

DOCUMENT DE POSICIONAMENT

Epidemiologia, etiologia, diagnòstic i tractament de la pancreatitis crònica



Correspondència

Xavier Molero Richard

Servei d'Àparell Digestiu.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Planta 8, Residència General,
Universitat Autònoma de Barcelona
Passeig de la Vall d'Hebron, 119- 129,
08035 Barcelona

xavier.molero@vhir.org

Epidemiologia, etiologia, diagnòstic i tractament de la pancreatitis crònica.

**Xavier Molero^{1,2,3,4}, Juan Ramón Ayuso^{5,6}, Joaquim Balsells^{3,4,7},
Jaume Boadas⁸, Juli Busquets⁹, Anna Casteràs¹⁰, Mar Concepción^{3,11},
Míriam Cuatrecasas^{4,6,12}, Glòria Fernàndez Esparrach^{4,6,13},
Francisco Garcia Borobia¹⁴, Àngels Ginès^{4,6,13}, Esther Fort¹⁵,
Lucas Ilzarbe¹⁶, Carme Loras^{4,17}, Miquel Masachs¹⁸, Xavier Merino¹⁹,
Jorge J. Olsina²⁰, Valentí Puig-Diví^{3,21}, Sílvia Salord²², Teresa Serrano²³ i
Eva Cristina Vaquero^{4,6,24,25}**

- (1) Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;
- (2) Exocrine Pancreas Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR);
- (3) Universitat Autònoma de Barcelona;
- (4) CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid;
- (5) Servei de Radiologia, Centre de Diagnòstic per la Imatge Clínic, Hospital Clínic, Barcelona;
- (6) IDIBAPS, Universitat de Barcelona;
- (7) Servei de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;
- (8) Servei de Gastroenterologia, Consorci Sanitari de Terrassa;
- (9) Unitat de Cirurgia Hepatobiliar i Pancreàtica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona;
- (10) Servei d'Endocrinologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;
- (11) Servei de Gastroenterologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona;
- (12) Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Clínic, Barcelona;
- (13) Unitat d'Endoscòpia, Servei de Gastroenterologia, ICMDiM, Hospital Clínic, Barcelona;
- (14) Unitat de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica, Servei de Cirurgia General i de l'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell;
- (15) Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona;
- (16) Servei de Digestiu, Hospital del Mar Parc Salut Mar, Barcelona;
- (17) Servei de Gastroenterologia, Unitat d'Endoscòpia, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa;
- (18) Servei d'Endoscòpia Digestiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;
- (19) Unitat d'Imatge Abdominal, Servei de Radiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;
- (20) Servei de Cirurgia General i Aparell Digestiu, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida;
- (21) Servei de Digestiu, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell;
- (22) Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat;
- (23) Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat;
- (24) Servei de Gastroenterologia, ICMDiM, Hospital Clínic, Barcelona;
- (25) Gastrointestinal and Pancreatic Oncology Research Group, Hospital Clínic, Barcelona.

Index

1. DEFINICIÓ DE PANCREATITIS CRÒNICA (PCr)
2. EPIDEMIOLOGIA
3. ETIOLOGIA
4. SIMPTOMATOLOGIA
 - 4.1 DOLOR ABDOMINAL
 - 4.2 INSUFICIÈNCIA EXOCRINA (IPE_x)
 - 4.3 DÈFICITS NUTRICIONALS
 - 4.4 SARCOPÈNIA
 - 4.5 INSUFICIÈNCIA ENDOCRINA
 - 4.6 COMPLICACIONS
5. DIAGNÒSTIC
 - 5.1 TÈCNiques D'IMATGE: TC, RM
 - 5.2 ENDOSCÒPIA
 - 5.3 HISTOLOGIA
 - 5.4 DIAGNÒSTIC D'IPE_x
 - 5.5 DIAGNÒSTIC DE DIABETIS PANCREOPRIVA
6. CRITERIS DIAGNÒSTICS DE PANCREATITIS CRÒNICA
7. INDICACIÓ D'ESTUDI GENÈTIC
8. FORMES ESPECIALS
9. TRACTAMENT
 - 9.1. ASPECTES GENERALS
 - 9.2. TRACTAMENT DEL DOLOR
 - 9.3. TRACTAMENT D'IPE_x
 - 9.4. TRACTAMENT DE LA INSUFICIÈNCIA ENDOCRINA
 - 9.5. TRACTAMENT DE COMPLICACIONS
 - 9.6. TRACTAMENT DE FORMES ESPECIALS
 - 9.7. CIRURGIA EN LA PANCREATITIS CRÒNICA
10. QUALITAT DE VIDA, MORBILITAT, CONSUM DE RECURSOS SANITARIS I MORTALITAT
11. EVOLUCIÓ, PRONÒSTIC I SEGUIMENT
12. BIBLIOGRAFIA

1. DEFINICIÓ DE PANCREATITIS CRÒNICA (PCr):

Procés inflamatori crònic del pàncrees que porta al desenvolupament de fibrosi i a la pèrdua del parènquima exocrí i endocrí (atròfia).

2. EPIDEMIOLOGIA

- Incidència: 5-10 casos/100.000 h/any
- Prevalença: 35-50 casos/100.000 h. La prevalença a 20 anys hauria de ser 200/100.000
- Incidència més elevada en homes (1.5-3/1)
- L'edat mitjana al diagnòstic és de 56 anys. El 37% dels pacients són diagnosticats abans dels 35 anys.

3. ETIOLOGIA (Taula 1)

La malaltia es produeix per l'acció d'un o més factors actuant sobre individus amb predisposició individual. L'associació de factors, el seu pes específic i el temps d'exposició augmenten el risc.

El tabac i l'alcohol són factors de risc independents. El risc augmenta en relació amb el temps i la quantitat consumida.

Un percentatge elevat de pacients tenen mutacions genètiques en CFTR, SPINK1, PRSS1, CTRC i CPA1. En edat pediàtrica arriben al 55-75%.

Fins al 30% de pacients amb PCr idiopàtica, alcohòlica o juvenil presenten mutacions en CFTR, la majoria de les quals no es consideren causants de fibrosi quística. Solen afectar predominantment la secreció de bicarbonat.

Les mutacions més freqüents en SPINK1 (presentes fins en el 30% de pancreatitis idiopàtiques en poblacions seleccionades) són N34S (OR x11) i c.194+2T>C (OR x31).

El 4% de pacients amb PCr són portadors de mutacions en CTRC, i el 3% en CPA1.

Mutacions determinades en PRSS1 causen tant PCr hereditària com esporàdica.

L'associació de mutacions en el mateix gen o en gens de predisposició distints augmenta el risc de PCr.

El tabac, l'alcohol i l'autoimmunitat poden reduir l'expressió i la funció de CFTR en absència de mutacions. Algunes mutacions en CFTR i SPINK1 s'associen a pàncrees divisum.

Qualsevol obstrucció ductal pot induir PCr.

La pancreatitis autoimmune es considera una PCr que respon a corticoides. Se'n distingeixen dues formes: tipus 1 i 2.

Taula 1	
Factors etiològics/de risc de pancreatitis crònica basats en la classificació TIGAR-O V1 modificada (Etemad B et al. Gastroenterology 2001)	
Toxicometabòlics	Alcohol
	Tabac
	Hipercalcèmia (calci iònic ≥ 12 mg/dL)
	Hipertrigliceridèmia
	Fàrmacs (possibles)
	Toxines
	Insuficiència renal crònica estadi 5
	Factors associats a estrès oxidatiu (radioteràpia/quimioteràpia, isquèmia)
	Causes metabòliques (<i>diabetis mellitus</i> , obesitat)
Idiopàtica	
Genètica	<i>PRSS1</i>
	<i>CFTR</i>
	<i>SPINK1</i>
	<i>CTRC</i>
	<i>CPA1</i>
	<i>CEL</i> o <i>CEL-HYB</i>
	<i>CLDN2</i> locus
Pancreatitis autoimmune tipus 1 i 2	
Pancreatitis recurrent i pancreatitis greu	De qualsevol etiologia
Obstructiva	Pàncrees <i>divisum</i> i altres alteracions anatòmiques
	Estenosi ampul·lar
	Litiasis intraductals en el conducte de Wirsung
	Estenosi del conducte de Wirsung
	Neoplàsia mucinosa papil·lar intraductal
	Massa pancreàtica obstructiva

4. SIMPTOMATOLOGIA

Les manifestacions principals són dolor abdominal i insuficiència pancreàtica exocrina i/o endocrina. Pot debutar com a pancreatitis aguda o recurrent, o presentar-se en forma de complicacions. Alguns pacients romanen asimptomàtics.

