

J. Enrique Domínguez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago

## Concepto

La pancreatitis crónica se define como una enfermedad inflamatoria crónica del páncreas, con fibrosis del parénquima y pérdida de tejido funcional que comporta en fases avanzadas insuficiencia exocrina y endocrina de la glándula. Clásicamente se considera la pancreatitis crónica como una lesión irreversible, que persiste e incluso progresa a pesar de eliminar el factor etiológico primario. No obstante, el conocimiento más profundo de la enfermedad, sobre todo de sus distintas etiologías, obliga a aceptar la posibilidad de reversibilidad del proceso en determinados casos, con la aplicación de las medidas terapéuticas oportunas. El ejemplo más claro en este sentido lo constituye la pancreatitis crónica autoinmune, cuyas lesiones pueden mejorar e incluso desaparecer con el tratamiento esteroideo, y la pancreatitis crónica obstructiva, que puede mejorar tras el tratamiento de la obstrucción del conducto pancreático.

Desde el punto de vista histológico, la pancreatitis crónica está definida por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico, fibrosis del parénquima y pérdida progresiva de tejido exocrino, con relativa preservación de islotes de Langerhans y del epitelio ductal. La aparición de calcificaciones y atrofia glandular constituye el estadio final de la enfermedad.

## Epidemiología

La pancreatitis crónica puede permanecer asintomática durante años, por lo que basar su diagnóstico en síntomas sugestivos conlleva inexorablemente un infradiagnóstico de la enfermedad. Aunque el abuso de alcohol sigue siendo la causa más frecuente, cerca de la mitad de los pacientes diagnosticados presentan una etiología distinta al alcohol<sup>1</sup>. Debe conocerse, por otra parte, que la susceptibilidad del páncreas al alcohol muestra una importante variabilidad interindividual, de forma

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer la patogenia y los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la pancreatitis crónica.
- » Describir las características clínicas de la pancreatitis crónica y los procedimientos disponibles para su diagnóstico.
- » Facilitar guías para un enfoque terapéutico de los pacientes con pancreatitis crónica y sus complicaciones.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010.
2. Domínguez Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: What is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:541-6.
3. LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:467-74.
4. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011;377:1184-97.

que sujetos que ingieren cantidades socialmente aceptadas de alcohol pueden igualmente padecer la enfermedad. A todas estas dificultades hay que añadir la escasa sensibilidad de los métodos diagnósticos no invasivos, tanto funcionales como de imagen, que limitan la relevancia de cualquier resultado epidemiológico poblacional. Todos estos factores condicionan en gran medida la exactitud de los datos publicados. En España, por ejemplo, la incidencia de pancreatitis crónica alcanza cifras

de 14 nuevos casos por 100.000 habitantes y año y una prevalencia de unos 18 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, estudios en autopsias demuestran la presencia de pancreatitis crónica en más del 70% de sujetos alcohólicos que fallecen por causas no relacionadas con el alcoholismo. Al ser una enfermedad incurable, la prevalencia de la pancreatitis crónica, depende de la incidencia de la enfermedad y de la supervivencia de los pacientes. Estudios publicados demuestran una supervivencia media desde el momento de diagnóstico de entre 12 y 20 años. Aceptando la incidencia de 14 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, aunque muy probablemente está infravalorada en función de los datos expuestos más arriba, y una supervivencia media de 16 años, la prevalencia real de la enfermedad es superior a los 200 casos por 100.000 habitantes.

### Clasificación etiopatogénica

Se conocen distintos factores predisponentes para el desarrollo de pancreatitis crónica. Según la clasificación actual TIGAR-O, éstos pueden ser divididos en tóxico-metabólicos, idiopáticos, genéticos, autoinmunes, pancreatitis aguda grave y recurrente y obstructivos (tabla 1)<sup>2</sup>. El avance producido en los últimos años en el conocimiento etiopatogénico de la pancreatitis crónica hace que progresivamente vayan disminuyendo los casos alcohólicos e idiopáticos, mientras aumentan básicamente los casos autoinmunes y, sobre todo, aquellos relacionados con mutaciones genéticas<sup>1</sup>:

- En los países industrializados, el alcohol es la causa del 50-70% de los casos de pancreatitis crónica. El daño pancreático inducido por al-

cohol es probablemente multifactorial, incluyendo fenómenos de hipertensión intraductal, disminución del flujo sanguíneo pancreático, estrés oxidativo, toxicidad directa sobre la célula acinar, cambios en la síntesis proteica, incremento de la respuesta inflamatoria, y/o estimulación de la fibrogenesis pancreática.

- Distintas **mutaciones genéticas** se han relacionado con la activación intracelular del tripsinógeno (PRSS1), que es causa de pancreatitis hereditaria, con la disminución de la capacidad de inactivación de tripsina intracelular (SPINK1) y con la alteración de la secreción de bicarbonato (CFTR), que predisponen al desarrollo de pancreatitis crónica<sup>3</sup>.
- En la actualidad se reconocen dos tipos de **pancreatitis autoinmune**. El tipo 1 se asocia a afectación autoinmune de otros órganos (colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) y elevación de los niveles séricos o tisulares de IgG4; por el contrario, el tipo 2 afecta exclusivamente al páncreas y presenta niveles séricos de IgG4 normales<sup>4</sup>. El reconocimiento de esta etiología autoinmune es de suma importancia por su buena respuesta al tratamiento esteroideo.
- Los cambios de reparación producidos tras un episodio de **pancreatitis aguda grave** o tras episodios de pancreatitis aguda recidivante pueden conducir a la aparición de fibrosis pancreática, fenómenos obstructivos y de atrofia glandular, factores que determinan la progresión hacia pancreatitis crónica.
- Por último, cualquier **obstrucción del conducto pancreático** puede favorecer el desarrollo de atrofia glandular en los segmentos proximales.

**TABLA 1.** Clasificación etiológica TIGAR-O de la pancreatitis crónica

】 Tóxico-metabólica.
• Alcohol, tabaco.
• Hipercalcemia, insuficiencia renal crónica.
】 Idiopática.
】 Genética.
• Mutaciones del PRSS1, SPINK1, CFTR.
】 Autoinmune.
】 Recidivante.
• Pancreatitis aguda grave o recidivante.
】 Obstructiva.

### Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de la pancreatitis crónica se ve limitado porque el índice de sospecha clínica en ausencia de alcoholismo crónico suele ser bajo. Los síntomas y signos de pancreatitis crónica son inespecíficos. La edad de presentación clínica está en relación con la etiología de la enfermedad. En la pancreatitis crónica alcohólica los síntomas aparecen frecuentemente entre la tercera y la quinta década de la vida. Las formas hereditarias, sin embargo, suelen debutar en las primeras dos décadas de la vida, en forma de episodios de pancreatitis aguda recidivante. Las formas idiopáticas y otras formas pueden debutar en edades más tardías.

- El **dolor** abdominal es el síntoma más frecuente. Habitualmente se localiza en epigastrio y frecuentemente irradia a la espalda o al hipo-

condrio izquierdo. Es muy frecuente que el dolor no guarde una clara relación con la ingesta. Ello obedece a que la causa más frecuente de dolor es la infiltración inflamatoria de los nervios intrapancreáticos. Cuando el dolor es de predominio postprandial, debe sospecharse un proceso obstructivo ductal pancreático. El dolor secundario a pancreatitis crónica puede ser más o menos continuo, pero frecuentemente aparece de forma recidivante, con ausencia de dolor entre las crisis. La pancreatitis crónica supone hasta el 3% de los pacientes con dispepsia no investigada y la cuarta parte de los pacientes diagnosticados de dispepsia funcional tipo síndrome de dolor epigástrico, lo que da una idea de su elevada prevalencia real<sup>5</sup>. Ocasionalmente, la primera manifestación clínica de una pancreatitis crónica es un episodio de pancreatitis aguda. Contrariamente a lo que ocurre en la pancreatitis crónica de inicio precoz, en la de comienzo tardío, el dolor es poco frecuente y de intensidad menos relevante.

- La presencia de diarrea crónica con **esteatorrea** es una manifestación tardía de la enfermedad, y requiere de la pérdida de más de un 90% de la función exocrina pancreática. Sin embargo, y debido al retraso diagnóstico de muchos pacientes, hasta un tercio de los casos presentan insuficiencia pancreática exocrina en el momento del diagnóstico de la enfermedad. La pérdida de la función exocrina se produce de forma progresiva, a lo largo de muchos años. Esto hace que el paciente con pancreatitis crónica adapte progresivamente su dieta, a menudo de un modo inconsciente, evitando comidas ricas en grasa, lo que justifica la ausencia de diarrea en muchos casos. De hecho, no es inhabitual encontrar pacientes con insuficiencia pancreática exocrina y estreñimiento. Es interesante reseñar que alrededor del 6% de los pacientes diagnosticados de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea presentan en realidad pancreatitis crónica con insuficiencia pancreática exocrina y, de hecho, el tratamiento enzimático sustitutivo se asocia a la desaparición de los síntomas<sup>6</sup>.
- La insuficiencia pancreática endocrina se manifiesta en forma de **hiperglucemia** y diabetes mellitus insulino dependiente. Este hallazgo es, lógicamente, poco específico de pancreatitis crónica, pero cualquier diabetes de difícil control, con tendencia a la hipoglucemia, debe hacer sospechar la presencia de esta enfermedad. No es infrecuente que una pancreatitis crónica idiopática de inicio tardío debute como diabetes

mellitus en un sujeto en la sexta década de la vida.

- La pancreatitis crónica se asocia a alteraciones de la motilidad gastrointestinal que son la causa de **síntomas dispépticos**, de predominio postprandial. Son frecuentes la hinchazón abdominal y el meteorismo por sobrecrecimiento bacteriano, así como la pesadez postprandial. Estos síntomas dispépticos "tipo dismotilidad" pueden constituir la única manifestación clínica de una pancreatitis crónica.
- La **pérdida de peso** es una manifestación muy tardía de la pancreatitis crónica y su origen es multifactorial, pudiendo estar involucrada una reducción de la ingesta condicionada por las molestias abdominales postprandiales, la maldigestión secundaria a insuficiencia pancreática exocrina y el alcoholismo crónico.

### Métodos diagnósticos

Las dificultades clásicas asociadas a la toma de biopsias del páncreas han limitado el papel de la histología en el diagnóstico de la pancreatitis crónica. Aunque el advenimiento y desarrollo de la ecografía endoscópica y la punción guiada por la misma pueden y deben cambiar esta situación en un futuro, el diagnóstico de la pancreatitis crónica sigue basándose en la demostración de los cambios morfológicos y/o funcionales que son consecuencia de las lesiones histológicas.

### Pruebas de imagen

La pancreatitis crónica determina la aparición de lesiones histopatológicas de curso progresivo que condicionan alteraciones tanto ductales, como parenquimatosas. Las primeras pueden detectarse por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o ultrasonografía endoscópica (USE). Las segundas pueden demostrarse por USE, tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM). Tanto unas como otras pueden definirse de acuerdo con la clasificación de Cambridge (tabla 2). En la actualidad se considera la USE como el método más sensible y eficaz para el diagnóstico de pancreatitis crónica mediante la valoración de los criterios que se muestran en la tabla 3<sup>7</sup>. La CPRM con secretina (sCPRM) asociada a la RNM con gadolinio ofrecen una eficacia diagnóstica similar a la USE. La decisión de realizar USE o sCPRM+RNM en pacientes con sospecha de pancreatitis crónica depende básicamente de la disponibilidad de estas técnicas en los diferentes ámbitos y de la experiencia del explorador en la evaluación

pancreática. La TC muestra una sensibilidad claramente inferior a la USE y a la sCPRM/RNM en casos no avanzados de la enfermedad, mientras que la CPRE en la actualidad ha perdido en gran medida su papel diagnóstico. Tanto la ecografía abdominal como la radiografía simple de abdomen muestran una sensibilidad muy baja para el diagnóstico de pancreatitis crónica, limitándose prácticamente a los casos avanzados de calcificaciones pancreáticas.

