

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad:
GASTROENTEROLOGÍA

Tema:
PANCREATITIS CRÓNICA

Dr. Zoltan Berger.



PANCREATITIS CRONICA

Zoltán Berger, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile, Santiago

DEFINICION: La pancreatitis crónica (PC) es una inflamación crónica del páncreas, con destrucción progresiva del parénquima reemplazado por fibrosis difusa o focal, acompañado por atrofia y desdiferenciación de células acinares, con o sin calcificación. Existe una forma más rara, la pancreatitis obstructiva (PO), cuando el compromiso no es de la glándula entera, sino proximal a una obstrucción del conducto pancreático, raramente con calcificación.

PREVALENCIA: En Europa y Estados Unidos su prevalencia es de 10-30 casos / 100.000 habitantes. En América Latina, disponemos de datos epidemiológicos solo en algunos países (Mexico, Brasil), la PC parece más rara, muy inferior a la pancreatitis aguda (PA). En Chile no existen estudios confiables, pero la enfermedad esta considerada como rara, casi excepcional.

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA: La PC esta asociada en su mayoría a un consumo crónico de alcohol, considerado como el factor etiológico más importante. La enfermedad es 2 á 4 veces más frecuente en hombres, que en mujeres, la edad típica es la cuarta a quinta década de la vida y su inicio es después de más de 10 años de consumo de alcohol. Sin embargo, se observa PC solo en una minoría de alcohólicos y, por otra parte, no existe un umbral de toxicidad conocido. Entre los factores, que aumentan la sensibilidad del páncreas al alcohol, está la dieta rica en proteínas y grasas. Por otro lado, la dieta extremadamente pobre en proteínas y la mala nutrición infantil, también son factores de riesgo de una forma especial de la PC, la pancreatitis tropical, descrita originalmente en India y en África, y también en Brasil. Es

importante destacar, que la colelitiasis y las anomalías congénitas del páncreas son causa frecuente de una PA, eventualmente de PO pero no de PC.

Durante los últimos años se logró demostrar una serie de mutaciones ligadas a PC. Se identificó la mutación responsable por la PC hereditaria (PRSS1), cuyo resultado es la síntesis de un tripsinógeno katiónico con tendencia a la autoactivación y difícilmente degradable. Se observaron mutaciones del gen que determina la secreción del inhibidor de tripsina (SPINK1 = Serine Protease Inhibitor Kazal type 1), cuyo resultado es una disminución de la síntesis de inhibidor de tripsina. Se asocia también con la PC una significativamente mayor frecuencia de mutaciones menores del gen de la fibrosis quística (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulador). En resumen, se descubrió la base genética que podría explicar la facilidad en ciertos individuos para desarrollar PC no hereditaria bajo el efecto de otros factores (alcohol).

Se propuso la clasificación etiológica con las siglas: TIGAR-O, donde las letras significan: **T**óxica-metabólica, **I**diopática, **G**enética, **A**utoinmune, **R**ecurrente y **O**bstructiva.

La **pancreatitis autoinmune** está considerada más y más importante en los últimos años. Consisten en una infiltración linfoplasmocitaria difusa o focal del páncreas. Las alteraciones morfológicas son diferentes de otros tipos de pancreatitis: los conductos no o solo mínimamente son dilatados, el parénquima no presenta atrofia, por el contrario, se detecta un aumento de volumen pancreático. Se puede manifestar en forma “pseudotumoral”, produciendo ictericia obstructiva. Con frecuencia, se asocia con otra enfermedad autoinmune, particularmente con colangitis esclerosante. Aumento de IgG₄ en el suero apoya su diagnóstico. El pronóstico es bueno: la enfermedad responde al tratamiento con esteroides y la recurrencia no es frecuente.

CUADRO CLÍNICO: El **dolor abdominal** es el síntoma dominante en muchos casos. El dolor se localiza generalmente en el hemiabdomen superior, se irradia en la espalda. Puede ser casi permanente, aumentando su intensidad después de comer y el día

después de mayor ingesta de alcohol (“the day after”). Según los datos del grupo de Ammann, durante la progresión de la destrucción del páncreas el dolor tiende disminuir luego desaparecer (“burned out” páncreas). Las formas avanzadas de PC se caracterizan por **insuficiencia exocrina** (esteatorrea) y **endocrina** (diabetes melitus) y baja de peso. Durante los años de su evolución, la PC puede complicarse con múltiples episodios de PA, eventualmente con pseudoquistes u otras complicaciones locales. En las etapas iniciales, el cuadro clínico es a menudo inespecífico: dolor abdominal y meteorismo.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico precoz de la PC sigue siendo difícil. Todos los exámenes disponibles tienen baja sensibilidad en detectar un daño leve; la función exocrina y especialmente la endocrina, permanecen en rango normal durante largo tiempo, dada la gran reserva funcional del páncreas. Por otro lado, las alteraciones morfológicas iniciales son frecuentemente focales, indetectables o de valor diagnóstico incierto. Los métodos disponibles están resumidos en la Tabla 1.

