

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Análisis de las neoplasias quísticas pancreáticas resecadas en el Hospital Universitario de Basurto

Revisión de la experiencia de 16 años en un centro terciario

Egilea /Autor:

Andoni Regueira Acosta

Zuzendaria / Director:

Ángel José Calderón García

© 2021, Andoni Regueira Acosta

RESUMEN

Introducción: El uso extendido de pruebas radiológicas ha provocado un aumento de detección de neoplasias quísticas pancreáticas (NQP), un grupo de entidades con potencial de degeneración maligna heterogéneo. Las pruebas diagnósticas resultan insuficientes para una adecuada caracterización y estratificación del riesgo de malignidad, la cual únicamente se puede confirmar mediante el análisis histopatológico de la lesión resecada. Este hecho, unido a que el único tratamiento aceptado es la resección quirúrgica, sujeta a morbi-mortalidad importante, hace que la toma de decisiones en el manejo de las NQP resulte compleja.

Objetivos: Este estudio tiene como objetivos analizar la correlación entre el diagnóstico de presunción preoperatorio y el diagnóstico histopatológico postquirúrgico, y realizar una lectura crítica de las decisiones quirúrgicas, de acuerdo con las guías al uso, en los pacientes con NQP resecadas en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo, en el que se han revisado las historias clínicas de los pacientes con NQP operadas en el HUB entre enero de 2005 y diciembre de 2020, analizando un total de 33 pacientes.

Resultados: El diagnóstico preoperatorio se corresponde con el postquirúrgico en 63,6% de los pacientes, siendo esta correlación superior en NQP mucinosas (85,7%) frente a no mucinosas (47,4%). En este estudio, las lesiones más frecuentes han sido el cistoadenoma seroso (45,4%), la neoplasia quística mucinosa (NQM; 24,2%) y la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI; 18,2%). En 18,2% de las NQP resecadas se confirmó malignidad en el análisis histopatológico. Las principales indicaciones de cirugía recogidas han sido el diagnóstico de sospecha de NQM o NMPI (n=8), la presencia de hallazgos de riesgo (nódulos parietales o dilatación del conducto de Wirsung; n=5), los síntomas (n=4) y el crecimiento de la lesión (n=3). Menos de un tercio de los pacientes (27,3%) cumplen con las indicaciones absolutas de cirugía de las guías de la *International Association of Pancreatology* (IAP) y del *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas* (ESG-CTP), criterios que presentan elevada sensibilidad (83,3%) y especificidad (85,2%), pero moderado valor predictivo positivo (55,5%) para detectar NQP malignas. En análisis univariante, la presencia de nódulos parietales o componente sólido ha sido el único hallazgo de riesgo asociado a malignidad (*odds ratio* 16,0). Más de un tercio de los pacientes (36,4%) padecieron complicaciones postoperatorias, y 37,5% desarrollaron secuelas derivadas de la depleción la función endocrina y/o exocrina del páncreas.

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran que los errores en el diagnóstico prequirúrgico de las NQP son un problema común, en consonancia con la literatura disponible. Estos errores condicionan que un número no despreciable de las NQP resecadas presenten bajo riesgo de cáncer de páncreas. En consecuencia, una mejoría en la caracterización de los distintos tipos de NQP podría evitar actos quirúrgicos en pacientes asintomáticos con NQP benignas.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.2. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES	2
1.2.1. Clasificación de las NQP	2
1.2.2. Características generales de las NQP.....	4
1.3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS NQP.....	5
1.3.1. Guías de práctica clínica	7
1.4. DIAGNÓSTICO.....	7
1.4.1. Manifestaciones clínicas	7
1.4.2. Pruebas de imagen radiológicas no invasivas.....	8
1.4.3. Ecoendoscopia.....	10
1.4.3.1. Punción-aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia.....	11
1.4.3.2. Desarrollo de nuevos métodos endoscópicos	12
1.4.4. Biomarcadores séricos	12
1.4.5. Correlación diagnóstica prequirúrgica y postquirúrgica	13
1.5. CARACTERÍSTICAS PREDICTORAS DE MALIGNIDAD	13
1.5.1. Neoplasia mucinosa papilar intraductal	13
1.5.1.1. Dilatación del conducto pancreático principal.....	14
1.5.1.2. Nódulos parietales.....	14
1.5.1.3. Tamaño y otras características	15
1.5.2. Neoplasia quística mucinosa	15
1.6. SEGUIMIENTO.....	16
1.7. RESECCIÓN QUIRÚRGICA.....	18
1.7.1. Técnicas de resección quirúrgica y morbi-mortalidad asociada a la cirugía	18
1.7.2. Indicaciones de cirugía.....	19
1.8. VALIDACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	21
1.9. SEGUIMIENTO POSTQUIRÚRGICO	21
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	22
3. MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
3.2. VARIABLES ESTUDIADAS	24
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
3.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	26
3.5. ASPECTOS ÉTICOS	27

4. RESULTADOS	27
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	27
4.1.1. Presentación clínica y diagnóstico	27
4.1.2. Características de las NQP	28
4.2. DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN PREQUIRÚRGICO <i>VERSUS</i> DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO POSTQUIRÚRGICO	29
4.3. INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA Y ADHESIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	31
4.4. CARACTERÍSTICAS PREDICTORAS DE MALIGNIDAD	33
4.5. CIRUGÍA DEL PÁNCREAS Y COMPLICACIONES	34
5. DISCUSIÓN	36
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NQP	36
5.2. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PREQUIRÚRGICO	36
5.2.1. Exploraciones complementarias solicitadas	37
5.2.2. Reto diagnóstico: NQP mucinosas vs. CAS macroquístico	37
5.3. DECISIONES QUIRÚRGICAS EN LAS NQP	38
5.3.1. Seguimiento preoperatorio	39
5.3.2. Indicaciones quirúrgicas según las guías de práctica clínica	40
5.4. CARACTERÍSTICAS PREDICTIVAS DE MALIGNIDAD	41
5.5. IMPORTANCIA DEL HALLAZGO INCIDENTAL DE PanIN	41
5.6. MORBILIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA	41
5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	42
6. CONCLUSIONES	43
7. BIBLIOGRAFÍA	44
8. ANEXOS	51
8.1. ANEXO 1: TABLAS COMPLEMENTARIAS	51
8.2. ANEXO 2: FIGURAS COMPLEMENTARIAS	64
8.3. ANEXO 3: RESOLUCIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	67

1. INTRODUCCIÓN

Las lesiones quísticas pancreáticas (LQP) son cavidades cerradas que contienen material líquido dependientes del parénquima pancreático, cuya etiología comprende un amplio espectro, diferenciándose en neoplásicas y no neoplásicas. También se distinguen los pseudoquistes de las verdaderas LQP, puesto que los primeros carecen de epitelio de revestimiento interno⁽¹⁾.

Aquellas LQP con potencial de degeneración maligna son las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP), un grupo de entidades con distintas características clínicas, radiológicas e histológicas, con una evolución variable desde formas de curso benigno hasta la aparición de un carcinoma invasivo^(2,3). En la **Tabla 1** se resume la clasificación de las LQP y, por extendido, de las NQP.

En la actualidad, debido al amplio uso de las nuevas técnicas de imagen, ha aumentado de forma notable la detección de NQP en pacientes asintomáticos. Dado el potencial de degeneración, su detección hace necesario un correcto diagnóstico diferencial y un tratamiento adecuado para prevenir la progresión a cáncer infiltrante de páncreas. Desafortunadamente, la diferenciación de los diversos tipos de NQP es en ocasiones difícil⁽³⁾.

Por ello, la optimización del seguimiento de los pacientes con NQP está tornándose en un problema clínico cada vez más común, teniendo que establecer un equilibrio entre la necesidad de detección precoz del cáncer de páncreas en estas lesiones y el riesgo de sobretratamiento^(2,4).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El uso extendido de técnicas de imagen abdominal de alta resolución en el estudio de patología digestiva o por otros motivos, ha resultado en un aumento en la detección de LQP, si bien su prevalencia varía considerablemente según la técnica de imagen empleada y entre distintos estudios⁽²⁾.

La ecografía abdominal es la prueba que menos frecuentemente detecta los quistes pancreáticos, hallándolos en 0,21% de individuos asintomáticos en los que se realizó esta exploración radiológica para una revisión de salud en el marco de un estudio⁽⁵⁾.

La prevalencia de estas lesiones en la tomografía computerizada (TC) en estudios realizados en individuos sin sospecha de patología pancreática aumenta a 2,1%–2,6%^(6,7).

En un estudio en el que se solicitó resonancia magnética (RM) como parte de una revisión de salud, la prevalencia de LQP fue de 2,4%⁽⁸⁾. En otro estudio que incluyó a pacientes sin síntomas atribuibles a patología pancreática ni antecedentes de este tipo de patología, la prevalencia se situó en 13,5%⁽⁹⁾.

Dentro de un estudio poblacional prospectivo, 1077 participantes fueron examinados mediante colangiopancreatografía por RM (CPRM). Estableciendo un tamaño de 2 mm como punto de corte para el diagnóstico de quiste pancreático, la prevalencia de estas lesiones ascendió a 49,1%. Solo 2,5% de los individuos mostraban quistes >10 mm en la detección inicial de las lesiones. En más de la mitad (57,1%) de los participantes que presentaban algún quiste en la evaluación inicial, las lesiones experimentaron crecimiento. Ningún paciente falleció por enfermedad pancreática ni se detectaron casos de cáncer de páncreas durante 5 años de seguimiento⁽¹⁰⁾.

Todos estos estudios defienden que la prevalencia de LQP incidentales aumenta con la edad^(5–10), y en la mayoría argumentan que no se observan diferencias significativas en la prevalencia entre sexos^(6–10). Además, se ha observado una asociación positiva entre el índice de masa corporal elevado y la prevalencia de quistes pancreáticos⁽¹⁰⁾.

Según Gaujoux *et al.*, debido al uso extendido de la TC y la RM, el número de LQP diagnosticadas anualmente ha ido aumentando progresivamente. Además, es cada vez más frecuente que el hallazgo sea de forma incidental, y el tamaño medio del quiste al diagnóstico inicial ha disminuido gradualmente. Los autores también mencionan que los hallazgos que hacen sospechar patología maligna son cada vez menos frecuentes en estas lesiones, por lo que el manejo inicial tiende a ser conservador⁽¹¹⁾.

1.2. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

1.2.1. Clasificación de las NQP

La clasificación de las NQP se basa en el tipo de epitelio que la reviste interiormente: mucinoso o no mucinoso. Contienen epitelio mucinoso la neoplasia mucinosa papilar

intraductal (NMPI) y la neoplasia quística mucinosa (NQM), mientras que contienen epitelio no mucinoso la neoplasia quística serosa (NQS), el tumor sólido pseudopapilar (TSP) y los tumores neuroendocrinos pancreáticos quísticos (TNEPq). Estas entidades comprenden el 90% de las NQP^(1,3).

El pseudoquiste es una colección homogénea y bien delimitada por una pared fibrosa carente de epitelio, lo que lo diferencia de las verdaderas LQP, y cuyo contenido es jugo pancreático. Esta lesión se debe a la disrupción del sistema ductal pancreático, pudiendo ser secundario a una colección aguda que se mantiene >4 semanas tras un episodio de pancreatitis aguda, pero también se relaciona con la pancreatitis crónica o el traumatismo pancreático⁽¹²⁾. Aunque sea una de las entidades con las que se deba realizar el diagnóstico diferencial de NQP, debe excluirse de este grupo de entidades.

La clasificación de tumores del aparato digestivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su 5ª edición, propone un sistema de dos niveles para el grado de displasia en las lesiones precursoras de cáncer de páncreas (neoplasia intraepitelial pancreática [PanIN], NMPI y NQM), según el grado más alto detectado: displasia de bajo grado y de alto grado⁽¹³⁾. Esta novedad pretende disminuir la variabilidad entre observadores manifiesta en el sistema de tres niveles (displasia de bajo, moderado y alto grado) de la clasificación de la anterior edición⁽¹⁴⁾. Ya en 2015, la última reunión de consenso de Baltimore proponía un sistema de dos niveles para el grado de displasia de estas lesiones precursoras⁽¹⁵⁾. Igualmente, se recomienda sustituir el término carcinoma *in situ* en favor de displasia de alto grado^(13,15).

Tabla 1. Clasificación de las lesiones quísticas pancreáticas.

	Neoplásicas	No neoplásicas
Epiteliales	Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) (*)	
	Neoplasia quística mucinosa (NQM) (*)	
	Neoplasia quística serosa	Quiste linfoepitelial
	Tumor neuroendocrino quístico	Quiste mucinoso no neoplásico
	Tumor sólido pseudopapilar	Quiste de retención
	Adenocarcinoma ductal pancreático con degeneración quística	Quiste escamoide
	Carcinoma de células acinares quístico	Quiste entérico
	Pancreatoblastoma quístico	Transformación quística acinar pancreática
	Neoplasia oncocítica papilar intraductal	Quiste congénito (malformaciones)
	Neoplasia tubulopapilar intraductal	

(*)Las NMPI y las NQM pueden, ambas, asociar displasia de bajo o alto grado, o carcinoma invasivo^(13,15).

Tabla 1 (cont.). Clasificación de las lesiones quísticas pancreáticas.

	Neoplásicas	No neoplásicas
No epiteliales	Neoplasias benignas no epiteliales Neoplasias malignas no epiteliales: sarcomas	Pseudoquiste Linfangioma quístico Quiste parasitario

1.2.2. Características generales de las NQP

Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI). Afecta con mayor frecuencia a varones entre 60 y 70 años, localizándose preferentemente en la cabeza y proceso uncinado del páncreas. En base a estudios de imagen e histológicos, estas lesiones se clasifican en: 1) NMPI de conducto principal (*main duct*; MD-NMPI), que entrañan mayor riesgo de malignidad; 2) NMPI de rama secundaria (*branch duct*; BD-NMPI), el tipo más frecuente y de menor prevalencia de cáncer de páncreas; y 3) NMPI de tipo mixto, que afecta a ambas (*mixed type*; MT-NMPI), con riesgo de malignidad similar a MD-NMPI, por lo que se siguen las mismas consideraciones para el manejo^(1,3).

Neoplasia quística mucinosa (NQM). Afecta de forma casi única a mujeres alrededor de los 50 años y se localizan en cuerpo y cola de páncreas. Para su diagnóstico es indispensable la presencia de estroma ovárico subyacente al epitelio. Estas lesiones no comunican con el sistema ductal pancreático. Tiene un amplio espectro, desde grados leves de displasia a carcinoma invasivo, aunque actualmente se considera que su riesgo de malignidad se ha visto sobreestimado^(1,3).

Neoplasia quística serosa (NQS). Representa casi exclusivamente al cistoadenoma seroso (CAS), lesión benigna, siendo la variante maligna (cistoadenocarcinoma seroso) muy infrecuente. Los CAS afectan más frecuentemente a mujeres en la sexta década de la vida, no comunican con el sistema ductal pancreático y la mayoría se localizan en el cuerpo y cola de páncreas^(1,3).

Tumor sólido pseudopapilar (TSP). Es una entidad poco frecuente, que afecta sobre todo a mujeres jóvenes, localizándose comúnmente en cuerpo y cola. Puede presentar aspecto sólido, quístico o heterogéneo. Por estas características morfológicas, plantea diagnóstico diferencial con tumores neuroendocrinos⁽³⁾.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos quísticos (TNEPq). Pueden manifestarse como lesiones quísticas, con una pared hipervascular en estudios radiológicos y ocasional componente sólido en su seno⁽³⁾. El comportamiento biológico de los TNEPq suele ser menos agresivo que el de los TNEP sólidos (TNEPs)⁽¹⁾.

Adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP). Ocasionalmente puede sufrir necrosis y degeneración quística, y manifestarse como un pseudoquiste tras romper el conducto pancreático o como un quiste de retención secundario a obstrucción del sistema ductal pancreático⁽³⁾.

1.3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS NQP

En un estudio de cohortes, Munigala *et al.* observaron que los individuos que presentan quistes pancreáticos, independientemente de su filiación diagnóstica, exhiben un riesgo 19,64 veces mayor (intervalo de confianza [IC] 95%, 12,12–31,82; $p < 0,0001$) de cáncer de páncreas que la población general⁽¹⁶⁾.

En ausencia de avances en su manejo, el cáncer de páncreas, representado sobre todo por el ADP, puede convertirse en la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en 2030⁽¹⁷⁾. La progresión de lesiones quísticas precursoras a carcinoma invasivo es lenta, brindando una oportunidad para la detección precoz y resección quirúrgica curativa⁽²⁾.

Sin un tratamiento médico o endoscópico efectivo, el tratamiento de las NQP es fundamentalmente quirúrgico. Idealmente, se operarían las NQP que condicionen síntomas importantes (ictericia obstructiva, pancreatitis o dolor abdominal persistente) o que presenten riesgo significativo de degeneración⁽¹⁸⁾.

Dicho esto, el potencial de degeneración de las NQP es muy variable entre las distintas entidades. En la bibliografía consultada, la “malignidad” se define como la presencia de displasia de alto grado o carcinoma invasivo, únicamente demostrables en el análisis histopatológico de la pieza reseçada. Es por este motivo que, habitualmente, las fuentes para el estudio del potencial de malignidad de las NQP han sido series de pacientes sometidos a resección quirúrgica. Por ello, la información acerca del riesgo longitudinal de malignidad de estas lesiones es limitada⁽²⁾.

De acuerdo con una revisión técnica de la *American Gastroenterological Association* (AGA), que incluye 99 estudios para un total de 9249 pacientes, 42% (IC 95%, 39%–45%) de las NMPI resecadas son malignas (ajustándonos a la definición de malignidad enunciada)⁽¹⁹⁾. La tasa de malignidad reportada por estudios retrospectivos más recientes ronda entre el 40,2% y el 46% en las NMPI resecadas^(20–22). No obstante, existe gran variabilidad entre los tipos de NMPI: en series quirúrgicas, el 13,3%–22,7% de las BD-NMPI resecadas se consideran malignas^(20,22,23), esta tasa asciende a 57%–72,2% en las MD-NMPI^(20,22,24), y figura en 54,2%–71% en las MT-NMPI^(20,22). Según la revisión técnica de la AGA, basándose en 12 estudios que suman un total de 603 pacientes con NQM resecadas, 15% (IC 95%, 9%–22%) de estas exhiben displasia de alto grado o carcinoma invasivo⁽¹⁹⁾. Series quirúrgicas de NQM más recientes han hallado una tasa de malignidad similar (14,9%–23,6%)^(25–27).

Las NQS, a diferencia de las NQP mucinosas, son una entidad benigna. En un estudio retrospectivo que incluye a 1590 NQS resecadas, solo se hallaron 3 casos (0,19%) de cistoadenocarcinoma seroso, su variante maligna⁽²⁸⁾.

En 15% de los TSP resecados se observa carcinoma invasivo⁽²⁹⁾. En cuanto a los TNEPq, solo el 10% de los resecados son malignos. Además, en comparación con su contrapartida sólida (TNEPs), tienden a ser menos funcionantes y a dar lugar a menos metástasis regionales⁽³⁰⁾.

La mayor controversia respecto al tratamiento de las NQP es la incapacidad de determinar preoperatoriamente de forma fiable el diagnóstico y el potencial de degeneración maligna⁽⁴⁾. En la actualidad, las pruebas diagnósticas son imprecisas para: 1) discernir entre los distintos tipos de NQP; y 2) determinar la malignidad en aquellas NQP con mayor riesgo, es decir, en NMPI y NQM⁽¹⁸⁾.

En este contexto, la toma de decisiones en el manejo de las NQP se torna compleja. En un extremo, debe evitarse un enfoque demasiado agresivo que lleve a realizar cirugías en pacientes asintomáticos con lesiones de baja probabilidad de malignidad. En el otro extremo, un enfoque demasiado conservador implica un riesgo de mantener bajo observación a pacientes con lesiones que hayan desarrollado carcinoma invasivo^(2,4,18).