4.1 Dolor abdominal

Afecta >75% de pacients i minva molt la qualitat de vida. És un dolor típic pancreàtic, continu, intermitent o en forma de brots de pancreatitis. Si hi apareixen vòmits mantinguts cal sospitar obstrucció del buidament gàstric.

Altres causes de dolor relacionat: obstrucció duodenal, pseudoquistes, úlceres pèptiques, hemosuccus pancreaticus i càncer de pàncrees. L'obstrucció de la via biliar només causa dolor si hi ha litiasi o colangitis aguda.

La PCr pot cursar amb brots de pancreatitis aguda, particularment si és conseqüència de factors genètics, alcohol/tabac, obstrucció ductal o pancreatitis del solc.

4.2 Insuficiència exocrina (IPEX)

Els graus són variables i es correlacionen amb la fase evolutiva de la malaltia.

Grau lleu: pacients asimptomàtics o amb manifestacions vagues.

Grau moderat: deposicions toves, signes de malnutrició, pèrdua de pes sense anorèxia, dèficits vitamínics.

Grau sever: esteatorrea, fins i tot deposicions olioses. Hipocolesterolèmia, hipoalbuminèmia. Nivells sèrics molt baixos d'enzims.

4.3 Dèficits nutricionals

Conseqüència d'IPEX, accentuat catabolisme i ingesta reduïda (per dolor i enolisme).

Dèficits de vitamina D (50%), A (35%), E (20%), K, B6, B12, Mg, Zn i altres micronutrients.

Conseqüències: osteoporosi (39%), anèmia, dermatitis, alteracions en coagulació i en agudesa visual, i neuropatia.

4.4 Sarcopènia

És la pèrdua de massa i funció musculars. No sempre correlacionada amb índex de massa corporal (IMC).

S'associa a IPEX i és predictora de complicacions quirúrgiques.

4.5 Insuficiència endocrina

Arriba a afectar el 80% dels pacients. Es confon amb diabetis de l'adult. Els pacients amb PCr no solen ser obesos, ni dislipèmics i la resistència insulínica és possible però no freqüent. Hi pot haver insulopènia (pèptid C baix). Representa <1% de totes les diabetis.

4.6 Complicacions

La PCr genera un gran nombre de complicacions que poden ser el debut de la malaltia.

- Estenosi biliar (3-25%).
- Estenosi del conducte pancreàtic i litiasis ductal.
- Estenosi duodenal (1-6%).
- Pseudoquistes - Col·leccions (10-20%).
- Fístules internes - ascitis (3,5%).
- Complicacions vasculares: trombosis i hemorràgies (10-25%).
- Sobrecreixement bacterià (15-40-70%).
- Osteoporosi (25%).
- Càncer (4%).
- Litiasi renal per hiperoxalúria entèrica.
- Mortalitat elevada (35-55%).

5. DIAGNÒSTIC

Les causes més freqüents de dolor abdominal o de diarrea crònica no són d'origen pancreàtic. És molt important certificar o excloure el diagnòstic de PCr amb dades objectives. Un mal diagnòstic estigmatitza el pacient i desorienta el metge. Un diagnòstic de PCr requereix que el pacient estigui vinculat a un pancreatòleg perquè monitoritzi complicacions, instauri tractament i faci un seguiment.

5.1 Tècniques d'imatge: TC, RM

Tenen precisió diagnòstica elevada i comparable fent servir protocols específics. Són útils també per descartar altres patologies i detectar complicacions. La TC és menys sensible en fases inicials de la malaltia i no pot excloure PCr. L'administració de secretina permet un millor examen de l'anatomia ductal. L'ecografia abdominal és d'un gran valor en la població pediàtrica.

Signes de PCr:

Parenquimatosos

- *Calcificacions*. Més ben detectades per TC. No són específiques: apareixen amb certs tumors i en calcificacions vasculares. Si estan distribuïdes pel parènquima i pels ductes, són més específiques de PCr. Augmenten amb el tabac, amb el temps d'evolució i en relació amb les estenosis ductals.
- *Atròfia*. Troballa freqüent (54%). Poc específic.
- *Hipointensitat en T1*. Signe precoç de PCr.
- *Realç de contrast*. Es correlaciona amb el grau de fibrosi. Sensibilitat més gran per al diagnòstic de PCr en fases precoces.

Ductals

- Dilatació/estenosi del conducte de Wirsung
- Dilatació de conductes laterals
- Litiasis intraductals, pseudoquistes, o variants anatòmiques.

La millor tècnica no invasiva és la RM.

S'ha proposat una modificació de la classificació de Cambridge per a diagnosticar i estadiar la PCr mitjançant TC i RM. La troballa inicial més específica és la presència de >3 conductes laterals dilatats, millor si Wirsung està irregularment dilatat.

5.2 Endoscòpia

L'USE detecta canvis de forma precoç, però moltes anomalies manquen d'especificitat: sorgeixen en ancians, obesos, diabètics, fumadors, enòlics, en l'esteatosi pancreàtica i en la fase de recuperació d'una pancreatitis aguda. Poden desaparèixer amb el temps.

Taula 2	
Criteris USE per al diagnòstic de pancreatitis crònica	
A. Criteris ductals	Dilatació ducte principal
	Ducte irregular-estenòtic
	Parets ductals hiperecoiques
	Visualització de conductes secundaris
	Litiasi intraductal
B. Criteris parenquimatosos	Contorn lobular
	Focus hiperecoics
	Bandes hiperecoiques
	(Pseudo) quists

Es descriuen fins a 9 criteris ductals i parenquimatosos potencialment anormals (Taula 2). Si hi ha <2 criteris el diagnòstic és improbable. Si hi ha >5, és molt probable. Per a 3-4 criteris es considera indeterminat. La correlació USE-histopatologia no és perfecta: el 50% dels pacients amb <2 criteris tenen canvis histològics de PCr. L'elastografia pot millorar la precisió diagnòstica i les troballes es correlacionen amb el grau de fibrosi.

5.3 Histologia

Poques vegades disponible per a establir el diagnòstic.

Les troballes diagnòstiques de PCr són fibrosi, atròfia i infiltrat inflamatori crònic variable amb afectació difusa, focal o apedaçada. S'hi pot identificar dilatació de conductes, patró lobular i litiasis intraductals. Els illots solen estar preservats.

Taula 3	
Característiques histològiques de la pancreatitis autoimmune i el seu diagnòstic diferencial	
Pancreatitis Autoimmune Tipus 1: Pancreatitis limfoplasmocitària esclerosant- IgG4	<ul style="list-style-type: none"> • Limfòcits i cèl·lules plasmàtiques amb índex IgG4/IgG > 0,4 • Eosinòfils • Fibrosi estoriforme • Perivenulitis i flebitis obliterativa
Pancreatitis Autoimmune Tipus 2: Pancreatitis ductocèntrica idiopàtica	<ul style="list-style-type: none"> • Lesió epitelial granulocítica • Cèl·lules plasmàtiques amb índex IgG4/IgG < 0,4
Pancreatitis paraduodenal o del solc	<ul style="list-style-type: none"> • Quists • Concrecions enzimàtiques • Microabscessos • Eosinòfils • Teixit de granulació • Cèl·lules plasmàtiques amb índex IgG4/IgG < 0,4
Pancreatitis fol·licular	<ul style="list-style-type: none"> • Abundants fol·licles limfoides amb centres germinals reactius Bcl-2 negatius
Tumor miofibroblàstic inflamatori	<ul style="list-style-type: none"> • Cèl·lules mesenquimàtiques neoplàsiques amb atípia citològica • Tinció immunohistoquímica positiva per a ALK • Detecció per FISH de fusions d'ALK i ROS-1
Limfoma B de baix grau • Limfoma fol·licular • Limfoma de la zona marginal	<ul style="list-style-type: none"> • Centres germinals neoplàsics Bcl-2 positius • Les cèl·lules neoplàsiques expressen ciclina-D1

S'ha de descartar adenocarcinoma i buscar signes de pancreatitis autoimmune.

