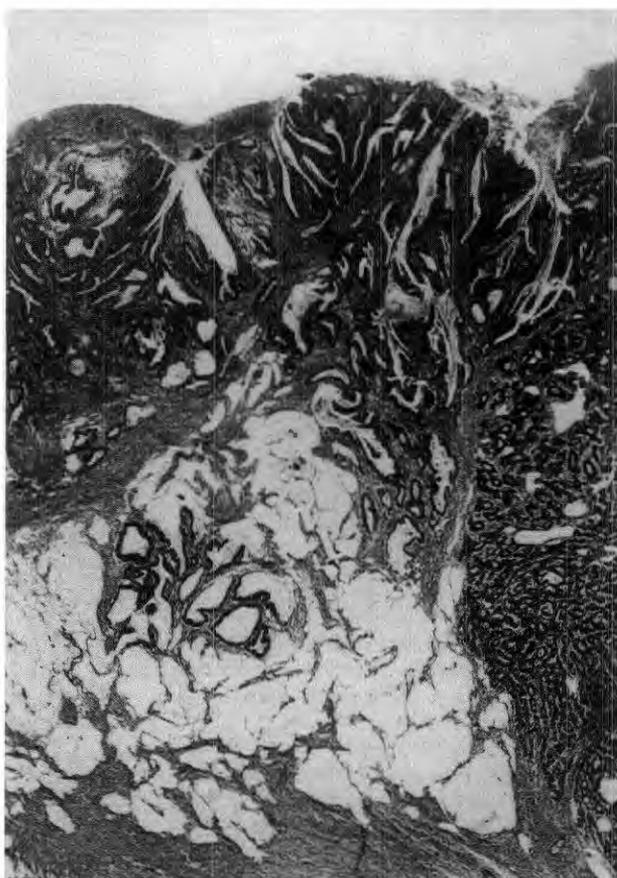


FIG. 2.—Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, infiltrando en profundidad la pared cólica (HE×10).

Kapsinow (5), posteriormente, clasificó a los tumores primarios que siguen estos criterios como:

- 1) Multicéntricos: dos carcinomas diferentes que aparecen en el mismo órgano;
- 2) Sistémicos: aparecen diferentes neoplasias malignas en órganos del mismo sistema (por ejemplo, colon y estómago);
- 3) Carcinomas que aparecen en órganos pares;
- 4) Carcinomas que aparecen en órganos no relacionados.

Está perfectamente documentada la multiplicidad del cáncer de colorrecto en un 4% de casos, y el riesgo aumentado de padecer otra neoplasia en el mismo órgano que tienen estos enfermos. Pero, igualmente se ha documentado que, con períodos de tiempo muy variables y, tanto antecedendo a la aparición del tumor colónico como muy posteriormente, estos enfermos desarrollan neoplasias diferentes con frecuencia del 3,8-7,8%. Lee (6), en sus 308 observaciones personales de carcinoma rectocólico, han encontrado un 4,5% de enfermos con neoplasias de otro órgano, y en una revisión más amplia de la literatura referida a 9.328 pacientes se ha hallado esta asociación en 5,1% de casos. Los órganos más frecuentemente afectados han sido piel, estómago, mama, vejiga y próstata.

Los carcinomas de la ampolla de Vater tienen una incidencia relativamente pequeña, y no son siempre fáciles de dife-

renciar de los originados en páncreas y los 2 cm finales del colédoco. Ha sido ampliamente documentada su asociación con la poliposis familiar del colon, especialmente formando parte del síndrome de Gardner (7-10). La alta incidencia de aparición sobre adenomas pudiera sugerir que la secuencia adenoma-carcinoma, aceptada para los tumores de asiento colónico, fuese posible también para los que se originan en esta localización.

Un fenómeno sobre el que se está llamando la atención por algunos autores es que enfermos con cánceres de origen vateriano (11-13) tienen a lo largo de su vida una incidencia aumentada (sobre un 12%) de otro tipo de neoplasias. Su aparición en muy diferentes órganos no digestivos (próstata, endometrio, pulmón, laringe) podría hacer pensar en la existencia de un cierto grado de diátesis neoplásica. En tan sólo dos ocasiones se ha encontrado su asociación a carcinomas de colon (no asociado con poliposis): de forma metacrónica en un caso, desarrollándose 10 años tras el tratamiento de su neoplasia colónica (14), mientras de forma sincrónica, detectándose durante el mismo acto quirúrgico, existe en nuestro conocimiento, tan sólo una observación (15).

Es evidente, que el cuadro de anemia crónica de esta enferma estaba causado por su carcinoma de colon. El comienzo de su estudio por el tracto digestivo superior permitió el hallazgo de su neoplasia papilar, a la que erróneamente se le atribuyó la causalidad del proceso. Si bien los progresos en la técnica endoscópica han permitido la detección de neoplasias en periodos evolutivos más precoces y, por tanto, una cirugía con más posibilidades de ser curativa, no debe obviarse la exploración completa de la cavidad abdominal durante la laparotomía: en este caso, con el diagnóstico histológico preoperatorio, no se realizó duodenotomía para explorar la lesión y no producir ningún tipo de diseminación tumoral, especialmente en una enferma con una lesión tan pequeña y, consecuentemente, de buen pronóstico. Fue la insatisfactoria evolución lo que condujo a una nueva laparotomía y a la detección de su otro tumor, que por ser evolutivamente más avanzado, era el responsable de la clínica de la enferma.

Correspondencia:

J. A. González Sánchez
Hospital General «La Paz»
Servicio de Cirugía General (5.ª planta)
Pº de la Castellana, 261
28046 Madrid

BIBLIOGRAFIA

1. Piñol Pascual M, Encabo Mayoral B, Llamazares Rodríguez JF y Julián Ibáñez JF. Neoplasia múltiple. *Acta Chir Catal* 1987; 8 (2): 119-122.
2. Cleary JB, Kazarian Kirk K y Mersheimer WL. Multiple primary cancer. Thirty patients with three or more primary cancers. *Am J Surg* 1975; 129: 686-690.
3. Pickren JW. Cancer often strikes twice. *N Y State J Med* 1963; 63: 95-97.
4. Warren S, y Gates O. Multiple primary malignant tumors: survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
5. Kapsinow R. Multiple primary cancer. A classification with report of cases. *J La State Med Soc* 1962; 114: 194-196.
6. Lee TK, Barringer M, Myers RT y Sterchi J M. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Ann Surg* 1982; 195: 501-507.
7. Capps WF, Lewis MI y Gazzangia DA. Carcinoma of the colon, ampulla of Vater and urinary bladder associated with familial multiple polyposis: A case report. *Dis Colon Rectum* 1968; 11: 298-305.
8. Jones TR y Nance FC. Periapillary malignancy in Gardner's syndrome. *Ann Surg* 1977; 185: 565-573.
9. Harned RK y Williams SM. Familial polyposis coli and periampullary malignancy. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 227-229.
10. Sugihara K, Muto T, Kamiya J, Konishi F, Sawada D y Morioka Y. Gardner's syndrome associated with periampullary carcinoma, duodenal and gastric adenomatosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 766-771.
11. Schlippert W, Lucke D, Anuras S y Christensen J. Carcinoma of the papilla of Vater. A review of fifty-seven cases. *Am J Surg* 1978; 135: 763-770.
12. Cohen JR, Kuchta N, Geller N, Shires T y Dineen P. Pancreaticoduodenectomy. A 40 years experience. *Ann Surg* 1982; 195: 608-612.
13. Robertson JFR, Boyle P e Imrie CW. Patients with ampullary carcinoma are prone to other malignant tumours. *Br J Cancer* 1988; 58: 216-218.
14. Saviano MS, Ricchi E, Carriero A, Briccoli A y Guernelli N. Tumori primitivi multipli: associazione tra neoplasie retocoliche e neoplasie extracoliche. *Minerva Medica* 1989; 80 (7): 721-724.
15. Yoshida J, Morisaki T, Yamaguchi K, Itoh T, Yokohata K, Kishikawa H e Ilno H. Carcinoma in adenoma of the ampulla of Vater synchronous with cancer of the sigmoid colon. *Digest Dis Scienc* 1990; 35 (2): 271-275.

Recibido: 10-XII-92.

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de «Txagorritxu».
Facultad de Medicina del País Vasco.
Vitoria.

Pseudoquiste intraesplénico y ascitis como complicaciones de una pancreatitis crónica reagudizada

Basterra, G.; Merino, A.; Sádaba, J.; Ayensa, C.; Bengoa, R., y Díaz de Otazu, R.

SUMMARY

A patient with chronic alcoholism displayed significant ascites and a splenic pseudocyst, after relapsing chronic pancreatitis. The pathogenic possibilities are commented. The break of pancreatic ducts, with extravasation of enzymes, that would reach adjacent structures, is a common mechanism to both complications. The authors suggest aspirative puncture for the definitive diagnosis, following splenectomy and distal pancreatectomy as the safest treatment.

KEY WORDS: Chronic pancreatitis, pseudocyst, pancreatic ascites.

Basterra, G.; Merino, A.; Sádaba, J.; Ayensa, C.; Bengoa, R., y Díaz de Otazu, R. Intrasplenic pseudocyst and ascites as relapsing chronic pancreatitis complications. *Rev Esp Enf Digest.* 1993, 83, 463-465.

RESUMEN

Se presenta un paciente con enolismo crónico, que en el curso de una pancreatitis crónica, y coincidiendo con una reactivación, presentó una importante ascitis pancreática y un pseudoquiste esplénico. Se comentan las posibilidades patogenéticas, siendo la rotura de las vías pancreáticas, con abundante extravasación de enzimas pancreáticos que posteriormente alcanzarían estructuras vecinas, un mecanismo común para la producción de ambas complicaciones. Asimismo, se comenta la necesidad de la punción aspirativa del pseudoquiste esplénico para el diagnóstico definitivo, seguida de esplenectomía y pancreatectomía caudal como el tratamiento que ofrece mayor seguridad.

PALABRAS CLAVE: Pancreatitis, pseudoquiste pancreático, pseudoquiste esplénico, ascitis pancreática.

INTRODUCCION

El pseudoquiste pancreático es una colección de detritus necróticos que aparece después de la autodigestión del páncreas (1). En el 20% de los casos desarrolla comunicaciones

con órganos próximos (2) y, ocasionalmente, se ha descrito en el bazo (3).

La ascitis pancreática supone aproximadamente el 5% de todas las ascitis, ocurre en el 3% de las pancreatitis y está originada por cualquier causa que provoque la rotura del sistema excretor del páncreas (4). En el 77% de los casos tiene una etiología alcohólica.

La observación en un enfermo con pancreatitis de ambas complicaciones y el interés fisiopatológico del caso nos ha animado a la revisión del tema.

CASO CLINICO

Varón de 30 años de edad, con enolismo de 270 g de alcohol/día durante 10 años, como único antecedente de interés. Un mes antes de su ingreso en nuestro hospital, comenzó con dolor en hipocondrio izquierdo irradiado al hombro del mismo lado, que se agudizó dos días antes de ser internado. En el momento del ingreso se apreció un descenso del marmullo vesicular en la base pulmonar izquierda. En la palpación abdominal se encontró oleada ascítica y esplenomegalia. La analítica sanguínea demostró cifras de amilase-mia de 700 U.U./l con proteinograma y transaminasas normales y 1.000.000 de plaquetas/mm³. En el líquido ascítico la amilasa fue de 5.600 U/l y las proteínas de 3,5 g/dl. En la radiografía de tórax se observó un derrame pleural izquierdo, en el que se detectaron proteínas 3,9 mg/dl, amilasas 193 U/l, LDH 275 U/l. En la ecografía y TAC abdominal (fig. 1), realizados al cuarto día de su ingreso, se puso de manifiesto esplenomegalia, hígado de tamaño normal, vesícula normal y páncreas agrandado y con zonas hipoeocóicas en su interior, así como una colección líquida intraesplénica de 6 cm de diámetro. Mediante la punción de esta última, dirigida por ecografía, se obtuvieron 500 ml de líquido serohemático con un contenido de amilasa de 18.000 U/l.

A los 12 días del ingreso, el enfermo presentó un dolor brusco en hipocondrio izquierdo irradiado a región subescapular del mismo lado. En la exploración se apreció defensa muscular. Se intervino quirúrgicamente con el diagnóstico de peritonitis secundaria por la probable rotura de pseudoquiste esplénico.

En la intervención se encontró líquido serohemorrágico y achocolatado (1.500 ml) en cavidad peritoneal, hígado macroscópicamente normal, páncreas aumentado de tamaño, así como una tumoración de 20 cm de diámetro máximo que incluía el bazo, firmemente adherida a cola de páncreas y epiploon mayor. La pieza quirúrgica extirpada incluía el bazo fragmentado con la cápsula rota en continuidad



FIG. 1.—TAC abdominal superior mostrando un pseudoquiste esplénico.

con la pared de un quiste, y la porción caudal del páncreas. Se reseccó también parte del epiplón mayor, así como otro quiste menor encontrado en el ligamento gastroesplénico. El examen histopatológico reveló una formación quística ocupada por un material necrótico y hemorrágico con áreas de tejido esplénico infartado. La pared estaba formada por tejido de granulación sin revestimiento epitelial interno, por lo que fue diagnosticado de quiste falso, degenerativo, secundario o pseudoquiste. El tejido pancreático presentaba un marcado componente fibroso y un infiltrado inflamatorio crónico, preferentemente linfocitario, con atrofia de la porción exocrina y aceptable conservación de la endocrina. El enfermo evolucionó satisfactoriamente, siendo dado de alta asintomático.