1.3.1. Guías de práctica clínica

Actualmente, varias guías recientes publicadas por organismos internacionales ofrecen recomendaciones para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en el manejo de las NQP: AGA de 2015⁽³¹⁾, *International Association of Pancreatology* (IAP) de 2017⁽³²⁾, *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas* de 2018 (ESG-CTP)⁽³³⁾ y *American College of Gastroenterology* (ACG) de 2018⁽³⁴⁾.

No obstante, estas guías no son homogéneas en las recomendaciones que emiten, ni en el grupo de pacientes para el que se han desarrollado⁽³⁵⁾ (**Tabla 1 del Anexo 1**). La guía AGA se dirige únicamente a pacientes asintomáticos, y la guía ACG excluye a pacientes con predisposición genética de cáncer de páncreas. La guía ESG-CTP es la más amplia, pudiendo aplicarse a todos los pacientes con NQP. En 2012 la IAP publicó una guía para el manejo de NQP mucinosas (IAP-2012)⁽³⁶⁾, la cual fue revisada en 2017 (IAP-2017) en lo que respecta al manejo de las NMPI. En la **Tabla 2 del Anexo 1** se muestran las diferencias entre estas dos últimas guías. En definitiva, la ausencia de homogeneidad en estas guías es una fuente de confusión para los clínicos.

1.4. DIAGNÓSTICO

1.4.1. Manifestaciones clínicas

La mayoría de las NQP se diagnostican como hallazgo casual en pruebas de imagen, y la semiología pancreática (ictericia obstructiva, pancreatitis y diabetes mellitus [DM] pancreatopriva) está ausente en la mayor parte de los pacientes. La pancreatitis aguda secundaria a NMPI se explica por la obstrucción del sistema ductal por acúmulos de mucina producidos por el tumor. La alteración de la función endocrina y/o exocrina de esta glándula se debe a un daño estructural secundario a cambios inflamatorios progresivos, o a atrofia derivada de la obstrucción ductal. La compresión extrínseca de la vía biliar por el tumor puede producir obstrucción de la misma condicionando ictericia⁽²⁾.

No obstante, ante el hallazgo de una NQP en pacientes con síntomas inespecíficos, como el dolor abdominal o el síndrome dispéptico, resulta muy difícil evaluar si el quiste es el causante de las manifestaciones clínicas⁽⁴⁾.

Cabe recordar que la información acerca de las NQP proviene sobre todo de estudios retrospectivos de series quirúrgicas, por lo que la prevalencia de los síntomas podría estar sobreestimada por sesgo de selección⁽⁴⁾. En estudios que analizan la evolución de NQP no tratadas, la prevalencia de los síntomas se sitúa entre 17% y 21%⁽³⁷⁻³⁹⁾.

1.4.2. Pruebas de imagen radiológicas no invasivas

La precisión demostrada para especificar el tipo de NQP figura entre el 40% y el 95% para la CPRM, y entre 40% y 81% para la TC⁽⁴⁰⁾. Las guías actuales defienden que la CPRM es la prueba radiológica de elección, ya que es más sensible que la TC para identificar la comunicación de la lesión con el sistema ductal pancreático, la presencia de un nódulo parietal o componente sólido y para identificar lesiones multifocales^(31-34,36,40-42). Además, se ha demostrado que la exposición recurrente a radiaciones ionizantes por la TC incrementa el riesgo de carcinogénesis⁽⁴³⁾.

Las NMPI suelen localizarse en la cabeza y proceso uncinado, siendo multifocales hasta en 10% de los casos. Las MD-NMPI se reconocen por una abrupta dilatación del conducto pancreático principal (CPP, o conducto de Wirsung)^(2,3). Las BD-NMPI se manifiestan como dilataciones de las ramas secundarias del CPP, dando un aspecto “en racimo de uvas” alrededor del mismo⁽²⁾ (**Figura 1, y Figuras 1 y 2 del Anexo 2**).

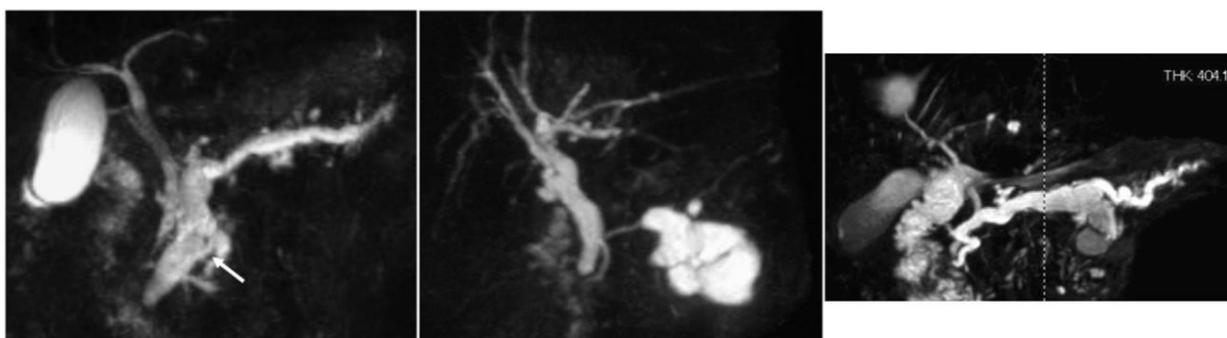


Figura 1. Tipos morfológicos de NMPI⁽³²⁾. Imágenes de CPRM en las que se aprecian las diferencias entre los tipos de NMPI: MD-NMPI (izquierda) con un nódulo parietal (flecha); BD-NMPI (centro), y MT-NMPI (derecha).

Las NQM se localizan sobre todo en el cuerpo o cola del páncreas, y suelen presentarse como quistes uniloculares o lesiones septadas macroquísticas; en ocasiones pueden contener calcificaciones periféricas^(2,3) (**Figura 2, y Figuras 1 y 3 del Anexo 2**).

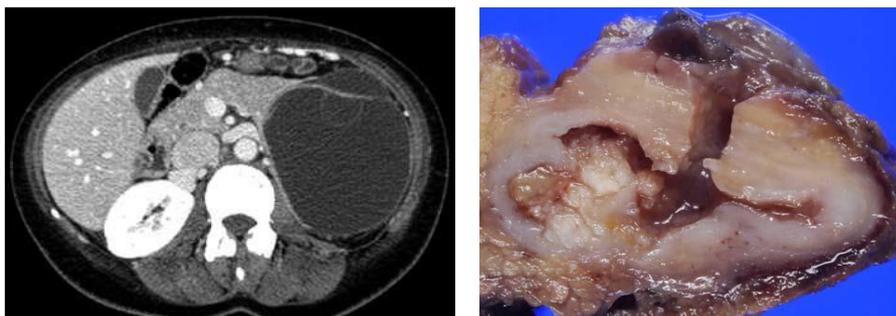


Figura 2. TC de un paciente con una lesión quística en páncreas distal compatible con NQM⁽³⁾. En la TC se aprecia una tumoración quística de paredes finas y contorno ovoideo macroquístico con septos internos lineales o curvilíneos compatible con NQM.

Figura 3. Imagen macroscópica de una NQM⁽²⁷⁾. Se muestra una NQM que presenta un nódulo de morfología papilar que crece en el lumen del quiste.

Respecto al CAS, se distinguen las variantes microquística, macroquística, mixta y sólida. El CAS microquístico adquiere una apariencia multilocular típica “en panal de abeja”; en algunos casos, los septos coalescen en una cicatriz central estrellada, a veces calcificada. La apariencia del CAS macroquístico puede resultar difícil de distinguir de las NQM o BD-NMPI^(3,42,44) (**Figuras 4 y 5, y Figura 1 del Anexo 2**).

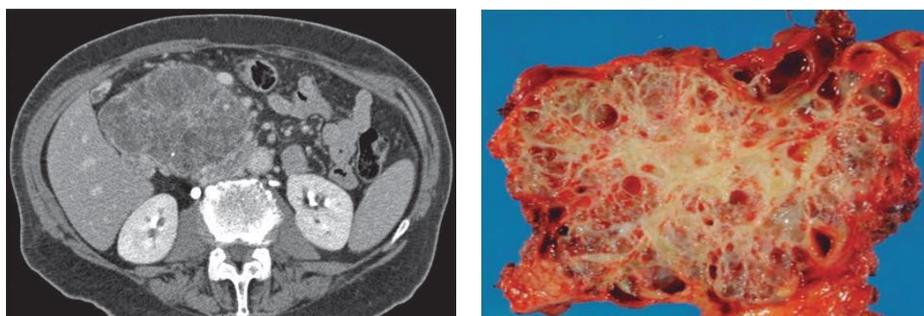


Figura 4. CAS microquístico en una mujer de 78 años con dolor en cuadrante superior derecho⁽⁴⁴⁾ (izquierda). La TC muestra una lesión quística lobulada multiseptada localizada en cabeza pancreática.

Figura 5. Imagen macroscópica de una CAS⁽³⁾ (derecha). Lesión formada por múltiples quistes <2 cm (microquistes) que dan una apariencia típica “en panal de abeja”. Estos microquistes están separados por septos conectivo fibroso que irradian desde el centro en forma de estrella.

Los TSP suelen presentarse como lesiones mixtas heterogéneas, con componente sólido y quístico, si bien es posible su presentación como una masa quística⁽³⁾. Los

TNEPq también se presentan comúnmente como lesiones mixtas sólido-quísticas, y es frecuente el realce tras la introducción de contraste⁽²⁾. Las **Figuras 4 y 5 del Anexo 2** muestran imágenes radiológicas de estas neoplasias.

1.4.3. Ecoendoscopia

La ecoendoscopia (o ultrasonografía endoscópica, USE) se considera una prueba de segunda línea, que complementa a la TC y RM cuando la lesión muestra características clínicas y/o radiológicas sugestivas de malignidad, y que permite obtener líquido del quiste mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Su empleo tiene cabida si un diagnóstico más preciso del quiste va a modificar la actitud terapéutica^(2,4). En la **Tabla 3 del Anexo 1** se adjuntan las indicaciones de USE según las guías al uso.

Esta prueba resulta de utilidad para el diagnóstico diferencial del CAS macroquístico vs. NQM, detectar el compromiso del CPP en NMPI, confirmar la presencia de nódulos parietales y evaluar la degeneración quística de una lesión sólida⁽⁴⁵⁾.

La USE puede complementarse con contrastes intravenosos. Este parece ser el mejor método diagnóstico para distinguir nódulos parietales frente a acúmulos de mucina, con una baja tasa de falsos negativos comparado con otras pruebas de imagen^(46,47). Esto se fundamenta en que los nódulos parietales, al ser estructuras vascularizadas, realzan tras la administración del contraste (**Figuras 6 y 7**). Las guías IAP-2017 y ESG-CTP recomiendan el empleo de esta técnica para valorar la presencia de nódulos parietales^(32,33). Las **Figuras 6 y 7 del Anexo 2** muestran imágenes de nódulos parietales en NQP evaluados mediante USE con contraste.

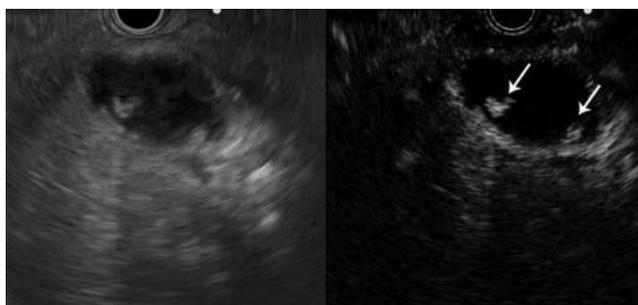


Figura 6. NMPI con componentes internos sólidos hipercaptantes (flecha)⁽⁴⁶⁾. Estos hallazgos son altamente sugestivos de malignidad.



Figura 7. NMPI con componente interno sólido que no realza tras la introducción de contraste (flecha)⁽⁴⁶⁾. Este hallazgo suele ser altamente sugestivo de acúmulos de mucina.

1.4.3.1. Punción-aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia

La punción-aspiración con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF) permite realizar un análisis citológico, bioquímico y de biomarcadores moleculares⁽⁴⁸⁾. Es un procedimiento seguro con una baja tasa de complicaciones⁽⁴⁹⁾. La *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) recomienda la profilaxis antibiótica para la USE-PAAF de NQP, aunque el nivel de evidencia es bajo⁽⁴⁹⁾. En un reciente ensayo clínico, Colán-Hernández *et al.* sugieren que la profilaxis antibiótica no es necesaria en estos casos⁽⁵⁰⁾.

De acuerdo con las recomendaciones de la ESGE, las NQP deben puncionarse con un solo pase de la aguja vaciando completamente el quiste. Cuando la lesión presenta un nódulo parietal o componente sólido, la punción debe dirigirse a este componente de la lesión⁽⁴⁹⁾.

El líquido obtenido en la punción es en ocasiones acelular, lo que impide realizar un análisis citológico. De acuerdo con el meta-análisis de Thornton *et al.*, la sensibilidad y la especificidad de la citología demostrada para distinguir entre NQP mucinosa *vs.* no mucinosa es, respectivamente, de 54% (IC 95%, 49–59) y 93% (IC 95%, 90–93)⁽⁵¹⁾.

Respecto al análisis bioquímico, la cuantificación de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) permite el diagnóstico diferencial de NQP mucinosas *vs.* no mucinosas^(48,51). El punto de corte aceptado por las actuales guías^(32,33) para el diagnóstico de NQP mucinosas se establece en ≥ 192 ng/ml, en base un estudio que solo incluía a 112 pacientes⁽⁵²⁾, corroborado por el meta-análisis mencionado con una sensibilidad y especificidad de 63% (IC 95%, 59%–67%) y 88% (IC 95%, 83%–91%),

respectivamente⁽⁵¹⁾. Una reciente revisión sistemática sugiere que un punto de corte de 20 ng/ml permitiría realizar esta distinción con una sensibilidad de 91% (IC 95%, 88%–94%) y especificidad de 85% (IC 95%, 72%–93%)⁽⁵³⁾.

La determinación de amilasa también resulta de ayuda, ya que un valor elevado sugiere que la lesión conecta con el sistema ductal (es decir, NMPI o pseudoquiste). Un valor <250 U/l descarta con gran fiabilidad el diagnóstico de pseudoquiste⁽⁵⁴⁾.

El análisis del DNA del líquido quístico parece ser un método prometedor en distinguir los distintos tipos de NQP, incluso llegando a distinguir los subtipos de NQP mucinosas (NMPI vs. NQM). Singhi *et al.* declararon, en un estudio prospectivo, que las mutaciones detectadas en KRAS y/o GNAS son altamente sensibles para NMPI y específicas para NQM. En el caso de las mutaciones en KRAS, su prevalencia parece aumentar con el grado de displasia. Además, la combinación de mutaciones de KRAS o GNAS junto a alteraciones en TP53, PIK3CA o PTEN mostró una alta sensibilidad y especificidad para displasia de alto grado o carcinoma invasivo⁽⁵⁵⁾.

1.4.3.2. Desarrollo de nuevos métodos endoscópicos

Con el fin de superar las limitaciones del análisis citológico, durante los últimos años se ha investigado un nuevo método (*endoscopic ultrasound-guided through the needle biopsy*; USE-TTNB) en el que se introducen micropinzas a través de las agujas empleadas en la USE-PAAF, con el fin de obtener tejido de las paredes del quiste y/o su nódulo parietal, para realizar un análisis histopatológico⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, la evidencia recogida es aún inconsistente⁽²⁾.

La endomicroscopía láser confocal (ELC) permite obtener imágenes de la lesión con detalles microscópicos en tiempo real, al introducir una sonda a través de las agujas empleadas en la USE-PAAF. Con este método, se pretende alcanzar un diagnóstico histopatológico *in vivo*⁽⁵⁷⁾. Los resultados obtenidos con esta técnica resultan prometedores, pero se ha descrito una tasa preocupante de complicaciones⁽²⁾.

1.4.4. Biomarcadores séricos

El nivel sérico elevado (>37 U/ml) de antígeno carbohidratado 19-9 (CA19-9) se asocia de forma independiente a mayor riesgo de carcinoma invasivo^(32,33).

1.4.5. Correlación diagnóstica prequirúrgica y postquirúrgica

El diagnóstico de presunción preoperatorio de las NQP es frecuentemente impreciso, esto es, discordante con el diagnóstico histopatológico postquirúrgico, considerado el *gold standard*. Según varios estudios retrospectivos de NQP resecaadas, la precisión del diagnóstico preoperatorio varía entre el 47% y el 78,4%⁽⁵⁸⁻⁶²⁾.

Al diferenciar las NQP en benignas (CAS y otras entidades sin potencial de degeneración) y (pre-)malignas (NMPI, NQM, TSP y TNEPq), esta distinción resulta correcta entre el 73% y 91,5% de los pacientes^(58,59,61). Es decir, un diagnóstico de presunción discordante con el de confirmación, postquirúrgico, no necesariamente implica haber tomado una decisión quirúrgica inadecuada.

En estos estudios también se observa que un número no despreciable de pacientes es derivado a cirugía por lesiones que corresponden a entidades no neoplásicas (*ej.* pseudoquistes, quistes linfoepiteliales...); este número varía entre 1,4% y 9,5%, según estudios⁽⁵⁸⁻⁶²⁾.

1.5. CARACTERÍSTICAS PREDICTORAS DE MALIGNIDAD

En la cirugía de las NQP, idealmente se resecarían las lesiones que hayan desarrollado displasia de alto grado, sin saber en cuánto tiempo progresarían a carcinoma invasivo. Dado que el potencial de malignidad de las NQP mucinosas es heterogéneo, en el estudio preoperatorio deben hallarse factores predictores de malignidad fiables⁽²⁾.

1.5.1. Neoplasia mucinosa papilar intraductal

Para guiar el manejo de las NMPI, las guías IAP^(32,36) distinguen las características predictoras de malignidad en dos grupos: “*worrisome features*” (*WF*) y “*high-risk stigmata*” (*HRS*). Los *WF* son indicación de USE, mientras que los *HRS* constituyen indicación absoluta de resección quirúrgica. En la **Tabla 2 del Anexo 1** se muestran las diferencias entre la guía de 2012 (IAP-2012) y la revisión posterior (IAP-2017).

En un estudio multicéntrico que analiza la influencia de los *WF* y *HRS* de la guía IAP-2012⁽³⁶⁾ en la supervivencia a corto plazo en pacientes no operados, Crippa *et al.* hallaron que los pacientes con *WF* tenían una supervivencia por enfermedad específica a los 5 años de 96%, mientras que esta disminuía a 60% en pacientes con *HRS*⁽³⁷⁾. En

relación a esta guía, Mukewar *et al.* pusieron en evidencia que el riesgo a 5 años de cáncer de páncreas en NMPI con *HRS* es significativamente mayor que en NMPI con *WF* (49,7% vs. 4,1%; $p < 0,001$)⁽³⁸⁾.

1.5.1.1. Dilatación del conducto pancreático principal

En un estudio reciente, Del Chiaro *et al.* analizaron retrospectivamente 796 pacientes consecutivos operados con NMPI confirmadas histopatológicamente. Los autores defienden que la dilatación del CPP es el mejor predictor de malignidad en el análisis histopatológico, tanto en valores ≥ 10 mm como en valores de 5–9,9 mm⁽²⁰⁾. Otra serie quirúrgica de NMPI también argumentó que la dilatación del CPP en 5–9,9 mm es un factor de riesgo de malignidad⁽²²⁾.

Estos estudios refuerzan las recomendaciones de las guías de práctica clínica^(32,33); sin embargo, este valor de corte de ≥ 5 mm debería validarse en estudios prospectivos como un criterio que apoye decisiones quirúrgicas.

Por el contrario, en un estudio retrospectivo que incluye a pacientes operados bajo la sospecha de MD-NMPI o MT-NMPI, Crippa *et al.* estimaron que 19% de ellos fueron sometidos a sobretreatmento. Esta consideración se establece en base al número de pacientes operados por lesiones que en el análisis histopatológico se confirmaron de escaso o nulo potencial maligno, sumado a los pacientes en los que se practicó una resección del páncreas demasiado extensa en relación con el tamaño de la NQP. Los autores sugieren que las lesiones con un diámetro del CPP en 5–9,9 mm, sin otros hallazgos de riesgo, pueden mantenerse bajo seguimiento⁽⁶³⁾.