Pancreatitis autoimmune de tipus 1 (*Pancreatitis limfoplasmocitària esclerosant*). Presenta infiltrat limfoplasmocitari periductal sense invasió de l'epiteli, fibrosi estoriforme, flebitis obliterativa ocasional i nombre elevat de cèl·lules plasmàtiques IgG4 (>10) en més de 10 camps de gran augment. La relació cèl·lules IgG4/IgG >0.4 és un índex específic.

Pancreatitis autoimmune de tipus 2 (*Pancreatitis ductocèntrica idiopàtica*). La troballa patognomònica és la Lesió Epitelial Granulocítica: neutròfils envaeixen i lesionen l'epiteli ductal. Hi ha infiltrat inflamatori amb cèl·lules plasmàtiques de menys intensitat.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb lesions neoplàsiques, pancreatitis del solc, pancreatitis fol·licular, tumor miofibroblàstic inflamatori i limfomes B de baix grau (Taula 3).

5.4 Diagnòstic d'IPEX

- Amilasa pancreàtica, lipasa o tripsina en sèrum. Si en el seu conjunt són baixes, suggereixen IPEX amb una especificitat del 90%. Nivells molt baixos indiquen IPEX greu.
- Elastasa fecal. Sensibilitat 90-100% per a insuficiència greu i 63% per a moderada. Valors <200 mcg/g són anormals, <100 més específics. Si >500 mcg/g es descarta IPEX.
- Coeficient d'absorció de greix. Ha de ser >93%. No diferencia les causes d'esteatorrea.
- Test endoscòpic amb secretina. Mesura de bicarbonat en aspirat duodenal després de la infusió de 0.2 µg de secretina. Valors repetits <80 mEq/L són diagnòstics d'IPEX.

5.5 Diagnòstic de diabetis pancreopriva

No hi ha criteris diagnòstics estandarditzats.

Taula 4	
Criteris suggestius de diabetis mellitus pancreopriva causada per pancreatitis crònica	
Absència de trets típics de DM1 (autoimmunitat negativa) o DM2 (obesitat, insulinoresistència)	
Malabsorció - maldigestió (dolor abdominal, esteatorrea, pèrdua de pes)	
Enolisme	
Prova d'imatge amb patologia pancreàtica (TC, RM, USE)	
Insuficiència exocrina (elastasa fecal patològica)	
Evidència d'insulopènia	Pèptid C davant glicèmia > 144 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> • insulopènia franca: < 0,6 ng/ml • insulopènia moderada: 0,6-1,8 ng/ml • no insulopènia: > 1,8 ng/ml

Característiques que fan sospitar diabetis pancreatopriva (Taula 4): absència de trets de diabetis tipus 1 (anticossos anti-GAD o antiinsulina) o diabetis tipus 2 (obesitat), associació a insuficiència exocrina, proves d'imatge suggestives de pancreatopatia, i evidència d'insulopènia.

6. CRITERIS DIAGNÒSTICS DE PANCREATITIS CRÒNICA

Taula 5	
Taula CDPC Criteris Diagnòstics de Pancreatitis Crònica	
A. Pancreatitis crònica segura: Qualsevol de les 2 condicions	1. Histologia: Fibrosi (intra i/o interlobular) i atròfia focal o difusa, amb o sense infiltrat inflamatori crònic, en absència de neoplàsia
	2. Prova d'imatge amb (qualsevol dels 3)
	2a: Calcificacions de distribució difusa parenquimatoses o ductals 2b: Dilatació irregular del conducte principal amb estenosi i > 3 conductes secundaris dilatats (especialment si hi ha lesions típiques en parenquima) 2c: Més de 5 criteris en USE practicada després de > 3 mesos de l'últim brot de pancreatitis aguda
B. Pancreatitis crònica probable: Qualsevol de les 3 condicions	1. Imatges anormals
	USE: 3-4 criteris RM: 3 conductes secundaris anormals TC/RM: (més de 2) conducte principal dilatat, pàncrees augmentat-heterogeni-irregular, pancreatitis focal, quists
	2. Clínica suggestiva (pancreatitis recurrent inclosa) + funció anormal (exocrina o diabetis pancreopriva)
	Calcificacions úniques o localitzades
	Dilatació o estenosi aïllada del conducte principal
	Pseudoquists
	Atròfia pancreàtica
Pancreatitis focal	
Pàncrees heterogeni, irregular o augmentat, especialment si hipointens en RM	
C. Pancreatitis crònica sense prou evidència. Qualsevol de les dues	1. Imatges poc específiques (USE <2; RM<3; CT<2)
	2. Dolor abdominal sense història de pancreatitis aguda amb imatges normals, però amb factors de risc (tabac, alcohol, mutacions) o història familiar
D. Pancreatitis crònica incipient possible (o amb canvis mínims)	TC i RM sense anomalies típiques. USE amb menys de 4 criteris i dues o més d'aquestes troballes
	Elastasa fecal baixa o bicarbonat en suc pancreàtic < 60 mEq/l
	Hipointensitat del pàncrees en T1 (Ressonància Magnètica)
	Diabetis pancreopriva
	Nivells anormals d'enzims pancreàtics en sèrum (alts o baixos)
	Mutacions patogèniques en CFTR, SPINK1 o PRSS1
Dolor abdominal recurrent o pancreatitis aguda	

Abreviacions: USE: ultrasonografia endoscòpica, RM: Ressonància Magnètica, TC: Tomografia Computada

Nota: El percentatge de pacients asimptomàtics no es coneix amb precisió. En absència de dolor abdominal, la combinació de canvis morfològics subtils (hipointensitat en T1), mutacions patogèniques i elastasa baixa, pot tenir valor diagnòstic.

El diagnòstic es basa en lesions histològiques, proves d'imatge i alteracions funcionals. És molt important establir un diagnòstic precís per les implicacions terapèutiques i pronòstiques, o excloure'l en estudis sobre dolor abdominal, diarrea crònica o diabetis.

Proposem una combinació de criteris diagnòstics de la Societat Pancreàtica Americana i de versions de la Societat Japonesa de Pàncrees ([Taula 5](#)).

Notes:

- Els criteris de PCr segura tenen validesa en absència de neoplàsia.
- Les lesions histològiques i d'imatge poden ser difuses o focals.
- La infusió de secretina millora la definició de l'arbre ductal i la sensibilitat diagnòstica.
- Les xifres d'elastasa fecal són vàlides si es determinen >4 mesos després d'una pancreatitis.
- Una excreció màxima de bicarbonat pancreàtic <60 mEq/L té una alta fiabilitat diagnòstica d'IPEX.
- El diagnòstic de diabetis pancreopriva ha de ser inqüestionable per a ser emprat com a criteri.
- Els pacients amb criteris de "pancreatitis crònica sense prou evidència" haurien de ser adherits a un protocol de seguiment.

L'objectiu final és establir el diagnòstic amb un grau de fiabilitat i definir la funcionalitat exocrina i endocrina.

7. INDICACIÓ D'ESTUDI GENÈTIC

Pacients amb PCr i:

- edat pediàtrica
- debut <35 anys
- familiars de primer o segon grau amb pancreatopatia.