DISCUSION

Siegelman et al. demostraron que hasta un 42% de los pacientes que sufrían un brote grave de pancreatitis presentaban colecciones de líquido extrapancreático (5).

Los pseudoquistes pancreáticos ocurren en el 80% de los pacientes con pancreatitis crónica secundaria a la ingesta excesiva de alcohol (2). El pseudoquiste esplénico es una complicación de incidencia no bien conocida, si bien podría variar entre el 1 y el 9% de las pancreatitis (6), y en su formación han sido propuestos varios mecanismos (6, 7): a) páncreas heterotópico en el bazo, b) licuefacción del infarto o hematoma secundario a la trombosis de la vena o arteria esplénica en la pancreatitis, c) la acción directa de los enzimas pancreáticos dentro de los vasos del parénquima esplénico, y d) la expansión por el ligamento esplenorenal del contenido de un pseudoquiste, que tras alcanzar el bazo puede originar, si atraviesa la cápsula, una colección líquida intraesplénica. La continuidad encontrada en nuestro paciente durante el acto operatorio, entre la pared del pseudoquiste y la rotura de la cápsula esplénica, hacen verosímil este último mecanismo para explicar la invasión del bazo.

El diagnóstico diferencial de las masas en hipocondrio izquierdo debe realizarse mediante la ecografía y la TAC (8). El diagnóstico definitivo se realizará por la aspiración del contenido, una vez demostrada la naturaleza quística de la lesión,

en el que invariablemente se hallarán valores elevados de amilasas, si es de origen pancreático (9).

Las complicaciones más graves del pseudoquiste esplénico son la hemorragia, por rotura de aneurisma de la arteria esplénica (10) previamente formado por la erosión de la pared del vaso por los componentes del pseudoquiste, y la rotura del bazo, complicación temible que puede estar causada, bien por microtraumas (11) o por la acción de los componentes intraesplénicos del pseudoquiste. La aspiración del pseudoquiste esplénico tiene el inconveniente de la recidiva, al estar en numerosas ocasiones comunicado con el páncreas, y el riesgo de la hemorragia después de la descompresión, como ocurrió en nuestro caso. Por ello, la esplenectomía y la pancreatectomía caudal es el tratamiento que, de acuerdo con Warshaw et al., ofrece mayor seguridad (12).

La ascitis pancreática es la persistente acumulación de líquido intraabdominal con alto contenido de proteínas y amilasa. Se han publicado más de 200 casos (13). Mann y Mann la encuentran en el 3% de las pancreatitis crónicas (14) y entre el 6 y el 14% cuando existe un pseudoquiste (15). En la revisión de Broc y Cameron (16), la pancreatitis crónica alcohólica fue la causa del 77% de las ascitis pancreáticas. No hemos encontrado casos secundarios a pancreatitis de etiología biliar. La ascitis pancreática puede ser consecuencia de la ruptura del sistema excretor del páncreas o de un pseudoquiste, con extravasación de su contenido (17). La perpetuación de la ruptura, por ausencia de reacción inflamatoria, cabe atribuirla a la falta de la activación de la tripsina por ausencia de la enteroquinasa en el líquido peritoneal (18) y a la alta tasa de alfa-globulinas (19) que actúan como antiproteasa. El bloqueo linfático, la irritación química y las sustancias vasoactivas (20) explicarían la exudación añadida y el alto contenido proteico del líquido ascítico.

El diagnóstico de la ascitis pancreática se realizará por los niveles altos de amilasa y proteínas en el líquido y, ocasionalmente, por la bis-albuminemia en el proteinograma del suero. En nuestro paciente, con un hígado macroscópica y bioquímicamente normal, y cumpliendo los criterios mencionados, puede asegurarse que su ascitis es de origen pancreático, producida por la ruptura, quizá en varias fases, del pseudoquiste. La no reparación tras la extirpación del mismo confirma esta idea.

El derrame pleural acompaña a la pancreatitis aguda o crónica cuando se establece una fístula entre el sistema excretor del páncreas o un pseudoquiste y la cavidad pleural o, alternativamente, cuando el pseudoquiste, en posición subdiafragmática, ocasiona un aumento de permeabilidad capilar adyacente (21). Este mecanismo es más probable en nuestro caso, dada la escasa elevación de las amilasas.

Correspondencia:

A. Merino Angulo
Servicio de Medicina Interna
Hospital de «Txagorritxu»
01009 Vitoria

BIBLIOGRAFIA

1. Barkin J, Goldber H y Bradley E. Quistes y pseudoquistes de pancreas. En: Bockus, ed. *Gastroenterología*, tomo 6. 4.^a ed. Barcelona: Salvat, 1987; 4505-4511.
2. Sbrocchi RD y Anderson MC. Erosion of adjacent organs by pancreatic pseudocysts. *Am Surgeon* 1984; 50: 85-90.
3. Sitzmann JV e Imberbo AL. Splenic complications of a pancreatic pseudocyst. *Am J Surg* 1984; 147: 191-196.
4. Cabrera Cabrera J. Ascitis de origen pancreático. *Med Clin* 1986; 86: 369-372.
5. Siegelman SS, Copeland B, Saba G et al. CT of fluid collections associated with pancreatitis. *A J R* 1980; 134: 1121-1132.
6. Lankisch PG. The Spleen in Inflammatory Pancreatic Disease. *Gastroenterol* 1990; 98: 509-516.
7. Bolívar JC y Lempke R. Pancreatic Pseudocyst of the Spleen. *Ann Surg* 1979; 179: 73-78.
8. Oligh Yd, Nash HR y Wood DA. Mesothelial cysts of the spleen with squamous metaplasia. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 666-669.
9. Ramer M, Difnoff SB y Hewes AC. Intrasplenic pancreatic pseudocyst: another cause of splenomegaly. *Clin Radiol* 1974; 25: 525-529.
10. Greenstein A, Demaio E y Nabseth D. Acute hemorrhage associated with pancreatic pseudocysts. *Surgery* 1971; 69: 56-62.
11. Shatiroff B, Berkowitz J, Li V et al. Splenic erosion and hemorrhage secondary to pancreatic pseudocyst. *Am J Gastroenterol* 1977; 68: 145-53.
12. Warshaw A, Chesney T, Evans G et al. Intrasplenic dissection by pancreatic pseudocysts. *N Engl J Med* 1972; 287: 72-75.
13. Fernández Cruz L, Targarona EM y Benarroch. Ascitis y fistulas pancreáticas. Diagnóstico y actitud terapéutica. En: Navarro Colás S, ed. *Pancreatitis*. Barcelona: Doyma, 1991; 141-147.
14. Mann Sk y Man NS. Pancreatic ascites. *Am J Gastroenterol* 1979; 71: 186-192.
15. Brooks JR. Pancreatic ascites. En: Brooks JR, ed. *Surgery of the pancreas*. Filadelfia: WB Saunders, 1983; 230-232.
16. Broe PJ y Cameron JL. Pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. En: Bradley E, ed. *Complications of pancreatitis: medical and surgical management*. Filadelfia: HB Saunder, 1982; 245-264.
17. Cabrera J. Ascitis de origen pancreático. *Med Clin* 1986; 86: 369-372.
18. Elmslei G y White TT. Experimental inquiry into the significance of trypsin in bile peritonitis, with particular reference to human secretions. *Br J Surg* 1966; 53: 1063-1069.
19. Satz N, Uhlmid G, Pei P et al. On the pathogenesis of pancreatic ascitis. *Eur Surg Res* 1984; 16: 170-174.
20. Thomson AG. Kinins in acute pancreatitis. En: Beck IT, Sinclair DG, eds. *The exocrine pancreas*. Londres: Churchill 1971; 131-140.
21. Light RW. Pleural diseases. London: Lea & Febiger, 1990; 190.

Recibido: 20-V-92.

Servicio de Cirugía General y Anatomía Patológica.
Hospital «La Paz».
Madrid.

Metástasis solitaria pancreática metacrónica de un adenocarcinoma renal

Díaz Domínguez, J.*; Rodríguez Alvarez de la Marina, J.*; Galindo García, A.*; Lázaro Santander, R.**; y De la Rosa del Rey, P.**

SUMMARY

We report the case of a patient who underwent a left nephrectomy for clear cell adenocarcinoma. Four years later he presented with jaundice due to a single metastasis of the same tumour in the head of the pancreas which was resected. The favourable prognosis with surgery encourages a radical approach.

KEY WORDS: Metastasis, pancreas, renal adenocarcinoma.

Díaz Domínguez, J., Rodríguez Alvarez de la Marina, J.; Galindo García, A.; Lázaro Santander, R., y De la Rosa del Rey, P. Single metachronic pancreatic metastasis of a renal adenocarcinoma. Rev Esp Enf Digest, 1993, 83, 467-469.

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente nefrectomizado por adenocarcinoma renal izquierdo de células claras que después de permanecer más de cuatro años asintomático, manifestó ictericia debida a una metástasis solitaria de este tumor en la cabeza del páncreas. El pronóstico favorable que se consigue tras la cirugía de la metástasis anima a tomar una actitud quirúrgica radical.

PALABRAS CLAVE: Metástasis, páncreas, adenocarcinoma renal.

INTRODUCCION

El adenocarcinoma renal puede manifestarse con metástasis en distintos lugares del organismo al cabo de mucho tiempo de la nefrectomía. El pulmón y los huesos son las localizaciones más frecuentes de estas metástasis. La afectación pancreática es muy rara, habiéndose descrito poco más de treinta

casos en la literatura mundial. No hemos encontrado referencias al respecto en la literatura española.

Dada la rareza de la observación y la respuesta favorable que se obtiene con la cirugía, consideramos interesante aportar este caso clínico y discutir sus aspectos clinicoterapéuticos.

CASO CLINICO

Varón de 51 años. Operado en 1982 de estenosis pilórica por úlcus duodenal: vagotomía troncular bilateral y gastroeyunostomía. Un año después presentó hemorragia digestiva por úlcus en la neoboca que respondió a tratamiento médico. En julio de 1987 sufrió nefrectomía radical izquierda por adenocarcinoma renal de células claras bien diferenciado (pT2, pNO, pMO, G1, VO).

En noviembre de 1991 refiere prurito, astenia e ictericia y coluria progresiva y, posteriormente, presenta un episodio de melenas que motiva el ingreso en nuestro hospital. La exploración física mostró ictericia mucocutánea y cicatrices de laparotomía media supraumbilical y de lumbotomía izquierda. Hepatomegalia dolorosa. No hay otros datos patológicos relevantes.

Endoscopia de urgencia

Coágulo en la pared posterior del cuerpo gástrico con signos de hemostasia reciente.

Análisis

Hematocrito 31,5; hemoglobina 11,4 g%, GOT 1.508, GPT 995, fosfatasa alcalina 2.992, GGT 629, LDH 652, bilirrubina total 21,3 mg%, bilirrubina directa 14,2 mg%, Albúmina 3,1 mg%, Proteínas totales 4,7 g%, colesterol 392 mg%, triglicéridos 351 mg%, glucemia 160 mg%, protrombina 91%. V. de S. 91. Serología de hepatitis (A, B, D) negativa. Glucosuria.

La radiografía de tórax es normal.

Ecografía abdominal

Vías biliares dilatadas y vesícula biliar distendida. Efecto de masa en la cabeza pancreática.

* Servicio de Cirugía General.

** Departamento de Anatomía Patológica.



FIG. 1.—TAC. Masa tumoral en la cabeza del páncreas y dilatación de la vesícula biliar y de las vías biliares.

T.A.C.

Masa tumoral en la cabeza y en el proceso uncinado del páncreas. Dilatación de la vesícula biliar y de las vías biliares intra y extrahepáticas (fig. 1).

Arteriografía del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior

Hipervascularización en la cabeza del páncreas compatible con patología tumoral. Los ejes esplenoportal y mesentericoportal están permeables (fig. 2).

Intervención

Laparotomía subcostal bilateral. Hallazgos: gastroyeyunostomía transmesocólica sobre la superficie gástrica posterior; gran dilatación de vesícula biliar y de vías biliares extrahepáticas con hígado colestásico; neoformación en la cabeza del páncreas de 3 cm de diámetro sin evidencia de metástasis ganglionares. Se realiza duodeno-pancreatectomía corporocefálica y hemigastrectomía. Reconstrucción: anastomosis hepaticoyeyunal T-L y pancreatoyeyunal T-L, ambas transmesocólicas; anastomosis gastroyeyunal antecólica.

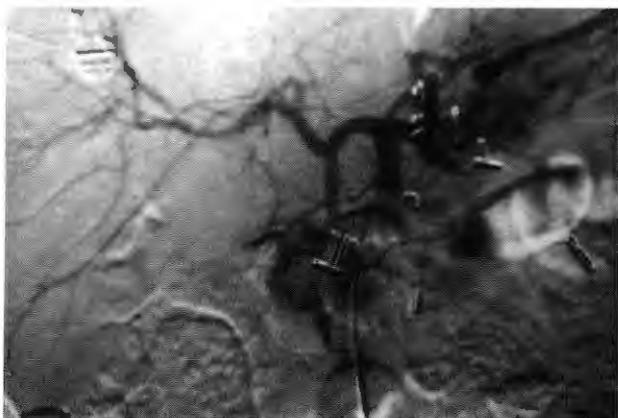


FIG. 2.—Angiografía. Hipervascularización de aspecto tumoral en la cabeza del páncreas.

