

## JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA APLICADA

# Pancreatitis crónica

Xavier Molero Richard

Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### RESUMEN

La pancreatitis crónica es una enfermedad multifactorial. Las mutaciones en el gen de la quimotripsina C pueden favorecer el desarrollo de pancreatitis crónica. El hábito de fumar es un importante factor asociado al desarrollo y evolución de la pancreatitis crónica. Es necesario categorizar los signos identificados en la ecoendoscopia a la hora de diagnosticar una pancreatitis crónica, ya que no todos tienen el mismo valor diagnóstico. La pancreatitis autoinmunitaria tiene manifestaciones clínicas más variadas que las descritas inicialmente y varían según la población estudiada. Los criterios utilizados para el diagnóstico de la pancreatitis autoinmunitaria no son del todo precisos y su tratamiento puede requerir del uso de inmunomoduladores. El tratamiento con antioxidantes tiene efectos beneficiosos a largo plazo en pacientes con pancreatitis crónica. Algunas manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome del intestino irritable pueden tener su origen en una insuficiencia pancreática no identificada. Un estudio con cápsula endoscópica muestra que la fibrosis quística presenta signos de enteropatía en el intestino delgado.

**Palabras clave:** *Pancreatitis crónica. Pancreatitis autoinmunitaria. Ecoendoscopia. Antioxidantes. Fibrosis quística.*

### ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a multifactorial disease. Mutations in the chymotrypsin C gene may encourage the development of chronic pancreatitis. Smoking is an important factor in the development and progression of chronic pancreatitis. The signs identified in endoscopic ultrasound should be categorized when diagnosing chronic pancreatitis, since not all have the same diagnostic value. The clinical manifestations of autoimmune pancreatitis are more varied than initially described and depend on the population studied. The criteria used for the diagnosis of autoimmune pancreatitis have not been

well defined and treatment may require the use of immunomodulators. Antioxidant therapy has beneficial effects in the long term in patients with chronic pancreatitis. Some clinical manifestations found in patients with irritable bowel syndrome may be caused by unidentified pancreatic insufficiency. Capsule endoscopy shows that cystic fibrosis presents signs of small bowel enteropathy.

**Key words:** *Chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, endoscopic ultrasound, antioxidants, cystic fibrosis.*

### INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la pancreatología clínica, la Semana de Enfermedades Digestivas de las sociedades americanas AGA, AASLD, ASGE y SSAT (Digestive Disease Week-DDW) de 2008 ha significado un refuerzo de algunos conceptos ya apuntados en otras reuniones previas. Así, la idea que la pancreatitis crónica es una enfermedad multifactorial gana seguidores, y en este punto el hábito tabáquico se consolida como un importante factor asociado al desarrollo y evolución de la pancreatitis crónica. Queda también claro que no todos los signos identificados en la ecoendoscopia tienen un valor similar a la hora de diagnosticar una pancreatitis crónica y que es necesario categorizarlos. Se confirmó la sospecha de que la pancreatitis autoinmunitaria tiene manifestaciones clínicas más variadas que las descritas inicialmente y que varían según la población estudiada, los criterios utilizados para el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria no son del todo precisos y su tratamiento puede requerir del uso de inmunomoduladores. Un grupo independiente de investigadores presentó nuevos datos sobre efectos beneficiosos de los antioxidantes en la evolución de pacientes con pancreatitis crónica. Otras novedades presentadas este año son la descripción de mutaciones en el gen de la quimotripsina C que pueden favorecer el desarrollo de pancreatitis crónica y que algunas manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome del intestino irritable pueden tener su origen en una insuficiencia pancreática no identificada. También se presentaron estudios sobre fibro-

Correspondencia: Dr. X. Molero Richard.  
Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona, España.  
Correo electrónico: xmolero@ir.vhebron.net

sis quística que analizaban aspectos sobre su diagnóstico, afección intestinal inadvertida y consensos sobre la definición de el síndrome de obstrucción intestinal distal.