Acceptable en pacients:

- amb pancreatitis aguda recurrent o crònica d'origen incert
- amb símptomes de fibrosi quística (bronquièctasi, infertilitat, hepatopatia)
- en familiars directes d'un pacient amb PCr portador d'una mutació patogènica.

8. FORMES ESPECIALS

Pancreatitis crònica incipient

Pancreatitis crònica amb canvis morfològics mínims o absents. No hi ha criteris diagnòstics fiables. En altres òrgans aquest dubte es resol mitjançant biòpsies, però en el pàncrees no es fan servir per possibles complicacions.

El test de funció pancreàtica amb estimulació per secretina té un valor predictiu negatiu del 97%. Nosaltres proposem els criteris descrits a l'apartat D de la [Taula 5](#).

Pancreatitis autoimmune (PAI)

Taula 6			
Criteris de nivell 1 i nivell 2 per al diagnòstic de pancreatitis autoimmune tipus 1			
	Criteri	Nivell 1	Nivell 2
P	Imatge del Parènquima	Típica: Augment difús amb realç retardat	Indeterminada (inclou atípica*): Augment focal amb realç retardat
D	Imatge Ductal	Estenosi llarga (>1/3 del Wirsung) o múltiples estenosis sense dilatació proximal marcada	Estenosi segmentària/focal sense dilatació proximal marcada (diàmetre ductal < 5 mm)
S	Serologia	IgG4, > x2 valor límit alt normalitat	IgG4, x1-2 valor límit alt normalitat
AAO	Afectació Altres Òrgans	a o b	a o b
		a. Histologia (≥ 3 dels següents): 1- Marcada ILP sense infiltració granulocítica 2- Fibrosi estoriforme 3- Flebitis obliterativa 4- > 10 cèl·lules IgG4/CGA	a. Histologia (inclou biòpsia papil·la i conducte biliar). Ambdós: 1- Marcada ILP sense infiltració granulocítica 2- >10 cèl·lules IgG4/CGA
		b. Imatge (≥ 1 dels següents): 1- Estenosi biliar proximal i distal o segmentària/múltiple (hilar/intrahepàtica) 2- Fibrosi retroperitoneal	b. Evidència clínica o radiològica (≥ 1) dels següents: 1- Augment simètric de les glàndules salivals/lacrimals 2- Afectació radiològica renal descrita en associació amb la PAI
H	Histologia del pàncrees	Pancreatitis esclerosant limfoplasmocitària (PELP) -biòpsia o reseció- (≥ 3 dels següents): (1) Infiltrat limfoplasmocitari periductal sense infiltració granulocítica (2) Flebitis obliterativa (3) Fibrosi estoriforme (4) ≥ 10 cèl·lules IgG4 positives/CGA	Pancreatitis esclerosant limfoplasmocitària (PELP) -biòpsia- (≥ 2 dels següents): (1) Infiltrat limfoplasmocitari periductal sense infiltració granulocítica (2) Flebitis obliterativa (3) Fibrosi estoriforme (4) ≥ 10 cèl·lules IgG4 positives/CGA
Rt	Resposta a esteroides	Resolució radiològica demostrada ràpida (≤2 setmanes) o marcada millora de les manifestacions pancreàtiques/extrapancreàtiques demostrables	

* Atípica: Massa de baixa densitat, dilatació ductal o atrofia pancreàtica distal. Aquestes troballes atípiques en un pacient amb icterícia obstructiva són molt suggestives de càncer de pàncrees. Aquests casos han de ser considerats com a càncer de pàncrees a menys que hi hagi importants evidències col·laterals de PAI i s'hagi realitzat un diagnòstic exhaustiu per descartar malignitat. CGA: camp gran augment. ILP: Infiltració limfoplasmocitària. PAI: pancreatitis autoimmune.

Pancreatitis crònica que respon a corticoides. La forma tipus 1 apareix en individus de 40-80 anys, es presenta com un augment difús o circumscrit de pàncrees (o les dues coses) i pot afectar múltiples òrgans. Un 60% tenen nivells elevats d'IgG4.

Per al diagnòstic s'apliquen criteris que agrupen dades d'imatge, histològics, d'afectació d'altres òrgans, de laboratori i de resposta a corticoides (Taulas 6-8). Aquests criteris han estat revalidats fa poc, però no incorporen altres signes analítics ni d'imatge (USE o RM) que han estat descrits.

Taula 7			
Criteris de nivell 1 i nivell 2 per al diagnòstic de pancreatitis autoimmune tipus 2			
	Criteri	Nivell 1	Nivell 2
P	Imatge del Parènquima	Típica: Augment difús amb realç retardat	Indeterminada (inclou atípica*): Augment focal amb realç retardat
D	Imatge Ductal	Estenosi llarga (>1/3 del Wirsung) o múltiples estenosis sense dilatació proximal marcada	Estenosi segmentària/focal sense dilatació proximal marcada (diàmetre ductal < 5 mm)
AAO	Afectació Altres Òrgans		Malaltia inflamatòria intestinal
H	Histologia del pàncrees (biòpsia/resecció)	Pancreatitis ductocèntrica idiopàtica (PDCI) - (les 2 següents): 1- Infiltració granulocítica de la paret ductal (LEG) amb o sense inflamació acínica granulocítica 2- Poques o cap cèl·lules IgG4 positives (0-10 cèl·lules/CGA)	Les 2 següents: 1- Infiltració acínica granulocítica i limfoplasmocitària 2- Poques o cap cèl·lules IgG4 positives (0-10 cèl·lules /CGA)
Rt	Resposta a esteroides	Resolució radiològica ràpida (≤ 2 sem) o marcada millora de les manifestacions pancreàtiques/extrapancreàtiques demostrables	

* Atípica: Massa de baixa densitat, dilatació ductal o atròfia pancreàtica distal. Aquestes troballes atípiques en un pacient amb icterícia obstructiva són molt suggestives de càncer de pàncrees. Aquests casos han de ser considerats com a càncer de pàncrees a menys que hi hagi importants evidències col·laterals de PAI i s'hagi realitzat un diagnòstic exhaustiu per descartar malignitat. CGA: camp gran augment. ILP: Infiltració limfoplasmocitària. PAI: pancreatitis autoimmune.

Taules 6, 7 i 8 adaptades de Shimosegawa T, et al. «International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology». Pancreas 2011;40:352-8.

Taula 8

Diagnòstic definitiu, probable o indeterminat de pancreatitis autoimmune tipus 1 i tipus 2 segons els criteris d'ICDC

Diagnòstic	Base del diagnòstic	Evidència per imatge	Evidència col·lateral
PAI tipus 1 definitiva	Histologia	Típica/ indeterminada	Confirmació histològica de PELP (nivell 1H)
	Imatge	Típica	Qualsevol nivell 1 o 2 no D
		Indeterminada	2 o més de nivell 1 (+ nivell 2D*)
	Resposta a esteroïdes	Indeterminada	Nivell 1 S/A00+Rt o nivell 1D + nivell 2 S/A00/H + Rt
PAI tipus 1 probable		Indeterminada	Nivell 2 S/A00/H + Rt
PAI tipus 2 definitiva		Típica/ indeterminada	Confirmació histològica de PDCI (nivell 1H) o malaltia inflamatòria intestinal + nivell 2H + Rt
PAI tipus 2 probable		Típica/ indeterminada	Nivell 2H/malaltia inflamatòria intestinal + Rt
PAI indeterminada		Típica/ indeterminada	D1/2 + Rt (només casos D1/2)

* En aquest cas el nivell 2D compta amb valor de nivell 1

Pancreatitis del solc

Es considera una forma de PCr focal del solc pancreaticoduodenal, tot i que acostuma a presentar-se com a brots de pancreatitis aguda. Es descriuen formes localitzades (18%) i difuses (82%) segons l'extensió, i formes quístiques (80%) i sòlides (20%) segons el component majoritari. Acostuma a ser molt dolorosa i anar acompanyada de distensió, vòmits i pèrdua de pes. És més freqüent en homes fumadors i enòlics.