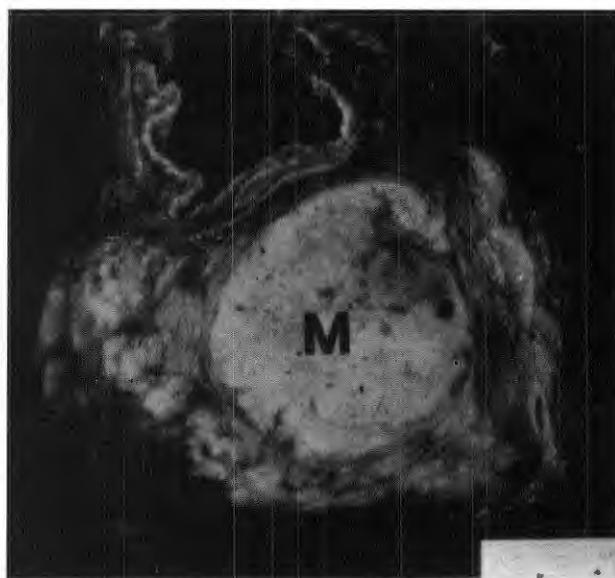


FIG. 3.—Nódulo bien delimitado en la cabeza del páncreas (M).

Evolución

En el sexto día de postoperatorio presentó hemorragia digestiva, como consecuencia de un úlcera aguda en el muñón gástrico, que respondió al tratamiento médico.

Descripción anatomopatológica

En la cabeza del páncreas se aprecia un nódulo amarillento, bien delimitado, de 3 por 2,5 cm (fig. 3). El estudio histológico del nódulo tumoral muestra una proliferación de células con citoplasma amplio y claro, perfectamente separadas del parénquima pancreático normal circundante (fig. 4). La imagen histológica del nódulo tumoral es superponible a la de la tumoración renal extirpada anteriormente. En el resto de la pieza únicamente destaca la presencia de una úlcera péptica de 10 mm de diámetro, situada en la vertiente intestinal de la anastomosis gastroyeyunal.

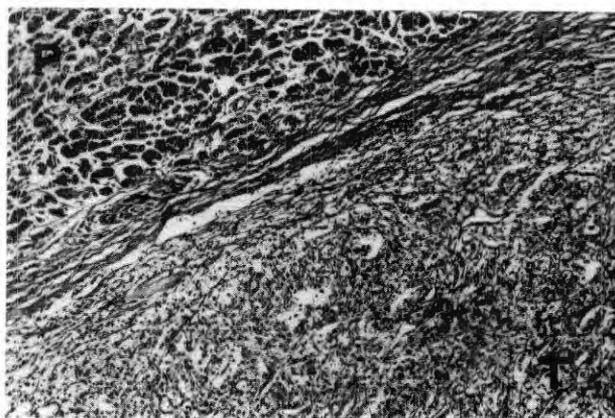


FIG. 4.—Nidos y cordones de células de citoplasma amplio y claro (T), netamente separadas del parénquima pancreático (P).

DISCUSIÓN

Del 25 al 33% de los pacientes con adenocarcinoma renal presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (1), pero las metástasis pueden manifestarse incluso muchos años después de la extirpación del tumor renal. El adenocarcinoma renal metastatiza principalmente en el pulmón y en los huesos (2-4); otras localizaciones son: ganglios linfáticos (4), cerebro (3, 4), intestino e incluso la cicatriz de la nefrectomía (3). Las metástasis pancreáticas de adenocarcinomas renales son extremadamente raras, de tal forma que en un estudio de 261 casos autopsicos de diversas metástasis en páncreas, sólo 7 correspondían a adenocarcinomas renales (5). En otro estudio, esta vez de 307 autopsias de adenocarcinomas renales, sólo 3 tenían metástasis en el páncreas (4). Se han descrito casos de metástasis pancreáticas multifocal de carcinoma renal (6).

La incidencia de la metástasis solitaria en el curso de un carcinoma renal oscila del 1 al 3% de todos los adenocarcinomas renales (1). La descripción de casos de metástasis solitarias de adenocarcinomas renales en el páncreas es una circunstancia todavía más infrecuente, como lo demuestra el hecho de que sólo han sido publicados hasta el momento una treintena de casos (2, 6, 7), sin que hayamos encontrado referencias en la literatura española.

La mayoría de los casos son de aparición tardía tras la extirpación del tumor primitivo, con un periodo de latencia que oscila desde 3 meses (7) hasta 14 años (2), e incluso hasta 24 años (6). En nuestro caso, el tiempo transcurrido desde la nefrectomía, hasta la manifestación de la metástasis fue de 52 meses.

La localización del tumor renal no parece influir en el desarrollo de la metástasis pancreática. En nuestro caso, el tumor primitivo se localizaba en el lado izquierdo.

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización pancreática en la que asiente la metástasis. Puede cursar con ictericia, hemorragia, diabetes mellitus y tumoración abdominal. El caso de Guttman (2) fue el primero que se manifestó como afectación de la región periampular. Nuestro paciente presentó una ictericia obstructiva progresiva, dada la localización de la metástasis en la cabeza del páncreas. La hemorragia digestiva que motivó el ingreso se debía a una úlcera de boca anastomótica, tal y como demostró el estudio anatomopatológico.

Todos los autores aconsejan la extirpación de la metástasis solitaria. McNichols extirpó 13 metástasis solitarias con buen resultado, aunque ninguna era de páncreas (3). El tratamiento de las metástasis en el páncreas, depende de su localización. Hay autores, que aconsejan la duodenopancreatectomía total,

sobre todo cuando la cola pancreática está afectada por pancreatitis atrófica con cambios inflamatorios crónicos (2), pero otros aconsejan la duodenopancreatectomía cefálica (6). En nuestro caso realizamos una duodenopancreatectomía corporeocefalica porque no había evidencia de afectación tumoral en el resto del páncreas y evitábamos la insulino-dependencia.

Después de la extirpación de la metástasis solitaria, la supervivencia es muy larga. En la serie de McNichols osciló entre 1,5 a 19 años (3). En los casos de las metástasis pancreáticas la supervivencia fue menor, pero con la duodenopancreatectomía cefálica oscila entre los 12 meses y los 5 años (6). Esta gran probabilidad de supervivencia después de la cirugía justifica el tratamiento quirúrgico de exéresis radical de la metástasis solitaria (6, 7). Nuestro paciente, a los 9 meses de la intervención, se encuentra en perfecto estado y desarrolla su actividad habitual.

Correspondencia:

Joaquín Díaz Domínguez
C/ Bravo Murillo, 306 - 3.º dcha.
28020 Madrid

BIBLIOGRAFIA

1. Tolia BM y Whitmore WF Jr. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *The Journal of Urology* 1975; 114: 836-838.
2. Guttman FM, Ross M y Lachance C. Pancreatic Metastasis of Renal Cell Carcinoma Treated by Total Pancreatectomy. *Arch Surg* 1972; 105: 782-784.
3. McNichols WD, Segura JW y DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *The Journal of Urology* 1981; 126: 17-23.
4. Saitoh H, Hida M, Nakamura K, Shimbo T, Shiramizu T y Satoh T. Metastatic Processes and a potential indication of treatment for metastatic lesions of renal adenocarcinoma. *The Journal of Urology* 1982; 128: 916-918.
5. Cubilla A y Fitzgeralds P. Tumors of the exocrine pancreas. In: *Atlas of tumor pathology*, second series, fasc. 19. Washington DC; Armed Forces Institute of Pathology 1984: 136-138.
6. Guyenne C, Prat P, Haas O, Baudet JG y Favre JP. Triple metastase pancreatique d'un cancer du rein traité par duodéno-pancréatectomie subtotale. *La Presse Médicale* 1989; 18 (5): 231.
7. De Canière P, Magos E, Timmermans Th, Van Leer JM, De Greef E y Van Gestel R. Hémorragie digestive par métastase duodéno-pancréatique d'un cancer du rein. *Lyon Chir* 1976; 72: 56-57.

Recibido: 13-X-92.

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.
Hospital del Servicio Valenciano de Salud «Virgen de los Lirios».
Alcoy (Alicante).

Metástasis pancreática sincrona de un carcinoma renal

Marcote Valdivieso, E.*; Arlandis Félix, F.*; Baltasar, A.**; Martínez Castro, R.*; y Vierna García, J.***

SUMMARY

A case of a large synchronous metastasis on the pancreas from a clear cell renal carcinoma is presented. The patient presented with melena from duodenal ulcer and a palpable mass in the mesogastrium. A radical right nephrectomy and cephalic duodenopancreatectomy were performed. Six years later bone and retroperitoneal metastasis developed and she died one year later.

Renal clear cell carcinoma give pancreatic metastasis in only 1-3% of cases. Only 1-2% of the pancreatic malignancies are secondary to renal carcinoma. Clinical and radiological findings are similar to those of primary pancreatic tumors, and hemorrhage is the principal symptom. When the metastasis is single, as in this case, duodeno-pancreatectomy is the treatment of choice.

KEY WORDS: Pancreatic metastasis, stage IV renal cancer, synchronous metastasis, duodenopancreatectomy.

Marcote Valdivieso, E.; Arlandis Félix, F.; Baltasar, A.; Martínez Castro, R., y Vierna García, J. Synchronous pancreatic metastases of a renal carcinoma. Rev Esp Enf Digest, 1993, 83, 471-473.

RESUMEN

Se presenta una paciente con una metástasis gigante pancreática sincrona de un carcinoma renal de células claras. Había debutado con melenas por ulceración duodenal y presentaba una masa palpable en mesogastrio. Se le efectuó nefrectomía radical derecha y duodenopancreatectomía cefálica. A los 6 años de operada, se le detectaron metástasis óseas y posiblemente en ganglios retroperitoneales, falleciendo un año después.

La metástasis pancreática de un carcinoma renal de células claras es una complicación que ocurre en el 1-3% de los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica. Además, el 1-2% de los tumores pancreáticos malignos son debidos a una

metástasis del carcinoma renal. Lo hallazgos clínicos y radiológicos simulan tumores pancreáticos primarios, siendo la hemorragia, el principal síntoma. En las metástasis aisladas y dada su lenta evolución, la duodenopancreatectomía es el tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE: Metástasis pancreática, cáncer renal estadio IV, metástasis sincrona, duodenopancreatectomía.

INTRODUCCION

Cuando el carcinoma renal de células claras se diagnostica, las metástasis están presentes en cerca del 30% de los pacientes. Los sitios involucrados más frecuentemente son los pulmones, los ganglios linfáticos, los huesos y el hígado. El páncreas es un lugar excepcional de metástasis, siendo invadido en el 1-3% de los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica. Klugo (1) encontró dos en una serie de 101 pacientes y Tongio (2) dos sobre 562 casos en estadio IV.

En tres grandes series de tumores malignos del páncreas, la enfermedad metastásica representó el 4,5 (3), el 3,7 (4) y el 2% (5). El tumor primario fue el carcinoma renal en el 1, 1,7 y 11%, respectivamente. Sólo 33 casos de metástasis pancreáticas de un carcinoma renal han sido publicadas hasta 1989 (6).

Algunas veces, las metástasis se desarrollan muchos años después del tratamiento exitoso del tumor primario (7-9); en otras, la presentación puede ser sincrona (10-13), como en nuestro caso.

CASO CLINICO

Mujer de 66 años, acudió por melenas de 6 días de evolución y sensación de mareos. Al examen físico destacó una palidez de piel y mucosas y se palpaba una tumoración en mesogastrio dura y dolorosa.

En la analítica a su ingreso destacó un hematocrito 22%, Hb 5,8 g%, urea 35 mg%, fosfatasa alcalina 530 U.I., proteínas totales 6,2 g%, velocidad de sedimentación 55/88. I. Quick 75%, alfa fetoproteína 1,70 U/ml, y CEA 2 ng/ml.

* Adjunto de Cirugía.

** Jefe del Servicio de Cirugía.

*** Adjunto de Anatomía Patológica.

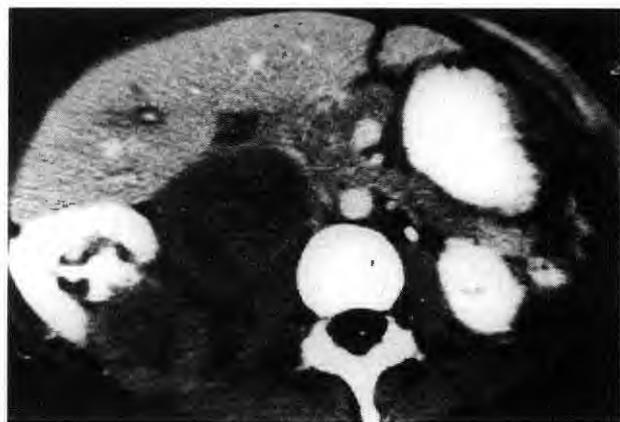


FIG. 1.—Masa que desplaza riñón derecho y deforma la vía excretora.

La endoscopia precoz visualizó una lesión sangrante en segunda porción de duodeno y una compresión extrínseca en cara posterior de cuerpo gástrico.

