

ESTADO INMUNO-NUTRICIONAL Y CÁNCER DE PÁNCREAS

INFLAMMATORY-NUTRITIONAL CONDITION AND PANCREATIC CANCER

Mario Rodríguez López¹ (Académico Correspondiente), Martín Bailón Cuadrado², Francisco J. Tejero Pintor³, Baltasar Pérez Saborido⁴

¹Doctor en Medicina por la Universidad de Valladolid. Médico especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática. Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (España). Colaborador Honorífico del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.

²Licenciado en Medicina por la Universidad de Valladolid. Médico interno residente en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (España). Colaborador Honorífico del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

³Licenciado en Medicina por la Universidad Europea de Madrid. Médico interno residente en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (España). Colaborador Honorífico del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

⁴ Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid. Médico especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática. Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (España). Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Board Europeo de Cirugía (ESBQ) en Trasplante.

mariorodriguezlopez@gmail.com

Tlfno.: 983 420 400 (ext. 85651, secretaría del servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid).

An Real Acad Med Cir Vall 2017; 54: 27 - 45

RESUMEN

El cáncer de páncreas es una entidad clínica poco frecuente, pero reviste una gran trascendencia por su elevada letalidad (supervivencia global a 5 años del 5%), alta tasa de irrecesibilidad (80%) y notable complejidad quirúrgica (cifra

de complicaciones graves del 30%). Como en otros tumores, la carcinogénesis acontece debida a mutaciones genéticas, que derivan en alteraciones cito-histológicas y, finalmente, en la adquisición capacidad invasora y metastásica. Los fenómenos inflamatorios favorecen el inicio, desarrollo y progresión de las neoplasias merced a una compleja patogenia en la que están implicados, fundamentalmente, los macrófagos y las citokinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α). Además, la existencia de un estado de inflamación sistémica crónica se ha relacionado con el hiperatabolismo, el deterioro general y la caquexia terminal del paciente oncológico. Este estado proinflamatorio tiene un reflejo en la analítica sanguínea: elevación de reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva), hipoalbuminemia, neutrofilia, trombocitosis, linfopenia. En base a esto, se han definido *scores* y puntuaciones para cuantificar y graduar la alteración del estado inmuno-nutricional (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*, *Platelet Lymphocyte Ratio*, *Glasgow Prognostic Score*, *Prognostic Nutritional Index*). Se ha demostrado que los valores obtenidos en los citados *scores* se correlacionan con los resultados de supervivencia oncológica en los pacientes con cáncer en general y con tumores pancreáticos en particular. También se ha estudiado su capacidad para predecir complicaciones postoperatorias e, incluso, para sospechar la degeneración maligna de algunas lesiones preneoplásicas del páncreas.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, cirugía pancreática, estado inflamatorio.

ABSTRACT

Pancreatic cancer, though rare, is a clinical entity of exceeding interest due to its high mortality (5-year survival of 5%), unresectability (80%) and surgical complexity (implying a rate of complications up to 30%). As it occurs in other tumours, genetic mutations are the initial event of carcinogenesis, followed by histological aberrations. Finally, the malignant cell obtains invasive and metastatic ability. Inflammation has been related with development and progression of neoplasms, based on different pathogenic routes in which macrophages and pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) play a major role. Moreover, chronic and systemic inflammatory condition is associated with induction of hypercatabolism, general impairment and terminal cachexia that appear in oncologic patients. This condition generates remarkable abnormalities in blood analysis: increased acute-phase reactants (such as reactive C protein), hypoalbuminemia, elevated neutrophils and platelets, lymphopenia. Consequently, different indexes and scores have been defined in order to quantify and graduate inflammatory and nutritional condition (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*, *Platelet Lymphocyte Ratio*, *Glasgow Prognostic Score*, *Prognostic Nutritional Index*). Several studies have observed that these scores correlate with survival among oncologic patients, in-

cluding those with pancreatic cancer. Besides, association between prediction of postoperative morbidity and inflammatory scores has also been studied, as well as suspicion of malignant evolution of some preneoplastic pancreatic lesions.

Key words: Pancreatic cancer, pancreatic surgery, inflammatory condition.

INTRODUCCIÓN

El término páncreas deriva etimológicamente del griego (*πάγ κρεας*) y significa “todo carne” (1,2). Este órgano tiene una doble función endocrina y exocrina y, anatómicamente, se localiza fijo en el retroperitoneo, inmediatamente anterior a los grandes vasos, a la altura de la primera y segunda vértebras lumbares. En el páncreas se distinguen cuatro regiones, a saber: cabeza con el proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola, tal y como aparecen descritas en los textos anatómicos clásicos. Precisamente, la cabeza del páncreas constituye un complejo con el duodeno, la primera porción del intestino delgado y cuyo nombre deriva, a su vez, del latín (*duodenum digitorum*) que significa “doce dedos”, haciendo referencia a la longitud medida por los primeros anatomistas (doce traveses de dedo) (3). Esta relación reviste un triple interés:

Funcional, ya que aquí se localizan las papilas mayor y menor, a través de las cuales drenan la bilis y el jugo pancreático al duodeno.

Oncológico, puesto que pueden desarrollarse los cuatro tipos de tumores malignos de la llamada región periampular (adenocarcinoma ductal de cabeza de páncreas, adenocarcinoma duodenal, ampuloma y colangiocarcinoma distal).

Quirúrgico, por la necesidad de realizar una resección completa, en numerosas ocasiones, del complejo duodeno-pancreático para tratar la patología maligna mencionada.

