



ARTÍCULO ESPECIAL

Pancreatitis crónica. Algunos aspectos históricos relevantes



Salvador Navarro

Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 2 de febrero de 2018; aceptado el 25 de abril de 2018

Disponible en Internet el 8 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis crónica;
Alcohol;
Herencia;
Tropical;
Autoinmune;
Pancreatitis del surco;
Obstructiva;
Idiopática;
Historia

KEYWORDS

Chronic pancreatitis;
Alcohol;
Inheritance;
Tropical;
Autoimmune;
Groove pancreatitis;

Resumen Desde la antigüedad había llamado la atención el aumento de tamaño y dureza que, en ocasiones, presentaba la estructura abdominal que recibió el nombre de páncreas. Portal en 1803 describió por primera vez los signos clínicos de la pancreatitis crónica. En 1815 Fleischman especuló sobre el posible papel del consumo exagerado de alcohol. Comfort en 1946 acuñó el término «pancreatitis crónica recidivante» y 6 años más tarde refirió lo que se llamaría pancreatitis hereditaria. Zuidema en 1959 definió la pancreatitis tropical y 2 años después Sarles puntualizó sobre otra forma de pancreatitis que en 1995 Yoshida denominaría pancreatitis autoinmune. La pancreatitis del surco era descrita en 1970 por Potet. En 1984 se definió la pancreatitis obstructiva y en 1987 Ammann refirió la pancreatitis idiopática. En este artículo se hace un recuerdo histórico de los pioneros que supieron valorar determinadas características que permitieron definir diferentes formas de pancreatitis crónicas.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Chronic pancreatitis. Some important historical aspects

Abstract Since ancient times the increase of size and hardness sometimes presented by the abdominal structure known as the pancreas has attracted attention. Portal was the first to describe the clinical signs of chronic pancreatitis in 1803. In 1815, Fleischman speculated about the potential role of excessive alcohol consumption. Comfort coined the term “chronic relapsing pancreatitis” in 1946 and described hereditary pancreatitis 6 years later. Zuidema defined tropical pancreatitis in 1959 and 2 years later Sarles described another form of pancreatitis to which Yoshida gave the name autoimmune pancreatitis in 1995. Groove pancreatitis

Correo electrónico: snavarro@clinic.cat

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.04.008>

0210-5705/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Obstructive;
Idiopathic;
History

was described by Potet in 1970. Obstructive pancreatitis was defined in 1984 and Ammann identified idiopathic pancreatitis 3 years later. This article gives a historical account of the pioneers who developed the knowledge of how to assess the characteristics that allowed the different forms of chronic pancreatitis to be defined.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Ya en la antigua Grecia algunos eruditos habían observado que en determinados casos el páncreas, llamado así a finales del siglo I por Rufus de Éfeso, presentaba una consistencia endurecida o un aspecto tumoral por lo que lo describían con la palabra *skirros*, aunque no hacían referencia a ninguna enfermedad concreta, ya que tampoco conocían la función que desempeñaba. No fue hasta 1679 en que el patólogo Théophile Bonet (Ginebra [Suiza] 1620-1689) observó cálculos intrapancreáticos al realizar la autopsia a un paciente icterico. Este hallazgo lo describió en su libro *Sepulchretum sive Anatomica Practica ex Cadaveribus Morbo denatis* (El cementerio o la anatomía práctica en cadáveres de muertos por enfermedad) que contenía casi 3.000 autopsias con sus correspondientes historias clínicas. En años posteriores, los anatomistas Prieto Nanni (Bolonía) en 1731 y Johann Friedrich Meckel (Wetzlar [Alemania] 1724-1774), el primero de una saga de 4 médicos y embriólogos, en 1764, también describieron la presencia de cálculos pancreáticos en algunas autopsias¹. Giovanni Battista Morgagni (Forlì [Italia] 1682-1771), alumno de Valsalva y Albertini, detalló en su libro editado en Padua en 1761 titulado *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (El sitio y las causas de las enfermedades por búsqueda anatómica), más de 700 historias clínicas con sus respectivas autopsias, la existencia de calcificaciones pancreáticas en algunas de las disecciones² (fig. 1).

Posteriormente, en 1788, el cirujano y fisiólogo inglés Thomas Cawley publicó sus hallazgos autópsicos en un paciente diabético de 34 años cuyo páncreas contenía abundantes cálculos³. Cawley no pudo establecer si la lesión observada en el páncreas era la causante de la aparición de la diabetes del paciente o, dicho de otra manera, si se trataba de una pancreatitis crónica de larga evolución que había desarrollado diabetes como complicación. En 1793 Mathew Baillie (1761-1823) médico y patólogo escocés, sobrino del anatomista John Hunter, editó el libro *The morbid anatomy of some of the most important parts of human body* (considerado el primer estudio sistematizado de patología) en el que describía un páncreas lobulado y duro con concreciones en los conductos y áreas de fibrosis⁴.

