

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“Epidemiología de los pacientes con Pancreatitis Crónica Hospital Calderón  
Guardia en el servicio de Gastroenterología durante el periodo enero 2005 a  
diciembre 2015”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado en Gastroenterología

**DORIS MELISSA DÁVILA MARTÍNEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, SAN JOSÉ 2016**

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Johel y Tania por acompañarme siempre, sin ustedes nada habría sido posible.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Álvaro Villalobos Garita por su ayuda, como tutor, en la elaboración de este trabajo.

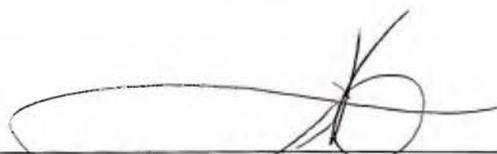
Al Dr. William Piedra Carvajal, Coordinador de la Unidad de Posgrado de Gastroenterología, y maestro.

A todos los miembros del Posgrado de Gastroenterología por sus continuas enseñanzas.

**“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología”**

---

Dr. Álvaro Morales Ramírez  
Decano Sistema de Estudios de Posgrado



---

Dr. Álvaro Villalobos Garita  
Director de Tesis



*Dr. José Pablo Cortés N.*  
Cód 4404  
Gastroenterólogo

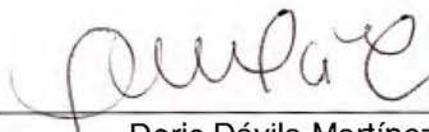
---

Dr. José Pablo Cortés Navarrete  
Asesor de Tesis



---

Dr. William Piedra Carvajal  
Asesor de Tesis y Director Programa de Posgrado en Gastroenterología



---

Doris Dávila Martínez  
Candidata

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
Portada	I
Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Hoja de Aprobación	IV
Índice	V
Resumen	VI
Lista de Tablas	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Lista de figuras	IX
<b>Introducción</b>	<b>10</b>
Justificación	12
Planteamiento del problema	12
Antecedentes	12
Marco Teórico	13
Materiales y Métodos	58
Características del estudio	58
Tipo de estudio	58
Propósito del estudio	58
Resultados esperables	58
Objetivo General	58
Objetivos Específicos	58
Población estudiada	59
Variables	59
Criterios de inclusión	60
Criterios de Exclusión	60
Limitaciones del estudio	60
Recolección de datos	60
Análisis de datos	61
Reporte de conflicto de intereses	61
Operacionalización de variables e indicadores por objetivo	61
Resultados	65
Discusión	76
Conclusiones y recomendaciones	81
Bibliografía	83
Anexos	89

## RESUMEN EJECUTIVO

La pancreatitis crónica es una enfermedad irreversible del páncreas, caracterizada por inflamación pancreática progresiva, fibrosis, y pérdida de los islotes pancreáticos así como las células acinares.

Clínicamente, este síndrome se caracteriza por dolor abdominal y datos de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, como lo son la esteatorrea y diabetes mellitus, respectivamente.

La epidemiología de esta enfermedad es poco conocida, debido a que representa un reto diagnóstico, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad. Es observada en ambos sexos, siendo más común en hombres, se incrementa con la edad aunque puede observarse en la edad pediátrica, y está altamente relacionada al consumo de alcohol y tabaco. Otros factores etiológicos que se han relacionado con la pancreatitis crónica son la pancreatitis autoinmune y la pancreatitis hereditaria, entre otros.

La patogénesis de esta enfermedad también es desconocida, se han propuesto mecanismos que incluyen un estado de inflamación pancreática, que lleva al desarrollo de fibrosis y pérdida de la funcionalidad de la glándula.

Los estudios diagnósticos incluyen técnicas de imagen así como pruebas de secreción pancreática, que en nuestro país son poco disponibles, por lo que las técnicas como tomografía de abdomen y ultrasonido endoscópico, representan la mayor herramienta diagnóstica en nuestro medio.

Una de las limitaciones de dichos estudios es que usualmente captan a los pacientes en etapas tardías de la enfermedad.

Otro de los retos en esta patología es el tratamiento del dolor, síntoma muy prevalente entre los pacientes con pancreatitis crónica. Las opciones de manejo

médico son terapias sintomáticas y no curativas. También se han desarrollado técnicas endoscópicas utilizando procedimientos como la pancreatografía retrógrada endoscópica para pacientes con seleccionados, dando resultados prometedores a corto plazo.

La cirugía usualmente es radical y de alta morbilidad, aunque se están desarrollando nuevos procedimientos como son la pancreatometomía total con auto trasplante de islotes pancreáticos lo que previene el desarrollo, no en todos los pacientes, de diabetes mellitus.

Una de los principales problemas de la pancreatitis crónica es que representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas, y muchas veces el diagnóstico diferencial de una masa pancreática en pacientes portadores de pancreatitis crónica es un reto para el clínico.

El presente estudio busca conocer la epidemiología, factores demográficos de la población con pancreatitis crónica en nuestro país, principales etiologías así como técnicas diagnósticas empleadas y el tratamiento empleado en estos pacientes.

## LISTA DE TABLAS

<b>TÍTULO DE LA TABLA</b>	<b>Página</b>
Tabla 1: Sistema TIGAR-O de clasificación de Pancreatitis Crónica	18
Tabla 2: Clasificación de múltiples factores de riesgo M-ANNHEIM para pancreatitis crónica	20
Tabla 3: Patrones de dolor	34
Tabla 4: Criterios de Ultrasonido Endoscópico Rosemont para Pancreatitis Crónica	39
Tabla 5: Diagnóstico de Pancreatitis Crónica por Ultrasonido Endoscópico	41
Tabla 6: Operacionalización de variables e indicadores por objetivo	61
Tabla 7: Edad de la población	66
Tabla 8: Edad de inicio de los síntomas	67
Tabla 9: Edad al momento del diagnóstico	67
Tabla 10: Consumo de tabaco y alcohol en la población de pacientes con pancreatitis crónica	68
Tabla 11: Frecuencia de Diabetes Mellitus y Dislipidemia en la población de pacientes con pancreatitis crónica	68
Tabla 12: Síntomas referidos por los pacientes con pancreatitis crónica	69
Tabla 13: Etiología de Pancreatitis Crónica	70
Tabla 14: Estudios de imagen utilizados para diagnóstico de pancreatitis crónica.	71
Tabla 15: Hallazgos más frecuentes en TAC de abdomen de pacientes con pancreatitis crónica	72
Tabla 16: Hallazgos en Ultrasonido endoscópico en los pacientes con pancreatitis crónica	73
Tabla 17: Dosis utilizadas de enzimas pancreáticas (U)	74
Tabla 18: Terapia endoscópica aplicada para alivio del dolor abdominal	74
Tabla 19: Mejoría del dolor abdominal con tratamiento endoscópico	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
<b>CPRE</b>	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
<b>TAC/CT</b>	Tomografía computarizada
<b>EUS</b>	Ultrasonido endoscópico
<b>RMI</b>	Resonancia magnética
<b>PAI</b>	Pancreatitis autoinmune
<b>AINES</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>CFTR</b>	Regulador transmembrana de la conductancia de la fibrosis quística
<b>CTRC</b>	Quimiotripsinógeno C
<b>CASR</b>	Receptor calcio sensible
<b>CLDN2</b>	Claudina 2
<b>TGF-beta</b>	Factor de crecimiento beta
<b>PDGFR</b>	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
<b>NAPS2</b>	North American Pancreatitis Study 2
<b>BDNF</b>	Factor neurotrófico cerebral
<b>ESGE</b>	Sociedad Europea de Gastroenterología
<b>ESWL</b>	Litotripsia extracorpórea por ondas de choque
<b>RNA</b>	Ácido desoxirribonucleico

## LISTA DE FIGURAS

Título de la Figura	Página
Figura 1: Sistema de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio	66

## INTRODUCCIÓN

Pancreatitis crónica es una condición irreversible del páncreas que se caracteriza por inflamación crónica progresiva, fibrosis y cicatrización que resulta en pérdida y función del tejido endocrino y exocrino del páncreas. (1)

La anatomía del páncreas se describió por primera vez en el siglo XVII cuando se descubren el ducto pancreático y la papila duodenal. (1)

En 1788 el inglés Sir Thomas Cawley describe “un joven de vida libre” que muere de diabetes y en cuya autopsia se documenta el páncreas lleno de múltiples cálculos, siendo esta la primera conexión que se realiza entre diabetes y pancreatitis. (1)

Fue hasta 1946 que Comfort et al. describen la enfermedad como pancreatitis crónica. (1) Han pasado más de dos siglos desde esta primera descripción, sin embargo sigue siendo un proceso complejo, con patogénesis incierta, curso clínico impredecible y manejo no claro. (1)

El espectro clínico de la pancreatitis crónica es muy amplio, y distinguir esta entidad de pancreatitis aguda únicamente por clínica y bioquímica puede ser muy difícil. (2) La mayoría de pacientes se presentan con dolor abdominal, y la prevalencia de insuficiencia endocrina y exocrina es variable. (1)

El dolor intratable domina el ámbito clínico, y sigue siendo recalcitrante a la mayoría de terapias médicas y endoscópicas, y a menudo recurre después de procedimientos quirúrgicos. (3) Las hospitalizaciones en promedio tienen una duración de 10 días, y la necesidad de uso de narcóticos es frecuente. (3)

Los pacientes suelen tener una pobre calidad de vida, una esperanza de vida reducida y cerca del 50% mueren a los 20 años del diagnóstico, de complicaciones asociadas, consecuencias del factor subyacente o cáncer pancreático. (4)

Estudios previos han revelado que pacientes con pancreatitis bien documentada tienen 15 veces mayor riesgo de cáncer de páncreas comparados con la población general. (5)

El diagnóstico de pancreatitis crónica es a menudo un desafío en medicina, sobre todo en las etapas tempranas donde los pacientes carecen de evidencia clínica clásica de Pancreatitis crónica. (6) Actualmente el diagnóstico se realiza con la historia clínica, estudios radiográficos y test de laboratorio que evalúan la función pancreática. (6)

El manejo y tratamiento de esta enfermedad también representa un reto. El componente más incapacitante de esta enfermedad es el dolor, el cual es a menudo muy difícil de tratar. El manejo de la insuficiencia pancreática exocrina y otras complicaciones también representan a menudo un desafío. (6)

Una de las principales razones de la dificultad para lograr los objetivos en el tratamiento de la pancreatitis crónica es la marcada heterogeneidad de la enfermedad. El primer paso es identificar la etiología de esta, basado en los sistemas de clasificación más adelante discutidos. (6)

## **Justificación**

La pancreatitis crónica es una enfermedad del páncreas que afecta la calidad de vida de los pacientes debido a que los síntomas pueden ser incapacitantes, y además es un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de páncreas.

A nivel mundial las características epidemiológicas de los pacientes portadores de esta enfermedad son poco conocidas debido a que esta patología suele ser un reto diagnóstico para el médico, y usualmente el paciente se diagnostica en estadios tardíos.

Este estudio permitirá conocer la epidemiología de los pacientes portadores de pancreatitis crónica, así como características clínicas, estudios empleados para el diagnóstico, complicaciones desarrolladas por los pacientes así como el manejo dado por los médicos, datos hasta el momento desconocidos para nuestro país por no contarse con estudios similares.

A futuro se espera lograr unificar los criterios nacionales para el diagnóstico de esta enfermedad según las normas establecidas a nivel internacional y lograr establecer guías de diagnóstico y tratamiento para estos pacientes.

## **Planteamiento del problema**

¿Cuál es la epidemiología de la pancreatitis crónica en los pacientes del Hospital Calderón Guardia, cuáles son los métodos diagnósticos empleados y cómo es la presentación clínica de la enfermedad en este centro de salud?

## **Antecedentes**

No hay estudios a nivel nacional previos similares a este estudio, se desconoce la epidemiología de esta enfermedad a nivel nacional.

## MARCO TEÓRICO

### Anatomía y Fisiología Pancreática

El páncreas por su peculiar situación retroperitoneal ha sido siempre un órgano misterioso y poco conocido. (7) Las primeras descripciones anatómicas tuvieron lugar hacia el año 300 a. C., siendo en sus inicios torpemente interpretadas. (7)

Durante siglos las diferentes enfermedades que asientan sobre este órgano, solo pudieron ser identificadas en la mesa de autopsias y, a partir de la segunda mitad del siglo XIX, en la mesa de operaciones, puesto que hasta entrada la segunda mitad del siglo pasado no se desarrollaron las diferentes técnicas de imagen que han permitido reconocer las distintas patologías sin tener que adentrarse «in vivo» en las entrañas del paciente. (7) Su historia va ligada a los progresos en microscopía, anestesia, asepsia, transfusión sanguínea y técnicas quirúrgicas, radiológicas y endoscópicas. (7)

El páncreas es una glándula suave, elongada y aplanada de aproximadamente 12 a 20cm de longitud y en el adulto tiene un peso 70 a 110 g. (8) La cabeza del páncreas se ubica detrás del peritoneo y tiene una estructura lobular, está ubicada adyacente a la curvatura duodenal, el cuello, cuerpo y cola se encuentran ubicados oblicuamente en la pared posterior del abdomen, con la cola que se extiende hasta la superficie gástrica del bazo. (8)

La superficie anterior de la cabeza del páncreas se encuentra adyacente al píloro, la primera porción duodenal y el colon transversal, la superficie posterior se encuentra en contacto con el borde medial del riñón derecho, la vena cava inferior, los vasos renales derechos, la vena gonadal derecha y el pilar derecho del diafragma. (8)

El proceso uncinado es una prolongación de tejido pancreático que se encuentra anterior a la aorta y la vena cava inferior y está cubierto por los vasos mesentéricos superiores que emergen debajo del cuello del páncreas. (8)

El cuello del páncreas es una zona estrecha de la glándula, de 1,5 a 2cm de largo y de 3 a 4cm de ancho, limita posterior con la confluencia de la vena porta y las venas mesentérica superior y la vena esplénica, anterior está cubierto por el píloro y el peritoneo. (8)

El cuerpo del páncreas se extiende hacia el lado izquierdo, anterior a la aorta, es retroperitoneal. (8) La superficie anterior del cuerpo está cubierto por el peritoneo y la bolsa omental que separa el estómago del páncreas. (8) Posterior al cuerpo del páncreas se encuentra la aorta, el origen de la arteria mesentérica superior, pilar izquierdo del diafragma, riñón y glándula adrenal izquierda y la vena esplénica. (8) La cola es relativamente móvil y llega usualmente hasta el hilio del bazo. (8)

El páncreas es un órgano complejo, con componentes endocrinos y exocrinos. (9) El páncreas endocrino se compone de alrededor de un millón de grupos de células, los islotes de Langerhans, repartidos por toda la glándula. (9) Las células de los islotes secretan insulina, glucagón y somatostatina y constituyen solo 1 a 2% del órgano. (9)

El páncreas exocrino constituye 80 a 85% del órgano y se compone de células acinares que secretan enzimas necesarias para la digestión. (9) Las células acinares tienen forma piramidal y contienen gránulos ricos en proenzimas, incluyendo tripsinógeno, quimiotripsinógeno, procarboxipeptidasa, proelastasa, clicreína y fosfolipasa. (9) Posterior a la secreción, estas proenzimas y enzimas son transportadas por una serie de ductos y conductos al duodeno, donde se activan por escisión proteolítica en el tracto gastrointestinal. (9)

Las células acinares del páncreas exocrino, interactúan estrechamente para contribuir a la secreción del jugo pancreático, segregan un fluido isotónico, rico en  $\text{NaCl}^-$  y  $\text{H}^+$  que contienen varias enzimas digestivas, como se mencionó previamente. (10) El  $\text{Cl}^-$  secretado es luego intercambiado por  $\text{HCO}_3^-$  por las células ductales para producir un fluido alcalino que contiene hasta 140mM de  $\text{NaHCO}_3^-$ , el cual es esencial para la digestión normal. (10)

La función fisiológica del fluido alcalino es neutralizar el contenido ácido secretado por las células acinares, para proporcionar un pH óptimo para las enzimas digestivas, y también para neutralizar el ácido gástrico que entra en el duodeno. (10)

El bicarbonato tiene un papel bioquímico crucial en el sistema buffer del pH fisiológico y es un agente caotrópico que previene la desnaturalización de las proteínas, como las enzimas digestivas y mucinas lo que facilita su solubilización en el fluido biológico. (10)