1. Pruebas funcionales :

A./ Medición de la secreción enzimática y de bicarbonato del páncreas, después de estimulación directa (secretina, colecistoquinina e.v.) o indirecta (test de Lundh, comida de prueba). Requieren sondeo duodenal o colección del jugo pancreático puro con canulación del conducto Wirsung.

B./ Medición indirecta de la función de enzimas pancreáticas. Al ingerir un sustrato específico de una de las enzimas, los productos de su degradación se determinan en la sangre y/o en la orina (PABA = bentiromida, Pancreolauryl, almidón, Lipidol...)

C./ Medición directa de enzimas u hormonas pancreáticas en sangre o en deposiciones (quimotripsina, elastasa, tripsina...). La disminución importante de estas enzimas apoya al diagnóstico de la insuficiencia pancreática, pero solo la elastasa fecal tiene una sensibilidad aceptable.

2. Exámenes morfológicos :

A./1. Ecotomografía abdominal: limitada por meteorismo frecuente y por la ubicación retroperitoneal del páncreas. Sin embargo, es un método no invasivo, que se puede repetir sin riesgo, útil en descartar otras patologías responsables del cuadro clínico y demuestra con gran sensibilidad las complicaciones (coleciones, dilatación de vía biliar...). En las formas avanzadas se observa la dilatación del conducto y la presencia de calcificaciones.

A./2. Endosonografía : Según los últimos estudios, es el método más sensible en detectar lesiones incipientes. Sin embargo, todavía es poco accesible, operador-dependiente y, además, posee algunos mínimos riesgos.

B./1. Radiografía simple (en tres proyecciones: A-P, lateral, oblicua): puede detectar las calcificaciones en formas avanzadas.

B./2. Tomografía axial computada (TAC): sensibilidad > 90% en diagnosticar formas moderadas y severas. Detecta las alteraciones del parénquima y en menor grado de los conductos (dilatación).

B./3. Resonancia nuclear magnética: su sensibilidad en demostrar las alteraciones del parénquima es similar o algo superior a la de TAC. Además, por la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se obtienen imágenes de los conductos pancreáticos. La sensibilidad diagnóstica de CPRM en formas moderadas y severas es comparable a CPRE, parece algo inferior en formas leves. Es un método prácticamente sin riesgo, ganando más y más terreno en el diagnóstico a expensa de la CPRE.

B./4. Métodos computacionales ya actualmente permiten obtener imágenes del interior del conducto pancreático, a partir de imágenes adquiridas por TAC o por RNM. Sin embargo, este método todavía está en su etapa experimental.

C/1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): según muchos expertos el “gold standard” en el diagnóstico, pero es un método invasivo y que sigue teniendo

alguna morbi-mortalidad. Además, no da información del parenquima. La CPRE esta más y más reservada para los casos que requieren tratamiento endoscópico.

C./2. Con el sistema “madre-hijo”, se puede introducir el pancreatoscopio en el interior del conducto pancreático. Solo disponible en centros muy especializados.

En el algoritmo diagnóstico (Tabla 2.) la importancia de las pruebas funcionales ha disminuido en las últimas décadas. Con ecotomografía abdominal se puede detectar o sospechar alteraciones compatibles con PC en >70% de las formas avanzadas y moderadas, mientras un páncreas evaluado en toda su extensión completa como normal descarta razonablemente la probabilidad de PC. Si la sospecha clínica persiste en una minoría de los pacientes, se puede considerar la realización de algunas pruebas funcionales – en primer lugar elastasa fecal, eventualmente en combinación con otra prueba disponible – y/o repetir la ecotomografía abdominal en 3-6 meses. Una vez el diagnóstico de PC establecido, es de importancia la etapificación de la enfermedad, caracterización más exacta de insuficiencia exo- y endocrina, como de las alteraciones morfológicas de los conductos y la detección de eventuales complicaciones locales.

TRATAMIENTO : Al no conocer la etiología, el tratamiento es sintomático. La abstinencia total de alcohol no previene la progresión de la enfermedad, pero disminuye dramáticamente las complicaciones y mejora la calidad de vida y el pronóstico.

