



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 1 (diagnóstico)[☆]

Juan Martínez^{a,*}, Ángel Abad-González^b, José Ramón Aparicio^a, Luis Aparisi^c,
Jaume Boadas^d, Evangelina Boix^e, Gonzalo de las Heras^f,
Enrique Domínguez-Muñoz^g, Antonio Farré^h, Laureano Fernández-Cruzⁱ,
Luis Gómez^j, Julio Iglesias-García^g, Katherine García-Malpartida^k, Luisa Guarner^l,
José Lariño-Noia^g, Félix Lluís^a, Antonio López^m, Xavier Molero^l,
Óscar Moreno-Pérez^b, Salvador Navarroⁱ, José M. Palazónⁿ, Miguel Pérez-Mateo^a,
Luis Sabater^o, Yolanda Sastre^j, Eva C. Vaqueroⁱ y Enrique De-Madaria^a,
en representación del Club Español Pancreático (CEP)

^a Unidad Pancreática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Hígado y Páncreas, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^d Servicio de Digestología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España

^e Sección de Endocrinología, Hospital Universitario de Elche, Elche, España

^f Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^g Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^h Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

^j Unidad del Dolor, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^k Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital La Fe, Valencia, España

^l Grupo de Investigación en Pancreatología, Servei d'Àparell Digestiu, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^m Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia, España

ⁿ Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^o Servicio de Cirugía General y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico, Universidad de Valencia, Valencia, España

Disponible en Internet el 6 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis crónica;
Consenso;
Guía de práctica
clínica;

Resumen La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad relativamente infrecuente, compleja y muy heterogénea. La ausencia de un patrón oro aplicable a las fases iniciales de la PC hace que su diagnóstico precoz sea difícil. Algunas de sus complicaciones, en particular el dolor crónico, pueden ser difíciles de manejar. Hay mucha variedad en el diagnóstico y tratamiento de la PC y de sus complicaciones entre los diferentes centros y profesionales. El Club Español

[☆] Esta publicado previamente en lengua inglesa: The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1 (diagnosis). Martínez J, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de Las Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero E, de-Madaria E. Pancreatol. 2013 Jan;13(1):8-17.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmtzsempere@gmail.com (J. Martínez).

Diagnóstico;
Insuficiencia
pancreática exocrina

Pancreático ha desarrollado un consenso sobre el manejo de la PC. Dos coordinadores eligieron un panel multidisciplinario de 24 expertos en esta enfermedad. Se elaboró una lista de preguntas. Cada pregunta fue revisada por 2 expertos. Con ello se elaboró un borrador compartido con todo el panel de expertos y discutido en una reunión presencial. En la primera parte del consenso se aborda el diagnóstico de la PC y de sus complicaciones.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic pancreatitis;
Consensus;
Clinical practice
guidelines;
Diagnosis;
Exocrine pancreatic
insufficiency

Recommendations of the Spanish pancreatic club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis)

Abstract Chronic pancreatitis (CP) is a relatively uncommon, complex and highly heterogeneous disease. There is no clear pattern applicable to the initial stages of CP, which hampers its early diagnosis. Some of the complications of CP, especially chronic pain, can be difficult to manage. There is wide variation in the diagnosis and treatment of CP and its complications among centers and health professionals. The Spanish Pancreatic Club has developed a consensus document on the management of CP. Two coordinators chose a multidisciplinary panel of 24 experts in this disease. A list of questions was drawn up. Each question was reviewed by two experts. These questions were then used to produce a draft, which was discussed in a face-to-face meeting with all the participants. The first part of the consensus document focusses on the diagnosis of CP and its complications.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Justificación

La PC se caracteriza por el desarrollo de deficiencias en la función tanto exocrina como endocrina junto con alteraciones morfológicas que afectan tanto al parénquima como a los conductos de la glándula pancreática. Ello hace que las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean muy diversas. Su síntoma principal es el dolor, que suele aparecer en fases iniciales cuando tanto las manifestaciones funcionales o estructurales detectables no se han desarrollado¹. Recientemente, la irrupción de la ecoendoscopia ha permitido detectar mínimos cambios estructurales en fases iniciales que señalan la presencia de una PC². Sin embargo, la ausencia en este momento de un patrón oro impide conocer su verdadera precisión diagnóstica. Lógicamente, el manejo de un paciente con PC incluye inicialmente el tratamiento del dolor y la evaluación y tratamiento de la insuficiencia pancreática. El tratamiento puede ser fundamentalmente farmacológico, endoscópico y quirúrgico por lo que el abordaje siempre ha de ser multidisciplinario³. Probablemente, la complejidad de esta enfermedad pancreática, su dificultad para el diagnóstico preciso y esta diversidad de tratamientos justifica la escasez de guías consensuadas para su manejo⁴⁻⁶.

Objetivo

Por todo lo anteriormente expuesto, el Club Español Pancreático ha llevado a cabo una conferencia de consenso con el fin de guiar la actitud diagnóstica y terapéutica de los profesionales que asisten a pacientes con PC.

Metodología

Al igual que en los consensos previos⁷⁻⁹, la metodología aplicada es una modificación de las *Consensus Development*

*Conferences*¹⁰. Los apartados de la conferencia son: el panel de expertos, las preguntas suscitadas y la agenda. La responsabilidad de la planificación y la conducción de la logística de la conferencia de consenso corrieron a cargo de la Unidad de Patología Pancreática del Hospital General Universitario de Alicante. Los miembros del panel de expertos fueron elegidos entre facultativos de diversas especialidades médicas y quirúrgicas que intervienen habitualmente en el manejo de la PC según criterios de experiencia clínica e investigadora en esta enfermedad, de experiencia en metodología, estadística y revisión sistemática de la literatura médica, considerando también el prestigio nacional e internacional de cada uno de los expertos en el ámbito de su especialidad. Finalmente, el panel quedó constituido por 24 expertos (13 gastroenterólogos, 2 endoscopistas, 3 cirujanos, 4 endocrinólogos y 2 anestesiólogos). Para evitar sesgos de opinión, la identidad de los miembros del panel se mantuvo oculta hasta la fase final de la conferencia de consenso de forma que cada uno de los miembros desconocía la identidad del resto.

La agenda de la conferencia de consenso se definió de acuerdo a la elaboración de una serie de preguntas clave sobre distintos aspectos diagnósticos y terapéuticos de la PC. Con este esquema de actuación en la agenda se incluyeron finalmente 23 preguntas que fueron distribuidas entre los panelistas. Se siguió como criterio que cada panelista contestara a 2 preguntas y que cada respuesta se realizara en función de la evidencia científica disponible, por lo que debían basarse en la revisión sistemática de la literatura médica existente. Con ello, los panelistas enunciaban unas recomendaciones según una escala común para todos ellos. Así, el grado de evidencia científica se basó en las clasificaciones propuestas por el Oxford Center for Evidence-Based Medicine¹¹. La integración de las diferentes respuestas de los panelistas a las preguntas propuestas constituyó el primer borrador del texto de consenso. Este borrador se distribuyó a cada uno de los panelistas para que tuviera la oportunidad

Tabla 1 Resumen de las recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 1 (diagnóstico)