Antoine Portal (Gaillac, 1742 – Paris, 1832 [Francia]), médico de Luis XVIII y Carlos X, presidente perpetuo de la *Académie Nationale de Médecine* de Francia y el primero en describir la hemorragia digestiva por varices esofágicas, refirió en 1803 los signos clínicos de la pancreatitis crónica. Esta misma descripción fue corroborada, en 1814, por el

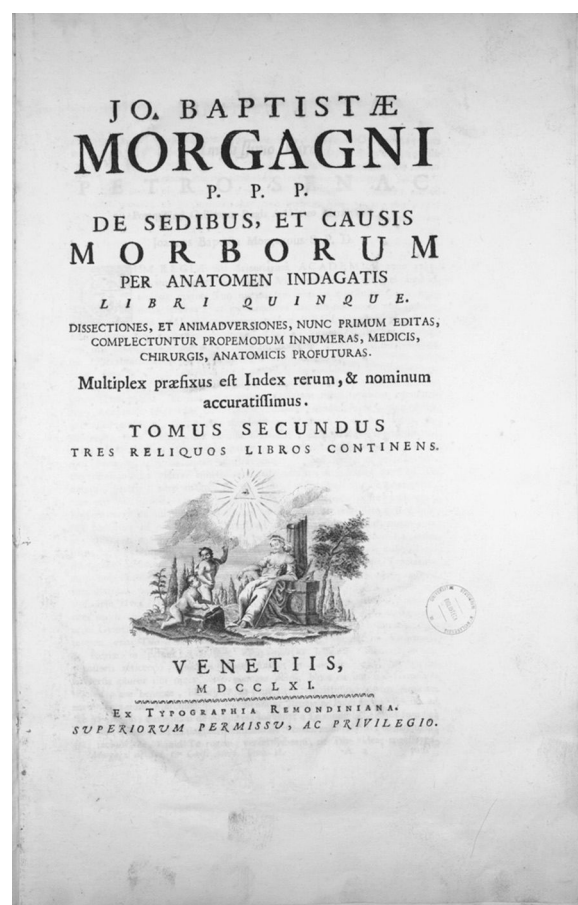


Figura 1 Portada del libro publicado por Giovanni Battista Morgagni en 1761 en donde describía la existencia de calcificaciones pancreáticas en algunas de las disecciones que realizó.

que fuera médico del Príncipe de Gales Christopher Robert Pemberton (Cambridgeshire, 1765 – Fredville, 1822 [Reino Unido])⁵.

Un año más tarde G. Fleischman expuso en su obra *Leichenöffnungen* (Autopsias) el caso de un varón joven con antecedentes de alcoholismo que había fallecido después de varios episodios de dolor abdominal, náuseas y vómitos. En la autopsia visualizó un páncreas muy endurecido e hipotetizó que podía tratarse de una «cronificación» de una pancreatitis⁶. Esta podría ser la primera vez que se relacionaba el alcohol con una lesión pancreática de características crónicas.

Basándose en esta descripción Heinrich Claessen en 1842 y Nikolaus Friedreich (Würzburg, 1825 – Heidelberg, 1882 [Alemania]) en 1878 especularon sobre el papel del alcohol en el desarrollo de la inflamación pancreática^{7,8}. En 1899 Étienne Lancerenau (Brécy-Brières [Francia] 1829-1910) estableció definitivamente la relación entre páncreas y diabetes acuñando el término «diabetes pancreática»⁹.

El primer diagnóstico radiológico de enfermedad pancreática se realizó en 1927 al observarse calcificaciones en el área pancreática en una radiografía simple de abdomen. Esto fue posible gracias al descubrimiento realizado por Wilhelm Conrad Röntgen (Lennep [Prusia, ahora Alemania] 1845 – Múnich [Alemania] 1923) en 1895 y que le valió el Premio Nobel de Física de 1901¹⁰.

