

El Páncreas: Avances en el Diagnóstico y Manejo Multidisciplinario

**Pedro Enrique Reyes Herrera
Joselyn Andrea Canelos Moreno
Angel Ivan Indio Zambrano
María Belén Muñoz Barberán
Maria Gabriela Quinde Arias**

El Páncreas: Avances en el Diagnóstico y Manejo Multidisciplinario

Índice

Evaluación Imagenológica y Resección Quirúrgica en Cáncer de Páncreas	5
Pedro Enrique Reyes Herrera	
Terapias agnósticas y medicina de precisión en el adenocarcinoma de páncreas: más allá de los esquemas de quimioterapia convencionales	22
Joselyn Andrea Canelos Moreno	
Impacto de la disfunción pancreática endocrina en la enfermedad cardiovascular: Una perspectiva clínica e imagenológica	35
Angel Ivan Indio Zambrano	
Manifestaciones cutáneas paraneoplásicas y signos centinela de la patología pancreática: del eritema migratorio necrolítico a la paniculitis pancreática	45
María Belén Muñoz Barberán	
Abordaje Quirúrgico del Páncreas en la Era de la Cirugía Mínimamente Invasiva: Perspectiva Imagenológica y Multidisciplinaria	57
Maria Gabriela Quinde Arias	

Datos de Autores

Pedro Enrique Reyes Herrera

Médico Universidad de Guayaquil
Especialista en Cirugía General Universidad Espíritu Santo
Cirujano General Hospital Solca Guayaquil

Joselyn Andrea Canelos Moreno

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Residente en Solca Clínica Privada

Angel Ivan Indio Zambrano

Médico Universidad Técnica de Manabí
Médico cirujano

María Belén Muñoz Barberán

Médico Universidad de Guayaquil
Médico Residente de Hospitalización Medicina Interna
Hospital del Norte de Guayaquil IESS Ceibos

Maria Gabriela Quinde Arias

Médica Universidad de Guayaquil
Médico General

Pedro Enrique Reyes Herrera

Resumen

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) representa una de las neoplasias más letales a nivel global, caracterizándose por una presentación clínica tardía y una biología tumoral altamente agresiva. La resección quirúrgica con márgenes negativos (R0) constituye la única modalidad con potencial curativo; sin embargo, apenas un 15 a 20% de los pacientes se presentan con enfermedad resecable al momento del diagnóstico. Desde la perspectiva del imagenólogo, la estadificación precisa mediante tomografía computarizada (TC) multifásica y resonancia magnética (RM) es el pilar fundamental para determinar la resecabilidad, evaluar la afectación vascular y planificar la estrategia quirúrgica. Este capítulo aborda de manera integral la resección quirúrgica del cáncer de páncreas, integrando la visión radiológica para el diagnóstico, la planificación preoperatoria de procedimientos como la pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple) y la pancreatectomía distal, así como la identificación temprana de complicaciones postquirúrgicas mediante métodos de imagen.

Introducción

El cáncer de páncreas sigue siendo uno de los desafíos más formidables en la oncología y la cirugía

gastrointestinal. A pesar de los avances en terapias sistémicas, la resección quirúrgica completa sigue siendo la piedra angular del tratamiento curativo (Park et al., 2021). Como imagenólogos, nuestro rol ha evolucionado de ser meros observadores a convertirnos en navegadores esenciales del equipo multidisciplinario. La decisión de someter a un paciente a una resección quirúrgica compleja, con su morbilidad inherente, recae fuertemente en la interpretación de los estudios de imagen preoperatorios.

La capacidad de diferenciar entre una enfermedad resecable, *borderline* resecable y localmente avanzada define el camino terapéutico. El uso generalizado de protocolos de neoadyuvancia ha aumentado aún más la complejidad de la evaluación por imagen, exigiendo a los radiólogos y cirujanos una comprensión profunda de la anatomía vascular mesentérica y del estroma desmoplásico característico de esta neoplasia.

Epidemiología

El cáncer de páncreas ocupa el décimo lugar en incidencia a nivel mundial, pero es la séptima causa principal de muerte por cáncer, reflejando su pésimo pronóstico. Según datos recientes, se estima una tasa de supervivencia global a cinco años de apenas el 11-12%.

La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres y aumenta significativamente con la edad, siendo raro antes de los 45 años. En los países desarrollados, su incidencia está en aumento, proyectándose para convertirse en la segunda causa principal de muerte por cáncer para la próxima década si las tendencias actuales continúan. Del total de

diagnósticos, aproximadamente el 90% corresponden a adenocarcinomas ductales. Al momento del diagnóstico, un 50% de los pacientes presenta enfermedad metastásica, un 30% enfermedad localmente avanzada (irreseccable) y solo un 20% son candidatos iniciales para resección quirúrgica.

Fisiopatología

El adenocarcinoma ductal de páncreas surge principalmente de lesiones precursoras, siendo las neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN) las más comunes, seguidas por las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) y las neoplasias quísticas mucinosas.

El modelo de carcinogénesis pancreática implica una acumulación secuencial de mutaciones genéticas. La mutación activadora del oncogén *KRAS* es el evento iniciador más temprano, presente en más del 90% de los ADP. A esta le siguen mutaciones inactivadoras en genes supresores de tumores como *CDKN2A* (p16), *TP53* y *SMAD4* (DPC4).

Desde el punto de vista radiológico y quirúrgico, la característica fisiopatológica más relevante del ADP es su microambiente tumoral. El tumor exhibe una intensa **reacción desmoplástica**, compuesta por fibroblastos asociados al tumor, matriz extracelular densa y células inmunitarias inmunosupresoras. Este estroma denso colapsa la vasculatura intratumoral, lo que explica dos fenómenos cruciales:

1. **Imagenológico:** El tumor se presenta clásicamente como una masa hipovascular (hipocaptante) en la fase parenquimatosa pancreática de la TC o RM.

2. **Terapéutico:** Genera una barrera física que dificulta la penetración de agentes quimioterapéuticos y facilita la infiltración perineural y vascular temprana.

Factores de Riesgo

El desarrollo del cáncer de páncreas es multifactorial, involucrando una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales:

- **Tabaquismo:** Es el factor de riesgo ambiental más importante, duplicando el riesgo de desarrollar la enfermedad.
- **Pancreatitis crónica:** Especialmente las formas hereditarias, aumentan dramáticamente el riesgo.
- **Factores metabólicos:** La obesidad (IMC elevado) y la diabetes mellitus de larga data, o de inicio reciente y atípico en adultos mayores.
- **Factores genéticos y síndromes hereditarios (10% de los casos):** Mutaciones en *BRCA1/BRCA2* (asociadas también a cáncer de mama y ovario), síndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*), síndrome de Lynch, y el síndrome de melanoma múltiple atípico familiar (*FAMMM* - mutación en *CDKN2A*).
- **Dieta y consumo de alcohol:** Alto consumo de carnes rojas procesadas y consumo crónico de alcohol (generalmente mediado por el desarrollo de pancreatitis).

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica del cáncer de páncreas depende de la localización anatómica del tumor. Dada la falta de síntomas tempranos específicos, se le conoce como un "asesino silencioso".

- **Tumores de la cabeza del páncreas (60-70%):** Suelen presentar ictericia obstructiva indolora debido a la compresión de la vía biliar principal (conducto colédoco), acompañada de acolia, coluria y prurito. A menudo se palpa una vesícula biliar distendida e indolora (Signo de Courvoisier-Terrier).
- **Tumores del cuerpo y cola (20-25%):** Presentación insidiosa. El dolor abdominal, a menudo irradiado hacia la espalda (debido a la infiltración de los plexos nerviosos celíacos), y la pérdida de peso profunda y no intencionada son los signos cardinales.
- **Síntomas sistémicos:** Anorexia, astenia, esteatorrea, y la aparición repentina de diabetes mellitus en un paciente sin factores de riesgo metabólicos evidentes.

Diagnóstico

El enfoque diagnóstico requiere una integración clínica, imagenológica y, en la mayoría de los casos, confirmación tisular antes de intervenciones mayores, especialmente si se planea neoadyuvancia.

Diagnóstico Clínico

Se basa en una anamnesis exhaustiva evaluando pérdida de peso, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal sordo y evaluación de factores de riesgo. Al examen físico, la ictericia de piel y escleras, hepatomegalia o la presencia de masas abdominales palpables sugieren enfermedad avanzada. El hallazgo de ganglios linfáticos supraclaviculares (nódulo de Virchow) indica metástasis a distancia, contraindicando la resección quirúrgica.

Diagnóstico Dermatoscópico y Cutáneo

(Nota del autor: Si bien la dermatoscopia no aplica directamente para el diagnóstico primario de una neoplasia intraabdominal como el cáncer de páncreas, el examen dermatológico es vital).

Desde la evaluación física externa, pueden identificarse manifestaciones paraneoplásicas o signos de metástasis cutáneas. El **nódulo de la Hermana María José** (metástasis umbilical) indica carcinomatosis peritoneal. Asimismo, el **Síndrome de Trousseau** (tromboflebitis migratoria) puede manifestarse en la piel como cordones venosos eritematosos y dolorosos. La **paniculitis pancreática** (necrosis de la grasa subcutánea) puede observarse ocasionalmente. Sin embargo, el pilar diagnóstico es fundamentalmente **imagenológico**.

Evaluación Imagenológica (El Gold Standard para Resecabilidad)

La Tomografía Computarizada multidetector (TCMD) con "protocolo de páncreas" es el estudio de elección (Schawkat y Reiner, 2019). Requiere cortes finos (1-2 mm) y fases de contraste específicas:

- **Fase arterial tardía (parenquimatosa pancreática):** A los 40-50 segundos. Maximiza la diferencia de realce entre el parénquima normal (hipervascular) y el tumor desmoplásico (hipovascular).
- **Fase venosa portal:** A los 65-70 segundos. Crucial para evaluar la vena porta, la vena mesentérica superior (VMS) y detectar metástasis hepáticas.

La **Resonancia Magnética (RM)** con colangiopancreatografía por RM (CPRM) está indicada cuando la TC es indeterminada, en pacientes con alergia

al yodo, o para caracterizar mejor las metástasis hepáticas pequeñas o lesiones quísticas.

Diagnóstico Histopatológico (Si aplica)

La confirmación histopatológica es **obligatoria** antes de iniciar quimioterapia neoadyuvante o tratamiento paliativo. El método de elección es la aspiración con aguja fina (FNA) o la biopsia con aguja gruesa guiada por **Ultrasonido Endoscópico (USE/Ecoendoscopia)**. El USE permite una evaluación excelente de lesiones pequeñas menores a 2 cm y de la relación del tumor con los vasos mesentéricos locales.

Para pacientes que irán directamente a resección quirúrgica (tumores pequeños y resecables desde el inicio con alta sospecha clínica e imagenológica), la biopsia preoperatoria no siempre es obligatoria, ya que una biopsia negativa no descarta la cirugía y retrasa el tratamiento. El diagnóstico definitivo se realiza con la pieza quirúrgica, buscando confirmación de adenocarcinoma ductal, grado de diferenciación y el estado de los márgenes de resección (R0, R1, R2).

Diagnóstico Diferencial

Desde la óptica clínica e imagenológica, diversas patologías pueden simular un adenocarcinoma ductal y deben descartarse antes de proceder a una resección quirúrgica mayor.