Les proves d'imatge mostren engruiximent i estenosi del duodè amb quists intramurals o en el solc, estenosi del colèdoc, massa hipointensa entre cap pancreàtic i duodè, i estenosi ocasional de Wirsung amb dilatació proximal. L'USE pot detectar calcificacions i permetre punció sobre àrees sospitoses.

Estadificació de pancreatitis crònica

S'ha intentat conjugar les troballes morfològiques amb l'impacte funcional per descriure l'estadi evolutiu.

No hi ha estudis que hagin validat les classificacions publicades.

Taula 9

Estadificació de Pancreatitis Crònica

Descriure en actius o inactius els factors etiològics associats, graduar la morfologia pancreàtica mitjançant proves d'imatge i estimar l'estadi funcional actual

A. Factors etiològics associats actius / inactius

B. Estadificació morfològica: Equívoca, lleu, moderada, extensa

	Equívoca (I)	Lleu (II)	Moderada (III)	Extensa (IV)
TC/RM	1 dels següents: - Wirsung dilatat (2-4 mm) - pàncrees una mica augmentat - parènquima heterogeni - col·leccions < 10 mm - ductes irregulars - pancreatitis focal - paret ductal realçada - contorn pàncrees irregular	Hipointensitat difusa en T1 o ≥2 paràmetres dels descrits per a PCr equívoca	Igual que lleu	Igual que moderada + ≥1 de - col·leccions > 10 mm - pàncrees augmentat - càlculs intraductals o parenquimatosos difusos - obstrucció ductal - estenosi o irregularitat marcada
USE (Criteris 0-9)	0-2	3-4	5 criteris o més	
Morfologia ductal	<3 conductes laterals anormals	3 o més conductes laterals anormals	>3 conductes laterals anormals i Wirsung anormal	Canvis moderats + 1 dels següents: - obstrucció - litiasi intraductal - Marcada irregularitat o dilatació de Wirsung

C- Estadificació funcional

A- Normal

B- Disfunció secretora (test endoscòpic d'estimulació amb secretina anormal)

C- Insuficiència exocrina (elastasa fecal baixa, tripsina sèrica baixa, esteatorrea)

D- Insuficiència endocrina (glicèmia en dejú anormal, Hemoglobina glicada anormal, sobrecàrrega de glucosa anormal)

E- C + D

F- Desconegut

Exemples de descripció d'estadi:

Pacient fumador actiu amb pancreatitis crònica estadi IV E

Pacient portador de mutació patogènica en CFTR amb pancreatitis crònica lleu sense deteriorament funcional

Pacient xenòtic amb pancreatitis crònica moderada i insuficiència endocrina

Proposem categoritzar la malaltia segons recomanacions de l'Associació Pancreàtica Americana amb modificacions mínimes. Es descriuen els factors causals sospitats, l'estadi morfològic per proves d'imatge (d'I a IV) i l'estadi funcional (d'A a X) (Taula 9).

Taula 10	
Causas d'insuficiència pancreàtica exocrina	
Causas primàries	1. Pancreatitis crònica, tots els tipus, inclosa pancreatitis autoimmune
	2. Fibrosi quística
	3. Càncer de pàncrees
	4. Pancreatitis aguda (generalment de forma temporal)
	5. Obstrucció ductal (inclosos ampul·loma, quists i NMPI)
	6. Pancreatectomia (més freqüent en la cefàlica que en la distal)
	7. Atròfia pancreàtica: senil, adquirida (malnutrició severa persistent, tabaquisme) o congènita (síndrome de Shwachman-Diamond, Johanson-Blizzar, lipomatosi pancreàtica, dèficit congènit de lipasa, agenèsia pàncrees dorsal, MODYs)
	8. Hemocromatosi
Causas secundàries	1. Malaltia celíaca i altres enteropaties (malaltia de Crohn, immunodeficiència comuna variable amb afectació intestinal, enteritis eosinofílica, etc)
	2. Gastrectomia - derivació pancreàtica
	3. Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma)
	3. Fàrmacs (octreòtida en tractament crònic). Somatostatina
D'origen incert (possiblement multifactorial)	1. Diabetis Mellitus tipus 1 i 2
	2. Sde Sjögren
	3. Síndrome d'intestí irritable.
	4. Insuficiència renal crònica
	5. Infecció per HIV

Diagnòstic diferencial

S'ha de fer principalment amb

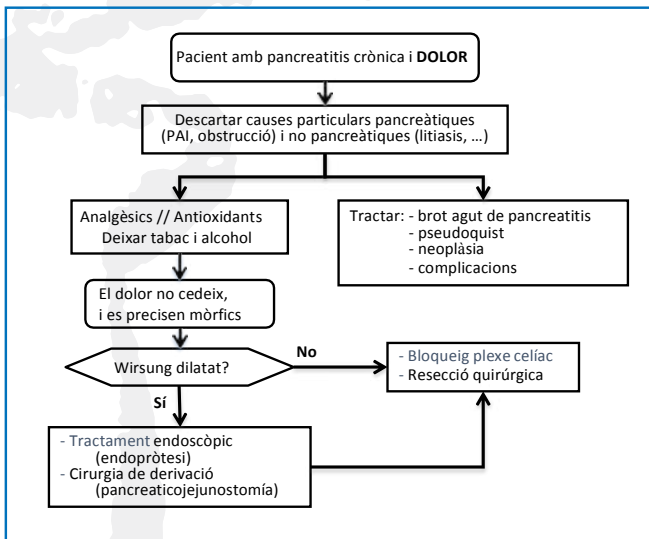
- Altres causes de dolor abdominal. Atenció a hiperamilasèmia familiar idiopàtica, a quists benignes i a pàncrees divisum no complicat.
- Altres causes d'IPEX (Taula 10).
- Pancreatitis aguda recurrent (PAR).
- Neoplàsies quístiques.
- Càncer de pàncrees.
- Cirrosi hepàtica.

9. TRACTAMENT

9.1. Aspectes generals

- Deixar de beure i fumar s'associa a menys brots de pancreatitis i menor desenvolupament de diabetis. És essencial si existeixen mutacions genètiques o pancreatitis del solc.
- La hipertriglicèridèmia ben tractada evita brots de pancreatitis.
- La resolució d'una obstrucció ductal millora el pronòstic.
- Els corticoides resolen símptomes i lesions morfològiques de PAI.
- L'abordatge de dolor refractari o de complicacions ha de ser discutit en comitès multidisciplinaris per ponderar intervencions mèdiques, endoscòpiques, radiològiques o quirúrgiques. Les decisions depenen de comorbiditats, edat, presència d'hipertensió portal segmentària, etiologia (enolisme, tabac, base genètica), desenvolupament d'insuficiència exocrina i/o endocrina, i sospita de neoplàsia.

9.2. Tractament del dolor (Diagrama 1)



Investigar causes que necessitin actuacions específiques (Taula 11).

A llarg termini promoure dieta sana, antioxidants i exercici.

Taula 11
Complicacions associades a pancreatitis crònica que poden causar o agreujar dolor
Brot agut de pancreatitis
Pseudoquist i complicacions associades (hemorràgia, infecció, ruptura, compressió)
Obstrucció ductal
Hemorràgia intraductal (hemosuccus pancreaticus)[1]
Estenosi duodenal i dificultat de buidament gàstric
Úlcus duodenal i litiasi biliar [2]
Estenosi colònica
Colangitis aguda [3]
Neoplàsies sòlides o quístiques [4]
Dismotilitat digestiva

Notas: 1. Cursa con dolor en el 50% de los casos. 2. Enfermedades asociadas frecuentes a pancreatitis crónica. 3. La simple dilatación del colédoco sin presencia de colangitis o litiasis no se considera causa de dolor abdominal. 4. Entre un 4 y un 6% de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollarán un cáncer de páncreas.

