



## VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

# Últimos avances en pancreatitis crónica

J. Enrique Domínguez-Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

### PALABRAS CLAVE

Ecografía endoscópica;  
Insuficiencia pancreática exocrina;  
Biopsia con aguja fina;  
Pancreatitis autoinmune;  
Tests genéticos;  
Tratamiento antioxidante;  
Elastografía;  
Pancreatoscopia

### KEYWORDS

Endoscopic ultrasound;  
Pancreatic exocrine insufficiency;  
Fine needle biopsy;  
Autoimmune pancreatitis;  
Genetic testing;  
Antioxidant therapy;  
Elastography;  
Peroral pancreatoscopy

**Resumen** Los avances más recientes con impacto en la práctica clínica de los pacientes con pancreatitis crónica se centran en la propia definición de la enfermedad, el diagnóstico etiológico de casos considerados como idiopáticos, la correlación morfofuncional en fases iniciales de la enfermedad, el tratamiento de la propia enfermedad y de sus manifestaciones clínicas, fundamentalmente el dolor, la valoración del impacto clínico de la insuficiencia pancreática exocrina, así como el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune. Se ha propuesto una nueva definición mecanística de la pancreatitis crónica. Un estudio genético tiene una mayor rentabilidad en los pacientes con pancreatitis recidivante idiopática. Se ha demostrado una elevada correlación entre el grado de fibrosis pancreática medida mediante elastografía y la secreción pancreática estimulada de bicarbonato. Nuevos datos abren una opción al tratamiento de la pancreatitis crónica con antioxidantes y simvastatina. La litotricia intraductal guiada por pancreatoscopia se presenta como una alternativa eficaz a la litotricia percutánea en pancreatitis crónica calcificante. Se ha demostrado que los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina presentan un elevado riesgo de episodios cardiovasculares. La biopsia por punción con aguja fina y los contrastes armónicos son de utilidad en el diagnóstico de pancreatitis autoinmune y en su diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Latest advances in chronic pancreatitis

**Abstract** This article summarizes some of the recent and clinically relevant advances in chronic pancreatitis. These advances mainly concern the definition of the disease, the etiological diagnosis of idiopathic disease, the correlation between fibrosis degree and pancreatic secretion in the early stages of chronic pancreatitis, the treatment of the disease and of pain, the clinical relevance of pancreatic exocrine insufficiency, and the diagnosis of autoimmune pancreatitis. A new mechanistic definition of chronic pancreatitis has been proposed. Genetic testing is mainly of help in patients with relapsing idiopathic pancreatitis. A significant correlation has been shown between the degree of pancreatic fibrosis as evaluated by elastography and pancreatic secretion of bicarbonate. New data supports the efficacy of antioxidants and simvastatin for the therapy of chronic

pancreatitis. The pancreatoscopy-guided intraductal lithotripsy is an effective alternative to extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with chronic calcifying pancreatitis. The presence of pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis is associated with a significant risk of cardiovascular events. Fine needle biopsy and contrast enhanced harmonic endoscopic ultrasonography are of help for the diagnosis of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis with pancreatic cancer.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Actualización en el concepto de pancreatitis crónica

Clásicamente, la pancreatitis crónica se ha definido como un proceso inflamatorio crónico del páncreas, que se caracteriza por la presencia de cambios morfológicos irreversibles y que cursa típicamente con dolor y/o pérdida permanente de la función pancreática exocrina y endocrina. Esta definición, basada en cambios morfológicos irreversibles, hace difícil el diagnóstico precoz de la enfermedad y excluye dentro del concepto de pancreatitis crónica la presencia de inflamación crónica sin fibrosis, atrofia, disfunción exocrina, endocrina o dolor.

