

Pancreatitis crónica: Una revisión de sus aspectos más relevantes

Analía V. Pasqua 

Servicio de Gastroenterología. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):126-135

Recibido: 07/06/2023 / Aceptado: 25/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.328>

Resumen

La pancreatitis crónica es una entidad dinámica y progresiva. Las interacciones entre los distintos factores de riesgo definen las manifestaciones clínicas y el perfil de complicaciones de cada paciente individual. La evaluación y el manejo del dolor y de las insuficiencias funcionales son los pilares del plan de cuidados de los pacientes con esta condición. La educación para la corrección de los factores de riesgo modificables es fundamental para impactar positivamente en la progresión de la enfermedad.

Palabras claves. Pancreatitis crónica, dolor pancreático, insuficiencia pancreática exocrina.

Chronic Pancreatitis: A Review of Its Most Relevant Aspects

Summary

Chronic pancreatitis is a dynamic and progressive entity. The interactions between the different risk factors define the

clinical manifestations and the complications profile of each individual patient. The evaluation and the management of pain and functional impairment are the cornerstones of the care plan for patients with this condition. Educating patients on modifiable risk factors is mandatory in order to positively impact the disease progression.

Keywords. Chronic pancreatitis, pancreatic pain, pancreatic exocrine insufficiency.

Definición

La pancreatitis crónica (PC) es un síndrome inflamatorio-fibrosante que ocurre en individuos con factores de riesgo, quienes, ante una injuria o estrés parenquimatoso, desarrollan respuestas patológicas persistentes.^{1,2}

El concepto actual de PC se relaciona con un modelo conceptual dinámico y progresivo, según el cual un individuo con factores de riesgo puede presentar un primer episodio de pancreatitis aguda (pancreatitis aguda centinela) y, en determinadas circunstancias y bajo ciertas condiciones, puede evolucionar con pancreatitis recurrente y progresión a PC (temprana, establecida, avanzada).^{1,2}

Ha sido estimado que, aproximadamente, el 10% de las pancreatitis agudas y el 30% de las recurrentes progresan a PC.^{1,2} Como contrapartida, se estima que cerca del 60% de los casos de PC evolucionaron a partir de pancreatitis aguda y recurrente; esto sugiere que, en todo paciente con pancreatitis aguda o recurrente cuya causa no ha sido claramente identificada, debemos considerar la posibilidad de que esté cursando los primeros estadios de una PC.^{1,2}

Cada individuo con PC presenta una combinación particular de factores de riesgo (genéticos, epigenéticos,

Correspondencia: Analía V. Pasqua
Correo electrónico: analía.pasqua@hospitalitaliano.org.ar

metabólicos, ambientales) que va a iniciar y conducir el proceso inflamatorio y sus consecuencias.^{1,2}

De esta manera, complejas interacciones entre distintos genes o genético-ambientales, a través de diferentes mecanismos patogénicos que gatillan respuestas variables a la injuria, conducen a diversas presentaciones clínicas y un perfil de complicaciones anatómicas y funcionales. En definitiva, estas interacciones determinarán los distintos fenotipos clínicos de la enfermedad.^{1,2}

Diagnóstico

El diagnóstico de PC se basa en la combinación de los signos y síntomas (dolor característico, malnutrición), los antecedentes (historia de pancreatitis aguda o recurrente), los factores de riesgo (hábitos tóxicos como el consumo de alcohol o tabaco, entre otros) y los estudios por imágenes. Los estudios que evalúan la función pancreática se consideran complementarios.^{1,2}

Los pacientes con PC establecida y avanzada pueden presentar dolor, atrofia y fibrosis pancreática, distorsión y estenosis ductales, calcificaciones, displasia e insuficiencias funcionales exocrina y endocrina.¹

Con respecto a las imágenes, se recomienda realizar inicialmente una tomografía computada (TC) o una resonancia magnética (RM) de abdomen. La TC es preferible a la RM para demostrar calcificaciones pancreáticas, mientras que la RM con colangiopancreatografía por RM es superior para obtener imágenes detalladas del sistema ductal. La ecoendoscopia pancreática debería usarse en aquellos casos en los que exista una duda diagnóstica después de realizar TC y RM, o si se sospecha que el paciente puede tener una PC temprana o “enfermedad de cambios mínimos”. Se sugiere realizar RM con secretina cuando los estudios previos no confirman el diagnóstico de PC y la sospecha clínica es alta, ya que permite identificar anomalías ductales sutiles tales como un ducto con ectasia o ramas dilatadas.² La secretina es un importante estimulante de la fracción líquida rica en bicarbonato que forma parte de la secreción pancreática y que es producida por las células ductales. La secretina exógena no está disponible en la Argentina para ser utilizada de rutina en la práctica asistencial.^{1,2}

Los diagnósticos diferenciales de la PC incluyen la inflamación y la fibrosis relacionadas con la diabetes *mellitus* de larga evolución, los efectos pancreáticos de la enfermedad renal crónica, los efectos de medicamentos que afectan el sistema inmune (ciclosporina, por ejemplo), la atrofia y la fibrosis relacionadas con la edad avanzada, la neoplasia papilar intraductal mucinosa, la respuesta desmoplásica secundaria a un adenocarcinoma ductal y los

cambios morfológicos secundarios a una obstrucción del conducto pancreático principal.²

Factores de riesgo

El estudio etiológico permite identificar factores de riesgo modificables y potenciales blancos terapéuticos, y aporta información pronóstica clínicamente relevante.