1.5.1.2. Nódulos parietales

En una reciente revisión sistemática que incluye 70 estudios para un total de 2297 NMPI reseçadas, Marchegiani *et al.* hallaron que la presencia de nódulos parietales tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 62,2% para malignidad en NMPI en el análisis histopatológico. Los resultados del meta-análisis publicado junto a la revisión muestran que el tamaño del nódulo parietal tiene un efecto considerable en predecir un diagnóstico postquirúrgico de NMPI con displasia de alto grado o carcinoma invasivo asociado⁽²¹⁾.

Las guías IAP-2017⁽³²⁾ y ESG-CTP⁽³³⁾ consideran la presencia de nódulos parietales hipercaptantes ≥ 5 mm como hallazgo de alto riesgo y, por tanto, indicación de cirugía, aunque este valor de corte aún no ha sido validado en estudios prospectivos.

1.5.1.3. Tamaño y otras características

El tamaño del quiste es un parámetro que en el pasado ha suscitado la resección quirúrgica de las NQP⁽⁴⁾. Sin embargo, el tamaño del quiste no es *per se* una indicación adecuada para cirugía por su bajo VPP para una histología maligna⁽³²⁾. Dicho esto, el potencial maligno de las NMPI debe estratificarse evaluando de forma conjunta otras características de riesgo. Más aún, según un estudio prospectivo, los pacientes con BD-NMPI de tamaño < 40 mm sin otras características de riesgo podrían mantenerse bajo observación⁽⁶⁴⁾.

Los hallazgos citológicos de la USE-PAAF, los niveles séricos de CA19-9, el ritmo/ratio de crecimiento del quiste y la hipercaptación de las paredes de la lesión en pruebas de imagen con contraste, entre otros, se consideran criterios de riesgo de malignización, por lo que suponen indicación de ampliar el estudio con USE-PAAF o de resección quirúrgica (ver **Tablas 5 y 6 del Anexo 1**).

1.5.2. Neoplasia quística mucinosa

En una revisión sistemática publicada en 2016 que incluye 52 estudios, Nilsson *et al.* concluyeron que las NQM tienen una tasa de malignidad en el análisis histopatológico muy baja cuando el tamaño de la lesión es < 40 mm, la lesión carece de hallazgos de riesgo en las pruebas de imagen (nódulo parietal o CPP dilatado ≥ 6 mm), y los pacientes son asintomáticos⁽⁶⁵⁾.

Dos recientes series de NQM reseçadas han investigado las características asociadas a malignidad en el análisis histopatológico. En el estudio de Postlewait *et al.* que incluye 349 pacientes con NQM reseçadas, los factores asociados a malignidad fueron el sexo masculino, la localización de la lesión en páncreas proximal, el tamaño del quiste, la presencia de un nódulo parietal o componente sólido, y la dilatación del CPP⁽²⁵⁾.

En otra serie de 211 NQM reseçadas de Keane *et al.*, los criterios de riesgo de malignidad observados fueron la pérdida de peso, los niveles elevados de CA19-9

sérico (>37 U/ml), el tamaño del tumor ≥ 40 mm y la presencia de un nódulo parietal o componente sólido⁽²⁶⁾.

1.6. SEGUIMIENTO

Actualmente, se conoce que las NMPI y las NQM precisan de un periodo largo para desarrollar carcinoma invasivo. Por este motivo, los pacientes con diagnóstico de presunción de NMPI o NQM sin características sospechosas de malignidad y asintomáticos, aptos para cirugía, deberían mantenerse bajo observación⁽²⁾.

La mejor modalidad de seguimiento no se ha establecido formalmente y las guías varían sensiblemente en sus recomendaciones (**Tabla 4 del Anexo 1**). La CPRM es la prueba preferida para el seguimiento de las NQP puesto que no emite radiaciones ionizantes y, además, delimita con mayor precisión el sistema ductal pancreático y la presencia de nódulos parietales⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. En el planteamiento del seguimiento, las guías coinciden en que el riesgo de malignidad del quiste y la esperanza de vida y las comorbilidades del paciente deben valorarse de forma conjunta.

Según las guías IAP-2017⁽³²⁾ y ACG⁽³⁴⁾ el tamaño del quiste guía el intervalo de seguimiento. Por el contrario, las guías AGA⁽³¹⁾ y ESG-CTP⁽³³⁾ no tienen en cuenta el tamaño del quiste para los intervalos de seguimiento. En la **Tabla 4 del Anexo 1** se sintetizan los esquemas de seguimiento propuestos por las guías que venimos mencionando.

La guía ESG-CTP⁽³³⁾ recomienda el seguimiento de las NQM <40 mm sin nódulos parietales en pacientes asintomáticos, siguiendo las mismas consideraciones que en las BD-NMPI. Entre tanto, otras guías recomiendan la resección quirúrgica de todas las lesiones con diagnóstico de sospecha de NQM^(31,36).

La mayor controversia respecto al seguimiento de las NQP es que la guía AGA recomienda cesar el seguimiento de quistes que no hayan experimentado cambios significativos después de 5 años de seguimiento⁽³¹⁾. Recientemente, varios trabajos han analizado la evolución de quistes con diagnóstico de presunción de BD-NMPI (**Tabla 2**). El denominador común de estos estudios es que desaconsejan cesar el seguimiento en pacientes con sospecha de BD-NMPI⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Tabla 2. Estudios que investigan la evolución a largo plazo de quistes con diagnóstico de sospecha de BD-NMPI.

Estudio	Diseño y población a estudio	Resultados
Crippa <i>et al.</i> ⁽⁶⁶⁾	Estudio retrospectivo. 144 pacientes con diagnóstico de sospecha de BD-NMPI, sin WF ni HRS, fueron seguidos durante un periodo mediano de 84 meses.	26 pacientes (18%) desarrollaron WF o HRS <i>de novo</i> después de un seguimiento mediano de 71 meses y 77,5 meses desde el diagnóstico inicial, respectivamente.
Pergolini <i>et al.</i> ⁽⁶⁷⁾	Estudio retrospectivo. 577 pacientes con diagnóstico de sospecha de BD-NMPI, entre los cuales 363 fueron seguidos durante >5 años.	81 de los 363 pacientes seguidos durante >5 años fueron operados, confirmándose displasia de alto grado o carcinoma invasivo en 20 pacientes (5,5% sobre 363). En 5 casos, la transformación maligna tuvo lugar más allá de los 10 años de seguimiento.
Oyama <i>et al.</i> ⁽⁶⁸⁾	Estudio prospectivo. 1404 pacientes consecutivos con diagnóstico de sospecha de BD-NMPI.	Durante un seguimiento de 9231 personas-año se confirmaron histológicamente 68 casos de NMPI con displasia de alto grado o carcinoma invasivo. La tasa de incidencia de malignidad a los 5 años es 3,3%, aumentando a 15% a los 15 años.

En línea con estos resultados, Lawrence *et al.* sugieren que las NQP pueden experimentar, tras 5 años de estabilidad inicial, crecimiento y degeneración maligna; además, en estos pacientes, el riesgo de cáncer de páncreas es casi tres veces mayor que en la población general⁽⁶⁹⁾.

No obstante, Pergolini *et al.* también muestran que los quistes que persisten con un tamaño <15 mm por más de 5 años tienen bajo riesgo de malignización; por ello, en este grupo de pacientes la decisión de cesar el seguimiento puede ser adecuada⁽⁶⁷⁾.

En un estudio retrospectivo que incluyó a 1369 pacientes con diagnóstico de presunción de BD-NMPI seguidos durante largo tiempo, la incidencia de dilatación del CPP y de nódulos parietales de nueva aparición se relacionó con el aumento de tamaño de la lesión, mientras que la malignidad final se asoció al tamaño inicial de la lesión. Los autores concluyeron que el seguimiento debería ajustarse según el tamaño inicial del quiste y el ritmo de crecimiento⁽³⁹⁾.

Por el contrario, los CAS son casi siempre tumores benignos e indolentes, rara vez sintomáticos, con ritmo de crecimiento lento y muy bajo riesgo de desarrollar síntomas y degeneración maligna. Por ello, los pacientes asintomáticos con CAS no precisan de seguimiento⁽²⁸⁾. No obstante, si el diagnóstico de CAS es incierto sí será necesario un seguimiento, siguiendo los mismos esquemas que para BD-NMPI⁽³³⁾.

De acuerdo con la guía ESG-CTP⁽³³⁾ y la guía en consenso de la *European Neuroendocrine Tumour Society* (ENETS)⁽⁷⁰⁾, se recomienda el seguimiento de los pacientes asintomáticos con TNEP <20 mm, incluyendo las formas quísticas (TNEPq).

1.7. RESECCIÓN QUIRÚRGICA

1.7.1. Técnicas de resección quirúrgica y morbi-mortalidad asociada a la cirugía

Las guías actuales coinciden en que la resección quirúrgica, como tratamiento de las NQP, debería realizarse por equipos de cirugía con experiencia en centros de alto volumen, tras haber evaluado el caso en un grupo multidisciplinar⁽³¹⁻³⁴⁾.

La técnica estándar para las NQP localizadas en el proceso uncinado o cabeza pancreática es la duodenopancreatectomía cefálica (DPC), mientras que la empleada en lesiones de cuerpo o cola es la pancreatectomía corporocaudal (PCC), con esplenectomía o con preservación esplénica. La pancreatectomía central (PC) es una técnica que preserva una mayor cantidad de parénquima glandular, permitiendo preservar la función pancreática a largo plazo. Esta técnica puede plantearse en el tratamiento de NQP localizadas en el cuello y cuerpo proximal del páncreas^(2,71).

Las resecciones pancreáticas son procedimientos sujetos a una importante morbilidad y a mortalidad no despreciable. En una serie quirúrgica de 851 pacientes consecutivos con NQP resecadas, pese a que la mortalidad postoperatoria fue baja (0,5%), 38% de los pacientes sufrieron complicaciones postoperatorias. La más frecuente fue la fistula pancreática postoperatoria (FPPO), seguida del retraso del vaciamiento gástrico (RVG); las técnicas más asociadas a estas complicaciones fueron la PC y la DPC, respectivamente⁽⁷²⁾.

La FPPO se define por la salida a través del drenaje de cualquier volumen de líquido medible con un nivel de amilasa >3 veces el límite superior de la amilasa sérica normal, asociando repercusión clínica con cambio en el manejo postoperatorio habitual⁽⁷³⁾.

Las resecciones pancreáticas condicionan una depleción de las funciones del páncreas, con secuelas a medio-largo plazo. La DPC se asocia a un 10% de riesgo de DM pancreatopriva y 40% de riesgo de insuficiencia pancreática exocrina (IPE). La PCC implica un 10% de riesgo de DM pancreatopriva y 20% de IPE⁽²⁾; además, la

esplenectomía (asociada en ocasiones a la PCC) aumenta el riesgo de infección grave por microorganismos encapsulados. Por ello, los pacientes esplenectomizados deben vacunarse frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b y virus influenza⁽⁷⁴⁾.

1.7.2. Indicaciones de cirugía

En la toma de decisiones quirúrgicas los hallazgos clínicos y radiológicos permiten estimar el riesgo de carcinoma invasivo, pero no deben ser los únicos aspectos a considerar. La aptitud del paciente para la cirugía se define en base a su edad, esperanza de vida, fragilidad, estado general y comorbilidades, además de su deseo y motivación para someterse a este tratamiento agresivo. La técnica quirúrgica es otro factor a tener en cuenta, ya que la morbi-mortalidad asociada a la resección varía según el procedimiento quirúrgico que se practique^(4,45).

Las recomendaciones sobre la resección quirúrgica de las NQP mucinosas varían en las actuales guías clínicas (**Tabla 5 del Anexo 1**). En lo que respecta a las NQM, las diferencias son notables. Las guías AGA⁽³¹⁾ e IAP-2012⁽³⁶⁾ recomiendan la resección quirúrgica de todas las lesiones con diagnóstico de sospecha de NQM, mientras que la guía ESG-CTP⁽³³⁾ propone unas indicaciones selectivas, recomendando la cirugía en presuntas NQM de diámetro ≥ 40 mm, que contengan un nódulo parietal o componente sólido, o en pacientes en los que la lesión ocasione síntomas (ej. pancreatitis o ictericia).

Dos series de NQM reseçadas y una revisión sistemática, han demostrado la seguridad del manejo conservador en NQM sospeçadas de pequeño tamaño y sin riesgo hallazgos de riesgo en individuos asintomáticos^(25,26,65). El valor de corte de <40 mm para el manejo conservador de las NQM definido por el ESG-CTP⁽³³⁾ no se ha validado en estudios prospectivos. Sin embargo, estos estudios recalcan que en ocasiones resulta difícil distinguir de forma fiable las NQM de los CAS macroquísticos y de las BD-NMPI en el estudio preoperatorio^(25,26,65).

En cuanto a las NMPI, las guías IAP-2017 y ESG-CTP recomiendan, como indicación absoluta, la resección quirúrgica de lesiones con diagnóstico de presunción de MD/MT-NMPI con un diámetro de CPP ≥ 10 mm u otros hallazgos de riesgo; estos

son la ictericia, presencia de nódulo parietal o componente sólido, o citología sugestiva de carcinoma^(32,33). En el caso de la ACG, se recomienda la cirugía en pacientes con sospecha de MD/MT-NMPI con un CPP ≥ 5 mm u otros hallazgos de riesgo⁽³⁴⁾.

La distinción entre MD/MT-NMPI y BD-NMPI tiene implicaciones pronósticas; en el estudio de Crippa *et al.* la supervivencia por enfermedad específica a los 5 años en MD-NMPI mostró ser de 81,2%, frente al 97% de las BD-NMPI⁽³⁷⁾.

La guía AGA considera la dilatación del CPP (≥ 5 mm) criterio insuficiente para indicar cirugía, requiriendo también la presencia de un nódulo parietal o componente sólido, o una citología positiva para malignidad para indicar la resección quirúrgica⁽³¹⁾.

Por otra parte, la toma de decisiones quirúrgicas en BD-NMPI resulta conflictiva y las guías son heterogéneas en sus recomendaciones. Las guías IAP-2017 (*HRS*) y ESG-CTP definen unas indicaciones absolutas de cirugía similares (CPP dilatado ≥ 10 mm, ictericia, nódulo parietal ≥ 5 mm y citología sugestiva de carcinoma), aunque hay diferencias notables en las indicaciones relativas. Por ejemplo, mientras la IAP-2017 considera un tamaño ≥ 30 como *WF*, el valor de corte definido por el ESG-CTP como indicación relativa de cirugía es ≥ 40 mm^(32,33).

La resección quirúrgica en pacientes con CAS solo debería plantearse en una minoría de los pacientes: en aquellos en los que no se puede alcanzar un diagnóstico certero tras haber completado el estudio preoperatorio, en los pacientes en los que el quiste condicione síntomas relacionados con la compresión de órganos adyacentes o, de forma extraordinaria, en casos en los que se sospeche transformación maligna^(28,33,44). De acuerdo con el estudio de Jais *et al.*, la imposibilidad de alcanzar un diagnóstico preoperatorio preciso es la indicación de cirugía más frecuente⁽²⁸⁾.

Actualmente, existe consenso en cuanto al manejo de los TSP, y se recomienda la resección quirúrgica en todos pacientes con sospecha de esta neoplasia que sean aptos para la cirugía^(33,34).

Las indicaciones de resección quirúrgica para los TNEPq son, según las guías ESG-CTP⁽³³⁾ y ENETS⁽⁷⁰⁾, el incremento de la lesión >5 mm por año o TNEPq >20 mm; igualmente, el tumor deberá ser resecado si exhibe signos de comportamiento maligno.

1.8. VALIDACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Como venimos diciendo, las guías de práctica clínica definen unas características de riesgo para seleccionar a aquellos pacientes con riesgo de cáncer de páncreas que se vayan a beneficiar de una resección quirúrgica. Una serie que compara las guías IAP-2012⁽³⁶⁾ y AGA⁽³¹⁾ en su eficacia para predecir displasia de alto grado o carcinoma invasivo en NQP reseçadas, sugiere que las recomendaciones de la IAP-2012 llevan a un mayor número de resecciones quirúrgicas de lesiones benignas, pero menor probabilidad de mantener lesiones malignas bajo observación⁽⁷⁵⁾.

Siguiendo esta línea, otros estudios demuestran que siguiendo las recomendaciones de la guía AGA⁽³¹⁾ menos pacientes con NQP serían sometidos a resección quirúrgicas innecesarias, pero se optaría por una actitud expectante en 12%–38% de los pacientes con NQP malignas^(61,76,77); por el contrario, aplicando estrictamente la guía IAP-2012⁽³⁶⁾, el número de NQP malignas no tratadas disminuiría a 0%–17%^(61,76).

En el caso de las NMPI, de aplicarse de forma estricta las recomendaciones de la guía AGA⁽³¹⁾, se mantendría una actitud expectante en 12–45% de los pacientes con lesiones malignas^(61,77).

Un reciente meta-análisis que incluye 19 estudios con un total de 3382 pacientes analiza el valor de la guía IAP-2012⁽³⁶⁾ para predecir malignidad. En el estudio, los autores obtuvieron una sensibilidad de 67% (IC 95%, 64%–70%) y especificidad de 64% (IC 95%, 62%–66%)⁽⁷⁸⁾.

1.9. SEGUIMIENTO POSTQUIRÚRGICO

En pacientes sometidos a cirugía por NMPI, el seguimiento debe mantenerse mientras el paciente sea apto y esté de acuerdo en someterse a una nueva cirugía⁽³³⁾. Un estudio prospectivo de 366 pacientes sometidos a cirugía por NMPI revela que estas neoplasias recurren en el 10,7% de los pacientes, siendo mayor en aquellos pacientes con NMPI con carcinoma invasivo asociado (33,8%)⁽⁷⁹⁾. Por otra parte, un estudio retrospectivo mostró que la tasa de recurrencia a los 5 años en MD-NMPI reseçadas fue de 19%, estimándose una tasa de recurrencia a los 10 años del 25%; además, en las MD-NMPI con carcinoma invasivo asociado la tasa de recurrencia ascendió a 41%⁽²⁴⁾.

Mientras tanto, en una revisión sistemática Nilsson *et al.* mostraron que no existe riesgo de recurrencia en las NQM sin carcinoma asociado resecaadas⁽⁶⁵⁾. Dicho de otro modo, los pacientes con NQM resecaadas con displasia de bajo o alto grado no precisan seguimiento tras la resección. No así los pacientes con NQM con carcinoma invasivo asociado resecaadas, ya que estos pacientes tienen un riesgo de recurrencia de 25%⁽²⁵⁾. Estos pacientes deben mantenerse bajo seguimiento siguiendo las mismas premisas que los pacientes con ADP tras pancreatocotomía^(33,36).

El paradigma en los CAS es completamente diferente. Jais *et al.* declararon que la mortalidad asociada a la enfermedad es 0,1%, inferior a la mortalidad postoperatoria en los pacientes de este estudio que fueron operados (0,6%)⁽²⁸⁾. Por ello, el seguimiento tras una resección quirúrgica completa de la lesión resulta innecesario.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos de este trabajo son:

- Describir la correlación entre el diagnóstico de presunción prequirúrgico y el diagnóstico histopatológico postquirúrgico en los pacientes con NQP resecaadas en el Hospital Universitario de Basurto.
- Evaluar la adecuación de las decisiones quirúrgicas a las recomendaciones de las guías de práctica clínica al uso.
- Analizar la influencia de los hallazgos de riesgo sobre la histología final en las NQP resecaadas.
- Analizar la morbi-mortalidad asociada a la resección quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía por NQP.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio es de tipo observacional y retrospectivo, unicéntrico, dirigido a pacientes con NQP operadas en el Hospital Universitario de Basurto (HUB) entre enero de 2005 y diciembre de 2020.