Recientemente se ha propuesto una nueva definición mecanística, según la cual la pancreatitis crónica se define como un síndrome fibroinflamatorio patológico del páncreas en sujetos con factores de riesgo, ya sean genéticos, ambientales u otros, los cuales desarrollan respuestas patológicas persistentes a un daño parenquimatoso o estrés<sup>1</sup>. Obviamente se siguen aceptando las características comunes de la pancreatitis crónica establecida y avanzada, incluyendo atrofia pancreática, fibrosis, dolor, distorsión y estenosis ductales, calcificaciones, disfunción exocrina, disfunción endocrina y displasia. Según comentan los autores que la proponen<sup>1</sup>, esta definición reconoce la naturaleza compleja de la pancreatitis crónica, separa factores de riesgo de marcadores de actividad y de manifestaciones clínicas, morfológicas y funcionales, y permite un enfoque racional para un diagnóstico precoz, clasificación y pronóstico de la enfermedad.

Desde el punto de vista etiopatogénico, la pancreatitis crónica es un proceso multifactorial, en el que la presencia de uno o más factores de riesgo condiciona el desarrollo de la enfermedad. Entre estos factores se incluyen los tóxicos (alcohol y tabaco), metabólicos (hipercalcemia), genéticos (mutaciones en genes *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* y *CTCR*, entre otros), inmunológicos (pancreatitis autoinmune), inflamatorios (pancreatitis aguda recidivante) y obstructivos (cualquier proceso anatómico, inflamatorio o tumoral que condicione obstrucción del conducto pancreático a cualquier nivel)<sup>2</sup>. A medida que aumenta nuestro conocimiento etiopatogénico de la pancreatitis crónica y se extiende el empleo de métodos de imagen, como la ecografía endoscópica (USE), con una alta sensibilidad para la detección de cambios mínimos en el páncreas, mayor es la incidencia y prevalencia de la enfermedad y menor es el papel relativo que juega el alcohol en su desarrollo<sup>3-6</sup>.

El diagnóstico etiológico de la enfermedad en casos inicialmente considerados como idiopáticos, el tratamiento de la enfermedad, tanto farmacológico como endoscópico, y de sus manifestaciones clínicas, la relevancia clínica de la

insuficiencia pancreática exocrina (IPE), así como el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis autoinmune se sitúan entre los principales retos que se plantean en la práctica clínica habitual. En este sentido, diversos estudios presentados en el último congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) y del European Pancreatic Club (EPC) aportan información relevante. Entre ellos cabe destacar la presentación de nuevos datos epidemiológicos y del diagnóstico etiológico de la enfermedad, datos sobre la correlación morfofuncional en fases tempranas, el tratamiento de la propia enfermedad y del dolor, tanto endoscópico como mediante litotricia guiada por pancreatoscopia, y la relevancia clínica de la IPE. Por otra parte, la pancreatitis autoinmune, por sus especiales características etiopatogénicas y clínicas, merece una consideración aparte y, en este sentido, se han presentado nuevos datos que aportan luz al diagnóstico de la enfermedad.

## Nuevos datos sobre la epidemiología y el diagnóstico etiológico en pancreatitis crónica idiopática

La pancreatitis crónica se presenta frecuentemente en forma de pancreatitis recidivante, lo que conlleva que la enfermedad se asocia a una elevada probabilidad de hospitalizaciones. Existen pocos datos sobre las características que definen a esta población de pacientes con riesgo de recidivas frecuentes y sobre los factores asociados a estas. Durante el último congreso de la AGA, la denominada Digestive Disease Week (DDW), se presentó un estudio epidemiológico americano sobre una base de datos nacional que incluía más de 2 millones de ingresos por pancreatitis aguda durante 2 periodos diferentes, de 2002 a 2005 y de 2009 a 2012<sup>7</sup>. Este estudio demostró un incremento del 13,2% en la incidencia de pancreatitis aguda en el segundo período en comparación con el primero, y la causa principal de este incremento fue el mayor número de pacientes con reagudización de pancreatitis crónica. Estos pacientes representan probablemente un subgrupo de todos los que ingresan por pancreatitis aguda, con un alto riesgo de reingresos. Aunque estos pacientes tienen una menor mortalidad, el incremento en su tasa de hospitalizaciones hace que requieran una atención especial. Etiológicamente, estos pacientes se asocian de manera significativa al hábito tabáquico y consumo de alcohol, por lo que las medidas encaminadas a conseguir la abstinencia de estos tóxicos puede ser una estrategia adecuada para evitar hospitalizaciones por recidiva<sup>7</sup>.