La ecografía mostró un páncreas aumentado de tamaño de morfología irregular y con zonas hipocóicas en la cabeza. El tránsito esófago-gástrico indicó un agrandamiento del marco duodenal con una impronta con alteraciones de pliegues en borde mesentérico de primera y segunda porción. La TAC señaló una masa de atenuación de partes blandas con zonas de necrosis en la cabeza pancreática. Además, existía otro tumor de caracteres similares en el labio posterior del hilio renal (fig. 1). La urografía endovenosa mostró una tumoración que desplazaba el riñón derecho y deformaba la vía excretora (fig. 2). La colangiografía endovenosa indicó una dilatación del colédoco por compresión distal.

Durante la intervención se encontró un tumor en polo superior de riñón derecho y otro pancreático gigante de caracteres macroscópicos similares. Se efectuó nefrectomía radical derecha y duodenopancreatectomía cefálica según técnica de Whipple.

Anatomía patológica

El riñón medía 12×7×4 cm y pesaba 320 g. Decapsulaba con dificultad y a la sección mostró una disminución del espesor del parénquima y pérdida de la delimitación cortico-medular. En el seno del mismo, se observó la existencia de una tumoración bien delimitada de estructura lobulada y coloración amarillenta brillante, con zonas rojizas y áreas quísticas, que medía en su superficie de sección 4×3,8 cm. No se demostró la presencia de trombos tumorales, ni afectación de las estructuras hiliares ni de la cápsula.

El segmento intestinal medía 15 cm de longitud y presentaba en continuidad un segmento pancreático cefálico de 8,4×7,5 cm con una tumoración multilobulada que respetaba la pared intestinal y borra el dibujo lobulillar del páncreas. Existían zonas quísticas irregulares y áreas de necrosis y hemorragia.

Al examen histológico, la tumoración renal estaba constituida por células de núcleos hiper cromáticos y citoplasma abundante claro o espumoso, expuestas preferentemente en papilas, con imágenes mitóticas abundantes y frecuentemente atípicas. Existían zonas de necrosis y quistificación y áreas de hemorragia. La tumoración pancreática estaba constituida por células amplias de similares características a la observada en el tumor renal, en continuidad con el resto pancreático conservado.

Tres años después, la paciente acudió por epigastralgia, constatándose un úlcus duodenal que curó con tratamiento médico.

A los seis años, presentó dolores óseos, fundamentalmente en cadera y parrilla costal derecha. El estudio radiológico mostró una intensa osteolisis en pelvis y la gammagrafía con Tc99 una hipercaptación a nivel de la 8.ª costilla. La TAC visualizó adenopatías retroperitoneales y un riñón izquierdo aumentado de tamaño. Se realizó una biopsia de cresta ilíaca que confirmó las metástasis óseas. Falleció un año más tarde.

DISCUSION

La vía de diseminación puede ser: 1) la linfática de vecindad; 2) la hematogena venosa, sobre todo si existe una trombosis neoplásica renal que entraña el desarrollo de una anastomosis porto-cava y que explicaría las metástasis hepáticas, intestinales y pancreáticas, y 3) la vía hematogena sistémica, si existen metástasis pulmonares.

La cabeza pancreática es el sitio preferido de metástasis, seguido por el compromiso difuso de toda la glándula (5). Hay que distinguir entre metástasis pancreáticas directas, como en nuestro caso, y la invasión por ganglios linfáticos peripancreáticos (2, 10).

Generalmente, los pacientes presentan una historia reciente conocida de cáncer renal y estas lesiones son descubiertas

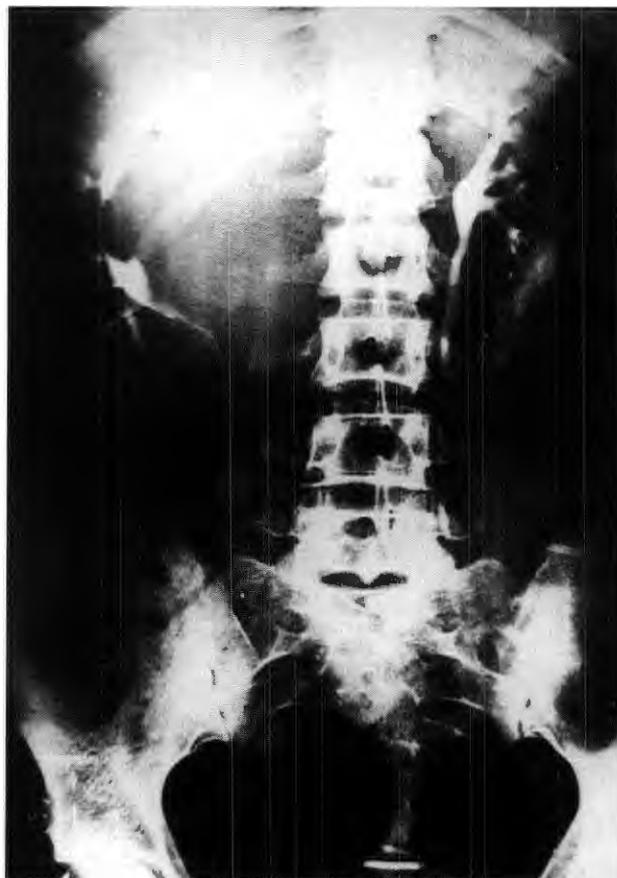


FIG. 2.—Masa de atenuación de partes blandas con zonas de necrosis en cabeza pancreática. Tumor de similares características en labio posterior del hilio renal.

durante el seguimiento. Los síntomas son variados: hemorragia digestiva por erosión duodenal o hipertensión portal (secundaria a la compresión o trombosis de la vena esplénica), ictericia colostática, epigastralgia o una descompensación diabética (5, 14, 15). Nuestra paciente acudió por melenas y se palpaba una masa en mesogastrio. La lesión sangrante en segunda porción de duodeno no se encontró después en la pieza operatoria.

Las técnicas que pueden ayudar en el diagnóstico son la ecografía (16-18), la ERCP (19), la TAC (10, 18, 20, 21), y la angiografía (4, 7, 10, 14). La TAC de nuestra paciente mostró una masa de atenuación de partes blandas con zonas de necrosis en la cabeza pancreática; además, presentaba un tumor de similares características en el labio posterior del hilio renal.

Cuando existe un largo intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la metástasis pancreática, la confirmación histológica, ya sea con biopsia percutánea bajo control ecográfico o tomográfico, es necesaria para hacer un diagnóstico correcto en un paciente con un tumor pancreático (5). El estudio de extensión permite evidenciar metástasis asociadas hepáticas (20%), pulmonares (20%), renales contralaterales (12%) y en tiroides (6%) (14).

El tratamiento de las metástasis aislada pancreática por carcinoma renal, ya sea si es descubierta en la primera intervención o si es secundaria a una nefrectomía, es la duodenopancreatectomía (6, 11, 13). En nuestro caso se asoció a una nefrectomía radical.

La agresividad quirúrgica no sólo mejora la calidad de vida, sino también la supervivencia. Klugo (1), en pacientes con metástasis, la mayoría múltiples, comunica una supervivencia a los 3 años del 31% con cirugía y del 9% sin cirugía. A los 5 años, los porcentajes son del 13,7% y del 3% respectivamente. La sobrevida de nuestra paciente fue de 7 años.

Correspondencia:

E. Marcote Valdivieso
Servicio de Cirugía General
Hospital Comarcal de Vinaroz
12500 Vinaroz (Castellón)

BIBLIOGRAFIA

1. Klugo R, Detmers M, Stiles RE, Talley R y Cerny A. Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118: 244-245.
2. Tongio J, Peruta O, Wenger J y Warter P. Métastases duodénales et pancréatiques du néphro-épihélioma. *Ann Radiol* (Paris) 1977; 20: 641-647.
3. Whittington R, Moylan D, Dobelbower R y Kramer S. Pancreatic tumours in patients with previous malignancy. *Clin Radiol* 1982; 33: 297-299.
4. Opocher E, Galcotti F, Spina GP, Battaglia G y Hernández C. La diagnosi dei tumori secondari del pancreas: analisi di 13 casi. *Minerva Med* 1982; 73: 577-581.
5. Roland C y Heerden JA. Nonpancreatic primary tumors with metastasis to the pancreas. *SGO* 1989; 168: 345-347.
6. Guyenne MC, Rat P, Haas O, Baudet JG y Faure JP. Triple métastase pancréatique d'un cancer du rein traitée par duodenopancreatectomie subtotale. *La Presse Méd* 1989; 18 (5): 23.
7. Carini M, Selli C, Barbanti G, Bianchi S y Muraro G. Pancreatic late recurrence of bilateral renal cell carcinoma after conservative surgery. *Eur Urol* 1988; 14 (3): 258-260.
8. Temellini F, Bavosi M, Lamarra M, Quagliani P y Giuliani F. Pancreatic metastasis 25 years after nephrectomy for renal cancer. *Tumori* 1989; 75 (5): 503-504.
9. Franciosi RA y Russo JF. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas 13 years following nephrectomy. *Milit Med* 1969; 134: 200-203.
10. Rumancik WM, Megibow AJ, Bosniak MA e Hilton S. Metastatic disease to the pancreas: Evaluation by Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8 (5): 829-834.
11. Guttman F, Ross M y Lachance C. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma treated by total pancreatectomy. *Arch Surg* 1972; 105: 782-784.
12. Saxon A, Gottesman J y Doolas A. Bilateral hypernephroma with solitary pancreatic metastasis. *J Surg Oncol* 1980; 13 (4): 317-322.
13. Marquand J, Giraud B y Maliakas S. Métastase pancréatique révélatrice d'un cancer du rein. *Chirurgie* 1971; 97: 52-56.
14. Py JM, Arnaud JP, Cinqualbre J, Adloff M y Bollack C. Les métastases pancréatiques des néphro-épihéliomes. A propos de deux observations. *Acta Chir Belg* 1984; 84: 117-121.
15. Robertson G y Gertler S. Late presentation of metastatic renal cell carcinoma as a bleeding ampullary mass. *Gastrointest Endosc* 1990; 36 (3): 304-305.
16. Wernecke K, Peters P y Galanski M. Pancreatic metastases: US evaluation. *Radiology* 1986; 160: 399-402.
17. Strijk S. Pancreatic metastases of renal cell carcinoma: report of two cases. *Gastrointest Radiol* 1989; 14: 123-126.
18. Biset JM, Laurent F, De Verbizier G, Houang B, Constantes G y Drouillard J. Ultrasound and computed tomographic findings in pancreatic metastases. *Eur J Radiol* 1991; 12 (1): 41-44.
19. Swensen T, Osnes M y Serck-Hanssen, A. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in primary and secondary tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 1980; 53: 760-764.
20. Veerdenburg P y Jurgens PJ. Late metastases of a hypernephroma to the thyroid and the pancreas. *Diagn Imaging Clin Med* 1984; 53 (5): 269-272.
21. Manenti A, Gibertini G, Rossi A y Pollastri C. Tumeurs métastatiques de la tête du pancréas. A propos de 2 observations. *Lyon Chir* 1991; 87 (5): 394-395.

Recibido: 1-IX-92.

Departamentos de Cirugía General y Anatomía Patológica.
Clínica Universitaria.
Universidad de Navarra.
Pamplona.

Histiocitomas fibrosos malignos de páncreas

Balén, E. M.; De Villa, V. H.; Cienfuegos, J. A.; Contreras, F.; Pardo, F.; González, J., y Benito, C.

SUMMARY

Malignant fibrous histiocytoma (MFH), a frequent sarcoma in retroperitoneal mesenchymal tissues, has also been reported, although in a few cases, in digestive viscera. We present a case of a primary MFH of the pancreas in a 37-year-old male, treated with a 90% distal pancreatectomy, plus external and intraoperative radiotherapy over the tumoral bed, and polychemotherapy. Response to treatment was poor, with early local recurrence, liver and bone metastases and a survival of 7 months. Only 4 other cases of MFH of the pancreas have been reported. We analyze these 5 cases: they have been usually diagnosed in young adults, with vague symptoms and large tumoral masses without jaundice. Local recurrence seems to be frequent; they develop liver metastases rather than lung metastases. Even when they are resectable, the anatomical relations of the pancreas with vital vascular structures make broad resection difficult, and local recurrences frequent. Analysis of these five reported cases of MFH of the pancreas, allows to expect a local recurrence rate higher than 50% and a 5-year-survival rate lower than 30% due to distant metastases. Only radiotherapy seems to play a role as an adjuvant treatment after surgery for pancreas and other retroperitoneal sarcoma as it significantly increases survival.

KEY WORDS: Malignant fibrous histiocytoma, pancreas, recurrence.

Balén, E. M.; De Villa, V. H.; Cienfuegos, J. A.; Contreras, F.; Pardo, F.; González, J., y Benito, C. Malignant fibrous histiocytoma of the pancreas. Rev Esp Enf Digest, 1993. 83, 475-480.

