

## VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

### Pancreatitis crónica

J. Enrique Domínguez-Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

#### PALABRAS CLAVE

Drenaje endoscópico;  
Ecografía endoscópica;  
Pancreatitis  
autoinmunitaria;  
Pancreatitis crónica;  
Pregabalina

**Resumen** El presente artículo pretende resumir los avances más relevantes con implicación clínica en pancreatitis crónica presentados en el último Congreso Americano de Gastroenterología. La ecografía endoscópica se considera el método de elección para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. Sin embargo, nuevos estudios sugieren que la clasificación diagnóstica de Rosemont no es útil en fases tempranas de la enfermedad, mientras que otros demuestran que, en pacientes con dolor abdominal, una pancreatitis crónica puede estar presente, aunque la ecoendoscopia muestre menos de 3 criterios de la enfermedad. Por el contrario, nuevos estudios apoyan la utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico de la pancreatitis autoinmunitaria en pacientes en los que se demuestra la presencia de ductitis pancreática. Desde el punto de vista terapéutico, cabe destacar la demostración en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de la eficacia del tratamiento con pregabalina en el dolor secundario a pancreatitis crónica.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Endoscopic drainage;  
Endoscopic ultrasound;  
Autoimmune  
pancreatitis;  
Chronic pancreatitis;  
Pregabalin

#### Chronic pancreatitis

**Abstract** The present article summarizes some of the most important results with potential clinical impact on the diagnosis and management of chronic pancreatitis presented at the last meeting of Digestive Disease Week. Endoscopic ultrasound (EUS) is currently the method of choice for the diagnosis of chronic pancreatitis in clinical practice. However, some new studies suggest that the Rosemont classification is not useful for diagnosis of this disease in the early stages, whereas others show that, in patients with abdominal pain, chronic pancreatitis cannot be excluded even when there are less than three EUS criteria of the disease. In contrast, new studies support the usefulness of endoscopic ultrasound for the diagnosis of autoimmune pancreatitis in the presence of pancreatic ductitis. From the therapeutic point of view, a notable contribution at the congress was a new randomized placebo-controlled clinical trial showing the efficacy of pregabalin for the treatment of pain in chronic pancreatitis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico del páncreas, caracterizado por la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, activación de células estrelladas pancreáticas con producción de fibrosis parenquimatosa y pérdida progresiva de células acinares y, en menor medida, islotes de Langerhans.

Actualmente, se considera la pancreatitis crónica como un proceso multifactorial, en el que la presencia de uno o más factores de riesgo condiciona el desarrollo de la enfermedad. Entre estos factores se incluyen los tóxicos (alcohol y tabaco), metabólicos (hipercalcemia), genéticos (mutaciones en genes PRSS1, SPINK1, CFTR y CTGR, entre otros), inmunológicos (pancreatitis autoinmunitaria), inflamatorios (pancreatitis aguda) y obstructivos (cualquier proceso anatómico, inflamatorio o tumoral que condicione obstrucción del conducto pancreático a cualquier nivel)<sup>1</sup>. A medida que aumenta nuestro conocimiento etiopatogénico de la pancreatitis crónica, mayor es la prevalencia de la enfermedad por diagnóstico de un mayor número de casos y menor es el papel relativo que desempeña el alcohol en su desarrollo<sup>2</sup>.

Un diagnóstico precoz de la enfermedad y el tratamiento del propio proceso inflamatorio pancreático con el fin de modificar su historia natural, así como el tratamiento de sus manifestaciones clínicas y complicaciones, son los principales retos que se nos plantean en la práctica clínica. En este sentido, diversos estudios presentados en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología aportan información relevante. Entre ellos, cabe destacar nuevos datos sobre el papel de la ecoendoscopia en el diagnóstico de la enfermedad, el papel de nuevos analgésicos para el tratamiento del dolor, el papel del tratamiento endoscópico frente al tratamiento quirúrgico y el papel etiopatogénico y terapéutico de la dieta. Por último, la pancreatitis autoinmunitaria, por sus especiales características etiopatogénicas y clínicas, merece una consideración aparte y, en este sentido, se han presentado nuevos datos que aportan luz tanto al diagnóstico como al conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