La localización de los pacientes ha sido facilitada por Facultativas Especialistas de Área de los servicios de Anatomía Patológica (Dras. Nagore Arbide y M^a Esther Pereda) y Cirugía General y del Aparato Digestivo – Sección de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática (Dra. Pilar Gómez) del HUB, a partir de los pacientes recogidos por los servicios mencionados; siguiendo estas premisas, se contó inicialmente con 44 pacientes.

Con la localización de estos pacientes, se revisó retrospectivamente su historia clínica con de la información presente en informes y evolutivos grabados en la plataforma digital *Osabide Global*, generando una base de datos en la que se incluyeron detalles de carácter demográfico, clínico, analítico, radiológico y quirúrgico, previos y posteriores a la cirugía. Los datos de los pacientes se han recogido en formato electrónico utilizando el programa Microsoft[®] Excel[®] 365. Posteriormente, los datos se han exportado al programa estadístico IBM[®] SPSS[®] Statistics 26, empleado para el posterior análisis estadístico.

Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener recogido un diagnóstico de presunción previo a la cirugía y el diagnóstico histopatológico final, además de los informes y/o imágenes correspondientes a las exploraciones complementarias solicitadas durante el proceso diagnóstico.

Los criterios de exclusión aplicados son los siguientes, con el número correspondiente de pacientes apartados del estudio:

- Diagnóstico diferente a NQP: 1 paciente, con diagnóstico de quiste hepático.
- Concomitancia de >1 neoplasia pancreática en la pieza resecada, relacionadas con una enfermedad neoplásica familiar: 1 paciente. Se consideró que la coexistencia de una neoplasia sólida (TNEP) y una NQP (CAS) en un paciente con enfermedad de Von Hippel–Lindau actúa como factor confusión para analizar el manejo habitual de las NQP.
- NQP en las que no se realizó resección quirúrgica: 2 pacientes.
- Ausencia de un proceso diagnóstico preoperatorio: 1 paciente, en el que la NQP resecada se halló durante el curso de una cirugía indicada por otro motivo.
- Información clínica incompleta en soporte electrónico: 6 pacientes.

Con todo esto, el número final de pacientes incluidos en el estudio es de 33.

3.2. VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables de filiación recogidas han sido la edad al instante de la cirugía y el sexo del paciente. Se ha considerado que el modo de diagnóstico inicial pudo ser un hallazgo casual o por síntomas secundarios a la lesión. También se han registrado las manifestaciones clínicas atribuidas a la NQP, en cualquier momento de evolución de la lesión.

Se han recogido las exploraciones complementarias solicitadas en el diagnóstico de la NQP: ecografía, TC, RM/CPRM, USE y USE-PAAF; además, se ha tenido en cuenta cuál fue la primera prueba diagnóstica en la que se halló la lesión.

Las características morfológicas del quiste se han recogido de las imágenes e informes de las pruebas diagnósticas. En primer lugar, si la lesión era unifocal o multifocal; en caso de lesiones multifocales, el resto de las características hacen referencia a lesión de mayor tamaño y/o que fue objeto de estudio preoperatorio y cirugía. Otras variables recogidas: la localización del quiste, distinción entre uni- o multilocular, tamaño de la lesión (en mm), diámetro del CPP, hipercaptación al contraste en pruebas de imagen, y nódulo parietal o componente sólido. El diámetro del CPP se ha documentado de forma continua (en mm), y ordinal (rangos: <5 mm, 5-9 mm y ≥ 10 mm).

Se han recogido también las determinaciones de los marcadores bioquímicos séricos y en el líquido quístico. Los niveles séricos de CA19-9 se expresan de forma continua en las unidades de referencia (U/ml) y ordinal (rangos: ≤ 37 U/ml y >37 U/ml). Los marcadores bioquímicos recogidos en el análisis del líquido quístico son la amilasa y el CEA; este último se expresa de forma continua en las unidades de referencia (ng/ml), y ordinal (rangos: <192 ng/ml y ≥ 192 ng/ml).

El tiempo de seguimiento preoperatorio se ha definido como el rango desde la fecha del hallazgo inicial de la lesión hasta fecha de la última prueba complementaria solicitada.

El diagnóstico de presunción se registró en base al juicio diagnóstico emitido por los especialistas, o enunciado en el Comité de Tumores del HUB. En caso de no especificarse un diagnóstico, se ha registrado como “LQP inespecífica”, “benigna” o “sospechosa de malignidad” según lo enunciado en el juicio clínico.

También se recoge el diagnóstico definitivo, en base al análisis histopatológico de la lesión reseçada. El grado de displasia se ha establecido de acuerdo con los criterios de la última clasificación de la OMS (displasia de bajo grado y alto grado; en el grupo de “displasia de bajo grado” se incluyen los casos informados como displasia de grado moderado)⁽¹³⁾. Con ello, distinguimos lesiones 1) benignas: entidades sin potencial de degeneración maligna, entre ellas, CAS, 2) premalignas: NQP mucinosas (NQM y NMPI) con displasia de bajo grado, y 3) malignas: NQP mucinosas (NQM y NMPI) con displasia de alto grado o carcinoma invasivo asociado, ADP, TNEPq y TSP. Los casos de NMPI de conducto principal (MD-NMPI) y de tipo mixto (MT-NMPI) se han considerado como una misma entidad.

La indicación de cirugía se ha recogido de acuerdo con lo especificado en la historia clínica o, en caso de estar presente, con lo ratificado por el Comité de Tumores del HUB. También se recogió la fecha de la cirugía (distinguiendo 2 periodos: 2005–2012 y 2013–2020) y la técnica de resección empleada.

Se han registrado también las complicaciones derivadas de la cirugía, diferenciando las complicaciones postoperatorias (acaecidas en los primeros 30 días tras la cirugía, incluyendo la mortalidad postoperatoria), además de las complicaciones diferidas (más allá de este periodo). Las secuelas derivadas de la pérdida de las funciones del páncreas se detallan como DM pancreatopriva (referida así en la historia clínica del paciente) y como tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas >6 meses.

Por último, se han tomado datos sobre el seguimiento tras la cirugía: tiempo de seguimiento (límite: marzo de 2021) y motivo del fin del seguimiento, además de las pruebas solicitadas durante el seguimiento (ecografía, TC, RM o USE).

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha empleado el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics 26 para la evaluación de los datos. En el análisis, se ha asumido el nivel de significación estadística con un valor $p < 0,05$. Los datos de las variables categóricas se han descrito mediante recuento (n) y porcentajes (%). Para describir las variables cualitativas, se han utilizado la mediana y el rango intercuartílico (RIC), o la media \pm desviación estándar (DE), según la distribución de los valores de la variable.

El análisis de la asociación entre variables categóricas se ha realizado empleando la prueba de Chi cuadrada (χ^2) de Pearson y la prueba exacta de Fisher en los casos en los que no se han dado las condiciones para aplicar la prueba anterior (esto es, cuando se han esperado recuentos ≤ 5 en $>20\%$ de las casillas de las tablas de contingencia). La magnitud de la asociación entre variables se ha calculado con la V de Cramer y razón de desventaja u *odds ratio* (OR).

El análisis de las variables cuantitativas entre dos grupos se ha realizado mediante la prueba *t* de Student para datos paramétricos, puesto que las variables cualitativas en las que se ha realizado un análisis correlacional siguen una distribución normal.

3.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda de material bibliográfico fue realizada por el autor del trabajo través de la plataforma de búsqueda *PubMed* en octubre de 2020, con la revisión del tutor del trabajo, el Dr. Ángel Calderón, que también ha facilitado algunas publicaciones posteriores a la búsqueda inicial.

Con el fin de utilizar términos adecuados para la elaboración de una búsqueda acotada, se ha empleado una combinación de términos MeSH de búsqueda y varios subíndices correspondientes. Se restringieron los términos MeSH como tema principal. Con el siguiente cajón de búsqueda y operadores booleanos, se obtuvieron 484 resultados.

("Pancreatic Cyst/diagnosis"[Mesh] OR "Pancreatic Cyst/diagnostic imaging"[Mesh]) AND ("Pancreatic Cyst/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Cyst/surgery"[Mesh] OR "Pancreatic Cyst/therapy"[Mesh]) AND (("Pancreatic Neoplasms/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Pancreatic Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp]) AND ("Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh:NoExp] OR "Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh:NoExp])).

Posteriormente, se establecieron los siguientes límites para depurar la búsqueda bibliográfica: “*Full text*”, “*Guideline*”, “*Meta-Analysis*”, “*Randomized Controlled Trial*”, “*Review*”, “*Systematic Review*”, “*Humans*”, “*from 2015–2020*”. Con ello, los resultados obtenidos se redujeron a 51; también se han rescatado publicaciones presentes en las referencias de los resultados obtenidos. Se ha tenido en cuenta el factor

de impacto de las revistas de las que provienen los artículos seleccionados, de acuerdo con la plataforma *Journal Citation Reports*.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha realizado cumpliendo los principios enunciados en el articulado de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Igualmente, cumple con lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y en la Orden SSI/81/2017, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos.

Dado que este es un estudio retrospectivo en el que no se entrevista a los pacientes, no se ha solicitado el consentimiento informado. Se ha establecido un procedimiento de disociación de los datos personales y asistenciales mediante una numeración ordinal. Este estudio ha sido aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUB (**Anexo 3**).

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación del estudio por organismos públicos o privados.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

La población estudiada comprende a 33 pacientes, mayoritariamente mujeres (84,8%), con una mediana de 66 años (RIC 56,5–71,5) al instante de la cirugía. Las NQP resecaadas más frecuentes han sido el CAS (n=15; 45,4%), seguido de la NQM (n=8; 24,2%) y la NMPI (n=6; 18,2%). Las características de los pacientes incluidos en el estudio se desarrollan en la **Tabla 6 del Anexo 1**.

4.1.1. Presentación clínica y diagnóstico

La mayoría de las NQP resecaadas se hallaron de forma casual (63,3%), en pruebas solicitadas en ausencia de síntomas secundarios a las NQP (**Figura 8**), siendo la TC es la prueba más frecuente en detectar inicialmente los quistes (66,7%). Más de la mitad de los pacientes (53,3%) se mantuvieron asintomáticos durante la evolución de

la enfermedad (**Figura 8**); los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal (36,7%), la distensión abdominal y la ictericia por obstrucción de la vía biliar (ambos 10%). No se registraron casos de pancreatitis aguda o DM pancreatopriva, secundarios a las NQP.

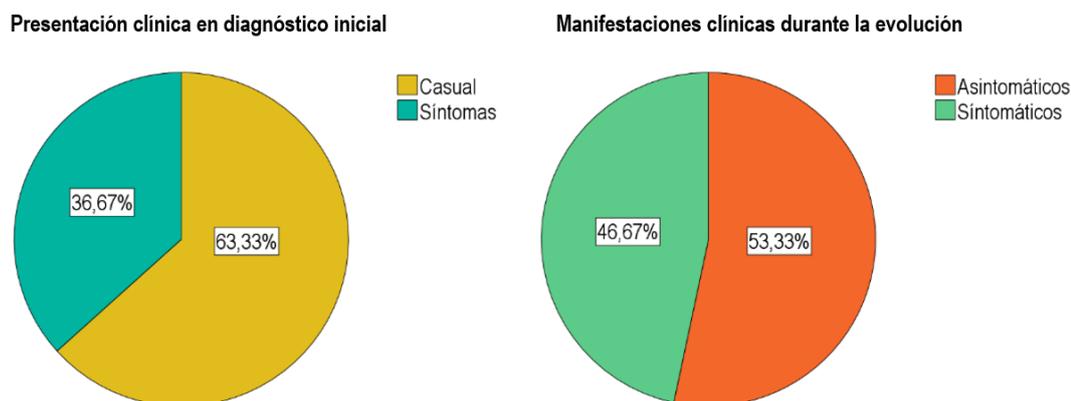


Figura 8. Presentación clínica de los pacientes estudiados. En el gráfico de la izquierda se muestra el modo de diagnóstico inicial de las NQP; en el gráfico de la derecha se muestra cuántos pacientes desarrollaron síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La TC ha resultado ser la prueba más empleada en el diagnóstico preoperatorio de las NQP (97%; n=32), y el número de pacientes en el que las lesiones fueron evaluadas mediante RM o CPRM es sustancialmente menor (69,7%; n=23). La USE se ha empleado en el 93,9% de los casos (n=31), con USE-PAAF en 71% de los pacientes en los que se realizó USE (n=22).

El tiempo de seguimiento preoperatorio (desde la primera prueba en la que se detectó la lesión hasta la última solicitada) es extremadamente variable (mediana 5 meses, rango 0–182). 17 pacientes fueron seguidos durante un periodo inferior a 6 meses.

4.1.2. Características de las NQP

De acuerdo con el estudio preoperatorio, la mayoría de las NQP eran unifocales (78,8%). La localización más frecuente de estas lesiones ha sido el páncreas distal (cuerpo o cola; 72,7%; n=24). El tamaño mediano de las NQP, en la última prueba solicitada antes de la cirugía, fue de 40 mm (RIC 27,5–59,5).

En 12,1% (n=4) de los pacientes se observó dilatación del CPP en las pruebas solicitadas, en 3 casos con un diámetro 5–9 mm (9,1%), y en 1 caso ≥ 10 mm (3%). El 21,2% (n=7) de las NQP resecadas presentaron nódulos sólidos o componente sólido detectado mediante pruebas diagnósticas.

En todos los pacientes en los que se ha realizado USE-PAAF (n=22), se ha llevado a cabo un análisis citológico del material obtenido. En 5 casos la muestra resultó ser acelular, luego, no apta para este tipo de análisis. En 14 casos se observó celularidad benigna, y en 3 casos se observaron cambios displásicos de bajo grado.

El análisis bioquímico del líquido quístico se ha realizado en 15 pacientes. La sensibilidad de un valor de corte de CEA ≥ 192 ng/ml para el diagnóstico de NQP mucinosa ha sido de 37,5%, con una especificidad de 71,4%. Al disminuir este valor a 20 ng/ml, la sensibilidad se duplica (75%) mientras que la especificidad no se modifica.

4.2. DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN PREQUIRÚRGICO VERSUS DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO POSTQUIRÚRGICO

En los pacientes estudiados, el tipo de NQP sospechado más frecuentemente ha sido la NQM (36,4%; n=12), seguida del CAS (27,3%; n=9). 7 pacientes (21,2%) fueron sometidos a cirugía con un diagnóstico de presunción de NMPI (n=5 MD/MT-NMPI; n=2 BD-NMPI). En 4 pacientes (12,1%) no se pudo alcanzar un diagnóstico preoperatorio preciso, si bien en 2 de ellos se sospechaba degeneración maligna.

De acuerdo con el diagnóstico definitivo (histopatológico), la NQP más frecuente ha sido el CAS (45,4%; n=15), con predominio de la variante microquística (n=10). En 2 pacientes con CAS resecados, se han hallado en la pieza resecada focos de PanIN de bajo grado. Las siguientes NQP más frecuentes han sido la NQM (n=8; 24,2%), con 1 caso con displasia de alto grado, y la NMPI (n=6; 18,2%), confirmándose malignidad en 2 de ellas. Los quistes resecados menos frecuentes han sido, con 1 paciente por cada entidad mencionada: TSP, ADP, quiste escamoide y neoplasia mixta serosa-neuroendocrina. La **Tabla 3** muestra la información detallada del diagnóstico sospechado y el diagnóstico confirmado tras la cirugía.

Tabla 3. Análisis de la correlación entre la presunción diagnóstica y el diagnóstico histopatológico. En las columnas se representa el diagnóstico de presunción, y en las filas el diagnóstico final obtenido en el análisis histopatológico. Se han especificado los casos en los que se hallase PanIN en la pieza de resección. Se resaltan (n) los casos en los que el diagnóstico de presunción e histopatológico son concordantes.

Diagnóstico histopatológico (postquirúrgico)	Diagnóstico de presunción (prequirúrgico)						
	MD/MT-NMPI	BD-NMPI	NQM	CAS	Pseudo quiste	LQP indef. benigna	LQP indef. maligna
MD/MT-NMPI	<u>3</u> <u>1</u>						
BD-NMPI		<u>1</u>					1
NQM			<u>6</u> <u>1</u>		1		
CAS				<u>8</u> <u>1</u>			1
ADP			1				
TSP						1	
Neo mixta serosa-NE						1	
Quiste escamoide			1				

MD/MT-NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal de conducto principal o de tipo mixto; BD-NMPI: NMPI de rama secundaria; NQM: neoplasia quística mucinosa; CAS: cistoadenoma seroso; LQP: lesión quística pancreática; ADP: adenocarcinoma ductal pancreático; TSP: tumor sólido pseudopapilar; Neo mixta serosa-NE; neoplasia mixta serosa–neuroendocrina; PanIN: neoplasia intraepitelial pancreática; Displasia BG: displasia de bajo grado; Displasia AG: displasia de alto grado; Ca inv: carcinoma invasivo

El diagnóstico de presunción ha sido preciso en 63,6% de los pacientes (n=21), correspondiéndose en estos casos con el diagnóstico alcanzado en el análisis histopatológico de la lesión reseçada. No se observan diferencias significativas en la correlación diagnóstica entre periodos (2005–12: 77,8%; 2013–20: 58,3%; $p=0,429$).

La precisión diagnóstica para NQP mucinosas (85,7%) ha sido mayor que para el resto de NQP (47,4%) ($p=0,024$); en cuanto a las distintas entidades, esta correlación ha sido máxima para las NQM (87,5%), superando a las NMPI (83,3%) y los CAS (60%). Sin

embargo, las diferencias en la precisión del diagnóstico de NQP de tipo mucinoso y CAS no han sido estadísticamente significativas ($p=0,215$).

La distinción entre lesiones benignas y lesiones con potencial de degeneración maligna ha sido correcta en 69,7% de los pacientes ($n=23$). Esta adecuación del diagnóstico no difiere entre los pacientes a los que se solicitó RM (69,6%) y los pacientes a los que no se solicitó esta prueba radiológica (70%) ($p=1,000$).

En 12 pacientes el diagnóstico de presunción fue de NQM, el cual fue acertado en 7 de estos casos (58,3%). En 4 de estos pacientes el diagnóstico final fueron lesiones benignas (3 CAS macroquísticos y 1 quiste escamoide), y en 1 paciente el diagnóstico confirmado histopatológicamente fue de ADP. Por último, en 1 paciente operado bajo la sospecha de pseudoquiste, el diagnóstico final fue de NQM.

7 pacientes fueron sometidos a cirugía bajo la sospecha de NMPI, con un diagnóstico correcto en 5 de ellos (71,4%). Los 2 casos en los que el diagnóstico histopatológico no es concordante corresponden a CAS de tipo macroquístico. En 1 paciente no se pudo alcanzar un diagnóstico definitivo, pero fue operado ante la sospecha de una lesión maligna, confirmándose en el análisis histopatológico una NMPI.

9 pacientes fueron operados ante la sospecha de CAS, diagnóstico que fue acertado en todos ellos, confirmándose CAS microquístico. Otro paciente cuyo diagnóstico final fue de CAS microquístico, fue operado sin alcanzar un diagnóstico prequirúrgico. Los 5 pacientes en los que el análisis de la pieza resecada confirmó CAS macroquístico fueron operados con un diagnóstico de sospecha de NQP mucinosas.

4.3. INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA Y ADHESIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La indicación de cirugía se encontraba explícita en 27 de los 33 pacientes reunidos en el estudio (ver **Tabla 6 del Anexo 1**). En la **Tabla 7 del Anexo 1** se sintetizan las características de los pacientes, junto a la indicación referida y el diagnóstico de sospecha y el de confirmación tras la cirugía.

A modo general, la indicación de cirugía más frecuente ($n=8$) ha sido el propio hecho de obtener un diagnóstico de presunción de NQP mucinosa: 5 con sospecha de NQM, 2 con sospecha de MD/MT-NMPI y 1 con sospecha de BD-NMPI.

