



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

# Estudio del paciente con pancreatitis aguda recurrente

Jorge Hernández Calleros

Clínica de Páncreas, Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F.

## ■ Introducción

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) es una patología frecuente, que puede poner en riesgo la vida y la función del paciente y que requiere una combinación de habilidades clínicas y de gabinete para diagnosticarla, establecer su etiología y tratarla. Se define como la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda (PA) en un paciente sin pancreatitis crónica documentada en estudios de imagen.<sup>1</sup> Según el simposio de Atlanta, consiste en al menos dos episodios de PA con resolución completa o casi completa de los signos y síntomas entre uno y otro.<sup>2</sup>

En diversos estudios se han reportado tasas de recurrencia entre 27 y 31% a 4 años y la mayoría de los casos presenta PA asociada al consumo de alcohol o a litiasis biliar.<sup>3,4</sup>

Por otro lado, algunos autores se refieren a la PAR como un estado de transición entre la PA y la pancreatitis crónica (PC) caracterizado por la presencia de episodios agudos, repetitivos o recurrentes, sin evidencia de inflamación crónica en la glándula pancreática.<sup>5</sup>

Existen múltiples patologías que pueden causar ataques recurrentes de PA, pero no siempre es fácil identificarlas en el momento agudo ya que la sintomatología es la misma; en esta situación es posible recurrir a múltiples exámenes en busca de la etiología, siempre tomando en cuenta la sospecha clínica.

La PAR representa un gran reto diagnóstico para el gastroenterólogo ya que se estima que

hasta el 30% de los casos permanece sin diagnóstico etiológico claro después de realizar una historia clínica exhaustiva y estudios de laboratorio y gabinete adecuados.<sup>6</sup>

El objetivo de este artículo es describir los estudios necesarios en el diagnóstico de pacientes con PAR.

## ■ Evaluación inicial

Dentro de los estudios de laboratorio iniciales en los pacientes con PAR se debe incluir la determinación del calcio y los triglicéridos séricos. La PA secundaria a hipercalcemia de cualquier etiología es una complicación inusual (representa entre el 1.5 y el 7% de los casos).<sup>7</sup> Se ha sugerido que la asociación de estas dos patologías no es causal: aunque no existe una base fisiopatológica clara, un factor importante involucra la activación prematura del tripsinógeno y la probable participación del receptor sensible a calcio que se encuentra en las células de los conductos pancreáticos y en las células acinares.<sup>8-10</sup> En los pacientes con hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo el riesgo de presentar un cuadro de PA es diez veces mayor que en la población general. Sin embargo, esta asociación es relativamente infrecuente; por esta razón se ha postulado que diversas mutaciones genéticas, en particular las que involucran al inhibidor de la serin-proteasa Kazal tipo 1 (SPINK 1) y al gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) podrían favorecer que

la inflamación pancreática se desencadene en momentos de hipercalcemia intensa.<sup>11</sup>

En los pacientes en los que se documenta que el episodio de PA o la PAR es secundario a hipercalcemia se deberá realizar una batería de estudios encaminados al diagnóstico etiológico, entre los que se encuentran la determinación sérica de hormona paratiroidea (PTH) y el ultrasonido del cuello.

Por otro lado, la pancreatitis por hipertrigliceridemia es una causa poco frecuente pero bien documentada de PA. Representa aproximadamente entre el 1 y el 4% de los casos y es más frecuente durante el embarazo.<sup>12</sup> Se acepta que la PA puede desarrollarse con niveles de triglicéridos en sangre superiores a 1 000 mg/dl. Varios factores se deben tomar en cuenta para la sospecha de PA por hipertrigliceridemia: diabetes mellitus mal controlada, alcoholismo, obesidad, embarazo e historia personal o familiar de PA o dislipidemia.<sup>12,13</sup>

Asimismo, varios medicamentos pueden elevar los niveles sanguíneos de triglicéridos por lo que no se recomienda su administración cuando estos últimos se encuentran por arriba de 500 mg/dl. Entre los medicamentos más conocidos a este respecto están los estrógenos<sup>14</sup> y el tamoxifeno,<sup>15</sup> la larga lista incluye también a clomifeno, inhibidores de proteasas, propofol, olanzapina, mirtazapina e isotretinoína.

Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos para la presentación de PAR en pacientes con hipertrigliceridemia; sin embargo, existen varias hipótesis de las cuales la primera y, probablemente más aceptada, describe que el exceso de triglicéridos sufre hidrólisis por medio de la lipasa pancreática, lo que genera la acumulación de ácidos grasos libres en el páncreas. Estos ácidos grasos pueden conducir a daño en los acinos y en los capilares pancreáticos lo que, a su vez, genera isquemia y acidosis local con aumento de la toxicidad por ácidos grasos. Recientemente se han identificado dos genes específicos asociados de manera independiente a la PA por hipertrigliceridemia: una mutación en el CFTR y un polimorfismo en el factor de necrosis tumoral (TNF).<sup>16</sup>

### ■ Estudios radiológicos

Los estudios de imagen resultan muy útiles en el diagnóstico de la PAR ya que pueden identificar alteraciones estructurales de la glándula así como sitios de obstrucción al flujo de las secreciones

pancreáticas. La tomografía computada (TC), la imagen por resonancia magnética (IRM) y la colangiopancreatografía por IRM (CP-IRM) son los estudios que mayormente pueden ayudar en el diagnóstico de patología pancreática.

La TC se utiliza para confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad de la enfermedad, detectar complicaciones y ayudar en la toma de decisiones durante los procedimientos terapéuticos. También juega un papel importante en la evaluación del impacto de los tratamientos médicos, endoscópicos y quirúrgicos.<sup>17</sup>

La IRM y la CP-IRM son estudios seguros y no invasivos, lo cual permite disminuir las complicaciones que se pueden presentar en los estudios endoscópicos. En los casos de neoplasias quísticas del páncreas, la CP-IRM es más sensible que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en términos de definición de su arquitectura interna, así como en la detección de nódulos murales y engrosamiento de las paredes tumorales, que son signos de malignidad. También puede detectar mejor que la CPRE la extensión del compromiso ductal y la dilatación del canal principal.<sup>18</sup>

En los casos de PAR en los que exista sospecha de obstrucción, sea o no de origen tumoral, el primer paso es demostrar esta obstrucción, lo que se hace con estudios de imagen; posteriormente se pueden utilizar recursos endoscópicos para la confirmación del diagnóstico, para la realización del mismo en caso de exámenes radiológicos sin anormalidad y para la práctica de maniobras terapéuticas.<sup>19</sup>

### ■ Ultrasonido endoscópico

De los estudios endoscópicos utilizados para visualizar o estudiar el páncreas, el ultrasonido endoscópico (USE) es el que en la actualidad brinda mayor eficacia diagnóstica.<sup>20</sup> Con éste es posible visualizar toda la glándula pancreática, los vasos vecinos y la vía biliar principal prácticamente en todos los pacientes con anatomía gastrointestinal superior normal. Además, a diferencia de la CPRE, el USE permite visualizar cambios en el parénquima y no sólo en los conductos.

Es importante tomar en cuenta que la apariencia normal del páncreas debe reunir ciertos criterios en cuanto a forma, tamaño, contornos, parénquima y conductos. Existen también variantes anatómicas que se deben conocer para evitar hacer un diagnóstico erróneo.

El parénquima pancreático normal es homogéneo y ligeramente hiperecogénico. El conducto pancreático principal se observa como una estructura delgada, anecogénica, que tiene su trayecto a lo largo del parénquima. Ocasionalmente se puede identificar una diferencia de ecogenicidad entre las partes ventral y dorsal del páncreas, siendo la primera menos ecogénica.<sup>21</sup>

Existen cambios normales por la edad que se deben conocer y tomar en cuenta. En un estudio prospectivo se encontró que en el 28% de los pacientes mayores de 60 años, sin historia de patología pancreática y sin síntomas sugerentes, los hallazgos en el parénquima o en los conductos en el USE fueron similares a los que se encuentran en la PC.<sup>22</sup>