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La primera descripción del páncreas se remonta al siglo III a.C. en los trabajos de disección del médico griego Herófilo de Calcedonia, aunque no sería denominado como tal hasta el siglo I d.C. por Rufo de Éfeso. Desde entonces y a lo largo de los años, se ha incrementado progresivamente el conocimiento de la glándula pancreática de la mano de eminentes anatomistas, cirujanos, patólogos e investigadores, entre los que podemos citar a Johann Georg Wirsung (1589-1643), quien describió el conducto pancreático principal; a Paul Langerhans (1847-1888), cuyos estudios microscópicos le sirvieron para definir los islotes que llevan su nombre; y, más recientemente, a Frederick Grant Banting (1891-1941) y John James Richard MacLeod (1876-1935), quienes experimen-

taron con extractos pancreáticos en perros, logrando identificar la insulina y recibiendo, por ello, el Premio Nobel de Medicina en el año 1923 (1,2).

La Historia de la cirugía pancreática reglada comienza a finales del siglo XIX (tabla 1). Fue entonces cuando el conocido cirujano alemán Friedrich Trendelenburg (1844-1924) completó con éxito la primera pancreatometomía distal con esplenectomía (4). Posteriormente, y en relación a las técnicas quirúrgicas de la cabeza pancreática, se debe mencionar al famoso cirujano norteamericano William Stewart Halsted (1852-1922) (figura 1), ya que fue él quien describió la ampulectomía por vía transduodenal para reseca un tumor de la ampolla de Vater. Pasaron los años y otros notables cirujanos de principios del siglo pasado, como Codivilla, Kausch o Hirschel, desarrollaron técnicas parciales de duodenopancreatometomía cefálica (tabla 1) (4,5).

Sin embargo, no fue hasta el año 1935 cuando Allen Oldfather Whipple (1881-1963) (figura 2) realizó y notificó, con una publicación en *Annals of Surgery* (6), los 3 primeros pacientes con ampuloma sometidos a duodenopancreatometomía cefálica anatómica y completa. La técnica descrita era en un procedimiento en dos etapas, con un lapso de tiempo de 3-4 semanas entre ambas. La primera intervención consistía en la fase derivativa, con la realización de la ligadura del conducto colédoco seguida de una gastroyeyunostomía junto con una colecistogastrostomía, con lo que se resolvía el componente de ictericia obstructiva y/o de obstrucción intestinal a nivel duodenal en los casos en que estaban presentes. En la segunda etapa, se completaba la resección quirúrgica del duodeno y la cabeza del páncreas. El conducto de Wirsung se ligaba y se invaginaba mediante una sutura del borde de sección pancreático. Los resultados fueron una mortalidad postoperatoria precoz del 33%, ya que el primero de los tres enfermos falleció a las 30 horas de la 2ª intervención, así como complicaciones que requirieron reoperación tras la 2ª intervención en los dos restantes pacientes (6). Posteriormente, en 1940, y de forma fortuita, este cirujano realizó la duodenopancreatometomía cefálica en un solo tiempo quirúrgico. Pocos años más tarde, modificó el procedimiento estableciendo las 3 anastomosis fundamentales tal y como las seguimos realizando en la actualidad: pancreaticoyeyunostomía, hepaticoyeyunostomía y gastroyeyunostomía, quedando finalmente conocida como la técnica de Whipple (aunque también ha sido denominada de Kausch-Whipple) (tabla 1) (4,5,7).

Con el devenir de los años y a pesar de los avances médicos, la morbimortalidad postquirúrgica de esta intervención no descendió llamativamente respecto a la publicada por su autor, motivo por el cual se llegó incluso a cuestionar su indicación. Fue durante la década de los 80, cuando los resultados comenzaron a mejorar, con un descenso de la mortalidad hasta cifras del 5%, merced a la concentración de casos en centros de referencia y la dedicación específica de algunos

cirujanos a la patología pancreática (4,5). En la actualidad, se sigue realizando la técnica de Whipple en un solo tiempo quirúrgico, aunque se han descrito nuevas variantes técnicas (preservadora de píloro, pancreatogastrostomía) y nuevas vías de abordaje (laparoscópica, robótica) (tabla 1). No obstante, el procedimiento sigue estando gravado con una tasa de complicaciones no desdeñable, como se indicará en el siguiente epígrafe.

EL CÁNCER DE PÁNCREAS

La magnitud del problema

Desde el punto de vista epidemiológico, el adenocarcinoma ductal de páncreas tiene una prevalencia e incidencia bajas. En los Estados Unidos de América, se publica anualmente, por parte del *National Cancer Institute*, un trabajo en el que se estiman las cifras de diversos tumores. Para el año 2016, Siegel *et al* (8) calcularon 53070 nuevos casos de cáncer de páncreas, lo cual es un valor bajo teniendo en cuenta que la población del mencionado país en ese año era de algo más de 320 millones de habitantes (9). En España, la Sociedad Española de Oncología Médica publicó recientemente en su página *web* los datos correspondientes al año 2012, observando que esta neoplasia supone tan sólo el 2,95% del total de casos de cáncer. Dicho en otras palabras, el cáncer de páncreas ocupa la 19ª posición por frecuencia de aparición en nuestro país (10).