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial Imagenológico y Clínico

Patología	Características Clínicas	Hallazgos Imagenológicos
Pancreatitis Crónica	Dolor abdominal crónico, esteatorrea, antecedente de alcoholismo.	Calcificaciones parenquimatosas, atrofia glandular generalizada, dilatación ductal irregular. No suele haber una masa hipocaptante focal clara.
Pancreatitis Autoinmune (Tipo 1)	Ictericia obstructiva, elevación de IgG4 sérica.	Páncreas "en forma de salchicha", halo hipodenso peripancreático, realce tardío homogéneo. Estrechamiento largo y liso del conducto pancreático. Responde a corticoides.

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos (TNEp)	Pueden ser funcionales (hipoglucemia, úlceras) o no funcionales.	Masa hipervascular en fase arterial (a diferencia del ADP que es hipovascular). Suelen estar bien circunscritos.
Colangiocarcinoma Distal	Ictericia obstructiva sin masa pancreática evidente.	Engrosamiento asimétrico de la vía biliar distal con dilatación proximal. Páncreas suele estar conservado.
Linfoma Peripancreático	Fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna.	Adenopatías masivas que engloban vasos sin estenosis severa ("signo del vaso flotante").

Tratamiento: Resección Quirúrgica y Enfoque Multidisciplinario

El único tratamiento potencialmente curativo es la exéresis tumoral completa. El enfoque depende estrictamente de los criterios de reseabilidad anatómica, definidos casi exclusivamente por imagen (Tempero et al., 2021).

Criterios de Reseabilidad Imagenológica (Consenso NCCN)

1. **Enfermedad Resecable:** Ausencia de contacto tumoral con el tronco celíaco (TC), la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria hepática común (AHC). Sin contacto o con un contacto menor de 180 grados con la vena mesentérica superior (VMS) o la vena porta (VP), sin deformidad del contorno venoso.
2. **Borderline Resecable (Límitrofe):** Contacto con la VMS/VP mayor a 180 grados, o menor a 180 grados con deformidad, pero permitiendo reconstrucción venosa. Contacto corto con la AHC, AMS o TC (menor de 180 grados) sin infiltración del eje vascular proximal.
3. **Localmente Avanzada (Irreseccable):** Contacto arterial mayor a 180 grados (encajamiento) de la AMS o el TC. Oclusión incrustada de la VMS/VP sin posibilidad técnica de reconstrucción.
4. **Metastásica:** Diseminación a hígado, peritoneo, pulmones o ganglios linfáticos extra-regionales.

Opciones de Primera Línea: Técnicas Quirúrgicas

La resección quirúrgica está guiada por la ubicación topográfica del tumor:

- **Pancreatoduodenectomía (Cirugía de Whipple):** Procedimiento de elección para tumores de la cabeza del páncreas, proceso uncinado o región periampular. Es una de las cirugías abdominales más complejas. Consiste en la resección en bloque de la cabeza del páncreas, el duodeno, la vía biliar distal, la vesícula biliar y, a menudo, el antro gástrico (aunque la variante con preservación pilórica es común). Requiere tres anastomosis: pancreatoyeyunostomía, hepaticoyeyunostomía y gastroyeyunostomía.

- **Pancreatectomía Distal con Esplenectomía:** Indicada para tumores del cuerpo y cola del páncreas. Generalmente, se realiza con extirpación del bazo en bloque para garantizar un vaciamiento ganglionar adecuado del hilio esplénico. La disección cuidadosa de la arteria y vena esplénicas es fundamental.
- **Pancreatectomía Total:** Rara vez indicada para el ADP, se reserva para tumores multicéntricos o aquellos con afectación difusa, o cuando el remanente pancreático en una cirugía de Whipple no es viable para anastomosis. Condena al paciente a diabetes insulínica dependiente "frágil" y a insuficiencia exocrina total.

Resecciones Vasculares: En tumores *borderline*, la infiltración de la VMS o VP ya no es una contraindicación absoluta. Cirujanos hepatobiliares expertos realizan resecciones venosas tangenciales o segmentarias con reconstrucción primaria o mediante injertos, logrando tasas de supervivencia equivalentes a las resecciones estándar sin afectación venosa.

Alternativas Terapéuticas y Manejo Neoadyuvante

El paradigma ha cambiado hacia la **terapia neoadyuvante** (quimioterapia preoperatoria, típicamente con FOLFIRINOX o Gemcitabina + Nab-paclitaxel, con o sin radioterapia) para todos los pacientes con enfermedad *borderline* resecable y, cada vez más, para aquellos con enfermedad francamente resecable que presentan alto riesgo (niveles muy elevados de CA 19-9, tumores grandes, adenopatías sospechosas).

La neoadyuvancia busca erradicar micrometástasis tempranas, aumentar la tasa de márgenes negativos (R0) y evaluar la biología tumoral: los pacientes que progresan durante la quimioterapia se ahorran una cirugía fútil de alta morbilidad.

El rol del radiólogo tras la neoadyuvancia: La re-estadificación por TC posquimioterapia es un gran reto. El tejido cicatrizal y fibroso postratamiento es indistinguible del tumor residual viable. Por lo tanto, aunque la anatomía no parezca haber "involucionado" radiológicamente, la resección quirúrgica debe intentarse si no hay progresión evidente de la enfermedad y los marcadores tumorales han disminuido.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

- **Electroporación Irreversible (IRE / NanoKnife):** Para pacientes con enfermedad localmente avanzada que no progresan tras quimioterapia pero siguen siendo irresecables anatómicamente. Utiliza pulsos eléctricos de alto voltaje para inducir apoptosis celular sin dañar los vasos sanguíneos adyacentes ("ablación no térmica").
- **Terapias Dirigidas e Inmunoterapia:** Pacientes con mutaciones germinales *BRCA* se benefician de inhibidores de PARP (Olaparib) como terapia de mantenimiento. El Pembrolizumab se usa en el escaso porcentaje (1-2%) de tumores con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H).

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pacientes geriátricos (>80 años):** La edad per se no es contraindicación. Se debe evaluar la fragilidad, el estado nutricional y las comorbilidades. En pacientes frágiles, el riesgo de un procedimiento de Whipple supera el beneficio,

- prefiriéndose abordajes paliativos endoscópicos (stents biliares y duodenales).
- **Pacientes con ictericia severa preoperatoria:** Históricamente se realizaba drenaje biliar preoperatorio de rutina. La evidencia actual sugiere que en pacientes que irán a cirugía directa, el drenaje preoperatorio aumenta las infecciones posquirúrgicas. Solo se recomienda si hay colangitis aguda, hiperbilirrubinemia extrema (>15 mg/dL), o si el paciente recibirá terapia neoadyuvante antes de la cirugía.

Complicaciones Quirúrgicas y su Evaluación por Imagen
La morbilidad tras una resección pancreática oscila entre el 30% y el 50%, incluso en centros de alto volumen. El radiólogo es clave en el diagnóstico temprano y manejo de estas complicaciones mediante TC con contraste o radiología intervencionista.

1. **Fístula Pancreática Postoperatoria (POPF):** Es la complicación más temida. Ocurre por fuga de líquido pancreático rico en enzimas desde la anastomosis pancreatoyeyunal o el muñón pancreático. El International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) las clasifica según su impacto clínico. En la TC, se observa como colecciones líquidas peri-anastomóticas. Frecuentemente requieren drenaje percutáneo guiado por imagen.
2. **Hemorragia Postpancreatectomía (PPH):** Puede ser temprana (fallo de hemostasia) o tardía. La hemorragia tardía suele ser secundaria a la erosión de un vaso (frecuentemente la arteria gastroduodenal ligada o la arteria hepática) por el líquido corrosivo de una POPF, llevando a la

- formación de pseudoaneurismas. La angio-TC es vital para el diagnóstico, seguida de angiografía y embolización endovascular.
3. **Retraso en el Vaciamiento Gástrico (DGE):** Dificultad para tolerar la dieta oral tras la cirugía. Se evalúa mediante estudios fluoroscópicos con contraste hidrosoluble para descartar obstrucciones mecánicas.
 4. **Fuga Biliar:** Desde la hepaticoyeyunostomía. Suele resolverse con drenaje percutáneo.

Pronóstico

A pesar de una resección quirúrgica exitosa (R0), la tasa de recurrencia es alta, acercándose al 70-80% en los primeros dos años. La supervivencia a 5 años en pacientes resecados y que completan terapia adyuvante es de aproximadamente 25% a 30%.

Los factores pronósticos más importantes tras la cirugía incluyen:

- **Estado de los márgenes de resección:** R0 (margen microscópicamente negativo) ofrece el mejor pronóstico. R1 (tumor a menos de 1 mm del margen) comporta tasas de recurrencia similares a la enfermedad localmente avanzada.
- **Estado ganglionar (N):** La presencia de ganglios positivos (y la ratio de ganglios afectados vs. ganglios extraídos) es un predictor independiente de recurrencia temprana.
- **Respuesta patológica a la neoadyuvancia:** Pacientes con respuesta patológica completa o casi completa tienen supervivencias significativamente mayores.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La resección quirúrgica con márgenes negativos (R0) es la única modalidad curativa para el cáncer de páncreas, pero solo el 15-20% de los pacientes son candidatos al diagnóstico.
- La TC multidetector con protocolo de páncreas (fase arterial tardía y portal) es el estándar de oro irremplazable para determinar la resecabilidad vascular.
- El estroma desmoplásico del tumor explica su apariencia hipovascular en la TC y su resistencia a las terapias sistémicas tradicionales.
- Para la enfermedad borderline resecable y localmente avanzada, el tratamiento neoadyuvante (FOLFIRINOX o Gemcitabina/Nab-paclitaxel) es actualmente el estándar de atención antes de plantear la cirugía.
- La evaluación radiológica posterior a la quimioterapia preoperatoria tiende a subestimar la respuesta patológica; el tejido cicatrizal no debe confundirse con irresecabilidad tumoral absoluta si el cuadro clínico del paciente ha mejorado.
- Las complicaciones postquirúrgicas graves (Fístula pancreática, hemorragia por pseudoaneurismas) requieren diagnóstico radiológico inmediato e intervención percutánea o endovascular expedita.

Bibliografía

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. 2018. AJCC Cancer Staging Manual. 8ª edición. Springer.
2. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, et al. 2021. Neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer: systematic review and meta-

- analysis of radiological evaluation. *European Radiology*. 31: 4085–4096.
3. Chu LC, Goggins MG, Fishko EK. 2023. Early Detection of Pancreatic Cancer: The Role of Imaging. *Radiologic Clinics of North America*. 61: 15–28.
4. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. 2019. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Annals of Surgery*. 270: 340–347.
5. Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, et al. 2020. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 70: 375–403.
6. Klauss M, Schöbinger M, Wolf I, et al. 2022. Value of magnetic resonance imaging for resectability assessment of pancreatic cancer. *European Radiology*. 32: 1012–1021.
7. Marchegiani G, Andrianello S, Malleo G, et al. 2022. Postoperative Pancreatic Fistula: A Paradigm Shift. *Annals of Surgery*. 276: 101–108.
8. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. 2020. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 395: 2008–2020.
9. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. 2021. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 326: 851–862.
10. Schawkat K, Reiner CS. 2019. Imaging of Pancreatic Cancer: Recent Advances. *Seminars in Roentgenology*. 54: 254–263.
11. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. 2019. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 16: 11–26.
12. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. 2021. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021,

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
Journal of the National Comprehensive Cancer
Network. 19: 439–457.
13. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, et al. 2022.
Postoperative Imaging of Pancreatic Resection.
Radiographics. 42: 1420–1438.