Los sistemas TIGAR-O y M-ANNHEIM son dos herramientas desarrolladas para listar y agrupar factores de riesgo para pancreatitis y resultan de gran ayuda en la práctica cotidiana.^{3,4}

TIGAR-O es un acrónimo que representa posibles categorías etiológicas: tóxica-metabólica (T), idiopática (I), genética (G), autoinmune (A), pancreatitis aguda recurrente o severa (R) y obstructiva (O); esta última es la única categoría etiológica extraacinar (páncreas divisum, estenosis ampulares, masas en la cabeza pancreática, entre otras).³

M-ANNHEIM es otro sistema que permite organizar múltiples (M) factores de riesgo: alcohol (A), nicotina (N), factores nutricionales (N), factores hereditarios (H), factores relacionados con los conductos eferentes (E), factores inmunológicos (I), factores metabólicos raros y una miscelánea (M).

El sistema M-ANNHEIM incluye, además, un *score* de severidad que tiene en cuenta las alteraciones morfológicas, el dolor, el requerimiento de intervenciones quirúrgicas y las insuficiencias funcionales, entre otros datos.⁴

La historia clínica es fundamental para establecer la etiología de la PC. Cada paciente debe ser evaluado a través de una anamnesis ordenada y exhaustiva y un examen físico minucioso con el propósito de identificar uno o más factores de riesgo. La presencia de dos o más factores de riesgo es observada con frecuencia en la práctica diaria.^{1,2}

La edad de inicio de los signos y los síntomas, los hábitos tóxicos, los fármacos de uso habitual, las enfermedades crónicas y el antecedente de internaciones por pancreatitis aguda o recurrente deben ser registrados en la historia clínica.²

Entre las condiciones crónicas a tener en cuenta son especialmente importantes la diabetes *mellitus*, la insuficiencia renal, la hipercalcemia (nivel de calcemia total mayor que 12,0 mg/dL o 3 mmol/L), la hipertrigliceridemia y la afección de órganos relacionada con la fibrosis quística (enfermedad pulmonar, sinusitis, infertilidad masculina).^{2-3, 21}

También deben considerarse los antecedentes familiares de enfermedades pancreáticas y de síndromes asociados a mutaciones o variantes genéticas; se sugiere tener en cuenta los antecedentes de pancreatitis, fibrosis quística, diabetes y cáncer de páncreas en familiares de hasta, al menos, tercer grado.²

En cada grupo etario van a predominar ciertos factores de riesgo. En la población pediátrica, las variantes anatómicas del sistema ductal pancreático o de la unión pancreatobiliar y las variantes genéticas son frecuentemente observadas.^{1,2}

Según datos publicados por el INSPPIRE (INternational Study group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cuRE) se detectó, al menos, una mutación en genes vinculados con pancreatitis (incluyendo los genes CFTR, PRSS1, SPINK1 y CTRC) en, aproximadamente, el 50% de los niños con pancreatitis recurrente y el 75% de los niños con PC.⁵

Ciertas mutaciones o variantes genéticas pueden causar pancreatitis o actuar como cofactores para el desarrollo de esta.²

Ante la ausencia de una causa evidente de pancreatitis, se sugiere sospechar la presencia de factores genéticos y solicitar la evaluación por genética clínica, especialmente en los siguientes casos: pacientes jóvenes (< 35 años), características clínicas que orienten hacia una entidad particular (neumopatía o sinusopatía que sugieran un trastorno vinculado con el gen CFTR, por ejemplo) o historia familiar de pancreatitis, fibrosis quística, cáncer de páncreas o ciertas dislipemias familiares (por ejemplo: quilomicronemia familiar).^{2-3, 21}

El estudio genético debería estar dirigido a genes de riesgo cuyo efecto sea relativamente fuerte; el panel actualmente considerado incluye el CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), PRSS1 (*serine protease 1*), CPA1 (*carboxipeptidase A1*), SPINK1 (*serine peptidase inhibitor kazal - type 1*), CTRC (*chymotrypsin C*) y CEL (*carboxil ester lipase*).⁶

Ciertas mutaciones o variantes en los genes PRSS1, CPA1, SPINK1, CTRC y CEL se asocian con la disfunción de las células acinares, mientras que otras en el gen CFTR se asocian con la disfunción de las células ductales.⁶

Con respecto al gen CFTR, se conocen más de dos mil variantes. Ciertas mutaciones (tales como la más frecuente -delta F508-) se asocian con la fibrosis quística clásica, mientras que otras variantes se relacionan con pancreatitis. Asimismo, el tipo de mutación o variante afectará la función exocrina del paciente (insuficiencia o suficiencia).²

El gen PRSS1 es el responsable de la pancreatitis "hereditaria", cuya manifestación inicial ocurre a edades muy tempranas y cuyo riesgo de cáncer de páncreas es especialmente alto. Las variantes típicas son p.N29I y p.R122H.⁶

Otras mutaciones o variantes en los genes CTRC, CASR o CLDN2 *locus* se comportan como modificadores de enfermedad y sus efectos interactúan con los efectos del tabaco (CTRC) o del alcohol (CLDN2 *locus*).⁶

La forma de investigar el *background* genético de los pacientes ha evolucionado, ya que inicialmente se estudiaba un gen puntual seleccionado de acuerdo con la sospecha clínica de determinada patología y, posteriormente, comenzaron a estudiarse paneles de genes relacionados con pancreatitis. El constante avance del conocimiento en esta materia ha resultado en paneles cada vez más amplios.⁶

En la actualidad, dependiendo de los requerimientos del caso individual, del centro y de la disponibilidad, podría estudiarse directamente el exoma.