## PRESENTACIONES SOBRE ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de una pancreatitis crónica pueden tener un origen diverso. La tabla TIGAR-O (tabla I) enumera los factores que se sospecha están asociados a pancreatitis crónica, pero no hace referencia a la importancia relativa de cada factor. En estos últimos años hemos asistido a un descenso gradual de la «popularidad» del alcohol como factor etiológico en favor del hábito tabáquico, que se consolida en la lista de factores importantes que condicionan tanto el inicio como la progresión de la enfermedad<sup>1</sup>.

Dos de los trabajos presentados en esta categoría proceden del estudio denominado NAPS2, que agrupa 20 centros de Estados Unidos, para confeccionar una base de datos con 540 pacientes con pancreatitis crónica y 695 controles. En el primer trabajo se utiliza la tabla TIGAR-O para distribuir una encuesta entre pacientes y médicos con el objetivo de identificar posibles factores de riesgo<sup>2</sup>. Sólo el 25% de los pacientes indicaron que bebían más de 60 g de alcohol al día (un porcentaje de alcoholólicos sensiblemente inferior al indicado en series «históricas»), y el 96% de éstos fumaba. En los pacientes que bebían menos de 60 g diarios, sus médicos pudieron identificar otros factores de riesgo (2, 3 o 4) con mucha más frecuencia. En el segundo estudio se distribuyó a los pacientes y los controles según su grado de enolismo y según hubieran

fumado o no<sup>3</sup>. Un 37% de los pacientes con pancreatitis crónica bebía alcohol (más o menos de 60 g/día), comparado con un 17% de los controles. Un 72% de los pacientes fumaban o habían fumado, mientras que sólo fumaba el 50% de los controles. Se comprobó que a mayor enolismo, mayor tabaquismo. El análisis estadístico de regresión logística indicaba que ambos factores están asociados al desarrollo de pancreatitis crónica de forma independiente.

En esta misma línea, el grupo español de Santiago de Compostela<sup>4</sup> presentó un trabajo realizado en 120 pacientes con pancreatitis crónica, de los que el 47,5% bebía y fumaba, el 20,8% sólo bebía y el 17,5% sólo fumaba. Se pudo calcular que el hábito de fumar estaba asociado a un riesgo elevado de presentar insuficiencia pancreática exocrina en el momento del diagnóstico.

En cuanto a otros posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de pancreatitis crónica, en el DDW 2008 se presentaron los datos de un estudio –ahora ya publicado<sup>5</sup>– en el que se identificaron mutaciones en el gen de la quimotripsina C que confieren una disminución de la actividad de esta enzima (que habitualmente degrada todas las isoformas de tripsina). Se estudió a 1.320 pacientes y 3.320 controles. En el 4,7% de los pacientes se identificaron alteraciones en ese gen (así como en el 14,1% de los pacientes de India con pancreatitis crónica tropical), mientras que sólo el 1,2% de los controles presentaban alteraciones. Dos de estas mutaciones (p.R254W y p.K247\_R254del) se presentaban en el 3,3% de los pacientes con pancreatitis idiopática o hereditaria y sólo en el 0,7% de los controles sanos. Este estudio amplía la lista de genes (*PRSS1*, *PRSS2*, *CFTR*, *SPINK-1*) cuya disfunción puede estar relacionada con el desarrollo de pancreatitis crónica (tabla I).

TABLA I. Factores de riesgo asociados a pancreatitis crónica: TIGAR-O (versión 1.0)

Tóxicos	Alcohol Tabaco Hipercalcemia Hiperlipidemia (?) Insuficiencia renal crónica Fármacos (¿fenacetina?) Tóxicos (veneno de escorpión)
Idiopático	Inicio precoz Inicio tardío Tropical Otros
Genéticos	<i>PRSS1</i> , <i>PRSS2</i> <i>SPINK-1</i> <i>CFTR</i> Otros
Autoinmunitarios	Aislado Combinado (síndrome Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, carcinoma biliopancreático, colangitis esclerosante primaria)
Recurrente y grave	Pancreatitis aguda posnecrótica Pancreatitis aguda recurrente Isquemia
Obstructiva	Tras exposición a radiación Páncreas divisum Disfunción del esfínter de Oddi Obstrucción ductal Lesiones postraumáticas Lesiones periampulares

## PRESENTACIONES SOBRE DIAGNÓSTICO DE PANCREATITIS CRÓNICA

El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa en una clínica compatible y unas alteraciones morfológicas características demostrables mediante técnicas de imagen. Las alteraciones morfológicas pueden no objetivarse o ser de dudosa interpretación, por lo que a veces también se necesita demostrar alteraciones funcionales que apoyen el diagnóstico. Se han formulado criterios diagnósticos para confirmar o descartar la pancreatitis crónica mediante el uso de tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y ecoendoscopia (EUS)<sup>6-8</sup>.