**PAPEL DE LA USE (FIGURA 1)**

La USE permite el estudio con alta definición tanto del parénquima pancreático como del conducto principal y sus colaterales<sup>7</sup>. Su sensibilidad es muy alta para la detección de cambios precoces de pancreatitis crónica. Una ventaja adicional es la posibilidad de llevar a cabo una punción guiada del parénquima pancreático para su estudio histopatológico. Los criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica se resumen en la tabla 3. Aunque

los estudios de eficacia diagnóstica en pancreatitis crónica siempre están limitados por la ausencia de un patrón oro aceptado, la presencia de 3 o más criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica es muy sugestiva de la presencia de esta enfermedad, con una especificidad que aumenta progresivamente a medida que se incrementa el número de criterios<sup>8</sup>. De hecho, el diagnóstico es altamente probable en casos con 5 o más criterios, mientras que es dudoso en casos con 3-4 criterios. Además, los estudios que emplean la histología como patrón oro demuestran que la pancreatitis crónica en estadios iniciales puede presentarse con menos de 3 criterios ecoendoscópicos de la enfermedad. Más recientemente, y con el fin de optimizar la eficacia diagnóstica de esta técnica, un grupo de expertos ha dividido los criterios ecoendoscópicos en mayores y menores en la denominada clasificación de Rosemont (tabla 3)<sup>7</sup>. No obstante esta clasificación no ha sido todavía adecuadamente validada.

**TABLA 2. Criterios para el diagnóstico morfológico de la pancreatitis crónica mediante CPRE o sCPRM (criterios ductales) y TC o RNM (criterios parenquimatosos)**

	<b>Criterios ductales</b>	<b>Criterios parenquimatosos</b>
Cambios equívocos	CPP normal y < 3 ramas colaterales anormales	Ligero aumento del tamaño glandular
Cambios leves	CPP normal y > 3 ramas colaterales anormales	Ligero aumento del tamaño glandular y parénquima heterogéneo
Cambios moderados	CPP irregular y/o ligeramente dilatado	Contorno glandular irregular, y/o quistes < 10mm, y/o pancreatitis focal
Cambios graves	CPP marcadamente irregular y dilatado, y/o calcificaciones intraductales	Calcificaciones, y/o quistes > 10 mm, y/o afectación de órganos vecinos

CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; sCPRM = colangiopancreatografía por resonancia magnética tras inyección *iv* de secretina; TC = tomografía computarizada; RNM = resonancia nuclear magnética; CPP = conducto pancreático principal.

**TABLA 3. Criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica**

<b>Criterios parenquimatosos</b>	<b>Criterios ductales</b>
Puntos hiperecogénicos con sombra acústica	Cálculos en conducto pancreático principal
Lobularidad con o sin patrón en panal de abeja	Contorno irregular del conducto pancreático principal
Puntos hiperecogénicos sin sombra acústica	Dilatación de ramas colaterales
Quistes	Dilatación del conducto pancreático principal
Bandas hiperecogénicas	Márgenes hiperecogénicos del conducto pancreático principal

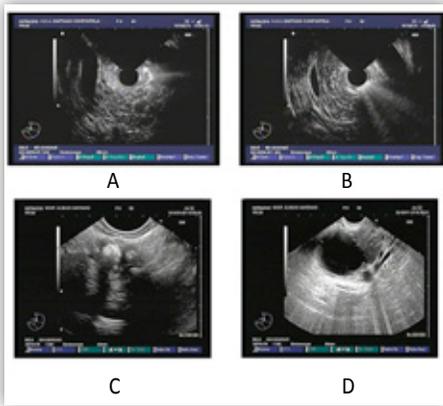


Figura 1. Hallazgos ecoendoscópicos de pancreatitis crónica. A) Lobularidad del parénquima pancreático. B) Puntos y bandas hiperecogénicas. C) Calcificaciones pancreáticas. D) Pseudoquiste.

#### CPRM CON SECRETINA ASOCIADA A RNM CON GADOLINIO (FIGURAS 2 Y 3)

Las alteraciones ductales que definen la presencia de pancreatitis crónica se resumen en la tabla 2. La eficacia de la CPRM para el estudio del sistema ductal pancreático es muy elevada. No obstante, es imprescindible el estudio pancreático basal y tras inyección intravenosa de secretina para obtener unas cifras de sensibilidad diagnóstica adecuadas<sup>9</sup>. Sin el empleo de secretina, el valor de la CPRM es claramente inferior a la de otras técnicas de imagen para el estudio del sistema ductal pancreático y su uso no es recomendable. Teniendo esto en cuenta, la concordancia entre la CPRE y la sCPRM en el diagnóstico de pancreatitis crónica oscila en-

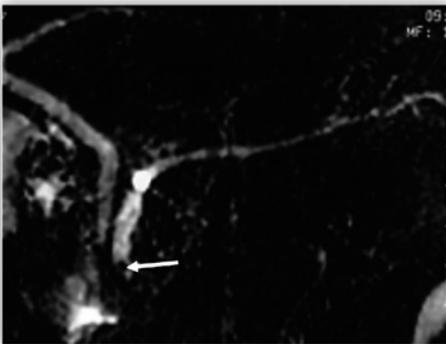


Figura 2. Colangiopancreatografía por resonancia magnética tras inyección de secretina en un paciente con pancreatitis crónica. Irregularidad del conducto pancreático principal con dilatación de colaterales y presencia de un pequeño cálculo papilar (flecha).

entre el 83-100% en la detección de dilatación ductal, el 70-92% en la identificación de estenosis, y el 92-100% en la detección de defectos de repleción intraductal, según las series. La sensibilidad de la sCPRM en el diagnóstico de pancreatitis crónica es cercana al 90%, con un valor predictivo negativo de enfermedad de hasta de un 98%. La sCPRM permite, por último, disponer de información indirecta sobre la capacidad funcional del páncreas exocrino mediante la evaluación del volumen de secreción. Otras ventajas de la sCPRM frente a la CPRE son el hecho de ser una prueba no invasiva y, por tanto, no asociada a la morbilidad de aquella y su capacidad para evaluar los segmentos proximales a una obstrucción total del conducto pancreático.