Los fundamentos para la evaluación por genética clínica se relacionan con la posibilidad de informar al paciente sobre su pronóstico, facilitando la planificación familiar (especialmente importante en ciertas mutaciones del gen PRSS1, por ejemplo).⁶

Además, la identificación de disfunciones subyacentes podría conducir a un tratamiento específico (drogas modificadoras y potenciadoras del CFTR en evaluación, por ejemplo) o ayudar al equipo médico tratante en la toma de decisiones en el manejo de estos pacientes.⁶

El estudio genético requiere el consentimiento informado del paciente.

En los pacientes adultos la etiología tóxica (consumo de alcohol y/o tabaco) está entre las más frecuentes.^{1, 2}

El consumo de alcohol debe ser investigado en profundidad para conocer el tipo de bebida con alcohol consumida (lo cual permitirá calcular los gramos de alcohol), la edad de inicio y el patrón de consumo.¹

Ha sido observada una relación dosis-respuesta entre la cantidad promedio de alcohol y el riesgo de desarrollar pancreatitis. El consumo ≥ 60 gramos/día aumenta el riesgo de PC.⁶

Los consumidores de 36 gramos/día tienen un RR de 1,2 (IC 95% 1,2 - 1,3), mientras que quienes consumen 96 gramos/día tienen un RR de 4,2 (IC 95% 3,1 - 5,7) de presentar pancreatitis, en comparación con los individuos no consumidores.⁷

Es importante señalar que solo el 2% - 3% de los pacientes considerados "*heavy drinkers*" desarrolla pancreatitis, lo cual sugiere la existencia de cofactores que aumentan la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad.¹

El consumo de tabaco también debe investigarse, identificando la edad de inicio, la cantidad de cigarrillos por día y también el tiempo de abstinencia en aquellos pacientes exfumadores.¹

Los exfumadores y los fumadores activos (aun fumando menos de un paquete de cigarrillos/día) tienen mayor riesgo de presentar PC en comparación con los individuos que nunca fumaron.⁶

El RR de los fumadores en general ("*ever smokers*") es

3 (IC 95% 1,46-6,17) mientras que el de los fumadores activos es 2,72 (IC 95% 1,74 - 4,24) y el de los exfumadores es 1,27 (IC 95% 1,00 - 1,62), en comparación con quienes nunca fumaron.⁸

Por otra parte, el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tanto anatómicas como funcionales de la PC, tales como los cambios morfológicos severos, las calcificaciones y la insuficiencia exocrina.⁹

Recientemente, se investigaron la prevalencia y el tipo de complicaciones en una cohorte de pacientes con PC de la región báltica-escandinava y se observó que la etiología alcohólica se asoció con complicaciones inflamatorias, mientras que el tabaquismo se asoció con complicaciones relacionadas con la fibrosis y de tipo funcionales (insuficiencia exocrina y diabetes). Estos resultados sugieren que el alcohol y el tabaco pueden asociarse a distintos perfiles de complicaciones, lo cual posiblemente refleje distintos mecanismos patogénicos subyacentes.¹⁰

Con respecto a la pancreatitis autoinmune, puede clasificarse en tres tipos: tipo 1, tipo 2 y respondedora a corticoides no tipo 1 - no tipo 2.³ Se trata de formas particulares de pancreatitis, con manifestaciones clínicas y tratamientos específicos, y no serán desarrolladas en la presente revisión.

Evaluación y manejo de las manifestaciones clínicas

• Dolor

El dolor es uno de los síntomas cardinales de la PC, pero no todos los pacientes con esta enfermedad lo presentan.¹

Este dolor es multifactorial y su patrón, localización, irradiación e intensidad son variables.¹ El dolor típico se localiza en el hemiabdomen superior y puede irradiarse hacia el dorso. Si bien la localización más frecuente es el epigastrio, también puede ubicarse en los hipocondrios, las fosas lumbares, los flancos, el hipogastrio y la región interescapular.¹

En cuanto al origen del dolor, existen factores locales tanto parenquimatosos como ductales. Entre los primeros han sido descriptos el aumento de la presión parenquimatosa ocasionada por la inflamación, la perineuritis ocasionada por citoquinas liberadas por el tejido enfermo y el compromiso neural directo por inflamación o por fibrosis. El estrés oxidativo es otro mecanismo a considerar en PC. Con respecto a los factores ductales, la obstrucción por tapones proteicos, litos o estenosis puede causar dolor secundario a hipertensión ductal y síndrome compartimental.¹

Por otra parte, en algunos pacientes el mecanismo del

dolor es central ya que ocurren modificaciones permanentes en la nocicepción, que conducen a un procesamiento anómalo del dolor, resultando en una respuesta dolorosa magnificada a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) o, incluso, en una respuesta dolorosa a estímulos fisiológicos (alodinia).¹

Es importante tener en cuenta que los pacientes con PC también pueden presentar dolor secundario a la presencia de complicaciones locales de la enfermedad, como los pseudoquistes, la trombosis venosa portal o esplénica, la estenosis del colédoco, duodeno o colon, las úlceras duodenales o, incluso, el cáncer de páncreas.¹

El dolor debe ser cuidadosamente evaluado teniendo en cuenta que no existe una correlación lineal entre las alteraciones morfológicas evidenciadas en los estudios por imágenes y la presencia de dolor. En este sentido, en la práctica cotidiana es posible observar a pacientes con cambios morfológicos mínimos que refieren dolor significativo y a otros pacientes con marcadas alteraciones anatómicas que no presentan dolor.¹

En el ámbito asistencial, en nuestro medio, la evaluación del dolor se realiza mediante reportes verbales subjetivos utilizando *scores* uni o multidimensionales; en los unidimensionales, el parámetro que suele evaluarse es la intensidad del dolor a través de, por ejemplo, una escala numérica.