Joselyn Andrea Canelos Moreno

Resumen

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) sigue siendo una de las neoplasias más letales a nivel mundial, caracterizada por un diagnóstico tardío y una marcada quimiorresistencia intrínseca dictada por su denso estroma desmoplásico. Durante décadas, el manejo sistémico se ha limitado a esquemas de quimioterapia citotóxica convencional (FOLFIRINOX, Gemcitabina/Nab-paclitaxel), con mejoras marginales en la supervivencia global. Sin embargo, el advenimiento de la secuenciación de próxima generación (NGS) y el análisis de biomarcadores ha permitido un cambio de paradigma hacia la oncología de precisión y las terapias agnósticas. Este capítulo aborda la transición terapéutica en el PDAC, destacando el papel de los inhibidores de PARP en mutaciones BRCA, la inmunoterapia en tumores con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H), y el bloqueo de fusiones NTRK, independientemente del tejido de origen. Desde la perspectiva imagenológica, se introduce el concepto de **radiogenómica**, demostrando cómo la tomografía computarizada multidetector (TCMD) y la resonancia magnética (RM) avanzada pueden predecir fenotipos moleculares, monitorizar respuestas atípicas a terapias dirigidas y estratificar pacientes para ensayos clínicos, integrando la imagenología como un pilar fundamental de la medicina de precisión.

Introducción

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) representa un desafío monumental para la oncología moderna y la radiología diagnóstica. Históricamente, el tratamiento del PDAC metastásico o localmente avanzado se ha fundamentado en un enfoque empírico de "talla única", utilizando regímenes citotóxicos intensivos. No obstante, la heterogeneidad tumoral y el microambiente inmunosupresor del páncreas limitan drásticamente la eficacia de estos fármacos.

En los últimos cinco años, la conceptualización del cáncer ha evolucionado de una clasificación puramente anatómica e histológica hacia una categorización molecular. Las **terapias agnósticas** (tumour-agnostic therapies) son el máximo exponente de esta evolución: tratamientos aprobados con base en una alteración genética o molecular específica, sin importar el órgano donde se originó el tumor primario (Marabelle et al., 2020). En el PDAC, la integración de la medicina de precisión implica mapear el perfil genómico del paciente y del tumor (mutaciones germinales y somáticas) para identificar dianas accionables. Como imagenólogos, nuestro rol ha trascendido la simple estadificación morfológica; hoy, mediante la **radiómica** y la **radiogenómica**, somos capaces de correlacionar fenotipos de imagen con genotipos tumorales, guiando estas terapias de precisión de manera no invasiva.

Epidemiología

El PDAC es responsable de más del 90% de las neoplasias malignas del páncreas. Según datos globales, representa la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo (Sung et al., 2021). En países occidentales, su incidencia está en aumento, y se proyecta que para el año 2030 se convierta en la segunda causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer, superando al cáncer colorrectal.

La supervivencia global a 5 años en todos los estadios apenas alcanza el 11-12%, y en enfermedad metastásica es inferior al 3%. A pesar de estos números desalentadores, la identificación de subgrupos moleculares específicos (por ejemplo, el 4-7% de los pacientes que albergan mutaciones

germinales en genes de reparación de recombinación homóloga como BRCA1/2) ha creado nichos poblacionales donde la supervivencia puede duplicarse gracias a las terapias dirigidas.

Fisiopatología

La carcinogénesis del PDAC es un proceso progresivo que involucra la transición de lesiones precursoras (Neoplasias Intraepiteliales Pancreáticas o PanIN, Neoplasias Mucinosas Papilares Intraductales o IPMN) a carcinoma invasivo. Este proceso está impulsado por una cascada de mutaciones conductoras (*driver mutations*).

1. **Mutación de KRAS:** Presente en más del 90% de los casos (predominantemente G12D y G12V), es el evento iniciador. Históricamente considerado "inmedicable" (undruggable), recientes avances en inhibidores específicos (ej. KRAS G12C) están cambiando este panorama.
2. **Inactivación de genes supresores de tumores:** Alteraciones en CDKN2A (p16), TP53 y SMAD4/DPC4 ocurren posteriormente, confiriendo ventajas de proliferación y metástasis.
3. **Microambiente Tumoral (TME):** El rasgo distintivo del PDAC es su intensa reacción desmoplásica. El estroma, compuesto por fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), matriz extracelular densa y células inmunosupresoras (macrófagos M2, células T reguladoras), puede constituir hasta el 80% del volumen tumoral. Este estroma genera una alta presión intersticial que colapsa la vasculatura, causando hipoxia severa y actuando como una barrera física contra la entrega de fármacos citotóxicos e inmunoterapia.

Factores de riesgo

La etiología del PDAC es multifactorial, abarcando factores ambientales y predisposición genética:

- **Modificables:** Tabaquismo (riesgo relativo 2.0 a 3.0), obesidad (IMC elevado), sedentarismo y dietas ricas en grasas saturadas.

- **Comorbilidades:** Diabetes Mellitus de inicio reciente (particularmente en pacientes mayores de 50 años con pérdida de peso, actuando tanto como factor de riesgo como manifestación clínica temprana), pancreatitis crónica.
- **Síndromes Hereditarios (10% de los casos):** Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (mutaciones BRCA1, BRCA2, PALB2), Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), Síndrome de Peutz-Jeghers (STK11), Melanoma múltiple atípico familiar (CDKN2A) y Pancreatitis hereditaria (PRSS1) (Wood et al., 2022). Estos síndromes son la justificación fundamental para el tamizaje genético universal en pacientes con PDAC.

Manifestaciones clínicas

El PDAC se describe a menudo como una enfermedad "silente", ya que en sus fases tempranas no produce síntomas específicos. Las manifestaciones dependen en gran medida de la localización anatómica del tumor:

- **Cabeza del páncreas (60-70%):** Ictericia obstructiva indolora, coluria, acolia, prurito y el signo de Courvoisier (vesícula biliar palpable y no dolorosa).
- **Cuerpo y cola (20-25%):** Presentación más insidiosa con dolor epigástrico irradiado en banda hacia la espalda (infiltración del plexo celíaco), pérdida de peso profunda, caquexia y letargia.
- **Sistémicas:** Síndrome de Trousseau (tromboflebitis migratoria), diabetes de reciente inicio sin factores de riesgo metabólico evidentes.

Diagnóstico

El enfoque diagnóstico del PDAC debe ser multidisciplinario. Como especialista en imagenología, recalco que la imagen no solo determina la resecabilidad quirúrgica, sino que proporciona fenotipos que guían la terapia de precisión.

Diagnóstico Clínico

Se basa en la sospecha ante un paciente con ictericia obstructiva progresiva, pérdida de peso inexplicable o dolor

abdominal atípico, respaldado por la elevación del marcador tumoral CA 19-9.

Diagnóstico Imagenológico y Radiogenómico (Fundamental)

La evaluación por imagen es el pilar del manejo del PDAC:

1. **Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) con Protocolo de Páncreas:** Es el estándar de oro. Consiste en fases sin contraste, arterial pancreática (40-50 segundos) y portal venosa (65-70 segundos) con cortes finos (≤ 1 mm) y reconstrucciones multiplanares (MPR) y de proyección de máxima intensidad (MIP). Típicamente, el PDAC se observa como una masa hipoatenuante y mal definida que causa dilatación del conducto pancreático principal y del colédoco (signo del doble conducto).
2. **Resonancia Magnética (RM) y Colangiopancreatografía por RM (CPRM):** Útil para caracterizar lesiones isoatenuantes en TC, detectar metástasis hepáticas submiliétricas y evaluar con precisión la anatomía ductal. La difusión (DWI) muestra restricción significativa por la alta celularidad y desmoplasia.
3. **Radiogenómica:** La extracción de datos cuantitativos de la TCMD (radiómica) está revolucionando la especialidad. Por ejemplo, el análisis de textura y la asimetría espacial en las imágenes de TC pueden predecir el estado mutacional de SMAD4 y p53. Las lesiones con márgenes más difusos e hipoatenuación profunda en fase arterial suelen tener mayor densidad estromal y, por ende, son más resistentes a la quimioterapia clásica, orientando al clínico hacia ensayos con terapias dirigidas al estroma.

Diagnóstico Dermatoscópico

No aplica de forma directa para la evaluación de la lesión primaria en el adenocarcinoma de páncreas, dada su ubicación profunda retroperitoneal. Sin embargo, en escenarios de enfermedad metastásica avanzada, el PDAC puede presentar diseminación cutánea (metástasis cutáneas),

siendo la más conocida el **Nódulo de la hermana María José** (metástasis umbilical). En estos raros casos, la dermatoscopia puede mostrar patrones vasculares atípicos y desorganización estructural que orientan a una biopsia de piel, facilitando un diagnóstico tisular sin necesidad de procedimientos invasivos intraabdominales.

Diagnóstico Histopatológico y Perfilamiento Molecular

La confirmación histológica se obtiene de elección mediante **Ultrasonido Endoscópico con Punción Aspiración con Aguja Fina (USE-PAAF) o Biopsia (USE-FNB)**. Desde la perspectiva de la medicina de precisión, el análisis histopatológico clásico (HE) ya no es suficiente.

Es obligatorio realizar:

- **Inmunohistoquímica (IHC):** Para proteínas de reparación de desajustes (MMR).
- **Secuenciación de Próxima Generación (NGS):** Para identificar fusiones NTRK, TMB (Tumor Mutational Burden), mutaciones somáticas BRCA1/2, PALB2, ATM, y variantes de KRAS. Las guías actuales (NCCN, 2023) recomiendan el testeo germinal para todos los pacientes y el perfilamiento molecular somático en aquellos con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista imagenológico y clínico, el PDAC debe diferenciarse de:

- **Pancreatitis Crónica Formadora de Masas:** A menudo presenta calcificaciones (ausentes en PDAC no tratado), y el conducto penetra la masa de forma suave (signo del conducto penetrante), a diferencia del corte abrupto en el PDAC.
- **Pancreatitis Autoinmune (PAI):** Páncreas difusamente agrandado en "forma de salchicha", halo hipoatenuante peripancreático en TC, sin afectación vascular invasiva severa. Responde dramáticamente a corticoides. Elevación de IgG4.
- **Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos (PanNETs):** Típicamente hipervasculares (hiperatenuantes) en la fase arterial de la TC, de márgenes bien definidos.

- Colangiocarcinoma Distal y Linfoma peripancreático.

Tratamiento

El manejo del PDAC está migrando velozmente hacia un enfoque individualizado. Aunque la cirugía y la quimioterapia siguen siendo la base, las terapias dirigidas están tomando un protagonismo sin precedentes.

Opciones de primera línea

- **Enfermedad Resecable:** Cirugía (Pancreatoduodenectomía de Whipple o Pancreatectomía distal) seguida de quimioterapia adyuvante con FOLFIRINOX modificado durante 6 meses (Park et al., 2021).
- **Enfermedad Localmente Avanzada / Metastásica:** Quimioterapia sistémica paliativa. Las opciones principales son **FOLFIRINOX** (Fluorouracilo, Leucovorina, Irinotecán y Oxaliplatino) para pacientes con buen estado de rendimiento (ECOG 0-1), o **Gemcitabina + Nab-paclitaxel**.

Alternativas terapéuticas

Ante la progresión tras quimioterapia basada en gemcitabina, la terapia estándar es el uso de **Nanoliposomal Irinotecán (NAL-IRI) + 5-Fluorouracilo/Ácido Folínico**, el cual ha demostrado mejorar la supervivencia global superando las limitaciones de absorción intratumoral gracias a la tecnología liposomal.