1. *¿Qué es una pancreatitis crónica?*
Una pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles
Al diagnóstico debe llegarse por la conjunción de datos clínicos, métodos de imagen y/o pruebas funcionales
2. *¿Qué pruebas de imagen no endoscópicas permiten el diagnóstico de pancreatitis crónica?*
El diagnóstico de pancreatitis crónica mediante pruebas de imagen es relativamente sencillo en estadios avanzados de la enfermedad
La RM/CPRM y la CPRM con secretina son las técnicas no endoscópicas que pueden detectar con mayor fiabilidad fases menos avanzadas de la enfermedad
3. *¿Qué pruebas de imagen endoscópicas permiten el diagnóstico de pancreatitis crónica?*
La USE es la técnica de imagen más sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica y su especificidad se incrementa a medida que aumenta el número de criterios diagnósticos
4. *¿Cómo se define y cómo se diagnostica la insuficiencia pancreática exocrina?*
El patrón oro para este diagnóstico es el coeficiente de absorción grasa (CFA) determinado mediante la cuantificación de la excreción de grasa en heces recogidas durante 72 h consecutivas
El test de aliento con ¹³C-triglicéridos mixtos podría ser una alternativa adecuada al CFA para el diagnóstico de IPE en el contexto de una pancreatitis crónica
5. *¿Cómo se define y se diagnostica la insuficiencia pancreática endocrina?*
Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica son: una glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl y/o una hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$
6. *¿Cuál es la etiología de la pancreatitis crónica? ¿Cuál debe ser el estudio etiológico inicial?*
El alcohol y el tabaco son los factores que han mostrado una clara relación con el desarrollo de la pancreatitis crónica
Otras causas demostradas aunque menos frecuentes son la obstructiva, la pancreatitis autoinmune y la pancreatitis hereditaria
El estudio etiológico inicial que debe realizarse a un paciente será: una historia clínica que incluya antecedentes familiares y hábitos tóxicos, enfermedades asociadas previas y actuales; una analítica general con estudio de gammaglobulinas y, si cumple criterios de pancreatitis hereditaria, un estudio genético. Técnicas de imagen y una prueba del sudor pueden también ser útiles
7. *¿Hay diferentes tipos de pancreatitis crónica?*
La pancreatitis crónica puede clasificarse según los siguientes tipos: pancreatitis crónica calcificante, pancreatitis crónica obstructiva, pancreatitis crónica autoinmune y pancreatitis crónica del surco
8. *¿Cuándo se debe solicitar un estudio genético de pancreatitis crónica y cómo interpretar los resultados?*
Los pacientes con pancreatitis crónica de causa no aclarada, con historia familiar o niños con episodios inexplicables de esta dolencia, son susceptibles de ser testados para las mutaciones PRSS1, CFTR, SPINK1 y CTSC
9. *Pancreatitis autoinmune: ¿cómo diagnosticarla y cómo tratarla?*
El diagnóstico de pancreatitis autoinmune se establece mediante la combinación de hallazgos radiológicos, cambios histológicos, alteraciones serológicas, manifestaciones sistémicas y la respuesta a corticoides sistémicos
Se basa en clasificaciones como las de la escuela japonesa y los criterios diagnósticos HISORT que han sido unificados en el Consenso Internacional sobre Criterios Diagnósticos de la pancreatitis autoinmune
El tratamiento consiste en la administración de corticoides
No hay consenso sobre la opción de realizar tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de corticoides
Para el tratamiento de las recaídas se recomiendan corticoides o azatioprina
Ante la reiterada recurrencia se ha probado el tratamiento con inmunomoduladores con buenos resultados preliminares
10. *¿Qué clasificación pronóstica y de estadio evolutivo se debe utilizar?*
Las clasificaciones de M-ANNHEIM y Büchler son las que aportan mayor información pronóstica
11. *¿Qué parámetros clínicos y analíticos se deben manejar en el seguimiento de los pacientes con pancreatitis crónica?*
En los pacientes con pancreatitis crónica estable se recomienda hacer un control clínico y analítico cada 6 meses. En los pacientes con complicaciones el seguimiento ha de hacerse de forma individualizada
La presencia de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina debe ser evaluada anualmente durante el seguimiento
12. *¿En qué pacientes con pancreatitis crónica, cómo y cuándo se debe realizar un cribado de cáncer de páncreas?*
La pancreatitis hereditaria es la única forma de pancreatitis en la que se aconseja un cribado para identificar cáncer de páncreas en fase precoz
La técnica más recomendada es la ecoendoscopia
El cribado debe iniciarse a los 45 años, o 15 años antes de la edad del caso familiar más joven

de participar en la redacción final de cada respuesta. Con estas nuevas aportaciones se elaboró un segundo borrador que se discutió en una reunión conjunta de los panelistas y los coordinadores. Fue en ese momento donde se desveló la identidad de los panelistas y la asignación de las preguntas. En esta reunión quedó definido el presente texto de consenso. Un resumen de todas las preguntas y recomendaciones se detalla en la [tabla 1](#).

¿Qué es una pancreatitis crónica?

A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos 50 años, no existe una definición clínica de PC que sea aceptada mayoritariamente. Se han sucedido varias reuniones de expertos¹²⁻¹⁴ con el objetivo de alcanzar un consenso. Cada informe emitido fundamenta la definición de PC en los métodos diagnósticos disponibles en ese momento, desde la histología hasta las modernas técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM)¹⁴.

Desde un punto de vista genérico, la PC se define como una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles que provocan típicamente dolor y/o pérdida permanente de función exocrina y endocrina¹⁵. Los cambios morfológicos incluyen la dilatación irregular del conducto principal y de los conductos secundarios, calcificaciones en ductos y parénquima, parénquima de contorno irregular, pseudoquistes y atrofia glandular. Puede existir estenosis de colédoco distal y, más raramente, de duodeno y colon transverso. La afectación vascular no es infrecuente en forma de trombosis venosas (esplénica) o afectación arterial (pseudoaneurismas). El examen microscópico característico detecta la presencia de fibrosis y atrofia acinar que se acompaña de un componente variable de infiltrado inflamatorio crónico. La afectación suele ser parcheada. La presencia exclusiva de atrofia acinar no se considera PC. Además, debe distinguirse entre la PC y la fibrosis simple sin inflamación que puede verse en sujetos sanos¹⁴.

Recomendación

La pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles que provocan típicamente dolor y/o pérdida permanente de función exocrina y endocrina. Al diagnóstico debe llegarse por la conjunción de datos clínicos, métodos de imagen y/o pruebas funcionales (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

¿Qué pruebas de imagen no endoscópicas permiten el diagnóstico de pancreatitis crónica?

El diagnóstico de PC mediante pruebas de imagen se basa en los cambios morfológicos de la glándula que suelen ser muy evidentes en sus fases avanzadas, pero difíciles de detectar en los estadios iniciales^{16,17}.

En la radiografía simple de abdomen la presencia de calcificaciones en el área pancreática junto a manifestaciones clínicas compatibles puede ser diagnóstica de PC. Por

su parte, la ecografía transabdominal solo detecta estadios avanzados de la PC¹⁸.

La tomografía computarizada (TC) es la mejor técnica de imagen no endoscópica para diagnosticar y localizar las calcificaciones pancreáticas. Al igual que la ecografía es únicamente útil en el diagnóstico de la PC en fases avanzadas. La dilatación del conducto pancreático y de sus ramas secundarias se correlaciona bien con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). También detecta atrofia parenquimatosa y lesiones focales.