El test sensorial cuantitativo ha sido propuesto por algunos autores para evaluar y cuantificar la sensibilidad dolorosa de manera confiable en el ámbito de la investigación.

El dolor, la necesidad de consultas frecuentes y de hospitalizaciones y la malnutrición pueden deteriorar severamente la calidad de vida de los pacientes con PC y se recomienda el uso de algún instrumento que valore este impacto.

El PanQOLI (Pancreatitis Quality of Life Instrument) ha sido sugerido como una herramienta específica para esta patología y consta de un cuestionario de dieciocho ítems (cinco relacionados con el impacto físico, cinco con el social, cuatro con el emocional y cuatro vinculados con la autoestima).¹¹

El uso de cuestionarios puede resultar útil para monitorear la progresión de la enfermedad y para evaluar la respuesta a los tratamientos realizados.

Dada la naturaleza compleja del dolor en el contexto de la PC, es mandatorio que su manejo sea absolutamente personalizado, teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente individual, y que las estrategias terapéuticas se discutan de manera multidisciplinaria con la participación de los gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos y los especialistas en dolor y en salud mental.²

Con respecto al manejo inicial y conservador del dolor, la abstinencia de alcohol y tabaco debe ser fuertemente recomendada.²

Cada consulta médica es una oportunidad para investigar si el paciente ha logrado suspender el consumo de estas sustancias pancreatotóxicas y recomendar su evaluación por el equipo multidisciplinario de la institución (clínicos, toxicólogos, psiquiatras y psicólogos) para un abordaje integral.²

En cuanto a los analgésicos, habitualmente se siguen los principios del tratamiento escalonado para el alivio del dolor sugeridos por la Organización Mundial de la Salud, utilizando drogas de potencia analgésica creciente (niveles I-III) con monitoreo y manejo de los efectos secundarios.^{11,12}

En general, el paracetamol es la droga de nivel I preferida, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos deberían ser evitados por sus efectos adversos a nivel gastrointestinal, teniendo en cuenta que los pacientes con PC pueden tener una disminución de la alcalinidad luminal secundaria a la hiposecreción pancreática.^{11,12}

El tramadol es, a menudo, la droga de nivel II preferida y demostró ser superior a la morfina en pacientes con PC, al presentar menos efectos secundarios intestinales (constipación) para el mismo nivel de analgesia.^{11,12}

La analgesia de nivel III comprende el grupo de los opioides fuertes, tales como la morfina.^{11,12}

El tratamiento con opioides puede ser controvertido en ciertos pacientes con PC con tendencia a la adicción (alcohol, tabaco).

En general, dentro de lo posible, los opioides deberían ser evitados, teniendo en cuenta los riesgos de abuso y tolerancia.²

Los “analgésicos adyuvantes” son drogas que inicialmente no se desarrollaron para el manejo del dolor, pero han sido utilizadas con ese propósito. Si bien en la práctica han sido ampliamente usados ciertos antidepresivos, anticonvulsivantes, ansiolíticos y espasmolíticos, solo la pregabalina ha sido estudiada en pacientes con PC, observándose un moderado alivio del dolor.^{11,12}

La utilidad de las enzimas pancreáticas con fines exclusivamente analgésicos es controvertida y no está ampliamente aceptada.

En el caso de intentarse un tratamiento inicial con enzimas pancreáticas, deberían indicarse comprimidos no recubiertos con alto contenido de proteasas (> 25.000 unidades USP por comprimido) a una dosis de 4-8 comprimidos cuatro veces por día.¹²

El uso de combinaciones de antioxidantes (beta caroteno, vitaminas C y E, selenio y metionina) está, en líneas generales, aceptado como parte del conjunto de he-

rramientas para el manejo conservador del dolor, aunque su eficacia es limitada.^{2,12}

En el momento de seleccionar la estrategia más apropiada para cada paciente, deben analizarse la etiología de la PC y su tiempo de evolución, las alteraciones anatómicas (parenquimatosas y ductales) y los tratamientos realizados previamente, ya que todos estos factores pueden impactar en la eficacia de las intervenciones.^{11,12}

Las particularidades anatómicas que deben tenerse en cuenta en cada paciente son, fundamentalmente, el diámetro del conducto pancreático principal, la presencia y la localización de estenosis o litos (únicos o múltiples) y la presencia y la ubicación de masas inflamatorias. La presencia de pseudoquistes, trombosis vasculares y nódulos sospechosos de cáncer también debe ser considerada.^{11,12}

Es fundamental tener presente que, en aquellos pacientes que tienen un componente central del dolor, los tratamientos invasivos (que se limitan a tratar y remover factores estructurales potencialmente responsables del dolor) pueden no ser efectivos.^{11,12}

El abordaje invasivo (endoscópico, quirúrgico) del dolor suele plantearse ante la presencia de dolor severo persistente y realizando una cuidadosa selección de los pacientes.¹³

El tipo de abordaje (endoscópico versus quirúrgico) que debe ser sugerido inicialmente continúa siendo un tema de debate.