Las alteraciones parenquimatosas que caracterizan a la pancreatitis crónica se muestran en la tabla 2. El papel de la TC en el diagnóstico de pancreatitis crónica es muy limitado. Su utilidad en la práctica clínica se centra básicamente en la detección de las complicaciones de la enfermedad. La eficacia de la RNM es muy similar a la de la TC pero, sin embargo, permite evaluar el grado de fibrosis parenquimato- sa a través del estudio dinámico de la intensidad de señal pancreática tras la inyección intravenosa de gadolinio. Una relación de intensidad de señal pancreática tras gadolinio vs basal inferior a 1,7 en la fase arterial, y/o un pico retrasado de realce tras la inyección de gadolinio presenta una sensibilidad cercana al 80% y una especificidad del 75% en el diagnóstico de pancreatitis crónica precoz, comparado con una sensibilidad del 50% obtenida mediante el análisis de las alteraciones morfológicas del parénquima pancreático<sup>9</sup>. Estas características, junto a la posibilidad de realizar la sCPRM en la misma sesión, hacen de la RNM un método óptimo



Figura 3. Resonancia nuclear magnética con gadolinio de un paciente con pancreatitis crónica. Relación intensidad máxima de contraste vs basal menor a 1,7. Máximo realce del parénquima pancreático obtenido en fase venosa tardía.

para el diagnóstico por imagen de pancreatitis crónica, claramente superior a la TC.

### Pruebas de función pancreática

Las pruebas que permiten evaluar la función exocrina del páncreas incluyen básicamente métodos que requieren intubación duodenal, métodos orales y métodos en heces (tabla 4). La eficacia diagnóstica de estas pruebas es muy variable, lo que obliga a una elección adecuada de las mismas en función de su indicación. El diagnóstico funcional de la pancreatitis crónica en fases iniciales solo es posible mediante los métodos de intubación duodenal. Por el contrario, otras pruebas como la cuantificación de grasa fecal y el test del aliento con <sup>13</sup>C-triglicéridos mixtos son de elección para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina con maldigestión grasa en pacientes previamente diagnosticados de pancreatitis crónica. Entre ambos extremos se sitúa el test de elastasa fecal, cuya utilidad se centra en el diagnóstico de pacientes con pancreatitis crónica moderada o grave.

#### TESTS DE INTUBACIÓN DUODENAL

Se basan en la cuantificación de la secreción pancreática de enzimas y/o bicarbonato en muestras de jugo duodenal obtenidas mediante intubación duodenal durante la estimulación submáxima del páncreas con secretina y/o CCK o ceruleína. El test clásico de secretina-CCK es el más eficaz para el diagnóstico de pancreatitis crónica, con cifras de sensibilidad y especificidad que alcanzan el 95%<sup>10</sup>. No obstante, este test tiene los inconvenientes de su invasividad (requiere de la colocación de una sonda nasoduodenal), complejidad, elevado coste y falta de estandarización, por lo que su empleo queda reducido a unidades especializadas en enfermedades del páncreas. Más recientemente ha sido desarrollado el test endoscópico de función pancreática que, a diferencia del test clásico, obtiene el jugo pancreático mediante la aspiración del contenido duodenal tras la inyección de secretina en el curso de una endoscopia digestiva alta<sup>10</sup>. El futuro del diagnóstico funcional de la pancreatitis crónica pasa probablemente por el test endoscópi-

co (cuantificación de la concentración de bicarbonato tras inyección de secretina) durante la realización de una ecoendoscopia en casos en los que los hallazgos ecoendoscópicos no sean concluyentes.

#### TEST DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA-MALDIGESTIÓN

La cuantificación de grasa fecal (test clásico de Van de Kamer) sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina con maldigestión grasa. Se basa en el cálculo del coeficiente de absorción grasa mediante el conocimiento de la grasa ingerida y excretada durante 72 horas consecutivas. Este método tiene importantes inconvenientes tanto para el paciente (dieta estricta con una cantidad concreta de grasa durante 5 días y recolección de la cantidad total de heces excretadas durante los últimos 3 días) como para el personal de laboratorio (trabajo con un volumen elevado de heces). Este hecho, unido al desarrollo del test de aliento con <sup>13</sup>C-MTG, hace de la cuantificación de grasa fecal un test poco adecuado para la práctica clínica diaria.

El objetivo del test de aliento con <sup>13</sup>C-MTG es el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina con maldigestión grasa como alternativa al test de cuantificación fecal de grasa en pacientes con pancreatitis crónica conocida. Tras la administración de una comida de prueba con <sup>13</sup>C-MTG se evalúa mediante espectrometría de masas o infrarrojos el porcentaje de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> recuperado en aire espirado, que es proporcional a la cantidad de grasa digerida (normal > 29% a las 6 horas)<sup>10</sup>. Este test, que permite reemplazar a la cuantificación de grasa fecal en la práctica clínica, es muy eficaz en el diagnóstico de maldigestión grasa, así como en el control de la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo.

#### TESTS EN HECES

Dentro de la cuantificación de enzimas pancreáticas en una muestra aislada de heces, la quimotripsina fecal se ha visto claramente superada por la cuantificación de elastasa fecal. La elastasa es más sensible y específica que la quimotripsina y es un buen test de cribado de pancreatitis crónica en pacientes

TABLA 4. Test de función pancreática con aplicabilidad clínica actual

Test de intubación duodenal	Test orales	Test en heces
Test de secretina-CCK Test endoscópico	Test de aliento con <sup>13</sup> C-MTG	Cuantificación de grasa fecal (CFA) Elastasa fecal Quimotripsina fecal

MTG = triglicéridos mixtos; CFA = coeficiente de absorción grasa.

con sospecha clínica de esta enfermedad. El test de elastasa fecal es muy simple y fácilmente aplicable a la práctica clínica. Los pacientes con cambios moderados o graves de pancreatitis crónica tienen típicamente una concentración fecal de elastasa inferior a  $200 \mu\text{g/g}^{10}$ . La cuantificación de la actividad de quimotripsina fecal muestra una baja eficacia en el diagnóstico de pancreatitis crónica. Su uso ha quedado relegado al control del cumplimiento terapéutico con suplementos pancreáticos.