En 1946 Mandred W. Comfort (Hillsboro [Texas, EE. UU.] 1894-1957) médico de la *Mayo Clinic* de Rochester (Minnesota) estableció un nuevo concepto de carácter clínico y anatomopatológico al introducir el término «Pancreatitis crónica recidivante»¹¹. Unos años más tarde Joseph L. Owens y John M. Howard, cirujanos del *Grady Memorial Hospital* de Atlanta, hicieron una clara distinción entre pancreatitis litiasica y alcohólica¹². Pero no fue hasta 1963 en la reunión que tuvo lugar en Marsella bajo la presidencia de Henri Sarles (Ermont, 1922 – Marsella [Francia], 2017), eminente gastroenterólogo del *Hôpital Sainte Marguerite* de esta ciudad, donde se consensó la primera clasificación de pancreatitis basada principalmente en criterios clínicos y morfológicos. De este modo se consideró que la pancreatitis podía ser aguda, aguda recidivante, crónica y crónica recurrente¹³. En marzo de 1983 se planteó una nueva clasificación en la ciudad de Cambridge bajo los auspicios de la *Pancreatic Society of Great Britain and Ireland*¹⁴. Un año más tarde se realizó un segundo simposio, de nuevo en la ciudad de Marsella. En ambas reuniones se mantuvo la división de pancreatitis aguda y crónica¹⁵. Se definió la pancreatitis crónica como una enfermedad que se caracteriza por cambios histológicos irreversibles que pueden ser progresivos y conducen a una pérdida de las funciones exocrina y endocrina y, muy a menudo, están asociados a dolor abdominal. En este último simposio se definió una forma especial, la pancreatitis crónica obstructiva, que se caracteriza por la posibilidad de mejoría de la función exocrina una vez conseguida la descompresión del conducto de Wirsung obstruido (ver más adelante).

A lo largo de la historia se han descrito diferentes tipos de pancreatitis crónicas que presentan características propias lo que permite diferenciar la pancreatitis crónica alcohólica, hereditaria, tropical, del surco, obstructiva, idiopática y una forma especial llamada autoinmune. En este artículo se hace un recuerdo histórico de destacadas personalidades que supieron valorar determinadas peculiaridades clínicas, morfológicas y etiológicas que permitieron diferenciar estas distintas formas de pancreatitis crónica. Se describen las particularidades de cada una de ellas en el orden cronológico con que aparecieron en la literatura médica.

Pancreatitis crónica alcohólica

Después de la observación de G. Fleischmann de 1815 en que relacionó los cambios morfológicos del páncreas, compatibles con pancreatitis crónica, con los antecedentes de



Figura 2 Henri Sarles eminente gastroenterólogo del *Hôpital Sainte Marguerite* de Marsella. Uno de los pioneros de la Pancreatología europea.

alcoholismo de un paciente al que había practicado la autopsia⁶, otros autores como P. J. Bécourt en 1830¹⁶, Heinrich Claessen en 1842 y Nikolaus Friedreich (el mismo que describió en 1863 la ataxia que lleva su nombre) en 1878 teorizaron sobre el efecto del alcohol en el desarrollo de la inflamación pancreática^{7,8}. Fueron los primeros que llamaron la atención sobre lo que después se consideraría una de las principales etiologías de la pancreatitis. Este último autor acuñó el término «páncreas de los borrachos» que más tarde popularizaría Reginald Fitz (Chelsea [Massachusetts, EE. UU.] 1843-1913) en 1889 al documentar los signos y síntomas de la pancreatitis aguda y establecer las distintas fases del proceso en su artículo publicado en *Boston Medical and Surgical Journal*¹⁷, revista publicada entre 1828 y 1928 y que a partir de esta fecha se convertiría en *New England Journal of Medicine*.

En 1946 Mandred W. Comfort además de establecer el nuevo término de «Pancreatitis crónica recidivante» aportando conceptos de carácter clínico y anatomopatológico detalló la conexión entre pancreatitis crónica y el abuso de consumo de alcohol¹¹. Posteriormente, en 1958, Joseph L. Owens y John M. Howard, como se ha comentado, diferenciaron las pancreatitis litiasicas de las alcohólicas y observaron que las calcificaciones estaban mucho más frecuentemente presentes en las pancreatitis crónicas con el antecedente de un consumo exagerado de alcohol¹².

En 1975 Henri Sarles (uno de los pioneros de la Pancreatología europea) publicó un artículo en el que, basándose en sus experimentos en perros y sus observaciones en humanos, planteaba una serie de conceptos que relacionaban el consumo de alcohol con la pancreatitis crónica (fig. 2). Observó que esto ocurría en individuos con un consumo medio de alcohol de 150 mL/día por un periodo no inferior a 2 años, aunque lo más habitual era que este tiempo oscilara entre 6 y 10 años. La enfermedad se evidenciaba entre la tercera y cuarta década de la vida del individuo. También consideró que la pancreatitis crónica calcificante se desarrollaba a partir de la precipitación de proteínas segregadas por el propio páncreas formando tapones que se depositaban en los conductos y en los acinis y que posteriormente acumulaban calcio formando los cálculos pancreáticos. Estos tapones provocan irritación del epitelio ductal que se atrofia y llega a

desaparecer apareciendo proliferación periductal de tejido conectivo y la obstrucción de los conductos que favorece la aparición de quistes¹⁸.