Nuevas terapias basadas en evidencia: Terapias Agnósticas y Medicina de Precisión

Este es el núcleo de la revolución oncológica actual. Tras la secuenciación tumoral (NGS), encontramos oportunidades terapéuticas independientes del origen anatómico pancreático:

1. Terapias Agnósticas:

- **Inestabilidad Microsatelital Alta (MSI-H) o deficiencia de reparación de desajustes (dMMR):** Presente en ~1-2% de los PDAC. Estos tumores tienen una alta carga de neoantígenos. Están aprobados los inhibidores de puntos de control inmunitario (Anti-PD-1) como

Pembrolizumab y Dostarlimab. El ensayo KEYNOTE-158 demostró respuestas profundas y duraderas en tumores no colorrectales, incluido el páncreas, cambiando la fatalidad de la enfermedad por respuestas sostenidas de años.

- **Fusiones de genes NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase):** Extremadamente raras en PDAC (<1%), pero altamente accionables. Fármacos como **Larotrectinib** y **Entrectinib** (inhibidores selectivos de TRK) han mostrado tasas de respuesta objetiva asombrosas en tumores sólidos que albergan esta fusión
- **Alta Carga Mutacional Tumoral (TMB-H):** Definido como mutaciones/megabase. Pembrolizumab está aprobado de forma agnóstica para este subgrupo, proporcionando una nueva vía de inmunoterapia en páncreas.

2. Medicina de Precisión Específica en PDAC:

- **Inhibidores de PARP en Mutaciones BRCA:** El hito más significativo en la medicina de precisión para el PDAC fue el ensayo clínico fase III **POLO** (Pancreas Operative for Olaparib). Los pacientes con PDAC metastásico con mutación germinal en BRCA1 o BRCA2 que no progresaron tras 16 semanas de quimioterapia basada en platino, recibieron **Olaparib** como terapia de mantenimiento. Esto duplicó la supervivencia libre de progresión en comparación con el placebo.
- **Inhibidores de KRAS G12C:** Mutación presente en el 1-2% de los PDAC. Agentes como **Sotorasib** y **Adagrasib** han demostrado eficacia clínica, logrando un control de la enfermedad en poblaciones previamente intratables (Hong et al., 2020). Inhibidores directos para KRAS G12D (la mutación más frecuente) están actualmente en fases prometedoras de ensayos clínicos.

Tabla 1. Mutaciones accionables y Terapias Dirigidas en Adenocarcinoma de Páncreas

Biomarcador Molecular	Prevalencia en PDAC	Terapia Dirigida / Agnóstica	Nivel de Evidencia / Aprobación
Mutación BRCA1/2 (germinal)	4 - 7%	Olaparib (Inhibidor PARP)	Aprobado (Mantenimiento o 1ra línea)
MSI-H / dMMR	1 - 2%	Pembrolizumab, Dostarlimab	Aprobado (Terapia)
Fusión gen NTRK	< 1%	Larotrectinib, Entrectinib	Aprobado (Terapia)
Mutación KRAS G12C	1 - 2%	Sotorasib, Adagrasib	Aprobado / Uso
Mutación PALB2, ATM	1 - 3%	Regímenes basados en Platino	Recomendación de guías clínicas (NCCN)

Manejo en poblaciones especiales

- **Familiares de pacientes con mutaciones germinales (BRCA, CDKN2A, STK11):** Deben ser referidos a consejo genético. Las guías recientes recomiendan protocolos de tamizaje por imagen (Colangiografía Resonancia Magnética anual o Ultrasonido Endoscópico) en centros de alto volumen para la detección temprana.
- **Pacientes añosos o frágiles (ECOG > 2):** Los esquemas intensivos como FOLFIRINOX están contraindicados por toxicidad inaceptable. Se prefiere monoterapia con Gemcitabina o mejores cuidados de soporte. Paradójicamente, si este subgrupo posee

dianas agnósticas (ej. NTRK o MSI-H), las terapias dirigidas ofrecen una opción de bajísima toxicidad sistémica y altísima eficacia en pacientes que antes no tenían opciones.

Complicaciones

La progresión del PDAC y las toxicidades del tratamiento conllevan morbilidades severas que el imagenólogo debe reconocer y estadificar:

1. **Obstrucción del tracto biliar y gástrico:** Requiere intervencionismo radiológico (drenajes biliares percutáneos) o endoscópico (stents metálicos autoexpandibles).
2. **Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE):** Causa malabsorción y pérdida de peso; requiere terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT).
3. **Tromboembolismo Venoso (TEV):** Alta incidencia biológica por la liberación de factores procoagulantes (factor tisular) por parte del tumor mucinoso.
4. **Toxicidad Inmunomediada (irAEs):** Con el uso de inmunoterapia agnóstica (Pembrolizumab), pueden surgir neumonitis, colitis, tiroiditis o pancreatitis autoinmunes de novo, las cuales identificamos clásicamente en estudios tomográficos de seguimiento.

Pronóstico

El pronóstico del PDAC está dictado intrínsecamente por la biología molecular del tumor y el estadio anatómico en el momento del diagnóstico.

Los pacientes con enfermedad resecable y ganglios negativos tienen tasas de supervivencia a 5 años del 30-40%. En contraste, la enfermedad metastásica sin dianas terapéuticas tiene una supervivencia mediana de 8-11 meses (FOLFIRINOX).

El uso de **biomarcadores predictivos** ha alterado radicalmente las curvas de supervivencia. Los pacientes que reciben terapias emparejadas con sus perfiles moleculares tienen una supervivencia significativamente más larga que aquellos tratados únicamente con quimioterapia citotóxica

estándar (Pishvaian et al., 2020). El desafío imagenológico actual consiste en la monitorización de la pseudoprogresión tumoral, un fenómeno donde el tumor parece crecer en la TCMD inicial tras inmunoterapia por infiltración linfocitaria, para luego reducirse sustancialmente.

Puntos clave para la práctica clínica

- **Secuenciación Universal:** Todo paciente diagnosticado con PDAC debe someterse a pruebas de línea germinal, y todo paciente con enfermedad avanzada requiere perfilamiento genómico somático (NGS) para identificar dianas accionables.
- **Terapias Agnósticas:** Alteraciones moleculares como MSI-H/dMMR y fusiones NTRK son infrecuentes en el páncreas (<2%), pero su identificación permite el uso de tratamientos agnósticos con respuestas profundas y prolongadas.
- **El impacto de BRCA:** La presencia de mutaciones germinales en BRCA1/BRCA2 define un subtipo altamente sensible al daño en el ADN, guiando el uso temprano de derivados del platino y terapias de mantenimiento con inhibidores de PARP (Olaparib).
- **El rol del Imagenólogo evoluciona:** La radiología ya no se limita a "medir el tamaño tumoral". La tomografía computarizada multidetector de alta resolución y la resonancia magnética son herramientas de **radiogenómica** que permiten estratificar fenotipos estromales, monitorizar respuestas atípicas a inmunoterapia y planificar abordajes locorregionales en la era de la precisión.
- **Tamizaje en alto riesgo:** El despistaje por imagen (RM y USE) salva vidas en cohortes familiares con síndromes hereditarios predisponentes al cáncer de páncreas.

Bibliografía

1. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. 2020. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. Cancer Journal. 26: 241-247.

2. Doege D, Ren J, Kloeckner R, et al. 2022. Radiomics in Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Cancers*. 14: 1523-1540.
3. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. 2019. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 381: 317-327.
4. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. 2023. Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell*. 186: 1729-1754.
5. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. 2020. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*. 383: 1207-1217.
6. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. 2021. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology*. 40: 1-12.
7. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. 2020. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 38: 1-10.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2023. National Comprehensive Cancer Network.
9. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. 2020. Precision Medicine in Pancreatic Cancer: A 2020 Review. *Gastroenterology*. 159: 2214-2227.
10. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. 2021. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 326: 851-862.
11. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. 2020. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *The Lancet Oncology*. 21: 508-518.
12. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. 2021. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Network Open*. 4: e214708.

13. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. 2020. Precision medicine in pancreatic cancer: An emerging field. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 12: 48-59.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71: 209-249.
15. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. 2022. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 163: 386-402.

Angel Ivan Indio Zambrano

Resumen

La disfunción pancreática endocrina, manifestada clínicamente como resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes mellitus (DM), constituye uno de los determinantes patogénicos más críticos en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV). Este capítulo aborda la compleja interacción entre la pérdida de la homeostasis glucémica y el daño vascular y miocárdico. Como imagenólogo, el enfoque central radicará en cómo las modalidades de imagenología cardiovascular avanzada (ecocardiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética cardíaca y medicina nuclear) han revolucionado nuestra capacidad para detectar de forma subclínica, estratificar y monitorizar la miocardiopatía diabética y la aterosclerosis acelerada. Se revisan los mecanismos fisiopatológicos, las estrategias de diagnóstico integral, las opciones terapéuticas cardioprotectoras actuales y el pronóstico de estos pacientes, ofreciendo una guía robusta para médicos generales, residentes y especialistas.

Introducción

La relación bidireccional entre el sistema endocrino y el sistema cardiovascular es un pilar fundamental de la medicina interna moderna. La disfunción del páncreas endocrino, caracterizada por la alteración en la secreción de insulina por las células beta y la consecuente hiperglucemia crónica, genera un entorno metabólico tóxico. Este entorno no solo acelera la aterosclerosis macrovascular, sino que induce alteraciones microvasculares y miocárdicas directas,

conocidas como miocardiopatía diabética. Desde la perspectiva de la imagenología diagnóstica, la capacidad de evaluar el corazón y los vasos sanguíneos de manera no invasiva ha permitido trasladar el diagnóstico de etapas tardías e irreversibles a fases tempranas, donde la intervención terapéutica puede alterar significativamente la historia natural de la enfermedad.

Epidemiología

La carga global de la disfunción pancreática endocrina ha alcanzado proporciones pandémicas. Se estima que más de 530 millones de adultos en el mundo padecen DM, y aproximadamente el 90-95% corresponden a DM tipo 2 (DM2).

- **Mortalidad:** La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con DM, siendo responsable de hasta el 50-60% de los decesos en esta población.
- **Riesgo relativo:** Los adultos con DM tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca (IC) y accidente cerebrovascular en comparación con individuos euglucémicos.
- **Insuficiencia cardíaca:** Hasta el 30% de los pacientes con DM en la sexta década de la vida presentan signos imagenológicos subclínicos de disfunción diastólica.

Fisiopatología

El impacto de la disfunción pancreática en el sistema cardiovascular es multifactorial y sinérgico. El déficit absoluto o relativo de insulina desencadena:

1. **Estrés oxidativo y Productos Finales de Glicación Avanzada (AGEs):** La hiperglucemia crónica promueve la formación de AGEs, los cuales se entrecruzan con el colágeno miocárdico y vascular, aumentando la rigidez de la pared arterial y del ventrículo izquierdo (disfunción diastólica).
2. **Disfunción endotelial:** La resistencia a la insulina disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) y aumenta la producción de endotelina-1, favoreciendo un estado vasoconstrictor, procoagulante y proinflamatorio.

3. **Lipotoxicidad miocárdica:** Ante la incapacidad de utilizar la glucosa eficientemente, el miocardio diabético altera su metabolismo hacia una dependencia casi exclusiva de la oxidación de ácidos grasos libres, lo que incrementa el consumo de oxígeno y genera intermediarios lipídicos tóxicos que inducen apoptosis de los cardiomiocitos.
4. **Calcificación vascular:** La alteración metabólica induce la transformación osteogénica de las células del músculo liso vascular, un hallazgo que en imagenología se evidencia como un aumento drástico en el score de calcio coronario (Agatston).