La ecoendoscopia puede identificar lesiones que otras técnicas de imagen no pueden. Por ello, un grupo de ecoendoscopistas expertos elaboraron una lista de anomalías que no se observaban en individuos normales (tabla II)<sup>7</sup>. Se aceptó que hallar más de tres anomalías respalda el diagnóstico de pancreatitis crónica con sensibilidad y especificidad elevadas (> 80%) cuando estos hallazgos se comparaban con los datos histológicos. La idea era que cuantos más criterios ecoendoscópicos se identificaran,

**TABLA II. Criterios endosonográficos para el diagnóstico de pancreatitis crónica (previos a Rosemont)**

Cambios parenquimatosos	Áreas focales hiperecogénicas Acentuación de la arquitectura lobar con bordes irregulares Estrías Calcificaciones parenquimatosas Quistes
Cambios ductales	Aumento de ecogenicidad de la pared ductal Dilatación general o segmentaria Irregularidad de la luz Visualización de los conductos secundarios Cálculos intraductales Estenosis ductal con dilatación distal

Si sólo se identifican dos criterios, la posibilidad de una pancreatitis crónica es remota. Si el número de criterios es > 5, la concordancia con otras pruebas de imagen en el diagnóstico de pancreatitis crónica es del 80%.

mayor es la probabilidad de establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica con certeza. Sin embargo, pronto se vio que no todas las anomalías tienen el mismo valor predictivo. Con el fin de establecer una serie de criterios que tuvieran en cuenta su valor predictivo individual, se desarrolló una conferencia de consenso en Rosemont, Illinois, en abril de 2007<sup>9</sup>. Cinco ecoendoscopistas expertos realizaron una revisión sistemática de la literatura y formularon una serie de afirmaciones y preguntas que presentaron a 45 expertos internacionales, que a su vez expresaron su opinión de forma anónima. El resultado de las concordancias y discordancias fue presentado ante los autores de los artículos más relevantes en la materia publicados entre 1993 y 2007 que asistieron a la conferencia. El 67% de los asistentes prefirieron estructurar los hallazgos ecoendoscópicos en categorías mayores y menores. Los resultados se muestran en la tabla III. En esta nueva clasificación se da más relevancia a la presencia de cálculos en el conducto principal, focos hiperecogénicos con sombra posterior y lobularidad de todo el páncreas.

En la DDW 2008 se presentó una serie de estudios basados ya en los «criterios de Rosemont». En uno de ellos<sup>10</sup> se pudo comprobar que la concordancia entre observadores empleando ecoendoscopios lineales o radiales era muy alta para la identificación de quistes (100%), litiasis (98%), focos hiperecogénicos (96%), lobularidad, ducto dilatado o estrías (94%) o irregularidad del conducto principal (84%). Los estudios que hasta ahora se han realizado utilizando la ecoendoscopia como herramienta diagnóstica deberían reevaluarse en función de los nuevos criterios de Rosemont.

Ya hemos comentado que en la pancreatitis crónica las alteraciones morfológicas pueden no objetivarse y que a veces se precisa de un análisis funcional de la glándula para sospechar un diagnóstico de pancreatitis crónica. En esta realidad se basó la realización del estudio presentado por Leeds et al<sup>11</sup>. Se recogió muestras de heces de 314 pacientes diagnosticados de síndrome de intestino irritable, con predominio de diarrea según los criterios de Roma II, y 50 individuos sanos para determinar la elastasa fecal. A los individuos que presentaron unas cifras de elastasa fecal < 100 µg/g (se considera insuficiencia pancreática cifras