Los hallazgos de riesgo definidos por las guías han sido la indicación de cirugía en 5 pacientes. En el caso de los pacientes con sospecha de NMPI, 2 representan a los *WF*, y 1 caso a los *HRS* (dilatación CPP ≥ 10 mm + nódulo parietal). Los hallazgos de riesgo que llevaron a una actuación quirúrgica en pacientes con sospecha de NQM fueron la presencia de nódulos parietales o componente sólido, y un tamaño ≥ 55 mm (n=2).

El tamaño de la lesión ha guiado la resección quirúrgica en 5 pacientes: en 3 casos por el crecimiento del quiste, y en 2 por el gran tamaño de la lesión al diagnóstico inicial (56 y 82 mm, respectivamente).

Las manifestaciones clínicas han sido la indicación de resección en 4 individuos (uno por paciente): *a*) hemorragia intraquística (sospecha de pseudoquiste), *b*) hemorragia digestiva varicosa en un paciente en el que una lesión no caracterizada comprimía la vena esplénica condicionando circulación colateral, *c*) dolor abdominal persistente con sospecha de CAS, *d*) dolor abdominal e ictericia con sospecha de un CAS.

Con el fin de analizar la adhesión de las indicaciones de cirugía a las recientes guías de práctica clínica, se ha observado qué pacientes presentaban los siguientes hallazgos de riesgo: “*worrisome features*” (*WF*) y “*high-risk stigmata*” (*HRS*) de la guía IAP-2017⁽³²⁾, y las indicaciones relativas (“*relative indications*”, *RI*) y absolutas (“*absolute indications*”, *AI*) de cirugía definidos por la guía ESG-CTP⁽³³⁾ (**Tabla 4**).

Tabla 4. Comparación de los hallazgos de riesgo definidos por las guías IAP-2017 y ESG-CTP-2018, en relación al diagnóstico histopatológico postquirúrgico.

Definido en el estudio preoperatorio		Evaluado en análisis histopatológico			
n=33 pacientes		Total	NQP malignas (n=6)	NQP no malignas (n=27)	P valor (*)
IAP “<i>worrisome features</i>”	(+)	30 (90,9%)	4	26	0,078
	(-)	3 (9,1%)	2	1	
IAP “<i>high-risk stigmata</i>”	(+)	9 (27,3%)	5	4	0,003
	(-)	24 (72,7%)	1	23	
ESG-CTP indicaciones relativas	(+)	23 (69,7%)	4	19	1,000
	(-)	10 (30,3%)	2	8	
ESG-CTP indicaciones absolutas	(+)	9 (27,3%)	5	4	0,003
	(-)	24 (72,7%)	1	23	

(*)La asociación entre los criterios definidos por las guías de práctica clínica y la presencia de displasia de alto grado o carcinoma invasivo en el análisis histopatológico se ha analizado empleando la prueba exacta de Fisher.

En cuanto a los criterios de la guía IAP-2017, 90,9% de los pacientes presentan algún *WF*, y 27,3% presentan algún *HRS*. Respecto a las indicaciones de la guía ESG-CTP, 69,7% cumplen con alguna de las *RI*, y 27,3% cumplen alguna de las *AI*.

En el análisis correlacional entre la presencia de estos hallazgos de riesgo y el diagnóstico histopatológicamente confirmado de NQP maligna (displasia de alto grado o carcinoma invasivo), se ha hallado una asociación positiva tanto en el caso de los *HRS* (IAP-2017) como en las *AI* (ESG-CTP) ($p=0,003$ para ambos criterios).

También se han calculado los parámetros de validez de estos criterios para identificar pacientes con NQP malignas; se muestran a continuación la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de cada uno de estos criterios.

- *Worrisome features* (IAP): S 66,7%, E 3,7%, VPP 13,3% y VPN 33,3%.
- *High-risk stigmata* (IAP): S 83,3%, E 85,2%, VPP 55,5% y VPN 95,8%.
- *Relative indications* (ESG-CTP): S 66,7%, E 29,6%, VPP 17,4% y VPN 80%
- *Absolute indications* (ESG-CTP): S 83,3%, E 85,2%, VPP 55,5% y VPN 95,8%; los mismos pacientes que presentaban algún *HRS* cumplen con alguna de las *AI*.

4.4. CARACTERÍSTICAS PREDICTORAS DE MALIGNIDAD

Se ha realizado un análisis comparativo entre las NQP consideradas malignas en el análisis histopatológico y las NQP no malignas; además, se ha tratado de demostrar si alguna de las características clínicas y/o radiológicas principales se asociaba a mayor riesgo de malignidad en el diagnóstico final postquirúrgico (**Tabla 5**).

No se han observado diferencias en la distribución del sexo, la edad, ni la presencia de síntomas (especificando también en el caso de ictericia) entre las NQP malignas y no malignas. Tampoco ha habido diferencias significativas entre los dos grupos respecto a la presentación de los siguientes hallazgos de riesgo: tamaño ≥ 40 mm, CPP ≥ 5 mm y CA19-9 sérico >37 U/ml.

La presencia de nódulos parietales o componentes sólidos ha sido el único factor asociado a malignidad confirmada histopatológicamente ($p=0,011$), con una fuerza de asociación moderada (V de Cramer=0,524). La presencia de este hallazgo actúa como factor de riesgo de malignidad (OR 16,0 [IC 95%, 2,0–127,92]), con un VPP de 57,1%.

Tabla 5. Características principales de los pacientes, agrupadas según la histología final.

n=33 pacientes		Total	NQP malignas (n=6)	NQP no malignas (n=27)	P valor (*)
Sexo; n (%)	Femenino	28 (84,8%)	4	24	0,216
	Masculino	5 (15,2%)	2	3	
Edad; media (± DE)		64 años (± 15,60)	63,00 años (± 15,19)	64,22 años (± 10,99)	0,820
Edad; n (%)	>65 a	18 (54,5%)	4	14	0,665
	≤65 a	15 (45,5%)	2	13	
Síntomas; n (%) n=30	(+)	14 (46,7%)	3	11	1,000
	(-)	16 (53,3%)	3	13	
Ictericia; n (%) n=30	(+)	3 (10%)	1	2	0,501
	(-)	27 (90%)	5	22	
Tamaño; media (± DE)		44,09 mm (± 21,78)	45,67 mm (± 30,98)	43,74 mm (± 19,98)	0,848
Tamaño ≥40 mm; n (%)	(+)	18 (54,5%)	4	14	0,665
	(-)	15 (45,5%)	2	13	
Nódulo o componente sólido; n (%)	(+)	7 (21,2%)	4	3	0,011
	(-)	26 (78,8%)	2	24	
Diámetro CPP; n (%)	≥5 mm	4 (12,1%)	1	3	1,000
	<5 mm	29 (87,9%)	5	24	
CA19-9 sérico; n (%) n=26	>37 U/ml	7 (26,9%)	2	5	1,000
	≤37 U/ml	19 (73,1%)	4	15	

(*)El P valor se ha obtenido en variables categóricas en base a la prueba exacta de Fisher, y en base a la prueba t de Student en las variables cualitativas.

4.5. CIRUGÍA DEL PÁNCREAS Y COMPLICACIONES

La técnica de resección más empleada ha sido la PCC (n=24; 72,7%), asociando esplenectomía en la mayoría de los casos (n=17). La DPC ha sido la segunda técnica quirúrgica más recurrida (n=6; 18,2%). Algunos pacientes han sido candidatos a cirugías menos agresivas como la resección del proceso uncinado y la PC (n=1 cada), y en 1 paciente fue necesario realizar una pancreatectomía total.

36,4% de los pacientes del estudio padecieron alguna complicación postoperatoria, siendo las más frecuentes el RVG (21,2%), la FPPO y la infección intraabdominal (ambas 15,1%). Otras complicaciones menos frecuentes han sido la hemorragia intraabdominal (6,1%) y pancreatitis del muñón (3%), entre otras (ver **Tabla 6 del Anexo 1**). 1 paciente falleció en el periodo postoperatorio por complicaciones derivadas de la cirugía, habiéndose realizado PCC con esplenectomía.

29,2% de los pacientes en los que se realizó PCC sufrieron alguna complicación postoperatoria, siendo más frecuentes cuando se asoció esplenectomía (35,3%) que en la variante con preservación esplénica (14,3%). Igualmente, estos eventos adversos fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a DPC (83,3%) ($p=0,026$).

Al comparar las complicaciones postoperatorias más frecuentes en la DPC y la PCC, se ha observado que el RVG fue más frecuente en la primera ($p=0,001$) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Comparación de las principales complicaciones postquirúrgicas y secuelas derivadas de la cirugía de acuerdo con las técnicas de resección más empleadas.

	FPPO	RVG	Infección intraabdominal	TSEP >6 meses (*)	DM pancreatopriva (*)
DPC	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	3/6 (50%)
PCC	4/24 (16,7%)	2/24 (8,3%)	4/24 (16,7%)	4/23 (17,4%)	4/23 (17,4%)
Total	5/30 (16,7%)	7/30 (23,3%)	5/30 (16,7%)	9/29 (31,0%)	7/29 (24,1%)
P valor (†)	1,000	0,001	1,000	0,005	0,131

(*)En el análisis de las secuelas de la cirugía, se excluye el paciente fallecido en el periodo postoperatorio.

(†)La asociación entre la técnica de resección empleada y las distintas complicaciones derivadas de la cirugía se ha analizado utilizando la prueba exacta de Fisher.

37,5% (n=12) de los pacientes del estudio han padecido alguna secuela derivada de la pérdida de la función exocrina o endocrina del páncreas. Respecto a la primera, 31,3% (n=10) de los pacientes han seguido un tratamiento de sustitución de enzimas pancreáticas (TSEP) durante >6 meses, pero solo en 2 de ellos se ha solicitado una determinación de elastasa pancreática en heces (objetivándose niveles bajos) para la confirmación de IPE. En cuanto a la función endocrina, 25% (n=8) presentaron empeoramiento del control glucémico necesitando insulino terapia, o presentaron un debut diabético con complicaciones agudas, lo que se filió como DM pancreatopriva, secundaria a la cirugía.

Los pacientes en los que se practicó DPC han recibido TSEP mantenido >6 meses con mayor frecuencia ($p=0,005$), y no se han observado diferencias entre la DPC y la PCC en desarrollo de DM pancreatopriva (**Tabla 6**).

Todos los pacientes han sido seguidos por cirujanos o gastroenterólogos tras la cirugía. La mediana del tiempo de seguimiento es 33,5 meses (RIC 6,5–60). No se ha

observado ningún caso de recurrencia de las NQP. Se ha optado por solicitar alguna prueba de imagen para el seguimiento postquirúrgico de la mayoría de los pacientes (81,8%), siendo la TC la más empleada (75%) seguida de la ecografía (43,8%).

5. DISCUSIÓN

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NQP

En los pacientes de este estudio, casi dos tercios (63,3%) de las NQP fueron diagnosticadas como hallazgo casual en individuos asintomáticos, o con síntomas digestivos no relacionados con patología pancreática. De acuerdo con dos series quirúrgicas, 49,6%–58,8% de los pacientes con NQP resecaadas presentan síntomas en el diagnóstico inicial^(59,62). Otras series quirúrgicas muestran que 42%–49,1% de las NQP son sintomáticas durante la evolución de la enfermedad^(58,75), similar a lo hallado en nuestra muestra (46,7%). La prevalencia de los síntomas secundarios a las NQP, sin embargo, podría verse magnificada por el diseño retrospectivo de los estudios.

El dolor abdominal ha sido el síntoma más frecuente en los pacientes de la muestra, de forma análoga a lo reportado por estudios previamente mencionados^(59,75). 10% de los pacientes incluidos en nuestro estudio manifestaron ictericia, síntoma de riesgo interpretado como indicación de cirugía; la prevalencia de este síntoma es 4,9%–5,4% en series quirúrgicas^(59,75).

Las NMPI son una causa conocida de pancreatitis aguda; en una gran serie quirúrgica multicéntrica, 15,9% de las NMPI se identificaron como causa de pancreatitis aguda algún momento de su evolución⁽²⁰⁾. En cambio, ningún paciente de nuestra muestra presentó un episodio de pancreatitis aguda.

5.2. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PREQUIRÚRGICO

La precisión del diagnóstico preoperatorio ha resultado subóptima (63,6%), en línea con lo demostrado en otros estudios retrospectivos (47%–78,4%)^(58–62). Al comparar nuestra muestra con la serie quirúrgica de 476 pacientes de Salvia *et al.*⁽⁶²⁾, la precisión diagnóstica fue similar para las NMPI (83,3% vs. 77,9%) y para las NQM (87,5% vs. 79,7%), pero inferior en el caso de los CAS (60% vs. 73,9%).

La precisión del diagnóstico postquirúrgico no mejoró con la progresión del tiempo, con una pobre correlación entre el diagnóstico prequirúrgico y postquirúrgico (58,3%) en las NQP operadas entre 2013 y 2020.

5.2.1. Exploraciones complementarias solicitadas

La TC ha sido la prueba complementaria más utilizada para la detección y caracterización de estas lesiones (97%). Solo en 69,7% de los pacientes se solicitó RM o CPRM, mientras que la USE, una prueba invasiva y considerada por las guías de segunda línea⁽³¹⁻³⁴⁾, se empleó en la amplia mayoría de los pacientes (93,9%).

Las guías actuales recomiendan utilizar la CPRM como exploración radiológica de elección para la caracterización de las NQP, siendo esta superior a la TC para delimitar el sistema ductal pancreático, detectar nódulos parietales o componente sólido, unido a que no emite radiaciones ionizantes^(31-34,36,40-43). La RM o CPRM se empleó en 55,6% de los pacientes operados entre 2005 y 2012, aumentando a 75% en aquellos operados entre 2013 y 2020. Aunque no ha podido confirmarse, se sospecha que estas diferencias se deben a una mayor disponibilidad de esta prueba en los últimos años.

La mayoría de las lesiones estudiadas mediante USE fueron puncionadas, mandando en todos estos casos el material obtenido a análisis citológico, mediante el cual no se consiguió detectar celularidad maligna en pacientes con NQP malignas confirmadas postquirúrgicamente. Las guías de práctica clínica al uso sostienen que, para el manejo de NQP mucinosas, la interpretación conjunta de la citología y los hallazgos de imagen permite estratificar el riesgo de malignidad en estas lesiones^(32,33).

5.2.2. Reto diagnóstico: NQP mucinosas vs. CAS macroquístico

Entre los 19 pacientes con diagnóstico de sospecha de NQP de tipo mucinoso, el análisis histopatológico reveló CAS de tipo macroquístico en 5 de ellos (26,3%). En una serie de NQP operadas con diagnóstico de sospecha de NQP mucinosas, el análisis histopatológico de la pieza resecada halló CAS en 14,6% de los casos⁽⁷⁵⁾. Por el contrario, ninguna de las NQP resecadas bajo la sospecha de CAS tuvo un diagnóstico erróneo, confirmándose el diagnóstico de CAS microquístico después de la cirugía; esta variante se reconoce de forma fiable por su aspecto “en panal de abeja”^(42,44).

Este error en el diagnóstico lleva a cometer actos quirúrgicos que carecen de finalidad “oncológica”, puesto que los CAS tienen potencial de malignización despreciable⁽²⁸⁾. Para la distinción de NQP de mucinosas frente a CAS, la USE-PAAF con análisis bioquímico y citológico del líquido aspirado presenta una sensibilidad moderada pero elevada especificidad⁽⁵¹⁾. En los pacientes estudiados, un valor de corte para CEA de 20 ng/ml⁽⁵³⁾ duplicó la sensibilidad del equivalente valor aceptado por las guías (≥ 192 ng/ml) (75% vs. 37,5%), pero no tuvo efecto en la especificidad (71,4%).

En un reciente estudio, la glucosa del líquido quístico, con un valor de corte ≤ 50 mg/dl, ha demostrado mejorar la sensibilidad de la determinación del CEA (corte: ≥ 192 ng/ml) para el diagnóstico de NQP mucinosa. Esta determinación presenta la ventaja de ser más sencilla y barata de realizar⁽⁸⁰⁾.

Con todo esto, en nuestra muestra, el CAS representa el 45,4% de las NQP resecaadas. En series quirúrgicas de NQP publicadas por centros de referencia, los CAS suponen el 14,5%–16,1% de los casos^(62,72). La variante macroquística representa a un tercio de los CAS resecaados en los pacientes de nuestro trabajo; otros estudios declaran que esta variante representa al 10%–32% de los CAS^(28,44).

Debe tenerse presente que, si bien las guías recomiendan la resección de CAS que condicionen síntomas o que resulten indistinguibles de NQP mucinosas^(33,34), estudios anteriores recomendaban la cirugía en estas lesiones por su tamaño (>30 mm o >40 mm, según autores), incluso en pacientes asintomáticos⁽⁴⁴⁾. En contrapartida, el estudio multicéntrico de Jais *et al.* demuestra un cambio en el paradigma del manejo de los CAS, con una tendencia en alza a optar por un manejo conservador⁽²⁸⁾.

En los pacientes de nuestro trabajo con diagnóstico de sospecha de CAS, las indicaciones de cirugía fueron (en los que se ha podido recoger este dato): crecimiento de la lesión (n=2), tamaño de la lesión (56 mm) (n=1), síntomas (n=2), diagnóstico dudoso (n=1) y fístulas vasculares observadas en pruebas de imagen (n=1).

5.3. DECISIONES QUIRÚRGICAS EN LAS NQP

Cabría pensar que la cirugía está justificada cuando 1) la histología final sea maligna, y/o 2) los síntomas atribuidos a la NQP mejoran tras la resección. Esto se cumple en el 10% de los casos para el primer supuesto (n=6), en 40% para el segundo (n=12), y

en 10% para ambos (n=6) (excluyendo 3 pacientes los que no se pudo especificar la presencia o ausencia de síntomas). Es decir, la decisión quirúrgica se consideraría sobretratamiento en 40% de los casos (n=12); estos representan a CAS (n=6) y a NQP mucinosas con displasia de bajo grado (n=6). En una serie quirúrgica de 115 pacientes, Lekkerkerker *et al.* estimaron que siguiendo estas premisas, la cirugía se consideraba sobretratamiento en el 54,8% de los pacientes⁽⁶¹⁾.

Sin embargo, esta lectura no parece ser la más acertada, dada la escasa precisión del diagnóstico preoperatorio en las NQP⁽⁵⁸⁻⁶²⁾. Además, esta interpretación tan taxativa consideraría los actos quirúrgicos en lesiones de alto riesgo sin malignidad confirmada histopatológicamente como sobretratamiento. *Ej.*: se diría que la resección de una NQM de 55 mm con un nódulo parietal, en la que se confirmase displasia de bajo grado, es sobretratar, cuando en realidad, se observa que esta lesión presenta múltiples características de riesgo de progresión a carcinoma invasivo.

En resumen, mientras que algunos autores consideran la resección de NQP mucinosas con displasia de bajo grado confirmada tras la cirugía como sobretratamiento⁽⁶¹⁾, conviene tener presente que esta decisión en un paciente joven y apto para la operación, que requeriría un seguimiento prolongado, puede considerarse adecuada⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio, las indicaciones de cirugía más frecuentes han sido: la sospecha de una NQP mucinosa, la presencia de hallazgos de riesgo de malignidad, los síntomas secundarios a la NQP, el crecimiento del quiste, y el tamaño grande (≥ 55 mm) de la lesión.

5.3.1. Seguimiento preoperatorio

En la muestra estudiada, el tiempo de seguimiento preoperatorio mediano ha sido de 5 meses (RIC 1–20,5). Llama la atención que el 56,7% de los pacientes fueron seguidos durante un tiempo < 6 meses; este dato solo aumenta a 60% cuando se amplía el seguimiento a 1 año. 10% de los pacientes fueron seguidos durante un periodo ≥ 3 años.