Uno de los mayores retos en la evaluación clínica de los pacientes con pancreatitis crónica lo constituye el diagnóstico etiológico una vez descartadas las causas más frecuen-

tes, básicamente consumo de alcohol y tabaco. En este sentido, no existen guías clínicas claras que indiquen a qué pacientes con pancreatitis crónica considerada inicialmente como idiopática merece la pena realizarles estudio genético. Los criterios empleados habitualmente en la práctica clínica son muy amplios e inespecíficos e incluyen a pacientes con pancreatitis aguda recidivante idiopática, con o sin evidencia de pancreatitis crónica, pancreatitis crónica idiopática sin historia de pancreatitis recidivante y pancreatitis aguda idiopática en un paciente de edad inferior a los 35 años y con historia familiar de pancreatitis. En un reciente estudio presentado en la última DDW se analizó un total de 1.109 pacientes, de los que en 127 se había realizado estudio genético (PRSS1, SPINK1, CFTR y CTCTR)<sup>8</sup>. Se identificaron 66 mutaciones genéticas en 45 pacientes. Este estudio demuestra que solo en pacientes con pancreatitis aguda recidivante idiopática, con o sin pancreatitis crónica, el análisis de mutaciones genéticas tiene una eficacia diagnóstica adecuada (47%; *odds ratio* [OR]: 4,66; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,48-14,73; *p* = 0,009). Sin embargo, solo el 13% de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática sin historia de pancreatitis recidivante presentó alguna mutación genética (OR: 1,84; IC del 95%, 0,38-8,93; *p* = 0,45)<sup>8</sup>. Estos resultados podrían tener impacto en guías clínicas futuras sobre las indicaciones de estudio genético en pacientes con pancreatitis idiopática.

### Correlación morfofuncional en fases tempranas de pancreatitis crónica

La USE, en la actualidad se considera el método de elección para el diagnóstico de pancreatitis crónica temprana. Un páncreas ecoendoscópicamente normal o con la presencia de solo 1 o 2 criterios compatibles con pancreatitis crónica permite excluir la presencia de la enfermedad<sup>9</sup>. Por el contrario, la presencia de 5 o más criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica permite establecer el diagnóstico de esta. Sin embargo, la variabilidad interobservador y la inespecificidad de algunos hallazgos ecoendoscópicos hacen que la eficacia de esta técnica para el diagnóstico temprano de la enfermedad, cuando solo son evidentes datos indeterminados de esta (3-4 criterios ecoendoscópicos), sea limitada<sup>9</sup>. El desarrollo de la elastografía guiada por USE ha supuesto un avance importante no solo en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, sino también en la cuantificación del grado de fibrosis pancreática en el contexto de pancreatitis crónica<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista funcional, la cuantificación del bicarbonato secretado por el páncreas tras estimulación con secretina intravenosa, en el llamado test endoscópico de función pancreática, es un método que se ha mostrado altamente sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica en fases iniciales<sup>11</sup>.