Las guías que hacen referencia al tratamiento del dolor en pacientes con PC tienden a mostrar un sesgo de especialidad y, mientras que algunas señalan a la cirugía como el tratamiento más efectivo, otras recomiendan un “*step-up approach*”, incorporando progresivamente el manejo conservador, la endoscopia y la cirugía, según la evolución del paciente. Esta situación se ha asociado con diferencias significativas de manejo en la práctica clínica.¹⁴

Considerando que los alcances de los procedimientos endoscópicos han ido superándose de manera progresiva, es sensato intentar inicialmente con este tipo de intervenciones para tratar el dolor en este escenario clínico.¹⁴

Los procedimientos endoscópicos disponibles incluyen la colocación transitoria de stents plásticos (con posibilidad de recambiarlos) en casos de estenosis y la extracción litiasica sin o con litotricia previa (extracorpórea o intraductal).¹³

El bloqueo del plexo celíaco permite reducir el dolor refractario en algunos pacientes y puede repetirse eventualmente si el procedimiento inicial proporcionó alivio significativo; esta alternativa podría evitar el uso de opioides.¹⁵

El dolor intratable es la indicación quirúrgica más fre-

cuenta en pacientes con PC. Las intervenciones incluyen la derivación descompresiva (pancreato-yeyuno-anastomosis, por ejemplo) en casos de hipertensión ductal, la resección parenquimatosa en casos de masas inflamatorias cefálicas o caudales y técnicas mixtas.¹⁵

La cirugía debe tender a aliviar el dolor en el largo plazo y preservar al máximo posible las funciones exocrina y endocrina.¹⁵

La cirugía temprana (< 3 años del inicio de la enfermedad) disminuye el riesgo de dependencia de opioides y de desarrollo de dolor “central”.¹⁵

La pancreatectomía total con autotrasplante de células insulares debería considerarse solo en centros de referencia y para pacientes altamente seleccionados con dolor crónico refractario, en los cuales todas las opciones de tratamiento han sido agotadas.²

• Malnutrición

La malnutrición es multifactorial. La presencia de dolor limita la ingesta, y el abuso de alcohol suele interferir con la alimentación adecuada.¹

Las estenosis duodenales y las alteraciones del vaciamiento gástrico ocasionan regurgitaciones y/o vómitos que también interfieren con una alimentación apropiada.

La malabsorción se debe, fundamentalmente, a la maldigestión secundaria a insuficiencia pancreática exocrina (IPE), cuyo diagnóstico y tratamiento ameritan una discusión profunda.¹⁶

Los mecanismos que conducen a IPE en PC son la pérdida de células acinares productoras de enzimas, las obstrucciones del sistema ductal que dificultan la llegada de la secreción pancreática al duodeno y la inactivación temprana de las enzimas en la luz duodenal como consecuencia de la tendencia a los pH bajos por la disminución de jugo pancreático (alcalino, rico en bicarbonato) a ese nivel.¹⁶

Las manifestaciones clínicas de la IPE pueden deberse a la presencia de restos alimentarios derivados de una digestión incompleta a nivel luminal (esteatorrea, dolor abdominal, distensión) o estar relacionadas con las consecuencias de la malabsorción (pérdida de peso, sarcopenia, otras derivadas de las deficiencias de vitaminas y/o minerales específicos).

Algunas de las manifestaciones clínicas derivadas de los déficits de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) incluyen la xeroftalmia y el deterioro de la visión nocturna (vitamina A), la osteopatía y los espasmos musculares (vitamina D), la ataxia y la neuropatía periférica (vitamina E) y los trastornos hemorrágicos y la osteopatía (vitamina K).¹⁶

La IPE debe ser investigada en todos los pacientes con PC y reevaluada de manera anual.¹⁶

Habitualmente, las alteraciones morfológicas y el deterioro funcional se desarrollan de manera paralela, por lo cual la secreción pancreática disminuye de modo gradual durante el curso de la enfermedad, pero en algunos pacientes no se observa esa correlación anatómo-funcional.¹⁶

Por otra parte, debido a la importante reserva funcional del páncreas, la esteatorrea evidente no es esperable hasta que la secreción de lipasa pancreática disminuya a < 10% de la normal (IPE “descompensada”). Sin embargo, los pacientes con IPE “compensada” también tienen un riesgo aumentado de deficiencias nutricionales (en particular, de vitaminas liposolubles, con sus respectivas consecuencias clínicas).¹⁷

En el escenario de la PC, se prefieren las pruebas diagnósticas indirectas y no invasivas. Existen herramientas que permiten valorar la secreción pancreática y otras que evalúan la función digestiva global.¹⁶