**TABLA III. Criterios endosonográficos de Rosemont para el diagnóstico de pancreatitis crónica**

Criterios mayores	A1. Focos hiperecoicos parenquimatosos con sombra acústica posterior A2. Cálculos en el conducto principal B. Lobularidad difusa del páncreas
Criterios menores	1. Quistes 2. Conducto principal dilatado (> 3,5 mm) 3. Contorno del conducto principal irregular 4. Conductos secundarios dilatados (> 1 mm) 5. Pared del conducto principal hiperecoica 6. Estrías 7. Focos hiperecoicos sin sombra posterior 8. Lobularidad focal

El diagnóstico de pancreatitis crónica es muy probable cuando se identifican los dos criterios mayores A, o un criterio mayor A y el criterio mayor B, o un criterio mayor A y tres o más criterios menores.

Son indicio de pancreatitis crónica: un criterio mayor A y menos de tres criterios menores, o el criterio mayor B y más de tres criterios menores, o más de cinco criterios menores.

El diagnóstico de pancreatitis crónica es indeterminado con más de dos criterios menores pero menos de cinco, o el criterio mayor B y menos de tres criterios menores.

El páncreas es normal cuando hay menos de dos criterios menores.

< 200 µg/g), se les administró suplementos enzimáticos. El 6,1% de los pacientes, pero ninguno de los controles sanos, tenían valores de elastasa fecal < 100 µg/g (que habrían sido el 12,2% si se hubieran considerado valores de elastasa < 200 µg/g). El tratamiento con enzimas pancreáticas mejoró claramente los síntomas en 18 de los 19 pacientes tratados, que pasaron de 6 a 1,5 deposiciones/día. Los síntomas no mejoraron en pacientes con elastasa fecal normal. En 4 de los 19 pacientes se descubrieron en pruebas de imagen anormalidades del páncreas compatibles con pancreatitis crónica. Las conclusiones de ese estudio van más allá del ámbito en que se ha presentado e indican que una afección funcional u orgánica del páncreas puede estar detrás de síntomas atribuidos a otras enfermedades, como el síndrome del intestino irritable o la dispepsia funcional.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PANCREATITIS CRÓNICA Y CÁNCER DE PÁNCREAS

El diagnóstico diferencial prequirúrgico entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas puede ser complicado. Safioti et al<sup>12</sup> diseñaron un estudio empleando elastografía ecoendoscópica en el que analizaron las señales de video captadas mediante esta técnica y las procesaron para diferenciar las lesiones benignas de las malignas. Según su algoritmo de trabajo, esta técnica presentó una sensibilidad del 91,4% y una especificidad del 87,9%. Los valores predictivos positivos y los negativos fueron del 88,9 y el 90,6%. Los autores concluyen que la elastografía ecoendoscópica merece ser investigada en profundidad para poder establecer un buen diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer.

El estudio de Lee et al<sup>13</sup> evaluó el uso de FDG-PET en el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria. En el 86% de

una serie de 14 pacientes, la PET demostró una intensa captación en el páncreas que podía ser difusa o focal, y en 8 de estos pacientes había captación anormal extrapancreática en las glándulas salivales, el retroperitoneo, el tiroides, los ganglios linfáticos, los riñones o la vía biliar. Por comparación, en 123 pacientes con cáncer de páncreas la PET mostró una captación focal intensa en 121 casos. Las metástasis con captación por PET se localizaban en el hígado (41 casos), el peritoneo, los pulmones, los huesos o el tiroides. Ningún paciente con cáncer de páncreas presentó captación por PET en las glándulas salivales, la vía biliar, los riñones o el retroperitoneo.

### ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS SOBRE PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA

La pancreatitis autoinmunitaria es una entidad que plantea unos retos diagnósticos y terapéuticos notables. Se acepta que se presenta en forma de brotes inflamatorios, ocasionalmente con masa indolora en la cabeza del páncreas. El conducto pancreático suele presentar afilamiento irregular, el páncreas suele estar difusamente edematoso y la histología acostumbra presentar infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis de predominio periductal. Abundantes células plasmáticas IgG4 positivas suelen infiltrar el tejido, y las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas o de IgG4 están elevadas en muchos pacientes. Otros órganos pueden estar afectados, como es el caso de la papila, el duodeno, el píloro y el antró, el colédoco, la vesícula biliar, el hígado, el esófago, las glándulas salivales y el retroperitoneo. El tratamiento con corticoides induce una respuesta favorable<sup>14</sup>. Actualmente se debaten los criterios diagnósticos y las pautas terapéuticas<sup>15,16</sup>. En nuestro medio es una entidad que ha sido poco estudiada<sup>17</sup>.

