



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances en pancreatitis crónica

J. Enrique Domínguez-Muñoz

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

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis crónica;
Fibrosis pancreática;
Enzimas pancreáticas;
Pancreatitis
autoinmune

Resumen Los avances más recientes con impacto en la práctica clínica de los pacientes con pancreatitis crónica se centran en el diagnóstico precoz de la enfermedad, la predicción del grado de fibrosis del páncreas, la evaluación de los pacientes con elevación asintomática de los valores séricos de enzimas pancreáticas, el tratamiento quirúrgico y farmacológico del dolor y el conocimiento de la historia natural de la pancreatitis autoinmune. En pacientes con hallazgos ecoendoscópicos indeterminados para pancreatitis crónica, la repetición de la ecoendoscopia en el seguimiento permite confirmar o excluir el diagnóstico. El hábito tabáquico, las reagudizaciones, los resultados de las pruebas funcionales pancreáticas y los hallazgos ecoendoscópicos permiten predecir el grado de fibrosis en pancreatitis crónica. En el tratamiento del dolor, la administración oral de antioxidantes parece ser eficaz, aunque queda por demostrar su combinación y dosis óptima. El desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano es muy frecuente en pacientes con pancreatitis crónica, aunque su impacto sobre los síntomas es desconocido. Por último, la pancreatitis autoinmune recidiva en alrededor de la mitad de los pacientes y lo hace habitualmente en los primeros 2 años de seguimiento, sin diferencias entre tipos 1 y 2.
© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic pancreatitis;
Pancreatic fibrosis;
Pancreatic enzymes;
Autoimmune
pancreatitis

Latest advances in chronic pancreatitis

Abstract This article summarizes some of the recent and clinically relevant advances in chronic pancreatitis. These advances mainly concern the early diagnosis of the disease, the prediction of the fibrosis degree of the gland, the evaluation of patients with asymptomatic hyperenzimemia, the medical and surgical treatment of abdominal pain and the knowledge of the natural history of the autoimmune pancreatitis. In patients with indetermined EUS findings of chronic pancreatitis, a new endoscopic ultrasound examination in the follow-up is of help to confirm or to exclude the disease. Smoking, number of relapses, results of pancreatic function tests and EUS findings allow predicting the degree of pancreatic fibrosis in patients with chronic pancreatitis. Antioxidant therapy has shown to be effective in reducing pain secondary to chronic pancreatitis, although the type and optimal dose of antioxidants remains to be elucidated. Development of intestinal bacte-

rial overgrowth is frequent in patients with chronic pancreatitis, but its impact on symptoms is unknown and deserves further investigations. Finally, autoimmune pancreatitis relapses in about half of the patients with either type 1 or type 2 disease; relapses frequently occur within the first two years of follow-up.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico del páncreas, que se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, activación de células estrelladas pancreáticas con producción de fibrosis parenquimatoosa 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 1 o más factores de riesgo condiciona el desarrollo de la enfermedad. Entre estos factores se incluyen los tóxicos (alcohol y tabaco), los metabólicos (hipercalcemia), los genéticos (mutaciones en genes *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* y *CTCR*, entre otros), los inmunológicos (pancreatitis autoinmune), los inflamatorios (pancreatitis aguda) y los obstructivos (cualquier proceso anatómico, inflamatorio o tumoral que condicione obstrucción del conducto pancreático a cualquier nivel)¹. 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 juega el alcohol en su desarrollo².