La determinación de elastasa-I en materia fecal es ampliamente usada; una única muestra de materia fecal aislada es suficiente y no requiere modificaciones alimentarias previas a la recolección de la muestra. Es importante resaltar que la muestra de materia fecal no debe ser acuosa, con el propósito de evitar resultados falsos positivos ocasionados por fenómenos dilucionales. Dado que se utilizan anticuerpos monoclonales específicos humanos, en el caso de que el paciente ya estuviese recibiendo tratamiento de reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP), no es necesario suspenderlo, ya que las enzimas exógenas son de origen porcino y no interfieren con la determinación de la producción enzimática del paciente. La desventaja de este método es que no tiene la sensibilidad suficiente para detectar formas leves de insuficiencia. Si bien no existe un valor de corte de referencia ampliamente consensuado (mientras que algunos autores sugieren un valor de 200 µg/gramo, otros especialistas recomiendan un valor de 100 µg/gramo), cuanto menor sea ese valor, más probable es la existencia de una hiposecreción pancreática en el contexto clínico apropiado.¹⁸

Tanto el coeficiente de absorción de grasa (CFA) como el test de aire espirado (TAE) utilizando como sustrato una mezcla de triglicéridos marcados con ¹³C permiten evaluar el resultado del proceso digestivo global. El (CFA) es considerado el *gold standard* y, en nuestro medio, podemos cuantificar la pérdida de grasa en la materia fecal mediante el test de Van de Kamer (prueba cuantitativa) o, eventualmente, el esteatocrito (prueba semicuantitativa). La cuantificación de grasa en materia fecal implica la ingesta de grasa durante varios días y la recolección de la materia fecal de los últimos tres días, lo cual puede resultar desagradable para algunos pacientes. La eliminación de ≥ 7 gramos de grasa/día es patológi-

ca. Ni la cuantificación de grasa en la materia fecal ni el TAE con triglicéridos marcados (el cual no está disponible en la Argentina) son específicos para evaluar la función pancreática y pueden verse alterados también en pacientes con diferentes enteropatías que ocasionen mala absorción.¹⁶

Las deficiencias nutricionales son la consecuencia clínica más relevante de la IPE. En la evaluación del estado nutricional de los pacientes con PC, puede utilizarse un panel de marcadores séricos que incluya prealbúmina, transferrina, proteína ligadora de retinol, vitaminas liposolubles, magnesio, zinc y, eventualmente, otras vitaminas y oligoelementos.¹⁹

En el contexto de la PC, es recomendable combinar métodos para evaluar la función pancreática. Una de las propuestas es considerar 1) la presencia de signos y síntomas de maldigestión, 2) la evaluación nutricional (antropometría y parámetros bioquímicos) y 3) las pruebas tales como la determinación de elastasa (valoración de la excreción de grasa o TAE, si están disponibles). La presencia de dos de tres alteraciones (cuadro clínico compatible con maldigestión, deficiencias nutricionales, elastasa anormalmente baja) hace muy probable el diagnóstico de IPE.²⁰

Con respecto al TREP, las preparaciones son eficaces siempre y cuando las esferas pasen del estómago al duodeno junto con las comidas, se mezclen con el quimo y liberen rápidamente las enzimas en el duodeno. Las preparaciones de elección son las cápsulas que contienen microesferas o minimicroesferas (< 2 mm) con cubierta entérica sensible al pH.¹⁶

Aunque las preparaciones enzimáticas contienen lipasa, amilasa y proteasas, la dosificación se realiza teniendo en cuenta las unidades de lipasa. La lipasa pancreática es más sensible a la acción ácida y proteolítica luminal que el resto de las enzimas y las lipasas prepilóricas (lingual, gástrica) no logran sustituir de forma apropiada su actividad. Además, la digestión de las grasas es un evento fundamental en el proceso digestivo, ya que está íntimamente ligada a la absorción de las vitaminas liposolubles.¹⁶

Las cápsulas deberían tomarse durante las comidas y las dosis iniciales de lipasa recomendadas en pacientes con PC e IPE son 40.000 - 50.000 unidades (USP o PhEur) con las comidas principales y 20.000-25.000 unidades con las comidas menores.^{16-17, 21-22}

Las dosis deben ser individualizadas y suficientes para lograr el control de los síntomas y la normalización del estado nutricional.

Con respecto a la cantidad de ingestas diarias, ha sido sugerido realizar tres comidas principales y dos o tres colaciones por día. No obstante, es recomendable analizar

esto junto con el paciente, teniendo en cuenta sus hábitos, preferencias y posibilidades.¹⁶

La restricción sistemática de grasa no está recomendada, porque puede exacerbar la malnutrición, y deberían evitarse los planes alimentarios con muy alto contenido de fibras (> 25 gramos/día), ya que pueden retrasar la absorción de los nutrientes. Las bebidas con leche y los suplementos nutricionales requieren el aporte de enzimas.¹⁶

Las cápsulas no deben ser retenidas en la boca ni mordidas, para evitar posibles ulceraciones de la cavidad oral.¹⁶

Antes de indicar las enzimas pancreáticas, debería advertirse al paciente sobre la naturaleza porcina de las preparaciones disponibles, considerando la posibilidad de alergias a las proteínas porcinas, así como el rechazo por factores religiosos u otros como el veganismo, por ejemplo.¹⁶

Cuando la respuesta al TREP es insatisfactoria (síntomas, estado nutricional), es mandatorio, como conducta inicial, verificar la adherencia a las indicaciones médicas con respecto a las dosis, el momento de la toma de las cápsulas y el volumen y contenido de las ingestas. Las pruebas que evalúan digestión (eliminación fecal de grasa o TAE) bajo tratamiento con enzimas pancreáticas pueden ser de ayuda. Si es necesario, puede aumentarse (duplicarse, triplicarse) la dosis de enzimas o agregarse un inhibidor de la bomba de protones para favorecer la actividad luminal de estas.^{16-17, 21-22}