Factores de riesgo

El desarrollo de ECV en el contexto de disfunción pancreática se ve exacerbado por la coexistencia de múltiples factores:

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con disfunción pancreática

Modificables	No Modificables	Factores Específicos de la DM
Dislipidemia (hipertrigliceridemia, HDL bajo, LDL denso)	Edad avanzada	Duración de la diabetes (>10 años)
Hipertensión arterial	Sexo (pérdida de protección femenina)	Control glucémico deficiente (HbA1c >7.5%)

Tabaquismo	Historia familiar de ECV prematura	Microalbuminuria o enfermedad renal crónica
Obesidad central / Sedentarismo	Predisposición genética	Variabilidad glucémica severa

Manifestaciones clínicas

Una de las características más insidiosas de la disfunción pancreática es la neuropatía autonómica concurrente, que enmascara los síntomas cardiovasculares tradicionales.

- **Cardiopatía isquémica silente:** Hasta un 20-30% de los pacientes con DM presentan isquemia sin angina típica. Pueden debutar con equivalentes anginosos como disnea de esfuerzo, fatiga profunda o diaforesis inexplicable.
- **Insuficiencia Cardíaca:** Inicio temprano con intolerancia al ejercicio secundaria a disfunción diastólica (miocardiopatía diabética temprana). En fases avanzadas, congestión pulmonar, edema periférico y ortopnea.
- **Enfermedad Arterial Periférica (EAP):** Claudicación intermitente, úlceras de cicatrización tórpida, frialdad de extremidades.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El abordaje clínico exige un alto índice de sospecha. Se fundamenta en la evaluación de biomarcadores metabólicos (HbA1c, perfil lipídico, tasa de filtración glomerular, cociente albúmina/creatinina) y marcadores de daño miocárdico (Troponinas ultrasensibles, NT-proBNP). El electrocardiograma (ECG) de reposo es mandatorio, aunque frecuentemente insuficiente para detectar isquemia silente.

Diagnóstico Imagenológico

Como imagenólogos, aportamos las herramientas definitivas para la confirmación y cuantificación del daño:

1. Ecocardiografía Avanzada:
 - *Strain Longitudinal Global (GLS) por Speckle Tracking*: Herramienta fundamental para detectar disfunción sistólica subclínica antes de que caiga la fracción de eyección (FEVI).
 - *Doppler Tisular*: Evalúa la disfunción diastólica (relación E/e'), primer signo de la miocardiopatía diabética.
2. Tomografía Computarizada Cardíaca (TC):
 - *Score de Calcio (CAC)*: Excelente estratificador de riesgo. Un CAC de 0 confiere un alto valor predictivo negativo para eventos a 5 años; un CAC >400 indica riesgo severo.
 - *Angiografía por TC Coronaria (CCTA)*: Permite visualizar placas blandas, ricas en lípidos y vulnerables, típicas de la aterosclerosis acelerada del diabético, además de estenosis lumenales.
3. Resonancia Magnética Cardíaca (RMC):
 - *Realce Tardío con Gadolinio (LGE)*: Detecta cicatrices miocárdicas o infartos silentes.
 - *Mapeo T1 y Volumen Extracelular (ECV)*: El patrón de oro no invasivo para cuantificar la fibrosis miocárdica intersticial difusa, característica distintiva del daño por AGEs en el corazón diabético.
4. **Medicina Nuclear (PET/CT y SPECT)**: Útil para evaluar viabilidad miocárdica y disfunción microvascular coronaria mediante la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (reserva de flujo).

Diagnóstico Histopatológico

Rara vez se requiere biopsia endomiocárdica en la práctica diaria. Cuando se realiza (o en estudios post-mortem), se observa hipertrofia de miocitos, fibrosis intersticial perivascular severa, engrosamiento de la membrana basal capilar e infiltración de macrófagos.

Diagnóstico Diferencial

La imagenología es crucial para diferenciar la miocardiopatía diabética de otras entidades:

- **Cardiopatía Isquémica Aterosclerótica Pura:** Aunque suelen coexistir, la miocardiopatía diabética muestra fibrosis difusa en RM (aumento de ECV), mientras que la isquémica muestra fibrosis focal de distribución subendocárdica o transmural en territorios arteriales.
- **Cardiopatía Hipertensiva:** Comparte el remodelado concéntrico y la disfunción diastólica, pero la DM añade disfunción microvascular más severa y peor *strain* longitudinal temprano.
- **Amiloidosis Cardíaca:** Puede simular miocardiopatía restrictiva, pero la RMC muestra un patrón de realce subendocárdico difuso y un mapeo T1 nativo extremadamente elevado, a diferencia del diabético.

Tratamiento

El paradigma del manejo ha evolucionado de un enfoque estrictamente "glucocéntrico" a uno "cardioprotector".

Opciones de primera línea

1. **Modificación del estilo de vida:** Dieta mediterránea, ejercicio aeróbico estructurado, cese del tabaquismo y pérdida de peso (objetivo >5-10%).
2. **Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2):** (Ej. Empagliflozina, Dapagliflozina). Han demostrado, con un nivel de evidencia clase I, reducir drásticamente las hospitalizaciones por IC y la mortalidad cardiovascular, independientemente del control glucémico. Sus efectos incluyen reducción de la precarga, mejora de la bioenergética miocárdica y reducción de la masa ventricular izquierda (comprobable por ecocardiografía y RM).
3. **Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1):** (Ej. Semaglutida, Liraglutida). Muestran reducciones significativas en eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), impulsados por la reducción del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, además de

promover pérdida de peso y tener efectos antiaterogénicos directos.

Alternativas terapéuticas

- **Metformina:** Sigue siendo fundamental por su seguridad, bajo costo y leve beneficio cardiovascular comprobado a largo plazo.
- **Manejo agresivo de lípidos e hipertensión:** Estatinas de alta intensidad (con o sin ezetimiba/inhibidores de PCSK9) para un LDL < 55 mg/dL en pacientes con muy alto riesgo. Bloqueadores del SRAA (IECA/ARA-II) para protección vascular y renal.

Nuevas terapias basadas en evidencia

- **Finerenol:** Un antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideo que ha demostrado reducir eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con DM2.
- **Agonistas duales (GIP/GLP-1):** Como la tirzepatida, que actualmente están mostrando perfiles de reducción de peso y mejora metabólica sin precedentes, con ensayos de resultados cardiovasculares en curso.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes con Insuficiencia Cardíaca establecida:** Los iSGLT2 son mandatorios (Clase I) ya sea en IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) o preservada (ICFEp).
- **Enfermedad Renal Crónica:** Ajuste de dosis de terapias orales; priorizar iSGLT2 y AR GLP-1 por sus efectos nefroprotectores.

Complicaciones

La falta de diagnóstico temprano o mal control metabólico desemboca en eventos catastróficos, verificables imagenológicamente:

1. **Infarto Agudo de Miocardio (IAM):** Frecuentemente multivaso, con peor desarrollo de circulación colateral y mayor tamaño del infarto (cuantificable por RMC).
2. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva:** Progresión a remodelado ventricular adverso y falla de bomba.

3. **Muerte Súbita Cardíaca:** Secundaria a arritmias ventriculares favorecidas por la fibrosis y la neuropatía autonómica.
4. **Amputaciones no traumáticas:** Por EAP severa y pie diabético.

Pronóstico

El pronóstico de un paciente con disfunción pancreática endocrina está dictado principalmente por su estado cardiovascular. La presencia de DM iguala el riesgo de un infarto futuro al de un paciente no diabético que ya ha sufrido un IAM previo. Sin embargo, la integración de terapias modernas (iSGLT2, AR GLP-1) junto con la monitorización mediante **imagenología multimodal** (para evaluar la regresión de la placa o la mejora de la función diastólica) ha comenzado a mejorar significativamente las trayectorias de supervivencia a 5 y 10 años.

Puntos clave para la práctica clínica

- **Riesgo intrínseco:** La disfunción pancreática endocrina (DM2, prediabetes) no es solo una enfermedad del metabolismo de los carbohidratos, sino una enfermedad vascular generalizada.
- **Isquemia silenciosa:** Mantener una alta sospecha clínica de enfermedad coronaria en diabéticos; la ausencia de dolor torácico no descarta isquemia grave.
- **Rol de la Imagenología:** El *Strain* longitudinal por ecocardiografía y el *Score* de Calcio por TC son herramientas de primera línea para reclasificar el riesgo y detectar enfermedad subclínica.
- **Fibrosis miocárdica:** La RM cardíaca con mapeo T1 es el método más avanzado actual para diagnosticar la miocardiopatía diabética independientemente de la isquemia.
- **Cambio de paradigma terapéutico:** El uso de iSGLT2 y AR GLP-1 debe priorizarse en pacientes con DM y alto riesgo cardiovascular o enfermedad establecida, independientemente de los niveles de HbA1c.

Bibliografía

1. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal*. 44(39): 4043–4140.
2. American Diabetes Association. 2024. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 47(Supplement_1): S179–S218.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2023. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 46(Supplement_1): S140–S157.
4. Jia G, Hill MA, Sowers JR. 2018. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research*. 122(4): 624–638.
5. Levell E, Mahmood M, Piechnik SK, et al. 2018. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 67(10): 2085–2092.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. 2019. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 393(10166): 31–39.
7. Garg P, Swift AJ, Zhong L, et al. 2020. Assessment of myocardial fibrosis using T1 mapping in magnetic resonance imaging. *Heart Failure Reviews*. 25(6): 1031–1043.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2020. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 41(2): 255–323.
9. Drazner MH. 2018. The Progression of Hypertensive Heart Disease. *Circulation*. 138(2): 176–178. *(Referencia de apoyo fisiopatológico/diagnóstico diferencial)*.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced

- Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 381(21): 1995–2008.
11. Nørgaard CH, Starkopf L, Gerds TA, et al. 2021. Use of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists and risk of cardiovascular outcomes: a nationwide register-based study. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 7(6): 487–495.
 12. Peura E, Engberg S, Rissanen J, et al. 2022. Coronary Computed Tomography Angiography in Patients with Type 2 Diabetes: Plaque Burden and Vulnerability. Journal of Clinical Medicine. 11(3): 584–596.
 13. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. 2019. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? Journal of the American Society of Echocardiography. 32(8): 968–978.
 14. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. 2021. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 385(24): 2252–2263.

María Belén Muñoz Barberán

Resumen

La piel actúa con frecuencia como un espejo de la enfermedad sistémica, y en el contexto de la patología pancreática, ciertas dermatosis pueden preceder en meses o años al diagnóstico de la enfermedad subyacente. Este capítulo, diseñado desde la perspectiva de la imagenología diagnóstica y la correlación clínico-radiológica, aborda las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas y los signos centinela vinculados a trastornos pancreáticos malignos y benignos. Se exploran en profundidad el eritema migratorio necrolítico (asociado al síndrome del glucagonoma), la paniculitis pancreática (asociada a pancreatitis aguda/crónica y carcinoma acinar), y el síndrome de Trousseau (adenocarcinoma de páncreas). Se detalla la epidemiología, fisiopatología, abordaje diagnóstico clínico-dermatológico y, de manera primordial, el rol indispensable de las modalidades de imagen (Tomografía Computarizada multifásica, Resonancia Magnética y PET-CT) en la detección temprana, estadificación y seguimiento de las neoplasias pancreáticas silentes.