Sin embargo, se observó años más tarde que solo una parte de los individuos alcohólicos desarrollan pancreatitis crónica que se manifieste clínicamente. Esto ha hecho suponer que el alcohol es un cofactor que afecta a sujetos susceptibles y que, por lo tanto, es preciso que estén involucrados otros factores ambientales y/o genéticos para que se desarrolle la enfermedad. Entre los ambientales han destacado los componentes tóxicos y entre ellos de forma muy especial el tabaco ya que hace pocos años se demostró que su consumo es un factor de riesgo independiente y dosis dependiente para el desarrollo de la pancreatitis crónica y acelera la progresión de la pancreatitis crónica alcohólica^{19,20}.

También se ha observado que algunos factores genéticos predisponen al desarrollo de la enfermedad. Así, el año 2000 el médico alemán Heiko Witt (1966) y su equipo describieron la primera mutación (p.N34S) del gen *PSTI* (Pancreatic secretory trypsin inhibitor o SPINK1) en niños con pancreatitis crónica y que posteriormente se identificó también, como se comentará, en otros tipos de pancreatitis crónicas²¹. SPINK1 es una potente antiproteasa que inactiva la tripsina activada prematuramente en el interior de la célula acinar, actuando como mecanismo de defensa.

En cuanto a la pancreatitis crónica alcohólica este mismo autor y otros investigadores coinciden en que solo el 5-6% de los pacientes tienen alguna mutación SPINK1 y se considera que no es un gen determinante en este tipo de pancreatitis a pesar de que este porcentaje es claramente superior al de la población control^{22,23}. También se han observado, aunque muy infrecuentemente, mutaciones del gen *PRSS1* (gen del tripsinógeno catiónico) en este tipo de pancreatitis.

Pancreatitis crónica hereditaria

El ya mencionado Mandred W. Comfort de la *Mayo Clinic* (Rochester), que fue presidente de la American Gastroenterological Association en 1957, el mismo año de su fallecimiento, describió en 1952 una familia en la que 4 de sus miembros sufrían pancreatitis crónica y otros dos eran sospechosos de padecerla lo que lo llevó a plantear el origen hereditario de la enfermedad²⁴. (fig. 3).

La pancreatitis crónica hereditaria es una enfermedad de transmisión autosómica dominante que representa el 2-3% de las pancreatitis crónicas y cuyo diagnóstico requiere de la existencia de brotes recurrentes de pancreatitis en al menos 2 familiares de primer grado o en 3 o más de segundo grado, en 2 o más generaciones, sin evidencia de otros factores precipitantes. La enfermedad se manifiesta generalmente antes de los 20 años sin predominio de sexo. En caso de no cumplirse estos criterios, pero existe más de un familiar afecto de pancreatitis crónica, sin patrón de herencia dominante, se califica de *pancreatitis familiar*. En este caso se han observado mutaciones en el gen SPINK1 (60-80% de los pacientes)²³.

En 1996 el equipo de la Universidad de Pittsburg liderados por David C. Whitcomb pudo relacionar la pancreatitis hereditaria con la mutación p.R122H en el gen del tripsinógeno catiónico (*PRSS1*)²⁵. Esta mutación fue identificada



Figura 3 Mandred W. Comfort de la *Mayo Clinic* de Rochester. Fue presidente de la American Gastroenterological Association en 1957, el mismo año de su fallecimiento.

en todos los miembros de 5 familias afectos de pancreatitis hereditaria y en ninguno de los 141 sujetos usados como controles. Posteriormente, se han identificado más de 20 mutaciones en este gen, destacando en esta enfermedad, además de la mencionada p.R122H, la p.N29I y la p.A16V presentes en el 80% de las pancreatitis hereditarias²⁶. El tripsinógeno catiónico tiene un papel central en la activación del resto de proenzimas pancreáticas, por lo que su activación prematura conduce a la autodigestión y a la pancreatitis. Los brotes recurrentes de pancreatitis conducen al desarrollo de la pancreatitis crónica. En la evolución de esta aparece insuficiencia exocrina y endocrina y un elevado riesgo de desarrollar cáncer pancreático. Según un estudio del International Hereditary Pancreatitis Study este riesgo es 50 veces superior al de la población general²⁷ 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 de edad en estos pacientes, independientemente del genotipo²⁸. Por este motivo los expertos del IV International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas de 2003 aconsejaron someter a estos enfermos a un programa de cribado para cáncer de páncreas²⁹.

Pancreatitis crónica tropical

Fue P. J. Zuidema (1908-1996), médico holandés experto en enfermedades tropicales, quien describió en 1959 lo que se conoce como pancreatitis crónica tropical. Después de permanecer durante 20 años (1938-1958) en el hospital Bethesda de Yogyakarta (Isla de Java, Indonesia) refirió 45 casos de pacientes jóvenes que presentaban calcificaciones pancreáticas y diabetes³⁰; 22 años antes, en 1937, Mangalore Gopal Kini (Mangalore [Karnataka, India] 1893-1952), eminente cirujano ortopédico, había descrito el primer caso de cálculo pancreático observado en India³¹.