Una secreción ductal alterada o defectuosa puede resultar en daño pancreático, como el que se ve en la fibrosis quística, y puede contribuir al desarrollo de otras enfermedades como la pancreatitis aguda o crónica. (10)

## **Pancreatitis Crónica**

Pancreatitis crónica se ha definido como una enfermedad inflamatoria continua del páncreas, que produce un daño estructural irreversible y altera la función endocrina y exocrina típicamente produciendo dolor. (3)

Esta enfermedad se distingue de la pancreatitis aguda, dado que en esta última la glándula es normal antes del ataque y puede volver a la normalidad después de la resolución del mismo, mientras que en la pancreatitis crónica, la glándula es anormal antes y/o después de la injuria. (11)

Este esquema de clasificación no depende de cuán rápido aparecen o resuelven los síntomas, ni de la severidad de los mismos, por lo tanto puede ser imposible distinguir una exacerbación de pancreatitis crónica de un ataque de pancreatitis aguda basándose únicamente en la clínica. (11)

## **Epidemiología**

Desafortunadamente, debido a la naturaleza oculta de la pancreatitis crónica, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad, el diagnóstico es a menudo difícil. (12) Por ende, el número de estudios epidemiológicos que examinan la incidencia y prevalencia de la pancreatitis crónica es sorprendentemente pequeño. (12)

En Europa se encuentran los estudios más recientes de incidencia (12). En un estudio realizado en una población alemana bien definida se reportó 6.4 por 100000 habitantes, con un promedio de edad al diagnóstico de 46.7 años. (13)

En Francia, un estudio realizado en gastroenterólogos franceses, con una encuesta nacional, se reportó una incidencia bruta de 5.86 por cada 100000 habitantes, 9.79 en hombres y 1.93 en mujeres. (14)

Otros estudios en la India y Brasil han reportado un promedio de edad de 39,7 y 40.8 (pancreatitis crónica por alcohol) respectivamente. (15,16)

Hay una marcada diferencia de género en los pacientes con pancreatitis crónica, la enfermedad predomina en hombres en la mayoría de los estudios, con porcentajes de hasta 73-91% de predominio en hombres. (12, 17)

En un estudio multicéntrico (tres hospitales de dos países diferentes) publicado en 1999 se examinó el impacto de las diferentes razas como factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis crónica, se logró evidenciar como los pacientes de raza

negra tenían dos a tres veces mayor probabilidad de ser hospitalizados por pancreatitis crónica, y se observó dicho hallazgo tanto en hombres como en mujeres. (18) La razón para esta observación no es clara, aunque se cree que está relacionado a diferencias en la dieta, tipo y cantidad de alcohol consumido, fumado, o la capacidad genética para metabolizar el alcohol. (12, 17, 18)

## **Mortalidad**

En Estados Unidos de América, la pancreatitis, fue durante el año 1999, la vigésimo tercera causa de muerte, de estas el 16% correspondieron a pancreatitis crónica. (12) Por otro lado, durante el año 1997 en Inglaterra y Gales se reportó un total de 97 muertes por pancreatitis crónica, quedando claro que dicha enfermedad es una causa infrecuente de muerte. (12)

A pesar de esto, la tasa de sobrevivencia de los pacientes con pancreatitis crónica disminuye significativamente en el tiempo, observándose tasas de sobrevivencia a los 5 años de 97%, a los 10 años 70 a 86.3%, y a los 20 años entre 45 y 63%. (12)

Este hallazgo es explicado por que los pacientes con pancreatitis crónica tienden a morir por otras causas, las cuales son a menudo relacionadas por su estilo de vida, en particular el fumado, y las neoplasias asociadas a este, así como enfermedades cardiovasculares, y cirrosis. (12)

Llama la atención que pese a que hay un incremento en el riesgo de desarrollar carcinoma de páncreas, las muertes por este son pocas. (12)

## **Etiología**

En el pasado, en los países occidentales, industrializados, la etiología de la pancreatitis crónica fue dividida en tres categorías: alcohólica, idiopática y "otras", esta última comprendía las condiciones raras como pancreatitis hereditaria,

hipertrigliceridemia, autoinmune y varias causas de pancreatitis por obstrucción, como el páncreas divisum (12)

Los avances en la etiopatogénesis de la enfermedad han conducido al desarrollo de sistemas de clasificación como el TIGAR-O propuesto en 2001 y el más reciente sistema de clasificación M-ANNHEIM el cual permite categorizar a los pacientes de acuerdo a la etiología, estadio clínico y severidad de la enfermedad. (3, 12, 19)

El sistema de clasificación TIGAR-O (Tabla 1) propone un sistema que enumera los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de pancreatitis crónica categorizados de acuerdo a causas tóxico metabólicas (T), idiopática (I), genética (G), autoinmune (A), pancreatitis crónica asociada a pancreatitis aguda recurrente (R) y obstructiva (O). (3)

**Tabla 1: Sistema TIGAR-O de clasificación de Pancreatitis crónica (3)**

Factores de Riesgo asociados con pancreatitis crónica: Sistema de clasificación TIGAR-O
Tóxico-metabólico
Alcoholismo
Tabaco
Hipercalcemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperparatiroidismo</li> </ul>
Hiperlipidemia (raro y controversial)
Enfermedad renal crónica
Medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abuso de fenacetina</li> </ul>
Toxinas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compuestos de organotina</li> </ul>

<p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inicio temprano</li><li>• Inicio tardío</li><li>• Tropical</li></ul>
<p>Genética</p> <p>Autosómica dominante</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tripsinógeno</li></ul> <p>Autosómica recesiva</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mutaciones en CFTR</li><li>• Mutaciones en SPINK1</li><li>• Tripsinógeno</li><li>• Deficiencia de antitripsina</li></ul>
<p>Autoinmune</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pancreatitis autoinmune aislada</li><li>• Pancreatitis crónica autoinmune sindrómica</li><li>• Pancreatitis crónica asociada al síndrome de Sjogren</li><li>• Pancreatitis crónica asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal</li><li>• Pancreatitis crónica asociada a Cirrosis Biliar Primaria</li></ul>
<p>Pancreatitis aguda severa y recurrente</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Posnecrótica (pancreatitis aguda severa)</li><li>• Pancreatitis aguda recurrente</li><li>• Isquemia vascular</li><li>• Posirradiación</li></ul>
<p>Obstruictiva</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Páncreas Divisum</li><li>• Desórdenes del Esfínter de Oddi</li><li>• Obstrucción del conducto pancreático</li><li>• Quistes pared duodenal preampulares</li></ul>

- Cicatriz del ducto pancreático postraumática

El sistema de clasificación M-ANNHEIM (Tabla 2) se basa en el supuesto de que la mayoría de los pacientes, la pancreatitis crónica, es producto de la interacción de múltiples (M) factores de riesgo, los cuales se agrupan en las principales subcategorías: consumo de alcohol (A), consumo de nicotina (N), factores nutricionales (N), factores hereditarios (H), factores asociados al conducto pancreático eferente (E), factores inmunológicos (I), misceláneos y metabólicos (M). (19)

**Tabla 2: Clasificación de múltiples factores de riesgo M-ANNHEIM para pancreatitis crónica (19)**

<b>M Pancreatitis con Múltiples factores de riesgo</b>	
<b>A</b>	<b>Consumo de Alcohol</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo excesivo (&gt;80gramos/día)</li> <li>• Consumo aumentado (20-80gramos/día)</li> <li>• Consumo moderado (&gt;20gramos/día)</li> </ul>
<b>N</b>	<b>Consumo de Nicotina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En los fumadores de cigarrillos: descripción de consumo de nicotina por paquetes/año</li> </ul>
<b>N</b>	<b>Factores Nutricionales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutrición (ejemplo: proporción calórica alto de grasas y proteínas).</li> <li>• Hiperlipidemia</li> </ul>
<b>H</b>	<b>Factores Hereditarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis Hereditaria</li> <li>• Pancreatitis familiar</li> <li>• Pancreatitis Idiopática de inicio temprano</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis Idiopática de inicio tardío</li> <li>• Pancreatitis tropical (posible mutación de gen PRSS1, CFTR o SPINK1)</li> </ul>
<b>E</b>	<p>Factores Asociados al ducto Pancreático <b>E</b>ferente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreas divisum</li> <li>• Pancreas anular y otras anomalías congénitas del páncreas</li> <li>• Obstrucción del ducto pancreático (ejemplo tumores)</li> <li>• Obstrucción postraumática del ducto pancreático.</li> <li>• Disfunción del esfínter de Oddi</li> </ul>
<b>I</b>	<p>Factores <b>I</b>munológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis autoinmune Pancreatitis crónica asociada a síndrome de Sjögren Pancreatitis crónica asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pancreatitis crónica con enfermedades autoinmunes (ejemplo: colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria)</li> </ul>
<b>M</b>	<p>Factores <b>M</b>isceláneos y <b>M</b>etabólicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcemia e Hiperparatiroidismo</li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Drogas</li> <li>• Toxinas</li> </ul>

## Alcohol

El alcohol representa la etiología más frecuente de la pancreatitis crónica, con reportes de 70 a 80% en los países occidentales. (1,17,20). En otros estudios se

ha encontrado una frecuencia de pancreatitis crónica relacionada a consumo de alcohol de 44.5%. (1)

Basado en observaciones clínicas, en la conferencia de Zürich se acordó definir pancreatitis crónica alcohólica como la pancreatitis crónica que se presenta después de ingesta diaria de alcohol igual o superior a 80g por día durante varios años en hombres. (19) Sin embargo, la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol puede también producir lesión pancreática y puede además influir en el curso de la enfermedad. (19)

En un estudio multicéntrico , publicado en 1978, realizado en centros de población caucásica, se demostró que el riesgo de desarrollar pancreatitis crónica aumenta linealmente en función de la cantidad de alcohol consumido, y el aumento en el riesgo parece ser más rápido cuando se pasa de la clase no bebedor a la de 20g de ingesta de alcohol por día. (21)

La prevalencia de pancreatitis está aumentada aproximadamente cuatro veces entre los sujetos con historia de alcoholismo, comparado con esos sin historia de consumo, y el riesgo de pancreatitis por alcohol es mucho menor que de hepatopatía crónica y cirrosis. (22)

Pese a lo anterior, se ha reportado que solo 5-15% de los alcohólicos desarrollan pancreatitis. (1) En un estudio de desintoxicación de 1409 hombres, raza negra y raza blanca, se reportó una prevalencia de pancreatitis en alcohólicos de 3% (23).

Por otro lado, en Japón, un estudio cuestionario de los miembros de la Asociación de sobriedad de Japón, se calculó que la prevalencia de pancreatitis alcohólica en grandes bebedores fue de 9.1 a 17.4%. (24)

La razón por la cual algunos alcohólicos desarrollan pancreatitis y otros no, sigue siendo desconocida, lo que sugiere la acción de otros cofactores incluyendo,

polimorfismos genéticos, mutaciones y el consumo de tabaco, siendo el fumado uno de los factores más importantes. (22)

La fisiopatología de la pancreatitis crónica sigue siendo poco conocida, la mayoría de los estudios relacionados a la patogénesis de la pancreatitis crónica se enfocan en la pancreatitis crónica relacionada con el alcohol, en los últimos años se ha manejado la hipótesis de necrosis-fibrosis, en el cual la pancreatitis alcohólica inicia como un proceso agudo que progresa a daño irreversible producto de esos constantes ataques agudos. (25)

Aunque el alcohol no causa pancreatitis aguda o crónica directamente, se ha demostrado que provoca sensibilización del páncreas, dosis-dependiente, cambios en el control neurohormonal del páncreas exocrino y lesión en la célula acinar pancreática. (26)

La célula acinar normalmente es protegida de la autodigestión dado que la mayoría de los zimógenos se segregan como precursores inactivos, dentro de organelas ligadas a la membrana y con antiproteasas intracelulares, la disrupción de esos mecanismos protectores normales puede conducir a la activación intracelular prematura y conducir a la autodigestión. (25)

Varios estudios indican que la administración crónica de alcohol produce cambios en la célula acinar, la cual puede favorecer la activación prematura de enzimas digestivas, por ejemplo, se ha demostrado, en modelos animales consumidores de alcohol, un aumento de los niveles de RNA mensajero, contenido proteico de enzimas digestivas, tripsinógeno, quimiotripsinógeno, lipasa y catepsina B, y este incremento de contenido enzimático se acompaña de un incremento en la friabilidad de las organelas. (25) El efecto del alcohol sobre la fragilidad lisosomal se piensa es mediado por esteroides de colesterol y esteroides etílicos de ácidos grasos, las cuales se acumulan en el páncreas después de consumo crónico de alcohol.

Además, el alcohol induce estrés oxidativo el cual también puede jugar un papel en la desestabilización de membrana de gránulos de zimógeno. (25)

El alcohol, por otro lado, puede ser metabolizado por la célula acinar para generar metabolitos tóxicos por vías oxidativas y no oxidativas para generar acetaldehído, ésteres etílicos de ácidos grasos respectivamente. (25) Estos metabolitos junto a las especies reactivas de oxígeno modulan los niveles de factor de transcripción kB, y del activador de proteína-1 en el parénquima acinar, el cual aumenta la expresión de citoquinas que median la necroinflamación pancreática. (25)

Los ésteres etílicos de ácidos grasos se ha mostrado que además, causan un incremento sostenido de calcio, el cual actúa como segundo mensajero en la célula acinar, produciendo despolarización mitocondrial y muerte celular. (27)

Se han descrito además, mutaciones y alteraciones genéticas asociadas a consumo excesivo de alcohol dando resultados contradictorios, pero incrementando la evidencia que cofactores ambientales o genéticos son necesarios pero en su mayoría desconocidos. (25)

En 1998 se realizó un estudio con 134 pacientes portadores de pancreatitis crónica, de estos 71 pacientes con enfermedad relacionada al consumo de alcohol, de los cuales un 33% con pancreatitis y variantes en el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). (28)

Un estudio multicéntrico realizado entre 1998 y el año 2000 en 274 pacientes con pancreatitis crónica alcohólica reportó una asociación entre el SPINK1 mutado y la pancreatitis alcohólica, dicha mutación se encontró en 5.8% de los pacientes con pancreatitis crónica alcohólica vs 0.8% de los individuos sanos. (25,29)

## Tabaquismo

Desde 1982, cuando el fumado fue inicialmente reportado como factor de riesgo para pancreatitis crónica, numerosos estudios han confirmado esta asociación. (22)

Tabaquismo y alcohol son cofactores que incrementan el riesgo de pancreatitis; y a menudo son hábitos que coexisten, y además, se ha notado que la prevalencia del fumado se incrementa con la cantidad de alcohol consumido. (22)

Un meta-análisis de 12 estudios con aproximadamente 1500 pacientes portadores de pancreatitis crónica evidenció la relación de los niveles de tabaquismo y pancreatitis crónica. (22,30) En este estudio el riesgo de pancreatitis crónica fue más de dos veces entre los pacientes tabaquistas quienes consumían menos de un paquete por día, y más de tres veces entre aquellos con un consumo de uno o más paquetes diarios. (22,30) Así mismo, el riesgo fue mayor para los consumidores activos (riesgo relativo de 2.5) que para los extabaquistas (riesgo relativo de 1.4), y se observó que aunque el fumado incrementa el riesgo de pancreatitis crónica independientemente del alcohol, los efectos del tabaquismo son mayores para la pancreatitis crónica relacionada al consumo de alcohol. (22,30)

El fumado, además, es asociado de forma independiente con la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones de pancreatitis crónica como son; la insuficiencia pancreática exocrina, la aparición de calcificaciones pancreáticas, los cambios ductales y el desarrollo de diabetes. (1, 26, 31)

## **Factores Genéticos**

Las variaciones genéticas en los genes PRSS1 (tripsinógeno catiónico), SPINK1 (inhibidor de la tripsina secretora pancreática) y CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) están fuertemente asociadas con la pancreatitis crónica, en menor medida se han asociado mutaciones en CTSC (quimiotripsinógeno C) y CASR (receptor calcio sensible). Un factor único rara vez causa pancreatitis crónica, y la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica tienen múltiples variantes en los genes o interacciones entre múltiples genes, junto a estresores ambientales. (1)

### **Pancreatitis familiar**

La pancreatitis familiar es un tipo de pancreatitis de cualquier causa que ocurre en una familia con una incidencia que es mayor que la esperada al azar, puede ser genética o no genética. (1) Esta última incluye pancreatitis hereditaria la cual es una condición autosómica dominante. (1) La pancreatitis familiar en la mayoría de los casos parece tener un número variable de variantes genéticas patológicas que afectan la regulación de tripsina, incluyendo CASR, CTSC y claudina 2 (CLDN2). (1)