El diagnóstico de la enfermedad, fundamentalmente en sus fases iniciales, el tratamiento del propio proceso inflamatorio pancreático con el fin de modificar su historia natural, el tratamiento de sus manifestaciones clínicas y complicaciones, así como el conocimiento de la historia natural de la pancreatitis autoinmune se sitúan entre los principales retos que se plantean en la práctica clínica. En este sentido, diversos estudios presentados en el último congreso de la American Gastroenterological Association aportan información relevante. Entre ellos cabe destacar nuevos datos acerca del diagnóstico precoz de la enfermedad, la predicción del grado de fibrosis pancreática, el tratamiento, tanto médico como quirúrgico, del dolor y la relevancia clínica de complicaciones como el sobrecrecimiento bacteriano. Por último, la pancreatitis autoinmune, por sus especiales características etiopatogénicas y clínicas, merece una consideración aparte y, en este sentido, se han presentado nuevos datos que aportan luz al conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

Avances en el diagnóstico precoz de la pancreatitis crónica

En la actualidad, la ecografía endoscópica se considera el método de elección para el diagnóstico de pancreatitis crónica temprana. Sin embargo, la variabilidad interobservador y la inespecificidad de algunos hallazgos ecoendoscópicos hacen que la eficacia de esta técnica para el diagnóstico temprano de la enfermedad, cuando solo son evidentes da-

tos indeterminados de esta, sea limitada. En este caso de hallazgos indeterminados para la enfermedad, cuando la confirmación diagnóstica se hace imprescindible, se ha propuesto para este fin el seguimiento ecoendoscópico de estos pacientes. De hecho, en una segunda ecoendoscopia realizada durante el seguimiento, el porcentaje de pacientes con hallazgos indeterminados disminuye significativamente, básicamente debido al incremento de la presencia de focos hiperecogénicos en el segundo examen³.

El diagnóstico de certeza definitivo de pancreatitis crónica dejaría probablemente de ser un reto clínico si fuera posible la obtención de material histológico para evaluación patológica. Recientemente, el desarrollo de las agujas de histología tipo Procore™ (Cook Medical) para biopsia guiada por ecoendoscopia ha demostrado su utilidad en el diagnóstico histológico de lesiones sólidas de páncreas. Un estudio reciente ha evaluado la utilidad de estas agujas para el diagnóstico histológico de pancreatitis crónica⁴. Ese estudio tuvo que ser interrumpido después de la inclusión de tan solo 10 pacientes por resultados insatisfactorios. Aunque la técnica fue factible en todos los casos, solo se pudo obtener material para la evaluación histológica en 3 de los 10 casos; además, la histología pancreática fue normal en 2 de ellos. Se registró una complicación, un caso de pancreatitis aguda leve. Por tanto, el diagnóstico histológico de pancreatitis crónica con las agujas de biopsia guiadas por ecoendoscopia comercialmente disponibles en la actualidad no es factible.

Correlación clinicopatológica en pancreatitis crónica: ¿es posible predecir el grado de fibrosis pancreática?

El diagnóstico de certeza de pancreatitis crónica requiere la demostración histológica de la presencia de infiltrado inflamatorio crónico y fibrosis en el parénquima pancreático. La ausencia de material tisular para evaluación histológica en estos pacientes en la práctica clínica ha llevado a buscar métodos indirectos que permitan predecir estos hallazgos y, de esta forma, ser de utilidad en el diagnóstico y evaluación de gravedad de la pancreatitis crónica. Recientemente, el grupo del John Hopkins de Baltimore evaluó la correlación entre los antecedentes de pancreatitis recurrente, hallazgos morfológicos en resonancia magnética (RM) y ecoendoscopia, y hallazgos funcionales en pruebas de función pancreática, con el grado de fibrosis evaluado histológicamente en pacientes sometidos a pancreatomectomía total⁵. Mientras demuestran que ningún hallazgo aislado es capaz de predecir la presencia y gravedad de fibrosis pancreática, sí son eficaces la evaluación simultánea de hábito tabáquico, el número de episodios previos de reaguización de pancrea-

titis, el test patológico de función pancreática y 6 o más criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica. La probabilidad de fibrosis pancreática grave aumenta directamente con el número de hallazgos anormales en los 4 parámetros comentados, del 0% cuando solo 1 de estos criterios está presente al 100% cuando lo están los 4 criterios⁵.