Existe una elevada correlación entre las alteraciones morfológicas pancreáticas visibles en métodos de imagen y las alteraciones funcionales en fases avanzadas de la enfermedad. De esta forma, la probabilidad de IPE aumenta a medida que aumenta la gravedad de los daños parenquimatosos y ductales<sup>12</sup>. Esta correlación no se ha podido demostrar en fases iniciales de la enfermedad, en parte probable-

mente por la baja sensibilidad de los métodos de imagen (tomografía computarizada abdominal, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE]) en comparación con los métodos funcionales (test de secretina-pancreozimina) empleados con este fin en la mayoría de los estudios. El desarrollo de la USE, mucho más sensible en la evaluación de alteraciones iniciales de la pancreatitis crónica que los métodos de imagen citados anteriormente y, sobre todo, de la posibilidad de cuantificar el grado de fibrosis mediante elastografía, supone un cambio relevante en este tema. En el último congreso del EPC se presentó un estudio en el que se evaluó la correlación entre el grado de fibrosis pancreática evaluado mediante elastografía y las alteraciones funcionales evidenciadas mediante la cuantificación de la secreción de bicarbonato en el test endoscópico de función pancreática en pacientes con datos iniciales de pancreatitis crónica (3-4 criterios ecoendoscópicos)<sup>13</sup>. Este estudio demuestra la existencia de una elevada correlación entre el coeficiente de elasticidad (*strain ratio*) y la secreción de bicarbonato (*r* = 0,768; *p* < 0,0001), lo que apoya el empleo de la elastografía guiada por ecoendoscopia en el diagnóstico temprano de la pancreatitis crónica.

### Avances en el tratamiento de la pancreatitis crónica

En la actualidad, no existe un tratamiento específico para la pancreatitis crónica dirigido a las alteraciones histológicas de la enfermedad, es decir, que frene o revierta tanto el infiltrado inflamatorio como el proceso de fibrogénesis pancreática. El tratamiento de la pancreatitis crónica se ha basado, por ello, en la abstinencia de alcohol y, más recientemente, de tabaco, el tratamiento del dolor y el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, incluyendo las complicaciones locales, la IPE y la diabetes mellitus. La ausencia de claras consecuencias terapéuticas ha minimizado también el interés por el diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que el tratamiento se dirige a complicaciones y manifestaciones habitualmente tardías de esta.

En la última DDW se han presentado 2 estudios que abren una nueva vía de investigación clínica que puede cambiar el escenario clínico de esta enfermedad. El primero de ellos evalúa, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el efecto del tratamiento antioxidante sobre marcadores de fibrosis e inflamación, además de sobre la función exocrina y endocrina, el dolor, el estado nutricional y la calidad de vida de pacientes con pancreatitis crónica<sup>14</sup>. Este estudio demostró que el tratamiento antioxidante con selenio, vitamina C,  $\beta$ -caroteno, vitamina E y metionina se asocia a un incremento significativo de los valores circulantes de antioxidantes, a una mejoría de la calidad de vida, a un menor desarrollo de dolor y a una mejoría de la secreción pancreática exocrina y de la HbA1c. Pero más interesantemente, el tratamiento antioxidante se asoció a una disminución de parámetros inflamatorios (TGF- $\beta$ 1 y PCR), oxidativos (isoprostano urinario) y de fibrogénesis ( $\alpha$ -SMA)<sup>14</sup>, lo que sugiere que este tratamiento es beneficioso en pacientes con pancreatitis crónica.

El segundo estudio evaluó el efecto del tratamiento combinado de un antioxidante (N-acetilcisteína) y un

agente inhibidor de la fibrogénesis (simvastatina) en un modelo experimental de pancreatitis crónica en ratón<sup>15</sup>. Mediante la comparación del efecto de ambos fármacos aislados o en combinación frente a un grupo control, los autores demuestran que el tratamiento combinado con ambos fármacos atenúa de manera significativa el desarrollo de atrofia y fibrosis pancreática. Aunque se trata de un modelo experimental, la amplia disponibilidad de ambos fármacos hace que este estudio sea especialmente atractivo.

## Avances en el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica

La etiología del dolor en la pancreatitis crónica es multifactorial. En este contexto se incluyen factores como la infiltración inflamatoria perineural intrapancreática, la hipertensión intraductal por obstrucción a la secreción pancreática y el desarrollo de complicaciones como seudquistes o estenosis biliar o duodenal<sup>16</sup>. Uno de los mecanismos más aceptados es la hipertensión intraductal secundaria a la obstrucción del conducto pancreático principal por cálculos.