Otras estrategias en pacientes con respuesta insatisfactoria al TREP son verificar que las preparaciones enzimáticas sean almacenadas a las temperaturas apropiadas (< 25°) para evitar su desnaturalización, investigar el uso de drogas que puedan causar síntomas como la diarrea (metformina, por ejemplo) y considerar la posibilidad de condiciones como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, las infecciones parasitarias (giardiasis), la enfermedad celíaca, una deficiencia de lactasa u otras intolerancias alimentarias, entre otras.²²

Con respecto al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, se demostró una prevalencia del 15% en pacientes con PC (no operados) con IPE evaluados mediante TAE con glucosa y medición de hidrógeno.²³ Esta situación puede ser favorecida por la dismotilidad asociada con la diabetes.

El manejo apropiado del aspecto nutricional es uno de los pilares del plan de cuidados de los pacientes con PC. Los pacientes con PC malnutridos presentan más episodios de dolor y requieren más hospitalizaciones. Las deficiencias nutricionales aumentan el riesgo de complicaciones tales como las fracturas espontáneas o tras traumatismos leves, infecciones, eventos cardiovas-

culares, deterioro cognitivo y reducción de la calidad de vida global.^{19, 21, 24}

La prevalencia de osteopatía en pacientes con PC es alta. Aproximadamente dos tercios de los enfermos presentan osteopenia u osteoporosis.²⁵⁻²⁶

Algunos de los factores de riesgo son la presencia de malabsorción de calcio y vitamina D, el déficit de vitamina K y el consumo de alcohol o tabaco. Entre los mecanismos involucrados han sido mencionados la circulación de citoquinas proinflamatorias (como la interleuquina-6), que aumentan el recambio óseo, y el “*cross talk*” entre osteocinas y mioquinas.²⁵⁻²⁶

Es importante señalar que las guías de manejo de PC vigentes recomiendan evaluar la salud ósea de manera periódica (medición de vitamina D y valoración de la densidad mineral ósea).^{2, 21}

Los pacientes con osteoporosis o fracturas vertebrales deberían ser evaluados por un especialista en metabolismo fosfocálcico, para descartar otras causas y recibir el tratamiento específico.²⁵⁻²⁶

En aquellos pacientes con PC que presenten deficiencias de micronutrientes, debe indicarse su suplementación y control.¹⁶

Algunos pacientes con PC reciben distintos tratamientos farmacológicos.

El pH intraluminal bajo, la dismotilidad, el sobrecrecimiento bacteriano, la hiposecreción de enzimas pancreáticas, la esteatorrea y el bajo índice de masa corporal pueden afectar, eventualmente y en mayor o menor medida, la absorción y el metabolismo de ciertas drogas.

Si bien estos factores pueden no tener relevancia clínica, pueden explicar las variaciones interindividuales en las respuestas a una medicación determinada.²⁷

• Insuficiencia endocrina

La prevalencia estimada de diabetes en pacientes con PC es de 25% - 80%, con un inicio 10 - 20 años después del diagnóstico.¹

Algunos de los factores de riesgo para la progresión hacia la insuficiencia endocrina y la diabetes son el consumo abusivo de alcohol activo, la IPE, la presencia de calcificaciones pancreáticas y la resección pancreática caudal.¹

El diagnóstico de diabetes de tipo 3c (definida como la disfunción y pérdida de los islotes pancreáticos como consecuencia de enfermedades del páncreas exocrino) puede establecerse si se cumplen los siguientes criterios: presencia de patología pancreática en los estudios por imágenes asociada con IPE en ausencia de marcadores de autoinmunidad que sugieran diabetes de tipo 1.

La disminución de la función de las células β , la ausencia de resistencia a la insulina, la pérdida de la secre-

ción de incretinas y las concentraciones bajas de vitaminas liposolubles pueden apoyar el diagnóstico.¹

Ha sido sugerida la pesquisa anual de diabetes mediante la determinación de hemoglobina glicosilada A1c o glucemia en ayuno.²⁸

La diabetes debe ser tratada por médicos endocrinólogos o especialistas en diabetes y su manejo no se desarrollará en la presente revisión.

Pancreatitis crónica y cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal pancreático es una neoplasia maligna cuyo comportamiento biológico determina que la mayoría de los pacientes presente una enfermedad no resecable al momento del diagnóstico.

Su incidencia global está en aumento y sus factores de riesgo más estudiados son los genéticos, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo y la PC.

En los pacientes con PC, la inflamación persistente, de larga data, aumenta el recambio celular y la proliferación de las células estrelladas, creando un microambiente que promueve la carcinogénesis. La incidencia de cáncer de páncreas aumenta con la duración de la enfermedad.²⁹

La PC se asocia con un riesgo relativo de cáncer de páncreas alto, de cinco a diez. Sin embargo, no existe una recomendación para la vigilancia sistemática en pacientes con PC esporádica.³⁰

Los factores que pueden afectar este riesgo (en uno u otro sentido) son la etiología y el tiempo de evolución de la PC, la diabetes, el tabaquismo, el consumo de alcohol, las costumbres alimentarias y los hábitos relacionados con la actividad física. Las complejas interacciones entre estos factores definen la evolución de la enfermedad, con la posibilidad de progresión hacia el cáncer de páncreas.³⁰