#### Diagnóstico de pancreatitis crónica en la práctica clínica (figura 4)

La clave diagnóstica en pancreatitis crónica es una adecuada sospecha clínica. La situación de menor dificultad la constituye el paciente con pancreatitis aguda recidivante o de una pancreatitis aguda alcohólica o idiopática, dado que todas estas condiciones requieren de una exploración adecuada del páncreas. La presencia de dolor epigástrico que no cede con inhibidores de la bomba de protones o que se irradia a la espalda, o incluso de dolor de espalda (dorsal bajo o lumbar alto) sin patología osteoarticular o renal que lo justifique, obligan a sospechar enfermedad pancreática. Lo mismo ocurre con el paciente que refiere una historia de “intolerancia” a las comidas grasas, la aparición de una diabetes mellitus de difícil control con tendencia a la hipoglucemia (en este caso es imprescindible descartar un cáncer de páncreas), o la presencia de episodios de diarrea crónica o de repetición, especialmente si se asocian a la ingesta de grasa o de

pérdida de peso. Todas estas circunstancias obligan a descartar patología pancreática (pancreatitis crónica o cáncer de páncreas). Un elevado nivel de sospecha debe tenerse igualmente en pacientes con enfermedades asociadas de origen autoinmune.

En caso de sospecha elevada, el primer método diagnóstico a aplicar es la ecoendoscopia o la sCPRM/RNM. En el resto de casos con sospecha clínica de pancreatitis crónica es adecuado comenzar el estudio con una ecografía abdominal y la cuantificación de elastasa fecal. La sensibilidad de la ecografía abdominal para el diagnóstico de pancreatitis crónica es muy baja, pero la demostración de calcificaciones y/o marcada dilatación del Wirsung es altamente específica de la enfermedad. La elastasa fecal debe ser utilizada en asociación a la ecografía abdominal. Si la sospecha clínica persiste y la ecografía abdominal es normal, debe realizarse una USE o, como alternativa, la sCPRM+RNM en función de la disponibilidad y de la experiencia local. La normalidad de estas pruebas permite descartar la presencia de enfermedad pancreática. La realización de USE o sCPRM+RNM es igualmente necesaria en pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica mediante ecografía y/o test de función para una adecuada caracterización y estadificación de la enfermedad. Tras el diagnóstico, es necesaria la realización de un test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG o cuantificación de grasa fecal para detectar insuficiencia pancreática exocrina y, en su caso, establecer la indicación de tratamiento enzimático sustitutivo.

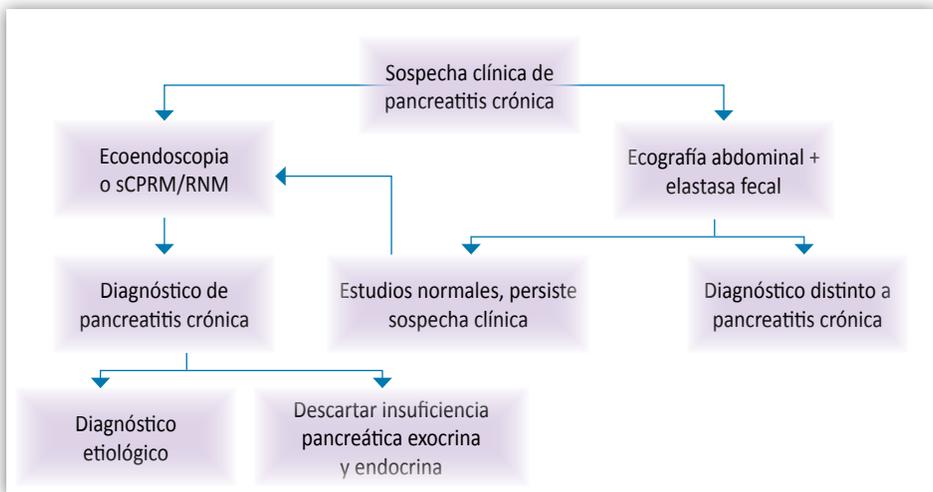


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de pancreatitis crónica en la práctica clínica.

De suma importancia es realizar un diagnóstico etiológico, ya que el enfoque terapéutico depende en gran medida del mismo. El estudio debe de incluir una adecuada anamnesis (consumo de alcohol y tabaco, enfermedades asociadas, antecedentes de enfermedades pancreáticas y autoinmunes), estudios apropiados de imagen del páncreas y, en determinados casos, la realización de estudios de inmunidad y genéticos.

### Enfoque terapéutico

El tratamiento de la pancreatitis crónica incluye tres aspectos primordiales: identificar y corregir la causa de la enfermedad, controlar sus manifestaciones clínicas (dolor, maldigestión y diabetes mellitus) y tratar las complicaciones (ver más adelante).

Respecto al tratamiento etiológico, resulta obligada la abstinencia absoluta de alcohol y de tabaco en todos los casos independientemente de la etiología de la enfermedad. El tratamiento con corticoides es de elección en pancreatitis crónica de etiología autoinmune, mientras que el tratamiento endoscópico o quirúrgico de un proceso obstructivo ductal está indicado en pancreatitis obstructiva. En ambos casos, es posible la reversibilidad o mejoría de la lesión pancreática.

### Tratamiento del dolor

Existen cuatro causas básicas de dolor abdominal en pancreatitis crónica. Cada una de ellas puede tener un enfoque terapéutico diferente:

- 1) **Inflamación aguda del páncreas:** estos pacientes presentan episodios recidivantes de reagudización de la pancreatitis crónica, hallándose frecuentemente asintomáticos entre los episodios. Clínicamente los episodios de reagudización se comportan como pancreatitis aguda, habitualmente leve y, por tanto, el tratamiento del dolor en estas circunstancias es similar al del proceso agudo. Algunos autores recomiendan el tratamiento con antioxidantes de mantenimiento en un intento de disminuir la frecuencia de las reagudizaciones, aunque la evidencia científica al respecto es muy limitada.
- 2) **Infiltración inflamatoria de las terminaciones nerviosas intrapancreáticas:** la inflamación neural y perineural es una constante en pancreatitis crónica y probablemente la causa más relevante y frecuente de dolor en estos pacientes. En estos casos la administración de analgésicos es la base del tratamiento. La presencia de una masa inflamatoria, habitualmente de cabeza de páncreas, causante de dolor, puede ser tratada adecuadamente, con una buena res-

puesta clínica, mediante la resección quirúrgica de la misma.