El mismo grupo de autores evaluó el papel de la tomografía computarizada (TC) en la predicción de fibrosis en pacientes con pancreatitis crónica⁶ que iban a ser sometidos a pancreatetectomía total. En este estudio, la presencia de calcificaciones parenquimatosas, cálculos intraductales, la dilatación del conducto pancreático principal y la visualización de colaterales se asociaron a la presencia y gravedad de fibrosis en el análisis univariable. Sin embargo, solo la presencia de calcificaciones parenquimatosas y su número fue un factor independientemente asociado al grado de fibrosis en el análisis multivariable. De hecho, la presencia de más de 10 calcificaciones es un mejor predictor de fibrosis grave que la presencia de 1-10 calcificaciones (área bajo la curva ROC 0,86 frente a 0,66)⁶.

En un estudio similar limitado al valor de los criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica como predictores de fibrosis grave en pancreatitis crónica, los mismos autores muestran que mientras que los hallazgos ecoendoscópicos se correlacionan con la presencia de fibrosis pancreática, no hay un número de criterios (punto de corte) a partir del cual podamos predecir la presencia de fibrosis grave⁷. De hecho, un número de criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica ≥ 6 tiene una especificidad del 100%, pero una sensibilidad de tan solo un 40% para el diagnóstico de fibrosis grave⁷.

Significado de la elevación asintomática de los valores séricos de enzimas pancreáticas

La elevación de los valores séricos de enzimas pancreáticas es relativamente frecuente como hallazgo casual en sujetos asintomáticos desde el punto de vista pancreático. Este hallazgo conlleva frecuentemente la realización posterior de distintas pruebas diagnósticas costosas e invasivas, con el fin de descartar enfermedad pancreática en estos sujetos. El mejor conocimiento de esta alteración bioquímica permitiría optimizar la indicación de exploraciones complementarias. En la actualidad, la elevación mantenida de los valores séricos de enzimas pancreáticas se considera una condición benigna idiopática denominada "hiperenzimemia crónica no patológica" (CPH). Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado la presencia de alteraciones en la pancreatografía por RM tras la inyección de secretina intravenosa (s-CPRM) en una proporción significativa de estos pacientes. Un reciente estudio de la Universidad de Milán demostró que alrededor de la mitad de los pacientes con CPH tienen anomalías pancreáticas en la ecografía endoscópica y la s-CPRM⁸. Un 12,7% de estos pacientes presenta lesiones císticas pancreáticas, mientras que un 25,5% tiene datos morfológicos compatibles con pancreatitis crónica. La conclusión de este estudio, con claras implicaciones clínicas, es que es necesario realizar un estudio mediante ecoendoscopia y/o s-CPRM antes de clasificar una CPH como idiopática.

Pancreatetectomía total con trasplante autólogo de islotes para el control del dolor intratable en pacientes con pancreatitis crónica

El tratamiento del dolor en pancreatitis crónica supone un auténtico reto. Algunos pacientes presentan dolor intratable y se hacen adictos a narcóticos. En esos casos, una alternativa terapéutica es la realización de pancreatetectomía total con trasplante autólogo de islotes. En algunos centros americanos, la experiencia con este tipo de tratamiento es extensa. En el último congreso americano de gastroenterología, el grupo del Baylor University Medical Center de Dallas mostró su experiencia con 90 pacientes tratados mediante esta intervención desde el año 2006⁹. No observó mortalidad operatoria. Es interesante indicar que el 70% de los pacientes discontinuó el uso de narcóticos tras la intervención pero, del mismo modo, es necesario tener en cuenta que un tercio de los pacientes adictos a narcóticos mantiene esta adicción a pesar de pancreatetectomía total. La intensidad del dolor se redujo significativamente (*score* de dolor de $0,8 \pm 1,7$ tras la cirugía comparado con $7,5 \pm 1,8$ antes de la cirugía). Al año tras la intervención, un 35% de los pacientes permanecía libre de tratamiento insulínico, pero un 65% requería insulina a pesar del trasplante de islotes. Aunque los autores concluyen que la pancreatetectomía total con trasplante autólogo de islotes es una técnica prometedora para los pacientes con dolor intratable secundario a pancreatitis crónica con el fin de eliminar el dolor y preservar la función pancreática endocrina, es necesario tener en cuenta que el éxito analgésico se obtiene en no más de dos tercios de los pacientes y que la función endocrina tras el trasplante se pierde durante el primer año en un porcentaje elevado de pacientes.