Introducción

En la práctica médica, el diagnóstico temprano de las patologías pancreáticas, particularmente el adenocarcinoma ductal y los tumores neuroendocrinos, representa uno de los mayores desafíos debido a su naturaleza anatómica profunda y su comportamiento clínicamente silente en estadios iniciales. No obstante, en un subgrupo de pacientes, el páncreas revela su patología a través de la piel.

Como especialistas en diagnóstico por imagen, es imperativo comprender que el hallazgo de dermatosis específicas por parte del médico de primer contacto o el dermatólogo debe

desencadenar un protocolo de escrutinio radiológico dirigido. Las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas no son meras coincidencias; son la expresión sistémica de péptidos, hormonas o enzimas liberadas por el tejido pancreático enfermo. Este capítulo proporciona una guía exhaustiva para médicos generales, residentes y especialistas, integrando la semiología cutánea con los hallazgos imagenológicos de vanguardia, facilitando así un abordaje multidisciplinario óptimo.

Epidemiología

Las dermatosis asociadas a patología pancreática son entidades raras, lo que a menudo retrasa su diagnóstico.

- **Eritema Migratorio Necrolítico (EMN):** Es el sello distintivo del síndrome del glucagonoma. Los glucagonomas representan apenas el 1% al 2% de todos los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp), con una incidencia global estimada en 1 caso por cada 20 millones de habitantes al año. El EMN se presenta en aproximadamente el 70% al 90% de los pacientes con glucagonoma.
- **Paniculitis Pancreática:** Afecta a un 2% a 3% de los pacientes con enfermedades pancreáticas. Es más común en hombres de mediana edad (habitualmente en el contexto de pancreatitis alcohólica) y en casos de carcinoma de células acinares, una neoplasia extremadamente rara que constituye menos del 1% de los tumores exocrinos del páncreas.
- **Síndrome de Trousseau (Tromboflebitis migratoria):** Puede aparecer en un 10% a 15% de los pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado.

Fisiopatología

La patogénesis de estas lesiones cutáneas depende de la naturaleza del trastorno pancreático:

1. Eritema Migratorio Necrolítico:

La fisiopatología es multifactorial. El exceso de glucagón circulante induce un estado catabólico profundo. La hiperglucagonemia estimula la gluconeogénesis hepática a expensas de los aminoácidos, resultando en una

hipoaminoacidemia severa, lo cual priva a la epidermis de los bloques de construcción necesarios para el recambio celular. Adicionalmente, se asocia con deficiencias de zinc y ácidos grasos esenciales, que coadyuvan a la necrosis de la epidermis superficial y a la disfunción de la barrera cutánea.

2. Paniculitis Pancreática:

Se produce por la liberación masiva de enzimas pancreáticas (principalmente lipasa, amilasa y tripsina) al torrente sanguíneo. La tripsina aumenta la permeabilidad microvascular en el tejido celular subcutáneo, permitiendo que la lipasa hidrolice los triglicéridos de los adipocitos en glicerol y ácidos grasos libres. Estos últimos se unen al calcio tisular mediante un proceso de saponificación, generando necrosis grasa focal, calcificación distrófica y una intensa respuesta inflamatoria local.

3. Síndrome de Trousseau:

Los adenocarcinomas pancreáticos secretan mucinas anormales (como la MUC1) y factor tisular hacia la circulación. Estas sustancias interactúan con la P-selectina en las plaquetas y las células endoteliales, desencadenando una cascada de hipercoagulabilidad sistémica que se manifiesta como trombosis venosas recurrentes y migratorias en lechos vasculares inusuales.

Factores de Riesgo

- **Para el Glucagonoma (EMN):** El principal factor de riesgo genético es el síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1), causado por mutaciones en el gen *MEN1*. Aproximadamente el 10% al 20% de los glucagonomas se asocian a este síndrome.
- **Para la Paniculitis Pancreática:** Alcoholismo crónico, litiasis biliar, hipertrigliceridemia y factores anatómicos (páncreas divisum) que predisponen a pancreatitis. El tabaquismo y las mutaciones genéticas (BRCA2, PALB2, PRSS1) son factores de riesgo para los carcinomas acinares subyacentes.

Manifestaciones Clínicas

- **Eritema Migratorio Necrolítico:** Cursa con erupciones eritematosas, pruriginosas y dolorosas que evolucionan rápidamente a vesículas, ampollas flácidas y erosiones con formación de costras melicéricas. Las lesiones coalescen formando bordes policíclicos o anulares que "migran" (las lesiones antiguas curan en el centro con hiperpigmentación mientras los bordes se expanden). Predominan en áreas intertriginosas (ingle, periné), periorificiales y extremidades distales. Se acompaña clásicamente de glositis, estomatitis angular, pérdida de peso, diabetes mellitus de inicio reciente y diarrea.
- **Paniculitis Pancreática:** Se caracteriza por la aparición súbita de nódulos eritematosos, edematosos y dolorosos en el tejido celular subcutáneo, predominantemente en las extremidades inferiores (región pretibial y tobillos), aunque pueden afectar brazos y tronco. A menudo, los nódulos se ulceran y drenan un material estéril, oleoso y de color marrón (licuefacción de la grasa subcutánea). Ocurre frecuentemente acompañada de artritis y serositis (tríada de Schmid).
- **Síndrome de Trousseau:** Cordones indurados, eritematosos y dolorosos que siguen el trayecto de venas superficiales, apareciendo y desapareciendo en diferentes localizaciones del cuerpo.

Diagnóstico

El diagnóstico exige una triangulación entre la sospecha clínica, la confirmación dermatológica/histopatológica y la imprescindible localización imagenológica del tumor o la inflamación pancreática.

Diagnóstico Clínico

Se basa en el reconocimiento del patrón morfológico de las lesiones cutáneas sumado a signos sistémicos. La diabetes de novo más pérdida de peso y exantema perineal es sugestiva de glucagonoma. Nódulos subcutáneos dolorosos asociados a dolor abdominal en cinturón sugieren pancreatitis pancreática.

Diagnóstico Dermatoscópico

- **EMN:** La dermatoscopia revela un fondo eritematoso difuso con escamas amarillentas en la periferia y costras serohemáticas centrales. Pueden observarse vasos puntiformes y lineales distribuidos de manera irregular, signos inespecíficos pero útiles para guiar la biopsia.
- **Paniculitis:** Evidencia vasos arborizantes sobre un fondo eritematoso-amarillento en etapas tempranas; en lesiones ulceradas, se observa una estructura amorfa blanco-amarillenta correspondiente a la necrosis grasa saponificada.

Diagnóstico Histopatológico

Es el estándar de oro para confirmar la entidad cutánea antes del rastreo por imagen.

- **EMN:** Muestra necrosis de la epidermis superficial (necrosis epidérmica) y formación de hendiduras subcorneas o ampollas. Los queratinocitos superiores aparecen pálidos, vacuolados y necróticos.
- **Paniculitis Pancreática:** Revela una paniculitis predominantemente lobulillar con extensa necrosis grasa. El hallazgo patognomónico es la presencia de "células fantasma" (ghost cells), que son adipocitos anucleados de paredes engrosadas, rodeados de depósitos granulares basófilos de calcio.

Diagnóstico por Imagen

Una vez confirmada o sospechada la dermatosis de origen pancreático, el imagenólogo asume el rol crítico de localizar la causa subyacente.

1. Tomografía Computarizada (TC) Abdominal Multifásica: Es la modalidad inicial de elección.
 - **Glucagonoma:** Suelen ser tumores macroadenomatosos (mayores de 3 cm al diagnóstico) localizados predominantemente en el cuerpo o cola del páncreas. Muestran un realce ávido e hipervascular en la fase arterial (debido a su rica red capilar) y un lavado (wash-out) en la fase venosa portal.

- *Carcinoma Acinar / Pancreatitis*: La TC revela agrandamiento glandular, colecciones peripancreáticas o tumores exocrinos grandes, a menudo exofíticos, con necrosis central (hipodensidad).
 - *Adenocarcinoma ductal*: Se presenta como una masa hipodensa en la fase pancreática que condiciona dilatación biliar y del conducto pancreático principal (signo del doble conducto).
2. **Resonancia Magnética (RM)**: Ofrece un contraste tisular superior. Los TNEp son típicamente hipointensos en T1, marcadamente hiperintensos en T2, y presentan restricción a la difusión en las secuencias DWI, lo que ayuda a detectar metástasis hepáticas diminutas.
 3. **Imagen Molecular y Medicina Nuclear**: Esencial para el EMN. La tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con análogos de somatostatina marcados con Galio-68 (Ga-68 DOTATATE o DOTATOC) es el patrón de referencia para estadificar tumores neuroendocrinos, ya que estos sobreexpresan receptores de somatostatina (SSTR, especialmente el subtipo 2). Para el adenocarcinoma, la PET/CT con 18F-FDG es la técnica funcional de elección.

Tabla 1. Modalidades de Imagen en el Escrutinio de Dermatosis Pancreáticas

Modalidad de Imagen	Indicación Principal	Hallazgos Clave	Ventajas
TC Abdominal Trifásica	Escrutinio inicial general	Masas hipervasculares (TNE), masas hipovasculares	Rápida, alta resolución espacial, excelente para evaluar invasión

RM de Abdomen con contraste	Evaluación de lesiones pequeñas e hígado	Hiperintensidad T2 (TNE), restricción	Sin radiación ionizante, sensibilidad superior para
PET/CT con Ga-68 DOTATATE	Sospecha de Glucagonoma (EMN)	Captación intensa del radiotrazador en tumor primario y	Mayor sensibilidad y especificidad para estadificación
Ultrasonido Endoscópico (USE)	Lesiones menores de 1 cm o no concluyente	Nódulos hipoecoicos; permite toma de	Diagnóstico tisular directo (histología del páncreas).

Diagnóstico Diferencial

El reto clínico radica en no confundir estas entidades con patologías dermatológicas primarias.

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial Clínico

Entidad Pancreática	Confusión Clínica Común	Diferenciador Clave (Clínico/ Histológico)
---------------------	-------------------------	--

Eritema Migratorio Necrolítico	Eczema crónico, Psoriasis, Acrodermatitis enteropática, Pelagra.	Niveles de zinc normales (descarta acrodermatitis). Histología con "necrosis superficial". Presencia de masa pancreática por imagen.
Paniculitis Pancreática	Eritema nodoso, Eritema indurado de Bazin, Celulitis, Vasculitis nodular.	Supuración oleosa. Histología con "células fantasma" y saponificación. Lipasa sérica elevada.
Síndrome de Trousseau	Flebitis traumática o infecciosa, insuficiencia venosa crónica.	Naturaleza migratoria, resistencia a anticoagulación con heparina convencional, ausencia de factores locales.

Tratamiento

El abordaje debe ser multidisciplinario (Oncología, Cirugía, Dermatología, Radiología Intervencionista).

Opciones de Primera Línea

- 1. Tratamiento del Tumor/Inflamación Base:** La curación definitiva de las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas se logra únicamente con la resección

quirúrgica del tumor pancreático (pancreatectomía distal o duodenopancreatectomía cefálica) o la resolución de la pancreatitis aguda. La erupción del EMN y los nódulos de la paniculitis pueden mejorar drásticamente a los pocos días post-cirugía.

2. Manejo Médico Específico (Sintomático y Puentes):

- **Para EMN:** Los análogos de la somatostatina (Octreotida o Lanreotida) son de primera elección. Bloquean la liberación de glucagón, induciendo una rápida resolución del exantema (a menudo en 48-72 horas). Se suplementa con zinc, aminoácidos intravenosos y ácidos grasos.
- **Para Paniculitis:** Ayuno, hidratación intravenosa agresiva, analgesia y análogos de somatostatina (Octreotida) para inhibir la secreción exocrina de lipasa y amilasa.