Estudios recientes han mostrado que 3,3%–5,5% de las BD-NMPI desarrollan, a los 5 años de evolución, displasia de alto grado o carcinoma invasivo^(67,68), lo que sugiere que la progresión a cáncer de páncreas es lenta; sin embargo, la historia natural de las NQP es aún desconocida. Dicho esto, puede pensarse que las decisiones quirúrgicas en han resultado precipitadas en algunos pacientes de nuestro estudio.

En este contexto, conocer los factores de progresión a carcinoma invasivo resulta de gran interés. En el seguimiento de quistes con diagnóstico de sospecha de BD-NMPI, varios estudios sugieren que un mayor tamaño inicial de la lesión, la manifestación de ictericia obstructiva, la presencia de nódulos parietales y la dilatación del CPP ≥ 10 mm se asocian a mayor riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo^(37–39).

5.3.2. Indicaciones quirúrgicas según las guías de práctica clínica

Con el fin de realizar una lectura crítica de las indicaciones quirúrgicas de las NQP resecaadas en el HUB, se ha analizado qué pacientes presentaban los criterios de riesgo (y por tanto, indicaciones absolutas y relativas de cirugía) definidas por las guías IAP-2017⁽³²⁾ y ESG-CTP⁽³³⁾. Se han seleccionado estas dos guías, frente a las guías AGA⁽³¹⁾ y ACG⁽³⁴⁾, porque han sido desarrolladas por un comité multidisciplinar, a diferencia de las últimas (desarrolladas por un grupo de gastroenterólogos) (**Tabla 1 del Anexo 1**). Además, varias series quirúrgicas sugieren que la guía AGA infratrata a pacientes que se beneficiarían de una actuación quirúrgica^(61,75–77); más aún, la guía AGA solo tiene en cuenta a los pacientes con NQP asintomáticas.

Las implicaciones prácticas de los *WF* (IAP-2017) son análogas a las *RI* (ESG-CTP): son indicaciones de USE \pm PAAF, la cual puede modificar la actitud terapéutica^(32,33). Los pacientes del estudio presentaron *WF* (90,9%) con mayor frecuencia que *RI* (69,7%). Estos criterios han mostrado sensibilidad moderada (66,7% para ambos) para predecir un diagnóstico postquirúrgico de NQP maligna, pero escasa especificidad (3,7% para *WF*; 29,6% para *RI*). El tamaño de la lesión podría tener un efecto en estas diferencias, puesto que 15,1% de las NQP presentaban un tamaño 30–39 mm, y estas guías definen un valor de corte distinto (IAP-2017: ≥ 30 mm; ESG-CTP: ≥ 40 mm).

Las guías IAP-2017 definen los *HRS* como criterios de máximo riesgo de degeneración y, por tanto, son indicaciones de cirugía, análogas a las *AI* de la guía ESG-CTP^(32,33). En la muestra estudiada, los mismos pacientes (27,3%) cumplían ambos criterios, mejorando la sensibilidad y la especificidad (83,3% y 85,2%, respectivamente) para malignidad. El VPP y VPN de estos criterios para detectar NQP malignas es de 55,5% y 95,8%, respectivamente. Es decir, una aplicación estricta de estos criterios llevaría a practicar actos quirúrgicos en un número importante de pacientes con lesiones no malignas, pero no infratraría a aquellos con NQP malignas.

5.4. CARACTERÍSTICAS PREDICTIVAS DE MALIGNIDAD

En análisis univariante, la presencia de nódulos parietales o componentes sólidos ha sido el único factor que se ha asociado a un diagnóstico de NQP maligna histopatológicamente confirmado; comportándose como factor de riesgo (*OR* 16,0) y con un VPP de 57,1% para identificar malignidad en las NQP resecaadas.

Otros factores conocidos asociados a malignidad, independientemente del tipo de NQP, son la dilatación del CPP ≥ 5 mm, el tamaño de la lesión ≥ 40 mm, los niveles séricos de CA19-9 elevados^(20,21,25,26,32,33).

5.5. IMPORTANCIA DEL HALLAZGO INCIDENTAL DE PanIN

En nuestro estudio, la detección de focos lesionales de neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) de bajo grado en la pieza resecaada como hallazgo incidental no ha sido raro (9,1%). En 2 pacientes, la NQP confirmada histológicamente era el CAS, y en el paciente restante, la BD-NMPI.

Según Konstantinidis *et al.*, el hallazgo incidental de PanIN de cualquier grado en piezas de resecciones pancreáticas indicadas por un motivo diferente a ADP no se asocia a un riesgo incrementado de cáncer en el remanente del páncreas en un seguimiento a corto plazo⁽⁸¹⁾.

5.6. MORBILIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA

36,4% de los pacientes del estudio sufrieron complicaciones postoperatorias, similar a lo constatado por Valsangkar *et al.* en una serie NQP resecaadas del *Massachusetts General Hospital* (38%)⁽⁷²⁾. Las complicaciones han sido más frecuentes tras practicar DPC (83,3%) que tras PCC (29,2%).

Según Valsangkar *et al.*, la FPPO es la complicación más frecuente (35,5%)⁽⁷²⁾, tasa mayor a lo observado en este estudio (15,1%). Esta diferencia podría deberse al reciente ajuste de la definición y gradación de la FPPO⁽⁷³⁾, a la que nos hemos ceñido en nuestro estudio. Hackert *et al.* declaran, en una serie de NMPI resecaadas, que el RVG es la complicación más frecuente (17%)⁽²²⁾, tasa similar a la apreciada en nuestro trabajo (21,2%). No se han observado diferencias en la tasa de FPPO entre técnicas, mientras que el RVG ha sido más frecuente en la DPC (83,3%) que en la PCC (8,3%).

31,3% de los pacientes del estudio han seguido TSEP durante >6 meses, habiéndose solicitado una determinación de elastasa pancreática en heces en la minoría de estos pacientes. Es decir, en la mayoría de los casos no se ha podido establecer formalmente el diagnóstico de IPE como secuela de la cirugía. No obstante, un reciente documento de consenso acerca del soporte nutricional en la cirugía del páncreas, sugiere que la sensibilidad y especificidad de esta determinación no siempre resultan fiables en pacientes sometidos a resecciones pancreáticas⁽⁸²⁾.

Este documento recomienda que el TSEP debería iniciarse en todos los pacientes sometidos a una DPC, revalorando su necesidad a los 6 meses; en pacientes sometidos a PCC este tratamiento debe iniciarse si se presenta clínica de IPE⁽⁸²⁾. 83,3% de los pacientes del estudio en los que se practicó DPC se mantuvieron con TSEP >6 meses, más que aquellos sometidos a PCC (17,4%). Con estos datos, junto al hecho de que las pruebas de función pancreática se han solicitado en la minoría de estos pacientes, cabe pensar en que pueda haber una sobreutilización del TSEP.

Por otra parte, 25% de los pacientes desarrollaron DM pancreatopriva secundaria a la cirugía, sin observarse diferencias significativas entre DPC y PCC. De acuerdo con una reciente revisión sistemática y meta-análisis, 16% de los pacientes sometidos a DPC presentan esta secuela, sin diferencias entre la causa, maligna o no (excluyendo la pancreatitis crónica), que indicó la cirugía⁽⁸³⁾.

5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta varias limitaciones que cabe considerar. En primer lugar, se trata de un estudio de tipo retrospectivo, en el que los datos se han analizado tras generar una base de datos revisando la historia clínica de los pacientes. Con este método de recogida de datos, ha resultado inevitable excluir a pacientes en los que la información asistencial disponible en el soporte digital era insuficiente. Por otra parte, el tamaño de la muestra es pequeño, lo que limita la potencia estadística de los análisis realizados. Por último, este estudio incluye a pacientes operados en un periodo de 16 años, durante el cual las decisiones clínicas han ido cambiando junto a los avances en la evidencia científica disponible respecto al manejo de las NQP. En estos avances se aprecia una tendencia hacia unas indicaciones de cirugía más selectivas en estos pacientes.

6. CONCLUSIONES

- La mayoría de las NQP reseçadas se diagnosticaron inicialmente como hallazgo casual, y persistieron asintomáticas durante su curso evolutivo. Respecto a las pruebas diagnósticas empleadas para su caracterización, los resultados obtenidos sugieren que la USE-PAAF, con análisis citológico, no ha modificado la conducta terapéutica.
- La correlación entre el diagnóstico de sospecha prequirúrgico y el histopatológico postquirúrgico ha sido imperfecta (63,6%), en línea con la literatura disponible. Esta falta de precisión diagnóstica resulta acusada en los CAS macroquísticos resecados, que fueron erróneamente diagnosticadas como NMPI o NQM. En esta serie quirúrgica los CAS han sido las lesiones más frecuentes, y las NQP malignas solo representan al 18,2% de los casos. En definitiva, un diagnóstico preoperatorio más preciso permitiría evitar resecciones quirúrgicas en pacientes asintomáticos con NQP benignas.
- En nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes han sido seguidos durante un periodo inferior al año, previo a la operación. Luego, cabe pensar que las decisiones quirúrgicas hayan resultado precipitadas en algunos pacientes.
- 27,3% de los pacientes del estudio cumplen las indicaciones absolutas de cirugía de las guías IAP-2017 y ESG-CTP. Aunque la sensibilidad y especificidad mostrada por estos criterios es elevada, el valor predictivo positivo ha sido moderado, llevando a resecciones quirúrgicas en un número importante de pacientes con NQP no malignas. Por otra parte, la presencia de nódulos parietales o componente sólido ha sido el único hallazgo de riesgo asociado a un diagnóstico postquirúrgico de NQP maligna.
- Las resecciones pancreáticas son un procedimiento asociado a importante morbilidad (36,4%), siendo las complicaciones más frecuentes el RVG, la FPPO y la infección intraabdominal. *Grosso modo*, estas complicaciones han sido más frecuentes en los pacientes sometidos a DPC.
- Después de la cirugía, aproximadamente un tercio de los pacientes han recibido TSEP >6 meses, aunque solo en una minoría de estos se ha solicitado una determinación de elastasa pancreática fecal que confirme IPE. Dicho esto, es posible que haya habido un sobreuso del TSEP en pacientes operados por NQP.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T. Cystic Lesions of the Pancreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(1):47-61.
- (2) van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(11):676-689.
- (3) Fabregat J, Busquets J, Peláez N, Secanella L, Ramos E. Tumores quísticos y neoplasias benignas de páncreas. En: Martín E, Sabater L, Sánchez-Bueno F. *Cirugía biliopancreática.* 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2018. p. 244-252.
- (4) Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, Dervenis CG, Conlon KC, Bassi C, et al. Management of Pancreatic Cystic Lesions. *Dig Surg.* 2020;37(1):1-9.
- (5) Ikeda M, Sato T, Morozumi A, Fujino MA, Yoda Y, Ochiai M, et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. *Pancreas.* 1994;9(4):508-512.
- (6) Chang YR, Park JK, Jang JY, Kwon W, Yoon JH, Kim SW. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(51):e5535.
- (7) Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):802-807.
- (8) de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):806-811.
- (9) Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2079-2084.
- (10) Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):138-145.
- (11) Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg.* 2011;212(4):590-603.
- (12) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111.

- (13) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
- (14) Hruban RH, Kloepfel G, Bofetta P, et al. Tumours of the pancreas. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4^a ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 280-330.
- (15) Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730-1741.
- (16) Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):81-86.
- (17) Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-2921. Erratum in: *Cancer Res*. 2014;74(14):4006.
- (18) Farrell JJ. Pancreatic Cysts and Guidelines. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1827-1839.
- (19) Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):824-848.e22.
- (20) Del Chiaro M, Beckman R, Ateeb Z, Orsini N, Rezaee N, Manos L, et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*. 2020;272(6):1118-1124.
- (21) Marchegiani G, Andrianello S, Borin A, Dal Borgo C, Perri G, Pollini T, et al. Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas. *Surgery*. 2018;163(6):1272-1279.
- (22) Hackert T, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: High Cancer Risk in Duct Diameter of 5 to 9mm. *Ann Surg*. 2015;262(5):875-881.
- (23) Ridditid W, DeWitt JM, Schmidt CM, Roch A, Stuart JS, Sherman S, et al. Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(3):436-445.
- (24) Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Sahara K, Morales-Oyarvide V, Thayer S, Ferrone C, et al. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Ann Surg*. 2015;261(5):976-983.
- (25) Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, Merchant N, Parikh A, Idrees K, et al. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surg*. 2017;152(1):19-25.

- (26) Keane MG, Shamali A, Nilsson LN, Antila A, Millastre-Bocos J, Marijinissen Van Zanten M, et al. Risk of malignancy in resected pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Br J Surg*. 2018;105(4):439-446.
- (27) Jang KT, Park SM, Basturk O, Bagci P, Bandyopadhyay S, Stelow EB, et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(2):179-187.
- (28) Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65(2):305-312.
- (29) Lee SE, Jang JY, Hwang DW, Park KW, Kim SW. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. *Arch Surg*. 2008;143(12):1218-1221.
- (30) Koh YX, Chok AY, Zheng HL, Tan CS, Goh BK. A systematic review and meta-analysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery*. 2014;156(1):83-96.e2.
- (31) Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):819-822.
- (32) Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-753.
- (33) European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804.
- (34) Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464-479.
- (35) Hasan A, Visrodia K, Farrell JJ, Gonda TA. Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4405-4413.
- (36) Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183-197.
- (37) Crippa S, Bassi C, Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Rebours V, et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut*. 2017;66(3):495-506.

- (38) Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017;66(10):1811-1817.
- (39) Han Y, Lee H, Kang JS, Kim JR, Kim HS, Lee JM, et al. Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size. *Gastroenterology*. 2018;154(3):576-584.
- (40) Jang DK, Song BJ, Ryu JK, Chung KH, Lee BS, Park JK, et al. Preoperative Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: The Accuracy of Endoscopic Ultrasound and Cross-Sectional Imaging. *Pancreas*. 2015;44(8):1329-1333.
- (41) Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(1):101-109.
- (42) Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, Takahashi N, Chari S, Fernandez-del Castillo C. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):343-354.
- (43) Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*. 2009;251(1):175-184.
- (44) Antonini F, Fuccio L, Fabbri C, Macarri G, Palazzo L. Management of serous cystic neoplasms of the pancreas. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(1):115-125.
- (45) Vilas-Boas F, Macedo G. Management Guidelines for Pancreatic Cystic Lesions: Should we Adopt or Adapt the Current Roadmaps? *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(4):495-501.
- (46) Fusaroli P, Serrani M, De Giorgio R, D'Ercole MC, Ceroni L, Lisotti A, et al. Contrast Harmonic-Endoscopic Ultrasound Is Useful to Identify Neoplastic Features of Pancreatic Cysts (With Videos). *Pancreas*. 2016;45(2):265-268.
- (47) Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2016;48(1):35-41.
- (48) Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017;49(7):695-714.
- (49) Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy*. 2017;49(10):989-1006.
- (50) Colán-Hernández J, Sendino O, Loras C, Pardo A, Gornals JB, Concepción M, et al. Antibiotic Prophylaxis Is Not Required for Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Cystic Lesions, Based on a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1642-1649.e1.

- (51) Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13(1):48-57.
- (52) Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1330-1336.
- (53) van Huijgevoort NCM, Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Topazian M, Chandrasekhara V, Morris-stiff G, et al. Su1347 — the diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiating mucinous and non-mucinous pancreatic cystic neoplasms — a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;154(6):S-528.
- (54) van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005 Sep;62(3):383-389.
- (55) Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018;67(12):2131-2141.
- (56) Mittal C, Obuch JC, Hammad H, Edmundowicz SA, Wani S, Shah RJ, et al. Technical feasibility, diagnostic yield, and safety of microforceps biopsies during EUS evaluation of pancreatic cystic lesions (with video). *Gastrointest Endosc*. 2018;87(5):1263-1269.
- (57) Konda VJ, Aslanian HR, Wallace MB, Siddiqui UD, Hart J, Waxman I. First assessment of needle-based confocal laser endomicroscopy during EUS-FNA procedures of the pancreas (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2011;74(5):1049-1060.
- (58) Cho CS, Russ AJ, Loeffler AG, Rettammel RJ, Oudheusden G, Winslow ER, et al. Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):3112-3119.
- (59) Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, Rangelova E, Kartalis N, Ansoorge C, et al. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1539-1544.
- (60) Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatology*. 2010;10(2-3):144-150.
- (61) Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):1025-1031.
- (62) Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Pennacchio S, Paiella S, Paini M, et al. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S135-142.

- (63) Crippa S, Pergolini I, Rubini C, Castelli P, Partelli S, Zardini C, et al. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2016;159(4):1041-1049.
- (64) Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, Rangelova E, Segersvärd R, Kartalis N, et al. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1120-1126.
- (65) Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, Millastre-Bocos J, Marijinissen van Zanten M, Antila A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology*. 2016;16(6):1028-1036.
- (66) Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, Capurso G, Romano L, Brunori MP, et al. Active Surveillance Beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1153-1161.
- (67) Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1284-1294.e1.
- (68) Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):226-237.e5.
- (69) Lawrence SA, Attiyeh MA, Seier K, Gönen M, Schattner M, Haviland DL, et al. Should Patients With Cystic Lesions of the Pancreas Undergo Long-term Radiographic Surveillance?: Results of 3024 Patients Evaluated at a Single Institution. *Ann Surg*. 2017;266(3):536-544.
- (70) Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171.
- (71) Xiao W, Zhu J, Peng L, Hong L, Sun G, Li Y. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20(10):896-904.
- (72) Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S4-12.
- (73) Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584-591.
- (74) Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371(4):349-356.
- (75) Ma GK, Goldberg DS, Thiruvengadam N, Chandrasekhara V, Kochman ML, Ginsberg GG, et al. Comparing American Gastroenterological Association Pancreatic Cyst Management Guidelines with

Fukuoka Consensus Guidelines as Predictors of Advanced Neoplasia in Patients with Suspected Pancreatic Cystic Neoplasms. *J Am Coll Surg*. 2016;223(5):729-737.e1.

(76) Lee A, Kadiyala V, Lee LS. Evaluation of AGA and Fukuoka Guidelines for EUS and surgical resection of incidental pancreatic cysts. *Endosc Int Open*. 2017;5(2):E116-E122.

(77) Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, Nikiforova MN, Chennat JS, Fasanella KE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1107-1117.e2.

(78) Wu J, Wang Y, Li Z, Miao H. Accuracy of Fukuoka and American Gastroenterological Association Guidelines for Predicting Advanced Neoplasia in Pancreatic Cyst Neoplasm: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4522-4536.

(79) Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg*. 2014;260(2):356-363.

(80) Carr RA, Yip-Schneider MT, Simpson RE, Dolejs S, Schneider JG, Wu H, et al. Pancreatic cyst fluid glucose: rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Surgery*. 2018;163(3):600-605.

(81) Konstantinidis IT, Vinuela EF, Tang LH, Klimstra DS, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Incidentally discovered pancreatic intraepithelial neoplasia: what is its clinical significance? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3643-3647.

(82) Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-1048.

(83) Scholten L, Mungroop TH, Haijink SAL, Issa Y, van Rijssen LB, Koerkamp BG, et al. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2018:S0039-6060(18)30081-3.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1: TABLAS COMPLEMENTARIAS

Tabla 1. Comparación del desarrollo de las guías clínicas para el manejo de las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP) y las premisas consideradas para el manejo inicial de las lesiones. Tabla elaborada tomando el texto de Hasan *et al.*⁽³⁵⁾ y Vilas-Boas *et al.*⁽⁴⁵⁾.