Sin embargo, a pesar de estos datos, el adenocarcinoma de páncreas es un problema sanitario de gran magnitud. Ello es debido a:

Su elevada letalidad. En Estados Unidos, la supervivencia global a 5 años para pacientes con este diagnóstico es del 5% (11). La cifra es casi idéntica en nuestro país, según datos del EURO CARE-5 publicados en 2015 (12) que es el estudio europeo de supervivencia oncológica más reciente, aunque los datos analizados corresponden al período 1999-2007. Revisando cifras más actuales, y según el Instituto Nacional de Estadística, 6406 individuos fallecieron en nuestro país como consecuencia de un tumor maligno de páncreas en el año 2015, de los cuales 454 fueron en la Comunidad Autónoma de Castilla y León y, a su vez, 86 casos en Valladolid (13). Según la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer de páncreas es el 4º tumor con mayor mortalidad en España, agrupando ambos sexos (10).

Su alta tasa de irreseccabilidad. Se estima que, únicamente, el 20% de las neoplasias pancreáticas son resecables quirúrgicamente en el momento del diagnóstico. Ello es debido a su elevada agresividad biológica, con gran tendencia a la extensión locorregional y a distancia (11). De este modo, se considera que el cáncer de páncreas es irreseccable localmente cuando hay infiltración arterial o

contacto de la masa tumoral mayor que la mitad de la circunferencia vascular en el tronco celíaco, en la arteria hepática común y en la arteria mesentérica superior. La presencia de una infiltración venosa a nivel espleno-porto-mesentérico que sea imposible de reconstruir en caso de resección vascular también condiciona la irresecabilidad locorregional. Por último, la presencia de metástasis ganglionares alejadas del territorio pancreático o de metástasis a distancia (hepáticas fundamentalmente) es, asimismo, definitorio de irresecabilidad quirúrgica (14).

Su elevada tasa de complicaciones postquirúrgicas. En aquellos casos en los que se completa con éxito una resección pancreática mayor para el tratamiento de patología maligna de esta glándula y/o de la región periampular (duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía distal, duodenopancreatectomía total), los pacientes presentan alto riesgo de sufrir morbimortalidad en el postoperatorio. De forma global, la incidencia de complicaciones graves (definidas como grados III, IV y V de la clasificación de Dindo-Clavien) (15) (tabla 2) ronda el 30% en series largas multicéntricas (16). Esto es indicativo de la extrema complejidad de estos procedimientos.

Desarrollo tumoral y factores de riesgo

Los datos tan funestos que se acaban de presentar son el exponente final de un lento proceso: el desarrollo tumoral de las neoplasias de órganos sólidos supone, en la mayoría de los casos, varios años durante los cuales se suceden una serie de modificaciones que abocan finalmente a la aparición de cáncer.

La carcinogénesis pancreática, al igual que en otros tumores, comienza a nivel bioquímico y molecular con una serie de mutaciones en genes encargados de la regulación del ciclo celular. Dichas mutaciones tienen un efecto acumulativo y entre ellas cabe citar la mutación del protooncogén K-RAS, ya que se detecta en el 90% de los casos de adenocarcinoma de páncreas, y de los genes supresores de tumores CDKN2A, p53 y SMAD4. Es necesario recordar que la presencia de mutaciones en las células germinales lleva asociado un aumento del riesgo de tumores en los descendientes. La presencia de dos o más familiares de primer grado con cáncer de páncreas cuatriplifica el riesgo de aparición de este tumor. Así pues, se describen un 10-15% de casos heredo-familiares, siendo la mutación del gen STK11/LKB1 (que condiciona la aparición del síndrome de Peutz-Jegher) la que aporta mayor riesgo relativo (132 veces superior a la población general) (14,17). Por otra parte, existen agentes ambientales con efecto mutagénico demostrado, tales como el tabaco y el alcohol, y que también se han relacionado con el desarrollo de adenocarcinoma pancreático, así como algunas enfermedades (obesidad, pancreatitis crónica, diabetes *mellitus* tipo 2) (14).

La alteración genómica tiene su reflejo a nivel celular e histológico, manifestándose como una progresiva aparición de atipias y pleomorfismo que han sido

definidas bajo el concepto de PanIN (*pancreatic intraepithelial neoplasia*), del que existen 3 grados (figura 3). El resultado de ello es un descontrol de la mitosis que escapa a los sistemas de regulación, es decir, un estado de replicación celular continua e ilimitada. El proceso carcinogénico culmina con la adquisición, por parte de las células tumorales, de la capacidad de invadir tejidos y estructuras de la vecindad, así como de la capacidad de que algunas de estas células se puedan desprender de la masa tumoral primaria, circular por vía sanguínea y/o linfática y, en último término, anidar en otros órganos dando lugar a metástasis a distancia (17,18). En este proceso de desarrollo tumoral, el sistema inmune y la situación de inflamación sistémica del huésped juega, además, un papel de gran relevancia, tal y como se expondrá a continuación.

INFLAMACIÓN Y CÁNCER

Un contexto proinflamatorio crónico en el organismo puede ser ocasionado por multitud de noxas: agentes ambientales y dietéticos (como los mencionados en el epígrafe anterior) o diversos procesos nosológicos de tipo infeccioso o autoinmune. Y, además, desde tiempos del gran patólogo prusiano Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), se ha estudiado el efecto de la inmunidad y los fenómenos inflamatorios en el desarrollo y la progresión tumoral.