Recientemente se ha descrito que la presencia de microlitiasis o lodo vesicular puede ser la causa de PAR en muchos casos. Múltiples estudios han comparado la eficacia diagnóstica de la CPRE y el USE para esta patología y en general se ha concluido que el USE es un mejor método diagnóstico y su seguridad es superior.<sup>23-25</sup>

En nuestro país, las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda recomiendan al USE como el primer estudio a llevar a cabo en caso de PAR, siendo el hallazgo más común la litiasis de pequeños elementos.<sup>20</sup>

## ■ Otros estudios

A pesar de haber realizado una batería exhaustiva de exámenes en busca del diagnóstico etiológico de la PAR, en un grupo reducido de pacientes no será posible obtener un resultado positivo. Este grupo puede cursar con otras causas de PAR, como pancreatitis autoinmune (PAI) y pancreatitis de origen hereditario.<sup>6</sup>

La presencia de hipergammaglobulinemia con predominio de IgG y, más específicamente, del subtipo IgG4 establece el diagnóstico de PAI. La utilidad de este estudio puede ser mayor en los pacientes con antecedentes personales o familiares de alguna patología autoinmune en el contexto de cuadros recurrentes de PA; no obstante, la PAI provoca más frecuentemente cuadros compatibles con PC.<sup>26</sup>

En cuanto a las pancreatitis hereditarias o de origen genético, pueden cursar con progresiones lentas hacia la PC. Por tal motivo, en principio la sintomatología puede no mostrar hallazgos de cronicidad. Los estudios genéticos se deben realizar en aquellos pacientes con sospecha fundamentada

de este tipo de patología.<sup>5,6,8,11</sup> Todavía existe controversia con respecto a someter a análisis genético a pacientes con cuadros de PAR asociados a otras etiologías como hipercalcemia o hipertrigliceridemia.

## Referencias

- Mariani A, Testoni PA. Is acute recurrent pancreatitis a chronic disease? *World J Gastroenterol* 2008;14:995-998.
- Banks PA. A new classification system for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;330:1198-1210.
- Gullo L, Migliori M, Pezilli R, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1959-1962.
- Zhang W, Shan HC, Gu Y. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol* 2005;11:3002-3004.
- Keim V. Role of genetic disorders in acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1011-1015.
- Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis and recurrent pancreatitis, what should be done? *World J Gastroenterol* 2008;14:1007-1010.
- Egea Valenzuela J, Belchi Segura E, Sánchez Torres A, et al. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:65-69.
- Felderbauer P, Klein W, Bulut K, et al. Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 2006;41:343-348.
- Felderbauer P, Hoffmann P, Einwächter H, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK 1 mutations. *BMC Gastroenterol* 2003;3:34.
- Baudry C, Rebours V, Houillier P, et al. Recurrent acute pancreatitis caused by a novel mutation of the calcium-sensing receptor gene and a heterozygous mutation of the SPINK 1 gene. *Pancreas* 2010;39:420-421.
- Felderbauer P, Karakas E, Fendrich B, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008;103:368-374.
- Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
- Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-991.
- Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2003;332:11-19.
- Alagozlu H, Cindoruk M, Unal S. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Clin Drug Investig* 2006;26:297-302.
- Chang YT, Chang MC, Su TC, et al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008;54:131-138.
- Shanbhogue AKP, Fasih N, Surabhi VR, et al. A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. *Radiographics* 2009;29:1003-1026.
- Brugge WR. Diagnosis and management of relapsing pancreatitis associated with cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2008;14:1038-1043.
- Delhaye M, Matos C, Arvanitakis M, et al. Pancreatic ductal system obstruction and acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1027-1033.
- Remes-Troche JM, Amaya-Echanove T, Bosques-Padilla FJ, y cols. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. Epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:387-389.
- Petrone MC, Arcidiacono PG, Testoni PA. Endoscopic ultrasonography for evaluating patients with recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1016-1022.
- Rajan E, Clain JE, Levy MJ, et al. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2005;61:401-406.
- Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1037-1045.
- Yusoff IF, Raymond G, Sahai AV. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:673-678.
- Garg PK, Tandon RK, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:75-79.
- Pezilli R. Acute recurrent pancreatitis: An autoimmune disease? *World J Gastroenterol* 2008;14:999-1006.