La extracción de cálculos del conducto pancreático principal es uno de los objetivos terapéuticos en pacientes con dolor secundario a pancreatitis crónica calcificante. En este sentido, la realización de litotricia extracorpórea es una alternativa terapéutica ampliamente aceptada, con o sin realización de CPRE posterior. Sin embargo, esta técnica no se realiza de manera habitual en la mayoría de los centros, habitualmente no está en manos de los gastroenterólogos y no permite una destrucción selectiva de los cálculos, pudiendo producir lesiones en el parénquima pancreático circundante. El reciente desarrollo de colangioscopios finos que permiten realizar pancreatoscopia y que permiten la introducción de sondas de litotricia electrohidráulica o láser a través de su canal de trabajo, abre una nueva alternativa para la destrucción por visión directa y extracción endoscópica de cálculos pancreáticos en pacientes con pancreatitis crónica calcificante. En este contexto, durante la última DDW se presentaron 2 estudios que emplearon el colangioscopio desechable SpyGlass DS® (Boston Scientific) para la realización de litotricia pancreática dirigida, tanto electrohidráulica como láser<sup>17,18</sup>.

El primer estudio realizó litotricia dirigida por pancreatoscopia mediante holmium-YAG láser en 7 pacientes en los que la extracción de cálculos mediante CPRE fue fallida<sup>17</sup>. En 2 de estos pacientes había un cálculo único localizado en la cabeza pancreática; en los otros 5 había 2 o 3 cálculos en el conducto pancreático. El tamaño medio de los cálculos fue de 0,9 cm (0,4-1,1 cm). Se obtuvo la extracción total de los cálculos en todos los pacientes, en 5 tras una única sesión de litotricia, mientras que 2 pacientes requirieron una segunda sesión. Todos los casos presentaban una estenosis ductal asociada, que fue adecuadamente tratada mediante dilatación con balón e inserción de prótesis plástica de 7Fr. No se registraron eventos adversos, mientras que en todos los casos se evidenció una mejoría clínica de los pacientes<sup>17</sup>.

En el segundo estudio se incluyeron 23 pacientes con pancreatitis crónica calcificante, en los que se realizó litotricia guiada por pancreatoscopia mediante SpyGlass DS®<sup>18</sup>. La litotricia se realizó mediante holmium-YAG láser (n = 12), sistema electrohidráulico (n = 9) o combinación de ambas técnicas (n = 1). Los cálculos estaban localizados en la cabeza (n = 13), rodilla (n = 5), cuerpo (n = 1) y a lo largo de todo el conducto en 4 pacientes. El tamaño medio de los cálculos fue de 14 mm (rango, 10-25 mm) y la mayoría de ellos estaban impactados en el conducto pancreático. En todos los casos, el conducto pancreático principal estaba dilatado (media: 7,7 mm; rango, 3-11 mm). En la mitad de los casos se consiguió la extracción completa de los casos tras una única sesión de litotricia, mientras que el resto precisó 2 o 3 sesiones. En tres cuartas partes de los pacientes se obtuvo una resolución completa o parcial del dolor y una ausencia o disminución de los requerimientos de opiáceos. Un caso presentó una pancreatitis aguda posprocedimiento<sup>18</sup>.

Ambos estudios muestran resultados prometedores en cuanto a la eficacia de la litotricia guiada por pancreatoscopia en el tratamiento de la pancreatitis crónica calcificante.