La RM tiene una mayor sensibilidad para detectar fases precoces de la PC al observar cambios de señal previos a los cambios morfológicos. Estos incluyen la pérdida de la señal normal de alta intensidad, en secuencias T-1. En la fase arterial, tras la administración de gadolinio, se observa una disminución de la señal ofreciendo un aspecto heterogéneo del páncreas con aumento progresivo de la captación en las fases tardías¹⁹. La colangiopancreatografía por RM (CPRM) permite una excelente visualización de los conductos biliar y pancreático. Las anomalías del conducto pancreático incluyen la dilatación irregular y el aspecto arrosariado, conteniendo con frecuencia cálculos intraductales. Las ramas colaterales aparecen también dilatadas en fases avanzadas²⁰. La CPRM tras la administración de secretina puede proporcionar una mejor visualización del conducto pancreático y de sus ramas y simultáneamente hacer una valoración de la función pancreática exocrina basada en la cuantificación de la repleción duodenal o del coeficiente de difusión²¹.

Recomendación

El diagnóstico de pancreatitis crónica mediante pruebas de imagen (radiografía simple, ecografía abdominal, TC, RM/CPRM) es relativamente sencillo en estadios avanzados de la enfermedad. La RM/CPRM y la CPRM con secretina son las técnicas no endoscópicas que pueden detectar con mayor fiabilidad fases menos avanzadas de la enfermedad. (nivel de evidencia 2c; grado de recomendación B).

¿Qué pruebas de imagen endoscópicas permiten el diagnóstico de pancreatitis crónica?

Aunque la CPRE se ha considerado tradicionalmente como la prueba de referencia para el diagnóstico morfológico, la aparición de nuevos métodos de imagen como la ecoendoscopia (USE) y la CPRM, junto a las complicaciones asociadas a la técnica, la han relegado a un segundo plano²².

La USE es el método de imagen más sensible para establecer el diagnóstico de PC y permite la obtención de muestras de forma dirigida²³. Se han definido unos criterios que caracterizan la enfermedad, dividiéndolos en criterios parenquimatosos y ductales^{24,25}. Hasta el momento no existe un punto de corte óptimo para establecer el diagnóstico de la PC. En la práctica clínica habitual, suele emplearse un punto de corte de 4 criterios. Con la hipótesis de que no todos los criterios tienen la misma relevancia se ha propuesto la clasificación del Rosemont²⁶ en la que se definen de forma estricta los criterios ecoendoscópicos de

PC y su validez específica. Sin embargo, esta clasificación no parece mejorar el valor diagnóstico de los criterios previamente mencionados²⁷. Otro problema para la validación de la USE ha sido el patrón oro. Cuando se ha comparado la USE con la CPRE y el test de secretina, la concordancia fue del 100% en las formas graves (> 5 criterios), del 50% en las moderadas (3-5 criterios) y del 13% en las leves (0-2 criterios). De hecho, hasta el 25% de los pacientes con test de secretina-ceruleína normal mostraron alteraciones en la USE indicativas de PC, y cuando se aplicó como patrón oro la suma de hallazgos de la CPRE, test de secretina y las características clínicas del paciente, la USE mostró una sensibilidad diagnóstica superior al 84% y una especificidad cercana al 100%²⁸. Cuando se compara con la histología como patrón oro, la sensibilidad de la USE para el diagnóstico de PC supera el 80% con una especificidad del 100%²⁹, existiendo una correlación excelente entre el número de criterios USE presentes y la gravedad de la PC en la histología³⁰.

Recomendación

La CPRE permite establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica. Sin embargo, su papel actualmente es limitado en favor de otros métodos de imagen menos invasivos (nivel de evidencia 3; grado de recomendación c). La USE es la técnica de imagen más sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica y su especificidad se incrementa a medida que aumenta el número de criterios diagnósticos (nivel de evidencia 1 b; grado de recomendación A).

¿Cómo se define y cómo se diagnostica la insuficiencia pancreática exocrina?

Basándonos en el concepto de insuficiencia como la incapacidad de un órgano para realizar su función fisiológica y teniendo en cuenta la conocida reserva funcional del páncreas, la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) debe referirse exclusivamente a la situación en la que la alteración de la función pancreática se asocia a una incapacidad del páncreas para realizar un proceso de digestión normal.

Habitualmente, el patrón oro para el diagnóstico de IPE es la determinación del coeficiente de absorción grasa (CFA) mediante la cuantificación de la excreción grasa en heces recogidas durante 72 h. Sin embargo, esta técnica tiene varios inconvenientes: es molesta tanto para el paciente como para el personal del laboratorio, su disponibilidad es limitada y los estudios que la validan son antiguos^{31,32}. En PC, una secreción pancreática por debajo del 10% del límite inferior de la normalidad medida por el test de secretina-CCK se correlaciona con la presencia de esteatorrea³³. De esta forma, podría emplearse como prueba para el diagnóstico de la IPE. No obstante, la invasividad, la complejidad, el coste y la ausencia de protocolización de este test lo hacen poco recomendable. Se ha descrito una variante de esta prueba con utilización del endoscopio para la obtención del aspirado duodenal³⁴, pero no existen estudios que hayan correlacionado el test endoscópico de función pancreática con el CFA. Clásicamente se considera que una concentración de elastasa en heces inferior a 50 µg/g es consistente con la presencia de IPE. Sin embargo, no existen estudios de correlación entre elastasa fecal con el

CFA en pacientes con PC, mientras que en pacientes con fibrosis quística esta correlación es pobre, con una sensibilidad de tan solo el 40% y una especificidad del 81% para el diagnóstico de IPE³⁵. Entre los sustratos empleados para el test de aliento destaca el ¹³C-triglicéridos mixtos que es el único que ha sido adecuadamente comparado con el CFA, mostrando una elevada correlación y una sensibilidad y especificidad del 91% para el diagnóstico de IPE³⁶. Desafortunadamente, esta prueba no está muy extendida. El grado de relleno duodenal durante una CPRM estimulada con secretina tiene una sensibilidad del 69% y una especificidad del 90% en el diagnóstico de IPE medida por CFA³⁷.

Recomendación

Únicamente debe denominarse insuficiencia pancreática exocrina a la situación en la que la alteración de la función pancreática se asocia a una incapacidad del páncreas para realizar un proceso de digestión normal (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). Aunque no ampliamente disponible, el coeficiente de absorción grasa (determinado mediante la cuantificación de la excreción de grasa en heces recogida durante 72 h) se considera el patrón oro para este diagnóstico (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). Valores muy reducidos de elastasa fecal deben hacer sospechar la existencia de IPE (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). El test de aliento con ¹³C-triglicéridos mixtos podría ser una alternativa adecuada al CFA para el diagnóstico de IPE en el contexto de una pancreatitis crónica (nivel de evidencia 1 b; grado de recomendación A). La presencia de un relleno duodenal reducido tras la administración de secretina durante un estudio de CPRM puede ser un indicador de insuficiencia pancreática exocrina, aunque un relleno duodenal normal no descarta su existencia (nivel de evidencia 1 b; grado de recomendación A).

¿Cómo se define y se diagnostica la insuficiencia pancreática endocrina?

La diabetes secundaria a PC (DM-PC), también denominada diabetes tipo 3c, queda incluida en «otras formas específicas» de diabetes dentro de la clasificación etiológica de diabetes mellitus de la American Diabetes Association y se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina secundaria a procesos que afectan difusamente al páncreas³⁸.