La inflamación en la génesis y progresión tumoral

La inflamación está considerada como factor favorecedor de la aparición de tumores, merced a la liberación de radicales libres del oxígeno y del nitrógeno procedentes de los neutrófilos y macrófagos. Estas moléculas altamente reactivas son capaces de inducir daño en el material genético celular o en las enzimas reparadoras de éste. Además, en un entorno inflamatorio se liberan, desde las células de la inmunidad innata, como los macrófagos, las llamadas citocinas proinflamatorias (interleukinas 1 y 6 [IL-1 e IL-6], factor de necrosis tumoral [TNF α], entre otras), las cuales, a su vez, provocan efectos epigenéticos. La activación de enzimas que inducen metilación del ADN es uno de estos efectos epigenéticos. Otro efecto de las citocinas proinflamatorias es la sobreexpresión, por vía del factor nuclear $\kappa\beta$ [NF- $\kappa\beta$], de enzimas como la citidina deaminasa, que genera inestabilidad genómica y alteración de la unión de la doble hélice del ADN (figura 4) (19).

En segundo lugar, y de forma muy sucinta, podemos decir que, una vez iniciado el desarrollo de la neoplasia, se desencadenan procesos inflamatorios en el “micro-medio ambiente” tumoral, apareciendo infiltración de células de la inmunidad tanto innata como específica. Así pues, existe una compleja interacción local de diversas citocinas sintetizadas por estas células inmunitarias, algunas de

las cuales poseen efecto antitumoral y antiinflamatorio, por ejemplo la IL-10 y la IL-12, generadas por los linfocitos T. Los linfocitos *natural killer* tienen también una actividad de inmunovigilancia y, por tanto, antitumoral. Sin embargo, existen otras citocinas que se comportan como estimulantes del crecimiento tumoral, fundamentalmente las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-23 y TNF α que liberan los macrófagos (figura 5). La acción pro-tumoral se debe a la activación de factores de transcripción como el STAT3 o el NF- κ B, los cuales, a su vez, inducen la proliferación celular y el crecimiento del tumor. A medida que esto ocurre, se establece en el seno de la masa tumoral un estado de hipoxia, que es un potente factor angiogénico. La presencia de macrófagos, citocinas proinflamatorias y la activación de los factores de transcripción ya mencionados favorece la angiogénesis tumoral. En el caso del adenocarcinoma de páncreas, es especialmente patente la alteración inmunitaria local, con abundante infiltración de macrófagos y células mieloides a nivel del estroma tumoral con acción inmunosupresora. Ello aboca a una inhibición de los linfocitos T y, en consecuencia, del reconocimiento de las células malignas por parte de éstos para ser eliminadas, condicionando el llamado “inmuno-privilegio” del tumor (19,20).

El siguiente paso de la progresión tumoral es la adquisición de la capacidad invasora y metastásica, como se indicó anteriormente. Los fenómenos proinflamatorios también tienen un papel importante en ello. Es necesaria la proteólisis de las uniones intercelulares para que el tumor avance e invada, lo cual requiere de la acción de metaloproteinasas, las cuales se sobreexpresan, en parte, gracias al estímulo de las IL-1, IL-6 y TNF α . Por otro lado, el estado inflamatorio en el micro-medio ambiente tumoral favorece un aumento de la permeabilidad vascular, con lo que las células neoplásicas pueden incorporarse al torrente sanguíneo. Finalmente, las citocinas proinflamatorias y los neutrófilos colaboran en la expresión de moléculas de adhesión, de modo que las células tumorales circulantes pueden detenerse y extravasarse en los órganos diana, como por ejemplo los sinusoides hepáticos, constituyendo el inicio de una metástasis (19,21).

Efectos sistémicos del estado proinflamatorio en el paciente oncológico

Desde el punto de vista sistémico, el paciente oncológico presenta un deterioro general y progresivo a medida que el tumor avanza a nivel locorregional y a distancia. El estado inflamatorio crónico se desencadena por las complejas interrelaciones entre las células inmunitarias y el tumor. La inflamación local favorece el crecimiento tumoral y, además, el efecto se retroalimenta, ya que la necrosis de algunas zonas de la masa neoplásica, inducida por hipoxia, incrementa esta reacción inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias liberadas actúan no sólo a nivel local, sino también sistémico, provocando una pléyade de efectos. Entre ellos, cabe mencionar la estimulación de la síntesis de reactantes de fase

aguda (proteína C reactiva [PCR], fibrinógeno) a nivel hepático. Por el contrario, la síntesis de proteínas estructurales se reduce y, además, se produce un viraje metabólico hacia un estado de hipercatabolismo, con actividad lipolítica y proteolítica incrementada en el tejido adiposo y en el músculo estriado, respectivamente. Por su parte, la albúmina es considerada un reactante de fase aguda negativo, ya que su concentración plasmática desciende en los procesos inflamatorios. No obstante, el mecanismo patogénico no es una inhibición de su síntesis ni la proteólisis, sino un secuestro periférico a dos niveles: hiperconsumo por parte de las células tumorales y extravasación al espacio intersticial como consecuencia de una permeabilidad vascular incrementada, que es secundaria a la acción del $TNF\alpha$ (22-25).

La consecuencia final es el mencionado deterioro generalizado del paciente, estableciéndose hipoproteinemia, sarcopenia y caquexia terminal. A todo ello contribuye también la anorexia que sufre el enfermo oncológico y que está mediada, fundamentalmente, por el desbalance hipotalámico de diversos neurotransmisores y mediadores (proopiomelanocortina, orexinas, neuropéptido Y) inducido por las IL-1, IL-6 y $TNF\alpha$. La presencia de dolor oncológico también actúa como estímulo anorexígeno y en el caso que nos ocupa, el cáncer de páncreas, la posible existencia de un componente de obstrucción intestinal en casos avanzados, o de insuficiencia pancreática exocrina, contribuye a la patogenia de un descenso en la ingesta y en la absorción de nutrientes. Concretamente, y en caso del cáncer de páncreas, se ha estimado que hasta el 80% de los pacientes presentan caquexia tumoral a lo largo de la evolución (22-25).