RESUMEN

El histiocitoma fibroso maligno (HFM), sarcoma frecuente en el tejido mesenquimal retroperitoneal, ha sido descrito, aunque en pocos casos, en las vísceras digestivas. Presentamos un caso de HFM de páncreas en un varón de 37 años, tratado con pancreatectomía distal 90%, radioterapia intraoperatoria y externa sobre el lecho tumoral y poliquimioterapia. La respuesta fue muy pobre, con recidiva local y metástasis óseas y hepáticas precoces y una supervivencia de 7 meses. Tan sólo hay cuatro HFM de páncreas descritos en la literatura. Analizamos en detalle los 5 casos: la sintomatología es

habitualmente inespecífica, se presentan en adultos jóvenes como grandes masas, habitualmente sin ictericia. Parece alta la incidencia de recidiva local y más frecuentes las metástasis hepáticas que las pulmonares. Las relaciones anatómicas del páncreas con estructuras vasculares vitales hacen que, cuando son resecables, los márgenes de resección no sean amplios y la recidiva local sea frecuente. El análisis de los 5 casos descritos de HFM de páncreas y la extrapolación al páncreas de los factores pronósticos del HFM en general y de los sarcomas retroperitoneales (en especial el HFM) permiten esperar de los HFM de páncreas un índice de recidiva local superior al 50% y una supervivencia a 5 años inferior al 30% por progresión tumoral a distancia. Tan sólo la radioterapia parece tener algún papel como tratamiento adyuvante a la cirugía de los sarcomas de páncreas y de otros órganos retroperitoneales al incrementar significativamente la supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Histiocitoma fibroso maligno, páncreas, recidiva.

INTRODUCCION

La entidad clínico-patológica conocida como histiocitoma fibroso maligno, fue descrita en 1964 por O'Brien y Stout bajo el nombre de xantoma fibroso maligno (1). Sus características histopatológicas y su comportamiento biológico fueron descritos en los años 60 y 70 (2-4), y su mejor conocimiento ha hecho que en la actualidad sea el sarcoma de partes blandas diagnosticado con más frecuencia. Abarca una diversidad de tumores malignos de tejidos mesenquimales, englobados todos ellos bajo el nombre de histiocitoma fibroso maligno (HFM), que presentan el denominador común de tener un predominio de células histiocíticas y fibroblásticas. Entre los elementos celulares que presentan, pueden encontrarse también, en diferentes proporciones y patrones, células gigantes multinucleadas pleomórficas, tanto benignas como malignas, así como mitosis y células inflamatorias entremezcladas en el estroma fibroso que soporta a los elementos celulares. Típicamente se mezclan áreas de diferenciación predominantemente fibroblástica, con las células dispuestas en haces o con el típico patrón espiral o en rueda de carro, con otras áreas predominantemente histiocíticas o pleomórficas, donde las células tumorales suelen tener una distribu-

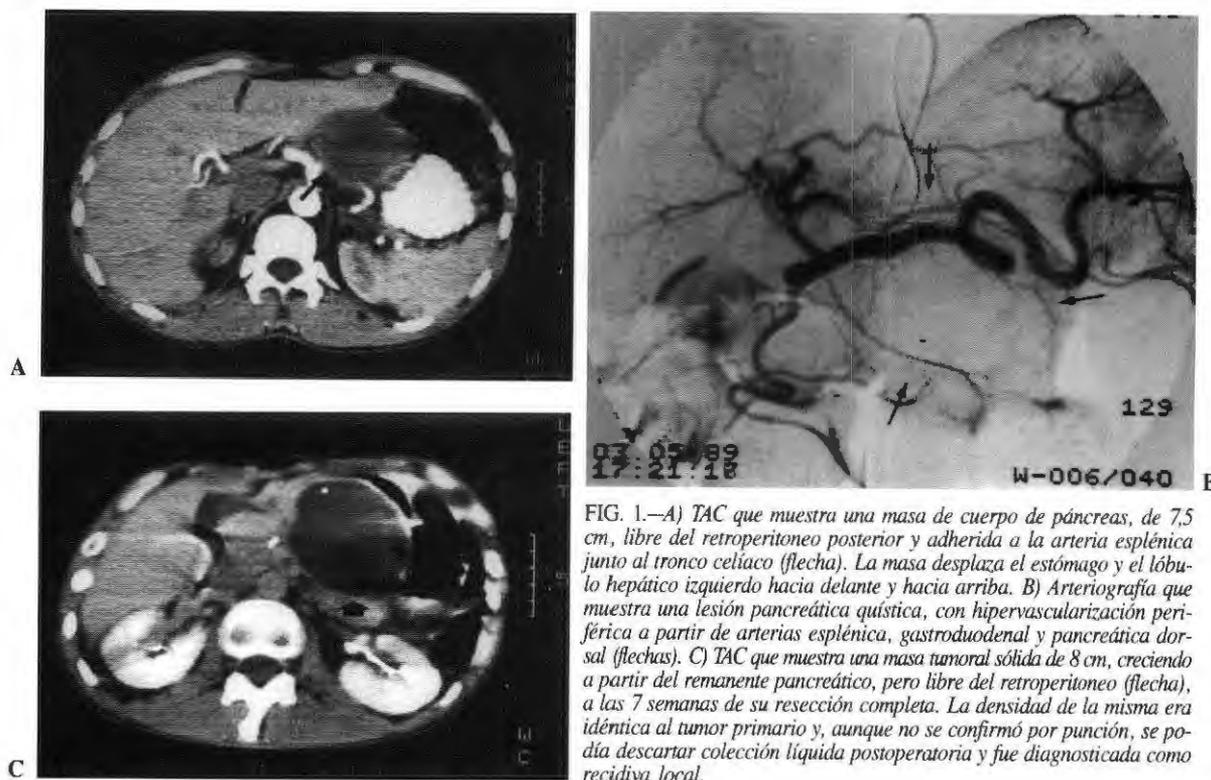


FIG. 1.—A) TAC que muestra una masa de cuerpo de páncreas, de 7,5 cm, libre del retroperitoneo posterior y adherida a la arteria esplénica junto al tronco celiaco (flecha). La masa desplaza el estómago y el lóbulo hepático izquierdo hacia delante y hacia arriba. B) Arteriografía que muestra una lesión pancreática quística, con hipervascularización periférica a partir de arterias esplénica, gastroduodenal y pancreática dorsal (flechas). C) TAC que muestra una masa tumoral sólida de 8 cm, creciendo a partir del remanente pancreático, pero libre del retroperitoneo (flecha), a las 7 semanas de su resección completa. La densidad de la misma era idéntica al tumor primario y, aunque no se confirmó por punción, se podía descartar colección líquida postoperatoria y fue diagnosticada como recidiva local.

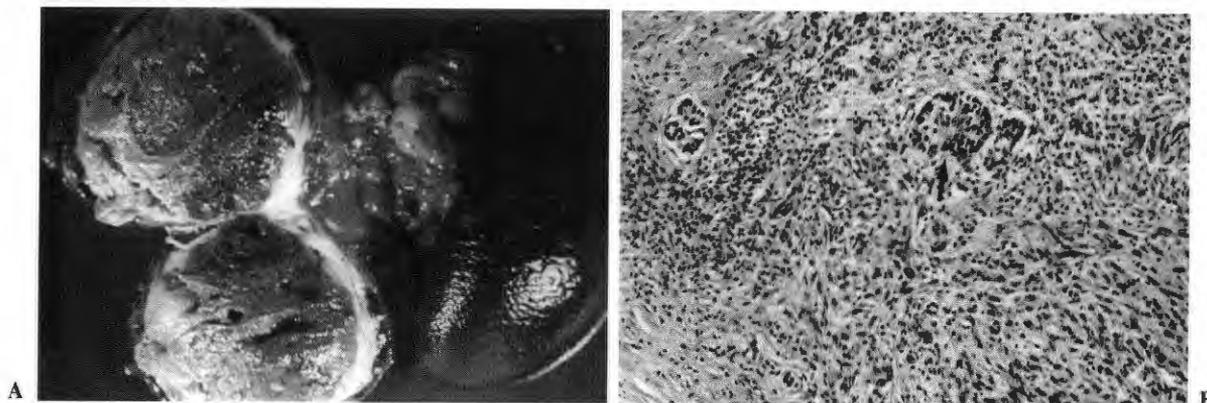


FIG. 2.—A) Superficie de corte del tumor y de la cola de páncreas. El bazo presenta un aspecto normal. B) Corte microscópico que muestra una neoplasia maligna, de células fusiformes con atipia y pleomorfismo nuclear, que está infiltrando el tejido pancreático sano y rodea un islote de Langerhans (flecha). (HE×150).

ción más caprichosa o sin ningún patrón (5, 6). Esta descripción corresponde a la forma clásica y más común: la variante esteriforme-pleomórfica (6). A partir de ella, se han descrito varios subtipos, según algunas características histológicas específicas más marcadas: el histiocitoma fibroso inflamatorio (7), las variantes mixoide y angiomatoide (8, 9) y el tumor maligno de células gigantes de partes blandas (10).

Clásicamente, el HFM se ha descrito como un tumor de partes blandas de las extremidades y del retroperitoneo. Sin embargo, el mejor conocimiento de su histopatología ha llevado a diagnosticarlo en casi todos los órganos y tejidos del organis-

mo. Presentamos un histiocitoma fibroso maligno de páncreas bien documentado, del tipo esteriforme-pleomórfico en estadio IVB (11). Actualmente, sólo hay 4 casos publicados de HFM primarios de páncreas.

CASO CLINICO

Un paciente varón de 37 años, acudió al hospital para estudio de dolor abdominal epigástrico y pérdida de 5 kg de peso, de 8 meses de evolución. En la exploración física, la única anomalía fue un ligero dolor epigástrico a la palpación abdominal. Los estudios análi-

TABLA I
HFM de páncreas: características clínicas

| Caso | Edad | Sexo | Localización | Signos y síntomas | Histología | Tamaño (cm) |
|-----------|------|------|--------------|---|------------------|-------------|
| Ishiguchi | 43 | V | Cuerpo/cola | ? | Pleomórfico | ? |
| Allen | 46 | V | Cuerpo/cola | Pérdida de peso, náuseas, dolor epigástrico, masa de hipocondrio izquierdo. | Pleomórfico | 6×9×15 |
| Pascal | 39 | M | Cabeza | Esofagitis por reflujo, masa de hipocondrio derecho. | Pleomórfico | 6×8×9 |
| Suster | 71 | V | Cabeza | Ictericia, náuseas, dolor epigástrico | Células gigantes | 5×5 |
| Balén | 37 | V | Cuerpo | Pérdida de peso, dolor epigástrico | Pleomórfico | 5×7 |

ticos generales fueron todos normales. Sin embargo, mediante ecografía se detectó una masa semisólida de 6 cm a nivel de cuerpo de páncreas. La TAC demostró una masa de 7.5 cm localizada en cuerpo y cola de páncreas, de densidad intermedia y que no captaba contraste, en contacto con arteria y vena esplénicas, pero sin invadir el retroperitoneo (fig. 1a). La masa estaba rodeada por una cápsula gruesa y bien vascularizada. La TAC mostró también nódulos suprarrenales bilaterales, sospechosos de metástasis, pero ninguna imagen metastásica hepática ni pulmonar. La cabeza de páncreas era normal. Se realizó angiografía, demostrándose una masa pancreática quística, con hipervascularización periférica, que desplazaba hacia arriba el tronco celiaco (fig. 1b). La porta y los vasos mesentéricos superiores eran normales, pero las venas esplénica y mesentérica inferior estaban trombosadas. Se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, que mostró una mucosa gastroduodenal normal con desplazamiento y obstrucción completa del conducto de Wirsung a nivel de cuerpo. Preoperatoriamente, el diagnóstico de sospecha más probable era de cistoadenocarcinoma.

Se realizó laparotomía exploradora, hallando un tumor de cuerpo de páncreas. Era quístico y medía 8 cm de diámetro. Englobaba la vena y arteria esplénicas, justo desde su salida del tronco celiaco, pero hacia atrás no infiltraba otras estructuras retroperitoneales. Se realizó una pancreatectomía distal subtotal (90%) y esplenectomía sin dejar evidencia macroscópica de tumor en el lecho quirúrgico. Sin embargo, el páncreas tuvo que seccionarse a ras de la cápsula peritumoral descrita por la TAC. La biopsia intraoperatoria por congelación lo informó como sarcoma pleomórfico. Se realizó, asimismo, suprarrenalectomía izquierda y tumorectomía del nódulo adrenal derecho, con diagnóstico histopatológico de metástasis del tumor pancreático. Se halló un único ganglio linfático peripancreático, que estaba libre de tumor. Se aplicó radioterapia intraoperatoria (RIO), con electrones de alta energía emitidos por un acelerador lineal, sobre tronco celiaco y el lecho tumoral con una dosis de 20 Gy. El postoperatorio se desarrolló sin incidencias.

A las 4 semanas de la intervención, el paciente recibió 45 Gy de radioterapia externa con fotones fraccionada en 5 semanas, sobre abdomen superior, protegiendo el hígado. Recibió también 5 ciclos de poliquimioterapia cada 4 semanas con Ifosfamida (1,5 g/m²×3 días), Dacarbazina (400 mg/m²×3 días), Doxorubicina (50 mg/m²×1 día), uroprotección con mesna y Anfotericina B (25 mg/m²×3 días).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento fue muy pobre y las TAC de control mostraron una recidiva local suprarrenal y pancreática del mismo tamaño al mes y medio de la resección (fig. 1c). El paciente

falleció con metástasis hepáticas y óseas a los 7 meses de la cirugía. No se realizó autopsia.

Hallazgos macroscópicos

La pieza incluía una masa de cuerpo de páncreas de aspecto tumoral y superficie irregular, redondeada y de 7 cm de diámetro. La cola de páncreas se encontraba atrofiada y el bazo era de aspecto normal. Al corte, la tumoración mostraba una cápsula de aspecto fibroso rodeando una masa tumoral blanda de color gris claro con áreas necróticas blanquecinas y parduzcas (fig. 2a).