## Avances en el diagnóstico de la pancreatitis crónica

El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa en la demostración de las alteraciones morfológicas que van apareciendo con el desarrollo de la enfermedad. La ecografía endoscópica se considera hoy día el método diagnóstico de elección, aunque su subjetividad y variabilidad interobservador en la valoración de los criterios ecoendoscópicos de la enfermedad constituyen una limitación de la técnica. Por otra parte, no existe acuerdo con respecto a los criterios ecoendoscópicos necesarios para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica. La clasificación de Rosemont supone un intento de estandarizar este proceso diagnóstico<sup>3</sup>, pero aún no ha sido adecuadamente validada. En el último Congreso Americano de Gastroenterología se presentó un estudio prospectivo holandés con el fin de evaluar la capacidad de la clasificación ecoendoscópica de Rosemont para distinguir a pacientes con pancreatitis crónica conocida o sospecha de ésta (n = 16) en comparación con pacientes

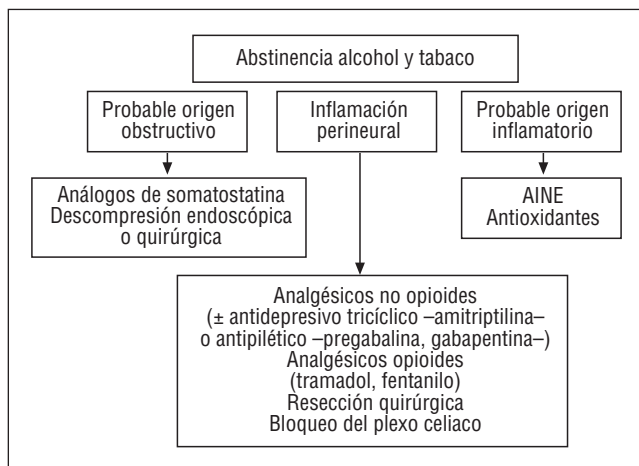
sometidos a ecoendoscopia por otros motivos (lesión pancreática focal [n = 98], cribado de cáncer de páncreas [n = 25] o indicación no pancreática [n = 39])<sup>4</sup>. Mientras el diagnóstico ecoendoscópico “consistente con pancreatitis crónica” fue más frecuente entre los pacientes sometidos a ecoendoscopia por pancreatitis crónica conocida o sospecha de ésta que en el resto de los grupos, los diagnósticos “sugestivo de pancreatitis crónica” e “indeterminado para pancreatitis crónica” estuvieron presentes con frecuencia similar en todos los grupos. La clasificación de Rosemont es, por tanto, eficaz en la diferenciación entre sujetos con páncreas normal y pacientes con pancreatitis crónica definitiva, pero su utilidad en el diagnóstico de pancreatitis crónica en fases iniciales es dudosa<sup>4</sup>.

Aunque un estudio publicado recientemente muestra una correlación significativa entre el número de criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica y el grado de fibrosis pancreática evaluada histológicamente<sup>5</sup>, 2 nuevos estudios de correlación entre los hallazgos ecoendoscópicos y la histopatología pancreática ponen en duda la eficacia diagnóstica de la ecoendoscopia en pancreatitis crónica temprana. En este sentido, un estudio presentado en el último Congreso Americano de Gastroenterología evaluó la presencia de los distintos criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica en pacientes que posteriormente fueron intervenidos quirúrgicamente por esta afección<sup>6</sup>. Este estudio, realizado en una muestra de 51 pacientes y con un tiempo medio entre la ecoendoscopia y la cirugía de 104 días (mayor de un año en 12 pacientes), sugiere que los criterios ductales (irregularidad del conducto pancreático principal, dilatación de colaterales y calcificaciones), pero no el número de criterios totales, se asocian significativamente a la presencia histopatológica de pancreatitis crónica. Por último, y de forma más concluyente, un reciente estudio presentado en el mismo congreso en pacientes sometidos a pancreatectomía total con autotrasplante de islotes por dolor abdominal y sospecha de pancreatitis crónica de mínimos cambios concluye que la correlación entre los hallazgos ecoendoscópicos y la histopatología es baja<sup>7</sup>. Sobre todo es relevante el hallazgo de que una ecoendoscopia normal o con tan sólo 1 a 3 criterios no permite excluir con certeza la presencia de pancreatitis crónica<sup>7</sup>.

## Tratamiento del dolor

Dada la variedad de los factores potencialmente implicados en la aparición de dolor en la pancreatitis crónica (inflamación perineural, obstrucción pancreática, inflamación o complicaciones locales), el tratamiento del dolor en estos pacientes debe ir dirigido, en la medida de lo posible, a su causa (fig. 1). No obstante, y de manera genérica, los algoritmos de tratamiento de dolor en pancreatitis crónica incluyen un primer escalón de tratamiento analgésico y antiinflamatorio y un segundo escalón de descompresión endoscópica o quirúrgica de la glándula.