Tractament farmacològic

Recomanacions segons escala analgèsica de l'OMS, emprant dosis eficaçes, intervals adequats i ajustant les dosis a intensitat del dolor.

- Paracetamol 500-1000 mg cada 4-6 h (≤ 4 g/dia). Vigilar hepatotoxicitat.
- Metamizol (0,5-2 g/6-8 h, < 8 g/d) qüestionat per discràsies sanguínies.
- Els AINES són efectius. El seu ús perllongat pot induir lesions gastroduodenals i insuficiència renal.
- Paracetamol + codeïna (60 mg/4-6 h) o + tramadol (50-150 mg/4-6 h) té efectes sinèrgics. Tramadol afecta menys la motilitat digestiva.
- L'addició de pregabalina (25-75 mg/dia) redueix el dolor en pacients seleccionats.
- Si el dolor persisteix es pot indicar pols curt d'opiàcis majors: morfina 10-40 mg/4 h, morfina MST 10-40 mg/8-12 h; oxicodona, 10-40 mg/12 h, o buprenorfina, 0,2-0,4 mg/6-8 h sublingual o 0,3-0,6 mg/6-8 h i.m. No fer servir mai opiàcis d'alliberació prolongada.

Endoscòpia

Útil en dilatació d'estenosis distals del Wirsung, neteja de càlculs, col·locació d'endopròtesis i drenatge de pseudoquistes. Efectivitat limitada segons la indicació.

Tècniques quirúrgiques

Són les opcions més efectives, però arrossegueu complicacions i exigeixen una bona tècnica quirúrgica.

Indicades quan el tractament mèdic fracassa, es necessiten opiacis o se sospita neoplàsia.

- Intervencions de derivació (pancreaticojejunostomia): necessiten Wirsung dilatat. Els resultats són més bons que si utilitzem endopròtesis endoscòpiques.
- Intervencions de resecció: molt bons resultats a llarg termini.
- Pancreatectomia total (amb autotrasplantament d'illots): alternativa molt radical per a dolor incontrolable.

Acció sobre transmissió neural

- Bloqueig del plexe celíac: Punció dirigida (USE o TC) i infusió de bupivacaïna i corticoides (bloqueig), o bupivacaïna i alcoholització (neuròlisi).
- Esplanicectomia toracoscòpica: secció de feixos neurals en el tòrax.

Resultats satisfactoris els primers sis mesos, però després perd efectivitat. Possibles efectes secundaris (diarrea, hipotensió postural).

L'estimulació espinal, l'estimulació magnètica transcranial i l'acupuntura podrien ser efectives en casos seleccionats.

9.3. Tractament d'IPEX

40-50 mil UI de lipasa en cada àpat principal i 20-25 mil UI en el desdèjuni i el berenar, amb suplementes vitamínics i minerals segons dèficits. Les dosis requerides poden ser més grans.

La resposta al tractament s'avalua mitjançant control de pes, paràmetres nutricionals, vitamines liposolubles i valoració de símptomes. Si hi ha efectivitat subòptima afegir triglicèrids en cadena mitjana, incrementar dosis d'enzims, inhibir secreció àcida gàstrica (omeprazol) i/o descartar sobrecreixement bacterià.

Monitoritzar i suplementar dèficits de vitamines A, D, E, K, ferro, calci, magnesi, zinc, seleni, tiamina, àcid fòlic, riboflavina, colina, cobre, manganès, sulfur i vitamines B6 i B12

9.4. Tractament de la insuficiència endocrina

Els hipoglicèmics orals no funcionen gaire bé, només si coexisteix resistència insulínica. El tractament d'elecció és la insulinoteràpia, però comporta risc d'aparició d'hipoglicèmies per dèficit de glucagó.

Recomanar dieta amb glúcids d'absorció lenta i dosi adequada d'enzims. L'exercici físic pot ajudar si hi ha resistència insulínica.

Després d'algunes intervencions (resolució d'una obstrucció, abstinència alcohòlica, corticoides en pancreatitis autoimmune) la diabetis pot millorar.

9.5. Tractament de complicacions

Estenosi de via biliar

Tractament invasiu si:

- Estenosi simptomàtica.
- Cirrosi biliar secundària.
- Càlculs biliars.
- Progressió d'una estenosi biliar.
- Colèstasi persistent: elevació de fosfatasa alcalina x2 vegades la normalitat i/o augment de bilirubina durant més d'un mes.

Tractament endoscòpic: col·locació de pròtesi plàstica de 10 Fr (3,3 mm; millor múltiple) o metàl·lica coberta autoexpandible (fins a 10 mm) durant 1 any. Canviar les pròtesis plàstiques cada 3-4 mesos. Efectivitat sobre estenosi: 61-85%. Recurrència: 10-20%. Complicacions: 15-20%.

Indicacions (en pacients que seguiran protocol de revisió de pròtesi):

- alt risc quirúrgic
- hipertensió portal
- qualsevol contraindicació quirúrgica

Tractament quirúrgic: coledocoenterostomia. Resultats més bons que amb l'endoscòpia, però amb més complicacions.

Indicacions:

- pacients de baixa fidelització en visites programades
- fracàs del tractament endoscòpic
- presència de massa inflamatòria en el cap del pàncrees o sospita de neoplàsia

Obstrucció del conducte pancreàtic

Tractament invasiu si hi ha estenosi ductal dominant amb dilatació preestenòtica i/o litiasi causant de símptomes.

Endoscòpia (si hi ha obstrucció en cap-cos):

- En estenosi del Wirsung: dilatació + endopròtesi durant >12 mesos. Efectivitat: 9-50%. Disminució dolor: 60%. Recidives: 30%. Complicacions: augment del dolor, pancreatitis aguda, obstrucció, migració i perforació.
- Si hi ha litiasi amb dilatació ductal proximal: fragmentació mitjançant pancreatoscòpia (làser o sonda electrohidràulica). Extracció directa si els càlculs són <5 mm.

Cirurgia: Indicar si falla el tractament endoscòpic, si hi ha càlculs o estenosis múltiples, massa en el cap del pàncrees o sospita de neoplàsia.

Estenosi duodenal

La solució més usada és la cirurgia. Alternativa: pròtesis autoexpandibles.

Pseudoquistes

Si el diàmetre és <4cm poden involucionar espontàniament.

Si és >5 cm presenten complicacions en >40%.

Intervenir pseudoquistes si són simptomàtics, complicats o creixen. Si creixen s'acostuma a associar-ho a estenosi del Wirsung, i ha de ser resolta de manera prioritària.

Descartar complicacions vasculars i avaluar patologia perilesional (estenosi del Wirsung i/o comunicació, estenosis biliars o duodenals) i relació amb vasos sanguinis.

Tractament endoscòpic: drenatge transpapil·lar (solament si hi ha comunicació a Wirsung) o transmural (guiat per USE). Efectivitat >85%.

Tractament quirúrgic si fracassa l'endoscòpic o si es produeix hemorràgia intraquistica. Té una taxa d'èxit més gran, però més estada hospitalària, complicacions i cost.

Ascitis-Fístules

Tractament d'ascitis en 3 esglaons:

A- Dieta absoluta/nutrició parenteral + perfusió de somatostatina (o octreòtida) i resoldre pancreatitis concomitant. Efectivitat del 33%.

B- Col·locació d'endopròtesi per resoldre estenosi, facilitar drenatge i tancar fugues. 33% d'efectivitat addicional.

C- Si no hi ha resposta en 4 setmanes, indicar cirurgia. La cirurgia és complexa a causa de les comorbilitats (desnutrició, broncopatia, arteriopatía i hipertensió portal segmentària freqüent). L'actitud conservadora acostuma a comportar evolució desfavorable.

Les fístules habitualment es resolen restablint la continuïtat anatòmica del Wirsung mitjançant endopròtesi.

Complicacions vasculars

L'arteriografia amb embolització en cas d'erosió vascular o pseudoaneurismes resol l'hemorràgia en >90%. Avaluar intervenció quirúrgica posterior.