### **Pancreatitis Hereditaria**

Uno de los primeros avances en el enfoque de la pancreatitis crónica fue el descubrimiento de las mutaciones con ganancia de función en el gen de tripsina catiónica (PRSS1) el cual es identificado como la causa de pancreatitis hereditaria autosómica dominante. (1)

Una vez el tripsinógeno es secretado de la célula acinar dentro del ducto pancreático, aumentan las concentraciones de calcio, se favorece el incremento

de tripsinógeno activado, disminuyendo la degradación de tripsina causando finalmente lesión celular. (1)

El diagnóstico se hace cuando dos o más individuos con pancreatitis , durante dos o más generaciones en una familia se asocia a una variación con ganancia de función en la línea germinal del gen PRSS1. (1) Causa casi 2 a 3% de las pancreatitis crónicas en Estados Unidos, la mayoría afecta a individuos que desarrollan los síntomas antes de los 20 años de edad y a menudo antes de los 5 años. (1) La pancreatitis hereditaria es asociada, además, a un incremento del riesgo de adenocarcinoma de páncreas, con un riesgo relativo de 69 veces. (1)

### **SPINK-1**

El gen inhibidor de proteasa sérica Kazal tipo 1 codifica para el inhibidor de tripsina de la secreción pancreática, se piensa que es un potente inhibidor de la actividad intrapancreática de tripsina. (1,25) Mutaciones en este gen son comunes en la población (2% aproximadamente), y no es normalmente expresado en las células acinares pancreáticas, su expresión se da únicamente en el contexto de inflamación. SPINK-1 no es el principal factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda recurrente y crónica, y por sí mismo no causa pancreatitis, si no más bien representa un fallo en la retroalimentación de la inhibición de activación recurrente de tripsina. (1,25) Una alta prevalencia de mutaciones en este gen es visto en pancreatitis tropical calcificante. (1,25) También se ha observado que mutaciones en este gen es un factor de riesgo para pancreatitis crónica asociada a activación recurrente de tripsina en pancreatitis idiopática, y en la progresión a pancreatitis crónica de la pancreatitis alcohólica recurrente, como fue mencionado previamente. (1,25)

### **CTRC (Quimiotripsina C)**

Protege al páncreas de la lesión por tripsina debido a sus funciones en la degradación de este. Alteraciones de pérdida de función en CTRC predisponen a pancreatitis, por disminución de su acción protectora, y, son responsables de 3 a 4% de los casos de pancreatitis crónica, además de ser factores de riesgo para pancreatitis crónica tropical. (1)

### **CASR**

Receptor ligado a membrana que detecta los niveles de calcio extracelular y se expresa en la glándula paratiroides, hueso, intestino, riñón, cerebro y en las células tanto del conducto y acino pancreático. (1) Mutaciones en este receptor junto a mutaciones en SPINK-1 incrementan el riesgo de pancreatitis, así como aumento de la incidencia de estas mutaciones en pacientes con pancreatitis crónica y moderado a severo consumo de alcohol. (1)

### **Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística**

Mutaciones en el gen CFTR son asociadas con fibrosis quística, una enfermedad autosómica recesiva asociada al desarrollo de pancreatitis crónica. (1) El CFTR es un canal que transporta cloruro y bicarbonato, mutaciones en este producen retención de cimógenos en el ducto, los cuales pueden activar e iniciar la digestión pancreática y conducir a pancreatitis aguda. (1)

### **Claudina**

Claudina codifica a claudina-2 una proteína de unión celular que sella espacios de células epiteliales, normalmente es expresada en el conducto pancreático

proximal, y se piensa que facilita el transporte de agua y sodio dentro del ducto de manera tal que el cloruro y el bicarbonato sean secretados activamente por las células del conducto pancreático por medio del CFTR. (1) Se ha encontrado que mutaciones en el gen de claudina se asocia con un incremento del riesgo de pancreatitis aguda recurrente relacionada al consumo de alcohol y a pancreatitis crónica. (32)

## **Anormalidades anatómicas y obstrucción del conducto**

Aunque algunas anomalías anatómicas del páncreas (páncreas anular y las estenosis ductales) son causas aceptadas de pancreatitis aguda y pancreatitis aguda recurrente, el papel de otras anomalías anatómicas como el páncreas divisum y la disfunción del esfínter de Oddi es controversial. (22)

Entre las variaciones anatómicas del páncreas, el páncreas divisum, es hasta ahora el más frecuente, su relevancia clínica es materia de debate, dado que este podría ser una variante del patrón ductal normal sin consecuencias patológicas. (33) Alternativamente el calibre de la papila menor podría ser demasiado pequeño para drenar adecuadamente la secreción pancreática procedente del conducto dorsal dominante, lo que lleva a una obstrucción relativa o funcional del flujo, causando dolor, pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica. (33)

En un estudio publicado en el 2012 por Bertin y colaboradores realizado en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica, la prevalencia de páncreas divisum en pacientes con variantes del gen CFTR (47%) fue significativamente más alto que en pacientes con pancreatitis idiopática (5%) o relacionada a alcohol (7%), llegando a la conclusión que el páncreas divisum por si mismo no causa pancreatitis, pero podría actuar como cofactor si se asocia con factores genéticos. (33)

## Pancreatitis Autoinmune

Enfermedad también conocida como pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica. (34). Los primeros casos se reportaron en 1961 por Sarles et al. quienes notaron que pacientes con pancreatitis crónica, sin historia de consumo de alcohol tenían marcada elevación sérica de gammaglobulinas. Sin embargo fue hasta 1995 cuando Yoshida et al. introducen el término de pancreatitis autoinmune. (35)

La pancreatitis autoinmune es una forma de pancreatitis con características clínicas y serológicas de una enfermedad autoinmune. (36) Se piensa que es una condición rara, pero su incidencia y prevalencia aún es desconocida, constituye 4-6% de los casos de pancreatitis crónica y se presume que hasta el 23% de las resecciones pancreáticas por malignidad se deben a casos de pancreatitis autoinmune. (36) La edad de presentación varía desde los 30 hasta los 70 años, sin embargo la mayoría son pacientes mayores a 50 años, afecta más a menudo a hombres que mujeres con una proporción de 2:1 (36)

Se ha asociado con otras enfermedades mediadas por inmunidad como la colangitis asociada a IgG4, desórdenes de la glándula salival, fibrosis mediastinal, fibrosis retroperitoneal, enfermedades tubulointersticiales, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades sistémicas relacionadas a IgG4. (37) Se clasifica en dos tipos, la pancreatitis autoinmune tipo 1 (páncreas afectado como parte de una enfermedad sistémica IgG4 positiva) y tipo 2 se caracteriza por una pancreatitis autoinmune idiopática, confirmada histológicamente, a menudo con lesiones epiteliales granulocíticas con o sin inflamación acinar granulocítica, con células IgG4 positivas ausentes, y sin afección sistémica. (37)

En cuanto a las características clínicas los pacientes, de ambos tipos, suelen presentarse con ictericia obstructiva (presente hasta 75%) y dolor abdominal. (37) El dolor abdominal es típicamente leve y puede o no estar asociado con ataques de pancreatitis aguda. Niveles aumentados de IgG4 se ven típicamente en la

pancreatitis autoinmune tipo 1, y por lo general para el diagnóstico se ocupa que estos sean mayores a dos veces el límite superior normal. (37)

La patogénesis de la enfermedad no del todo clara, se asocia en poblaciones japonesas con HLA haplotipo DRB1\*0405- DQB1\*0401, no se ha identificado un anticuerpo específico, sin embargo lactoferrina, anhidrasa carbónica II y el inhibidor de secreción pancreática de tripsina han sido sugeridos como antígenos diana. (34) Las células efectoras de la inmunidad celular en la pancreatitis autoinmune tampoco han sido establecidas, sin embargo células CD4 activas y CD8 que llevan HLA-DR y CD45RO están incrementadas en sangre periférica de pacientes con pancreatitis autoinmune. (34)

Numerosas guías ha sido desarrolladas para diferenciar razonablemente una pancreatitis autoinmune del cáncer de páncreas previo a cirugía, utilizando métodos no invasivos como serología, estudio de imagen y prueba terapéutica con esteroides. (37)

Los criterios diagnósticos del consenso internacional (ICDC) desarrollados en el 2011 durante el congreso de la asociación internacional de pancreatología permiten realizar, con mayor flexibilidad, el diagnóstico de ambos subtipos de pancreatitis autoinmune. (37)

Estos criterios utilizan cinco características cardinales de la pancreatitis autoinmune:

1. Estudios de imagen pancreática, del parénquima o de los conductos
2. Serología
3. Afección de otros órganos
4. Histología del páncreas
5. Respuesta a corticoesteroides.

El primer paso es clasificar y evaluar el parénquima pancreático de acuerdo a las características encontradas en estudios de imagen (típicas o atípicas).

Dependiendo de lo encontrado se someterá a pruebas serológicas (medición de IgG4) y evaluación de afección sistémica. (37) Pacientes con alta sospecha de pancreatitis autoinmune tipo 1 se considerarán para prueba con esteroides, por el contrario, pacientes que no cumplen con imagen típica, serología típica o afección sistémica documentada deberán ser considerados para un pancreatograma endoscópico o una biopsia pancreática. (37)

La terapia principal de esta enfermedad son los corticoesteroides, la dosis típica estándar es de prednisolona 0.6mg/kg hasta 1mg/kg por dos a cuatro semanas y posteriormente se disminuye hasta suspender, 5mg por semana. (37) Se repiten estudios de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética), niveles de CA 19-9, pruebas de función hepática y niveles de IgG4. (37)

Otras enfermedades inmunológicas con aumento de riesgo de pancreatitis son la Enfermedad Celiaca (hasta 3 veces), la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico. (22)

## **Patogénesis**

La patogénesis de la pancreatitis crónica aun no es por completo entendida, se ha propuesto un modelo en el cual la pancreatitis crónica es producto de un doble "hit". (1) El primer hit es la pancreatitis aguda, la cual inicia el proceso de lesión por activación del sistema inmune. (1) La lesión es ligada a una activación prematura de tripsina y mecanismos independientes de tripsina. (1) El segundo hit en la progresión a pancreatitis crónica es una modificación de la respuesta inflamatoria normal que conduce a activación sostenida de las células estrelladas pancreáticas y fibrosis. (1)

El primer hit es originado de factores que causan lesión (TIGAR-O), mientras que el segundo hit involucra factores que promueven la inflamación, el cual podría incluir diversas respuestas del sistema inmune, sistema nervioso autónomo y

sensorial, respuesta al estrés celular del acino y conducto, regeneración celular, remodelado del tejido, displasia, alteraciones anatómicas y otros factores. (1)

Las células estrelladas pancreáticas juegan un papel importante en la fibrogénesis, son activadas directamente por factores tóxicos como el alcohol o por quimiocinas como el factor de crecimiento beta (TGF-beta), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), liberados durante la necroinflamación pancreática. (1) Esta cascada inflamatoria lleva a la formación de colágeno y matriz extracelular en los espacios intersticiales, además de destrucción de las células acinares y deformación de los conductos. (1)

Finalmente conduce a pérdida progresiva de la morfología y estructura del páncreas. La destrucción fibrótica del páncreas es irreversible y los cambios estructurales y morfológicos producen insuficiencia de la función exocrina y endocrina. (1)

## **Manifestaciones Clínicas**

Pacientes con pancreatitis crónica a menudo tienen síntomas complejos, los cuales resultan de destrucción del parénquima pancreático y distorsión del ducto pancreático. (1) Entre los síntomas asociados se incluyen: dolor abdominal, insuficiencia pancreática exocrina que conduce a malnutrición, esteatorrea, y trastornos de motilidad intestinal, insuficiencia pancreática endocrina que produce diabetes mellitus tipo 3c. (1)

### **Dolor abdominal**

La pancreatitis crónica es un desorden inflamatorio del páncreas que es complicado por dolor severo, constante, incapacitante en casi la mitad de los pacientes y conduce a uno de los peores score de calidad de vida de cualquier enfermedad crónica. (38)

El dolor abdominal es uno de los síntomas típicos y de mayor frecuencia de la pancreatitis crónica, con reportes de prevalencia de 50 a 85%. (1) Clásicamente, el dolor se describe como epigástrico, irradiado a espalda, post-prandial y asociado con náusea y vómito. Inicialmente el dolor es episódico y puede luego progresar con la enfermedad hasta convertirse luego en patrón con un curso altamente variable entre los pacientes con pancreatitis crónica. (1)

En un estudio prospectivo de 540 pacientes en NAPS2 (North American Pancreatitis Study 2) cerca del 77% de los pacientes reportaron patrones de dolor definido (Tabla 3), cerca del 55% de los pacientes presentaron patrones de dolor constante, mientras que el resto describieron dolor intermitente. (4) En ambos grupos las exacerbaciones severas de dolor se experimentaron por la mayoría de los pacientes. (4)

En dicho estudio, además, se documentó que los pacientes con dolor constante presentaba calidad de vida menor que los pacientes con crisis de dolor intermitente y una etiología por alcohol más probable. (4) No se observó asociación entre la duración de la enfermedad y la calidad o severidad del dolor. (4)

**Tabla 3: Patrones de Dolor (4)**

<b>Patrón</b>	<b>Definición</b>
<b>A</b>	Episodios de dolor leve a moderado, usualmente controlado con medicación
<b>B</b>	Dolor constante leve a moderado usualmente controlado con medicación
<b>C</b>	Usualmente libre de dolor con episodios de dolor severo
<b>D</b>	Dolor constante leve más episodios de dolor severo
<b>E</b>	Dolor constante severo que no cambia

Los mecanismos de dolor en la pancreatitis crónica no son completamente entendidos y probablemente la etiología sea multifactorial. (39) Las teorías tradicionales sobre el dolor en la pancreatitis crónica han incluido anormalidades estructurales obvias y solo en la minoría de los casos se incluyen lesiones potencialmente tratables como pseudoquistes o ruptura ductal. (39)

Otras de las hipótesis propuestas para explicar el desarrollo del dolor en la pancreatitis crónicas son: la elevación de la presión ductal por estenosis o incremento de la presión del parénquima, quistes, hipertrofia de nervios intrapancreáticos, cambios neuropáticos o lesión del tejido por estrés oxidativo. (1) Obstrucción ductal, estenosis y/o fibrosis peripancreática puede causar hipertensión ductal o isquemia de una estenosis, o un síndrome compartimental que conduce a dolor. (38) Sin embargo, en estudios donde se ha medido la presión del ducto pancreático no se ha encontrado correlación con la severidad del dolor y no predice alivio del dolor en pacientes sometidos a cirugía o eliminación de cálculos vía endoscópica o la colocación de *stents*. (38)

Alteraciones en la nocicepción han sido asociadas con pancreatitis crónica experimental y en humanos. (38) En animales con pancreatitis crónica se ha observado que la excitabilidad de los nervios sensoriales está incrementada y es acompañada de retroalimentación positiva del gen relacionado con péptido de calcitonina, sustancia P y factor neurotrófico cerebral (BDNF), involucrados en mecanismos del dolor. (38) Además, la liberación de esas sustancias produce características clásicas de inflamación como edema, necrosis e infiltrado de neutrófilos. (38)

Otro mecanismo involucrado en el mecanismo del dolor es la inflamación. (38) El infiltrado de células inflamatorias producen citoquinas y quimioquinas como IL-8 y frataquina, también ligadas al dolor pancreático. (38)

Y, finalmente, procesos extrapancreáticos pueden ser fuente de dolor abdominal, sobre todo aquellos ligados a la malabsorción y maldigestión producto de la insuficiencia pancreática. (38)

### **Insuficiencia Pancreática Exocrina**

Es una de las mayores complicaciones de la pancreatitis crónica, causa maldigestión y malabsorción. (1) Es definida como reducción de la actividad enzimática en el lumen intestinal a un nivel menor que el umbral requerido para mantener la digestión normal. Los síntomas de insuficiencia pancreática exocrina no ocurren hasta que hay pérdida del 90% de la función pancreática exocrina. (1)

La prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina varía ampliamente, con reportes de 40 a 50% de los pacientes. (1) El síntoma primario de la insuficiencia pancreática exocrina es la esteatorrea. (1) Otros síntomas asociados son la disminución de la masa muscular, pérdida de peso, deficiencia de vitaminas liposolubles A, D, E y K, y trastorno en el metabolismo del hueso. (1)