Figura 4 Tubérculo de yuca (tapioca o mandioca) rico en cianógenos tóxicos. Fue considerado durante años el único responsable de la pancreatitis tropical.

Esta publicación fue seguida de otras que detallaban la existencia de cálculos pancreáticos observados *postmortem* en individuos del distrito de Vellore en el sur de esta nación³². Después de la publicación de Zuidema, P. J. Geervarghese, uno de los pioneros en este campo, documentó una de las series más amplias de pancreatitis tropical en el estado de Kerala, en el extremo sudoeste de India³³. Más tarde también se publicaron estudios en diversos países como Bangladesh, Sri Lanka, Nigeria, Uganda, etc. cuyas poblaciones tienen en común estados nutricionales deficitarios. Más recientemente se estableció una elevada prevalencia de esta enfermedad en el área de Kerala (1/793 habitantes)³⁴. La pancreatitis crónica tropical se caracteriza por manifestarse con dolor abdominal, esteatorrea, diabetes y cálculos pancreáticos. Afecta a poblaciones de estatus socioeconómico bajo de países tropicales y subtropicales con dietas bajas en proteínas y grasas. Se consideró que la responsable era una dieta rica en yuca, tubérculo que contiene cianógenos tóxicos, como linamarina y lotaustralina, que se convierten en ácido prúxico (cianuro de hidrógeno) por acción de la enzima lanamarasa también presente en el propio tubérculo. No obstante, recientes estudios epidemiológicos y experimentales han cuestionado esta hipótesis³⁵ (fig. 4).

En 2002 aparecieron dos publicaciones que observaron que casi la mitad de los pacientes con pancreatitis tropical presentaban la mutación N34S del gen SPINK1 lo que sugiere la posible existencia de una predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad^{36,37}.

Pancreatitis autoinmune

Fue descrita inicialmente por Henry Sarles (*Hôpital Sainte-Marguerite*, Marsella) en 1961 al observar una pancreatitis asociada a hipergammaglobulinemia, denominándola pancreatitis inflamatoria primaria³⁸. Posteriormente recibió los nombres de pancreatitis crónica inflamatoria (Reunión de Marsella-Roma de 1988)³⁹, pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria⁴⁰, pancreatitis crónica ductodestructiva no alcohólica, pseudotumor inflamatorio, entre otras denominaciones. Finalmente, en 1995 Kiyotsugu Yoshida de la Universidad de Jikei (Tokio) propuso el término

de pancreatitis crónica autoinmune, término por el que actualmente se la menciona⁴¹.

Este autor consideró que las características que definían la enfermedad eran los valores elevados de IgG, aumento del tamaño del páncreas con fibrosis e infiltración linfocitaria difusa, ausencia de calcificaciones o pseudoquistes y escasas manifestaciones clínicas en forma de dolor o brotes de pancreatitis pero sí colestasis. En muchas ocasiones el agrandamiento del páncreas y la colestasis planteaban el diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas de forma que a veces se alcanzaba el diagnóstico solo tras el análisis de la pieza quirúrgica, pues el páncreas era extirpado ante la elevada sospecha de que se trataba de una neoplasia de esta glándula.

Posteriormente, diversos grupos de expertos han planteado modificaciones de los criterios diagnósticos. Así, en 2002 la Sociedad Japonesa de Páncreas planteó como criterios los datos obtenidos mediante técnicas de imagen (páncreas agrandado y conducto estrecho con pared irregular), a los que debían añadirse los hallazgos de laboratorio (IgG o anticuerpos elevados) y/o el examen histopatológico (fibrosis interlobular e infiltración de linfocitos y células plasmáticas)⁴². Más tarde, en 2006 el grupo surcoreano liderado por Kyu-Pyo Kim de la Universidad de Ulsan (Seúl, Corea del sur) añadieron a los anteriores criterios la respuesta al tratamiento esteroideo. Para aceptar el diagnóstico deberían sumarse a los hallazgos de imagen cualquiera de los 3 criterios restantes⁴³. Este mismo año el equipo de Suresh T. Chari aportó la experiencia de la *Mayo Clinic* aumentando los criterios a 5, al añadir la afectación de otros órganos (estenosis de la vía biliar intra- o extrahepática, glándulas parótida o lacrimal, linfadenopatías mediastínicas o fibrosis retroperitoneal)⁴⁴. En 2010, durante el Congreso de la Asociación Internacional de Pancreatología celebrado en Fukuoka (Japón) un grupo de expertos definió la pancreatitis autoinmune como una forma particular de pancreatitis que frecuentemente se manifiesta como una ictericia obstructiva asociada o no a una masa pancreática que cursa con cambios histológicos característicos consistentes en infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis presentando una excelente respuesta al tratamiento con corticoides⁴⁵. Actualmente se aceptan dos patrones de pancreatitis autoinmunes definidos por el análisis histopatológico del páncreas, la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria y la pancreatitis idiopática ductocéntrica. Sin embargo, dado que no siempre es posible disponer de los datos histológicos, en el documento de consenso de la reunión de Honolulu publicado en 2010, se introdujeron los términos pancreatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2 con la finalidad de describir las manifestaciones clínicas asociadas a la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria y a la idiopática ductocéntrica, respectivamente⁴⁶. La pancreatitis tipo 1 es predominante en países asiáticos (Japón y Corea). Se manifiesta más en varones en la sexta década de la vida, asociada a elevación sérica de IgG4 y a afectación de otros órganos. Es muy característica su buena respuesta al tratamiento con corticoides, aunque son frecuentes las recurrencias. Sin embargo, la pancreatitis tipo 2 es más frecuente en Europa y EE. UU. Es más propia de individuos en la quinta década de la vida, sin predilección por el sexo, ni elevación de IgG4, ni afectación de otros órganos, aunque puede asociarse a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