Algunas de las recomendaciones tendientes a prevenir esta complicación son: a) no fumar y favorecer espacios libres de humo, b) mantener un peso corporal saludable, c) permanecer físicamente activo evitando el sedentarismo, d) elegir planes alimentarios saludables (ingerir cantidades de granos enteros, legumbres, vegetales y frutas, limitar comidas con alto contenido de grasa, sal o azúcar, evitar las bebidas azucaradas, evitar las carnes procesadas y limitar las carnes rojas) y e) si se consume alcohol, limitar ese consumo.³⁰

Por otra parte, la pancreatitis “hereditaria” (autosómica dominante, por mutaciones heredadas del gen PRSS1 asociadas a ganancia de función) se asocia con un riesgo relativo de cáncer de páncreas especialmente alto, de diez a setenta. Existe un fuerte consenso acerca de realizar vigilancia en estos pacientes.³⁰

La vigilancia debería comenzar después de los 40 años

de edad y continuar mientras el paciente sea apto para una eventual intervención quirúrgica; además, debería realizarse siempre en centros especializados en el manejo de la patología pancreática.³⁰

El antígeno CA 19-9 puede, a menudo, estar elevado en pacientes con PC sin cáncer, debido a la inflamación parenquimatosa, por lo cual no es útil como herramienta de pesquisa.³⁰

Ante la ausencia de biomarcadores para la detección temprana, el mejor método disponible para realizar la pesquisa es controvertido y está en discusión.³⁰

Entre los estudios por imágenes, la TC abdominal tiene la desventaja de la radiación recurrente y la ecoendoscopia pancreática podría no evidenciar tumores tempranos en un contexto de inflamación, fibrosis y calcificaciones, que pueden dificultar la visualización.³⁰

En la práctica, algunos equipos de trabajo utilizan la RM abdominal y la ecoendoscopia de manera complementaria.

Independientemente de las guías para la vigilancia, en la práctica es mandatorio estar atentos a situaciones clínicas que sugieran la presencia de una complicación neoplásica en todo paciente con PC, en especial en aquellos con más años de evolución de la enfermedad.

Aquellos pacientes con PC que evolucionan con pérdida inexplicada de peso, ictericia, dolor de reciente manifestación o dolor que reaparece luego de un largo período deberían ser evaluados inicialmente mediante una TC, sospechando la presencia de un tumor.³¹

Conclusiones

La PC es una entidad dinámica, progresiva y heterogénea. Los factores de riesgo interactúan complejamente entre sí y definen las manifestaciones clínicas y el perfil de las complicaciones de cada paciente. El manejo debe ser absolutamente individualizado. El propósito del seguimiento multidisciplinario es prevenir y tratar las complicaciones anatómicas y funcionales de la enfermedad, optimizando la calidad de vida. Los pacientes deben ser educados sobre el impacto de los hábitos saludables en la evolución y el pronóstico de su enfermedad.

Propiedad intelectual. La autora declara que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. La autora declara que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. La autora declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Pasqua A V. Pancreatitis crónica: Una revisión de sus aspectos más relevantes. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(2):126-135. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.328>

Referencias

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, *et al*. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16:218-24.
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, *et al*. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(3):322-39.
- Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;;10(6):e00027.
- Schneider A, Löhr JM, Singer MV. 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;42:101-19.
- Kumar S, Ooi CY, Werlin S, *et al*. Risk Factors Associated with Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):562-9.
- Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, *et al*. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20:579-85.
- Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009;10(4):387-92.
- Ye X, Lu G, Huai J, *et al*. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124075.
- Luaces-Regueira, Iglesias-García, Lindkvist, *et al*. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(2):275-80.
- Olesen SS, Nøjgaard C, Poulsen JL. Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate with Etiological Risk Factors. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(4):656-64.
- Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, *et al*. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology*. 2016;16(1):83-94.

12. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, *et al.* Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720-31.
13. Kitano M, Gress TG, Garg PK, *et al.* International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20:1045-55.
14. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, *et al.* Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019;68(8):1343-51.
15. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, *et al.* for the Working group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(2,03):149-57.
16. Basso S, Canicoba M, Capitanich P, *et al.* para el Club del Páncreas de la República Argentina. I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(3):213-25.
17. Domínguez-Muñoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, *et al.* on behalf of the HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18:847-54.
18. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, *et al.* Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1119-30.
19. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015;15:589-97.
20. Domínguez-Muñoz JE, MD, PhD, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):95-106.
21. Löhr M, Domínguez-Muñoz JE, Rosendahl J, *et al.*; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017;0(0):1-47.
22. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, *et al.* Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastro*. 2021;8:e000643.
23. Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, *et al.* The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2018;18(4):379-85.
24. Domínguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:455-59.
25. Stigliano S, Waldthaler A, Martínez-Moneo E, *et al.* Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018;9:197.
26. Hart PA, Yadav D, Li L, *et al.* on behalf of the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20:2005-13.
27. Estrup Olesen A, Brokjaer A, Wendelboe Fisher I, *et al.* Pharmaceutical challenges in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7302-7.
28. Beyer G, Habtezion A, Werner J, *et al.* Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396:499-512.
29. Gandhi S, De la Fuente J, Murad MH, *et al.* Chronic Pancreatitis a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases with Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2022;13:e00463.
30. Greenhalf W, Lévy P, Gress T, *et al.* for the Working group for the International (IAP e APA e JPS e EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20(5):910-8.
31. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2422-2434.