### **Diabetes Mellitus pancreatogénica (tipo 3c)**

Más de la mitad de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollan diabetes mellitus debido a la pérdida completa de la masa de islotes celulares, a diferencia de la diabetes mellitus tipo 1 donde la enfermedad se desarrolla producto de la destrucción de las células beta. (1) La pancreatitis crónica es la principal causa de diabetes pancreatogénica, la cual corresponde a 5-10% de la población diabética en occidente. (1) Una característica clínica de este tipo de pacientes es la pérdida del control hormonal por glucagón y polipéptido pancreático, lo que los hace susceptibles a la hipoglicemia. (1)

## Métodos Diagnósticos

El diagnóstico preciso de pancreatitis crónica es a menudo difícil, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad donde los pacientes carecen de evidencia clínica clásica de pancreatitis crónica. (6) .Se han desarrollado números test diagnósticos, sin embargo, la sensibilidad y especificidad de muchos de estos aún es desconocido. (6)

Los estudios histológicos que documentan atrofia del parénquima y fibrosis son los más específicos pero raramente disponibles. (6)

El diagnóstico de pancreatitis crónica se logra por la combinación de los datos clínicos, resultados de estudios de imagen y/o test de función pancreática. (40)

### Estudios de imagen

El diagnóstico de pancreatitis crónica por técnicas de imagen se basa en los cambios morfológicos de la glándula que pueden ser muy evidentes en etapas avanzadas pero difíciles de detectar en las etapas tempranas. (40)

Entre los métodos empleados se encuentran la tomografía computarizada, resonancia magnética y el ultrasonido transabdominal. (40) Este último lamentablemente sólo detecta etapas muy avanzadas de la enfermedad. (40)

La tomografía computarizada (CT), usualmente forma parte de los estudios iniciales, con rangos de sensibilidad de 75 a 80% para detectar pancreatitis crónica con calcificaciones, atrofia, lesiones quísticas, dilatación ductal y cambios en la grasa. (6)

El CT mejor método no endoscópico para el diagnóstico , sin embargo, al igual que el ultrasonido transabdominal es útil en etapas avanzadas de la enfermedad. (40)

La resonancia magnética es el método más sensible para detectar estadios tempranos de la pancreatitis crónica, mediante la observación de cambios previos a alteraciones morfológicas. (40) Estos cambios incluyen la pérdida de señal de alta intensidad normal en las secuencias de T1. (40) En la fase arterial, después de la administración de gadolinio , la señal disminuye, dando al páncreas un aspecto heterogéneo, la absorción aumenta progresivamente en las etapas posteriores. (40) La colangiopancreatografía por resonancia magnética permite una excelente visualización de los conductos biliares y pancreáticos, anomalías del conducto pancreático incluyen una dilatación irregular, aspecto de cuentas, que con frecuencia contiene cálculos intraductales. (40) Las ramas colaterales también se dilatan en estadios avanzados. (40)

La colangiopancreatografía por resonancia magnética después de la administración de secretina puede proporcionar mejor visualización del ducto pancreático y sus ramas, al mismo tiempo que permite una mejor evaluación de la función pancreática exocrina basado en la cuantificación del llenado duodenal y el coeficiente de difusión. (40)

El llenado duodenal posterior a la administración de secretina está significativamente reducido en los pacientes portadores de pancreatitis crónica con insuficiencia pancreática exocrina comparado con sujetos sanos. (6,41) Este test ha demostrado que mejora en forma significativa el rendimiento de la colangiopancreatografía por resonancia en el diagnóstico de pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina. (6,41)

En un estudio realizado en 20 pacientes, de estos 8 con pancreatitis leve, 12 con pancreatitis severa y 10 controles sanos, se observó que posterior a la

administración de secretina la señal T2 y el llenado duodenal fue menor en los pacientes con pancreatitis crónica leve y severa comparado con los controles. (41) Actualmente, el estudio de imagen más sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica es el ultrasonido endoscópico. (40)

Con el objetivo de unificar las características y nomenclatura de la pancreatitis crónica, así como los criterios basados en el ultrasonido endoscópico se llevó a cabo una conferencia por un grupo internacional de expertos, en abril 2007, en Rosemont, Illinois, creando los conocidos criterios de Rosemont para la pancreatitis crónica. (42) Las características del parénquima y del ducto se clasifican en criterios menores y mayores; (42)

**Tabla 4: Criterios de Ultrasonido Endoscópico Rosemont para Pancreatitis Crónica (6)**

Características del Parénquima	
Características del parénquima <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor A: focos hiperecoicos con sombra en cuerpo y cola</li> <li>• Mayor B: lobularidad con panal de abeja (cuerpo y cola)</li> </ul>	Menor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobularidad y no panal de abeja</li> <li>• Focos hiperecoicos sin sombra</li> <li>• Quistes</li> <li>• Estrías</li> </ul>
Características ductales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor: Focos hiperecoicos con sombra compatibles con cálculos en el ducto pancreático principal (cabeza, cuerpo y cola)</li> </ul>	Menor <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregularidad del conducto pancreático principal.</li> <li>• Ramas laterales dilatadas.</li> <li>• Conducto pancreático principal dilatado &gt;3,5mm en cuerpo y &gt;1,5mm en la cola.</li> <li>• Margen ductal hiperecoico.</li> </ul>

El sistema diagnóstico debe realizarse independientemente de la edad, sexo, índice de masa corporal, uso de tabaco o alcohol o alguna otra variable clínica. (42) El objetivo de la categorización de las características del ultrasonido endoscópico en criterios mayores y menores se basa en la premisa de que no todas las características tienen el mismo valor predictivo positivo o fiabilidad. (42)

Tradicionalmente, el diagnóstico por ultrasonido endoscópico de pancreatitis crónica ha sido establecido después de un umbral predeterminado. (42) Algunos autores indican un mínimo de dos criterios, mientras que otros un mínimo de 5 criterios. (42)

En un metanálisis publicado en el 2010 se revisaron los estudios que han permitido establecer la utilidad del ultrasonido endoscópico para el diagnóstico de pancreatitis crónica. (43) Se combinaron 273 pacientes, de tres estudios diferentes, donde se comparaba CPRE versus ultrasonido endoscópico con un punto de corte de mayor o igual a 3 criterios, notando una sensibilidad del 87% y una especificidad del 75%. (43)

Uno de los puntos más controversiales con el uso del ultrasonido endoscópico es establecer el número de criterios necesarios para el diagnóstico de pancreatitis crónica. (43) A excepción de las calcificaciones intrapancreáticas, las cuales se consideran patognomónicas para pancreatitis crónica, y que pueden tomar más de 10 años en aparecer, ningún criterio es fuertemente predictivo de pancreatitis crónica. (6,43,44)

Cuando  $\geq 4$  criterios están presentes, se ha observado una adecuada concordancia entre los observadores, para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica, con una buena correlación con otras modalidades diagnósticas. (44) Sin embargo, cuando están presentes  $\leq 4$  criterios, la correlación con otros criterios diagnósticos es variable. (44)

Un estudio realizado en 42 pacientes sometidos a resección pancreática total o parcial, a quienes se les hizo ultrasonido endoscópico previo a cirugía, con el objetivo de correlacionar los criterios de pancreatitis crónica no calcificante, demostró una sensibilidad de 91% y especificidad de 86% en aquellos pacientes con 4 o más criterios por USE. (43,44)

Claramente mientras más alto el umbral más específico y menos sensible, mientras más bajo sea el umbral menos específico y más sensible es el estudio. (42) Esto ha llevado a clasificar el diagnóstico en consistente, sugestivo o indeterminado. (42)

**Tabla 5: Diagnóstico de Pancreatitis Crónica por Ultrasonido Endoscópico (42)\***

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consistente con Pancreatitis crónica             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 1 Criterio A (+) y 3 o más criterios menores</li> <li>B. 1 Criterio A (+) y un criterio mayor B</li> <li>C. 2 Criterios mayores A</li> </ol> </li> <li>2. Sugestivo de Pancreatitis Crónica**             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 1 Criterio mayor A (+) y menos de 3 criterios menores</li> <li>B. 1 Criterio mayor B (+) y 3 o más criterios menores</li> <li>C. 5 o más criterios menores</li> </ol> </li> <li>3. Indeterminado para Pancreatitis Crónica**             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 3 a 4 criterios menores, sin criterios mayores</li> <li>B. Criterio mayor B solo o con menos de 3 criterios menores.</li> </ol> </li> <li>4. Normal             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 2 o menos*** criterios menores, no criterios mayores</li> </ol> </li> </ol> |
|---|

\*Diagnóstico de Pancreatitis crónica con Ultrasonido endoscópico de hacerse en el escenario clínico adecuado.

\*\*Diagnóstico requiere confirmación por cualquier estudio de imagen

(Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, tomografía computarizada o test de función pancreática)

\*\*\*Se excluyen quistes, conducto principal dilatado, focos hiperecoicos sin sombra, ramas laterales dilatadas

El ultrasonido endoscópico con elastografía es una herramienta diagnóstica reciente en la cual se analiza la rigidez del tejido pancreático y puede ayudar al diagnóstico de pancreatitis crónica. (45) La elastografía es basada en la teoría que algunas enfermedades (como el cáncer) conducen a cambios en la elasticidad del tejido. (45) Este método examina la elasticidad del tejido aplicando una ligera compresión sobre este, y comparando la imagen antes y después de la compresión. (45) Un estudio publicado por Janssen y colaboradores mostró la utilidad de este método en pacientes con pancreatitis crónica, quienes mostraban patrones con irregularidad de color, mezcla de zonas verdes y bandas heterogéneas de color azul (zonas de rigidez), cambios no observados en pacientes control, sin enfermedad pancreática. (45)

Recientemente se ha utilizado el ultrasonido endoscópico con elastografía como método para predecir la insuficiencia pancreática. (46) En un estudio realizado en 115 pacientes con pancreatitis crónica se observó que el grado de fibrosis medido por ultrasonido endoscópico más elastografía permite cuantificar la probabilidad de insuficiencia pancreática en este tipo de pacientes. (46)

### **Estudios de Insuficiencia Pancreática**

La insuficiencia pancreática exocrina debe referirse exclusivamente a la situación en la que se asocia la alteración de la función pancreática con una incapacidad del páncreas para facilitar la digestión normal. (40)

Actualmente, el “gold standard” para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es la determinación de el coeficiente de absorción grasa, midiendo la excreción de

grasa en heces recolectadas por 72 horas consecutivas. La eliminación de más de 6 g de grasa en heces por día es patológico aunque los pacientes con esteatorrea suelen tener más de 20 g/día. (40) Sin embargo, dado los problemas de recolección y análisis que conlleva no es ampliamente disponible y los estudios de validación del método son obsoletos. (40)

El test de estimulación con secretina se realiza colocando secretina humana a dosis de 0.2mcg/kg de peso corporal vía endovenosa, durante 1 minuto, posteriormente se recolecta el líquido duodenal durante 60 minutos, la cual se analiza para medir la concentración de bicarbonato, la insuficiencia pancreática se asocia con una concentración de bicarbonato menor a 80mEq/L. (6) Este test no es recomendado debido a la complejidad del mismo y la falta de protocolos. (40) Se ha adaptado una variante de este método utilizando un endoscopio para obtener aspirado duodenal, el problema es la falta de estudios que lo correlacionen con el coeficiente de absorción grasa. (40)

Otro método empleado para evaluar la función pancreática es la elastasa fecal, la cual es una proteasa de la célula acinar pancreática. (6). Se ha establecido que concentraciones de elastasa en heces menor a 50mcg/g es consistente con la presencia de insuficiencia pancreática exocrina, sin embargo, no hay reportes de correlación entre la elastasa fecal y el coeficiente de absorción grasa en pacientes con pancreatitis crónica, y en pacientes con fibrosis quística esta correlación es pobre, con una sensibilidad de apenas 40%, especificidad de 81% para el diagnóstico de insuficiencia pancreática. (40)

El test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos mixtos es el único que ha sido adecuadamente comparado con el coeficiente de absorción grasa, mostrando una elevada correlación y una sensibilidad y especificidad del 91% para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina (47). Sin embargo este test no es ampliamente disponible. (40)

Para la realización del test de aliento se administran 250mg de  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos junto a una dosis estándar de una comida que contiene 16g de grasa (2 rebanadas de pan blanco, 20g de mantequilla y 200ml de agua) después de una noche de ayuno. (47) Se administran además, 10mg de metoclopramida 30 minutos antes del test de aliento para evitar potenciales problemas relacionados al vaciamiento gástrico. (47) Se recoge una muestra previo a la ingestión del test y posteriormente a intervalos de 15 minutos por 6 horas. (47) Se procede a medir el cociente  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  en cada muestra recolectada por medio de espectrometría y posteriormente la tasa global acumulativa de 6 horas de  $^{13}\text{CO}_2$  que es considerado el resultado de la prueba. La recuperación del  $^{13}\text{CO}_2$  acumulado en 6 horas: 29% o menos es patológico. (47)

## Tipos de Pancreatitis Crónica

Las manifestaciones clínicas, funcionales y morfológicas de los pacientes con pancreatitis crónica son muy similares. (3)

Sin embargo, se ha podido observar que determinados factores etiológicos de la enfermedad tienen un comportamiento y unas características histológicas bien diferenciadas. (40) Por lo que la pancreatitis crónica puede ser clasificada según las características clínicas, histológicas y de respuesta al tratamiento en las siguientes: (40)

Esta obra es propiedad del  
SISDI - UCR

- *Pancreatitis crónica calcificante*: caracterizada por dolor abdominal, brotes recurrentes de pancreatitis aguda, desarrollo de calcificaciones y aparición de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. (40) Histológicamente se asocia a fibrosis perilobular y destrucción acinar con infiltrado de células inflamatorias agudas y crónicas. (40) Las causas son el abuso del consumo de alcohol y tabaco, la hereditaria y la idiopática. (40)

- *Pancreatitis crónica obstructiva:* Se desarrolla por encima de un área de obstrucción ductal. (40) Aparece dilatación del conducto pancreático proximal a la obstrucción, atrofia de las células acinares y fibrosis difusa y uniforme. (40) 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. (40) Muchas veces es indolora aunque puede aparecer con clínica de pancreatitis aguda. (40) En algunas ocasiones presenta calcificaciones, los cambios histológicos y funcionales de esta forma de pancreatitis crónica pueden ser total o parcialmente reversibles si se trata el proceso responsable de forma precoz. (40)
- *Pancreatitis crónica autoinmune:* Esta fue desarrollada en el apartado correspondiente, a grandes rasgos carece de sintomatología específica, el diagnóstico diferencial se establece con el cáncer de páncreas. (40) Debe ser sospechada ante una pancreatopatía de origen poco claro asociada a enfermedades autoinmunes o tras análisis histológico. (40) El diagnóstico se basa en manifestaciones radiológicas, alteraciones analíticas y hallazgos histológicos aunque no existe consenso uniforme. (40) Ha sido considerada como una enfermedad sistémica asociada a IgG4 y no realmente como una verdadera forma de pancreatitis crónica. (40)
- *Pancreatitis del surco:* afecta al surco formado entre la cabeza del páncreas, el duodeno y la vía biliar. (40) Se han descrito dos 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). (40)

## Manejo y Tratamiento

El manejo de la pancreatitis crónica suele representar un desafío, una de las principales razones es la naturaleza heterogénea de la enfermedad. (6)

### Manejo del dolor

El manejo del dolor abdominal es uno de los principales objetivos del tratamiento, dado la alta prevalencia en los pacientes con pancreatitis crónica. (6)

Previo a abordar el tratamiento del dolor asociado a pancreatitis crónica se deben descartar otras posibles causas coexistentes, como la presencia de pseudoquistes, neoplasia gástrica o pancreática, enfermedad ácido péptica o litiasis biliar. (48) También se debe eliminar la causa de pancreatitis crónica, como el cese del consumo de alcohol, tabaco, solucionar obstrucción ductal o administrar el tratamiento específico para casos de pancreatitis autoinmune. (48)

Los fármacos analgésicos deben administrarse a una dosis efectiva y a intervalos apropiados, monitorizando la función renal, respiratoria y hepática. (48) El tratamiento farmacológico debe tener en cuenta la naturaleza del dolor (continuo frente a episódico) y el contexto (durante un ingreso hospitalario o de forma ambulatoria). (48)