Microscopia óptica

El corte histológico mostró una neoplasia maligna de tejido mesenquimal, de crecimiento difuso, con células alargadas dispuestas en haces irregulares o bien en forma de rueda de carro (fig. 2b). El citoplasma celular era eosinofílico y fibrilar y los núcleos irregulares, con abundantes grumos densos de cromatina. En algunas áreas podían verse células gigantes multinucleadas malignas, así como depósitos hialinos extracelulares PAS positivos. Aproximadamente el 25% del tejido examinado, mostraba necrosis tumoral. El tejido de la cola de páncreas adyacente a la tumoración estaba infiltrado por tejido tumoral y mostraba extensas áreas de atrofia exocrina. Un tejido tumoral similar se encontró en ambas suprarrenales, en forma de masas tumorales o de grupos celulares aislados infiltrando la corteza suprarrenal. El diagnóstico anatomopatológico fue de HFM esteriforme-pleomórfico de páncreas con metástasis suprarrenales bilaterales.

Inmunohistoquímica

Este diagnóstico fue confirmado por inmunocitoquímica, ya que el tumor mostró una marcada positividad para anticuerpos frente a alfa-antitripsina (Lab. Dako), Lisozima (Lab. Dako) y Vimentina (Lab. Menarini).

Microscopia electrónica

Las características ultraestructurales también fueron compatibles con un HFM. Las células tumorales tenían áreas de engrosamiento de sus

membranas, con escaso espacio intersticial entre ellas. El citoplasma contenía abundantes mitocondrias con crestas tubulares, moderada cantidad de retículo endoplásmico liso y muy escaso retículo endoplásmico rugoso; había también abundantes lisosomas y microfilamentos. Los núcleos eran redondos y la cromatina estaba dispersa.

DISCUSION

Características clínico-patológicas y pronósticas de los histiocitomas fibrosos malignos

El HFM es en la actualidad, el más frecuente sarcoma de partes blandas entre los adultos. El conocimiento más amplio de las características histológicas de este tumor ha llevado a un diagnóstico más preciso de esta entidad por parte de los anatomopatólogos (6, 12, 13). La mayoría se diagnostican entre la quinta y séptima década de la vida, y con mayor frecuencia en los varones (2:1). Típicamente se presentan como masas, sobre todo en las extremidades (60-75%) (especialmente en el miembro inferior, siendo el muslo la localización específica más frecuente) o en la cavidad abdominal y el retroperitoneo (15-32%) (6, 12, 13). También ha sido descrito en las regiones de cabeza y cuello, tórax y mama. En las grandes series revisadas (6, 12-14), aproximadamente 2/3 de los tumores eran mayores de 5 cm, y típicamente eran masas redondeadas o polilobuladas de colores grisáceos-blanquecinos a amarillos-parduzcos, generalmente situados en profundidad y adheridos a las fascias profundas de las extremidades. La variante esteriforme-pleomórfica supone aproximadamente el 75% de todos los HFM (13, 14), mientras que la variante mixoide supone un 10-30% (13, 14) y las otras tres variantes (5) son mucho más raras.

Desde un punto de vista oncológico, el HFM es un tumor muy agresivo con una tendencia marcada a recidivar localmente y a metastatizar en el 40% a 50% de los casos (6). Ha sido bien establecido en grandes series de HFM, que el comportamiento clínico de este tumor viene determinado por

una serie de factores. La localización en tejidos profundos o segmentos proximales de los miembros, en el retroperitoneo y en otras áreas anatómicas que no permiten una resección con amplios márgenes de tejido sano (salvo amputación del miembro) se correlaciona con un pobre pronóstico (10-30% de supervivencia a 5 años) (12, 13). El tamaño del tumor también se correlaciona bien con el pronóstico (6, 13, 14). El número de mitosis se correlaciona con la tasa de supervivencia a 5 años (13), así como el tipo histológico: la variante angiomatoide es la de mejor pronóstico, seguida por las variantes mixoide y de células gigantes; la variante esteriforme-pleomórfica tiene un pronóstico peor y los datos son contradictorios respecto al pronóstico de la variante inflamatoria. La diseminación por vía linfática es rara: 12% al 32% de todas las metástasis (6, 13). Sin embargo, las metástasis a distancia son frecuentes: los huesos y cualquier víscera —incluyendo cerebro (15), tórax y abdomen— pueden ser asiento de metástasis (16), pero sobre todo son los pulmones la localización más frecuente de las metástasis (6, 13). La recidiva local se produce con una incidencia media del 40% a 50%, dependiendo fundamentalmente de la agresividad del tumor y de la posibilidad técnica de realizar una extirpación quirúrgica amplia y radical, característica que también se correlaciona con la supervivencia (13, 14).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del HFM con otros sarcomas pleomórficos de partes blandas puede exigir microscopía electrónica e inmunohistoquímica. Con tinciones inmunocitoquímicas, el HFM se puede teñir con anticuerpos frente a alfa-1-antitripsina, ferritina y vimentina (17, 18) y sólo moderadamente frente a lisozima (19). Los principales elementos diferenciales por microscopía electrónica de estos tumores pleomórficos son el diámetro y disposición de los microfilamentos del citoplasma, la presencia de vacuolas lipídicas en una célula sin filamentos (liposarcoma pleomórfico) y la pre-

TABLA II
HFM de páncreas: tratamiento y seguimiento

| Caso | Invasión local | Tratamiento quirúrgico | Tratamiento adyuvante | Recidiva | Supervivencia |
|-----------|------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Ishiguchi | ? | Pancreatectomía distal, esplenectomía | No | ? | ? |
| Allen | Estómago | Pancreatectomía distal, esplenectomía, gastrectomía, colectomía transversa. | Quimioterapia | Local, metástasis hepáticas | 5 meses |
| Pascal | Vena porta | Duodenopancreatectomía | No | No metástasis a distancia en autopsia | Mortalidad operatoria |
| Suster | No | Duodenopancreatectomía | No | ? | ? |
| Balén | Vasos esplénicos | Pancreatectomía distal, esplenectomía, RIO | Quimioterapia, radioterapia | Local, metástasis hepáticas y óseas | 7 meses |

sencia de filamentos de miosina (rabdiosarcoma pleomórfico) (20, 21). También debe realizarse el diagnóstico diferencial con los histiocitomas fibrosos benignos, de los que se han descrito algunos casos en el páncreas (22-23).

Histiocitomas fibrosos malignos de páncreas

El páncreas se ha descrito como posible órgano diana para las metástasis de HFM (15, 24), pero también se han descrito 4 casos de HFM primarios de páncreas (18, 25, 27) (tablas I y II). Por tanto, hay escasa información sobre la historia natural del HFM de páncreas. Sin embargo, su localización y vecindad con estructuras vasculares vitales lo hacen muy similar en comportamiento clínico, y probablemente peor en pronóstico, al HFM retroperitoneal (26). Aunque nuestro caso era ya metastásico en el momento del diagnóstico, confirma que la resección con amplios márgenes habitualmente no es posible en el HFM de páncreas (26), lo cual constituye el principal factor para la recidiva local (27). Los HFM de páncreas son grandes masas tumorales que habitualmente se diagnostican en adultos de mediana edad y con sintomatología inespecífica (tabla I). Preoperatoriamente, pueden ser erróneamente diagnosticados como cistoadenocarcinomas por medios radiológicos (25). Entre los 5 casos conocidos, sólo había una mujer y sólo un paciente presentó ictericia dentro de su cuadro clínico porque la localización en la cabeza del páncreas parece ser la más rara. La variante esteriforme-pleomórfica se ha descrito en 4 de los 5 casos. La invasión extrapancreática del tumor se describe en 3 casos, de modo que hizo imposible una extirpación completa o amplia. Tan sólo nuestro caso y otro (27) aportan datos de seguimiento, y ambos pacientes murieron en pocos meses con recidiva local y metástasis hepáticas, a pesar de que ambos recibieron tratamiento adyuvante (tabla II).

A excepción de los que debutan con ictericia, los sarcomas de páncreas suelen presentarse como una gran masa tumoral en pacientes con buen estado general, pero con sintomatología inespecífica. Este cuadro contrasta con los adenocarcinomas de páncreas, más frecuentes y que suelen producir mayor afectación del estado general. La biopsia intraoperatoria por congelación puede dar el diagnóstico de sarcoma. En tal caso, la cirugía radical, si es posible, está justificada siempre que no quede residuo tumoral macroscópico. En ninguno de los cuatro casos publicados de HFM de páncreas, ni en el que presentamos, se realizó citología por PAAF para su diagnóstico.

HFM de páncreas y sarcomas retroperitoneales: comportamiento biológico y tratamientos complementarios

Dado el escaso número de casos de HFM de páncreas descritos, resulta aventurado sacar conclusiones en cuanto a su comportamiento biológico y a la eficacia de otros tratamientos alternativos o adyuvantes a la cirugía. Sin embargo, dado que el páncreas está en una situación retroperitoneal, nos parece que se puede prever de forma aproximada la evolución del HFM de esta localización analizando la historia natural de los HFM retroperitoneales y en general de los sarcomas

del retroperitoneo. Con un argumento similar, dado que hay escasa información sobre tratamientos complementarios a la cirugía en HFM retroperitoneales, analizaremos este punto globalmente con todos los sarcomas del retroperitoneo.

La edad, la extirpación completa y el grado histológico de malignidad son factores pronósticos muy significativos para la supervivencia de los pacientes con sarcomas retroperitoneales (28-30). Sin embargo, la supervivencia de conjunto de los sarcomas retroperitoneales de partes blandas es mejor que la del grupo específico de HFM retroperitoneales (13, 31). La tasa de recidiva local de los HFM retroperitoneales es aproximadamente del 50% (6), aunque se han publicado tasas tan bajas como el 20% en una serie muy amplia de HFM recidivados (32).

Se puede aplicar tratamiento complementario adyuvante para los HFM en función del resultado de la cirugía y del estadio del tumor. La cirugía complementada con radioterapia externa a dosis altas mejora la supervivencia en sarcomas retroperitoneales resecaos (excluidos los sarcomas metastásicos y viscerales). Se han evaluado también otras estrategias de tratamiento para estos tumores: un grupo de 15 pacientes con sarcomas retroperitoneales han sido randomizados para recibir RIO más Misonidazol IV y dosis bajas de irradiación externa tras la cirugía. Las tasas globales de supervivencia y de supervivencia libre de enfermedad fueron similares, pero la incidencia y severidad de las complicaciones asociadas a la radioterapia fueron mucho menores, comparadas con el grupo de cirugía más radioterapia externa a altas dosis (33). Aunque la quimioterapia ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad en los sarcomas de partes blandas de las extremidades (34), se ha demostrado que no consigue incrementar la supervivencia global en sarcomas retroperitoneales completamente resecaos y tratados con irradiación externa (31). Existe muy escasa información sobre quimioterapia para los HFM tras la cirugía. El Southwest Oncology Group publicó unos pobres resultados, con un 33% de respuesta con dos combinaciones de poliquimioterapia (35). En cualquier caso, las drogas citostáticas más comúnmente empleadas hoy en día para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas son la Ifosfamida, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Dacarbazina y el Methotrexate.

Correspondencia:

Enrique M. Balén
Departamento de Cirugía General
Clínica Universitaria de Navarra
Universidad de Navarra
C/ Pío XII, s/n
31080 Pamplona

BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien JE y Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964; 17: 1445-1455.
2. Kempson RL y Kyriakos M. Fibroxanthosarcoma of the soft tissues. A type of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1972; 29: 961-976.