Por último, otro importante y conocido efecto de los estados inflamatorios es la estimulación de los progenitores hematopoyéticos en la médula ósea, especialmente de las estirpes mieloide y megacariocítica. Por tanto, en este contexto, se observa un mayor valor en sangre periférica de neutrófilos en lo que respecta a la serie blanca, así como de plaquetas. Sin embargo, el efecto inmunosupresor de las citocinas proinflamatorias se manifiesta como una linfopenia, unida al bloqueo funcional de los linfocitos T, como ya se indicó anteriormente (26). De este modo, e integrando todos los efectos que se acaban de exponer, podremos observar en una simple analítica sanguínea, que el paciente oncológico presentará una mayor o menor tendencia, en función del grado de inflamación sistémica que sufra como consecuencia del tumor, a la neutrofilia, linfopenia, trombocitosis, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y elevación de la PCR (figura 6).

LOS SCORES INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES

A la luz de los hallazgos y manifestaciones analíticas secundarias a la alteración inmuno-nutricional que puede acontecer en el paciente oncológico, desde

los años 80 se ha intentado medir y cuantificar numéricamente la desnutrición y el estado proinflamatorio sistémico. Para ello se han desarrollado una serie de índices, puntuaciones y *scores*, siendo los más estudiados y con mayor número de publicaciones los siguientes:

- Cociente de neutrófilos/linfocitos (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*: NLR por sus siglas en inglés). Interpretación: mayor grado de inflamación a mayor valor del cociente (27)

- Cociente de plaquetas/linfocitos (*Platelet Lymphocyte Ratio*: PLR por sus siglas en inglés). Interpretación: mayor grado de inflamación a mayor valor del cociente (28).

- Suma de linfocitos y albúmina, aplicando una constante a sendas variables (*Prognostic Nutritional Index*: PNI por sus siglas en inglés). Interpretación: valor < 45 implica elevado estado inflamatorio y mala situación nutricional (29).

- Puntuación de 0 a 2 según los valores brutos de PCR y albúmina (*Glasgow Prognostic Score*: GPS por sus siglas en inglés). Interpretación: mayor puntuación cuanto mayor sea la cifra de PCR y menor la de albúmina, y, consecuentemente, elevado estado inflamatorio y mala situación nutricional (tabla 3) (30).

Se han descrito también algunos otros, como son el cociente granulocitos/linfocitos (*Granulocyte Lymphocyte Ratio*: GLR por sus siglas en inglés), el cociente PCR/albúmina, o la versión modificada del GPS (mGPS) (tabla 3). Es interesante puntualizar que todos estos *scores* son directamente proporcionales al estado inflamatorio incrementado (y a una peor situación nutricional en aquellos que incluyen la albúmina). La única excepción a esta regla es el PNI: a menor valor obtenido tras el cálculo, peor estado inmuno-nutricional.

Utilidad de los *scores* inmuno-nutricionales

La descripción inicial, el desarrollo y la aplicación de los *scores* inflamatorios y nutricionales mencionados han sido y son, principalmente, para la patología tumoral, como es lógico. Muchos de estos índices ya han sido validados en revisiones sistemáticas y meta-análisis como predictores de resultados oncológicos en términos de supervivencia, de tal modo que aquellos pacientes con mayor situación proinflamatoria y peor estado nutricional tendrán peor pronóstico (31-34). Sin embargo, también hay trabajos publicados en los que estos índices han sido empleados en patología no maligna, como por ejemplo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. En este sentido y a modo de ejemplo, el artículo de Ma *et al* (35) concluye que un valor elevado de NLR, es decir un estado inflamatorio incrementado, se correlaciona con mayor mortalidad en individuos que han sufrido un tromboembolismo pulmonar. Igualmente, una revisión sistemática de 2015 confirma que aquellos pacientes con mayor NLR presentan mayor riesgo de morbimortalidad tras intervenciones quirúrgicas cardiovasculares a corto y

largo plazo (36). Por último, es interesante mencionar otros campos de la Medicina en los que también se han evaluado, muy recientemente, algunos de estos *scores* obteniendo resultados estadísticamente significativos y, además clínicamente relevantes. Un estado proinflamatorio elevado en mujeres gestantes, objetivado mediante el NLR y el PLR, se asocia con prematuridad y bajo peso del neonato (37). Por su parte, en los varones con hiperplasia benigna de próstata, un NLR elevado se correlaciona con sintomatología urinaria más acusada (38).