Tratamiento del dolor en pancreatitis crónica: ¿es eficaz el tratamiento con antioxidantes?

Los mecanismos de dolor en pancreatitis crónica incluyen nocicepción pancreática, neuropatía y neuroplasticidad, desencadenados por hiperpresión ductal e inflamación pancreática recurrente. Estos mecanismos se asocian a estrés oxidativo definido por la depleción de antioxidantes, entre ellos metionina. La metionina es importante porque mantiene la vía de transulfuración en las células acinares y, de esta forma, protege al páncreas de daño oxidativo repetido. Por tanto, la inclusión de metionina en el tratamiento antioxidante del dolor en pancreatitis crónica está plenamente justificada. Se han publicado varios ensayos clínicos que evalúan el papel de los antioxidantes que contienen metionina en el tratamiento del dolor secundario a pancreatitis crónica, pero los resultados mostrados no son concluyentes. Recientemente se ha presentado una revisión sistemática y un metaanálisis de estos ensayos clínicos¹⁰. Este estudio incluye 5 ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo. Todos estos ensayos emplearon antioxidantes que incluían metionina, selenio, ácido ascórbico, betacaroteno y alfatocoferol. Tres estudios evaluaron la intensidad del dolor mediante un *score* y demostraron una reducción significativa de esta por el tratamiento antioxidante (diferencia de *score* de dolor $-0,96$ ($-1,92$ a $0,00$);

$p < 0,05$). Por tanto, el uso de antioxidantes que incluyen metionina es efectivo en el tratamiento del dolor secundario a pancreatitis crónica.

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pancreatitis crónica

Los pacientes con pancreatitis crónica presentan frecuentemente síntomas (diarrea, meteorismo, flatulencia, dolor abdominal), que pueden estar causados por sobrecrecimiento bacteriano. El riesgo de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con pancreatitis crónica es bien conocido. Distintos factores inherentes a la pancreatitis crónica pueden favorecer el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano, entre ellos la presencia de insuficiencia pancreática exocrina, las alteraciones del quimo en la luz intestinal, el uso de narcóticos, el abuso de ingesta alcohólica y las alteraciones de la motilidad intestinal interdigestiva. Los estudios previos acerca de sobrecrecimiento bacteriano en pancreatitis crónica incluyen un número limitado de pacientes, y su relación con las características clínicas de estos es desconocida. Recientemente se ha presentado un amplio estudio caso-control en el que 31 pacientes con pancreatitis crónica y un grupo de 40 voluntarios sanos fueron sometidos a un test de aliento con lactulosa siguiendo un protocolo bien establecido¹¹. La prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano fue de un 38,7% en pancreatitis crónica y de un 2,5% en el grupo control ($p < 0,001$). No hubo ninguna asociación entre las características clínicas de los pacientes y la presencia de sobrecrecimiento bacteriano. El impacto del tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano sobre los síntomas de los pacientes con pancreatitis crónica es desconocido y requiere de nuevos estudios.

Avances en el conocimiento de la historia natural de la pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune se caracteriza por la hipertrofia inflamatoria focal o difusa del páncreas de origen autoinmune. Se reconoce la existencia de 2 tipos, el tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, que se caracteriza por infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas, y el tipo 2 o pancreatitis ductocéntrica, que se caracteriza por la presencia de lesión granulociticoepitelial pancreática. Ambos muestran una adecuada respuesta al tratamiento con corticoides. El diagnóstico de pancreatitis autoinmune se basa fundamentalmente en los criterios HISORt (histología, métodos de imagen, serología, órganos afectados y respuesta al tratamiento)¹². Debido a que la positividad para IgG4 es uno de los criterios diagnósticos, los criterios HISORt no permiten diagnosticar la pancreatitis autoinmune tipo 2.