No hay criterios diagnósticos unificados, pero los más utilizados son los de la Sociedad Japonesa de Páncreas y los de la Clínica Mayo (HISORt)<sup>18,19</sup>. Aun así, la aplicación de criterios para el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria presenta claras deficiencias, posiblemente incrementadas por las diferentes características de las poblaciones estudiadas. Por dicho motivo la Sociedad Japonesa de Páncreas (Japan Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas) volvió a revisar sus criterios diagnósticos en 2006<sup>20</sup>. En ellos se requería la presencia de una irregularidad ductal difusa o segmentaria y un aumento localizado o segmentario del páncreas junto con uno de los siguientes: aumento de gammaglobulinas, IgG o IgG4, autoanticuerpos, fibrosis interlobular e infiltración prominente de linfocitos y células plasmáticas en regiones periductales. Para ver si estos criterios eran aplicables a población de Estados Unidos, Giday et al<sup>21</sup> presentaron un trabajo en el que aplicaron estos criterios a una población bien establecida de pacientes con pancreatitis autoinmunitaria del Johns Hopkins Hospital. Sólo se halló elevación de IgG4 en el 41% de los pacientes, mientras que se identificaron estenosis en las vías biliares en el 87%. En conjunto, sólo el 44% de los pacientes habrían sido diagnosticados de

pancreatitis autoinmunitaria aplicando los nuevos criterios de la sociedad japonesa.

En este mismo sentido, un grupo de Nueva York presentó sus datos sobre 12 pacientes con pancreatitis autoinmunitaria<sup>22</sup> resaltando las diferencias con la población japonesa: 5 pacientes tenían menos de 40 años y en 10 aparecieron brotes de pancreatitis aguda grave o recurrente. Sólo el 33% tenía IgG4 elevada, pero otros 2 tenían IgG1 o IgG3 elevadas; 9 pacientes tenían enfermedades inmunitarias concomitantes. Todos los pacientes mejoraron con corticoides de forma espectacular, en especial en su dolor pancreático.

La afección biliar hepática o extrahepática es muy prevalente en la pancreatitis autoinmunitaria y responde bien a tratamiento con corticoides, mientras que la respuesta en la colangitis esclerosante primaria (CSP) no es tan satisfactoria y puede requerir trasplante hepático. Diferenciar estas dos entidades puede ser complicado. Este es el objetivo del estudio de Kamisawa et al<sup>23</sup>. Pudieron reclutar a 43 pacientes con pancreatitis autoinmunitaria y afección de la vía biliar y tan sólo 4 con CSP. Dos de estos últimos tenían colitis ulcerosa y ninguno presentó estenosis segmentaria del colédoco extrahepático. La pancreatografía fue siempre normal, así como la IgG4 sérica. Por otro lado, 34 pacientes con pancreatitis autoinmunitaria (el 79%) tenían estenosis del colédoco, y en todos ellos el colédoco distal estaba afectado, así como el conducto pancreático, que presentaba estenosis irregulares. En esta serie japonesa, la IgG4 estaba elevada en el 86% de casos.

### CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se acepta que la pancreatitis crónica es una enfermedad fibroinflamatoria progresiva que en su evolución puede ocasionar brotes de pancreatitis aguda, dolor abdominal y un buen número de complicaciones. En último término desaparece la mayor parte del tejido noble de la glándula, lo que se traduce en insuficiencia exocrina y endocrina. La pancreatitis crónica se considera una enfermedad preneoplásica. En pacientes con pancreatitis hereditaria se postula que la continuo curso de procesos fibroinflamatorios desde la infancia-juventud pondría a estos pacientes en riesgo elevado de contraer cáncer de páncreas<sup>24</sup>. Ante estos datos, se inició un estudio sobre 200 pacientes con pancreatitis hereditaria (el 68% con mutaciones en PRSS1) para ver si su esperanza de vida estaba reducida<sup>25</sup>. El estudio concluyó que, a pesar de tener mayor riesgo de cáncer de páncreas, estos pacientes no tienen un exceso de mortalidad en total en comparación con la población general.