Scores inmuno-nutricionales en el cáncer y la cirugía del páncreas

Los índices y puntuaciones empleados para cuantificar el estado inflamatorio y nutricional también han sido analizados, como no podía ser de otra manera, en pacientes con cáncer de páncreas. Existe abundante bibliografía que avala la premisa expuesta en el epígrafe anterior: el estado inmuno-nutricional alterado se asocia a peores resultados oncológicos para este tumor, aunque su fiabilidad no es completa (26). El meta-análisis de Yang *et al* (39) sostiene que una cifra más alta de NLR implica menor supervivencia global y específica y mayor riesgo de presentar enfermedad metastásica. Imrie, en su artículo de revisión (40), confirma en base a los datos publicados en diversos estudios, que aquellos individuos con adenocarcinoma de páncreas y grados altos (1 y 2) según el mGPS no sobreviven más allá de 17 meses de mediana tras la duodenopancreatectomía cefálica, frente a los que tienen mGPS grado 0, cuya supervivencia mediana oscila entre 26 y 37 meses tras la cirugía. Sin embargo, ¿cuál de estos *scores* resulta más fiable? Recientemente, un trabajo en el que se revisaron todos ellos en casi 400 pacientes, aunque con diseño retrospectivo, concluyó que un GPS de 2 puntos junto con otros datos clínicos (infiltración de ganglios linfáticos, valor superior a 5 ng/mL para el antígeno carcinoembrionario y citología positiva para malignidad en el líquido peritoneal) son factores de riesgo independientes para el pronóstico del cáncer de páncreas resecado quirúrgicamente (41). La relevancia de los *scores* es, por tanto, evidente como factor predictor del pronóstico y dan fe de ello otros estudios en los que se establecen cohortes de pacientes en base a su estado inflamatorio. Sirva de ejemplo el artículo donde se expone la actualización de resultados del ensayo clínico en fase III sobre la utilidad del nab-Paclitaxel como agente citostático adyuvante en cáncer de páncreas (42). Las curvas de supervivencia demuestran que los mejores resultados corresponden a pacientes con estado inflamatorio no elevado (NLR ≤ 5) que recibieron doble quimioterapia (gemcitabina y paclitaxel), frente a los individuos de este estudio con NLR >5 (con uno o ambos fármacos), quienes fallecían antes como consecuencia del tumor.

Otro aspecto interesante, a cerca del uso de los *scores*, es la posibilidad de emplearlos como predictores de complicaciones postoperatorias tras cirugía pancreática. En este sentido, se ha evaluado el PNI en varios artículos, concluyendo

que los pacientes con cifras bajas de PNI antes de la intervención (recordemos que su interpretación es inversamente proporcional al estado inmuno-nutricional) presentaron mayor morbilidad postquirúrgica (43,44). Incluso se ha analizado la evolución de las cifras del NLR a lo largo de los primeros días de postoperatorio, bajo la hipótesis de que la inflamación sistémica tras la pancreatomecтомía resulta perjudicial y favorece la aparición de complicaciones. En efecto, el estudio de Solaini *et al* (45) corrobora que el mencionado *score*, calculado en el segundo día postoperatorio, predice la presencia de complicaciones inflamatorias, según definieron los autores, aunque su fiabilidad diagnóstica es baja.

Por último, como bien es sabido, existen lesiones pancreáticas que se consideran preneoplásicas, tales como el tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI), los quistes mucinosos, etc. (46). En estos casos, resulta de interés disponer de datos clínicos que alerten o hagan sospechar de una posible degeneración maligna y, preferentemente, evitando técnicas intervencionistas o agresivas en la medida de lo posible. Con este fin, se han analizado los *scores* inmuno-nutricionales en diversos artículos recientemente publicados. Sirva de ejemplo el estudio de Arima *et al* (47), quienes concluyeron que, en pacientes sometidos a resección pancreática, un valor preoperatorio de NLR >5 se asociaba de forma independiente a la presencia de adenocarcinoma, con una especificidad del 100%, aunque una mínima sensibilidad (4,6%), respecto a los pacientes con lesiones no malignas del páncreas. En otro trabajo realizado en el Hospital *Johns Hopkins* de Baltimore (Estados Unidos) se evaluaron 272 pacientes con TPMI resecado quirúrgicamente, comparando cifras preoperatorias de NLR y PLR. Los investigadores observaron que aquellos individuos con degeneración a carcinoma invasor presentaron cifras más altas en los citados *scores*, y que el NLR >4 se comportaba como factor independiente de malignidad en el análisis multivariable (48).

CONCLUSIONES

Los fenómenos inflamatorios locales están vinculados con la carcinogénesis y con la progresión del cáncer. Además, a nivel sistémico, contribuyen a la aparición de alteraciones generales (hipercatabolismo, anorexia, sarcopenia) muy comunes en los pacientes oncológicos, que tienen su reflejo en la analítica sanguínea (neutrofilia, linfopenia, trombocitosis, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y elevación de la PCR). Con estos datos, se han definido puntuaciones y *scores* con el fin de graduar la alteración del estado inmunonutricional. Su principal aplicación, ampliamente demostrada, es en la predicción de resultados oncológicos, de tal modo que una mayor alteración proinflamatoria y nutricional se correlaciona con peor supervivencia. En el caso del adenocarcinoma de páncreas, tumor de gran relevancia clínica y epidemiológica, estos *scores* también han sido anali-

zados, confirmando su utilidad para el fin que se acaba de indicar. Igualmente, han sido evaluados con el objetivo de emplearlos como marcadores de riesgo de complicaciones postoperatorias tras la resección pancreática, así como para sospechar degeneración a carcinoma invasor en pacientes con lesiones premalignas del páncreas. Sin embargo, aún son necesarios más estudios que logren definir con claridad cuál de todos estos índices resulta más útil y cuál es el valor de corte que aporta suficiente fiabilidad diagnóstica. En cualquier caso, y en opinión de los autores, la alteración del estado inmuno-nutricional en pacientes con cáncer en general, y con adenocarcinoma de páncreas en particular, es fácil de determinar empleando estos *scores* y, además, de gran trascendencia, a la luz de las tres aplicaciones mencionadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de todos los miembros del servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y especialmente al resto de compañeros de la Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática (Jefe de Sección, Dr. Asterio Barrera).