- 3) **Hipertensión intraductal e intrapancreática:** el dolor secundario a hipertensión intrapancreática presenta típicamente un predominio postprandial. En estos casos, el tratamiento debe ir dirigido a reducir la secreción postprandial pancreática. La administración de derivados de somatostatina, el tratamiento endoscópico de obstrucciones del conducto pancreático principal, o las intervenciones de derivación quirúrgica del conducto pancreático constituyen el armamentario terapéutico global en este escenario. El tratamiento de elección lo constituye el drenaje quirúrgico (pancreaticoyunostomía laterolateral), que consigue una mayor eficacia analgésica y calidad de vida que el drenaje endoscópico<sup>11</sup>. No obstante, la respuesta analgésica al drenaje endoscópico mediante la colocación de un *stent* plástico puede permitir predecir la respuesta a la derivación quirúrgica, por lo que puede ser empleado como técnica inicial para una mejor selección del paciente candidato a la cirugía.
- 4) **Complicaciones:** pseudoquistes pancreáticos crónicos, obstrucción del colédoco intrapancreático o de segmentos duodenales pueden causar dolor abdominal en pacientes con pancreatitis crónica. Aunque el papel de estas complicaciones en la patogenia del dolor en estos pacientes es discutible, su presencia requiere en todo caso de un tratamiento adecuado.

El primer paso en el tratamiento del dolor en pancreatitis crónica lo constituye siempre la **abstinencia absoluta de bebidas alcohólicas y tabaco**. Esta medida consigue eliminar el dolor incluso en más de un 50% de los pacientes. Una dieta pobre en grasas con el fin de reducir la estimulación postprandial de la secreción pancreática solo tiene sentido en pacientes con dolor de predominio postprandial en los que, en cualquier caso, el tratamiento de descompresión endoscópica o quirúrgica es de elección.

La administración mantenida de **antioxidantes** (selenio 600 mg/día + vitamina C 540 mg/día +  $\beta$ -caroteno 9.000 U/día + vitamina E 270 U/día + metionina 2 g/día) es recomendable en todo paciente con pancreatitis crónica, no solo por su efecto positivo sobre el dolor, sino también en un intento de frenar la progresión del proceso inflamatorio. La evidencia científica sobre el papel de los antioxidantes en la progresión de la enfermedad es, sin embargo, inexistente.

El **tratamiento analgésico** se realiza siguiendo el protocolo habitual escalonado: 1) analgésicos no opioides, 2) asociación de analgésicos no opioides con un opioide suave (p. ej.: tramadol), 3) opioides potentes (p. ej.: morfina, buprenorfina, parches de fentanilo) (tabla 5). Paracetamol y metamizol son los fármacos de elección en el tratamiento inicial del dolor por pancreatitis crónica. En determinados casos en los que se sospecha un importante componente inflamatorio, puede ser de utilidad asociar un antiinflamatorio no esteroideo a los analgésicos anteriores. La evidencia científica actual permite recomendar el uso de analgésicos habitualmente empleados en el tratamiento del dolor neuropático (pregabalina) en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento analgésico inicial y antes de prescribir un fármaco opioide<sup>12</sup>.

La inhibición de la secreción pancreática mediante altas dosis de **enzimas pancreáticas** puede ser de utilidad en algunos pacientes con dolor de predominio postprandial, pero su eficacia es, al menos, controvertida. El uso de derivados de la **somatostatina** en el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica está limitado a casos concretos, como prueba del papel patogénico de la secreción pancreática en el origen del dolor. Ello ayuda a seleccionar pacientes para tratamientos más invasivos, básicamente quirúrgicos.

Los casos de dolor secundario a obstrucción del conducto pancreático principal por estenosis, pseudoquistes o cálculos, pueden beneficiarse del tratamiento endoscópico de dichos procesos. La eficacia de estos procedimientos (esfinterotomía pancreática, dilatación con balón del Wirsung, colocación de endoprótesis, extracción de cálculos, etc.) es controvertida y depende de una adecuada selección de los pacientes<sup>11</sup>.

El **tratamiento quirúrgico** mediante resección de una masa inflamatoria de páncreas y/o el drenaje del conducto pancreático principal mediante pancreaticoyunostomía latero-lateral es muy efectivo en el alivio del dolor secundario a pancreatitis crónica (figura 5)<sup>13</sup>. No obstante, su eficacia disminuye a largo plazo, por lo que nuevamente es fundamental una buena selección, tanto del candidato quirúrgico como de la técnica a realizar. En este sentido, la adecuada respuesta analgésica a la descompresión endoscópica es un buen factor predictivo de respuesta a la descompresión quirúrgica.

Por último, señalar como alternativa temporal el **bloqueo del plexo celiaco** mediante inyección percutánea o guiada por ecoendoscopia de corticoides básicamente en pacientes con adicción a los opiáceos, en un intento de suspender dicho tratamiento. Algunos autores proponen el uso de **radioterapia** a bajas dosis como tratamiento del dolor grave e intratable por los métodos anteriores en pacientes con pancreatitis crónica sin dilatación ductal ni masa inflamatoria y, por tanto, sin clara indicación quirúrgica.

La figura 6 resume las distintas opciones terapéuticas para el tratamiento del dolor en pancreatitis crónica en función de su probable etiopatogenia.

### Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática exocrina define la situación en la cual el páncreas no es capaz de mantener su función digestiva normal. Por tanto, y por definición, la insuficiencia pancreática exocrina se asocia a maldigestión y cualquier paciente con

TABLA 5. Analgésicos empleados para el tratamiento del dolor en pancreatitis crónica y su dosis

Tipo de fármaco	Nombre	Dosis habitual
Analgésicos no opioides	Paracetamol	0,5-1 g/6-8 h
	Metamizol	500 mg/6-8 h
Antiinflamatorios no esteroideos	Diclofenaco	50-100 mg/8-12 h
	Naproxeno	250-500 mg/12 h
Antiepilépticos	Pregabalina	150-300 mg/12 h
Opioides de baja potencia	Tramadol	50-100 mg/6-8 h
Opioides potentes	Fentanilo	25-50 µg/h (parche transdérmico)
	Buprenorfina	35-52,5 µg/h (parche transdérmico)
	Morfina	5-10 mg/4-8 h

insuficiencia pancreática exocrina requiere tratamiento enzimático sustitutivo independientemente de su modo de expresión clínica. La esteatorrea clínicamente evidente no es frecuente en la pancreatitis crónica, ya que la reducción progresiva de la función pancreática a lo largo de los años hace que el paciente adapte su dieta limitando la ingesta de grasas, frecuentemente de manera inconsciente. Así, no es raro encontrar pacientes con maldigestión grasa y estreñimiento. La pérdida de peso como manifestación de insuficiencia pancreática exocrina es un signo demasiado tardío. Es frecuente la presencia de datos bioquímicos de malnutrición, por maldigestión, en pacientes por otra parte asintomáticos. Por ello, es importante descartar la presencia de insuficiencia pancreática exocrina mediante un test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG o cuantificación del coeficiente de absorción grasa en todo paciente diagnosticado de pancreatitis crónica<sup>13</sup>. Como alternativa, una adecuada valoración nutricional antropométrica y bioquímica permite detectar pacientes con un estado nutricional deficiente y, por tanto, con alta probabilidad de insuficiencia pancreática exocrina. Del mismo modo, hallazgos morfológicos compatibles con pancreatitis crónica avanzada, como la presencia de calcificaciones y la

dilatación del conducto pancreático principal, se asocian muy frecuentemente a insuficiencia pancreática exocrina<sup>14</sup>.

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina se basa en la administración de preparados enzimáticos en minimicroesferas (con el fin de asegurar el vaciamiento gástrico de las enzimas en paralelo con el de la comida), y con cubierta entérica con el fin de evitar la inactivación de la lipasa mediada por el ácido gástrico. Se recomienda la ingesta de estos preparados junto con las comidas principales. La dosis inicial debe ser de 40.000-50.000 Eur.Ph.U. de lipasa en cada comida y 20.000-25.000 Eur.Ph.U. con la merienda<sup>15</sup>. Esta dosis es suficiente para normalizar la digestión en más de la mitad de los casos de insuficiencia pancreática exocrina secundaria a pancreatitis crónica<sup>16</sup>. En caso de respuesta insuficiente, demostrada bien por test de aliento o por la no normalización del estado nutricional, la asociación de un inhibidor de la bomba de protones a dosis doble (antes de desayuno y cena) permite normalizar la digestión grasa en la mayoría de los pacientes, al elevar el pH en intestino proximal y así facilitar la liberación de la lipasa en los tramos proximales del intestino y evitar la precipitación de

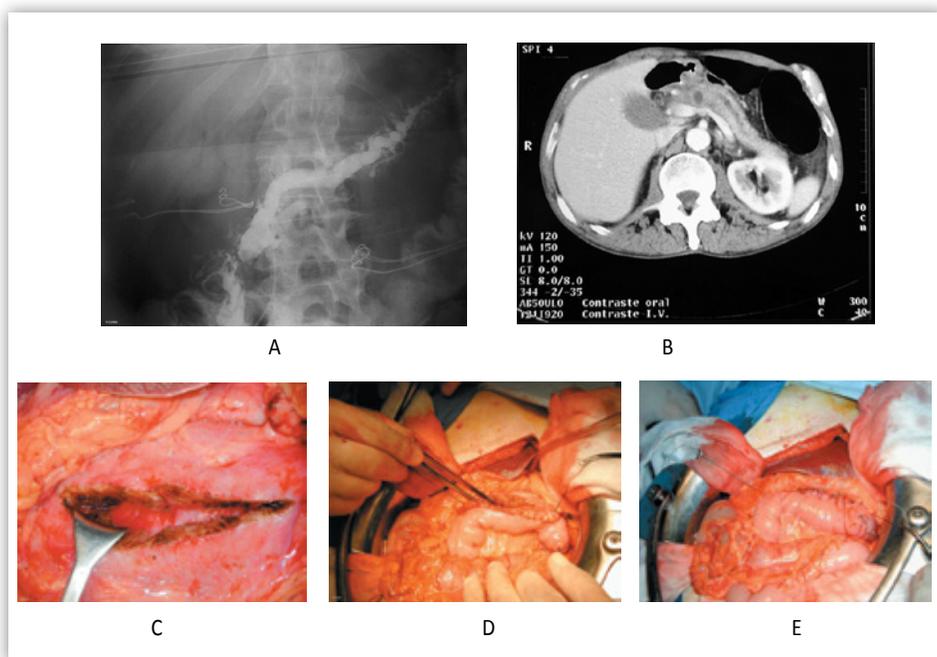


Figura 5. Intervención de Puestow. A) Puede apreciarse el Wirsung tortuosamente dilatado en un paciente con una pancreatitis crónica y dolor intratable (wirsunografía preoperatoria). B) TC abdominal en la que se aprecia la dilatación del Wirsung. C) Pancreatectomía longitudinal. D) Imagen del yeyuno con el que se va a realizar la anastomosis. E) Cierre de la anastomosis pancreaticoyeyunal. Por cortesía de los Drs. Omedes y Ligorred.

las sales biliares<sup>17</sup>. En caso de respuesta insuficiente debe incrementarse progresivamente la dosis de enzimas hasta 80.000-100.000 Eur.Ph.U. en cada comida (40.000-50.000 Eur.Ph.U. con la merienda), así como descartarse causas extrapancreáticas de maldigestión, básicamente sobrecrecimiento bacteriano.

Las **medidas dietéticas**, salvo la abstinencia alcohólica, juegan un papel secundario en el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. Salvo en pacientes con dolor de predominio postprandial, la restricción de la grasa en la dieta no es necesaria. Solo en los casos excepcionales de esteatorrea incontrolable mediante las medidas comentadas anteriormente se recomienda la sustitución de las grasas de la dieta por triglicéridos de cadena media.