Para el diagnóstico de DM-PC se aconseja la determinación de glucemia plasmática en ayunas (GPA) y/o hemoglobina glucosilada (HbA1c). Una GPA \geq 126 mg/dl y/o una HbA1c \geq 6,5% serían diagnósticas de DM; en ausencia de hiperglucemia inequívoca el resultado debe ser confirmado repitiendo la prueba³⁸. En los casos con valores limitantes o con duda deben repetirse las pruebas o medir la glucemia plasmática a los 120 min de la sobrecarga oral de glucosa (75 g), ya que con la prueba de sobrecarga oral de glucosa se demostraron alteraciones de la glucemia compatibles con DM en un 22% de los pacientes con glucemia basal normal³⁹. En este caso valores de glucemia \geq 200 mg/dl confirman el diagnóstico.

Recomendación

La DM-PC se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina secundaria a procesos que afectan difusamente al páncreas (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica son: una glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl y/o una hemoglobina glucosilada $\geq 6,5\%$ (nivel de evidencia 1 a; grado de recomendación B).

¿Cuál es la etiología de la pancreatitis crónica? ¿Cuál debe ser el estudio etiológico inicial?

En 2001¹⁵ se publicó el sistema de clasificación etiológica denominado TIGAR-O que posteriormente fue modificado⁴⁰. Esta clasificación se basa en que, en la mayoría de casos, la PC es la consecuencia de la interacción de múltiples factores de riesgo, si bien en ocasiones no se alcanza a conocer su etiología.

Actualmente el alcoholismo se considera la principal causa de PC en los países industrializados pero se estima que debe existir una susceptibilidad individual (probablemente con base genética junto con cofactores ambientales) y que solo una minoría (5%) de los bebedores importantes desarrolla pancreatitis¹⁵. Basándose en estudios de cohortes, se considera que el alcohol es la etiología dominante en un paciente con PC si consume al menos 60 g diarios^{41,42}. El hecho de que los individuos bebedores sean también importantes fumadores ocasiona una serie de limitaciones a los estudios que analizan la relación entre el tabaco y la pancreatitis. Sin embargo, aunque el tabaco se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PC, probablemente podría comportarse como un cofactor y acelerar la progresión de la enfermedad en pacientes con PC alcohólica^{41,43-45}.

La presencia de una obstrucción ductal puede también causar una PC como se detallará en el apartado correspondiente. Aunque se ha comprobado una prevalencia mayor de páncreas divisum en pacientes con PC que la que presenta la población general⁴⁶, se ha señalado que puede actuar como cofactor etiológico unido a factores genéticos⁴⁷. Se ha observado que el 20% de los pacientes con insuficiencia renal presentan alteraciones morfológicas pancreáticas frente a solo el 5% de los controles⁴⁸. Sin embargo, los escasos estudios realizados al respecto no son lo suficientemente consistentes. Por último, algunos fármacos, como inhibidores de la angiotensina, estatinas, didanosina, azatioprina, esteroides, lamivudina, hidroclorotiazida, ácido valproico, anticonceptivos orales e interferón, se han descrito como inductores de PC⁴⁹. Otras causas reconocidas de PC como la pancreatitis autoinmune y la pancreatitis hereditaria serán tratadas posteriormente.

El primer paso para iniciar el estudio etiológico es una correcta *anamnesis* en la que se interroge acerca de fármacos consumidos y antecedentes de insuficiencia renal crónica, consumo de alcohol y tabaco. En caso de sospecha de consumo elevado de alcohol negado por el paciente, puede ser útil hablar con sus familiares o valorar *alteraciones analíticas* asociadas al etilismo, como la elevación

de la transferrina deficiente en hidratos de carbono, GGT, ferritina, VCM o relación GOT/GPT elevada, así como puede ser útil para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune la identificación de cifras elevadas de IgG4 y autoanticuerpos. Las técnicas de imagen como TC y *CPRM estimulada con secretina* pueden ayudar a identificar alteraciones morfológicas pancreáticas.

También es de utilidad la realización de una *prueba del sudor* (o la secuenciación de genes de CFTR, véase más adelante) para orientar hacia la existencia de una fibrosis quística. Ante situaciones de duda, la práctica de una *USE* puede ayudar en el diagnóstico y estadificación de la PC⁵⁰, además de permitir la obtención de material histológico que objective la presencia de linfoplasmocitos IgG4 positivos, propios de la pancreatitis autoinmune, o descartar razonablemente la presencia de atipias.

Recomendación

El alcohol y el tabaco son los factores que han mostrado una clara relación con el desarrollo de la PC (nivel de evidencia 2 a; grado de recomendación B). Otras causas demostradas aunque menos frecuentes son la pancreatitis obstructiva, la autoinmune y la hereditaria, que serán tratadas en otros apartados. El estudio etiológico inicial que debe realizarse a un paciente será: una historia clínica que incluya antecedentes familiares y hábitos tóxicos, enfermedades asociadas previas y actuales; una analítica general con estudio de gammaglobulinas y, si cumple criterios de pancreatitis hereditaria (véase el apartado «¿Cuándo se debe solicitar un estudio genético de pancreatitis crónica y cómo interpretar los resultados?»), un estudio genético. Técnicas de imagen como la TC, la RM y la USE, así como un test del sudor, pueden también ser útiles (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

¿Hay diferentes tipos de pancreatitis crónica?

En general, las manifestaciones clínicas, funcionales y morfológicas de los pacientes con PC son muy similares¹⁵. Sin embargo, se ha podido observar que determinados factores etiológicos de la enfermedad tienen un comportamiento y unas características histológicas bien diferenciadas⁵¹. Por ello, la PC puede ser clasificada según las características clínicas, histológicas y de respuesta al tratamiento:

- *PC calcificante (PCC)*. Caracterizada por dolor abdominal, brotes recurrentes de pancreatitis aguda, desarrollo de calcificaciones y aparición de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Histológicamente se asocia a fibrosis perilobular y destrucción acinar con infiltrado de células inflamatorias agudas y crónicas. Las causas son el abuso del consumo de alcohol y tabaco, la hereditaria y la idiopática¹⁵.
- *PC obstructiva*. Se desarrolla por encima de un área de obstrucción ductal. Aparece dilatación del conducto pancreático proximal a la obstrucción, atrofia de las células acinares y fibrosis difusa y uniforme⁵¹. Suele ser consecuencia de la presencia de un tumor o secundaria a una estenosis ductal postinflamatoria, a un traumatismo, a disfunción del esfínter de Oddi o a un páncreas divisum.

Muchas veces es indolora aunque puede aparecer con clínica de pancreatitis aguda. En algunas ocasiones presenta calcificaciones. Los cambios histológicos y funcionales de esta forma de PC pueden ser total o parcialmente reversibles si se trata el proceso responsable de forma precoz.

- *PC autoinmune*. Sus características se detallan en la respuesta de una cuestión aparte.
- *Pancreatitis del surco*. Afecta al surco formado entre la cabeza del páncreas, el duodeno y la vía biliar. Se han descrito 2 tipos: la forma pura (localizada en el surco, preserva el tejido pancreático sin provocar estenosis del conducto pancreático principal), y la forma segmentaria (tejido cicatricial fibroso que rellena el surco duodenal y que se extiende al parénquima pancreático, con estenosis del Santorini y de la vía biliar y sin afectar al conducto pancreático principal)⁵².

Recomendación

Según las características clínicas, morfológicas, histológicas y de respuesta al tratamiento, la pancreatitis crónica puede clasificarse según los siguientes tipos: pancreatitis crónica calcificante, pancreatitis crónica obstructiva, pancreatitis crónica autoinmune y pancreatitis crónica del surco (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

¿Cuándo se debe solicitar un estudio genético de pancreatitis crónica y cómo interpretar los resultados?