BIBLIOGRAFÍA

1. Howard JM, Hess W. "Chapter 1. The early surgeon-anatomists". En: Howard JM, Hess W, editores. "History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ". Nueva York, EEUU: Ed. Springer; 2002.
2. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, et al. "Chapter 2. The history of the pancreas". En: Beger HG, Büchler M, Kozarek R, et al, editores. "The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery". Massachusetts, EEUU: Ed. Wiley-Blackwell; 2008.
3. Bockman DE. "Chapter 4. Anatomy and Fine Structure". En: Beger HG, Büchler M, Kozarek R, et al, editores. "The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery". Massachusetts, EEUU: Ed. Wiley-Blackwell; 2008.
4. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res.* 2015; 27(4): 332-348.
5. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford).* 2011; 13(6): 377-384.
6. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102(4): 763-779.
7. Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gy-*

- necol Obstet. 1946; 82: 623-631.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 7-30.
 9. Oficina censal de los Estados Unidos de América (*U.S. Census Bureau*). Acceso a través de la página web: <https://www.census.gov/>
 10. El cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica. Acceso a través de la página web: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanya-com/105460-el-cancer-en-espana-2016>
 11. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2016; 388(10039): 73-85.
 12. Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, et al. (EUROCORE-5 Working Group). Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCORE-5. *Eur J Cancer.* 2015; S0959-8049(15)00714-5.
 13. Estadística de defunciones según la causa de la muerte. Resultados detallados. Año 2015. Instituto Nacional de Estadística. Acceso a través de la página web: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=3652&capsel=3653>
 14. Yabar CS, Winter JM. Pancreatic Cancer: A Review. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 45(3): 429-45.
 15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 205-213.
 16. Uzunoglu FG, Reeh M, Vettorazzi E, et al. Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) score: a prospective multicenter-based morbidity risk score. *Ann Surg.* 2014; 260(5): 857-863.
 17. Bernard V, Fleming J, Maitra A. Molecular and genetic basis of pancreatic carcinogenesis: which concepts may be clinically relevant?. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25(2): 227-238.
 18. Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol.* 2003; 16(9): 909-912.
 19. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140(6): 883-899.
 20. Vonderheide RH, Bayne LJ. Inflammatory networks and immune surveillance of pancreatic carcinoma. *Curr Opin Immunol.* 2013; 25(2): 200-205.
 21. McDonald B, Spicer J, Giannais B, et al. Systemic inflammation increases cancer cell adhesion to hepatic sinusoids by neutrophil mediated mechanisms. *Int J Cancer.* 2009; 125(6): 1298-1305.
 22. Roxburgh CS, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour

- and treat the host. *Br J Cancer*. 2014; 110(6): 1409-1412.
23. Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, et al. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg*. 1999; 23(6): 584-588.
 24. Tan CR, Yaffee PM, Jamil LH, et al. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics. *Front Physiol*. 2014; 5: 88.
 25. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6): 448-454.
 26. Ahmad J, Grimes N, Farid S, Morris-Stiff G. Inflammatory response related scoring systems in assessing the prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014; 13(5): 474-481.
 27. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 91(3): 181-184.
 28. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery*. 2008; 143(5): 658-666.
 29. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984; 85(9):1001-1005.
 30. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003; 89(6): 1028-1030.
 31. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(5): 534-540.
 32. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(6): dju124.
 33. Sun K, Chen S, Xu J, et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140(9): 1537-1549.
 34. Zhou X, Du Y, Huang Z, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6): e101119.
 35. Ma Y, Mao Y, He X, et al. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 123.
 36. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2015; 85(6): 414-419.
 37. Akgun N, Namli Kalem M, Yuce E, et al. Correlations of maternal neutrophil to

- lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep 27; [aceptado pendiente de publicación].
38. Ozer K, Horsanali MO, Gorgel SN, et al. Association between Benign Prostatic Hyperplasia and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, an Indicator of Inflammation and Metabolic Syndrome. *Urol Int.* 2016 Jul 28; [aceptado pendiente de publicación].
 39. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(9): 2807-2815.
 40. Imrie CW. Host systemic inflammatory response influences outcome in pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2015; 15(4): 327-330.
 41. Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, et al. Clinical Implication of Inflammation-Based Prognostic Score in Pancreatic Cancer: Glasgow Prognostic Score Is the Most Reliable Parameter. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(18): e3582.
 42. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2). pii: dju413.
 43. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011; 98(2): 268-274.
 44. Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, et al. Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surg Today.* 2016; 46(11): 1258-1267.
 45. Solaini L, Atmaja BT, Watt J, et al. Limited utility of inflammatory markers in the early detection of postoperative inflammatory complications after pancreatic resection: Cohort study and meta-analyses. *Int J Surg.* 2015; 17: 41-47.
 46. Basturk O, Hong SM, Wood LD, 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.
 47. Arima K, Okabe H, Hashimoto D, et al. The diagnostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pancreatic ductal adenocarcinoma in patients with pancreatic diseases. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21(5): 940-945.
 48. Gemenetzis G , Bagante F, Griffin JF, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a predictive marker for invasive malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 2016 Sep 14; [aceptado pendiente de publicación].

FIGURAS



Figura 1. William Stewart Halsted (1852-1922), cirujano norteamericano.