El primer paso en el manejo del dolor es el uso de paracetamol, en el caso de dolor agudo o crónico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo metimazol para el dolor agudo. (48) El paracetamol parece seguro en pacientes con consumo excesivo crónico de alcohol, el metimazol no está disponible en muchos países debido a su asociación con agranulocitosis, aunque su incidencia real parece ser muy baja. (48) En el dolor crónico los AINES y el metimazol deben

evitarse por la mayor incidencia de efectos adversos durante su consumo prolongado. (48)

Otro fármaco que se ha asociado con disminución moderada del dolor en pancreatitis crónica es la pregabalina, la cual se puede administrar en el dolor crónico junto a paracetamol. (48)

En un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado, de pregabalina versus placebo en el alivio del dolor, calidad de vida y tolerabilidad, realizado en 64 pacientes con pancreatitis crónica, se demostró que comparada contra placebo, posterior a tres semanas de tratamiento existe un mayor, y efectivo alivio del dolor en los pacientes que usaron pregabalina. (49)

Si el dolor no se controla se propone como segundo escalón el uso de tramadol, este es eficaz en el control del dolor asociado a pancreatitis crónica y presenta menos efectos adversos que los opiodes mayores en especial en lo que a la motilidad intestinal se refiere. (48) Cuando la respuesta al tramadol no es adecuada el tercer escalón sería el uso de opiodes mayores, preferentemente en formas de liberación sostenida, para evitar picos plasmáticos y conseguir acceso lento al sistema nervioso central. (48) Se debe valorar el uso de tratamientos invasivos del dolor si la administración de opiáceos mayores se extiende más de 3 meses, en casos de efectos adversos o si no tiene un claro beneficio. (48)

Se ha utilizado el empleo de fármacos antioxidantes en el manejo del dolor mostrando una reducción discreta a largo plazo. (48)

En un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado realizado en pacientes con pancreatitis crónica, donde se asignó antioxidantes versus placebo, se observó reducción del dolor después de seis meses significativamente mayor en el grupo de antioxidantes. (50) Se administró un cóctel de antioxidantes que incluía dosis diarias de selenio orgánico, ácido ascórbico, betacaroteno, alfatocoferol y metionina. (50)

Datos similares fueron obtenidos en un metanálisis de ocho estudios, realizado en pacientes con pancreatitis crónica quienes recibieron tratamiento antioxidante para alivio del dolor, con una reducción global del 27% en pacientes que recibieron tratamiento antioxidante, comparado con los pacientes que recibieron placebo. (51)

### **Manejo de la insuficiencia pancreática**

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina se basa en la sustitución oral de enzimas pancreáticas con el objetivo de normalizar el proceso de digestión y absorción de nutrientes. (48) Inicialmente el tratamiento con enzimas orales debe recomendarse en los pacientes donde se demuestra la presencia de esteatorrea franca (>15g/d) , pérdida de peso u otros signos clínicos o analíticos de malnutrición. (48)

Entre los preparados enzimáticos que han llegado a estar disponibles son las minimicroesferas con cubierta entérica los cuales han demostrado eficacia terapéutica de la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a pancreatitis crónica. (47) La dosis de las enzimas administrada debe ser lo suficientemente elevada para reemplazar la función pancreática exocrina, los diferentes estudios que demuestran eficacia lo hacen con la administración de una dosis mínima de 40000 a 50000 unidades en cada una de las comidas principales y la mitad en meriendas de la mañana y la tarde. Las enzimas deben administrarse distribuidas a lo largo de la comida o justo al finalizar la ingesta. (47,48)

Se recomienda, además, la inhibición de la secreción ácida mediante el uso de inhibidores de bomba de protones permite mejorar significativamente la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. (48)

La monitorización de la respuesta al tratamiento enzimático debe basarse en parámetros objetivos, mediante el coeficiente de absorción de grasas o la prueba de aliento, o bien con la normalización del estado nutricional del paciente mediante la medición de ciertos parámetros de laboratorio, que se han observado tienen una adecuada correlación con la insuficiencia pancreática exocrina como los niveles de magnesio, lípidos, albúmina, prealbúmina y proteína fijadora de retinol. (48,52)

Por ejemplo, uno de los parámetros nutricionales que ha demostrado las cifras de OR más altas para insuficiencia pancreática es el magnesio, niveles inferiores a 2,05mg/dL tienen una sensibilidad del 0.88 (intervalo de confianza de 95%, 0.66-0.97), especificidad de 0.66 (0.48- 0.80), valor predictivo positivo de 0.58 (0.39-0.75) y valor predictivo negativo de 1 (0.82-1.00). (52)

### **Tratamiento Endoscópico**

El tratamiento invasivo del dolor está indicado cuando falla el tratamiento médico o cuando se necesita administrar tratamiento opiáceo a largo plazo para su control.(48)

El tratamiento endoscópico descompresivo es una opción para tratar el dolor en pacientes con dilatación del conducto pancreático principal (aumento de la presión ductal) y en pacientes con litiasis pancreática obstructiva o estenosis del sistema ductal. (48)

Existen sin embargo limitaciones al valorar el tratamiento endoscópico descompresivo:

- a. Los ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara tratamiento endoscópico descompresivo versus cirugía muestran mejores resultados con la cirugía. (48) Ni el tratamiento endoscópico

ni el quirúrgico se han comparado de forma aleatorizada frente al tratamiento médico. (48)

- b. Es difícil determinar la efectividad del tratamiento endoscópico descompresivo para el control del dolor en estudios de largo seguimiento sin grupo control, dada la tendencia de desaparecer su efecto con el tiempo. (48)
  
- c. El tratamiento endoscópico descompresivo es técnicamente difícil y, por lo tanto, dependiente del operador. (48)

El tratamiento endoscópico descompresivo mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) consiste en la dilatación y colocación de una prótesis a través de la estenosis y la extracción de litiasis del conducto pancreático principal. Con este abordaje, el 70 a 94% de los pacientes presentan una mejoría del dolor a corto plazo y del 52 a 82% a largo plazo. (48)

La Sociedad Europea de Gastroenterología (ESGE) recomienda terapia endoscópica como primera línea de tratamiento para alivio del dolor en pancreatitis crónica no complicada. (53) La respuesta clínica debe ser evaluada seis a ocho semanas después, y si esta parece insatisfactoria, el paciente debe ser evaluado nuevamente en un equipo multidisciplinario con endoscopistas, cirujanos y radiólogos. (53) Subsecuentemente, la opción quirúrgica debe ser considerado, particularmente en pacientes con pobres resultados a la terapia endoscópica. (53)

Se han realizado estudios que permiten comparar el alivio del dolor ductal con métodos endoscópicos versus quirúrgicos, dos de estos tres estudios mostraron resultados favorables a largo plazo para la terapia quirúrgica. (54, 55, 56)

Díte y colaboradores realizaron un estudio randomizado en 140 pacientes con obstrucción ductal pancreática y dolor. (54) La cirugía consistió en resección (80%) y drenaje (20%), mientras la endoterapia incluyó esfinterotomía y colocación de endoprótesis (52%) y/o extracción de litos (23%). (54) Se les dio seguimiento durante 5 años observando éxito similar en ambas terapias, sin embargo después de cinco años, ausencia completa del dolor fue más frecuente después de la cirugía comparado con terapia endoscópica (37 versus 14% respectivamente). (54)

Otro estudio realizado en 39 pacientes con pancreatitis crónica, randomizados a recibir tratamiento endoscópico versus pancreaticoyeyunostomía, 19 versus 20 respectivamente para manejo del dolor y posteriormente con seguimiento a dos años, demostró que el alivio del dolor en los pacientes sometidos a drenaje quirúrgico del ducto pancreático lograron mejores resultados que aquellos a quienes se les realizó drenaje endoscópico (75 versus 32%), con tasas de complicaciones similares. (55)

Sin embargo, como se estableció previamente, la recomendación actual de las guías de manejo del dolor en pacientes con pancreatitis crónica no complicada, como primera línea, es terapia endoscópica, esto debido a la irreversibilidad de la cirugía. (57)

La descompresión del ducto es la primera opción terapéutica para pacientes que sufren de dolor producto de obstrucción intraductal e hipertensión ductal. (54) Este puede realizarse endoscópicamente por medio de una esfinterotomía, litotripsia y extracción de litos o colocación de un stent. (57).

La esfinterotomía sola raramente utilizada como único método de tratamiento, está indicado en casos raros donde la obstrucción está localizada en el orificio papilar, con dilatación uniforme del conducto pancreático principal. (57)

Extracción de litos pancreáticos puede realizarse con canasta o con balón más esfinterotomía. Se ha observado alivio completo o parcial del dolor después de este procedimiento en 50 a 77% de los casos. (57) En casos de litos intraductales impactados mayores a 4mm, mayores al tamaño del ducto, localizados sobre una estenosis en la cabeza del páncreas la recomendación actual es realizar litotripsia extracorpórea por ondas de choque (ESWL) seguido de extracción de los litos. (57)

Las estenosis del conducto pancreático principal se presentan hasta en la mitad de los pacientes con pancreatitis crónica, usualmente localizadas en la cabeza de páncreas, producto de la inflamación o fibrosis. (50,55) Estas son definidas como estenosis de alto grado o dominante cuando presentan al menos una de las siguientes características: dilatación mayor o igual a 6mm de diámetro posterior a la estenosis o cuando el medio de contraste no fluye por la estenosis o por un catéter nasopancreático de 6Fr. (53, 57)

El método endoscópico utilizado para las estenosis dominantes o de alto grado es la dilatación con balón o con catéter, seguido de la colocación de un *stent* plástico, se recomienda este procedimiento se acompañe de esfinterotomía para prevenir el riesgo de pancreatitis posterior al procedimiento. (57) El tamaño del *stent* debe al menos ser tan grande como el conducto pancreático de manera que permita dilatar la estenosis y tan largo que permita sobrepasar la estenosis. (57) Las tasas de alivio del dolor una vez realizado este procedimiento son de 70-94% de los pacientes, y posterior al retiro del *stent* se observa alivio del dolor hasta en 58% de los pacientes con un seguimiento de 46 meses (57)

El drenaje del conducto pancreático principal guiado por ultrasonido endoscópico es un tratamiento de segunda línea indicado cuando la CPRE es fallida, son pocos los casos encontrados en la práctica clínica, y se deben a la incapacidad de canular el conducto pancreático principal (inflamación severa, cirugía previa, estenosis postquirúrgica) o a una endoterapia técnicamente difícil (estenosis

estrecha, lito grande, ruptura del conducto pancreático principal, páncreas divisum). (57)

Esta técnica consiste en la punción del conducto pancreático principal a través de la pared duodenal o gástrica, creando una fístula que permite el drenaje por un stent. (57) Las tasas de alivio del dolor son de 69% y la probabilidad de mantenerse sin dolor después de 450 días son 20% en algunos estudios. (57)

El bloqueo o neurolisis del plexo celiaco guiado por ultrasonido endoscópico, mediante el empleo de alcohol y/o corticoides, es una de las alternativas para intentar mejorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes con pancreatitis crónica, y se puede utilizar en pacientes con el conducto pancreático principal no dilatado. (58) La eficacia de este tratamiento es incierta, no hay estudios aleatorizados comparados con placebo que evalúen la utilidad del bloqueo o neurolisis del plexo celíaco guiado por ultrasonido endoscópico en pacientes con pancreatitis crónica y hay pocos estudios con seguimiento a largo plazo. (48) En general el alivio del dolor oscila entre 55 y 70% a corto plazo, pero podría ser duradero (más de 24 semanas) en menos del 10%. (48)

### **Tratamiento Quirúrgico**

La pancreaticoduodenectomía, procedimiento de Whipple, no parece una opción quirúrgica adecuada para los pacientes con pancreatitis crónica, dado que involucra la resección de órganos sanos y tiene una morbilidad alta. (6) La pancreatectomía distal, por otro lado, es una técnica más segura y representa una opción en estos pacientes. (6)

Recientemente se ha desarrollado otra técnica quirúrgica que consiste en pancreatectomía total con autotrasplante de islotes pancreáticos. (57) Esta técnica está indicada en pacientes con pancreatitis crónica y dolor abdominal intratable

con riesgo alto de adenocarcinoma de páncreas como son los pacientes con pancreatitis hereditaria. (59)

Debe considerarse que esta técnica es irreversible, implica complicaciones serias, 20% de los pacientes persisten con dolor, la prevención de diabetes es a menudo incompleta y de variable duración, todos los pacientes requieran terapia enzimática a dosis altas, los pacientes pueden presentar disfunción de la motilidad gastrointestinal posquirúrgico. (59)

## **Pseudoquistes de Páncreas**

Los pseudoquistes pancreáticos pertenecen a un grupo heterogéneo de lesiones quísticas de páncreas, y son complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. (60) Debido al progreso en la sensibilidad así como la mayor disponibilidad de las técnicas de imagen, se ha notado un incremento en la incidencia de estas lesiones. (60)

Desde el punto de vista histopatológico, los pseudoquistes pancreáticos se describen como cavidades llenas de líquido que se originan del páncreas y rodeadas por una pared de tejido fibroso o inflamatorio, que carecen de una cubierta epitelial. (53, 60) La clasificación de Atlanta define estas lesiones como una colección de jugo pancreático rodeado por un pared de tejido de granulación consecuencia de pancreatitis aguda, trauma pancreático o pancreatitis crónica. (53,60)

La incidencia de los pseudoquistes pancreático por pancreatitis aguda presenta rangos de 5 a 16%, mientras que para pancreatitis crónica se ha observado una incidencia de 20 a 40%. (60)

Un 39% de los pseudoquistes se resuelven espontáneamente, sin embargo los asociados a pancreatitis crónica tienen menos probabilidades de hacerlo. (48) El

tratamiento invasivo de los pseudoquistes incluye el drenaje percutáneo, endoscópico o la cirugía. (48)

Según las guías europeas de manejo endoscópico de pancreatitis crónica las indicaciones para tratamiento de estas lesiones incluyen la presencia de síntomas (dolor abdominal, obstrucción al vaciamiento gástrico, saciedad temprana, pérdida de peso, o ictericia) e infección o crecimiento del pseudoquiste. (53,57) Al compararse con el tratamiento quirúrgico, el drenaje endoscópico de pseudoquistes no complicados brinda resultados similares a largo plazo, menores costos, menor tiempo de hospitalización y mejoría en la calidad de vida durante los primeros meses posterior al tratamiento. (53,57) La primera línea de tratamiento de colecciones pequeñas en cabeza o cuerpo de páncreas que tienen comunicación con el ducto pancreático principal es el drenaje transpapilar, prefiriendo cistoduodenostomía o cistogastrostomía con la colocación de al menos un stent doble “*pigtail*”. (53,57)

Las tasas de éxito de este procedimiento varían entre 74 y 94%, morbilidad de 9 a 17% y mortalidad de 0%. (57) La principal limitación es la localización de la colección más allá de 1-1,5cm de la pared intestinal. (57)

## **Cáncer de Páncreas**

La relación entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas se ha confirmado en diferentes trabajos epidemiológicos y de cohortes. (40) No obstante, estos estudios obtienen cifras muy variables en la cuantificación del riesgo dependiendo de la metodología y del tipo de pancreatitis crónica. (40) No debe existir un solapamiento temporal entre el diagnóstico de pancreatitis crónica y cáncer de páncreas por lo que para que se consideren verdaderos casos de cáncer en pacientes con pancreatitis crónica deben llevar un mínimo de dos años de evolución del diagnóstico de pancreatitis crónica. (40)

En un metanálisis de 22 estudios, publicado en el 2010, doce de ellos caso-control y diez estudios de cohorte se evaluó qué tipos de pancreatitis tienen riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. (61)

Como resultado de este estudio se encontró que un 5% los pacientes con pancreatitis crónica, desarrollarán cáncer de páncreas en un periodo de 20 años después del diagnóstico de la pancreatitis. (61)

Pacientes con un inicio temprano de pancreatitis como es el caso de la pancreatitis hereditaria y la pancreatitis tropical tienen tasas de cáncer pancreático al menos 50 veces mayor que la población general. (61) Actualmente, la pancreatitis hereditaria es la única forma de pancreatitis en la que se aconseja el tamizaje para identificar el cáncer de páncreas en una fase precoz. (40) El método recomendado para realizar dicho cribado es el ultrasonido endoscópico, el cual debe iniciarse a los 45 años, o 15 años antes de la edad del caso familiar más joven. (40)

## **Pseudotumor Pancreático**

Pseudotumor es un término que es típicamente utilizado en la literatura para lesiones espacio ocupantes no neoplásicas. (62)

En datos publicados previamente se ha encontrado una incidencia 5% de casos de pseudotumor pancreático en pancreatectomías realizadas por diagnóstico de cáncer de páncreas. (62) Dicha incidencia ha disminuido en las últimas décadas debido a mejoras en las técnicas diagnósticas preoperatorias. (62)

Los pacientes con pseudotumor pancreático tienden a ser relativamente más jóvenes, comparado con aquellos con cáncer de páncreas. (60) Microscópicamente, además de las características clásicas de pancreatitis crónica (atrofia, fibrosis e inflamación crónica) se puede encontrar diversas alteraciones no

específicas en todos los componentes del tejido pancreático, como inflamación perineural, hiperplasia neural, vasculopatía obliterativa, calcificaciones intraductales e hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, hallazgos no específicos y que se pueden encontrar en pacientes con cáncer. (62)

La pancreatitis crónica de cualquier tipo etiológico puede conducir a una cicatrización heterogénea del órgano y por lo tanto mimetizar carcinoma. (62) Sin embargo, entre las lesiones inflamatorias crónicas del páncreas, los dos subtipos principales que son particularmente propensos a formar pseudotumores son autoinmune y la pancreatitis paraduodenal o del surco. (62)

La detección de un pseudotumor de pancreatitis crónica debe conllevar un programa de vigilancia estrecha con ultrasonido endoscópico. (63) En un estudio realizado en 35 pacientes con pancreatitis crónica, 9 de estos (25.7%) con pseudotumor pancreático, de los cuales 2 (5.7%) fueron diagnosticados con cáncer de páncreas en el seguimiento. (63)

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Características del estudio

**Tipo de Estudio:** Observacional descriptivo, estudio retrospectivo

**Propósito del Estudio:** Determinar el perfil epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Crónica en el Hospital Calderón Guardia, servicio de Gastroenterología, durante el periodo de 2005 al 2015 así como la descripción de las variables sociodemográficas, métodos diagnósticos y complicaciones de la enfermedad.