La PC hereditaria es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con una penetrancia del 80%. En el 70% de los pacientes se han descrito mutaciones del gen PRSS1^{53,54}. Variantes del gen inhibidor de la proteasa serina Kazal tipo 1 (SPINK1), que bloquea la actividad tripsina intrapancreática previniendo una activación adicional del tripsinógeno y limita una ulterior lesión tisular también se han relacionado con la PC⁵⁵. El gen que codifica el quimotripsinógeno C (CTRC) tiene baja penetrancia. Mutaciones en este gen han sido relacionadas con PC^{56,57}. Otro gen cuyas mutaciones pueden asociarse a PC es el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)⁵⁸⁻⁶². Estas mutaciones pueden asociarse, de forma que se ha descrito que mutaciones en el gen CFTR sumadas a SPINK1 tienen un riesgo de pancreatitis muy elevado⁶³. Se puede considerar que las mutaciones de PRSS1 son causantes de la PC hereditaria, mientras que las mutaciones de SPINK1, CFTR y CTRC serían favorecedoras de la pancreatitis alcohólica, idiopática y tropical.

Actualmente se propone que pacientes con pancreatitis recurrente, PC de causa no aclarada o con historia familiar de pancreatitis o niños con inexplicables episodios de esta dolencia deben ser testados para las mutaciones PRSS1⁶⁴. El diagnóstico de pancreatitis hereditaria es importante no solo por el riesgo de PC sino por el seguimiento que se debe hacer a estos pacientes dado el riesgo tan alto de desarrollo de cáncer de páncreas cercano al 40%⁶⁵. En cuanto a la identificación del resto de genes asociados a la pancreatitis, se ha propuesto que se realice solo dentro de protocolos aprobados por comités éticos de investigación⁶⁶.

No obstante, esta posición deberá ser revisada según los nuevos descubrimientos que tendrán lugar en este campo y la posibilidad de que la prohibición de cofactores como tabaco o alcohol modifique su historia natural. Una vez identificado un paciente con mutaciones de PRSS1 se le deben recomendar cambios de hábitos como cese en la ingesta de alcohol (debido a su toxicidad) y del consumo de tabaco (factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas). También habrá que valorar el estudiar todos los familiares directos y facilitarles consejo genético.

Recomendación

Los pacientes con pancreatitis crónica de causa no aclarada, con historia familiar o niños con episodios inexplicables de esta dolencia son susceptibles de ser testados para las mutaciones PRSS1, CFTR, SPINK1 y CTRC (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

Pancreatitis autoinmune: ¿cómo diagnosticarla y cómo tratarla?

La pancreatitis autoinmune carece de sintomatología específica. El diagnóstico diferencial se establece con el cáncer de páncreas. Debe ser sospechada ante una pancreopatía de origen poco claro asociada a enfermedades autoinmunes o tras análisis histológico⁶⁷. Puesto que las manifestaciones clínicas son poco sensibles y específicas el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune se basa en manifestaciones radiológicas, alteraciones analíticas y hallazgos histológicos aunque no existe consenso uniforme^{68,69}. El aumento de la IgG4 sérica es el parámetro analítico con mayor valor diagnóstico^{70,71}. De hecho, la pancreatitis autoinmune ha sido considerada como una enfermedad sistémica asociada a IgG4 y no realmente como una verdadera forma de PC. Por otra parte, la elevación de IgG4 sérica también se ha encontrado en algunos pacientes con cáncer de páncreas o en sujetos normales⁷². En las pruebas de imagen es característica la observación de un aumento del tamaño del páncreas (focal o difusa) con típico halo en el borde (*capsule-like rim*) y un estrechamiento irregular del conducto pancreático (también segmentario o difuso), asociado frecuentemente a un estrechamiento de las vías biliares⁷³. Las alteraciones histopatológicas se consideran como la prueba de referencia: intensa infiltración linfoplasmocitaria, predominantemente periductal, intensa fibrosis con mayor o menos sustitución de la masa acinar (en relación con lo avanzada o inicial de la pancreatitis autoinmune) y flebitis obliterativa^{67,74}. Con frecuencia se observa, tanto en el páncreas como en otros órganos cuando están afectados, una intensa infiltración de linfocitos y plasmacélulas IgG4+, constituyendo una confirmación de la enfermedad^{67,75,76}. En general, la punción con aguja fina no permite obtener suficiente tejido como para observar estas alteraciones y asegurar un diagnóstico, por lo que se precisa una biopsia o la resección quirúrgica^{73,76}. Recientemente se ha comprobado que la presencia significativa de plasmacélulas IgG4 tras biopsia endoscópica de la papila duodenal presenta una alta especificidad y una moderada sensibilidad para el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune tipo 1⁷⁵. Es característica específica de esta afección la eficacia del

Tabla 2 Clasificación de los criterios diagnósticos de pancreatitis autoinmune tipo 1 en nivel 1 y 2

	Criterio	Nivel 1	Nivel 2
P	Imagen de parénquima	Típica: Aumento difuso con realce retardado (a veces asociada con realce periférico)	Indeterminada (incluye <i>atípica</i> ^a): Aumento focal/segmentario con realce retardado
D	Imagen ductal (pancreatografía endoscópica retrógrada)	Estenosis del Wirsung larga (> 1/3) o múltiples sin dilatación distal marcada	Estenosis segmentaria/focal sin dilatación distal marcada (diámetro ductal < 5 mm)
S	Serología	IgG4 > 2 veces sobre el valor límite alto de la normalidad	IgG4 1-2 veces sobre el valor límite alto de la normalidad
AOO	Afectación de otros órganos	a) o b) a) Histología de órganos extrapancreáticos. Al menos 3 de los siguientes: 1) Marcada infiltración linfoplasmocitaria con fibrosis y sin infiltración granulocítica 2) Fibrosis estoriforme 3) Flebitis obliterativa 4) Abundantes (> 10 cél./CGA) IgG4 positivas b) Evidencia radiológica típica. Al menos uno de los siguientes: 1) Estenosis biliar proximal segmentaria/múltiple (hiliar/intrahepática) o proximal y distal 2) Fibrosis retroperitoneal	a) o b) a) Histología de órganos extrapancreáticos incluyendo biopsias endoscópicas del conducto biliar ^b . Ambos de los siguientes: 1) Marcada infiltración linfoplasmocitaria sin infiltración granulocítica 2) Abundantes (> 10 cél./CGA) IgG4 positivas b) Evidencia clínica o radiológica. Al menos uno de los siguientes: 1) Aumento simétrico de las glándulas salivales/lacrimales 2) Afectación radiológica renal descrita en asociación con la PAI
H	Histología del páncreas	PELP (biopsia/resección). Al menos 3 de los siguientes: 1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica 2) Flebitis obliterativa 3) Fibrosis estoriforme 4) Abundantes (> 10 cél./CGA) IgG4 positivas	PELP (biopsia). Al menos 2 de los siguientes: 1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica 2) Flebitis obliterativa 3) Fibrosis estoriforme 4) Abundantes (> 10 cél./CGA) IgG4 positivas
Rt	Respuesta a esteroides	Ensayo diagnóstico con esteroides, una vez descartado cáncer incluyendo USE-PAAF Resolución radiológica demostrable rápida (≤2 semanas) o marcada mejoría de las manifestaciones pancreáticas/extrapaneáticas	

CGA: campo gran aumento.

Extraída de Shimosegawa et al.⁸⁰.