3. Soule SH y Enríquez P. Atypical fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma and epithelioid sarcoma. A comparative study of 65 tumors. *Cancer* 1972; 30: 128-143.
4. Kauffman SL y Stout AP. Histiocytic tumors (fibrous xanthoma and histiocytoma) in children. *Cancer* 1961; 14: 469-482.
5. Nash AD. Malignant fibrous histiocytoma and related tumors. En: Silverberg SG, ed. *Soft tissue sarcomas Histological diagnosis*. New York, Raven Press 1989: 21-43.
6. Weiss SW y Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1978; 41: 2250-2266.
7. Kyriakos M y Kempson RL. Inflammatory fibrous histiocytoma. An aggressive and lethal lesion. *Cancer* 1976; 37: 1584-1606.
8. Weiss SW y Enzinger FM. Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1977; 39: 1672-1685.
9. Enzinger FM. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1979; 44: 2147-2157.
10. Guccion JG y Enzinger FM. Malignant giant cell tumor of soft parts. An analysis of 32 cases. *Cancer* 1972; 29: 1518-1530.
11. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Soft tissues. En: Bears OH, Henson DE, Hutter RUP y Myers MH, eds. *Manual for Staging of Cancer*. 3.ª ed. Philadelphia. Lippincott Co. 1988; 127-131.
12. Kearney MM, Soule EH e Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma. A retrospective study of 167 cases. *Cancer* 1980; 45: 167-178.
13. Hashimoto H. Malignant fibrous histiocytoma. A clinicopathologic study of 130 cases. *Fukuoka Acta Medica* 1979; 70: 585-613.
14. Bertoni FB, Capanna R, Biagini R y cols. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. An analysis of 78 cases located and deeply seated in the extremities. *Cancer* 1985; 56: 356-367.
15. Sasaki J, Hayashi N, Nakamura S y cols. Metastatic brain tumor originating from the cardiac sarcoma. *No Shinkei Geka* 1988; 16: 579-584.
16. Wasserman TH y Stuard ID. Malignant fibrous histiocytoma with widespread metastases. *Cancer* 1974; 33: 141-147.
17. Kindblom L-G, Jacobsen GK, Jacobsen M. Immunohistochemical investigations of tumors of supposed fibroblastic histiocytic origin. *Hum Pathol* 1982; 13: 834-840.
18. Suster S, Phillips M y Robinson MJ. Malignant fibrous histiocytoma (giant cell type) of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 2303-2308.
19. Meister P y Nathrath W. Immunohistochemical characterization of histiocytic tumours. *Diagn Histopathol* 1981; 4: 79.
20. Taxy JB y Battifora H. Malignant fibrous histiocytoma. An electron microscopic study. *Cancer* 1977; 40: 254-267.
21. Reddick RL, Michelitch H y Triche TJ. Malignant soft tissue tumors (malignant fibrous histiocytoma, pleomorphic liposarcoma and pleomorphic rhabdomyosarcoma): an electron microscopic study. *Hum Pathol* 1979; 10: 327-343.
22. Gómez Alonso A, García FJ, Lozano F y cols. Histiocitoma fibroso benigno de páncreas. Caso clínico. *Cir Esp* 1991; 50: 328-330.
23. Margules RM, Allen RE y Dunphy JE. Pancreatic tumor of mesenchymal origin presenting as obstructive jaundice. *Am J Surg* 1976; 131: 357-359.
24. Hiasa Y, Shimoyama T, Kitahori Y y cols. Malignant fibrous histiocytoma with widespread metastases and pulmonary cancer. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 113-122.
25. Ishiguchi T, Shimamoto K, Kaii O y cols. Malignant fibrous histiocytoma of the pancreas. *Rinsho Hoshuren* 1986; 31: 655-658.
26. Pascal RR, Sullivan L, Hauser H y Ferzli G. Primary malignant fibrous histiocytoma of the pancreas. *Hum Pathol* 1989; 20: 1215-1217.
27. Allen KB, Skandalakis LJ, Brown BC y cols. Malignant fibrous histiocytoma of the pancreas. *Am Surg* 1990; 56: 364-368.
28. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI y cols. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990; 212: 51-59.
29. Mc Grath PC, Neifeld JP, Lawrence W y cols. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg* 1984; 200: 200-204.
30. Karakousis CP, Vélez AF y Einrich LJ. Management of retroperitoneal sarcomas and patients survival. *Am J Surg* 1985; 150: 376-380.
31. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T y cols. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985; 97: 316-325.
32. Hashimoto H y Enjoji M. Recurrent malignant fibrous histiocytoma. A histologic analysis of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 753-760.
33. Kinsella TJ, Sindelar WF, Lack E y cols. Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1988; 6: 18-25.
34. Chang AE, Kinsella T, Glatstein E y cols. Adjuvant chemotherapy for patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1491-1500.
35. Leite C, Goodwin JW, Sinkovics JG y cols. Chemotherapy of malignant fibrous histiocytoma. A Southwest Oncology Group report. *Cancer* 1977; 40: 2010-2014.

Recibido: 10-VII-92.

OBESITY. THEORY AND THERAPY. Stunkard A. J. y Wadden T. A. Segunda edición. Raven Press, Nueva York, 1993. Un volumen de 377 páginas (no consta precio).

Este interesante volumen trata de la obesidad en todos sus aspectos.

Los primeros 11 capítulos son de tipo teórico, incluyendo la composición del cuerpo y las características del tejido adiposo, los mecanismos neurales de la alimentación y de la regulación del peso, los aspectos farmacológicos del apetito, la regulación fisiológica de la energía corporal, el metabolismo energético, la obesidad dietética, los aspectos genéticos, las consecuencias psicosociales de la obesidad y los aspectos culturales en la etiología y la terapéutica.

La segunda parte del libro está dedicada a la terapéutica y analiza sucesivamente el tratamiento dietético, el efecto de la obesidad sobre la esperanza de vida, el tratamiento farmacológico, el efecto del ejercicio, los problemas obstétricos de las mujeres obesas, el tratamiento quirúrgico, la prevención de recidivas y los aspectos psicosomáticos.

Colaboran en la obra 30 autores, de los cuales hay una mayoría de psicólogos y psiquiatras. (Stunkard es psiquiatra, Wadden es psicólogo). Ello refleja sin duda el origen psíquico de muchas obesidades y la dificultad de conseguir una reducción permanente del peso sin un apoyo psicológico.

En este libro, como dicen en su prólogo, los autores pretenden dar una visión completa del problema de la obesidad, en todas sus facetas, haciendo especial hincapié en las dificultades que hay, para conseguir una reducción permanente del peso. El análisis de la terapéutica quirúrgica es objetivo, y la recomendación final de que muchos pacientes consiguen la reducción de peso por técnicas que podríamos llamar comerciales, parece realista en el momento actual.

Un libro de lectura recomendada para todos cuantos tengan que tratar con pacientes obesos.

FRANCISCO VILARDELL

URGENCIAS QUIRURGICAS. Dres. Jesús Moreno Sierra y Elisabeth Vincent Hamelin, Madrid E.L.A. (Editorial Libro del año SL). 1992. Un volumen de 701 páginas.

Libro escrito por 88 médicos de 14 Centros Hospitalarios, donde se aborda la problemática más frecuente del enfermo quirúrgico urgente. La particularidad, ingeniosa e interesante del mismo, estriba en que cada uno de los capítulos ha sido redactado conjuntamente por un Médico Residente y un Médico Especialista en el tema.

La pretensión de los autores, no ha sido la de escribir un texto clásico de cirugía, sino de intentar ayudar al Médico Residente a resolver en la práctica, los problemas más comunes de la urgencia quirúrgica diaria.

El volumen se estructura en 12 partes. La primera y más extensa trata las urgencias generales en el enfermo quirúrgico, a saber: Tratamiento de las heridas, tratamiento general del paciente operado, sueroterapia, transfusiones, nutrición parenteral y enteral en el paciente crítico, tratamiento del shock, paro cardíaco, arritmias, insuficiencia renal aguda postquirúrgica, politraumatizados, lesiones producidas por agentes físicos y reacciones psicológicas anormales en el paciente quirúrgico.

Revisan a continuación los cuadros patológicos urgentes más comunes, en las diferentes Especialidades Quirúrgicas. Para terminar con un capítulo dedicado a las técnicas básicas de Medicina y Cirugía, como: Técnicas de punción, drenajes, traqueostomía y cateterismos uretro-vesicales.

Todos los temas están expuestos de manera concisa ayudándose de tablas y algoritmos de actuación de gran utilidad. La suficiente bibliografía revisada, al no ser abrumadora, no desvirtúa el objetivo de los autores: el conseguir un libro eminentemente práctico.

En este libro, de fácil manejo y lectura, los Médicos podemos encontrar un buen aliado, que nos puede ayudar a resolver las urgencias quirúrgicas más importantes por su frecuencia y gravedad, orientándonos en la toma de decisiones terapéuticas rápidas, frente a problemas concretos.

E. LARRAÑAGA BARRERA

CIRUGIA LAPAROSCOPICA. Richard M. Soderstrom, 245 pags. Raven Press; 1993, New York.

Se trata de un libro de cirugía laparoscópica ginecológica, actualizado en esta época en que la laparoscopia ha tomado un auge extraordinario, a partir de su aplicación quirúrgica abdominal en la colecistectomía, extendida ampliamente por todo el mundo y que parece hayan descubierto ahora los cirujanos digestivos, especialmente franceses a partir de 1990, gracias a la claridad visual de las videocámaras minituarizadas y a la creación por los fabricantes de un amplio y sofisticado instrumental.

Esta explosión actual laparoscópica ha sido la culminación de la mini-cirugía y justificación de unos criterios postoperatorios de ahorro de dolor, tiempo y estancias que junto a un factor muy importantes estético y económico se ha impuesto de forma universal y rotunda en las generaciones de cirujanos jóvenes.

Sin embargo, todo ello ya estaba sistematizado e instaurado a nivel ginecológico desde los tiempos de Palmer y Fragenheim y fue Semm, quien introdujo la apendicectomía laparoscópica.

El mérito de la obra que presentan Richard M. Soderstrom y colaboradores, estriba en haber sintetizado en 18 capítulos todo el estado actual de la ginecología laparoscópica, apoyados en auténticos expertos en cada uno de los temas, dando una visión totalmente personal y muy experimentada de cada uno de ellos.

Se establece correctamente y de forma ponderada los pros y contras de los distintos equipos de laparoscopios, principios básicos de su mantenimiento, técnicas anestésicas y su fisiopatología, técnica básica del método laparoscópico en sus distintas etapas y las aplicaciones de la electrocoagulación y los distintos tipos de Laser. Sigue con el tratamiento de la esterilidad, embarazo ectópico, endometriosis, lisis de adherencias pélvicas, biopsias, extracción de cuerpos extraños, miomectomías, neurectomías presacras y de forma amplia y detallada la esterilización ginecológica, exponiendo las dificultades principales y su solución.

Aparte y expuesto por un cirujano digestivo, se detallan las técnicas no ginecológicas como la colecistectomía, la apendicitis aguda y la laparoscopia en las urgencias.

Capítulo especial y muy importante es la exposición de las complicaciones de la laparoscopia por la entrada de los trócares, la insuflación, lesión de vasos parietales o de grandes vasos profundos, hemorragias importantes difusas, perforaciones intestinales por punción o por quemadura inadvertida en la electrocoagulación de trompas, explicándolas detalla-

damente todas ellas y el manejo oportuno de las mismas.

Desde luego, el conocimiento preciso de estas posibilidades imprevistas pero reales y su tratamiento adecuado es la mejor manera de evitarlas y como muy bien dice: «la prevención de las complicaciones es mucho mejor que el más bueno de los tratamientos». Consideración que han de tener muy en cuenta la pléyade de nuevos laparoscopista-cirujanos que se han creado precipitadamente con el «boom» de la cirugía laparoscópica y que no han sido aleccionados de las posibilidades de estas complicaciones.

Finalmente y de forma muy realista expone la problemática médico-legal consecutiva a estas eventuales complicaciones que hay que saber reconocer de inmediato o lo más pronto posible para su corrección. Se precisa una información precisa y previa de la paciente, no alarmista, con un consentimiento firmado ante estas eventualidades. Alerta, sobre las derivaciones judiciales de los actos realizados en los viernes o de «fin de semana» con complicación tardía y resolución urgente por otros equipos de cirujanos no avezados en el conocimiento y manejo de las mismas.

Termina con la necesidad de un informe detallado «inmediato» y la recopilación de los actos realizados en documentos tipo fotografía o vídeo.

En conclusión, es una obra de lectura obligada para los que se inician en cirugía laparoscópica ginecológica y de consulta para los expertos, por la serie de detalles que aporta, fruto de una dilatada experiencia en este campo.

A. MARTI LAPORTE

PREMIOS ANUALES «DR. ARIAS VALLEJO» DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGIA DIGESTIVA

La Junta Directiva de nuestra Sociedad en reunión celebrada el día 27 de Marzo de 1993, procedió en votación secreta a conceder sus premios anuales a los tres mejores trabajos (Investigación Médica, Investigación Quirúrgica e Investigación Experimental o en Animal de Laboratorio) publicados en nuestras páginas durante el año 1992.

La elección tuvo los siguientes resultados:

Investigación Médica: «ANÁLISIS DE UNA SERIE GENERAL PROSPECTIVA DE 3.270 HEMORRAGIAS DIGESTIVAS ALTAS», firmado por los Dres. Miño Fugarolas, Jaramillo Esteban, Gálvez Calderón, Carmona Ibáñez, Reyes López y de la Mata García, publicado en el Tomo 82 - Núm. 1/Julio 1992.

Investigación Quirúrgica: «TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS: DRENAJE PERCÚTANEO VERSUS DERIVACIÓN QUIRÚRGICA», firmado por los Dres. FJ Padillo, M. Canis, S. Rufián, E. Varo, C. Díaz, A. Membrives y C. Pera Madrazo, publicado en el Tomo 81 Núm. 5/Mayo 1992.

Investigación Experimental o en Animal de Laboratorio: «EFECTOS DEL VEPARAMIL EN LA PANCREATITIS AGUDA EXPERIMENTAL DE LA RATA», firmado por los Dres. Regalado Pareja, Pardo Correcher, Diez Miralles, Graells Ferrer, Ruiz Macía, González Santos y Medrano Heredia, publicado en el Tomo 82 - Núm. 1/Julio 1992.

Estos premios se entregan a los autores en la Sesión Inaugural del XX Congreso Nacional de la SEPD celebrado en Barcelona del 1 al 4 de Junio del año actual.

BECAS CONGRESO MUNDIAL GASTROENTEROLOGIA

El Congreso Mundial de Gastroenterología que se celebrará en Los Angeles, California, del 2 al 7 de Octubre de 1994, convoca becas para asistencia al mismo, que incluyen viaje en avión, asistencia al Congreso y un programa educativo especial en las 4 Universidades del área de Los Angeles. Todo ello a desarrollar entre el 1 y el 10 de Octubre del próximo año.