Guía	Población diana	Metodología de desarrollo	Estrategias de manejo inicial
AGA 2015 ⁽³¹⁾	Pacientes con NQP asintomáticas; aunque excluye TSP, ADP con degeneración quística, TNEPq y MD-NMPI.	Desarrollada por un grupo de gastroenterólogos tras realizar una revisión de la literatura, publicada por el mismo organismo. Método: sistema GRADE.	Se definen unos criterios de riesgo (<i>"high-risk features"</i>), ante los que la lesión debe evaluarse con USE. Otros criterios de riesgo se consideran indicación de cirugía.
IAP 2017 ⁽³²⁾	Pacientes con sospecha de NMPI	Desarrollada por un grupo multidisciplinar: gastroenterólogos, cirujanos, radiólogos y patólogos. Método: guía de consenso.	Los quistes se clasifican en tres categorías de riesgo, en base a las que se define el manejo del quiste; en orden jerárquico: <i>"high-risk stigmata"</i> > <i>"worrisome features"</i> > ausencia de estos criterios.
ESG-CTP 2018 ⁽³³⁾	Pacientes con sospecha de cualquier tipo de NQP	Desarrollada por un grupo multidisciplinar: gastroenterólogos, cirujanos, radiólogos y patólogos. Método: sistema GRADE.	Se distinguen indicaciones relativas y absolutas de cirugía. En las primeras, debe ampliarse el estudio para caracterizar la lesión. En las segundas, se recomienda la resección quirúrgica.
ACG 2018 ⁽³⁴⁾	Pacientes con hallazgo de NQP, sin predisposición genética a cáncer de páncreas.	Desarrollada por un grupo de gastroenterólogos. Método: sistema GRADE.	Se recomienda la evaluación por un grupo multidisciplinar en pacientes con NQP que asocien síntomas. Las NQP con criterios de riesgo deben evaluarse con USE.

AGA: *American Gastroenterological Association*; IAP: *International Association of Pancreatology*; ESG-CTP: *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas*; ACG: *American College of Gastroenterology*; NQP: neoplasia quística pancreática; TSP: tumor sólido pseudopapilar; ADP: adenocarcinoma ductal pancreático; TNEPq: tumor neuroendocrino pancreático quístico; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal; MD-NMPI: NMPI de conducto principal; USE: ecoendoscopia.

Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*): es un sistema transparente de gradación de la calidad de la evidencia científica y de la fuerza de las recomendaciones; se considera el método estandarizado para el desarrollo de guías de práctica clínica.

Tabla 2. Comparación de las guías de consenso internacional de la *International Association of Pancreatology* (IAP) sobre el manejo de las NMPI, en su versión de 2012 y la revisión de 2017.

	IAP-2012 ⁽³⁶⁾	IAP-2017 ⁽³²⁾
<p>“Worrisome features”</p> <p>USE</p>	<p>Clínica: Pancreatitis</p> <p>Imagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Diámetro del quiste ≥ 30 mm ii) Nódulo parietal no hipercaptante iii) Pared del quiste engrosada/hipercaptante iv) Diámetro del CPP 5-9 mm v) Cambio abrupto de calibre del CPP con atrofia pancreática distal 	<p>Clínica: Pancreatitis</p> <p>Imagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Diámetro del quiste ≥ 30 mm ii) Nódulo parietal hipercaptante < 5 mm iii) Pared del quiste engrosada/hipercaptante iv) Diámetro del CPP 5-9 mm v) Cambio abrupto de calibre del CPP con atrofia pancreática distal vi) Linfadenopatía vii) Niveles elevados de CA19-9 sérico (> 37 U/ml) viii) Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años
<p>“High-risk stigmata”</p> <p>Cirugía</p>	<ul style="list-style-type: none"> i) Ictericia obstructiva, secundaria a la lesión quística en cabeza pancreática ii) Componente sólido hipercaptante en la lesión quística iii) Diámetro del CPP ≥ 10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> i) Ictericia obstructiva, secundaria a la lesión quística en cabeza pancreática ii) Nódulo parietal hipercaptante ≥ 5 mm iii) Diámetro del CPP ≥ 10 mm

USE: ecoendoscopia; CPP: conducto pancreático principal; CA19-9: antígeno carbohidratado 19-9.

De acuerdo con estas guías, los quistes que presentan “*worrisome features*” deberían evaluarse mediante ecoendoscopia para estratificar su potencial maligno; aquellos que exhiben “*high-risk stigmata*” deberían researse sin necesidad de pruebas diagnósticas adicionales, ya que son hallazgos de alta sospecha de malignidad en el diagnóstico histopatológico final.

Tabla 3. Indicaciones de ecoendoscopia en el manejo de las neoplasias quísticas pancreáticas según las actuales guías de práctica clínica.

<p>AGA 2015⁽³¹⁾</p>	<p>≥ 2 de los siguientes “<i>high-risk features</i>”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro del quiste ≥ 30 mm • Dilatación del CPP (≥ 5 mm) • Nódulo parietal o componente sólido 		
<p>IAP 2017⁽³²⁾</p>	<p>1 de los siguientes “<i>worrisome features</i>”</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>Imagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro el quiste ≥ 30 mm • Diámetro del CPP 5-9 mm • Nódulo parietal hipercaptante < 5 mm • Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años • Pared del quiste engrosada o hipercaptante • Cambio abrupto de calibre del CPP con atrofia pancreática distal • Linfadenopatía • Niveles elevados de CA19-9 sérico (> 37 U/ml) • Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años </td> <td> <p>Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis aguda (secundaria a NMPI) </td> </tr> </table>	<p>Imagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro el quiste ≥ 30 mm • Diámetro del CPP 5-9 mm • Nódulo parietal hipercaptante < 5 mm • Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años • Pared del quiste engrosada o hipercaptante • Cambio abrupto de calibre del CPP con atrofia pancreática distal • Linfadenopatía • Niveles elevados de CA19-9 sérico (> 37 U/ml) • Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años 	<p>Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis aguda (secundaria a NMPI)
<p>Imagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro el quiste ≥ 30 mm • Diámetro del CPP 5-9 mm • Nódulo parietal hipercaptante < 5 mm • Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años • Pared del quiste engrosada o hipercaptante • Cambio abrupto de calibre del CPP con atrofia pancreática distal • Linfadenopatía • Niveles elevados de CA19-9 sérico (> 37 U/ml) • Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años 	<p>Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis aguda (secundaria a NMPI) 		

Tabla 3 (cont.). Indicaciones de ecoendoscopia en el manejo de las neoplasias quísticas pancreáticas según las actuales guías de práctica clínica.

ESG-CTP 2018 ⁽³³⁾	USE ± PAAF únicamente debería realizarse cuando los resultados vayan a modificar el manejo clínico USE ± PAAF se recomienda si la NQP tiene características radiológicas o clínicas sugestivas de malignidad identificadas en la observación inicial o durante el seguimiento
ACG 2018 ⁽³⁴⁾	USE ± PAAF se recomienda cuando el diagnóstico con otras pruebas resulta inconcluyente, y en aquellos casos en los que el resultado vaya a modificar el manejo

AGA: American Gastroenterological Association; IAP: International Association of Pancreatology; ESG-CTP: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas; ACG: American College of Gastroenterology; CPP: conducto pancreático principal; CA19-9: antígeno carbohidratado 19-9; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal; USE: ecoendoscopia; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

Tabla 4. Esquema de seguimiento de neoplasias quísticas pancreáticas (NQP) según las actuales guías de práctica clínica. Estas consideraciones se aplican a NQP mucinosas que precisan de seguimiento puesto que pueden progresar a carcinoma invasivo.

Guía	Tipo de NQP	Tamaño quiste	Intervalo de seguimiento	Método de seguimiento	Finalizar seguimiento
AGA 2015 ⁽³¹⁾	NMPI	<30 mm	1 año tras hallazgo inicial, después cada 2 años	CPRM	Si estable tras 5 años
IAP 2017 ⁽³²⁾	NMPI	<10 mm	6 meses tras hallazgo inicial, después cada 2 años	TC o CPRM	Mantener hasta que no sea apto para cirugía
		10-20 mm	Cada 6 meses durante 1 años, después cada 2 años	TC o CPRM	
		20-30 mm	3-6 meses, después anual	USE inicial, luego alternar CPRM y USE	
		>30 mm	Cada 3-6 meses	Alternar USE y CPRM	
ESG-CTP 2018 ⁽³³⁾	NMPI	<40 mm	Cada 6 meses durante 1 año, después anual	CA19-9, CPRM y/o USE	Mantener hasta que no sea apto para cirugía
	NQM	<40 mm	Cada 6 meses durante 1 año, después anual	CA19-9, CPRM y/o USE	
ACG 2018 ⁽³⁴⁾	NMPI y NQM	<10 mm	Cada 2 años, prolongar tras 4 años	CPRM	Ídem
		10-20 mm	Anual durante 3 años, después cada 2 años durante 4 años	CPRM	reevaluar utilidad en >75 años
		20-30 mm	Cada 6 meses durante 3 años, después anual durante 4 años	USE o CPRM	
		>30 mm	después anual durante 4 años	USE o CPRM	

AGA: American Gastroenterological Association; IAP: International Association of Pancreatology; ESG-CTP: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas; ACG: American College of Gastroenterology; NQP: neoplasia quística pancreática; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal; NQM: neoplasia quística mucinosa; TC: tomografía computerizada; CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética; CA19-9: antígeno carbohidratado 19-9; USE: ecoendoscopia.

Tabla 5. Indicaciones de resección quirúrgica para neoplasias quísticas pancreáticas según las actuales guías de práctica clínica.

Guía	Tipo NQP	Indicaciones absolutas de cirugía	Indicaciones relativas de cirugía
AGA 2015 ⁽³¹⁾	NQM	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda cirugía en todos los pacientes con diagnóstico de NQM 	-
	NMPI	<ul style="list-style-type: none"> Diámetro del CPP ≥ 5 mm (en RM y USE), y Componente sólido o citología positiva para malignidad 	-
IAP 2012 ⁽³⁶⁾	NQM	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda cirugía en todos los pacientes con diagnóstico de NQM 	-
IAP 2017 ⁽³²⁾	NMPI	<ul style="list-style-type: none"> Ictericia obstructiva, secundaria a la lesión quística en cabeza pancreática Nódulo parietal hipercaptante ≥ 5 mm Diámetro del CPP ≥ 10 mm Citología sospechosa o positiva para malignidad Sospecha de conexión con CPP en evaluación mediante USE 	<ul style="list-style-type: none"> Diámetro el quiste ≥ 30 mm Diámetro del CPP 5-9 mm Nódulo parietal hipercaptante < 5 mm Crecimiento del quiste ≥ 5 mm en 2 años Pared del quiste engrosada o hipercaptante Cambio abrupto de calibre del CPP con atrofia pancreática distal Linfadenopatía Niveles elevados de CA19-9 sérico (> 37 U/ml) Pancreatitis aguda (secundaria a NMPI)
ESG-CTP 2018 ⁽³³⁾	NQM	<ul style="list-style-type: none"> Diámetro del quiste ≥ 40 mm Nódulo parietal hipercaptante Síntomas, secundarios a NQM: ictericia obstructiva, pancreatitis aguda y diabetes mellitus de nueva aparición 	-
	NMPI	<ul style="list-style-type: none"> Masa sólida Ictericia obstructiva, secundaria a la lesión quística en cabeza pancreática Nódulo parietal hipercaptante ≥ 5 mm Diámetro del CPP ≥ 10 mm Citología positiva para malignidad o displasia de alto grado 	<ul style="list-style-type: none"> Diámetro el quiste ≥ 40 mm Diámetro del CPP 5-9,9 mm Nódulo parietal hipercaptante < 5 mm Crecimiento del quiste ≥ 5 mm por año Niveles elevados de CA19-9 sérico (> 37 U/ml) en ausencia de ictericia Pancreatitis aguda (secundaria a NMPI) Diabetes mellitus de nueva aparición

Tabla 5 (cont.). Indicaciones de resección quirúrgica para neoplasias quísticas pancreáticas según las actuales guías de práctica clínica.

ACG 2018⁽³⁴⁾	NMPI y NQM	<ul style="list-style-type: none"> • Citología positiva para malignidad o displasia de alto grado • Diagnóstico de sospecha de MD/MT-NMPI con diámetro CPP \geq 5 mm • Nódulo parietal • Ictericia obstructiva, secundaria a la lesión quística en cabeza pancreática • Masa sólida asociada al quiste 	<ul style="list-style-type: none"> • Diámetro del quiste \geq 30 mm • Diámetro del CPP \geq 5 mm • Cambio en el calibre del CPP con atrofia pancreática distal
------------------------------------	---------------	--	---

AGA: American Gastroenterological Association; IAP: International Association of Pancreatology; ESG-CTP: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas; ACG: American College of Gastroenterology; NQM: neoplasia quística mucinosa; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal; MD/MT-NMPI: NMPI de conducto principal o de tipo mixto; RM: resonancia magnética; USE: ecoendoscopia; CPP: conducto pancreático principal; CA19-9: antígeno carbohidratado 19-9.

Tabla 6. Características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas y quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos se expresan en recuento (n) y porcentajes (%) para las variables cualitativas, y en mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas.

n= 33	
VARIABLES DE FILIACIÓN	
Edad (años)	66 años (56,6–71,50)
Sexo (femenino)	28 (84,8%)
DIAGNÓSTICO INICIAL (n=30) (*)	
Hallazgo casual	19 (63,3%)
Presentación con síntomas	11 (36,7%)
SÍNTOMAS DURANTE LA EVOLUCIÓN (n=30) (*)	
No presentaron ningún síntoma	16 (53,3%)
Ictericia obstructiva	3 (10%)
Pancreatitis aguda	0 (0%)
Dolor abdominal	11 (36,7%)
Distensión abdominal	3 (10%)
Compresión duodenal (clínica de estenosis pilórica)	2 (6,7%)
Problemas vasculares (por compresión de vasos adyacentes o por hemorragia)	2 (6,7%)
Diabetes mellitus pancreatopriva	0 (0%)
Pérdida de peso	1 (3,3%)
PRIMERA PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA QUE SE HALLÓ LA NQP (n=30) (*)	
Ecografía abdominal	7 (23,3%)
Tomografía computerizada (TC)	20 (66,7%)
Resonancia magnética (RM) o colangiopancreatografía por RM (CPRM)	2 (6,7%)
Ecoendoscopia	1 (3,3%)

(*)En 3 de los pacientes incluidos en el estudio no se ha podido precisar el diagnóstico inicial y, por tanto, no se puede definir el modo de diagnóstico inicial, la primera prueba diagnóstica empleada, las manifestaciones clínicas atribuidas a la lesión, ni el tiempo de seguimiento preoperatorio.

Tabla 6 (cont. 1). Características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas y quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Pruebas diagnósticas empleadas en el estudio preoperatorio	
Ecografía abdominal	13 (39,4%)
TC	32 (97%)
RM o CPRM	23 (69,7%)
USE	31 (93,9%)
Punción-aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF)	22 (66,7%)
Características de imagen de las NQP	
Número de lesiones	
Unifocal	26 (78,8%)
Multifocal	7 (21,2%)
Localización de la lesión	
Uncinado/cabeza/cuello	8 (24,2%)
Cuerpo/cola	24 (72,7%)
Difuso	1 (3%)
Morfología de la lesión	
Unilocular	14 (42,4%)
Multilocular	19 (57,6%)
Tamaño (mm; mediana y RIC)	40 mm (27,5–59,5)
Tamaño ≥ 30 mm (n)	23 (69,7%)
Tamaño ≥ 40 mm (n)	18 (54,5%)
Hipercaptación en pruebas de imagen tras contraste intravenoso (sí)	10 (30,3%)
Diámetro del conducto pancreático principal (CPP) (mm; mediana y RIC)	3 mm (2,5–3)
<5 mm	29 (87,9%)
5-9 mm	3 (9,1%)
≥ 10 mm	1 (3%)
Nódulo parietal (sí)	7 (21,2%)
Análisis bioquímico del líquido quístico (n=15)	
CEA (ng/ml; mediana y RIC)	23,8 ng/ml (1,2–3006)
CEA <192 ng/ml	10 (66,7%)
CEA ≥ 192 ng/ml	5 (33,3%)
CEA <20 ng/ml	7 (46,7%)
CEA ≥ 20 ng/ml	8 (53,3%)
Amilasa (U/l; mediana y RIC)	2422 (63–9565)
Amilasa <250 U/l	5 (33,3%)
Amilasa ≥ 250 U/l	10 (66,7%)
Análisis citológico del líquido quístico (n=22)	
No evaluable; material acelular	5 (22,7%)
Celularidad benigna	14 (63,6%)
Cambio displásico de bajo grado	3 (13,6%)
Celularidad maligna	0 (0%)
Marcadores tumorales séricos: CA19-9 (U/ml) (n=26)	
≤ 37 U/ml	13 (6–41)
>37 U/ml	19 (73,1%)
	7 (26,9%)
Tiempo de seguimiento prequirúrgico (meses) (*)	5 (1–20,5)

Tabla 6 (cont. 2). Características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas y quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Diagnóstico de presunción	
Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) ^B	7 (21,2%)
NMPI de conducto principal o de tipo mixto (MD/MT-NMPI)	5 (15,1%)
NMPI de rama secundaria (BD-NMPI)	2 (6,1%)
Neoplasia quística mucinosa (NQM) ^B	12 (36,4%)
Cistoadenoma seroso (CAS) ^A	9 (27,3%)
Pseudoquiste ^A	1 (3%)
Lesión quística pancreática (LQP) inespecífica benigna ^A	2 (6,1%)
LQP inespecífica sospechosa de malignidad ^C	2 (6,1%)
Diagnóstico de presunción en grupos según potencial malignidad	
A= Benigno	12 (36,4%)
B= Premaligno	19 (57,6%)
C= Maligno	2 (6%)
Indicación de cirugía según el diagnóstico de sospecha	
NMPI sospechadas (n=7)	
MD/MT-NMPI con presencia de " <i>worrisome features</i> "	2
Diagnóstico de sospecha de MD/MT-NMPI	2
MD/MT-NMPI con presencia de " <i>high-risk stigmata</i> " (dilatación CPP ≥10 mm)	1
Diagnóstico de sospecha de BD-NMPI	1
No especificada en la historia clínica	1
NQM sospechadas (n=12)	
Diagnóstico de sospecha de NQM	5
NQM con hallazgos de riesgo	2
Gran tamaño de la lesión	1
Compresión vascular: circulación colateral con varices fúndicas	1
Crecimiento de la lesión	1
No especificada en la historia clínica	2
CAS sospechados (n=9)	
Crecimiento de la lesión	2
Gran tamaño de la lesión	1
Dolor abdominal persistente	1
Dolor abdominal e ictericia	1
Diagnóstico dudoso tras citología de USE-PAAF	1
Neovascularización y fístulas vasculares observadas en TC	1
No especificada en la historia clínica	2
Pseudoquiste (n=1)	
Hemorragia del quiste	1
LQP inespecíficas benignas (n=2)	
Compresión vascular: circulación colateral y hemorragia varicosa	1
No especificada en la historia clínica	1
LQP inespecíficas malignas (n=2)	
Sospecha de un proceso maligno	2

Tabla 6 (cont. 3). Características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas y quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Diagnóstico histopatológico	
NMPI	6 (18,2%)
MD/MT-NMPI	4 (12,1%)
MD/MT-NMPI con displasia de bajo grado ^B	3 (9,1%)
MD/MT-NMPI con displasia de alto grado o carcinoma invasivo ^C	1 (3%)
BD-NMPI	2 (6,1%)
BD-NMPI con displasia de bajo grado + PanIN de bajo grado ^B	1 (3%)
BD-NMPI con displasia de alto grado o carcinoma invasivo ^C	1 (3%)
NQM	8 (24,2%)
NQM con displasia de bajo grado ^B	7 (21,2%)
NQM con displasia de alto grado o carcinoma invasivo ^C	1 (3%)
CAS ^A	15 (45,5%)
CAS microquístico	10 (30,3%)
CAS macroquístico	5 (15,2%)
Adenocarcinoma ductal de páncreas ^C	1 (3%)
Tumor sólido pseudopapilar ^C	1 (3%)
Neoplasia mixta serosa (90%)-neuroendocrina (10%) ^C	1 (3%)
Quiste escamoide ^A	1 (3%)
Diagnóstico histopatológico en grupos según potencial malignidad	
A= Benigno	16 (48,5%)
B= Premaligno	11 (33,3%)
C= Maligno	6 (18,2%)
Técnica de resección quirúrgica	
Duodenopancreatectomía cefálica	6 (18,2%)
Pancreatectomía corporocaudal (PCC)	24 (72,7)
PCC con esplenectomía	17 (51,5%)
PCC con preservación esplénica	7 (21,2%)
Pancreatectomía central	1 (3%)
Pancreatectomía total	1 (3%)
Resección del proceso uncinado	1 (3%)
Complicaciones y secuelas derivadas de la cirugía	
Complicaciones postoperatorias (<30 días desde la cirugía)	
No presentaron ninguna complicación postoperatoria	12 (63,6%)
Fístula pancreática (clínicamente significativa)	5 (15,1%)
Retraso del vaciamiento gástrico	7 (21,2%)
Hemorragia intraabdominal	2 (6,1%)
Infección intraabdominal	5 (15,1%)
Pancreatitis aguda del muñón	1 (3%)
Íleo parálítico postoperatorio	1 (3%)
Neumonía postoperatoria	1 (3%)
Retención aguda de orina de repetición en postoperatorio	1 (3%)
Trombosis portal	1 (3%)
Trombosis venosa profunda	1 (3%)
Herniación interna	1 (%)
Fallecimiento postoperatorio	1 (3%)
Complicaciones diferidas (>30 días desde la cirugía)	
Obstrucción intestinal por bridas	2 (6,1%)
Eventración de puerta de laparoscopia	3 (9,1%)

Tabla 6 (cont. 4). Características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas y quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Complicaciones a largo plazo por pérdida de la función del páncreas	
No complicaciones de este tipo	20 (62,5%)
Tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas (TSEP) >6 meses	10 (31,3%)
Elastasa fecal pancreática solicitada (sí)	2/10 (20%)
DM pancreatopriva	8 (25%)
TSEP >6 meses + DM pancreatopriva	6 (18,8%)
Seguimiento postquirúrgico (n=32)	
Tiempo de seguimiento (meses; mediana y RIC)	33,5 (6,5–60)
Recurrencia de quistes pancreáticos	0 (0%)
Prueba de imagen solicitada	
Ninguna	6 (18,2%)
Ecografía abdominal	14 (43,8%)
TC	24 (75%)
RM o CPRM	4 (12,5%)
USE	2 (6,1%)
Motivo del fin de seguimiento	
Alta por especialista	17 (53,1%)
Seguimiento en curso	13 (40,6%)
Defunción	2 (6,3%)

NQP: neoplasia quística pancreática; CEA: antígeno carcinoembrionario; CA19-9: antígeno carbohidratado 19-9.