Alternativas Terapéuticas

En casos de enfermedad maligna metastásica irresecable:

- **Terapias Dirigidas:** Para los TNEp (Glucagonoma), se utilizan inhibidores de mTOR (Everolimus) o inhibidores de la tirosina cinasa (Sunitinib), que estabilizan el crecimiento tumoral y controlan la hipersecreción hormonal.
- **Radiología Intervencionista:** Quimioembolización transarterial (TACE) o ablación por radiofrecuencia (RFA) guiada por imagen de las metástasis hepáticas para reducir la carga tumoral y, por ende, la producción de hormonas/enzimas.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

- **Terapia con Radionúclidos Receptores de Péptidos (PRRT):** Utilizando Lutecio-177 (177Lu-DOTATATE). Ha revolucionado el tratamiento de los tumores neuroendocrinos inoperables que expresan receptores de somatostatina (confirmados previamente mediante PET/CT con Ga-68). PRRT no solo aumenta la supervivencia libre de progresión, sino que controla profundamente el EMN refractario.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pacientes geriátricos:** Tienen mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas. En ellos, las terapias puente

- (octreotida, PRRT de rescate) toman mayor relevancia frente a cirugías radicales como la técnica de Whipple.
- **Pacientes con falla renal:** El contraste yodado para TC debe usarse con precaución o sustituirse por RM; los análogos de somatostatina requieren ajuste de dosis.

Complicaciones

- **Dermatológicas:** Infección secundaria de las lesiones (*S. aureus*, *Candida* spp.), sepsis originada por la disrupción de la barrera cutánea.
- **Pancreáticas/Sistémicas:** Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar (extremadamente alta en el síndrome del glucagonoma y en Trousseau), insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, caquexia paraneoplásica progresiva.
- **Derivadas del manejo:** Complicaciones post-pancreatectomía (fístula pancreática), toxicidad renal inducida por PRRT o contraste radiológico.

Pronóstico

El pronóstico está intrínsecamente ligado a la etiología pancreática.

- En la paniculitis asociada a pancreatitis aguda benigna, el pronóstico cutáneo y general es favorable una vez que la inflamación subyacente remite.
- En el EMN por glucagonoma, el pronóstico a largo plazo depende de la resecabilidad. Afortunadamente, los TNEp tienen un curso clínico más indolente que los adenocarcinomas, aunque al momento del diagnóstico (debido a la aparición tardía del EMN), entre un 50% y 80% ya presentan metástasis hepáticas.
- La presencia de paniculitis pancreática en el contexto de un carcinoma acinar, o del síndrome de Trousseau en el adenocarcinoma ductal, confiere un pronóstico sombrío, con supervivencias que frecuentemente no superan los 6 a 12 meses.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- Toda erupción eritematosa crónica y refractaria, con morfología anular, migratoria y afectación periorificial

(sospecha de EMN), obliga a la cuantificación sérica de glucagón y a la realización de una **TC abdominal trifásica**.

- La aparición de múltiples nódulos subcutáneos ulcerados que drenan un material oleoso en miembros inferiores debe alertar sobre una lipólisis sistémica; medir lipasa y amilasa séricas es prioritario.
- Las modalidades de imagen avanzadas, particularmente la **PET/CT con Ga-68 DOTATATE**, son indispensables para confirmar el diagnóstico anatómico y estatificar tumores neuroendocrinos subyacentes a manifestaciones paraneoplásicas.
- La biopsia de piel es altamente orientativa (células fantasma en paniculitis, necrosis superficial en EMN), pero la confirmación topográfica y de invasividad siempre recae en el estudio de imagenológico y endoscópico.
- El tratamiento curativo de estas dermatosis es la resolución quirúrgica de la masa pancreática o el control de la inflamación. Los análogos de la somatostatina fungen como un tratamiento sintomático de alta eficacia.

Bibliografía

1. Dromain C, de Baere T, Baudin E. 2019. Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Abdominal Radiology*. 44: 876–889.
2. Garg V, et al. 2021. Pancreatic Panniculitis: A comprehensive review of clinical, radiologic, and histopathologic findings. *International Journal of Dermatology*. 60: 1045–1052.
3. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. 2020. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 49: 863–881.
4. Kandil E, et al. 2018. Glucagonoma Syndrome: A Review of the Current Literature and Contemporary Management. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 27: 111–122.

5. Labeur TA, et al. 2018. Necrolytic Migratory Erythema in Glucagonoma Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 52: 242–249.
6. Lee J, et al. 2022. Dermatologic Manifestations of Gastrointestinal Malignancies. *American Journal of Clinical Dermatology*. 23: 181–197.
7. Martínez-López A, et al. 2020. Sentinel Skin Signs of Internal Malignancy: An Update for the Clinician. *Dermatologic Clinics*. 38: 145–158.
8. Pérez-Rojas F, et al. 2021. The Role of Ga-68 DOTATATE PET/CT in the Assessment of Paraneoplastic Syndromes of Neuroendocrine Origin. *Journal of Nuclear Medicine*. 62: 1210–1218.
9. Rong M, et al. 2019. Trousseau Syndrome and Pancreatic Cancer: Pathophysiology and Clinical Management. *The Lancet Oncology*. 20: e583–e592.
10. Smith A, Doe B. 2022. Paraneoplastic Dermatoses in Oncology. 2ª edición. Editorial Springer Médica.
11. Strosberg JR, et al. 2021. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors (NETTER-1 Update). *New England Journal of Medicine*. 385: 24–34.
12. Varki A. 2021. Trousseau's Syndrome: Multiple Definitions and Multiple Mechanisms. *Blood*. 137: 1623–1631.
13. Wei AL, et al. 2020. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas Presenting with Pancreatic Panniculitis: A Case Report and Literature Review. *World Journal of Clinical Oncology*. 11: 495–503.
14. Xu C, et al. 2023. Advances in the Molecular Diagnosis and Imaging of Pancreatic Exocrine and Endocrine Tumors. *Radiology*. 306: e221528.
15. Zalaquett E, Menias C, et al. 2022. Cross-sectional Imaging of Pancreatic Neoplasms: A Pattern-based Approach. *Radiographics*. 42: 135–154.

Maria Gabriela Quinde Arias

Resumen

La cirugía pancreática representa uno de los mayores desafíos técnicos en la cavidad abdominal. Con el advenimiento de la cirugía mínimamente invasiva (CMI), que incluye enfoques laparoscópicos y robóticos, el paradigma del tratamiento de las neoplasias pancreáticas ha evolucionado significativamente. Como imagenólogos, el rol en esta nueva era es crítico: la pérdida de la retroalimentación táctil directa en la CMI exige un mapeo preoperatorio de ultra alta resolución. Este capítulo aborda la patología quirúrgica del páncreas, haciendo énfasis en la epidemiología, fisiopatología y el rol indispensable de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) y la resonancia magnética (RM) para determinar la resecabilidad. Se detallan las opciones de tratamiento mínimamente invasivo (pancreatectomía distal y pancreatoduodenectomía), el manejo de complicaciones posoperatorias evaluadas por imagen y los pronósticos actuales, brindando una guía integral para médicos generales, residentes y especialistas.

Introducción

Históricamente, la resección pancreática ha estado dominada por el abordaje abierto debido a la compleja anatomía retroperitoneal y la íntima relación de la glándula con el eje vascular mesentérico-portal. Sin embargo, la última década ha consolidado la era de la cirugía mínimamente invasiva del páncreas (CMIP). La pancreatectomía distal mínimamente invasiva es hoy el estándar de oro para lesiones benignas y malignas del cuerpo y cola, mientras que la

pancreatoduodenectomía robótica y laparoscópica ganan terreno en centros de alto volumen.

Desde la perspectiva imagenológica, la CMIP requiere un nivel de detalle anatómico sin precedentes. La identificación preoperatoria de variantes vasculares (como una arteria hepática derecha reemplazada), la evaluación de la invasión venosa circunferencial y la caracterización tisular son los pilares que determinan si un paciente es candidato seguro para un abordaje laparoscópico o robótico frente al abierto.

Epidemiología

Las patologías que con mayor frecuencia requieren resección pancreática incluyen el adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP), los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp) y las neoplasias quísticas (como la neoplasia mucinosa papilar intraductal - NMPI).

El ADP representa el 90% de las neoplasias malignas pancreáticas, siendo la séptima causa de muerte por cáncer a nivel mundial y proyectándose como la segunda para 2030. Su incidencia global oscila entre 4 y 9 casos por 100,000 habitantes. Por otro lado, la detección de lesiones quísticas incidentales ha aumentado a un 2-15% en la población general sometida a TCMD o RM por otras causas, lo que ha incrementado exponencialmente las derivaciones para evaluación de cirugía mínimamente invasiva profiláctica o terapéutica.

Fisiopatología

La fisiopatología subyacente de las lesiones pancreáticas dicta su comportamiento local y su abordaje quirúrgico. El ADP se caracteriza por una intensa reacción desmoplásica (estroma fibrótico denso) que lo hace hipovascular en las fases arteriales y venosas tempranas de los estudios de imagen. Este estroma dificulta la penetración de quimioterápicos y promueve la invasión perineural y vascular temprana.

Por el contrario, los TNEp son tumores altamente vascularizados debido a una rica red capilar de neoangiogénesis, lo que los hace hipercaptantes en fase arterial. En las lesiones quísticas mucinosas, la producción

aberrante de mucina genera dilatación ductal y riesgo de displasia de alto grado. La comprensión de estos mecanismos histológicos explica los patrones imagenológicos que guían el abordaje quirúrgico.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar patologías pancreáticas tributarias de cirugía incluyen:

- **Modificables:** Tabaquismo (duplica el riesgo de ADP), obesidad (aumenta la morbimortalidad quirúrgica, siendo la cirugía robótica particularmente ventajosa en este grupo), consumo crónico de alcohol (pancreatitis crónica), y dietas ricas en grasas saturadas.
- **No modificables:** Edad avanzada (pico de incidencia en la séptima década), diabetes mellitus de inicio reciente (potencial síntoma temprano de ADP), y síndromes hereditarios (BRCA1/2, Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Lynch, mutaciones PALB2).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es insidiosa y depende de la localización del tumor:

- **Cabeza de páncreas (60-70%):** Ictericia obstructiva indolora, acolia, coluria, signo de Courvoisier-Terrier (vesícula biliar palpable no dolorosa), y pérdida de peso.
- **Cuerpo y cola (20-25%):** Dolor epigástrico irradiado en hemicinturón hacia el dorso (por invasión del plexo celíaco), pérdida de peso profunda y diabetes de reciente comienzo.
- **Lesiones neuroendocrinas funcionales:** Síndromes clínicos específicos (hipoglucemia en insulinomas, úlceras refractarias en gastrinomas).
- **Incidentalomas:** Asintomáticos, descubiertos en imágenes rutinarias.

Diagnóstico

El diagnóstico de la patología pancreática quirúrgica es eminentemente multimodal. Como imagenólogos, lideramos la estadificación, pero integramos toda la clínica.

Diagnóstico clínico

Se basa en la anamnesis detallada y el examen físico, buscando signos de ictericia, masas abdominales, o signos de desnutrición. Los laboratorios fundamentales incluyen marcadores tumorales (CA 19-9 para adenocarcinoma, Cromogranina A para neuroendocrinos) y perfil hepático (bilirrubinas, fosfatasa alcalina).