Se cree que la pancreatitis autoinmunitaria es poco frecuente en Europa. Para caracterizar la clínica y la evolución de estos pacientes, se revisaron en Verona los datos de 81 casos diagnosticados por histología, enfermedades autoinmunitarias concomitantes o hallazgos radiológicos, y se los comparó con una serie de 160 pacientes con pancreatitis crónica no autoinmunitaria<sup>26</sup>. La edad al comienzo de los síntomas fue de  $44,4 \pm 15,4$  años, semejante a la

edad de comienzo de los pacientes con pancreatitis no autoinmunitarias. Estos últimos fumaban y bebían alcohol con más frecuencia. El 51% de los casos de pancreatitis autoinmunitaria tenían otras enfermedades autoinmunitarias. En caso de ser operados, los pacientes con pancreatitis autoinmunitaria tuvieron mayor tendencia a la esteatorrea, pero no a la diabetes. Estos datos difieren de los presentados en las series japonesas y se asemejan a las series americanas.

## FIBROSIS QUÍSTICA

Las disfunciones de la proteína de membrana CFTR (normalmente secundarias a mutaciones en el gen que la codifica) pueden llevar al desarrollo de fibrosis quística clásica o a formas atípicas de la enfermedad en las que el páncreas y otros órganos pueden estar afectados en grados variables. Ante una clínica compatible, el diagnóstico se establece mediante la demostración de disfunción de esta proteína o mutaciones graves en ambos alelos. La disfunción de CFTR se suele documentar mediante el test del sudor. Sin embargo, el test del sudor no siempre es suficientemente sensible, así que se han buscado otras alternativas diagnósticas, como el análisis de la diferencia de potencial transnasal, que es de utilidad sobre todo en formas atípicas de la enfermedad. Wilschanski et al<sup>27</sup> presentaron una forma de diagnóstico alternativo en pacientes con test del sudor normal (especialmente útil en niños, que suelen colaborar poco en la realización de pruebas transnasales), y que consistía en el análisis de la diferencia de potencial en biopsias rectales montadas en cámaras de Ussing y sometidas a estímulos de activación del canal de cloro. Estos estudios refuerzan el concepto de que la disfunción de CFTR afecta a otros epitelios distintos del respiratorio o del páncreas.

Expandiendo esta idea, Werlin et al<sup>28</sup> presentaron un estudio realizado en 30 pacientes con fibrosis quística entre 10 y 36 años de edad, a los que administraron una cápsula endoscópica. La mayoría de los pacientes presentaban diversos grados de afección en el intestino delgado, con áreas de edema, eritema, rotura de mucosas y ulceraciones francas. Además, la calprotectina fecal estaba marcadamente elevada. El estudio concluye que la afección del intestino delgado en pacientes con fibrosis quística suele pasar inadvertida y puede ser un factor adicional que contribuya a la mala absorción típica de estos pacientes.

Otro estudio presentó la aplicación de los resultados de una conferencia de consenso sobre terminología de las obstrucciones distales que ocurren en pacientes con fibrosis quística, para poder diferenciar claramente estreñimiento de síndrome del intestino distal obstruido (DIOS)<sup>29</sup>. Se acordó que DIOS se definía como una obstrucción fecal completa o incompleta, aguda y localizada en la región ileocecal, mientras que se definía como estreñimiento el impacto fecal gradual en todo el colon. Así definido, se calculó que DIOS tenía una prevalencia de 6,2 casos/1.000 pacientes/año. El 92% de los pacientes

que presentaron DIOS tenían insuficiencia pancreática, el 44% había tenido un ileo meconial al nacimiento, y el 82% tenía un genotipo grave.

## PRESENTACIONES ORIENTADAS AL TRATAMIENTO

El mejor tratamiento de la pancreatitis crónica suele ser la resolución del factor o los factores etiológicos. El paradigma de esta afirmación es el tratamiento de la pancreatitis autoinmunitaria con corticoides, que es capaz de eliminar o revertir signos y síntomas, como dolor, ictericia, diabetes y fibrosis. Sin embargo, no siempre es posible tratar el mecanismo causal de la enfermedad.