El uso de analgésicos no opioides en pancreatitis crónica tiene una eficacia limitada, habiéndose propuesto su asociación a fármacos antidepresivos tricíclicos y, sobre todo, a antiepilépticos como la pregabalina o la gabapentina. Aunque este enfoque tiene una base etiopatogénica clara en los estudios que demuestran una alteración del procesa-



**Figura 1** Tratamiento del dolor abdominal en pancreatitis crónica.

miento del dolor en pancreatitis crónica con un origen neuropático de éste, la evidencia científica sobre la que se apoyan estas recomendaciones es muy limitada. En el último Congreso Americano de Gastroenterología se presentó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, sobre la utilidad de la pregabalina (300 mg/ 12 h) en el tratamiento del dolor secundario a pancreatitis crónica<sup>8</sup>. Este estudio demuestra una reducción significativa del dolor (el 36 frente al 24%  $p = 0,02$ ) tras 3 semanas de tratamiento con pregabalina en comparación con placebo, sin diferencias en cuanto a efectos adversos y tolerancia.

En el año 2007 se publicó en el *New England Journal of Medicine* el ensayo clínico ya clásico que demostró la superioridad del drenaje quirúrgico sobre el endoscópico en el tratamiento del dolor en pancreatitis crónica, tanto en términos de reducción del dolor como de mejoría de la calidad de vida, con un menor número de procedimientos y complicaciones en un seguimiento de 2 años<sup>9</sup>. En el último Congreso Americano de Gastroenterología se han presentado los resultados a largo plazo de este mismo estudio, con un seguimiento de  $76 \pm 26$  meses<sup>10</sup>. Este estudio confirma la superioridad del drenaje quirúrgico a largo plazo en términos de ausencia de dolor, necesidad de nuevos tratamientos y complicaciones. No obstante, la respuesta al drenaje endoscópico permite predecir la respuesta al drenaje quirúrgico con un valor predictivo positivo (VPP) del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 75%<sup>11</sup>, por lo que el drenaje endoscópico mantiene su lugar en la práctica clínica para la selección del paciente adecuado para tratamiento quirúrgico.

### Dieta en pancreatitis crónica: ¿es la dieta rica en grasa un factor de riesgo? ¿Es la dieta pobre en grasa beneficiosa en pacientes con pancreatitis crónica temprana?

El papel de la dieta en pancreatitis crónica es enormemente controvertido. Por un lado, se desconoce si la dieta rica en grasa desempeña un papel en la etiopatogenia de la enfermedad. Por otro, la reducción de la ingesta grasa se ha abandonado en el tratamiento del paciente con pancreati-

tis crónica e insuficiencia pancreática exocrina, pero aún se discute su potencial utilidad en el paciente con síntomas dispépticos secundarios a pancreatitis crónica temprana.

Una dieta rica en grasa produce una hiperestimulación de la secreción pancreática y podría asociarse a un inicio más temprano de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (básicamente dolor). Además, este tipo de dieta podría asociarse a una enfermedad más grave que los pacientes que consumen una dieta normal o pobre en grasas. Estos aspectos fueron investigados en un reciente estudio clínico presentado en el último Congreso Americano de Gastroenterología sobre una cohorte de 168 pacientes con pancreatitis crónica<sup>12</sup>. Este estudio demuestra que una dieta rica en grasa se asocia a un mayor riesgo de dolor abdominal continuo en la pancreatitis crónica, condicionando un diagnóstico de la enfermedad a edades más tempranas. Sin embargo, la ingesta grasa no se relaciona con la gravedad morfológica o funcional de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Con respecto al efecto terapéutico de una dieta baja en grasa, en el último Congreso Americano de Gastroenterología se presentó un estudio clínico prospectivo que demostró en una pequeña serie de pacientes con pancreatitis crónica temprana la eficacia de una dieta con menos de 20 g de grasa al día en la reducción de la intensidad de síntomas dispépticos secundarios a la enfermedad, medidos mediante una escala analógica visual<sup>13</sup>.

### Diagnóstico e historia natural de la pancreatitis autoinmunitaria

La pancreatitis autoinmunitaria se caracteriza por la hipertrofia inflamatoria focal o difusa del páncreas de origen autoinmunitario. Se reconoce la existencia de 2 tipos, el tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, caracterizada por infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas, y el tipo 2 o pancreatitis ductocéntrica, caracterizada por la presencia de lesión granulocítico-epitelial pancreática. Ambas muestran una adecuada respuesta al tratamiento con corticoides. El diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria se basa fundamentalmente en los criterios HISORt (histología, métodos de imagen, serología, órganos afectados y respuesta al tratamiento)<sup>14</sup>. Debido a que la positividad para IgG4 es uno de los criterios diagnósticos, los criterios HISORt no permiten diagnosticar la pancreatitis autoinmunitaria tipo 2.