Siguiendo las normas del Presidente del Congreso, Dr. Schapiro, la Junta Directiva de la S.E.P.D. designará los nombres de 6 personas, por parte de España, previa selección por la Comisión Científica Nacional, con arreglo a las siguientes directrices.

- 1) Deben ser investigadores o médicos clínicos con edad inferior a 37 años en el momento de celebrarse el Congreso.
- 2) Socios en activo de la S.E.P.D.
- 3) Será mérito especial, aunque no imprescindible, el en-

vío de un trabajo científico (de investigación básica o clínica en gastroenterología, cirugía digestiva, coloproctología, hepatología o endoscopia) al Youngs Clinicians Program del Congreso. Este envío no presupone la inclusión de este trabajo en el programa del Congreso. El resumen a enviar debe tener, máximo 250 palabras.

4) La selección final de becarios será realizada, entre todas las designaciones de las Sociedades Nacionales, por un Comité «ad hoc» del Congreso Mundial de Gastroenterología.

Los interesados en estas becas enviarán sus peticiones, acompañadas del «curriculum vitae» a la Secretaría de la S.E.P.D. y del trabajo científico /si lo hubiere/ al que se refiere el apartado 3, antes del 11 de Julio 1993, indicando en el sobre «Becas Congreso Mundial de Gastroenterología».

III SESIONES GASTROENTEROLOGICAS DE LOS HOSPITALES DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID

**Certificado expedido, por la Universidad Complutense
de Madrid con dos créditos**

Programa Curso 1992-93

Comité científico:

- Prof. Abad Vallejo (Univ. Complutense).
- Prof. Alcalá Santaella (Univ. Complutense).
- Prof. Díaz Rubio (Univ. Complutense).
- Prof. Pajares García (Univ. Autónoma).
- Prof. Salmerón Vigil (Univ. Alcalá de Henares).

Comité de coordinadores:

- Dr. Albillos (Clínica Puerta de Hierro).
- Dr. Alvarez Vela (Policlínica N.º Sra. del Carmen).
- Dra. Benita León (H. Príncipe de Asturias).
- Dr. Calvo Fernández (H. de El Escorial).
- Dra. Campos Cantero (H. Severo Ochoa).
- Dr. Cano López (H. La Paz).
- Dr. Casanova Cánovas (H. Virgen de la Torre).
- Dr. Castellano Tortajada (H. 12 de Octubre).
- Dr. Galicia Hernán (R. Hermanos Laguna, Alcorcón).
- Dr. Gil Grande (H. Ramón y Cajal).
- Dr. Gómez Rubio (H. General de Getafe).
- Dr. Moreno Otero (H. de la Princesa).
- Dr. Moreno Sánchez (H. General de Móstoles).
- Dr. Montero Vázquez (H. Gómez Ulla).
- Dr. Muñoz Domínguez (H. Carlos III).
- Dr. Porres Cubero (Fundación Jiménez Díaz).
- Dr. Silva González (H. del Aire).
- Dr. Taxonera Samsó (H. Clínico de San Carlos).
- Dr. Velo Bellver (H. Gregorio Marañón).

16 junio 93

Hospital Clínico de San Carlos.
 Coordinador: Dr. Carlos Taxonera Samso.
 Tema: «Líneas de Investigación».

Las sesiones tendrán lugar los días señalados a las 12,30 horas en los hospitales que figuran en primer lugar a continuación de las fechas de celebración.

Secretaría de las sesiones:

Dr. J. Pérez Piqueras.
 Servicio Digestivo.
 Hospital del Aire.
 Arturo Soria, 82.
 28027 Madrid.
 Tel.: 407 59 00.

Secretaría Técnica:

D. J. Cuevas Marcos.
 Laboratorios ABELLO-MSD.
 Goya, 99.
 28009 Madrid.
 Tel.: 431 83 22/95.

CURSO DE FORMACION DE LAPAROSCOPIA QUIRURGICA

Director:

Dr. Carlos Ballesta López.

Profesores:

Dr. Xavier Bastida.
 Dr. Carlos Ballesta.
 Dr. Bartolomé Nieto.
 Dr. Manuel Sans.

Fechas de cursos:

Segundo: 19-23 abril, 1993.
 Tercero: 14-18 junio, 1993.
 Cuarto: 13-17 septiembre, 1993.
 Quinto: 25-29 octubre, 1993.
 Sexto: 22-26 noviembre, 1993.

Condiciones generales

Duración

El curso teórico-práctico se desarrollará durante una semana laboral completa (de lunes a viernes inclusive), de 8,00 a 20,00 horas, en jornada intensiva (60 horas semanales).

Desarrollo

El curso se desarrollará mediante lecciones teórico-prácticas sobre técnicas de adiestramiento en cirugía laparoscópica y

cirugía experimental con cerdos, así como participación en sesiones quirúrgicas hospitalarias y proyección y discusión de videos a tiempo real sobre técnicas quirúrgicas.

Dirigido

A cirujanos con experiencia en Cirugía General y Digestiva y/o residentes de los últimos años de la especialidad. Los alumnos se clasificarán en tres niveles.

Nivel básico: con menos de 50 intervenciones laparoscópicas. Se realizarán ejercicios de orientación temporo-espacial, de caterización de conducto cístico y control de las estructuras; e inicio a las suturas laparoscópicas. Laparoscopia diagnóstica. Colectomía. Hernias. Lisis de bridas. Cirugía de urgencia básica (laparoscopia diagnóstica; apendicectomía).

Nivel medio: dirigido a cirujanos con más de 50 intervenciones laparoscópicas. Constará de suturas laparoscópicas; inicio a las anastomosis intestinales; cirugía de la unión esófago-gástrica (hernia de hiato, úlcus duodenal, acalasia); cirugía laparoscópica en el paciente laparotomizado; cirugía de la vesícula complicada; inicio a la disección cólica; cirugía de urgencias (colecistitis, oclusiones y peritonitis, úlcus perforado).

Nivel alto: se exigirá un mínimo de 100 intervenciones laparoscópicas e incluirá anastomosis digestivas por laparoscopia; esofagectomía por toracoscopia; colectomías; cirugía compleja en el paciente laparotomizado y cirugía de la vía biliar principal.

Número de alumnos

La asistencia está limitada a 10 alumnos por curso. Se dará preferencia a los alumnos con conocimientos básicos en laparoscopia.

Precio de la inscripción

100.000 pesetas por alumno, incluyendo matrícula, animales de experimentación, material de prácticas y entrenamiento, comidas de trabajo y diploma de asistencia al curso.

Programa teórico

1. Bases anatomofisiológicas de la cirugía laparoscópica.
2. Equipo e instrumental básico en las distintas técnicas de cirugía laparoscópica.
3. Cirugía hepato-biliar por laparoscopia: indicaciones, técnicas y exploraciones pre e intra-operatorias.
4. Cirugía laparoscópica en urgencias: laparoscopia diagnóstica y opciones terapéuticas (colecistitis aguda, apendicitis, úlcus perforado, etc.).
5. Posibilidades terapéuticas de la laparoscopia en cirugía digestiva (úlcus, hernia hiatal, cáncer, etc.).

Programa práctico básico

* *Experimental:* Constará de dos partes:

- a) Técnicas de adiestramiento en cirugía laparoscópica: Familiarización del alumno con los equipos de instrumental laparoscópico, orientación temporo-espacial mediante cajón

de entrenamiento, técnica de observación y caterización de conductos moldes (cístico), técnica de precisión y sección de moldes, técnicas de sutura en moldes.

b) Cirugía experimental en vivo: Los alumnos, en grupos de tres, practicarán con cerdos, bajo anestesia, las técnicas adquiridas en el adiestramiento, control de hemorragias, disección y caterización del cístico, disección y control de grandes vasos, resecciones y suturas viscerales.

* *Sesiones operatorias*: Los alumnos participarán activamente, como cirujanos ayudantes, en los distintos tiempos quirúrgicos de las intervenciones laparoscópicas del Hospital que se desarrollarán de lunes a viernes de 8,30 a 14,30 horas.

* *Sesiones audiovisuales*: Se realizarán como sesiones audiovisuales de intervenciones quirúrgicas a tiempo real que permitirán discutir las distintas técnicas realizadas (colecistitis agudas, apendicitis, hernia de hiato, ulcus duodenal, etc.).

* *Plan de trabajo*: Recepción de los alumnos el lunes inicio del curso a las 7,45 horas en la Secretaría de la Planta 6ª del Hospital de Bellvitge (Barcelona).

| | | | |
|-------|---|-------|-------------------------------|
| 8 | a | 9 | horas - Teórica. |
| 9 | a | 14.30 | horas - Quirófano. |
| 14.30 | a | 15.30 | horas - Comida trabajo. |
| 15.30 | a | 19 | horas - Cirugía experimental. |
| 19 | a | 20 | horas - Sesión audiovisual. |

* Los alumnos recibirán el material escrito y audiovisual necesario para el desarrollo del curso y su formación personal en:

Secretaria:

Dr. C. Ballesta López.
Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital «Princeps d'Espanya».
Feixa Llarga, s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona (Spain).
Teléfono: 335 90 11 - Ext. 2352.

**CURSO A DISTANCIA
«HEPATO-GASTROENTEROLOGÍA PARA EL MÉDICO
DE ATENCIÓN PRIMARIA»**

Centro emisor:

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario «La Fe», Universidad de Valencia.

Director del curso:

Profesor Joaquín Berenguer Lapuerta.

Objetivo:

Facilitar el recuerdo y actualización de los temas digestivos que competen al médico de atención primaria.

Ambito:

Todo el territorio nacional.

Fechas:

Mayo (1^{er} módulo), Junio (2^o módulo), Julio (3^{er} módulo), Septiembre (4^o módulo) y Octubre (5^o módulo) - 1993.

Información y matriculación:

Profármaco, S.A.
Vía Augusta 296-298.
08017 Barcelona.
Teléfono: 280 47 52. Fax: 280 11 60.

**XVII JORNADAS HISPANO-FRANCESAS DE
GASTROENTEROLOGÍA**

Burdeos, 8-9 Octubre, 1993

Presidente: Prof. A. Quintón.

Temas a tratar:

- Trastornos motores primarios de esófago.
- *Helicobacter Pylori*.
- Hepatitis C.
- TIPS.

Para información dirigirse al Prof. J. Berenguer Lapuerta. Servicio de Hepato-gastroenterología. Hospital «La Fe». Avda. Campanar, s/n. Valencia.

CONGRESOS Y REUNIONES

- **17-19 junio 1993.**
First International Symposium on Conservative Treatment in Oncology.
Lyon.

Información:

Asociación Europea de Video-Cirugía.
Badal. 102 Local 1.
08014 Barcelona.
Teléf. (93) 431 96 66 - Fax 421 99 42.

- **25-26 junio 1993.**
X Reunión Científica Nacional de la Asociación Española de Hidatología.
Pamplona.

Información:

Dr. R. Araiz (Presidente Reunión).
Hospital «Virgen del Camino».
Irunlarrea, 4.
31008 Pamplona.
Teléf. (948) 10 94 00 - Fax (948) 17 05 15.

- **19-24 julio 1993.**
II United Gastroenterology Week.
Barcelona.

Información:

Prof. JR Malagelada c/o Unicongress.
Calvet, 55-57 (4.º).
08021 Barcelona.
Teléf. (93) 414 03 22 - Fax (93) 414 02 51.

- **1-4 septiembre 1993.**
Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL).
París.

Información:

EASL Congress Office.
45, rue Bousingault.
F-78013 París. Francia.

- **21-23 octubre 1993.**
European Pancreatic Club.
París.

Información:

c/ Rozé M.D.
ISERM U239.
Faculté de Médecine X Bichat.
16 Rue Huchard.
F-75018 París. Francia.

- **27-30 octubre 1993.**
4th World Congress International.
Gastro-Surgical Club. Palacio de Congresos.
Madrid.

Información:

TILESA.
c/ Princesa, 81.
28008 Madrid.
Teléf. 544 88 54/544 93 18 - Fax 544 98 75.

- **4-6 noviembre 1993.**
I Congreso de la Sociedad de Medicina.
Interna de la Comunidad Valenciana.
(Palacio de la Música de Valencia).
Presidente Comité Organizador:
Prof. Agustín Herrera Ballester
(Jefe del Serv. Med. Interna).
Hospital General Universitario de Valencia.

Información:

GRUPO GEYSECO.
c/ Universidad, 4.
46002 Valencia.
Teléf. (96) 394 36 55.
Fax 453 24 94.

- **4-7 noviembre 1993.**
American Association for the Study of the Liver.
Chicago.

Información:

SLACK Incorporated.
6900 Grove Road.
Thorofare, NJ 08086-9447.
EE.UU.

- **2-7 octubre 1994.**
The World Congresses of Gastroenterology.
Los Angeles.

Información:

Suite 300, 655 Fifteenth Street, NW.
Washington, D.C. 20005.
Teléf. (202) 639 46 26.
Fax (202) 347 61 09.

«MIEMBROS PROTECTORES» DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

Antibióticos Farma, S. A.
Laboratorios Almirall, S. A.
Laboratorios Andrómaco, S. A.
Laboratorios Dr. Esteve, S. A.
Laboratorios Glaxo, S. A.
Laboratorios Madaus Cerafarm, S. A.
Lacer, S. A.

Laboratorios Mcnarini, S. A.
Laboratorios Robert, S. A.
Laboratorios Serono, S. A.
Igoda, S. A.
MSD/Abelló, S. A.
Smith Kline & French, S. A. E.