1. Dolor: Inicialmente se usan analgésicos y/o espasmolíticos convencionales, con o sin enzimas pancreáticas en dosis alta. El dolor incontrolable, intratable es la indicación más frecuente de intervenciones invasivas, en primer lugar quirúrgicas (descompresión o resección). El tratamiento endoscópico (esfínterotomía pancreática, extracción de cálculos, prótesis) solo se justifica en presencia de lesiones ductales avanzadas, si existe una estenosis dominante del conducto Wirsung; o con pseudoquistes crónicos. El bloqueo quirúrgico o percutáneo del plexo celiaco puede asegurar una analgesia

durante 3 a 6 meses. El efecto analgésico de tratamiento con alta dosis de enzimas pancreáticas es algo discutido, pero prácticamente exento de efectos colaterales.

2. Insuficiencia exocrina: Se manifiesta la esteatorrea después de pérdida de 90% de la secreción pancreática. El objetivo del tratamiento no es la normalización de la pérdida de grasa, sino la recuperación de un estado nutricional normal del paciente. Esto se obtiene casi sin excepción gracias a las microsfers enterosolventes de enzimas pancreáticas con alto contenido de lipasa, tomadas **juntas** con todas las ingestas orales de alimentos. Se asocian frecuentemente con antagonistas de receptores H_2 o con inhibidores de la bomba de protón.

3. Diabetes melitus: La insuficiencia endocrina manifiesta generalmente un síntoma tardío de la PC, precedido por la aparición de la insuficiencia exocrina. Sin embargo, trastornos de la tolerancia a glucosa ya se observan precozmente, y la diabetes es parte de la enfermedad avanzada. Los hipoglicemizantes orales son poco eficientes en su tratamiento, siendo la causa la destrucción progresiva de los islotes. Una vez se manifiesta la diabetes, en la gran mayoría debe usarse insulina. Sin embargo, no hay disminución de la sensibilidad periférica de las células a la insulina, y si, hay disminución simultánea de la producción de glucagon. Por consiguiente, estos pacientes tienen tendencia a hipoglicemia y requieren dosis más baja de insulina. Las complicaciones vasculares de la diabetes ocurren en función de la duración de la diabetes y no de la edad de paciente, ni de la duración de PC. La neuropatía es aun más frecuente, sumando el efecto tóxico de alcohol con la diabetes.

PC Y OTRAS ENFERMEDADES PANCREATICAS:

PA: La PC a menudo evoluciona con brotes agudos, clínicamente idénticos con PA de otra etiología. Por otra parte, la recuperación completa es de regla en la inmensa mayoría de PA, sobre todo de etiología biliar. Sin embargo, resultados recientes (genética, histopatología) apoyan nuevamente la teoría antigua: la PC – por lo menos en ciertos casos - sería la consecuencia de brotes recurrentes de PA (secuencia

necrosis-fibrosis). El seguimiento regular de los pacientes con PA alcohólica, idiopática o recurrente puede permitir diagnóstico más precoz de la PC.

Cáncer de páncreas: La PC aumenta 2-3 veces el riesgo de desarrollar cáncer pancreático. Sin embargo, la PC como factor de riesgo es responsable solo por una ínfima minoría de cáncer pancreático. Una excepción: la pancreatitis hereditaria con una probabilidad de aproximadamente 40% de una transformación maligna. Por el otro lado, el cáncer ductal de páncreas produce una pancreatitis obstructiva, que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad maligna.

PRONOSTICO: La PC no es una enfermedad fatal. Sin embargo, la esperanza de vida es inferior a una población normal, debido a sus complicaciones, intervenciones endoscópicas y quirúrgicas y enfermedades asociadas. Por otra parte, evitando los tóxicos conocidos (¡alcohol!), el tratamiento adecuado de insuficiencia exocrina y endocrina, métodos menos invasivos para la terapia de complicaciones locales, permiten una calidad de vida más cercana a lo normal.

Tabla 1. Métodos diagnósticos de pancreatitis crónica.