La respuesta a los corticoides es buena y las recaídas infrecuentes.

Actualmente, los criterios más aceptados son los surgidos de las reuniones de Fukuoka y Honolulu donde se unificaron los criterios diagnósticos definidos hasta entonces por diversas sociedades (japonesa, coreana, italiana, Mayo Clinic y Mannheim)⁴⁵.

Pancreatitis del surco

Se trata de una forma rara de pancreatitis crónica referida por primera vez en 1970 por los patólogos franceses François Potet y Nathalie Duclert que la describieron como distrofia quística sobre páncreas aberrante⁴⁷. Ha recibido otros diferentes nombres como pancreatitis paraduodenal, hamartoma pancreático, mioadenomatosis y quiste de la pared duodenal periampular⁴⁸. En 1973, el también patólogo V. Becker la denominó con el término alemán *Rinnepancreatitis* (pancreatitis del canal)⁴⁹ y en 1982 Mandred Stolte et al. acuñaron el nombre de *Groove pancreatitis* (pancreatitis del surco) término por el que se la conoce hoy día⁵⁰. En 1991 V. Becker y U. Mischke diferenciaron dos tipos distintos de pancreatitis del surco, una forma pura y otra segmentaria⁵¹. En el primer tipo el tejido cicatricial afecta solo el surco pancreático preservando el conducto de *wirsung* y el parénquima pancreático. En la forma segmentaria el tejido cicatricial se extiende a la porción cráneo-dorsal de la cabeza pancreática lindante con la pared duodenal y estenosa el conducto pancreático.

La pancreatitis del surco es un subtipo muy infrecuente de pancreatitis crónica de etiología incierta, aunque se ha relacionado con el consumo elevado de alcohol y tabaco, la úlcera péptica y el páncreas heterotópico. Suele afectar a varones en la quinta década de la vida. Se desarrolla en el surco pancreático-duodenal y afecta además al duodeno y al conducto biliar común. Debido a su baja incidencia probablemente haya sido infradiagnosticada en el pasado. Se manifiesta con dolor abdominal, náuseas, vómitos recurrentes posprandiales y pérdida de peso. La ictericia es infrecuente aunque afecta la vía biliar. El diagnóstico diferencial se realiza con otras entidades duodenales y pancreáticas, primordialmente el cáncer de páncreas. La ultrasonografía endoscópica y la colangiografía magnética son las técnicas diagnósticas de elección. El estudio microscópico muestra tejido pancreático normal rodeado por amplias bandas de intensa fibrosis, hiperplasia de las glándulas de Brunner y fibrosis hialinizada de la submucosa duodenal. Es frecuente encontrar presencia de tejido pancreático heterotópico en la submucosa y *muscularis* propia de la pared duodenal. El tratamiento de elección es conservador aunque algunas veces es necesaria la intervención quirúrgica⁵².

Pancreatitis crónica obstructiva

Aunque fue en el 2.º Simposio de Marsella llevado a cabo en esta ciudad en 1984¹⁵ donde se definió este tipo de pancreatitis, ya antes y después de esta fecha se habían descrito series más o menos numerosas de procesos que causaban obstrucción del conducto pancreático y originaban clínica de dolor y determinados cambios histológicos^{53,54}. Las causas

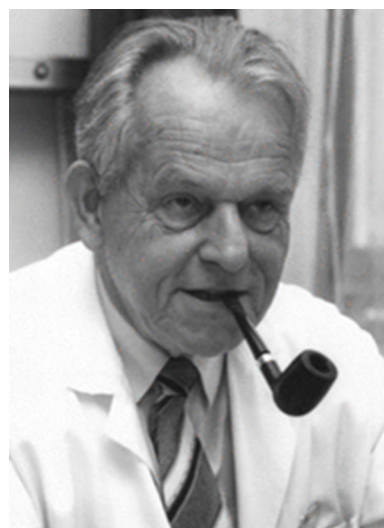


Figura 5 Rudolf W. Ammann (1926-2015) del Medizinische Poliklinik de Zúrich que en 1987 describió la pancreatitis crónica idiopática.