No hi ha consens sobre la necessitat d'anticoagulació en el cas de trombosi del territori portal en pacients amb PCR. La resolució és infreqüent i afavoreix hemorràgies.

Alguns pacients desenvoluparan varices fúndiques o esofàgiques, però pocs sagnaran. No hi ha evidència que els betablocadors prevegin la ruptura de varices. Inicialment els pacients responen a la col·locació de bandes, però poden necessitar cirurgia.

Si hi ha trombosi esplènica i hemorràgia de varices, realitzar esplenectomia si la vena mesentèrica és permeable.

Si hi ha trombosi portomesentèrica i esplènica, buscar vies alternatives de drenatge venós. Avaluar trombectomia amb col·locació de pròtesis autoexpandibles o embolització esplènica.

Sobrecreixement bacterià

Rifaximina 400 mg/8h durant 10-20 dies. Efectivitat >70%. Si fracassa emprar metronidazol o tandes cícliques d'antibiòtics.

Osteoporosi

Dieta adequada, exercici regular i evitar tabac/alcohol. Suplementar dèficit de vitamina D i administrar calci. Considerar suplementar vitamina K. Si hi ha osteopènia o osteoporosi avaluar tractaments temporals amb bifosfonats o teriparatida.

9.6. Tractament de formes especials

Pancreatitis autoimmune

S'han de tractar tots els pacients que tinguin afectació pancreàtica o d'altres òrgans.

Inici: prednisolona 30-40 mg/dia durant 4-8 setmanes. Disminuir 5 mg cada 1-2 setmanes fins a 20 mg/d.

Després 5 mg cada 2 setmanes. Segons la resposta, mantenir 5-10 mg/d o suspendre. Durada total

>12 setmanes.

Es pot emprar rituximab per induir remissió: 1000 mg dies 0 i 15, o 1000 mg/setmana el primer mes i, posteriorment, 1000 mg/2-3 setmanes durant 2 anys.

Manteniment: Indicad en alguns casos de PAI tipus 1 per evitar recaigudes. Prednisona 5-7,5 mg/dia durant 2-3 anys. Alternatives: azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) i rituximab. Factors de risc de recaiguda: afectació difusa del pàncrees, nivells molt elevats d'IgG4 en el diagnòstic o persistents durant el tractament, afectació biliar i de múltiples òrgans, i resposta lenta o incompleta.

Pancreatitis del solc

El tractament inicial conservador: repòs digestiu, analgèsia i fluidoteràpia endovenosa. És obligatòria l'abstinència d'alcohol i tabac.

Efectivitat 50%. El 60% recidiva al cap de pocs anys.

Si no es resol el quadre indicar duodenopancreatectomia cefàlica: resultats excel·lents amb efectivitat del 80%, però mortalitat del 2-3% i morbiditat del 35-45%. S'han comunicat bons resultats amb duodenectomia simple.

En pacients d'alt risc quirúrgic intentar col·locació de pròtesis duodenals, dilatació duodenal, inserció de pròtesis en el Wirsung o quistoduodenostomia endoscòpica. Efectivitat 57%.

Es pot intentar tractament esglaonat.

Pàncrees divisum

Variante del sistema ductal en la qual el ducte ventral no es fusiona amb el dorsal (divisum complet) o hi ha un conducte de Santorini patent (divisum incomplet). Freqüència en població normal del 10%. Es detecta més bé amb USE i RM (amb secretina).

S'ha observat més incidència en pacients amb PAR o PCr. Els pacients amb pàncrees divisum i PAR o PCr tenen més prevalença de mutacions en SPINK1 o en CFTR. Tant el tabac com l'alcohol reprimeixen l'expressió del gen CFTR.

L'actuació sobre un pàncrees divisum que es consideri patològic és l'esfinterotomia de la papil·la menor i la col·locació de pròtesi a Santorini. Aquestes actuacions haurien de ser aplicades si hi ha demostració de:

- patologia circumscrita al pàncrees dorsal (mitjançant USE o RM) o
- obstrucció al flux pancreàtic (Santorinicele o Santorini es dilata més de 3 mm després de secretina).

Si les actuacions endoscòpiques no són resolutives s'han proposat intervencions exeràtiques.

9.7. Cirurgia en la pancreatitis crònica

Indicada en el tractament del dolor refractari o de complicacions.

La morfologia de la glàndula, la presència de massa inflamatòria, la dilatació ductal o les calcificacions obstructives condicionen la tècnica quirúrgica.

Indicacions i tècnica

Algunes indicacions poden ser abordades inicialment per endoscòpia. La cirurgia és la primera opció si hi ha sospita de neoplàsia.

- Dolor refractari al tractament mèdic: derivació, resecció o combinació d'ambdues.
- Sospita de neoplàsia pancreàtica: resecció oncològica.
- Obstrucció gàstrica o duodenal: gastroenteroanastomosi.
- Obstrucció de la via biliar: hepaticojejunostomia.
- Pseudoquist simptomàtic: derivació a tub digestiu.
- Fístula pancreàtica intractable: valoració individualitzada.
- Hemorràgia per hipertensió portal secundària a trombosi esplènica: esplenectomia.

Cirurgia del dolor

Indicada quan altres procediments fracassen o el pacient requereix opiacis. Resultats més bons durant els 3 primers anys.

Tipus d'intervenció segons que hi hagi dilatació ductal ($\rightarrow 5$ mm) i/o estenosis/litiasis ductals, massa inflamatòria $\rightarrow 4$ cm (sobretot en cap pancreàtic), o afectació peripancreàtica (colèdoc, duodè, còlon, confluent mesentericoportal).

- Tècniques derivatives: quan el cap pancreàtic és normal i la dilatació del Wirsung > 5 mm.

Pancreaticojejunostomia laterolateral: obertura longitudinal del Wirsung, extracció de litiasi i anastomosi laterolateral amb una nansa de jejú. Bons resultats sobre el dolor ($> 75\%$), millor que endoscòpia. Mortalitat 3%. Morbilitat $< 15\%$.

- Tècniques resectives en cas de massa inflamatòria del cap pancreàtic de > 4 cm.
 1. Duodenopancreatectomia cefàlica (tècnica de Whipple).
 2. Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica (tècnica de Traverso)
 3. Pancreatectomia cefàlica amb preservació duodenal (tècnica de Beger). 90% efectivitat. Morbilitat 40%.

El procediment de Whipple és el més emprat. Efectivitat 80%. Complicacions postoperatòries freqüents. Mortalitat 5%.

- Tècniques mixtes. Lesions en el cap juntament amb dilatació ductal. La resecció parcial cefàlica amb pancreaticojejunostomia laterolateral (tècnica de Frey) té bons resultats (90% efectivitat), menys morbilitat (23%) i menys mortalitat (0,4%).

Es considera la pancreatectomia total quan han fracassat altres procediments, o en pacients amb dolor intractable sense dilatació ductal ni afectació focal. Indueix diabetis de difícil control que pot quedar mitigada per l'autotrasplantament d'illots (necessitats d'insulina als 5 anys del 55% i del 90% als 8 anys).

Complicacions postquirúrgiques

Perioperatòries: Fístula externa (10%), lesió esplènica i esplenectomia, col·leccions peripancreàtiques, formació de pseudoaneurismes, dehiscència sutures i hemorràgia, agreujament de comorbiditats prèvies.

Complicacions posteriors: insuficiència pancreàtica exocrina (30-49%) i endocrina (4-17%), alteració buidament gàstric (10%), sobrecreixement bacterià, asincronia postcibal (IPEX funcional), estenosi

d'anastomosis pancreatoentèriques amb inducció de pancreatitis aguda.

10. QUALITAT DE VIDA, MORBILITAT, CONSUM DE RECURSOS SANITARIS I MORTALITAT

La PCR és una malaltia greu les complicacions de la qual tenen un fort impacte en la qualitat de vida (QoL) i suposen un risc vital. El 33% dels pacients tenen baixa laboral permanent.