I. FUNCIONAL

a. Con sondeo duodenal

1. Prueba de secretina-colecistoquinina
2. Test de Lundh

b. Sin sondeo duodenal

1. Enzimas en deposiciones
 - Quimotripsina
 - Elastasa **
2. medición indirecta de función enzimática
 - amilolítica - almidon
 - lipolítica - Pancreolauryl
 - esteatocrito, pérdida de grasa (van de Kamer)**
 - proteolítica - PABA (bentiromida)

II. MORFOLOGICO

a. Sonografía

1. ecotomografía abdominal
2. endosonografía

b. Diagnóstico radiológico

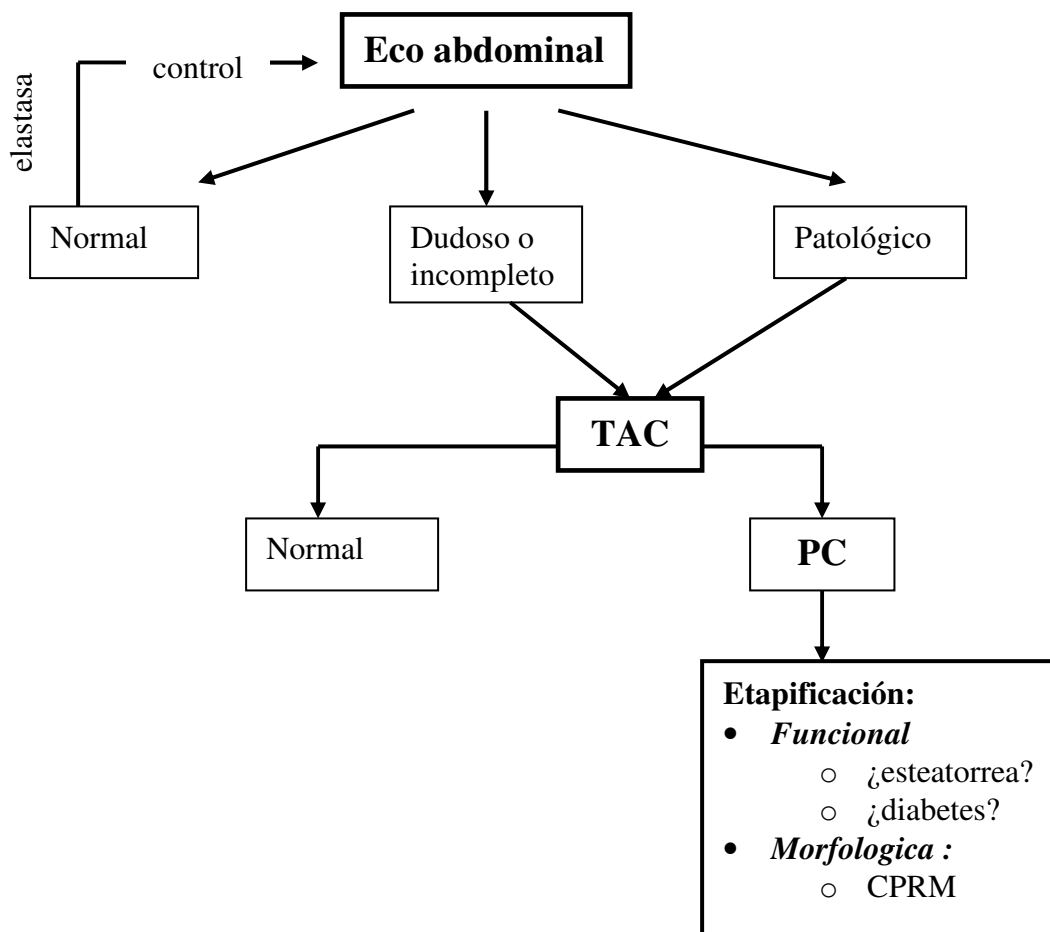
1. Rx simple (3 protecciones)
2. TAC
3. Resonancia nuclear magnética (RM)
4. Colangio-pancreato-resonancia (CPRM)
5. *(Pancreatoscopia virtual por TAC o RM)**

c. Diagnóstico endoscópico

1. CPRE (Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica)
2. *Pancreatoscopia**

(Nota: - * la accesibilidad de métodos esta muy limitada, excepcional,
- ** métodos funcionales utilizados en Chile)

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha clínica de PC



BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA:

1. Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120 : 682-707.
2. Sarles H, Cros RC, Bidart JM: A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979; 19: 110-125
3. Lankisch PG: Chronic pancreatitis *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:502–507
4. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Watanabe S: Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): Comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14: 1218-1221
5. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA et al: Accuracy of Endoscopic Ultrasonography and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. A Prospective Comparison Study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:88–93
6. Cooperman AM: Surgery and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2001; 81:431-55.
7. Heyries L, Sahel J: Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6127-6133
8. Ammann RW, Muellhaupt B: The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116 :1132-40
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al: Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 :1467-71
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7