En la DDW 2008 se presentó un nuevo estudio que comunicaba buenos resultados del tratamiento con una combinación de antioxidantes (antox) a pacientes con pancreatitis crónica<sup>30</sup>. En concreto, se aplicaron dos cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ C-30 y QLQ PAN-28, que han sido validados para su uso en pacientes con pancreatitis crónica) a 24 pacientes consecutivos con pancreatitis crónica que tomaban antox y a otros 24 que no lo tomaban. El dolor abdominal era claramente menor en pacientes que tomaban antox, al igual que la sensación de distensión abdominal y el uso de analgésicos opiáceos. Las funciones sociales y emocionales, así como la percepción de salud, eran mucho mejores en los pacientes en tratamiento antioxidante. Evidentemente, los cuestionarios de calidad de vida eran mejores en los pacientes en tratamiento con antioxidantes. Este estudio (aún no publicado en su forma definitiva) se añade a los ya publicados y a los presentados en ediciones previas de la DDW por otros grupos de investigadores que apoyan el uso de antioxidantes a largo plazo en pacientes con pancreatitis crónica.

Un aspecto que a menudo recibe poca atención en el cuidado médico de pacientes con pancreatitis crónica es la identificación de posibles déficit nutricionales parciales que a la larga pueden comportar más enfermedad a estos pacientes. Duggan et al<sup>31</sup> analizaron déficit de vitamina D y osteopenia en pacientes con pancreatitis crónica. Se incluyó en el estudio a 29 pacientes. El 82% tenía cifras de vitamina D en plasma < 80 µmol y el 50%, < 50 µmol. Se practicaron 15 densitometrías óseas, y en el 67% de ellas se dictaminó una baja densidad ósea. Una deficiencia de vitamina E se detectó en el 25% de los pacientes. A pesar de todo esto, sólo un 15% de los pacientes tenía un índice de masa corporal bajo. Las conclusiones de ese estudio quedan reforzadas por las de otro grupo que analizó la frecuencia de osteopenia en pacientes remitidos a la práctica de una densitometría ósea<sup>32</sup>. Se computaron 25.786 densitometrías, de las cuales 157 se practicaron a pacientes con pancreatitis crónica. El 71% de estos pacientes tenían osteopenia.

El tratamiento de la pancreatitis autoinmunitaria se basa en la administración de corticoides, ya que la respuesta suele ser satisfactoria. Se recomienda iniciar el tratamiento con 30 mg de prednisolona/día durante 2 semanas y reducir gradualmente la dosis en intervalos de 5 mg cada 7-14 días

hasta llegar a la dosis de 15 mg/día. A partir de aquí se reduce la dosis más lentamente, a razón de 2,5-5 mg cada 2-8 semanas. A pesar de esta pauta, pueden aparecer recurrencias al suprimir el tratamiento o incluso mientras se administran dosis bajas de corticoides. La actitud a seguir ante esta eventualidad no está bien establecida. Sandanayake et al<sup>33</sup> presentaron los datos de una serie de pacientes que volvieron a tener síntomas tras cesar el tratamiento corticoideo o en la fase de reducción de corticoides. En 8 pacientes se inició una pauta de mantenimiento con 2 mg de azatioprina/kg/día que fue efectiva en todos los casos.

### NOTAS PARA RECORDAR

1. Las mutaciones en el gen de la quimotripsina C pueden favorecer el desarrollo de pancreatitis crónica.
2. El hábito de fumar es un importante factor asociado al desarrollo y evolución de la pancreatitis crónica.
3. Se han formulado unos nuevos criterios ecoendoscópicos para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica que categorizan el valor de los criterios anteriores.
4. La pancreatitis autoinmunitaria tiene manifestaciones clínicas más variadas que las descritas inicialmente y varían según la población estudiada.
5. Los criterios utilizados para el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria no son del todo precisos y su tratamiento puede requerir del uso de inmunomoduladores.
6. El tratamiento con antioxidantes tiene efectos beneficiosos a largo plazo en pacientes con pancreatitis crónica y mejora su calidad de vida.
7. Algunas manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome del intestino irritable pueden tener su origen en una insuficiencia pancreática no identificada.
8. La fibrosis quística presenta signos de enteropatía en el intestino delgado.