Figura 2. Allen Oldfather Whipple (1881-1963), cirujano norteamericano

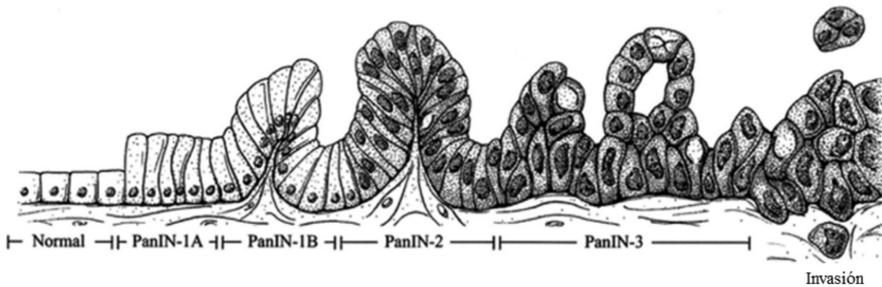


Figura 3. Carcinogénesis pancreática [modificado de Maitra A. et al (18)].

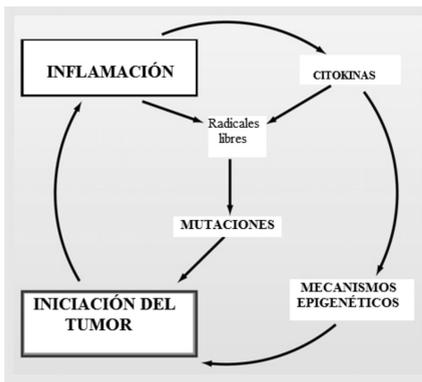


Figura 4. La inflamación como factor favorecedor de la mutagénesis y carcinogénesis [modificado de Grivennikov SI. et al (19)].

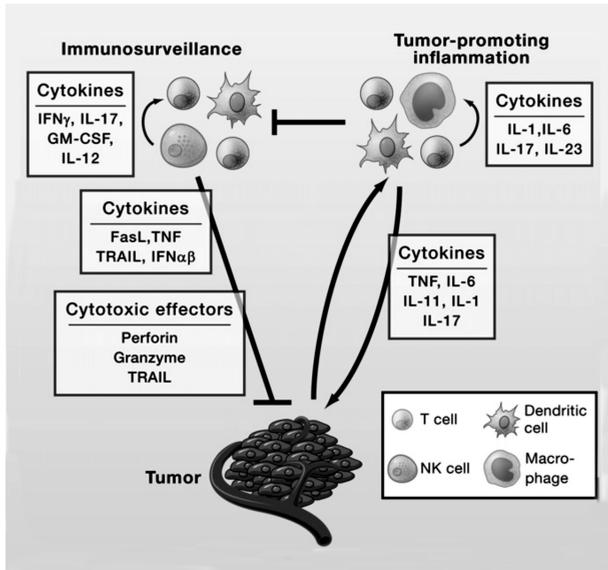


Figura 5. Efectos pro y antitumorales de diversas citocinas y células inmunitarias [tomado de Grivennikov SI. et al (19)].

ESTADO INMUNO-NUTRICIONAL Y CÁNCER DE PÁNCREAS

- ▲ NEUTRÓFILOS
- ▲ PLAQUETAS
- ▲ PCR

- ▼ LINFOCITOS
- ▼ PROTEÍNAS
- ▼ ALBÚMINA

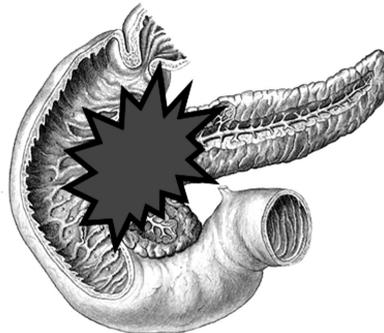


Figura 6. Manifestaciones detectables en sangre periférica del estado inflamatorio crónico inducido por el desarrollo y progresión tumoral.

TABLAS

AÑO	CIRUJANO	TÉCNICA
1882	Trendelenburg	Primera pancreatometomía distal con esplenectomía
1898	Codivilla	Intento infructuoso de duodenopancreatometomía cefálica
1898	Halsted	Primera resección transduodenal de ampuloma
1909	Kausch	Duodenopancreatometomía cefálica parcial en dos tiempos
1934	Whipple	Duodenopancreatometomía cefálica anatómica en dos tiempos
1940	Whipple	Duodenopancreatometomía cefálica anatómica en un tiempo
1994	Gagner	Primera pancreatometomía distal laparoscópica

Tabla 1. Principales hitos históricos en la cirugía pancreática [modificado de Griffin JF. et al (4)].

GRADO	DESCRIPCIÓN
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico (se permiten antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, o electrolitos), quirúrgico, endoscópico ni intervencionismo radiológico.
II	Complicación que requiere tratamiento farmacológico con fármacos diferentes de los señalados para el grado I. También se incluyen transfusiones de sangre y nutrición parenteral total.
III	Complicación que precisa tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervención radiológica. IIIa: realizado sin necesidad de anestesia general. IIIb: realizado bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal que precisa manejo en una Unidad de Cuidados Críticos con uno o más fallos de órganos y sistemas.
V	Complicación que desencadena la muerte del enfermo.

Tabla 2. Clasificación de Dindo-Clavien de las complicaciones postquirúrgicas según su gravedad [modificado de Dindo D. et al (15)].

DESCRIPCIÓN	GPS	mGPS
PCR no elevada (≤ 10 mg/L), albúmina correcta ($\geq 3,5$ g/dL)	0	0
PCR no elevada (≤ 10 mg/L), albúmina baja ($< 3,5$ g/dL)	1	0
PCR elevada (> 10 mg/L), albúmina correcta ($\geq 3,5$ g/dL)	1	1
PCR elevada (> 10 mg/L), albúmina baja ($< 3,5$ g/dL)	2	2

Tabla 3. Determinación del *Glasgow Prognostic Score* (GPS) y su versión modificada (mGPS)