#### Tratamiento de la insuficiencia pancreática endocrina

Aunque la insuficiencia pancreática endocrina secundaria a pancreatitis crónica debe ser tratada por endocrinólogos, conviene conocer sus hechos diferenciales con respecto a la diabetes mellitus primaria. Básicamente, la diabetes secundaria a pancreatitis crónica se asocia a alteración de la síntesis y liberación tanto de insulina como del resto de hormonas de los islotes de Langerhans, como el glucagón. Por ello, estos pacientes presentan una importante tendencia a los episodios de hipoglucemia, que dificultan el tratamiento insulínico.

#### Complicaciones y su tratamiento

Todo paciente diagnosticado de pancreatitis crónica debe ser sometido a revisiones periódicas. Como norma general, un control analítico anual incluyendo hemograma y bioquímica habitual, y una ecografía abdominal son suficientes junto con la anamnesis y la exploración física para descartar complicaciones relevantes. Otras exploraciones más invasivas o costosas, como la ecografía endoscópica, la sCPRM+RNM o la TC deben reservarse a situaciones de duda diagnóstica o para planificar la terapéutica más adecuada en cada caso. Las complicaciones relevantes que deben ser descartadas en cada control, se muestran en la tabla 6.

Las complicaciones más frecuentes de la pancreatitis crónica incluyen los pseudoquistes pancreáticos y la estenosis del colédoco intrapancreático con ictericia obstructiva secundaria. Hasta un tercio de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollan pseudoquistes, habitualmente únicos y frecuentemente asintomáticos. Un pseudoquiste pancreático crónico debe tratarse solo en caso de producir síntomas (habitualmente dolor o intolerancia ali-

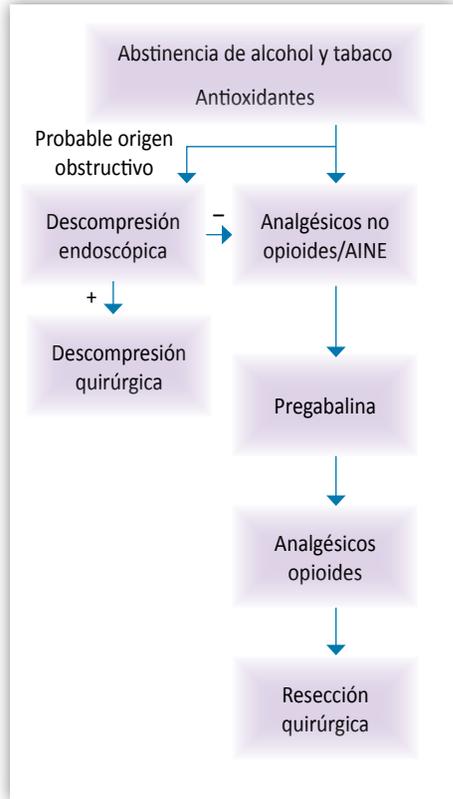


Figura 6. Tratamiento del dolor abdominal secundario a pancreatitis crónica. El paso al siguiente escalón terapéutico está justificado en caso de fracaso del tratamiento aplicado. (+) Descompresión endoscópica eficaz en términos de alivio del dolor. (-) Descompresión endoscópica ineficaz en términos de alivio del dolor.

menticia) o si se complica (infección, rotura, pseudoaneurisma). El tamaño del pseudoquiste *per se* no es indicación de tratamiento. Siempre que sea posible, un pseudoquiste pancreático debe drenarse endoscópicamente, bien a través de la papila, si existe comunicación entre el quiste y el conducto pancreático, o mediante drenaje transgástrico o transduodenal guiado por USE, en caso contrario. El drenaje percutáneo o quirúrgico es la alternativa en caso de fracaso o imposibilidad de drenaje endoscópico. La erosión de una arteria por el quiste con producción de un pseudoaneurisma es una complicación grave. El tratamiento de elección en estos casos lo constituye la embolización del vaso afecto guiada por radiología vascular.

La progresión del proceso fibrótico del parénquima pancreático conlleva la estenosis del colédoco intrapancreático en hasta la mitad de los casos de pancreatitis crónica, y su tratamiento es quirúrgico.

En estos casos, el tratamiento de drenaje biliar endoscópico mediante la colocación de endoprótesis solo puede considerarse como un tratamiento provisional en aquellos casos en los que el tratamiento quirúrgico definitivo se retrase por cualquier motivo.

Otras complicaciones poco frecuentes (menos del 5%) incluyen la trombosis de la vena esplénica o trombosis portal, cuyo tratamiento es el de sus complicaciones (hemorragia digestiva alta por varices esofágicas o gástricas), la estenosis duodenal, cuyo tratamiento es quirúrgico, o el absceso pancreático. No debe olvidarse que la pancreatitis crónica supone un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas, que alcanza hasta el 4% a los 20 años tras el diagnóstico de la enfermedad<sup>18</sup>. Por último, los pacientes con pancreatitis crónica son frecuentemente bebedores y fumadores, por lo que presentan el riesgo de las enfermedades extrapancreáticas propias de estos hábitos.

## Bibliografía

1. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade? *World J Gastroenterol* 2009;15:4737-40.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
3. Derikx MH, Drenth JP. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:251-70.
4. Sugumar A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1368-73.
5. Lee YT, Lai AC, Hui Y, Wu JC, Leung VK, Chan FK, Chung SC, Sung JJ. EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2002;56:842-8.
6. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, Simmonette A, Azadbakht N, Hoggard N, Morley S, Sanders DS. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:433-8.
7. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W *et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1251-61.
8. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:117-22.
9. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol* 2011;17:249-54.
10. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010.

**TABLA 6. Complicaciones de la pancreatitis crónica**

- › Pseudoquiste pancreático.
- › Absceso pancreático.
- › Estenosis biliar.
- › Obstrucción duodenal.
- › Cáncer de páncreas.
- › Trombosis de la vena esplénica y/o portal.
- › Pseudoaneurisma.
- › Enfermedades extrapancreáticas.

11. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA *et al.* Long-term Outcomes of Endoscopic Versus Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Patients With Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1690-5.
12. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011; 141:536-43.
13. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP* 2010;11:158-62.
14. Domínguez-Muñoz JE, Álvarez-Castro A, Lariño-Noia J, Nieto L, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011 (in press).
15. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116-22.
16. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:484-8.
17. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006; 55:1056-7.
18. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:349-58.