obstructivas son múltiples, como secuelas cicatriciales de pancreatitis aguda grave, páncreas *divisum*, tumores, lesiones periampulares, traumatismos, etc. La obstrucción del conducto produce lesiones retrógradas al obstáculo. Estas lesiones son de distribución uniforme y muestran fibrosis inter- e intralobular, con marcada destrucción del parénquima exocrino, pérdida de concentración de amilasa y ausencia de cálculos y tapones proteicos⁵⁵. Una característica importante es que las alteraciones tanto morfológicas como funcionales son reversibles en gran medida si se suprime, en una fase precoz, la causa que provoca la obstrucción.

Pancreatitis crónica idiopática

Es un grupo heterogéneo de pancreatitis que fue caracterizado en 1987 por el médico suizo Rudolf W. Ammann (1926-2015) del Medizinische Poliklinik de Zúrich en base a la observación prospectiva desde 1963 de 82 pacientes con pancreatitis crónica de causa no identificada⁵⁶ (fig. 5). La distribución de la edad de inicio de sus manifestaciones clínicas ha permitido distinguir dos tipos de pancreatitis crónica idiopática. Una juvenil que se presenta en la segunda década de la vida y otra senil que se manifiesta sobre la sexta década. Esto las diferencia de la pancreatitis crónica alcohólica que suele aparecer entre la tercera y cuarta décadas^{56,57}. La forma senil es más frecuente que la juvenil y se caracteriza por ser más indolora, comenzando muchas veces con signos de insuficiencia exocrina y endocrina avanzadas (esteatorrea y diabetes), pérdida de peso y astenia, lo que plantea, en ocasiones, el diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas. La forma juvenil suele evolucionar con dolor y su curso es más lento que la senil presentando complicaciones en un periodo más tardío⁵⁷. En 1998 Nicholas Sharer et al. de la *Manchester Royal Infirmary*, dirigidos por la doctora, de origen hindú, Joan M. Braganza, constataron la existencia de mutaciones del gen *CFTR* (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

en el 15-45% de las pancreatitis idiopáticas, especialmente juveniles, sin que identificaran en ellas manifestaciones de fibrosis quística^{23,58}. Más recientemente, en 2001, se evidenció que el 8-40% de las pancreatitis idiopáticas seniles presentaban la mutación N34S del gen *PSTI* (Pancreatic secretory trypsin inhibitor o SPINK1). Sin embargo, actualmente las mutaciones en SPINK1 se consideran más como factores modificadores que como causantes de la enfermedad^{23,59}.