**Población de Estudio:** corresponde al número total de pacientes con pancreatitis crónica en el Hospital Calderón Guardia, para lo cual se tomarán los pacientes con diagnóstico de esta enfermedad en la base de datos del departamento de estadística de dicho centro hospitalario.

**Resultados esperables:** Conocer la epidemiología de la Pancreatitis Crónica así como las características clínicas y los estudios empleados para realizar el diagnóstico, manejo médico y endoscópico realizado y describir la respuesta al mismo.

### Objetivo General:

- Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Crónica en el Hospital Calderón Guardia en el servicio de gastroenterología durante el periodo de enero 2005 a diciembre 2015

### Objetivos Específicos

- Describir las principales variables sociodemográficas y condición de salud en la población de estudio.

- Describir los métodos diagnósticos empleados así como sus hallazgos en los pacientes con pancreatitis crónica en la población estudiada.
- Caracterizar la evolución clínica de los pacientes con pancreatitis crónica (síntomas, tratamiento médico y/o endoscópico, y complicaciones).

**Población estudiada:**

Se revisaron 26 expedientes de pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica y control en el servicio de gastroenterología, Hospital Calderón Guardia, entre el periodo de enero 2005 a diciembre 2015. De estos 26 pacientes se debieron excluir, posteriormente 9 casos debido a que no cumplían con criterios diagnóstico por imágenes para ser catalogados como pancreatitis crónicas según las normas internacionales.

**Variables:**

**Variables cualitativas:** sexo, tabaquismo, alcoholismo, antecedente heredofamiliar de pancreatitis crónica, diabetes mellitus, dislipidemia, síntomas asociados (dolor abdominal, esteatorrea, ictericia, pérdida de peso), anormalidad anatómica del páncreas, pancreatitis autoinmune, estudios de imagen realizados y sus hallazgos (ultrasonido de abdomen, tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido endoscópico, CPRE), tratamiento con enzimas pancreáticas, tratamiento del dolor con opiodes, AINES, paracetamol, mejoría del dolor abdominal, terapia endoscópica, mejoría del dolor abdominal con terapia endoscópica, complicaciones asociadas a pancreatitis crónica (pseudoquiste pancreático, cáncer de páncreas, pseudotumor pancreático).

**Variables cuantitativas:** edad, índice de masa corporal, niveles de IgG4, dosis de enzimas pancreáticas.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica que se encuentran en control en el servicio de gastroenterología, Hospital Calderón Guardia durante el periodo enero del 2005 a diciembre 2015.
2. Mayores de 18 años
3. Género: sin restricción de etnia
4. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: Los pacientes incluidos son portadores de pancreatitis crónica así como las complicaciones de esta enfermedad (cáncer de páncreas, pseudoquiste, pseudotumor pancreático).
5. Pruebas de laboratorio y Gabinete: Reportes de ultrasonido de abdomen, TAC de abdomen, ultrasonido endoscópico, CPRE, niveles de IgG4

### **Criterios de exclusión**

1. Se excluirán los pacientes que no cuenten con expediente clínico en el Hospital Calderón Guardia, así como aquellos en los cuales no se encuentre dicho expediente para la recolección de datos.

### **Limitaciones del estudio**

Dentro de las limitaciones encontradas en el estudio se dio al encontrar que la lista de pacientes con el código estadístico de K86 que se otorga a pacientes con pancreatitis crónica muchas veces no correspondió a pacientes con este diagnóstico, por lo cual se debieron excluir un número considerable de pacientes.

### **Recolección de datos**

Para la recolección de datos se utilizó la “hoja de recolección ” (ver anexo), la información recolectada de cada uno de los expedientes revisados se trasladó a

una hoja de Excel en el formato Mac para el análisis estadístico. Dicha información se realizó en una computadora personal del investigador principal, dichos datos fueron únicamente accedidos por el investigador principal y tutor a cargo, garantizando total confidencialidad de los mismos.

El único ente autorizado para monitoreo y auditorías durante la investigación fue el CLOBI del Hospital Calderón Guardia.

### **Análisis de datos**

Al tratarse de un estudio descriptivo, se realizó estadística descriptivas con medidas de tendencia central, promedio, mediana, prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas y frecuencias para las variables cuantitativas. Se utilizó el software estadístico SPSS y se definió estadísticamente significativo un alfa menor o igual a 0.05.

### **Reporte de Conflicto de interés**

La presente investigación fue aprobada por la dirección médica del Hospital Calderón Guardia, de conformidad con lo establecido por el Comité Local de Bioética en la investigación. A este proyecto de investigación se le asignó el número de protocolo CLOBI-04-2016, aprobado en la sesión número 10-2016, con fecha 28 de abril 2016.

El investigador principal declara que no posee ningún conflicto de interés.

**Tabla 6: Operacionalización de variables e indicadores por objetivo**

<b>Objetivos Específicos</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>
1. Describir las principales	A. Condiciones sociodemográficas	Sexo Edad	Femenino/Masculino Años

<p>variables sociodemográficas y condición de salud en la población de estudio.</p>	<p>B. Condiciones de Salud</p>	<p>IMC</p> <p>1. Antecedentes personales patológicos</p> <p>a. Tabaquismo</p> <p>b. Alcoholismo</p> <p>c. Diabetes Mellitus</p> <p>Dislipidemia</p> <p>Pancreatitis autoinmune</p> <p>2. Antecedentes Heredofamiliares</p> <p>3. Características anatómicas del páncreas</p> <p>Páncreas divisum</p>	<p>Kg/m<sup>2</sup></p> <p>SI/NO</p> <p>SI/NO</p> <p>SI/NO</p> <p>SI/NO</p> <p>SI/NO</p> <p>Niveles de IgG4</p> <p>SI/NO</p> <p>SI/NO</p>
<p>2. Describir los métodos diagnósticos empleados así como sus hallazgos en los pacientes con pancreatitis crónica en la población estudiada</p>	<p>A. Medidas diagnóstica</p> <p>B. Hallazgos</p>	<p>TAC</p>	<p>1. Ducto pancreático dilatado</p> <p>2. Atrofia pancreática</p> <p>3. Calcificaciones pancreáticas</p> <p>4. Colecciones</p> <p>5. Focalizaciones pancreáticas</p> <p>6. Ducto biliar dilatado</p> <p>7. Alteraciones en la</p>

			grasa peripancreática
		Ultrasonido endoscópico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Focalizaciones Hiperecoicas</li> <li>2.Líneas hiperecoicas</li> <li>3.Contornos Lobulados</li> <li>4.Quistes</li> <li>5.Ducto principal dilatado</li> <li>6.Márgenes hiperecoicos</li> <li>7.Litos</li> <li>8.Ductos laterales visibles</li> </ol>
		Resonancia Magnética	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Pérdida de la señal normal de alta intensidad en T1</li> <li>2.Fase arterial disminución de intensidad dando aspecto heterogéneo del páncreas.</li> <li>3.Dilatación irregular del conducto pancreático y</li> </ol>



## RESULTADOS

Se revisaron un total de 42 expedientes, entre una lista otorgada por el departamento de estadística con el código K86, y los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Crónica realizado por ultrasonido endoscópico del servicio de gastroenterología, Hospital Calderón Guardia durante el periodo de enero 2005 hasta diciembre 2015.

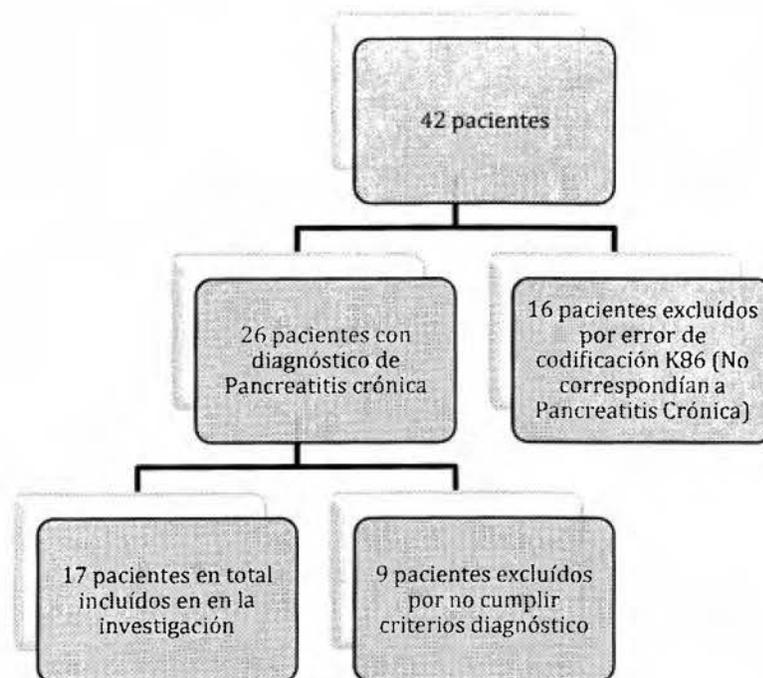
De este total de 42 expedientes se excluyeron 16 pacientes debido a que no correspondía a pacientes con pancreatitis crónica, si no a un error de codificación. Quedando un total de 26 pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica y control en el servicio de gastroenterología, se procedió a eliminar 9 pacientes más debido a que no cumplían con los criterios diagnósticos por imágenes para diagnóstico de pancreatitis crónica. (Ver figura número 1)

Cabe recalcar que, como será mencionado posteriormente, no todos los pacientes incluidos en este estudio contaban con ultrasonido endoscópico, por lo que se debió incluir a pacientes cuyo diagnóstico se realizó con TAC de abdomen que documentaba calcificaciones intraparenquimatosas, en el contexto clínico adecuado.

### **Características epidemiológicas de la población**

La edad promedio de la población fue de 49.88 con un rango de 42.39 hasta 57.37 (desviación estándar de 14.56). La edad de inicio de los síntomas en la población de 37.47 años (rango de 28.5- 46.19 años, desviación estándar de 16.95), y finalmente una edad promedio de diagnóstico de 41.65 años, con una desviación estándar de 15.85 y un rango desde 33.51 hasta 49.79. (ver tablas 7, 8 y 9 respectivamente)

Figura 1: Sistema de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio



Fuente: Revisión de expedientes con código K86 en Hospital Calderón Guardia

Tabla 7: Edad de la población (n= 17)

Media	+	Desviación estándar	Intervalo de confianza al 95%	
49.88	+	14.56	42.39	- 57.37
Comportamiento NORMAL de los datos			SI	p=0.903 (Shapiro-Wilk)

**Tabla 8: Edad de inicio de los síntomas (n= 17)**

<b>Media</b>	<b>+</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
<b>37.47</b>	<b>+</b>	<b>16.95</b>	<b>28.75</b>	<b>- 46.19</b>
<b>Comportamiento NORMAL de los datos</b>			<b>SÍ</b>	<b>p=0.814 (Shapiro-Wilk)</b>

**Tabla 9: Edad al momento de realizado el diagnóstico**

<b>Media</b>	<b>+</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
<b>41.65</b>	<b>+</b>	<b>15.83</b>	<b>33.51</b>	<b>- 49.79</b>
<b>Comportamiento NORMAL de los datos</b>			<b>SÍ</b>	<b>p=0.484 (Shapiro-Wilk)</b>

De los 17 pacientes incluidos en el estudio se encontraron 8 mujeres y 9 hombres (47,1 y 52,9% respectivamente).

El consumo de tabaco se encontró en el 47,1% de la población, mientras la ingesta de alcohol el 52,9% de los pacientes con pancreatitis crónica. (ver tabla 10)

La coexistencia de ambos factores de riesgo se encontró en 7 casos, lo que representa un 77,77% de los pacientes alcohólicos tienen además un consumo positivo de tabaquismo.

Se encontraron dos casos de pacientes con antecedente heredo familiar de pancreatitis crónica, con un 11,8% en dicho hallazgo. Llamativamente se trataron de dos hermanos del estudio.

**Tabla 10: Consumo de tabaco y alcohol en la población de pacientes con pancreatitis crónica**

	Tabaquismo		Alcoholismo	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Si</b>	8	47,1	9	52,9
<b>No</b>	9	52,9	8	47,1
<b>Total</b>	17	100	17	100

La frecuencia de diabetes mellitus en la población fue de 58,8% para un total de 10 casos con esta enfermedad. No se encontraron casos de hipertrigliceridemia, se recolectó los casos de dislipidemia, con una frecuencia de 23,4% para un total de 4 pacientes. (Ver tabla 11)

**Tabla 11: Frecuencia de Diabetes Mellitus y Dislipidemia en la población de pacientes con pancreatitis crónica**

	Diabetes Mellitus		Dislipidemia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Si</b>	10	58,8	4	23,5
<b>No</b>	7	41,2	13	76,5
<b>Total</b>	17	100	17	100

Los índices de masa corporal de la población presentaron una media de 24,6 con rango de 21,5 hasta 27,7 y una desviación estándar de 5,554.

## Presentación Clínica

El síntoma predominante en la población fue dolor abdominal, con un 94,1% de frecuencia, seguido por esteatorrea (35,3%), pérdida de peso (29,4%) y finalmente ictericia que se documentó en el 23,5% de los pacientes estudiados. No se utilizaron escalas de medida del dolor documentadas en las notas de consulta externa, por lo cual sólo se puede mencionar dolor abdominal como síntoma referido por el paciente. (Ver tabla 12)

**Tabla 12: Síntomas referidos por los pacientes con pancreatitis crónica**

	<b>n</b>	<b>Porcentaje de casos</b>
<b>Dolor abdominal</b>	16	94,1%
<b>Esteatorrea</b>	6	35,3%
<b>Ictericia</b>	4	23,5%
<b>Pérdida de peso</b>	5	29,4%

## Etiología de la Pancreatitis Crónica

Dentro de las etiologías de pancreatitis crónicas se recolectaron factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo, anormalidades anatómicas del páncreas, pancreatitis autoinmune. Nuestro país no cuenta con métodos para diagnóstico de pancreatitis hereditaria, excepto la asociada a fibrosis quística. No se encontró ningún caso de pancreatitis crónica asociada a fibrosis quística, ni casos de pancreatitis autoinmune.

Previamente se explicó el porcentaje de casos de consumo de alcohol y tabaquismo. Se documentaron dos casos de anormalidades anatómicas del páncreas (11,8%), páncreas divisum y agenesia de cuerpo y cola. Ninguno de los dos casos de anormalidad anatómica se asoció a tabaquismo.