La eficacia de la inserción de prótesis plásticas pancreáticas en el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica es controvertida. En este contexto, la inserción de múltiples prótesis en paralelo se ha mostrado más eficaz que las prótesis únicas<sup>19</sup>. En el tratamiento de las estenosis biliares, el empleo de múltiples prótesis plásticas se ha abandonado por la mayor eficacia y sencillez de la inserción de las prótesis metálicas autoexpandibles. Este paso no se ha dado aún en el tratamiento de las estenosis benignas del conducto pancreático, por la ausencia de datos sobre la seguridad de las prótesis autoexpandibles completamente recubiertas en este contexto. De hecho, es esperable la obstrucción de ramas laterales por estas prótesis y, por tanto, un elevado riesgo de pancreatitis aguda. En la última DDW se ha presentado un estudio en el que se emplean prótesis autoexpandibles completamente recubiertas para el tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica<sup>20</sup>. En este estudio se incluyeron 35 pacientes en los que el *stent* (60 × 8 mm) se insertó en el conducto pancreático a través de la papila mayor (n = 24) o menor (n = 11). La retirada de la prótesis se programó entre 10 y 14 semanas tras su colocación. Se obtuvo desaparición completa del dolor en un 57% de los pacientes y parcial en el 29%. Solo 5 pacientes no mostraron mejoría sintomática, 3 de los cuales tampoco mejoraron tras tratamiento quirúrgico. No se registró ningún caso de pancreatitis aguda en una mediana de seguimiento de 22 meses y tan solo 1 paciente desarrolló una complicación (absceso del Santorini), que se trató de manera conservadora. En un caso se produjo la migración retrógrada de la prótesis, que se pudo extraer endoscópicamente. Este estudio piloto muestra que la inserción de prótesis pancreáticas completamente recubiertas en el conducto pancreático principal de pacientes con dolor por pancreatitis crónica es factible y segura, además de que no altera la posibilidad de tratamiento quirúrgico posterior<sup>20</sup>. La evaluación de la eficacia de esta técnica frente al empleo de *stents* plásticos requiere la realización de ensayos clínicos comparativos.

## Avances en la relevancia clínica de la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a pancreatitis crónica

El desarrollo de IPE en pancreatitis crónica implica la imposibilidad de digerir normalmente los alimentos (maldigestión) y, por tanto, la malabsorción de nutrientes y la malnutrición del paciente<sup>21</sup>. Por ello, la evaluación de marcadores nutricionales resulta de utilidad en el diagnóstico de esta entidad<sup>22,23</sup>. La IPE en pancreatitis crónica se asocia a un elevado riesgo de complicaciones de la malnutrición, como osteoporosis y fracturas patológicas. Además, estudios recientes han mostrado una asociación entre la presencia de IPE y la mortalidad por pancreatitis crónica<sup>24</sup>.

Una de las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con pancreatitis crónica la constituyen las enfermedades cardiovasculares<sup>24</sup>. Por otra parte es bien conocida la asociación entre distintos déficits nutricionales y el riesgo cardiovascular. Lo que se desconoce es si la presencia de IPE en pacientes con pancreatitis crónica tiene relación con el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares en estos pacientes. En el último congreso del EPC se presentó un estudio longitudinal prospectivo de una cohorte de 430 pacientes con pancreatitis crónica, que fueron seguidos durante una mediana de tiempo superior a los 8 años<sup>25</sup>. Durante el seguimiento se registraron prospectivamente 48 episodios cardiovasculares en 45 pacientes. Un 23% de los pacientes con IPE presentó algún episodio cardiovascular frente a un 5% de aquellos sin IPE ( $p < 0,0001$ ). En el análisis multivariante, la IPE se asoció de manera independiente y significativa al riesgo de sufrir un episodio cardiovascular, con una OR de 5,50 (2,64-11,46)<sup>25</sup>. Por tanto, la IPE tiene un elevado impacto pronóstico en pancreatitis crónica y obliga a un seguimiento estrecho de los pacientes que la presentan.