En este artículo no se hace mención de las distintas técnicas utilizadas para el diagnóstico de esta enfermedad (métodos de laboratorio, medición de la función exocrina pancreática y técnicas de imagen) ni para su tratamiento, tanto médico como quirúrgico, ya que han sido motivo de otras publicaciones^{60,61}.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Garrison FH. Contributions to the history of medicine. Philadelphia: Hafner Publishing Company; 1966.
- Morgagni GB. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Libri quinqué. Venice: Typographia Remondiana; 1761.
- Cawley T. A singular case of diabetes, consisting entirely in the quantity of urine, with an inquiry into the different theories of the disease. Lond Med J. 1788;9:286-308.
- Baillie M. The morbid anatomy of some of the most important parts of human body. London: J. Johnson, St. Paul Church-Yard and G. Nicol, Pall-Mall; 1793.
- Modlin IM. The paradox of the pancreas: From Wirsung to Whipple. Hannover: Politzki Print Productions; 2003.
- Fleischman G. Leichenöffnungen. Erlangen: Johann Jakob Palm; 1815.
- Claessen HJ. Die krankheiten des bauchspeicheldrüse. Köln: DuMont-Schaumburg; 1842.
- Freiderich N. Disease of the pancreas. New York: William Wood; 1878.
- Lancereaux E. Traité des maladies du foie et du pancréas. Paris: Doin; 1899.
- Wilhelm Conrad, Röntgen. Über eine neue Art von Strahlen. Sitzungsberichte der Würzburger: Physik Medic. -Gesellschaft; 1898.
- Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. Gastroenterology. 1946;6:376-408.
- Owens JL Jr, Howard JM. Pancreatic calcification: late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis. Ann Surg. 1958;147:326-38.
- Sarles H. Pancreatitis symposium in Marseille April 25 and 26 1963. Basel: S. Karger; 1965.
- Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut. 1984;25:756-9.
- Signer MW, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. Gastroenterology. 1985;89:683-5.
- Bécourt PJ, Bécourt G. Recherches sur le pancréas: Ses fonction et ses altérations organiques. Strasbourg. France: FG Levraut; 1830.
- Fitz RH. Acute pancreatitis. A consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis. Boston Med Surg J. 1889;120:181-7.
- Sarles H. Alcohol and the pancreas. Ann N Y Acad Sci. 1975;252:171-82.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci. 1999;44:1303-11.
- Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut. 2005;54:510-4.
- Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor. Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet. 2000;25:213-6.
- Witt H, Luck W, Becker M, Böhmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. JAMA. 2001;285:2716-7.
- Vaquero EC. Pancreatitis crónica: mas allá del alcohol. Gastroenterol Hepatol. 2012;35:577-84.
- Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. Gastroenterology. 1952;21:54-63.
- 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.
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology. 2001;120:682-707.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMugno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst. 1997;89:442-6.
- 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.
- 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.
- Zuidema PJ. Cirrhosis and disseminated calcification of the pancreas in patients with malnutrition. Trop Geog Med. 1959;11:70-4.
- Kini MG. Multiple pancreatic calculi with chronic pancreatitis. Br J Surg. 1937;25:705.
- Thomas E, Stephen PM. Pancreatic calculi. J Indian Med Assoc. 1954;24:126-8.
- Geevarghese PJ, Pitchumoni CS, Nair SR. Is protein malnutrition an initiating cause of pancreatic calcification? J Assoc Physicians India. 1969;17:417-9.
- Balaji LN, Tandon RK, Tandon BN, Banks PA. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in southern India. Int J Pancreatol. 1994;15:29-34.
- Teuscher T, Baillod P, Rosman JB, Teuscher A. Absence of diabetes in a rural West African population with a high carbohydrate/cassava diet. Lancet. 1987;1:765-8.
- Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. Gastroenterology. 2002;123:1020-5.
- Schneider A, Suman A, Rossi L, Barmada MM, Beglinger C, Parvin S, et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. Gastroenterology. 2002;123:1026-30.
- Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis. 1961;6:688-98.

39. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guien C, et al. Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut*. 1965;6:545-59.
40. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991;22:387-95.
41. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1561.
42. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnosis criteria for autoimmune pancreatitis by Japan Pancreas Society. *J Jpn Pan Soc*. 2002;17:585-7.
43. Kim KP, Kim MH, Kim JCh, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2487-96.
44. 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, quiz 934.
45. 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.
46. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T, Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 2010;39:549-54.
47. Potet F, Duclert N. Dystrophie kystique sur pancréas aberrant de la paroi duodénale. *Arch Fr Mal App Dig*. 1970;59:223-38.
48. Levenick JM, Gordon SR, Sutton JE, Suriawinata A, Gardner TB. A comprehensive, case-based review of groove pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:e169-75.
49. Becker V. Proceedings: Fundamental morphological aspects of acute and chronic pancreatitis (author's transl). *Langenbecks Arch Chir*. 1973;334:317-22.
50. Stolte M, Weiss W, Volkholz H, Rösch W. A special form of segmental pancreatitis: "groove pancreatitis". *Hepatogastroenterology*. 1982;29:198-208.
51. Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1991;10:173-82.
52. Jani B, Rzouq F, Saligram S, Nawabi A, Nicola M, Dennis K, et al. Groove Pancreatitis: A Rare form of Chronic Pancreatitis. *N Am J Med Sci*. 2015;7:529-32.
53. Laugier R, Camatte R, Sarles H. Chronic obstructive pancreatitis after healing of a necrotic pseudocyst. *Am J Surg*. 1983;146:551-7.
54. Sahel J, Cros RC, Durbec JP, Sarles H, Bank S, Marks IN, et al. Multicentre pathological study of chronic pancreatitis. Morphological regional variations and differences between chronic calcifying pancreatitis and obstructive pancreatitis. *Pancreas*. 1986;1:471-7.
55. Suda K, Mogaki M, Oyama T, Matsumoto Y. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pancreatitis: special emphasis on ductal obstruction and genesis of pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:271-6.
56. Ammann RW, Buehler H, Muench H, Friburghaus AW, Siegenthaler W. Differences in the natural history of idiopathic (non-alcoholic) chronic pancreatitis and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas*. 1987;2:368-77.
57. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff H, Clain JE, Bakken LJ, DiMagna EP. The different courses of early and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;104:1481-7.
58. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:645-52.
59. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P, et al. The N34S mutation of PSTI (SPINK1) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut*. 2002;50:675-81.
60. Navarro S. Descubrimientos y técnicas que han contribuido a mejorar el tratamiento de las enfermedades pancreáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:330-7.
61. Navarro S. El arte de la cirugía pancreática. Pasado, presente y futuro. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:648, e1-e11.