Se consideraron como idiopáticos los casos no relacionados a alcohol, tabaquismo, pancreatitis autoinmune, ni a ninguna anormalidad anatómica de páncreas, se encontraron 6 casos en el estudio que cumplían estas características, equivalente a un 35,29%. (ver tabla 13)

**Tabla 13: Etiología de Pancreatitis Crónica**

	<b>n</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Alcohol</b>	9	52,9
<b>Tabaquismo</b>	8	47,1
<b>Anormalidad anatómica páncreas</b>	2	11,8
<b>Pancreatitis autoinmune</b>	0	0
<b>Idiopático</b>	6	35,29

### **Diagnóstico de Pancreatitis crónica**

El *gold standar* para realizar diagnóstico de esta enfermedad es la histología, sin embargo no se incluyó como variable en este estudio debido a la poca accesibilidad para realizar el diagnóstico por este método. Los métodos utilizados para el diagnóstico de pancreatitis crónica actualmente disponibles en el país son métodos de imágenes debido a que no se cuenta tampoco con estudios de insuficiencia pancreática.

Los estudios utilizados son TAC de abdomen, ultrasonido de abdomen, ultrasonido endoscópico, resonancia magnética y CPRE. De estos el más utilizado fue la tomografía axial (100% de los casos) seguido del ultrasonido endoscópico (76,5%) y ultrasonido de abdomen (76,5%). La disponibilidad del ultrasonido endoscópico en el hospital de estudio se dio en los últimos años, lo que podría explicar que no

se haya utilizado en todos los pacientes del estudio. Menos utilizados se encontraron la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (35,3%) y finalmente la resonancia magnética (29,4%). (ver tabla 14)

**Tabla 14: Estudios de imagen utilizados para diagnóstico de pancreatitis crónica.**

Estudios de imagen	N	Porcentaje de casos
TAC de abdomen	17	100%
Ultrasonido de abdomen	13	76,5%
Ultrasonido endoscópico	13	76,5%
Resonancia magnética	5	29,4%
CPRE	6	35,3%

El hallazgo más frecuentemente documentado en el TAC de abdomen fueron las calcificaciones pancreáticas, el cual estuvo presente en 14 casos para un porcentaje de 87,5%. (ver tabla 15) Este mismo resultado se obtuvo en el ultrasonido de abdomen, donde las calcificaciones intraparenquimatosas se encontraron en el 72,7% de los casos.

El 84,6% de los pacientes (n= 11) que contaban con ultrasonido endoscópico cumplían con 4 o más criterios diagnósticos por este método según lo establecido por los criterios de Rosemont. Se encontraron dos casos de pacientes con <4 criterios por ultrasonido endoscópico pero con criterios mayores como calcificaciones parénquimatosas, que en otros estudios de imágenes como TAC de abdomen también se observaron.

Solo 4 pacientes no contaban con ultrasonido endoscópico, sin embargo como se explicó previamente se documentaron también calcificaciones pancreáticas en la tomografía de abdomen, hallazgo tardío de la enfermedad.

De los hallazgos más frecuentes en el ultrasonido de endoscópico se documentaron focalizaciones hiperecoicas, ducto pancreático dilatado y los litos intraparenquimatosos. (ver tabla 16)

**Tabla 15: Hallazgos más frecuentes en TAC de abdomen de pacientes con pancreatitis crónica**

<b>Resultados en TAC de abdomen</b>	<b>n</b>	<b>Porcentaje de casos</b>
<b>Ducto pancreático dilatado</b>	8	50.0%
<b>Atrofia pancreática</b>	8	50.0%
<b>Calcificaciones pancreáticas</b>	14	87.5%
<b>Focalizaciones pancreáticas</b>	6	37.5%
<b>Ducto biliar dilatado</b>	3	18.8%
<b>Alteraciones en la grasa peripancreática</b>	1	6.3%

**Tabla 16: Hallazgos en Ultrasonido endoscópico en los pacientes con pancreatitis crónica**

	n	Porcentaje de casos
<b>Focalizaciones hiperecoicas</b>	13	100.0%
<b>Hebras hiperecoicas</b>	6	46.2%
<b>Quistes</b>	4	30.8%
<b>Ducto principal dilatado</b>	9	69.2%
<b>Márgenes hiperecoicos</b>	4	30.8%
<b>Litos intraductales</b>	7	53.8%
<b>Ductos laterales visibles</b>	5	38.5%

### **Manejo de la enfermedad**

El manejo médico de la enfermedad se evaluó con el tratamiento de enzimas pancreáticas y el manejo del dolor con opiodes, paracetamol y AINES. De los pacientes estudiados el 82.4% (n= 14) tenían tratamiento con enzimas pancreáticas. Las dosis utilizadas se encontraron en un promedio de 87857.1U con un rango de 64853 hasta 110861.07U ( $p= 0.246$ ) y una desviación estándar de 39841.7U (ver tabla número 17)

Del total de pacientes se documentó el uso crónico de manejo del dolor en un total de 6 pacientes (35,29%), los más frecuentemente utilizados AINES y paracetamol (66,7% en ambos casos) y opiodes en el 50% de los casos. Se reportó una mejoría del dolor mayor con el uso de opiodes (66,6%) que con el uso de paracetamol y AINES (50% en ambos casos).

**Tabla 17: Dosis utilizadas de enzimas pancreáticas (U)**

Media	+	Desviación estándar	Intervalo de confianza al 95%	
<b>87857.14U</b>	+	39841.72U	64853.22U	- 110861.07U
<b>Comportamiento NORMAL de los datos</b>			SI	p=0.246 (Shapiro-Wilk)

Se investigó, además, el uso de terapia endoscópica como esfinterotomía, extracción de litos del conducto pancreático y la colocación de endoprótesis, para el manejo del dolor, de los 17 pacientes, 6 fueron sometidos a CPRE, los tipos de terapia como se pueden observar en la tabla número 18 se trató principalmente de esfinterotomía y extracción de litos, la mejoría del dolor con terapia endoscópica se observó en el 83,3% de los casos (n= 5). (ver tabla 19)

**Tabla 18: Terapia endoscópica aplicada para alivio del dolor abdominal**

Tipo de terapia	n	Porcentaje de casos
<b>Esfinterotomía</b>	5	83.3%
<b>Extracción de litos del conducto pancreático</b>	5	83.3%
<b>Colocación de stent en ducto pancreático</b>	2	33.3%

Tabla 19: Mejoría del dolor abdominal con tratamiento endoscópico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<b>Válidos</b>	Si	5	29.4	83.3
	No	1	5.9	16.7
	Total	6	35.3	100.0
<b>Perdidos</b>	NA	11	64.7	
<b>Total</b>		17	100.0	

Finalmente el desarrollo de complicaciones asociadas a la pancreatitis crónica se observó en el 35,2% de los pacientes (n= 6), de estos el 23,5% (n= 4) correspondió a formación de pseudoquistes pancreáticos y el resto pseudotumores de páncreas (n= 2). No se documentó cáncer de páncreas en la población estudiada.

## DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio consistían en conocer datos epidemiológicos de los pacientes con pancreatitis crónica en el Hospital Calderón Guardia. Se planteó un periodo de diez años para evaluar la población. Las principales dificultades se encontraron al momento de establecer la población debido a que una gran cantidad de pacientes de la lista proporcionada por el departamento de estadística presentaban un error de codificación, se les colocó el diagnóstico de pancreatitis crónica sin tratarse realmente de esta patología.

El siguiente inconveniente al momento de analizar los datos se encontró al notar que los pacientes diagnosticados con la enfermedad no cumplían con los criterios diagnósticos establecidos en la literatura universal, por lo cual se debieron eliminar de la población 9 casos como fue mencionado en el apartado de resultados. No queriendo decir que no se traten de verdaderos casos de pancreatitis crónica, sin embargo, con los datos actuales del expediente, no cuenta con suficiente evidencia para colocar con certeza el diagnóstico.

Lo anterior llevaría a un posible subdiagnóstico que podría ser explicado por el hecho que en nuestro país solo existen métodos de imagen, TAC de abdomen, resonancia magnética, ultrasonido de abdomen, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, y en los últimos años el ultrasonido endoscópico. Todos estos con mayor sensibilidad en estadios tardíos de la enfermedad. Además no existen métodos como la colangiorenancia con secretina que podría detectar cambios morfológicos tempranos para pancreatitis crónica ni otros métodos de diagnósticos para la evaluación de la función pancreática.

Otra limitante del estudio se encuentra al momento de buscar los expedientes, la falta de expediente electrónico hizo que varios pacientes en la lista otorgada por el departamento de estadística se colocaron como extraviados o sin expediente, y

por lo tanto no se logró revisar la lista total de pacientes dando un posible sesgo en el estudio.

De los datos obtenidos en el estudio se observó una edad promedio del diagnóstico a los 41. 65 años, datos similares a los encontrados en la literatura internacional que ubica a la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico en la década de los 40. (13,15,16)

A diferencia de lo reportado en la literatura, donde la incidencia de la enfermedad es mayor en los hombres (12, 14, 17), en este estudio se observó una relación casi 1:1 (52,9 versus 47,0%) entre hombres y mujeres. Esto podría explicarse por el tamaño de la muestra, y deberá corroborarse con un estudio que incluya una población mayor de pacientes.

Se observó una asociación entre pancreatitis crónica y consumo de alcohol de 52,9%, estos resultados son similares a los encontrados en los estudios NAPS y PanCroInAISP donde se documentó el alcohol como factor etiológico de la enfermedad en el 44,5 y 34% respectivamente. (1, 64, 65). Como se ha mencionado previamente, el alcohol sigue siendo de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis crónica, con estudios a nivel mundial que muestran una asociación de hasta 80%. Sin embargo se han establecido definiciones de esta basándose en la cantidad diaria de alcohol consumido, estos datos no fueron recolectados en el presente estudio, en parte debido a que no son documentados en la historia clínica, aunque también se ha logrado establecer que pequeñas cantidades de alcohol pueden influir en el curso de la enfermedad. (19)

Por otro lado se conoce bien que el alcohol por sí mismo no causa directamente pancreatitis crónica, y esto se ha demostrado por la baja incidencia de esta enfermedad en los alcohólicos. Lo que ha hecho suponer la existencia de otros cofactores que influyen el desarrollo de la enfermedad, de estos el más mencionado es el tabaquismo. (22) Llamativamente en nuestro estudio la

coexistencia de ambos (tabaquismo y alcohol) se observó en el 77,77% de los casos.

En segundo lugar como factor etiológico se encuentra el idiopático, con un 35,29% de los casos. Sin embargo, dado a la falta de estudios que permitan descartar etiologías hereditarias es muy difícil de establecer si es el porcentaje real de pancreatitis crónicas idiopáticas. No se encontró en este estudio casos de pancreatitis autoinmunes, como mencionó previamente la incidencia real de esta enfermedad es desconocida aunque se sabe que es muy raro, se han mencionado porcentajes que van desde 4 a 6%. (36) El tamaño pequeño de la muestra podría explicar la ausencia de casos de pancreatitis autoinmune.

El síntoma más comúnmente reportado fue dolor abdominal, con una frecuencia de 94,1%, dato que también coincide con lo encontrado en la literatura, donde se ha reportado rangos que van desde 50 hasta 85% (1). La insuficiencia pancreática endocrina y exocrina aparece en estadios tardíos de la enfermedad. Se ha mencionado que la insuficiencia pancreática se manifiesta con un porcentaje de destrucción de la glándula cercano al 90% (1). Debido a que en este estudio, el 100% de los pacientes se encuentran en estadios tardíos de la enfermedad, donde la totalidad de casos analizados fueron pancreatitis calcificantes, es más bien de extrañar que la esteatorrea se encontrada en un 33,5%, aunque si se ha mencionado en los estudios revisados que este síntoma es muy variable y tiene rangos de 40 a 50% (1), coincidiendo con lo documentado en esta investigación.

En el caso de insuficiencia pancreática endocrina, se observó una frecuencia de 58,8% de los casos, dato que también coincide con diferentes publicaciones donde se establece que más de la mitad de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollan diabetes mellitus, siendo la principal causa de diabetes mellitus tipo 3c o pancreatogénica. (1) Menos frecuente fueron los casos de ictericia y pérdida de peso, este último también relacionado a la insuficiencia pancreática exocrina.

En cuanto a los métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico documentan a la tomografía computarizada como el estudio encontrado en todos los casos, uno de los principales problemas al analizar estos estudio se encontró en las descripciones de los mismos, no uniformes que hicieron eliminar varios casos, debido a que no cumplían con los criterios establecidos en la literatura para el diagnóstico de pancreatitis crónica. Lastimosamente, en muchos de los casos ayudaría contar con otros estudios de insuficiencia pancreática como los mencionados, y no disponibles en el país, no solo para el diagnóstico, si no también para el manejo, abordaje y seguimiento de estos pacientes.

El ultrasonido endoscópico es el método de elección para el diagnóstico de pancreatitis crónica, con una alta sensibilidad y especificidad, (40) por lo que debería formar parte de los estudios realizados en los pacientes a quienes se sospeche pancreatitis crónica. Esto no se encontró en el 100% de los casos, y probablemente permitiría obtener una muestra mayor de casos para analizar en el futuro. Uno de los principales problemas al analizar los reportes de ultrasonido endoscópico es que no se ha logrado determinar el número total de criterios diagnósticos necesarios para establecer el diagnóstico así como si solo la presencia de alguno de los criterios definidos como mayores son suficientes (42, 43, 44), para esto es necesario más estudios a futuro.

En cuanto al manejo de la enfermedad, se debe mencionar el uso de enzimas pancreáticas que se documentó en el 82, 4% de los casos, estas están reservadas para pacientes donde se demuestre datos de insuficiencia pancreática exocrina, en nuestro país no es posible seguir estas pautas debido nueva mente la imposibilidad de realizar estudio dirigidos a la evaluación de la función pancreática. Sin embargo la evaluación de parámetros bioquímicos que han demostrado buena correlación diagnóstica con la insuficiencia pancreática exocrina podrían ser utilizados ya que son ampliamente disponibles en nuestro medio. La deficiencia se encontró al momento de calcular la dosis cuya media mostró valores alrededor de 80000 U por día (87857.14 con un rango de 64853.22

hasta 110861,07,  $p= 0,246$ ), la recomendación según las guías de manejo internacional es de 40000 a 50000 con las comidas y la mitad con las meriendas, dando en total 200000 U diarias, muy lejos de lo encontrado en esta investigación.

En cuanto al manejo del dolor con opiodes, paracetamol y AINES se observó en un pequeño porcentaje de pacientes (35, 29%), al compararlo con el porcentaje de pacientes quienes refieren en el estudio (94,1%) se podría establecer una gran cantidad de pacientes sin tratamiento médico del dolor, sin embargo, una de las posibilidades para dicho hallazgo podría estar en relación a una historia clínica incompleta en los expedientes clínicos o al hecho de muchos de estos fármacos son de venta libre. La mejoría del dolor abdominal fue discretamente mayor con el uso de opiodes, el cual forma parte del tercer escalón de tratamiento. (48)

El manejo invasivo del dolor se documentó en un porcentaje pequeño de pacientes (35,3%), sin embargo, con porcentaje alto (83,3%) de alivio del dolor si se compara con el tratamiento médico. No se estableció si los resultados encontrados fueron a corto o permanecieron similares a largo plazo. Este porcentaje es similar a lo que se ha documentado en la literatura, donde procedimientos como la colocación de endoprótesis y extracción de litos, presentan un alivio del dolor en un 70 a 94% de los pacientes a corto plazo. (48)

Finalmente, el desarrollo de complicaciones se observó en un 35,2% de los casos, la mayoría asociados a pseudoquistes de páncreas, con un 23,5%, similar a lo encontrado a en otros estudios donde la incidencia de este en pacientes con pancreatitis crónica presenta rangos de 20 a 40%. (60) No se documentaron casos de cáncer de páncreas, esto probablemente al corto periodo de tiempo involucrado en el estudio.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusión 1:

La pancreatitis crónica es una enfermedad rara, con dificultades diagnóstica y en su mayoría diagnóstico tardío.

### Conclusión 2:

Similar a lo encontrado en la literatura internacional, la edad de diagnóstico se encuentra alrededor de la década de los 40.

### Conclusión 3:

El consumo de alcohol continúa siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, principalmente cuando coexiste con el tabaquismo.