S'associa a moltes comorbiditats, com arteriopatia i accidents vasculars cerebrals, EPOC, ulcus pèptic, insuficiència renal crònica i neoplàsies.

El consum de recursos sanitaris és molt elevat, amb ingressos hospitalaris freqüents i costosos i taxa de reingressos de >30%. Els costos per pèrdua de funció endocrina i exocrina, i per tractament del dolor, són molt elevats (uns 88.613€ per persona/any).

La mortalitat és 3.6 vegades superior a la població general, amb taxes >35% (55% als 20 anys). El càncer és una de les causes freqüents de mortalitat. El consum d'alcohol i tabac redueixen la supervivència: són responsables del 60-75% de morts de causa extrapancreàtica (càncer de pulmó o esòfag, cirrosi hepàtica i infart de miocardi).

Els pacients necessiten una aproximació multidisciplinària sanitària i social, amb coordinació integral entre professionals per a optimitzar recursos, garantir l'adherència al tractament i al seguiment, detectar complicacions i millorar la qualitat de vida. És desitjable la constitució d'unitats especialitzades de pancreatologia.

11. EVOLUCIÓ, PRONÒSTIC I SEGUIMENT

L'objectiu del seguiment: detecció precoç d'insuficiència endocrina, exocrina i del desenvolupament de complicacions. Avaluar de manera prioritària els pacients amb canvi del patró de dolor, pèrdua de pes i/o icterícia.

Visites: cada 6-12 mesos si la malaltia és estable.

- Recomanar abandonar l'alcohol i el tabac, i oferir ajuda per a la deshabituació. L'abstinència redueix reaguditzacions, dolor, progressió de la malaltia, complicacions, risc de càncer i prolonga la vida.
- Valorar estat nutricional (incloent IMC i sarcopènia) i dèficits vitamínics.
- Recomanar dieta sana amb ingesta de calci i vitamina D, i exercici regular.
- Valorar ajustar dosis d'enzims, indicar omeprazol o tractar sobrecreixement bacterià.
- Revisar tractament analgèsic.

Analítica: Almenys cada 12 mesos incloent-hi paràmetres nutricionals, hemoglobina glicada. Elastasa fecal si no hi havia IPEX prèvia, cada 24 mesos, o si apareix deteriorament nutricional o nous brots de pancreatitis.

Proves d'imatge: No hi ha consens sobre la realització de proves d'imatge de seguiment. Només si hi apareixen símptomes.

Practicar densitometria òssia basal, i cada dos anys si hi ha osteopènia.

Diagnòstic precoç de càncer de pàncrees

No hi ha consensos satisfactoris. El cribratge de càncer es recomana únicament en la pancreatitis hereditària, i s'ha d'iniciar als 45 anys (o 15 anys abans del cas de càncer més jove de la família) amb vigilància a intervals d'1-3 anys. Tampoc no hi ha consens sobre quines proves cal realitzar. Seria raonable emprar USE i RM en el cribratge inicial i deixar RM per al seguiment. USE amb punció dirigida en el cas de lesions sospitoses.

En la resta de pacients no es recomana cribratge ni vigilància. Però el risc de càncer oscil·la entre $x2$ i $x15$ (fins i tot $x27$) i diversos comitès proposen programes de cribratge amb riscos de $x5$ o $x10$. Aquest risc és més gran en casos de diagnòstic recent de PCr, fumadors, portadors de mutacions genètiques, diabetis recent o edat avançada.

Les lesions petites són de difícil identificació en un rerefons de PCr. Seria útil disposar de marcadors serològics sensibles i específics, una condició que no compleix el CA 19.9.

Abreviacions

PCr: pancreatitis crònica, TC: tomografia computada, RM: ressonància magnètica, USE: ultrasonografia endoscòpica, PAR: pancreatitis aguda recurrent, IPEX: insuficiència pancreàtica exocrina, PAI: pancreatitis autoimmune.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, Levy MJ, Kwon R, Lieb JG, Stevens T, Toskes PP, Gardner TB, Gelrud A, Wu BU, Forsmark CE, Vege SS. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014;43:1143-62
2. Jalal M, Campbell JA, Hopper AD. Practical guide to the management of chronic pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:253-260.
3. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1447-95.
4. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5:153-199.
5. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S, Sata N, Suda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y, Sugano K, Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45:584e91.
6. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27:3820-44
7. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.
8. Ye X, Lu G, Huai J, and Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 16:10: e0124075.
9. Zou WB, Tang XY, Zhou DZ, Qian YY, Hu LH, Yu FF, Yu D, Wu H, Deng SJ, Lin JH, Zhao AJ, Zhao ZH, Wu HY, Zhu JH, Qian W, Wang L, Xin L, Wang MJ, Wang LJ, Fang X, He L, Masson E, Cooper DN, Férec C, Li ZS, Chen JM, Liao Z. SPINK1, PRSS1, CTRC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:204.

10. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM, Walsh C, Makary MA, Whitcomb DC, Yadav D, Cebotaru L, Singh VK. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1320-1329.
11. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, Gelrud A, Anderson MA, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet* 2014;10(7):e1004376.
12. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Goor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17:720-31.
13. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:1-6.
14. Olesen SS, Büyüksulu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2019;19:245-251.
15. Kager LM, Lekkerkerker SJ, Arvanitakis M, Delhaye M, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE, Besselink MG. Outcomes After Conservative, Endoscopic, and Surgical Treatment of Groove Pancreatitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:749-754.
16. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoie KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)*. 2011;13:839-45.
17. Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMagno MJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1163-71.
18. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1366-1372.
19. Shuja A, Rahman AU, Skef W, Smotherman C, Guan J, Malespin M, de Melo SW Jr. A longitudinal analysis of the epidemiology and economic impact of inpatient admissions for chronic pancreatitis in the United States. *Ann Gastroenterol* 2018; 31:499-505.

Secretaria Tècnica



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



Sr. Enric Clarella

L'Acadèmia. Departament d'Activitats i Congressos

Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Tel. 932 031 852 • Fax 932 123 569

enricclarella@academia.cat

www.scdigestologia.org

Documents publicats

- | | | |
|--|-------------|---|
| | 2011 | Utilitat Diagnòstica del Fibroscan®
Utilitat Diagnòstica de la Càpsula Endoscòpica |
| | 2012 | Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1
Sedació a l'Endoscòpia Digestiva |
| | 2013 | Maneig de l'Hemorràgia Digestiva per Hipertensió Portal
Recomanacions pel Maneig de l'Hemorràgia Digestiva Baixa Aguda |
| | 2014 | Valoració i Tractament de la Pancreatitis Aguda
Recomanacions pel Maneig del Fetge Gras no Alcohòlic |
| | 2015 | Recomanacions per l'Avaluació i Tractament del Pacient Cirròtic Crític
Diarrea Crònica: Definició, Classificació i Diagnòstic |
| | 2016 | Hemorràgia Digestiva Alta No Deguda a Hipertensió Portal
Malalties Hepàtiques Autoimmunes |
| | 2017 | Recomanacions per al Maneig de les Malalties Vasculars Hepàtiques
Actualització en el Tractament de la Infecció per <i>Helicobacter pylori</i> |
| | 2018 | Maneig de la Insuficiència Hepàtica Aguda Greu
Diagnòstic i Tractament de la Síndrome de l'Intestí Irritable |
| | 2019 | Actualització del calendari vacunal en pacients no oncològics
amb malalties inflamatòries cròniques en tractament amb
immunosupressor i/o biològic
Vies Clíniques Malalties Hepàtiques
Abordatge inicial de les malalties funcionals digestives |
| | 2020 | Selecció del donant per a la transferència de microbiota fecal
Epidemiologia, etiologia, diagnòstic i tractament de la pancreatitis
crònica
Efectes Adversos Gastrointestinals de la Immunoteràpia
Efectes Adversos Hepàtics de la Immunoteràpia i el seu impacte en
el maneig de Pacients amb Carcinoma Hepatòcel·lular |