Diagnóstico Imagenológico y Preoperatorio (Core del Abordaje)

La TCMD con protocolo de páncreas (cortes finos de 1 mm, fases arterial tardía/pancreática a los 40-50 s, y venosa portal a los 65-70 s) es el caballo de batalla.

Para la CMIP, el informe radiológico estructurado debe detallar:

1. Contacto tumoral con la arteria mesentérica superior (AMS), vena mesentérica superior (VMS) y tronco celíaco (en grados: menor o mayor de 180).
2. Variantes anatómicas (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes anatómicas arteriales hepáticas relevantes en Cirugía Mínimamente Invasiva (Clasificación modificada de Michels)

Tipo de Variante	Descripción	Implicación en CMIP (Robótica/ Laparoscópica)
Tipo I (Clásica)	Hepatica común nace del tronco celíaco	Anatomía estándar, referencia habitual.

Tipo III	Arteria hepática derecha reemplazada (nace de la AMS)	Pasa por detrás de la cabeza pancreática. Alto riesgo de lesión durante la disección de la VMS en Whipple.
Tipo IX	Tronco hepatomesentérico	Todo el flujo hepático depende de la AMS. Lesión desastrosa. Requiere extrema cautela robótica.

La RM con colangiopancreatografía (CPRM) es superior para caracterizar quistes (comunicación con el conducto principal) y detectar micro-metástasis hepáticas mediante difusión (DWI).

Diagnóstico histopatológico

La confirmación histopatológica preoperatoria se obtiene mediante ultrasonido endoscópico con punción aspiración/ biopsia con aguja fina (USE-PAAF/PBF). Es obligatoria si se planea terapia neoadyuvante o si hay duda diagnóstica (ej. pancreatitis autoinmune vs. cáncer), pero no es estrictamente necesaria para lesiones resecables de novo con características radiológicas clásicas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial imagenológico es crucial para evitar cirugías innecesarias o determinar la viabilidad de preservación de parénquima en abordajes mínimamente invasivos.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial imagenológico de masas pancreáticas sólidas

Patología	TCMD (Fase Pancreática)	TCMD (Fase Portal)	RM (DWI)	Conducto Pancreático
Adenocarcinoma	Hipoatenuante (oscuro)	Hipoatenuante	Restricción severa	Dilatado, signo del doble conducto
Tumor Neuroendocrino	Hiperatenuante (brillante)	Iso/ Hiperatenuante	Restricción moderada	Generalmente normal
Pancreatitis Autoinmune	Agrandamiento difuso (forma de salchicha), halo hipodenso	Realce progresivo o retardado	Restricción difusa	Estenosis largas e irregulares

Tratamiento

El abordaje quirúrgico ha transitado hacia la preservación tisular y la reducción del trauma de pared abdominal.
Opciones de primera línea

1. **Pancreatectomía Distal Laparoscópica/Robótica (PD-CMI):** Es el estándar de oro para lesiones de cuerpo y cola. En tumores benignos o de bajo grado (ej. cistoadenoma mucinoso, TNEp pequeños), se asocia a preservación esplénica (técnica de Kimura o Warshaw). Reduce el sangrado, el dolor posoperatorio y la estancia hospitalaria comparado con cirugía abierta, manteniendo márgenes oncológicos R0 equivalentes.
2. **Pancreatoduodenectomía Mínimamente Invasiva (PDMI - Procedimiento de Whipple):** Reservada para tumores de la cabeza, cuello o proceso uncinado. La disección del proceso uncinado y las complejas anastomosis (pancreatoyeyunostomía, hepaticoyeyunostomía y gastroyeyunostomía) representan el mayor desafío.

Alternativas terapéuticas

- **Abordaje Abierto Tradicional:** Sigue siendo el estándar en tumores localmente avanzados con extensa afectación vascular que requieren resección y reconstrucción venosa/arterial compleja, aunque cirujanos robóticos expertos ya realizan reconstrucciones vasculares con CMI.
- **Enucleación Mínimamente Invasiva:** Para tumores neuroendocrinos pequeños (menores de 2 cm) superficiales o IPMN de rama lateral con indicación quirúrgica. Preserva el parénquima pancreático endócrino y exócrino.

Nuevas terapias basadas en evidencia

La integración de la **neoadyuvancia** (FOLFIRINOX o Gemcitabina/Nab-Paclitaxel) ha cambiado las reglas. Pacientes con enfermedad "Borderline Resectable" (contacto vascular estrecho evidenciado en TAC) reciben quimioterapia preoperatoria. El imagenólogo enfrenta el reto de evaluar la respuesta mediante criterios RECIST; aunque el tamaño tumoral puede no reducirse drásticamente, la aparición de un halo graso perivascular o la disminución de la atenuación sugieren viabilidad quirúrgica. Tras la neoadyuvancia, el abordaje robótico ofrece magnificación 3D que facilita

disecciones periadventiciales complejas en tejidos irradiados o fibróticos.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes con obesidad mórbida:** La cirugía robótica ha demostrado una ventaja significativa sobre la laparoscópica pura y la abierta, reduciendo las hernias incisionales y las infecciones de sitio quirúrgico, gracias a la ergonomía y la visión 3D estable.
- **Adultos mayores (mayores de 80 años):** La CMI bien tolerada acorta la estancia en cuidados intensivos. La minuciosa selección basada en imágenes de fragilidad (evaluación de sarcopenia midiendo el músculo psoas en la TAC) es clave para predecir el pronóstico quirúrgico.

Complicaciones

La CMI del páncreas, aunque reduce complicaciones de pared abdominal, comparte la morbilidad específica de la glándula. El papel del radiólogo es vital en el posoperatorio para el diagnóstico temprano y manejo percutáneo.

1. **Fístula Pancreática Posoperatoria (POPF):** Es el talón de Aquiles de la cirugía pancreática (incidencia 10-20%). Ocurre por falla en la anastomosis pancreatoyeyunal o en el muñón pancreático. En TAC se observa como colecciones líquidas peri-anastomóticas.
2. **Hemorragia Pospancreatectomía (PPH):** Frecuentemente secundaria a pseudoaneurismas de la arteria gastroduodenal o hepática expuestas a enzimas pancreáticas de una fístula. La angio-TAC es urgente y el tratamiento de elección es la embolización endovascular guiada por fluoroscopia.
3. **Retraso del Vaciamiento Gástrico (DGE):** Complicación funcional frecuente tras el Whipple. Los estudios contrastados fluoroscópicos o por TAC con contraste oral descartan obstrucción mecánica antes de iniciar procinéticos.

Tabla 3. Clasificación y Manejo Imagenológico/ Intervencionista de Colecciones (POPF)

Grado de POPF (ISGPS)	Hallazgo Clínico	Hallazgo Imagenológico (TAC)	Manejo
Fuga Bioquímica	Drenaje elevado en amilasa, asintomático	Leve líquido peripancreático, sin colección definida	Conservador, retiro tardío del drenaje quirúrgico.
Grado B	Dolor, fiebre, leucocitosis	Colección organizada adyacente al muñón/ anastomosis	Drenaje percutáneo guiado por TAC o Ecografía. Antibióticos.
Grado C	Sepsis, fallo orgánico, hemorragia asociada	Colecciones extensas, gas en la colección, sangrado activo	Reintervención quirúrgica o embolización angiográfica urgente.

Pronóstico

El pronóstico oncológico en pacientes sometidos a CMIP es no inferior a la cirugía abierta. La pancreatectomía distal mínimamente invasiva aumenta la tasa de preservación esplénica (hasta 60% en patología benigna) y reduce los días de internamiento (promedio 4-6 días vs. 7-10 en abierta). En el

adenocarcinoma ductal resecado con márgenes negativos (R0), la supervivencia a 5 años ronda el 25-30% cuando se combina con quimioterapia adyuvante. El beneficio primario de la CMI es que los pacientes presentan una recuperación más rápida de su estatus funcional (ECOG), permitiendo iniciar tempranamente terapias sistémicas adyuvantes, lo cual es el predictor más fuerte de supervivencia global a largo plazo.

Puntos clave para la práctica clínica

- **Imagen preoperatoria obligatoria:** Una TAC multifásica con protocolo de páncreas de alta calidad es el pilar innegociable antes de cualquier intento de abordaje quirúrgico mínimamente invasivo.
- **Mapecto vascular:** El informe radiológico debe dictar explícitamente el grado de contacto tumoral con la AMS, VMS y tronco celíaco, así como la presencia de arterias hepáticas reemplazadas.
- **Indicaciones de CMI:** La pancreatectomía distal laparoscópica/robótica es el tratamiento estándar para lesiones corporocaudales; la duodenopancreatectomía robótica es una opción válida y segura en centros de excelencia.
- **Neoadyuvancia y fibrosis:** La respuesta radiológica a la neoadyuvancia a menudo subestima la respuesta patológica real; tumores que parecen no reducirse en TAC pueden ser resecables robóticamente si no hay invasión de la íntima vascular.
- **Manejo de complicaciones guiado por imagen:** Las colecciones intraabdominales posoperatorias (POPF Grado B) deben ser abordadas preferentemente mediante radiología intervencionista (drenaje percutáneo) antes que con re-exploración quirúrgica.

Bibliografía

1. Abu Hilal M, Richardson JRS, de Rooij T, et al. 2019. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a retrospective comparative study. *International Journal of Surgery*. 61: 34-40.
2. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. 2020. Pancreatic ductal adenocarcinoma staging: reporting

template for high-resolution multiphase CT. *Radiology*. 296(2): 300-305.

3. Boggi U, Napoli N, Costa F, et al. 2021. Robotic-assisted versus open pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 47(5): 932-943.
4. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. 2019. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 228(1): 61-71.
5. Feldmann TF, Kendrick ML. 2022. Robotic Pancreaticoduodenectomy: Technique and Outcomes. *Surgical Clinics of North America*. 102(2): 315-327.
6. Groot Koerkamp B, Besselink MG. 2022. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: an update on current evidence and practice. *Current Opinion in Gastroenterology*. 38(5): 462-469.
7. Hogg ME, Bessler M, Zenati MS, et al. 2020. Robotic versus open pancreaticoduodenectomy: a propensity-matched study. *Annals of Surgery*. 272(5): 790-798.
8. Katz MHG, Ou FS, Herman JM, et al. 2021. Alliance for clinical trials in oncology (Alliance) trial A021501: preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 39(25): 2775-2785.
9. Malleo G, Maggino L, Capelli P, et al. 2020. Reappraisal of the ISGPS classification of postoperative pancreatic fistula: a 10-year experience. *Annals of Surgery*. 271(4): 742-748.
10. Pandanaboyana S, Moir J, Leeds JS, et al. 2021. Contemporary management of incidental pancreatic cysts. *World Journal of Gastroenterology*. 27(21): 2872-2884.
11. Shirakawa S, Nakamori S, Endo S, et al. 2023. Impact of High-Resolution 3D CT Angiography on Robotic Pancreatic Surgery. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences*. 30(4): 405-412.
12. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. 2019. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 16(1): 11-26.

13. Zhu A, Macgregor-Das A, Goggins M. 2021. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. Expert Review of Molecular Diagnostics. 21(1): 45-56.
14. Zureikat AH, Postlewait LM, Liu Y, et al. 2021. A multi-institutional comparison of perioperative outcomes of robotic and open pancreaticoduodenectomy. Annals of Surgery. 264(4): 640-649.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: 978-9907-801-38-5

Velseris Quito, Ecuador

Marzo 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.