### Conclusión 4:

El dolor abdominal es el principal síntoma referido por los pacientes, y el manejo de este representa un reto debido a la poca respuesta a la terapia utilizada según las guías internacionales.

### Conclusión 5:

El ultrasonido endoscópico es el método de elección para el diagnóstico de esta enfermedad, y deberá realizarse en todos los pacientes en quienes se sospeche esta patología.

### Conclusión 6:

Los estudios de funcionalidad pancreática son parte fundamental en el diagnóstico, abordaje y manejo de estos pacientes. Al no disponer en la actualidad de test de función pancreática, podríamos utilizar parámetros de laboratorio como los niveles de Magnesio, hemoglobina, conteo linfocítico, albúmina y vitaminas de liposolubles

**Conclusión 7:**

El tratamiento endoscópico no es posible realizar en todos los pacientes, y forma parte del manejo de los pacientes que no responden a la terapia médica, la respuesta es significativa en los pacientes que se someten a estas técnicas.

**Recomendación 1:**

Se deben unificar criterios diagnósticos en el país, tanto para el clínico al momento de realizar el diagnóstico como para los médicos que evalúan las técnicas de imagen, de manera que se utilice el lenguaje universal que permita con certeza establecerlo.

**Recomendación 2:**

Es necesario establecer pautas de manejo que permitan al médico abordar tanto la sintomatología del dolor como la insuficiencia pancreática.

**Recomendación 3:**

Se deberá insistir en la necesidad de acceso a estudios de funcionalidad pancreática, y otros test de imagen que permitan un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

**Recomendación 4:**

Se deben de insistir en la utilización de parámetros de laboratorio como los niveles de Magnesio, hemoglobina, conteo linfocítico, albúmina y vitaminas de liposolubles para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina con terapia de sustitución enzimática para definir la respuesta adecuada al tratamiento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Muniraj T, Aslanian H, Farrell J, Jamidar P. *Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: Epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features*. Disease-a-Month. 2014; 60: 530-550.
2. Klaus Mergener, Baillie J. *Chronic pancreatitis*. The Lancet; 350: 1379-85
3. Etemad B, Whitcomb D. *Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification and new genetic developments*. Gastroenterology 2001; 120: 682-707
4. Mullady D, Yadav D, Amann S, et al. *Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study*. Gut 2011; 60: 77-84
5. Lowenfels A, Mainsonneuve P, Whitcomb D. *Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis*. Medical Clinics of North America. 2000; 84: 565-573
6. Muniraj T, Aslanian H, Farrell J, Jamidar P. *Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part II: Diagnosis, complications, and management*. Disease-a-Month 2015; 61: 5-37
7. Navarro Salvador. *Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas*. Gastroenterología y Hepatología: 2014; 37: 527-534
8. Feldman M, Friedman L, Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. Vol 1. P 923-933
9. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. Chapter 19; 883-896
10. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. *The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion*. Pancreas 2015; 44: 1211-1233
11. Steer M, Freedman S. *Chronic Pancreatitis*. N Engl J Med; 1995; 332: 1482-1490

12. Jupp J, Fine D, Johnson C. *The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 2010; 24: 219-231
13. Lankisch P, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels A. *Epidemiology of Pancreatic Diseases in Lüneburg County*. Pancreatology; 2002; 2: 469-477
14. Lévy P, Barthet M, Mollard B, Amouretti M, Marion-Audibert A, Dyard F. *Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications*. Gastroenterol Clin Biol; 2006; 30: 838-844
15. Balakrishnan V, Unnikrishnan A, Thomas V, et al. *Chronic Pancreatitis. A prospective nationwide study of 1086 subjects from India*. JOP; 2008; 9: 593-600
16. Dani R, Mott C, Guarita D, Nogueira C. *Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: A tale of two cities*. Pancreas; 1990; 5: 474-478
17. Spanier B, Dijkgraaf M, Bruno M. *Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update*. Best practice & Research Clinical Gastroenterology; 2008; 22: 45-63
18. Lowenfels A, Maisonneuve P, Grover H et al. *Racial factors and the risk of chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol; 1999; 94: 790-794
19. Schneider A, Löhr M, Singer M. *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: 101-119
20. Pezzilli Raffaele. *Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade?*. World Journal Gastroenterology; 2009; 15: 4737-4740
21. Durberc J, Sarles H. *Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption*. Digestion 1978; 18: 337-350
22. Yadav D, Lowenfels A. *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer*. Gastroenterology; 2013; 144: 1252-1261

23. Yadav D, Eigenbrodt M, Briggs M, Williams K, Wiseman E. *Pancreatitis: Prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program.* *Pancreas*; 2007; 34: 390-398
24. Maruyama k, Otsuki M. *Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan.* *Pancreas*; 2007; 34: 63-65
25. Witt H, Apte M, Keim V, Wilson S. *Chronic Pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy.* *Gastroenterology*; 2007; 132:1557-1573
26. Yadav D, Whitcomb C. *The role of alcohol and smoking in pancreatitis.* *Gastroenterology & Hepatology*; 2010;7: 131-145
27. Criddle D, Murphy J, Fisetto G, Barrow S, Tepikin A, Neoptolemos J, Sutton R, Petersen O. Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol trisphosphate receptor and loss of ATP synthesis. *Gastroenterology*; 2006; 130: 781-793
28. Sharer N, Schwarz M, Molone G, Howarth A, Painter J, Super M, Broganza J. *Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis.* *N Eng J Med*;1998; 339: 645-652
29. Witt H, Luck W, Becker M, et al. *Mutation in the SPINK 1trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis.* *JAMA*; 2001; 285: 27-16-2717
30. Andriulli A, Botteri E, Almasio P, et al. *Smoking as cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis.* *Pancreas*; 2010; 39: 1205-1210
31. Regueira M, Iglesias J, Lindkvist B, et al. *Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis.* *Pancreas*; 2014; 43: 275-280
32. Whitcomb D, LaRusch J, Krasinskas A, et al. *Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis.* *Nat Genet.* 2012; 44: 1349-1354
33. Bertin C, Pelletier A, Vullierme P, 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: 311-317

34. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. *Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 2010; 7: 401-409
35. Pickartz T, Mayerle J, Lerch M. *Autoimmune pancreatitis*. *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology*; 2007; 4: 314-323
36. Buscarini E, Frulloni L, De Lisi S, Falconi M, Testoni P, Zambelli A. *Autoimmune pancreatitis: A challenging diagnostic puzzle for clinicians*. *Digestive and Liver Disease*; 42: 92-98
37. Madhani K, Farrell J. *Autoimmune pancreatitis: an update on diagnosis and management*. *Gastroenterol Clin N Am*; 45: 29-43
38. Anderson M, Akshintala V, Albers K, et al. *Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group*. *Pancreatology*; 2016; 16: 83-94
39. Pasricha P. *Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis*. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepato.* 2012; 9: 140-151
40. Martínez J, González A, Aparisi J, et al. *The Spanish Pancreatic club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1(diagnosis)*; *Pancreatology*; 2013: 13:8-17
41. Czako L, Endes J, Takács T, et al. *Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography*. *Pancreas*; 2001; 23: 323-328
42. Catalano M, Sahai A, Levy M, et al. *EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification*. *Gastrointestinal Endoscopy*; 2009; 7: 1251-1261
43. Stevens T, Parsi M. *Endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis*. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 2841-2850
44. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, et al. *Histopathologic of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study*. 2007; 66: 501-509
45. Dominguez J, Iglesias J. *Endoscopic ultrasound image enhancement elastography*. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*; 2012; 22: 333-348

46. Domínguez J, Iglesias J, Castiñeira M, et al. *EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis*. *Gastrointestinal endoscopy*; 2015; 81:136-142
47. Dominguez J, Iglesias J, Vilariño M, et al. *<sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 2007; 5: 484-488
48. De Madaria E, Abad A, Aparicio J, et al. *The Spanish pancreatic club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment)*. *Pancreatology*; 2013; 13: 18-28
49. Schou S, Bouwense A, Oliver H, et al. *Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial*. *Gastroenterology*; 2011; 141: 536-543
50. Bhardwaj P, Kumar P, Kumar S, et al. *A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis*. *Gastroenterology*; 2009; 139: 149-159
51. Rustagi T, Njei B. *Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis. A Systematic review and meta-analysis*. *Pancreas*; 2015; 44: 812-818
52. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz J, Luaces-Regueira M, et al. *Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis*. *Pancreatology*; 2012; 12: 305-310
53. Dumonceau J, Delhaye M, Tringali A, et al. *Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline*. *Endoscopy*; 2012; 44: 784-796
54. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotny I. *A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis*. *Endoscopy*; 2003; 35: 553-558
55. Cahen D, Gouma D, Nio Y, et al. *Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatitis*. *N Eng J Med*; 2007; 356: 676-684

56. Dumonceau J, Costamagna G, Tringali A, et al. *Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial*. Gut; 2007; 56: 545-552
57. Seicean A, Vultur S. *Endoscopic therapy in chronic pancreatitis: current perspectives*. Clinical and Experimental Gastroenterology; 2015;8: 1-11
58. Michaels A, Draganov P. *Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis*. World J Gastroenterol; 2007; 13:3575-3580
59. Bellin M, Freeman M, Gelrud, et al. *Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreaFest*. Pancreatol; 2014; 14: 27-35
60. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, et al. *Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis*. Pancreas; 2008; 36: 105-112
61. Raimondi S, Lownfels A, Morselli-Labate A, et al. *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 2010; 24: 349-358
62. Adsay V, Basturk O, Klimstra D, Klöppel G. *Pancreatic pseudotumors: non-neoplastic solid lesions of the pancreas that clinically mimic pancreas cancer*. Seminars in Diagnostic Pathology; 2004; 21: 260-267
63. Téllez-Ávila F, Villalobos-Garita A, Giovannini M, et al. *Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance*. World J Gastroenterol. 2014; 20:8612-8616
64. Cote G, Yadav D, Slivka A, et al. *Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol; 2011; 9: 266-273
65. Frulloni L, Gabbrielli A, Pezzilli R, et al. *Chronic pancreatitis: report from a multicenter italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients*. Dig Liver Dis; 2009; 41: 311-317

## ANEXO 1

**Hoja de Recolección de Datos**

**Instrucciones:** Según lo encontrado en el expediente clínico llene los siguientes espacios en blanco o marque con una X según corresponda

**ASPECTOS DEMOGRÁFICOS**

Código:

V01. Edad actual: \_\_\_\_\_

V02. Edad de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_

V03. Edad del diagnóstico: \_\_\_\_\_

V04. Sexo:

1. Femenino

2. Masculino

**ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS**

V05. Tabaquismo:

1. SI

2. NO

V06. Alcoholismo

1. SI

2. NO

V07. Antecedente Familiar de Pancreatitis crónica

1. SI

2. NO

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

V08. Diabetes Mellitus

1.SI

2.NO

V09. Síntomas asociados

V09.1. Dolor abdominal 1.SI 2.NO

V09.2. Esteatorrea 1.SI 2.NO

V09.3. Ictericia 1.SI 2.NO

V09.4. Pérdida de peso 1.SI 2.NO

V10. Dislipidemia

1.SI

2.NO

V11. IMC: \_\_\_\_\_

V12. Anormalidad anatómica páncreas:

1.SI

2.NO (PASE A PREGUNTA 13)

V12.1 PANCREAS DIVISUM 1.SI 2.NO 3. NA

V12.2 OTRAS 1.SI 2. NO 3.NA

V13. Pancreatitis autoinmune:

1.SI

2.NO(PASE A PREGUNTA 14)

V13.1 Niveles de IgG4: \_\_\_\_\_

3 .NO APLICA

9 NO HAY DATOS

### **ESTUDIOS DE IMÁGENES**

V14. Estudio de imágenes realizados

V14.1. TAC 1.SI 2. NO

V14.2. Ultrasonido de abdomen 1.SI 2. NO

V14.3. Ultrasonido endoscópico 1.SI 2.NO

V14.4. Resonancia magnética 1.SI 2.NO

V14.5. CPRE 1.SI 2. NO

V15 Resultados en Ultrasonido de abdomen

V15.1 Ducto pancreático dilatado 1.SI 2. NO 3. NA

V15.2 Atrofia pancreática 1.SI 2. NO 3.NA

V15.3 Calcificaciones pancreáticas 1.SI 2.NO 3.NA

V15.4 Colecciones 1.SI 2.NO 3.NA

V15.5 Focalizaciones pancreáticas 1.SI 2.NO 3.NA

V15.6 Ducto biliar dilatado 1.SI 2.NO 3.NA

V15.7 Alteraciones en la grasa peripancreática 1.SI 2.NO 3.NA

V16. Resultados en TAC de abdomen

V16.1 Ducto pancreático dilatado 1.SI 2. NO 3.NA

V16.2 Atrofia pancreática 1.SI 2. NO 3.NA

V16.3 Calcificaciones pancreáticas 1.SI 2.NO 3.NA

V16.4 Colecciones 1.SI 2.NO 3.NA

V16.5 Focalizaciones pancreáticas 1.SI 2.NO 3.NA

V16.6 Ducto biliar dilatado 1.SI 2.NO 3.NA

V16.7 Alteraciones en la grasa peripancreática 1.SI 2.NO 3.NA

V17 Resultados en Resonancia Magnética

V17.1 Ducto pancreático dilatado 1.SI 2. NO 3.NA

V17.2 Atrofia pancreática 1.SI 2. NO 3.NA

V17.3 Calcificaciones pancreáticas 1.SI 2.NO 3.NA

V17.4 Colecciones 1.SI 2.NO 3.NA

V17.5 Focalizaciones pancreáticas 1.SI 2.NO 3.NA

V17.6 Ducto biliar dilatado 1.SI 2.NO 3.NA

V17.7 Alteraciones en la grasa peripancreática 1.SI 2.NO 3.NA

V18. Hallazgos en ultrasonido endoscópico

V18.1 Focalizaciones Hiperecoicas 1.SI 2.NO 3.NA

V18.2 Hebras hiperecoicas 1.SI 2.NO 3.NA

V18.3 Contornos lobulares 1.SI 2.NO 3.NA

V18.4 Quistes 1.SI 2.NO 3.NA

V18.5 Ducto principal dilatado 1.SI 2.NO 3.NA

V18.6 Márgenes hiperecoicos 1.SI 2.NO 3.NA

V18.7 Litos 1.SI 2.NO 3.NA

V18.8 Ductos laterales visibles 1.SI 2.NO 3.NA

V19. Hallazgos en CPRE del conducto pancreático principal

V19.1 Cavidad mayor a 10mm 1.SI 2.NO 3.NA

V19.2 Defectos de llenado intraductal 1.SI 2.NO 3.NA

V19.3 Estenosis/obstrucción del conducto pancreático principal 1.SI 2.NO

V19.4 Irregularidad del conducto pancreático principal 1.SI 2.NO 3.NA

V19.5 Calcificaciones 1.SI 2.NO 3.NA

V19.6 Invasión a órganos 1.SI 2.NO 3.NA

V19.7 Más de tres ramas secundarias anormales 1.SI 2.NO 3.NA

## **TRATAMIENTO MÉDICO**

V20. Tratamiento con enzimas pancreáticas

1.SI

2.NO (PASE A PREGUNTA 21)

V20.1 DOSIS

3.NO APLICA

9. NO SE ENCUENTRA VALOR

V21 Tratamiento del dolor

V21.1 Opiodes 1.SI 2.NO

V21.2 Paracetamol 1.SI 2.NO

V21.3 AINES 1.SI 2.NO

V22.Mejoría del dolor con opiodes

1. SI

2. NO

3. NO APLICA

V23 Mejoría del dolor con Paracetamol

1. SI

2. NO

3. NO APLICA

V24.Mejoría del dolor con AINES

1. SI

2. NO

3. NO APLICA

## **TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO**

V25 Terapia endoscópica

1.SI

2.NO (PASE A PREGUNTA 28)

V26 Tipo de Terapia

V26.1.Esfinterotomía 1.SI 2.NO 3.NA

V26.2 Extracción de litos del conducto pancreático 1.SI 2.NO 3.NA

V26.3 Colocación de stent en ducto pancreático 1.SI 2.NO 3.NA

V27 Mejoría del dolor abdominal con tratamiento endoscópico

1.SI

2.NO

3.NA

### **COMPLICACIONES ASOCIADAS**

V28. Desarrollo de Pseudotumor pancreático

1.SI

2.NO

V29. Desarrollo de Cáncer de Páncreas

1.SI

2.NO

V30 Desarrollo de Pseudoquiste pancreático

1.SI

2.NO