^a Atípica: masa de baja densidad, dilatación ductal o atrofia pancreática distal. Estos hallazgos atípicos en un paciente con ictericia obstructiva son muy indicativos de cáncer de páncreas. Estos casos deben ser considerados como cáncer de páncreas a menos que existan importantes evidencias colaterales de pancreatitis autoinmune y se haya realizado un exhaustivo diagnóstico para descartar malignidad.

^b La biopsia endoscópica de la papila es una alternativa ya que con frecuencia está afectada en la pancreatitis autoinmune.

tratamiento con corticoides en la resolución de sus síntomas y alteraciones morfológicas^{68,69,77}.

En la actualidad son principalmente dos los criterios diagnósticos claramente definidos: los de la escuela japonesa⁷⁸ y los de la Clínica Mayo en Estados Unidos (criterios HISORt)⁷⁹. La Asociación Internacional de Pancreatología elaboró en 2010 el Consenso Internacional sobre Criterios Diagnósticos

(CICD) de la pancreatitis autoinmune⁸⁰ en un intento de unificar los criterios diagnósticos establecidos por diversas sociedades entre ellas las 2 anteriores. El CICD clasifica la enfermedad en tipo 1 y tipo 2. Los términos pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (PELP; sin lesiones epiteliales granulocíticas) y pancreatitis ductocéntrica idiopática (PDCI; con lesiones granulocíticas) hacen referencia

Tabla 3 Clasificación de los criterios diagnósticos de pancreatitis autoinmune tipo 2 en nivel 1 y 2

	Criterio	Nivel 1	Nivel 2
P	Imagen de parénquima	Típica: aumento difuso con realce retardado (a veces asociada con realce periférico)	Indeterminada (incluye atípica ^a): aumento focal/segmentario con realce retardado
D	Imagen ductal (pancreatografía retrógrada endoscópica)	Estenosis del Wirsung larga (> 1/3) o múltiples sin dilatación distal marcada	Estenosis segmentaria/focal sin dilatación distal marcada (diámetro ductal < 5 mm)
AOO	Afectación de otros órganos		Diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria intestinal
H	Histología del páncreas (biopsia/resección)	PDCI Ambos: 1) Infiltración granulocítica de la pared ductal con o sin inflamación acinar granulocítica 2) Pocas o ninguna células IgG4 positivas (0-10 células/CGA)	Ambos: 1) Infiltración acinar granulocítica y linfoplasmocitaria 2) Ninguna o pocas (0-10 células/CGA) células IgG4 positivas
Rt Respuesta a esteroides		Ensayo diagnóstico con esteroides, una vez descartado cáncer incluyendo USE-PAAF Resolución radiológica demostrable rápida (≤ 2 semanas) o marcada mejoría de las manifestaciones pancreáticas	

CGA: campo gran aumento.

Extraída de Shimosegawa et al.⁸⁰.

^a Atípica: masa de baja densidad, dilatación ductal o atrofia pancreática distal. Estos hallazgos atípicos en un paciente con ictericia obstructiva son muy indicativos de cáncer de páncreas. Estos casos deben ser considerados como cáncer de páncreas a menos que existan importantes evidencias colaterales de pancreatitis autoinmune y se haya realizado un exhaustivo diagnóstico para descartar malignidad.

únicamente a los patrones histológicos. Pero dado que la histología no es un dato siempre disponible, los términos tipo 1 y tipo 2 han sido introducidos para describir el perfil clínico asociado a la PELP y la PDCI, respectivamente. El tipo 2 no es considerado una enfermedad relacionada con la IgG4. Para establecer el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, el CIDC utiliza la combinación de varios aspectos cardinales de la enfermedad como los hallazgos de imagen, serología, afectación de otros órganos, histología y respuesta al tratamiento. Cada uno de estos aspectos se categoriza en nivel 1 y nivel 2, según su fiabilidad diagnóstica (tablas 2 y 3).

El tratamiento con esteroides es la terapia estándar^{81,82}. No existe una pauta terapéutica estandarizada sino basada en la experiencia de múltiples estudios retrospectivos y opiniones de expertos. El tratamiento es claramente eficaz en las primeras semanas y la ausencia de respuesta cuestiona el diagnóstico⁷⁷. Inicialmente, se suelen administrar oralmente 0,6 mg/kg de peso de prednisona durante 2-4 semanas, momento en el que se considera que la respuesta ha sido positiva si se da una clara mejoría de los signos clínicos, de la IgG4 sérica y/o de las pruebas de imagen. En este caso, se reduce progresivamente la dosis 5 mg/semana hasta completar las 11 semanas en las que se retira el tratamiento o se reduce hasta 2,5-5 mg/día manteniéndolo al menos 6-12 meses. La tasa de recaídas es mucho mayor con tratamientos cortos que con los más prolongados y la reintroducción del tratamiento esteroideo vuelve a tener una respuesta positiva. Algunos grupos recomiendan tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de corticoides (2,5-5 mg/día) por un periodo de hasta 3 años porque

el índice de recidivas es menor⁸¹. En estos casos se ha probado el tratamiento con inmunomoduladores (azatioprina, micofenolato de mofetilo) con resultados preliminares esperanzadores. En el subtipo 2 de PA, menos estudiado, parece que las recaídas son infrecuentes⁸³. En caso de recaída se recomienda iniciar de nuevo dosis altas de corticoides o introducir azatioprina⁸⁴.

Recomendación

El diagnóstico de pancreatitis autoinmune se establece mediante la combinación de hallazgos radiológicos, cambios histológicos, alteraciones serológicas, manifestaciones sistémicas y respuesta terapéutica a corticoides y se basa en clasificaciones como las de la escuela japonesa y los criterios HISORt que han sido unificados en el Consenso Internacional sobre Criterios Diagnósticos de la pancreatitis autoinmune (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). El tratamiento consiste en la administración de corticoides durante 3 a 6 meses. No hay consenso sobre la opción de realizar tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de corticoides. Para el tratamiento de las recaídas se recomiendan corticoides o azatioprina (nivel de evidencia 2 A; grado de recomendación B). En las recaídas, más frecuentes con la pauta corta, se debe reintroducir las dosis iniciales de esteroides con buena respuesta (nivel de evidencia 2 b; grado de recomendación B). Ante la reiterada recurrencia se ha probado el tratamiento con inmunomoduladores con buenos resultados preliminares (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

¿Qué clasificación pronóstica y de estadio evolutivo se debe utilizar?

Se han propuesto múltiples sistemas de clasificación de PC, sin embargo ninguno de ellos se ha extendido en la práctica clínica ni como estándar de comparación de estudios.

El sistema ABC⁸⁵ divide a los pacientes en función de la ausencia de dolor abdominal (A), dolor sin complicaciones (B) y dolor con complicaciones (C). La Sociedad Japonesa de Páncreas ha propuesto una clasificación que refleja la calidad de vida y puede usarse para las valoraciones del curso clínico y efectos de los tratamientos⁸⁶. La clasificación de Manchester⁸⁷ divide la PC en 3 estadios: leve, moderada y estadio final. Finalmente 2 nuevas clasificaciones han sido propuestas: la de M-ANNHEIM⁴⁰ que ofrece la oportunidad de categorizar a los pacientes de acuerdo con la etiología y comparar los diversos cursos clínicos en función del estadio evolutivo y la gravedad de la enfermedad y que incorpora una escala para determinar el índice de gravedad de la enfermedad; y la de Büchler⁸⁸ que combina criterios clínicos, morfológicos y de función pancreática, estableciendo en función de estos parámetros 3 grados de enfermedad. Si bien este último sistema es mucho menos extenso y elaborado que el de M-ANNHEIM, presenta algunas ventajas con respecto a este por su sencillez y ser fácilmente reproducible en la práctica clínica.