Mientras que el tratamiento agudo con corticoides de la pancreatitis autoinmune está ampliamente aceptado, el tratamiento de mantenimiento con estos fármacos es controvertido. De hecho, la historia natural de la enfermedad sin tratamiento y los factores que la modifican son desconocidos. Un estudio reciente presentado en el último congreso americano de gastroenterología evaluó la historia natural a

largo plazo de una amplia cohorte de pacientes con pancreatitis autoinmune¹³. El 90% de los pacientes presentaba pancreatitis autoinmune tipo 1 y el 10% restante tipo 2. El seguimiento medio fue de cerca de 7 años, con un rango de entre 4 y 10 años. En el momento del diagnóstico, los pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 eran de edad más avanzada (63 frente a 42 años; $p < 0,001$) y más frecuentemente varones (el 90 frente al 64%; $p < 0,05$). La respuesta al tratamiento con corticoides se obtuvo en el 100% de los pacientes. La enfermedad recidivó en el 52% de los pacientes. La primera recidiva ocurrió tras un tiempo medio de 2 años y medio tras el diagnóstico, con afectación pancreática (51%) o biliar (62%) en la mayoría de los casos. Casi el 80% de los pacientes en los que la enfermedad recidivó presentó la recidiva en los primeros 2 años de seguimiento y un tercio de los pacientes recidivó en los primeros 2 meses tras la suspensión del tratamiento esteroideo. Las recidivas fueron más frecuentes en la pancreatitis autoinmune tipo 1 (55%) que en la tipo 2 (27%) ($p = 0,11$). El único factor de riesgo para recidiva fue la presencia de colangitis asociada a IgG4 (*odds ratio*: 5,3; intervalo de confianza del 95%, 2,3-12,2). Estos datos nos aportan información útil para predecir la evolución de los pacientes con pancreatitis autoinmune y, por tanto, para definir el seguimiento de estos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
2. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al; North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009;169:1035-45.
3. Luft SJ, Gordon SR, Gardner TB. The value of serial EUS exams to establish the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-807.
4. Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Abdulkader I, Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy provides inadequate material for the histological diagnosis of early chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-803.
5. Afghani E, Sinha A, Cruise M, Zaheer C, Faghieh M, Makary M, et al. Clinicopathologic correlation in patients with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-804-5.
6. Sinha A, Ali S, Cruise M, Matsukuma K, Raman SP, Fishman EK, et al. Can abdominal computed tomography (CT) scan predict fibrosis in chronic pancreatitis (CP)? a radio-pathologic analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-805.
7. Afghani E, Sinha A, Cruise M, Zaheer C, Faghieh M, Makary M, et al. Endoscopic ultrasound correlates with histology in patients with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB444.
8. Di Leo M, Zuppardo RA, Mariani A, Petrone MC, Cavestro GM, Arcidiacono PG, et al. EUS and s-MRCP findings in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzimemia. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB454.

9. Naziruddin B, Takita M, Lawrence MC, Miller BC, Lara LF, Burdick JS, et al. Autologous islet transplantation following total pancreatectomy for refractory chronic pancreatitis: seven-year single center experience at Baylor University Medical Center. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-801-2.
10. Talukdar R, Murthy V, Reddy ND. Methionine containing antioxidants for pain in chronic pancreatitis: A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-804.
11. Therrien A, Bouchard S, Bouin M. Is small intestinal bacterial overgrowth common in chronic pancreatitis? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-851.
12. 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.
13. Buijs J, Cahen DL, Van Heerde MJ, Rauws E, De Buy Wenniger LM, Hansen BE, et al. Long-term relapse rates of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-804.