## Avances en el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune es una forma de pancreatitis crónica que clínicamente se caracteriza por su frecuente presentación como ictericia obstructiva o pancreatitis recidivante, histológicamente por un denso infiltrado linfoplasmocitario con fibrosis y terapéuticamente por su respuesta al tratamiento con corticoides<sup>25</sup>. Se reconoce la existencia de 2 tipos de pancreatitis autoinmune que comparten las características descritas. El tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, que se caracteriza por infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas, y el tipo 2 o pancreatitis ductocéntrica, que se caracteriza por la presencia de lesión granulocítico-epitelial pancreática<sup>26</sup>. Actualmente se sugiere que solo el tipo 1 se debe considerar como pancreatitis autoinmune, y es la manifestación pancreática de una enfermedad relacionada con la IgG4. Por el contrario, el tipo 2, que presenta unas características histológicas, clínicas y demográficas distintas, debería ser una entidad diferente denominada pancreatitis crónica idiopática ductocéntrica (IDPC)<sup>26</sup>. La IDPC carece de biomarcadores serológicos para su diagnóstico, por lo que su detección es más infrecuente que la pancreatitis autoinmune tipo 1.

El diagnóstico de certeza de pancreatitis autoinmune,

sobre todo de la IDPC, requiere de la confirmación citohistológica tras punción-aspiración con aguja fina (PAAF) pancreática guiada por USE. Esta punción tiene especial relevancia en el diagnóstico diferencial de la pancreatitis autoinmune con el cáncer de páncreas. Sin embargo, la eficacia de este método se ha visto clásicamente limitada por la obtención de muestras de tejido insuficientes. Diversos estudios han evaluado en los últimos años la eficacia de nuevas agujas de punción guiada por USE. En este sentido, en la última DDW se presentó un estudio que evaluó la eficacia de las nuevas agujas Procore de 19G y 22G (Cook Medical) en el diagnóstico histológico de 62 pacientes con sospecha de pancreatitis autoinmune, según los criterios diagnósticos del consenso internacional (ICDC)<sup>27</sup>. Este estudio demuestra una eficacia diagnóstica significativamente mayor con las agujas de 19G que con las de 22G. De hecho, en todos los casos en los que el diagnóstico de pancreatitis autoinmune era probable (no definitivo) en función de los criterios ICDC se pudo confirmar el diagnóstico tras la punción con aguja de 19G, con un aumento absoluto de la eficacia diagnóstica de un 58,8% (del 41,2% de los criterios ICDC al 100% tras la realización de punción). La eficacia diagnóstica del material obtenido mediante punción con agujas de 22G fue inferior, aportando un aumento absoluto de la eficacia diagnóstica frente a los criterios ICDC del 18,9% ( $p = 0,004$  frente a las agujas de 19G)<sup>27</sup>.

El diagnóstico diferencial entre una masa pancreática en el contexto de pancreatitis autoinmune y el cáncer de páncreas constituye un reto clínico. El uso de contrastes armónicos asociados a la USE puede ser de utilidad en este contexto, por la diferente vascularización de ambos tipos de lesiones. En la última DDW se presentó un estudio sobre 80 pacientes con masas sólidas de páncreas (27 con pancreatitis autoinmune y 53 con cáncer de páncreas), en los que se analizó la eficacia diagnóstica de la evaluación de las lesiones mediante contrastes armónicos asociados a la USE<sup>28</sup>. La presencia de un patrón hipervascular o isovascular en la fase arterial, de una distribución homogénea del contraste, la ausencia de vasos internos irregulares y un lavado del contraste relativamente precoz fueron hallazgos significativamente más frecuentes en las masas inflamatorias que en los cánceres de páncreas. La presencia de al menos 3 de estos 4 hallazgos permite realizar el diagnóstico diferencial entre ambos tipos de lesión, con una eficacia del 90%<sup>28</sup>. Por tanto, el empleo de contrastes armónicos asociados a la USE es de utilidad en el difícil diagnóstico diferencial entre pancreatitis autoinmune y cáncer de páncreas.