Tabla 7. Características principales de los pacientes incluidos en el estudio.

ID	Sexo y edad	Síntomas	Localización	Tamaño (mm)	Diámetro CPP (mm)	Hiper-capt en imagen	Nódulo o componente sólido	CEA quiste (ng/ml)	Citología quiste	CA19-9 sérico (U/ml)	Diagnóstico presunción	Indicación cirugía	Diagnóstico histopatológico
1	F, 40 a	dolor abd. + comp. duod.	distal	55	2	no	sí	121	benigna	13	NQM	– (†)	NQM displasia bajo grado
2	F, 52 a	– (*)	distal	25	3	sí	no	0,6	benigna	10	NQM	– (†)	CAS macroquístico
3	F, 57 a	– (*)	distal	80	2	sí	no	0,5	benigna	–	CAS	crecimiento del quiste	CAS microquístico
4	F, 82 a	no	distal	62	3	no	no	–	–	179	CAS	crecimiento del quiste	CAS microquístico
5	F, 78 a	dist. abd.	proximal	28	9	no	no	–	–	15	MD/MT-NMPI	hallazgos de riesgo ("worrisome features")	CAS macroquístico
6	F, 58 a	no	proximal	56	3	no	no	–	–	–	CAS	tamaño del quiste	CAS microquístico
7	F, 64 a	no	distal	63	4	sí	sí	28733	benigna	9	NQM	hallazgos de riesgo	NQM displasia bajo grado
8	F, 57 a	dolor abd. + comp. duod. + hemorragia	distal	30	2	no	no	11087	benigna	6	pseudoquiste	hemorragia intraquística	NQM displasia bajo grado
9	F, 51 a	dolor abd.	distal	58	3	sí	sí	–	benigna	2115	NQM	hallazgos de riesgo	NQM displasia alto grado
10	F, 59 a	no	distal	82	2	no	no	–	–	–	NQM	tamaño del quiste	NQM displasia bajo grado
11	F, 66 a	ictericia	proximal	23	3	no	sí	3006	no evaluable	38	NQM	dx de sospecha de NQM	quiste escamoide

Tabla 7 (cont. 1). Características principales de los pacientes incluidos en el estudio.

12	F, 60 a	dolor abd.	distal	30	2	no	no	0,8	benigna	6	NQM	dx de sospecha de NQM	CAS macroquístico
13	M, 56 a	no	distal	27	3	no	no	10	displasia bajo grado	6	MD/MT-NMPI	dx de sospecha de MD/-MT NMPI	MD/MT-NMPI displasia bajo grado
14	F, 49 a	no	distal	29	2	sí	no	3,7	benigna	50	CAS	– (†)	CAS microquístico
15	F, 67 a	no	distal	100	4	no	no	5220	no evaluable	28	LQP inesp. benigna	– (†)	neoplasia mixta serosa-neuroendocrina
16	F, 50 a	dolor + dist. abd.	distal	45	4	no	no	163,5	benigna	10	NQM	dx de sospecha de NQM	NQM displasia bajo grado
17	F, 79 a	– (†)	proximal	40	3	no	no	23,8	benigna	60	BD-NMPI	– (†)	BD-NMPI displasia bajo grado
18	F, 63 a	no	distal	80	3	no	no	1681	benigna	–	NQM	dx de sospecha de NQM	NQM displasia bajo grado
19	F, 70 a	dolor abd.	proximal	33	3	sí	no	–	displasia bajo grado	27	CAS	dx dudoso tras citología	CAS microquístico
20	M, 48 a	dolor abd.	proximal	31	3	no	no	–	–	17	BD-NMPI	dx de sospecha de NMPI	CAS macroquístico
21	F, 71 a	no	distal	56	2	sí	no	–	–	–	CAS	neovascularización y fistulas vasculares en pruebas de imagen	CAS microquístico
22	F, 65 a	dolor + dist. abd.	distal	62	3	sí	no	1,2	no evaluable	5	CAS	dolor abdominal persistente	CAS microquístico

Tabla 7 (cont. 2). Características principales de los pacientes incluidos en el estudio.

23	F, 83 a	ictericia + pérdida peso	proximal	25	3	no	no	–	benigna	29	LQP inesp. maligna	sospecha de carcinoma invasivo	BD-NMPI con carcinoma invasivo
24	F, 70 a	no	distal	35	2	no	no	–	no evaluable	10	LQP inesp. maligna	sospecha de carcinoma invasivo	CAS microquístico
25	M, 70 a	no	distal	40	3	no	sí	–	displasia bajo grado	277	NQM	dx de sospecha de NQM y varices fúndicas (circulación colateral por compresión VE)	ADP
26	F, 72 a	dolor abd. + ictericia	proximal	47	3	sí	no	–	no evaluable	174	CAS	tras un periodo de observación, el quiste condicionó dolor abdominal e ictericia	CAS microquístico
27	F, 71 a	no	distal	50	3	no	no	–	–	–	CAS	– (†)	CAS microquístico
28	M, 40 a	dolor abd. + HDA	distal	40	3	no	sí	–	–	6	LQP inesp. benigna	HDA varicosa (circulación colateral por compresión VE)	TSP
29	F, 81 a	no	distal	20	3	sí	no	–	–	13	NQM	dx de sospecha de NQM	NQM displasia bajo grado
30	M, 76 a	dolor abd.	distal	20	7	no	no	–	–	7	MD/MT-NMPI	dx de sospecha de MT-NMPI	MD-NMPI displasia bajo grado
31	F, 67 a	no	difuso	11	10	no	sí	–	benigna	4	MD/MT-NMPI	dx de sospecha de MT-NMPI y aumento de dilatación CPP ("high-risk stigmata")	MD/MT-NMPI displasia alto grado

Tabla 7 (cont. 3). Características principales de los pacientes incluidos en el estudio.

32	F, 73 a	no	distal	11	5	no	no	9,2	benigna	1	MD/MT-NMPI	hallazgos de riesgo ("worrisome features")	MD/MT-NMPI displasia bajo grado
33	F, 67 a	no	distal	61	3	no	no	–	–	–	NQM	crecimiento del quiste	CAS macroquístico

F: femenino; M: masculino; Dolor abd.: dolor abdominal; Comp. duod.: Compresión duodenal (clínica de estenosis pilórica); Dist. abd.: distensión abdominal; HDA: hemorragia digestiva alta; NQM: neoplasia quística mucinosa; CAS: cistoadenoma serosa; MD/MT-NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal de conducto principal o de tipo mixto; BD-NMPI: NMPI de rama secundaria; LQP inesp.: lesión quística pancreática no especificada en el diagnóstico preoperatorio; ADP: adenocarcinoma ductal pancreático; TSP: tumor sólido pseudopapilar; CPP: conducto pancreático principal; CEA: antígeno carcinoembrionario; CA19-9: antígeno carbohidratado 19-9VE: vena esplénica.

(*)En estos pacientes no se ha podido especificar la presencia o ausencia de síntomas debidos a la NQP.

(†)No se define de forma explícita la indicación de la cirugía.

8.2. ANEXO 2: FIGURAS COMPLEMENTARIAS

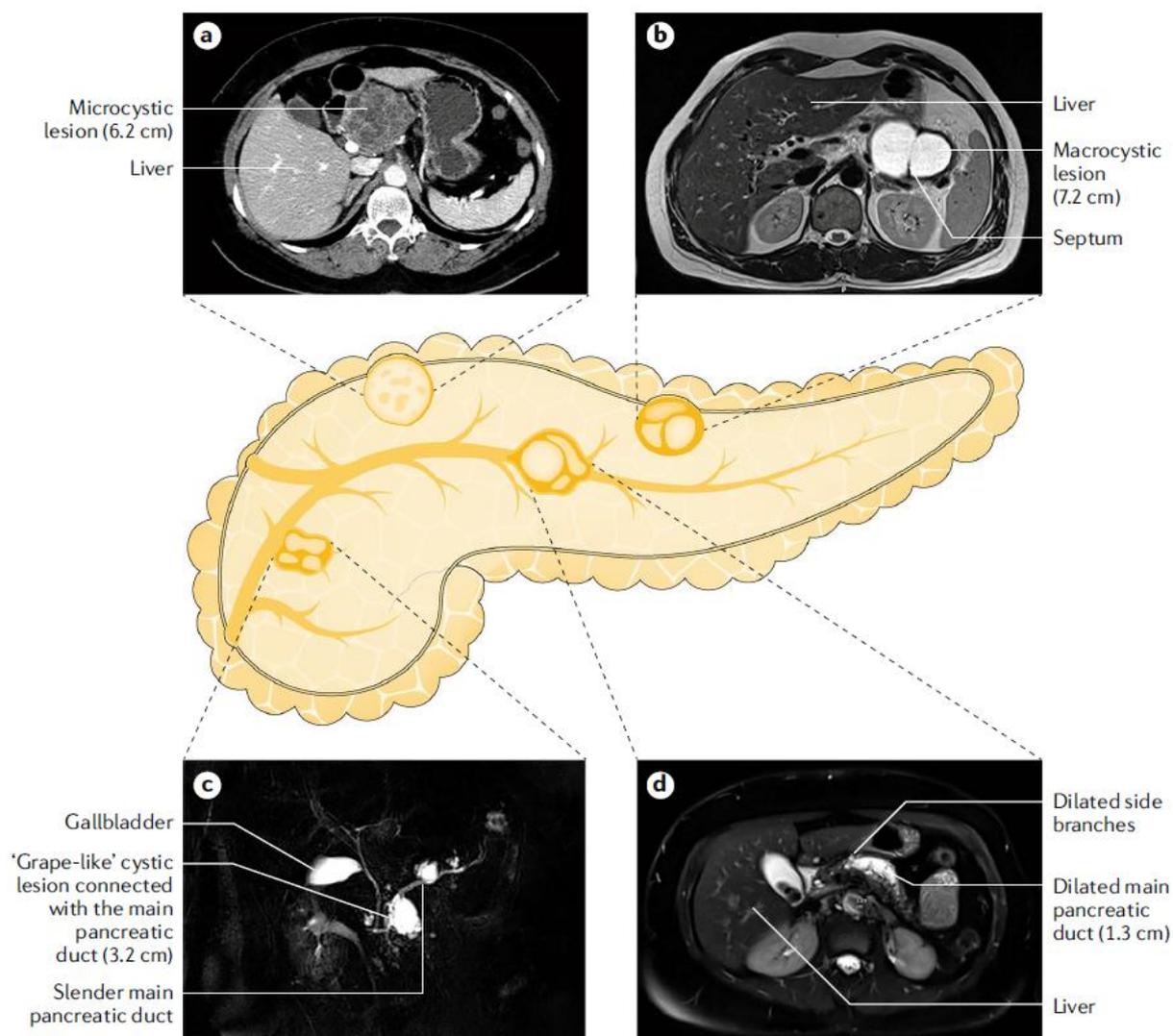


Figura 1. Ejemplos de los distintos tipos de NQP⁽²⁾. A) TC que muestra una lesión microquística de 6,2 cm de diámetro en cuerpo del páncreas, sugestiva típicamente de CAS. B) RM que muestra una lesión macroquística con pared engrosada y un septo interno, de 7,2 cm de diámetro en cuerpo-cola del páncreas, sugestiva de NQM. C) CPRM de una BD-NMPI multifocal; la lesión más grande en cabeza pancreática tiene un diámetro de 3,2 cm, y no se observa un engrosamiento parietal ni nódulos hipercaptantes, con un conducto pancreático principal no dilatado. D) RM en la que se aprecia un conducto pancreático principal dilatado, con pequeñas ramas secundarias y sin nódulos intraductales hipercaptantes; la imagen es sugestiva de MT-NMPI.

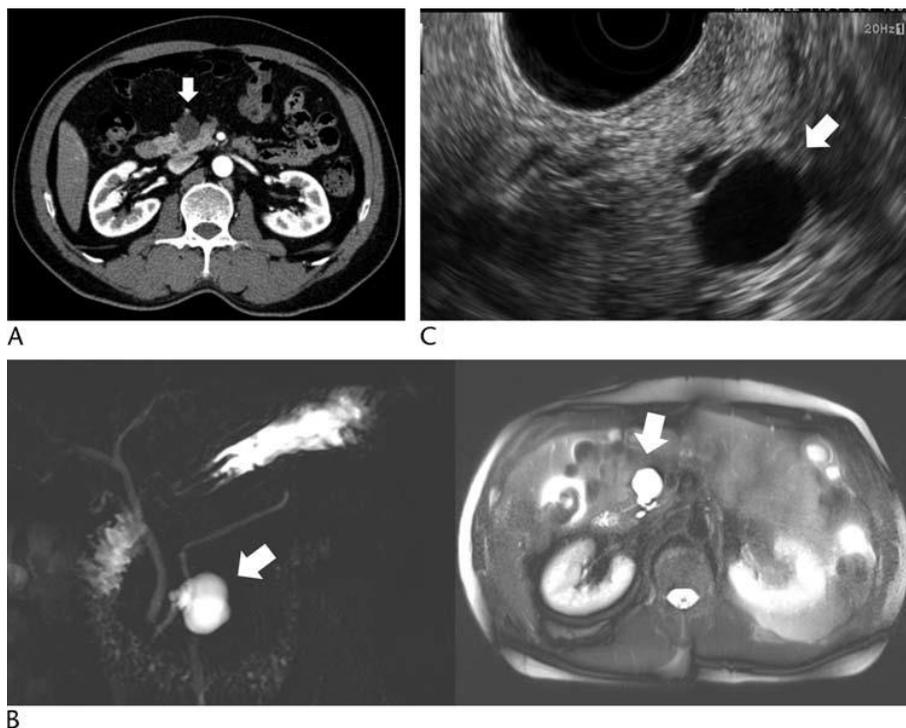


Figura 2. Caso representativo de BD-NMPI que fue diagnosticado de forma precisa mediante TC y RM pero no en la USE⁽⁴⁰⁾. A) La TC muestra una lesión quística de contorno lobulado localizada en la cabeza pancreática. La lesión carece de septos internos y de nódulos parietales. La conexión con el CPP es dudosa. B) La RM pone de manifiesto la comunicación de la lesión con el CPP (flecha). Las imágenes obtenidas mediante TC y RM son altamente sugestivas de BD-NMPI. El estudio histopatológico de la pieza resecada coincide con esta presunción diagnóstica. C) La USE revela una lesión quística de contorno lobulado localizada en la cabeza pancreática (flecha). En esta prueba, la sospecha principal fue de CAS porque no se objetivó comunicación con el CPP.

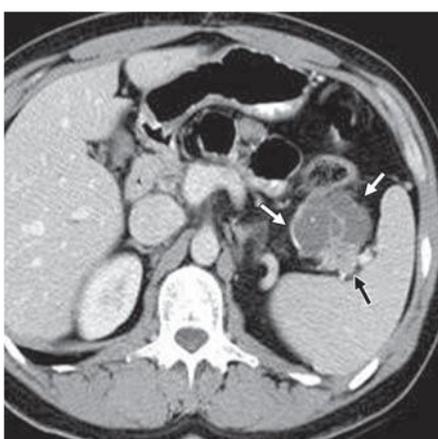


Figura 3. Mujer de 69 años con una lesión quística en la cola pancreática⁽⁴²⁾. La imagen de la TC en proyección axial muestra una lesión quística en la cola pancreática (flechas blancas) con un componente sólido que realza tras la administración de contraste (flecha negra) y una calcificación periférica en anillo. Los hallazgos son altamente sugestivos de NQM con probable degeneración maligna. La paciente fue operada practicándose pancreatocetomía corporocaudal, y el análisis histopatológico reveló una NQM con carcinoma invasivo asociado.

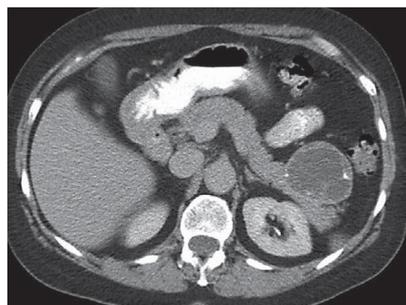


Figura 4. TC de un TSP⁽³⁾ (izquierda). Lesión encapsulada con componentes sólidos y quísticos.

Figura 5. TC de un TNEPq⁽⁶⁰⁾ (derecha). TC de una mujer de 67 años en el que se observa una lesión quística heterogénea, descubierta como un hallazgo casual. La lesión se localiza en la cola del páncreas midiendo 52 mm, y presenta calcificaciones intraquísticas. La paciente fue operada con el diagnóstico de presunción de NQM, pero el análisis histopatológico reveló un TNEPq

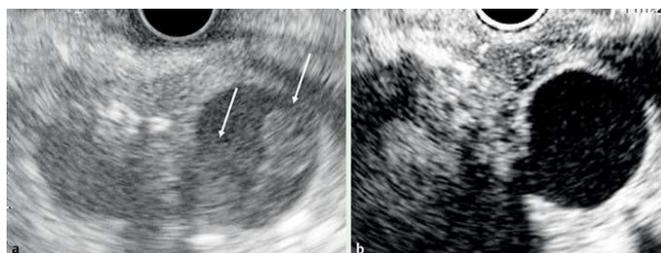


Figura 6. NMPI con displasia de bajo grado⁽⁴⁷⁾. A) USE en modo-B, sin contraste: se visualiza una estructura hiperecogénica en la rama secundaria dilatada (flecha). B) USE con contraste intravenoso: las lesiones no realzan tras la introducción del contraste.



Figura 7. BD-NMPI que asocia carcinoma invasivo⁽⁴⁷⁾. A) USE en modo-B, sin contraste: se visualiza una estructura hiperecogénica en la rama secundaria dilatada (flecha). B) USE con contraste intravenoso: las lesiones realzan tras la introducción del contraste y la morfología de la lesión puede delinearse claramente (flecha).