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Talamini G, Vaona B, Bassi C, Bovo P, Damoc T, Mastromarino M, et al. Alcohol intake, cigarette smoking, and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:314-7.
2. Yadav D, Banks PA, Slivka A, Whitcomb DC. Current profile of chronic pancreatitis (CP) in the USA: Is it a multifactorial disease? *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A228.
3. Yadav D, Barmada MM, Bishop MD, O'Connell MR, Whitcomb DC. Alcohol and smoking are independent predictors for chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A226.
4. Luaces M, Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Alvarez-Castro A, Lozano-Leon A, Dominguez-Munoz E. Onset and progression of chronic pancreatitis: it is not just alcohol, but tobacco. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A226.
5. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008;40:78-82.
6. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology.* 2004;4:28-41.
7. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallory S, Catalano MF, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:294-9.
8. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP J Pancreas.* 2004;5:1-7.
9. Hernandez LV, Sahai A, Brugge WR, Wiersema MJ, Catalano MF. Standardized weighed criteria for EUS features of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB96-7.
10. Catalano MF, Kaul V, Hernandez LV, Pezanoski JP, Guda NM, Ramasamy D, et al. Diagnosis of chronic pancreatitis (CP) by endoscopic ultrasound (EUS) –radial vs. linear endosonography (EUS). *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB208.
11. Leeds JS, Hopper AD, Morely S, Hurlstone DP, Sanders DS. The relationship between exocrine pancreatic hypofunction and patients fulfilling the ROME II criteria for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A223.
12. Saftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, Ghonea DI, Gorenescu M, Ciurea T, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB97.
13. Lee TY, Kim MH, Kim JY, Lee SS, Seo DW, Lee SK, et al. Clinical role of FDG-PET in autoimmune chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A223.
14. Kim K, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1605-16.
15. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2670-6.
16. Kwon S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus. *Pancreas.* 2007;34:279-86.
17. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005;54:703-9.
18. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41:626-31.
19. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-6.
20. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41:626-31.
21. Giday SA, Buscaglia JM, Krishnamurty DM, Chen T, Kalloo AN, Canto MI, et al. Autoimmune pancreatitis: application of current diagnostic criteria are suboptimal. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A226.
22. Kasmin F, Cooperman A, Cohen SA, Wayne M, Brown WH, Siegel JH. Seronegative autoimmune pancreatitis: a commonly missed diagnosis in US patients? *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A227.
23. Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Comparison between biliary lesions associated with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A225.
24. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:111-9.
25. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Jooste V, Bouvier AM, Apch A, Hammel P, et al. Mortality rate in patients with hereditary pancreatitis (HP) compared with the French general population. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A10.

26. Frulloni L, Scattolini C, Zamboni G, Manfredi S, Amadio A, Iorio F, et al. Long term follow-up of autoimmune pancreatitis in Italy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A225.
27. Wilschanski M, Yaakov Y, Stern G, Shoseyov D, Rivlin J, Bentur L, et al. Intestinal current measurement as a diagnostic procedure in cystic fibrosis in infants and young children. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A10.
28. Werlin S, Benuri-Silbiger I, Cohen L, Malka N, Kerem E, Aviram M, et al. Enteropathy. A new finding in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A142.
29. Houwen R, Van der Doef H, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) and constipation in cystic fibrosis: a multicenter study on the incidente, characteristics and treatment of DIOS. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A229.
31. Shah N, Sheen AJ, Siriwardena AK. Comparative study of quality of life in patients on long-term anti-oxidant (antox) therapy for painful chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A225.
31. Duggan S, Egan SM, Conlon KC. Vitamin D deficiency and low bone density are common in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A749.
32. Conwell D, Tignor AS, Repas K, Wu BU, Leboff M, Banks P. There is a high prevalence and association of osteopenia in chronic pancreatitis (CP) patients referred for Dexa Scan. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A223.
33. Sandanayake NS, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Azathioprine in the management of relapsing autoimmune pancreatitis/IgG4 sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A11.