Recomendación

No existen estudios prospectivos que hayan validado las diferentes clasificaciones pronósticas y de estadio evolutivo de la pancreatitis crónica. De los sistemas propuestos, las clasificaciones de M-ANNHEIM y Büchler son las que aportan mayor información pronóstica (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

¿Qué parámetros clínicos y analíticos se deben manejar en el seguimiento de los pacientes con pancreatitis crónica?

El objetivo del seguimiento de la PC es la detección precoz de insuficiencia endocrina, exocrina y la existencia de complicaciones que pueden presentarse en cualquier fase de la enfermedad. Estas complicaciones son los pseudoquistes, obstrucción biliar, obstrucción duodenal, sobrecrecimiento bacteriano, ascitis pancreática, hemorragia intraquística, intraductal o retroperitoneal, trombosis esplénica y/o mesentérica, y cáncer de páncreas. No está bien establecido con qué periodicidad y con qué parámetros han de hacerse los controles durante el seguimiento de la PC. Parece razonable, en los pacientes con PC estables, hacer un control clínico y analítico cada 6 meses. En los pacientes con complicaciones el seguimiento ha de hacerse de forma individualizada.

El curso del dolor abdominal puede ser impredecible pero tiene tendencia a mejorar con el tiempo, a la inversa que la IPE y la DM-PC que tienden a empeorar. Es importante establecer un diagnóstico diferencial con otros procesos abdominales que pueden causar cuadros de dolor de características parecidas. La ictericia es debida a la

obstrucción del colédoco intrapancreático por la inflamación y fibrosis del páncreas, y en algunos casos por la compresión de un pseudoquiste.

La obstrucción duodenal producida por PC puede ser debida a la inflamación de la cabeza pancreática o a un pseudoquiste. La ascitis pancreática se produce como consecuencia de la rotura anterior del conducto pancreático o más frecuentemente de un pseudoquiste. Los pacientes que presenten un cambio en el patrón del dolor, pérdida de peso y/o ictericia han de ser evaluados para descartar cáncer de páncreas.

Con respecto al control analítico que precisa un paciente con PC no existen datos basados en la evidencia que establezcan qué parámetros y cada cuánto analizarlos. Por ello, una recomendación razonable incluiría el análisis de parámetros en sangre que permitan controlar las consecuencias de la enfermedad, lo que comprendería una analítica general que incluya parámetros nutricionales, perfil hepático, pancreático y glucémico.

Para detectar la aparición de IPE es necesaria la determinación de pruebas funcionales. Aunque, como ya se ha comentado, el patrón oro es la CFA. Esta prueba es laboriosa, molesta y por ello no muy accesible por lo que suele ser reemplazada por otras más extendidas (aunque menos precisas) como la elastasa fecal⁸⁹ o el test del aliento con triglicéridos marcados³⁶. En enfermos con IPE es recomendable realizar en alguna ocasión una densitometría ósea por presentar mayor riesgo de desarrollar osteopenia y osteoporosis⁹⁰. La valoración de la función pancreática endocrina se recomienda en todos los pacientes con PC mediante determinación anual de glucemia basal y hemoglobina glucosilada³⁸.

Recomendación

En los pacientes con pancreatitis crónica estable se recomienda hacer un control clínico y analítico cada 6 meses. En los pacientes con complicaciones el seguimiento ha de hacerse de forma individualizada (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). La presencia de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina debe ser evaluada anualmente durante el seguimiento (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). Al inicio de la aparición del dolor o si se producen cambios en el patrón, es importante establecer un diagnóstico diferencial con otros procesos abdominales que pueden causar cuadros de dolor de características similares (nivel de evidencia 2 b; grado de recomendación C).

¿En qué pacientes con pancreatitis crónica, cómo y cuándo se debe realizar un cribado de cáncer de páncreas?

La relación entre PC y cáncer de páncreas se ha confirmado en diferentes trabajos epidemiológicos y de cohortes. No obstante, estos estudios obtienen cifras muy variables en la cuantificación del riesgo dependiendo de la metodología y del tipo de PC. No debe existir un solapamiento temporal entre el diagnóstico de PC y cáncer de páncreas por lo que para que se consideren verdaderos casos de cáncer en pacientes con PC estos deben llevar un mínimo de 2 años

de evolución desde el diagnóstico de PC. Recientemente se ha publicado un metanálisis para aclarar qué tipos de PC tienen riesgo de desarrollar cáncer de páncreas⁹¹, en el que se concluye que un 5% de los pacientes con PC desarrollará cáncer de páncreas en un periodo de 20 años después del diagnóstico de la pancreatitis. Sin embargo, el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en la pancreatitis hereditaria parece más elevado. Así, se considera que la PC tiene un riesgo entre 5 y 10 veces superior al de la población general, mientras que para la pancreatitis hereditaria el riesgo es aún mayor^{92,93}. Concretamente, según un estudio del International Hereditary Pancreatitis Study este riesgo es hasta 50 veces superior⁹⁴ y según el European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer hay un riesgo cada vez más alto de desarrollar cáncer de páncreas después de los 50 años, independientemente del genotipo⁶⁵.

Los expertos del IV International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas recomiendan un programa de cribado en aquellos pacientes incluidos en el grupo de riesgo mayor de 10, o sea, en la pancreatitis hereditaria⁹².

No existe una clara opinión de consenso sobre cómo realizar el cribado. Muchos centros recomiendan la utilización de la USE, basados en su capacidad en identificar masas pancreáticas de tamaño menor de 1 cm^{95,96} y la posibilidad de practicar una punción con aguja fina. Sin embargo, esta habilidad se ve mermada cuando existe un proceso inflamatorio pancreático, como en el caso de la pancreatitis hereditaria⁹⁷. La TC y la CPRM también presentan dificultades, ya que tienen una sensibilidad limitada para detectar pequeñas lesiones que sean potencialmente curables.

El momento adecuado de iniciar el cribado también es discutible y se basa en las recomendaciones de los expertos⁹². Se ha establecido que debería iniciarse a los 45 años o 15 años antes del caso de cáncer de páncreas más joven aparecido en la familia, si existe en ella el antecedente de pancreatitis hereditaria. En el caso de los fumadores debería iniciarse antes⁹⁸. Tampoco existe acuerdo sobre la frecuencia con la que debe realizarse la vigilancia, las recomendaciones oscilan en un intervalo de entre 1 y 3 años⁹².

Recomendación

La pancreatitis hereditaria es la única forma de pancreatitis en la que se aconseja un cribado para identificar cáncer de páncreas en fase precoz (nivel de evidencia 2 b; grado de recomendación B). La técnica más recomendada es la ecoendoscopia realizada cada 1-3 años, aunque tiene limitaciones (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). El cribado debe iniciarse a los 45 años, o 15 años antes de la edad del caso familiar más joven (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

Conflicto de intereses

Enrique de-Madaria, Enrique Domínguez-Muñoz, Julio Iglesias-García y José Lariño-Noia han sido ponentes remunerados por Abbott Laboratories. Enrique Domínguez-Muñoz es consultor de Abbott Laboratories y Pentax. Julio Iglesias-García es consultor de Cook Medical Company. Luis Gómez y

Yolanda Sastre han sido ponentes remunerados por Mundipharma, Zambon, Ferrer Pharma y Grunenthal Pharma. José Ramón Aparicio es consultor de Boston Scientific.