## Conflicto de intereses

El autor declara que ha actuado como asesor internacional para Pentax Medical y como ponente y asesor internacional para Abbott Laboratories y Mylan. El autor ha recibido ayudas a la investigación de Abbott Laboratories y Mylan.

## Bibliografía

1. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus

- proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016;16:218-24.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120:682-707.
  3. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al; North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169:1035-45.
  4. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2:345-54.
  5. Domínguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-García J, Tenías JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:239-45.
  6. Domínguez Muñoz JE, Lucendo Villarín AJ, Carballo Álvarez LF, Tenías JM, Iglesias García J. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108.
  7. Kamboj AK, Hinton A, Hart PA, Conwell DL, Krishna SG. Epidemiology of hospitalizations for acute pancreatitis in patients with chronic pancreatitis: A population-based analysis from 2002-2012. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1: S699-700.
  8. Yahyapourjalaly N, Moran RA, Kamal A, Kumbhari V, Khashab MA, Lennon AM, et al. Gene mutation testing for idiopathic pancreatitis: Predictors of diagnostic yield. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S907.
  9. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:221-8.
  10. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Castileira-Alvariño M, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2013;45:781-8.
  11. Ketwaroo GA, Brown A, Young B, Kheraj R, Sawhney M, Morteel KJ, et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1360-6.
  12. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Castiñeira-Alvariño M, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:136-42.
  13. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Correlation between the degree of pancreatic fibrosis and pancreatic secretion of bicarbonate in patients with early morphological changes of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2016;16 Suppl 1:S97.
  14. Singh N, Ahuja V, Sachdev V, Upadhyay AD, Goswami R, Ramakrishnan S, Saraya A. Effect of antioxidant supplementation on pancreatic functions and markers of fibrosis in chronic pancreatitis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S190.
  15. Lee JM, Lee H, Lee JH, Kang SH, Yoo IK, Kim SH, et al. Protective effect of N-acetylcysteine and simvastatin against chronic pancreatitis: An experimental study. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S917.
  16. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:140-51.
  17. Malachias A, Kypraios D, Theodoropoulos L, Hatzinicolaou SL, Stavrinides S, Saribegioglu N, et al. Pancreatoscopy-guided laser lithotripsy for difficult pancreatic duct stones. A single center experience. *Gastrointest Endosc.* 2016;83 Suppl:AB274.
  18. Raijman I, Shah R, Brauer BC, Tarnasky PR, Kedia P, Patel S, et al. Digital single operator pancreatoscopy in the management of pancreatic stones. *Gastrointest Endosc.* 2016;83 Suppl:AB274-5.
  19. Musala C, Arvanitakis M, Deviere J, Delhaye M. Single versus multiple pancreatic stents in chronic pancreatitis: a randomized clinical study. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-908.
  20. Wadsworth CA, Sangwaiya A, Rajaratnam R, Butt MA, Phillips N, Bansi D, et al. Endoscopic placement of fully covered self expanding metal stents (FC-SEMS) into the pancreatic duct of patients with painful chronic pancreatitis is feasible and safe, and appears to offer medium term symptomatic response. *Gastrointest Endosc.* 2016;83 Suppl:AB275.
  21. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 2:12-6.
  22. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012;12:305-10.
  23. Lindkvist B, Phillips M, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015;15:589-97.
  24. Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Mortality in patients with chronic pancreatitis with and without exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-906.
  25. Vallejo-Senra N, De la Iglesia-García D, López-López A, Iglesias-García J, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP). *Pancreatol.* 2016; 16 Suppl 1:S80.
  26. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:39-51.
  27. Oh D, Lee SS, Song TJ, Park DH, Seo DW, Lee SK, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasound guided pancreatic core biopsy with Procore needle. *Gastrointest Endosc.* 2016;83 Suppl:AB340.
  28. Cho MK, Song TJ, Nam K, Oh D, Park DH, Lee SS, et al. Contrast enhanced endoscopic ultrasound in differential diagnosis between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2016;83 Suppl:AB347.