La ecoendoscopia se muestra como una técnica muy útil en el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria. En este sentido, un reciente estudio confirma que la presencia de "ductitis" ecoendoscópica, definida como un engrosamiento de la pared del conducto pancreático principal asociado a irregularidad de éste con sucesión de segmentos estenóticos, normales y dilatados, presenta una sensibilidad del 89,5% y una especificidad del 98,3% en el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria<sup>15</sup>. Por tanto, la ecoendoscopia demuestra frecuentemente alteraciones ductales en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria, tanto de tipo 1 como de tipo 2, que pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad.

Mientras que el tratamiento agudo con corticoides de la pancreatitis autoinmunitaria está ampliamente aceptado,

el tratamiento de mantenimiento con estos fármacos es controvertido. Aunque la mayoría de los autores aboga por un tratamiento de mantenimiento con corticoides a bajas dosis, la evidencia que apoya esta práctica es muy limitada. De hecho, la historia natural de la enfermedad sin tratamiento es desconocida. En el último Congreso Americano de Gastroenterología se presentó la experiencia a largo plazo en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria a los que se les suspendió el tratamiento corticoideo tras su administración a dosis plenas durante una media de 56 días (rango 21-155 días)<sup>16</sup>. Estos pacientes fueron seguidos durante 34 meses (rango 9-110 meses) y se demostró que el 58% de ellos no presentó ninguna recidiva de la enfermedad. La mitad de los que presentaron recidiva respondieron adecuadamente a una nueva pauta corta de tratamiento corticoideo. Un 16% de los pacientes requirió tratamiento de mantenimiento por recidiva de enfermedad extrapancreática. Por último, un 5% de los pacientes en este estudio fueron intervenidos quirúrgicamente por obstrucción biliar. En conclusión, probablemente el tratamiento de mantenimiento con corticoides no sea necesario en la mayoría de los pacientes con pancreatitis autoinmunitaria, sobre todo en aquellos sin enfermedad extrapancreática.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Elmad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
2. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009;169:1035-45.
3. 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.
4. Teshima CW, Poley JW, Koch A, Harinck F, Bruno M. Prospective assessment of the "Rosemont classification" criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc*. 2011;73 Suppl:AB332.
5. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2498-503.
6. LeBlanc JK, Chen JH, DeWitt JM, Al-Haddad MA, McHenry L, Symms M, et al. EUS and histopathology features in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2011;73 Suppl:AB329-30.
7. Vega-Peralta J, Attam R, Arain MA, Mallery S, Radosevich D, Khamis F, et al. Correlation of EUS with histopathology in 50 patients undergoing total pancreatectomy (TP) with islet autotransplantation (IAT) for minimal change chronic pancreatitis (MCCP). *Gastrointest Endosc*. 2011;73 Suppl:AB324.
8. 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.
9. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356:676-84.
10. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio CY, Rauws E, Boermeester MA, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis: long-term outcome. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S69.
11. Young BE, Wu BU, Kibansky DA, Gardner TB, Smeone DM, Kwon RS. Do clinical outcomes after ERCP with pancreatic duct stenting predict clinical outcomes after lateral pancreaticojejunostomy for patients with chronic pancreatitis? *Gastrointest Endosc*. 2011;73 Suppl:AB262.
12. Castiñeira-Alvariño M, Luaces-Fegueira M, Nieto L, Iglesias-García J, Larino-Noia J, Dominguez-Munoz JE. Association of fat consumption with clinical manifestations, diagnosis and severity of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S859.
13. Sai JK, Suyama M, Matsumura Y, Takahashi Y, Maruki J, Ishii S, et al. Efficacy of low fat diet against dyspepsia associated with non-alcoholic mild pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*. 2011;73 Suppl:AB256.
14. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1010-6.
15. Palazzo M, Palazzo L, Aubert A, O'Toole D, Couvelard A, Fabre M, et al. Ductitis at endoscopic ultrasonography has high diagnosis value in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S545.
16. Kim J, Kim YT, Ahn DW, Yoon WJ, Ryu JK, Yoon YB. The long term clinical outcome of patients without low dose steroid maintenance treatment for autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S547-8.