Dedicatoria

El presente consenso está dedicado a la memoria de Luisa Guarner y Miguel Pérez-Mateo.

Bibliografía

1. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56 6 Suppl:S226-30.
2. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP.* 2004;5:1-7.
3. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-del CC. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1998;115:765-76.
4. Mossner J, Keim V, Niederau C, Buchler M, Singer MV, Lankisch PG, et al. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis. Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Halle 21-23 November 1996. *Z Gastroenterol.* 1998;36:359-67.
5. Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:508-18.
6. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 6:S381-406.
7. Navarro S, Amador J, Arguello L, Ayuso C, Boadas J, de Las HG, et al. Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute Pancreatitis. Consensus development conference. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:366-87.
8. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombi JA, De JC, Feliu J, et al. Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (Part I). Grupo Español de Consenso en Cancer de Pancreas. *Med Clin (Barc).* 2010;134:643-55.
9. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombi JA, De JC, Feliu J, et al. Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (Part II). *Med Clin (Barc).* 2010;134:692-702.
10. NIH Consensus Development Program 2012. [Consultado 29 May 2012]. Disponible en: <http://consensus.nih.gov/faqs.htm>
11. Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2012. [Consultado 3 Jun 2012]. Disponible en: [n www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025)
12. Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 17:148-51.
13. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1997;14:215-21.
14. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatol.* 2004;4:28-41.
15. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120:682-707.
16. Kinney TP, Freeman ML. Pancreatic imaging: current state of the art. *Gastroenterology.* 2009;136:776-9.
17. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28:384-94.
18. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:114-20.
19. Balci NC, Alkaade S, Magas L, Momtahan AJ, Burton FR. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:125-31.

20. Miller FH, Keppke AL, Wadhwa A, Ly JN, Dalal K, Kamler VA. MRI of pancreatitis and its complications: part 2, chronic pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1645–52.
21. Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, et al. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement. *Radiology.* 2009;250:103–9.
22. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De BF, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:1–10.
23. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:507–11.
24. Lees WR, Vallon AG, Denyer ME, Vahl SP, Cotton PB. Prospective study of ultrasonography in chronic pancreatic disease. *Br Med J.* 1979;1:162–4.
25. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993;25:555–64.
26. 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.
27. Stevens T, Lopez R, Adler DG, Al-Haddad MA, Conway J, Dewitt JM, et al. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:519–26.
28. Chong AK, Hawes RH, Hoffman BJ, Adams DB, Lewin DN, Romagnuolo J. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:808–14.
29. 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.
30. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:501–9.
31. Wollaeger EE, Comfort MW, Osterberg AE. Total solids, fat and nitrogen in the feces; a study of normal persons taking a test diet containing a moderate amount of fat: comparison with results obtained with normal persons taking a test diet containing a large amount of fat. *Gastroenterology.* 1947;9:272–83.
32. Dornberger GR, Comfort MW. Total fecal solids, fat and nitrogen; a study of patients with chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology.* 1948;11:691–700.
33. Lankisch PG, Lembcke B, Wemken G, Creutzfeldt W. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion.* 1986;35:175–81.
34. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, Zuccaro G, Vargo JJ. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2681–7.
35. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:306–10.
36. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-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.
37. Schneider AR, Hammerstingl R, Heller M, Povse N, Murzynski L, Vogl TJ, et al. Does secretin-stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency?: A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function tests. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:851–5.
38. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S62–9.
39. Aparisi QL, Sabater OL, Calvete CJ, Camps VB, Sastre BJ, Bautista RD, et al. [Early carbohydrate metabolism dysfunction in chronic pancreatitis. Relation with the exocrine pancreatic function]. *Med Clin (Barc).* 2001;117:561–6.
40. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42:101–19.
41. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169:1035–45.
42. Kristiansen L, Gronbaek M, Becker U, Tolstrup JS. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:932–7.
43. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Gronbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169:603–9.
44. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP.* 2009;10:387–92.
45. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas.* 2010;39:1205–10.
46. Gonoj W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, et al. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut.* 2011;60:1103–8.
47. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:311–7.
48. Lerch MM, Riehl J, Mann H, Nolte I, Sieberth HG, Matern S. Sonographic changes of the pancreas in chronic renal failure. *Gastrointest Radiol.* 1989;14:311–4.
49. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:709–16.
50. Rizk MK, Gerke H. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6321–6.
51. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1993;8:659–70.
52. Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1991;10:173–82.
53. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14:141–5.
54. de LH-C, Castro-Sensioian B, Fontalba A, Lopez-Hoyos M, Sanchez-Juan P. Hereditary pancreatitis: clinical features and inheritance characteristics of the R122 C mutation in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) in six Spanish families. *JOP.* 2009;10:249–55.
55. Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3:2003.
56. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvari B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or

- secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008;40:78–82.
57. Masson E, Chen JM, Scotet V, Le MC, Ferec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet.* 2008;123:83–91.
 58. Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX, PANKRAS II Study Group. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and 5 T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. *Gut.* 2001;48:70–4.
 59. Casals T, Aparisi L, Martinez-Costa C, Gimenez J, Ramos MD, Mora J, et al. Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis? *Pancreas.* 2004;28:374–9.
 60. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:645–52.
 61. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:653–8.
 62. de CR, Ramos MD, Aparisi L, Garcia C, Mora J, Estivill X, et al. Independent contribution of common CFTR variants to chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39:209–15.
 63. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology.* 2001;121:1310–9.
 64. Derikx MH, Drenth JP. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:251–70.
 65. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:252–61.
 66. Ulrich CD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol.* 2001;1:416–22.
 67. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010–6.
 68. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, et al. Comparative evaluation of the Japanese diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39:1173–9.
 69. Kim MH, Kwon S. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 18:42–9.
 70. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, de Las HG, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005;54:703–9.
 71. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732–8.
 72. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1646–53.
 73. Takahashi N, Fletcher JG, Hough DM, Fidler JL, Kawashima A, Mandrekar JN, et al. Autoimmune pancreatitis: differentiation from pancreatic carcinoma and normal pancreas on the basis of enhancement characteristics at dual-phase CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:479–84.
 74. Zamboni G, Luttgies J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004;445:552–63.
 75. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2008;43:403–8.
 76. Hirano K, Fukushima N, Tada M, Isayama H, Mizuno S, Yamamoto K, et al. Diagnostic utility of biopsy specimens for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44:765–73.
 77. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut.* 2008;57:1704–12.
 78. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010;45:249–65.
 79. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 18:39–41.
 80. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40:352–8.
 81. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009;58:1504–7.
 82. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295–306.
 83. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:140–8.
 84. Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas.* 2010;39:555–60.
 85. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:67–70.
 86. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol.* 2003;38:315–26.
 87. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *JOP.* 2006;7:390–6.
 88. Buchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:93.
 89. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol.* 2006;41:901–8.
 90. Teichmann J, Mann ST, Stracke H, Lange U, Hardt PD, Klor HU, et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *Eur J Med Res.* 2007;12:347–50.
 91. 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.
 92. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut.* 2007;56:1460–9.
 93. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hamel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:111–9.
 94. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates Jr LK, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancrea-

- tic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Natl Cancer Inst.* 1997;89:442-6.
95. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:606-21.
96. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:766-81.
97. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:728-36.
98. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:699-708.