



TESIS DE DOCTORADO

**RELEVANCIA CLÍNICA Y
TRATAMIENTO DE LA
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA
EXOCRINA EN PANCREATITIS
CRÓNICA**

Daniel de la Iglesia Garcia

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

AÑO 2020





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Relevancia clínica y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pancreatitis crónica

D. Daniel de la Iglesia Garcia

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, ... de Abril de 2020

Fdo. Daniel de la Iglesia Garcia





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Relevancia clínica y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pancreatitis crónica

D. J. Enrique Domínguez Muñoz

D. Julio Iglesias Garcia

INFORMA/N:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D/Dña. **Daniel de la Iglesia Garcia**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, ... de Abril de 2020

Fdo. J. Enrique Domínguez Muñoz

Fdo. Julio Iglesias Garcia





El doctorando Daniel de la Iglesia Garcia con DNI 76999167C declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis de doctorado.

En Santiago de Compostela, a de abril de 2020

Fdo. Daniel de la Iglesia Garcia







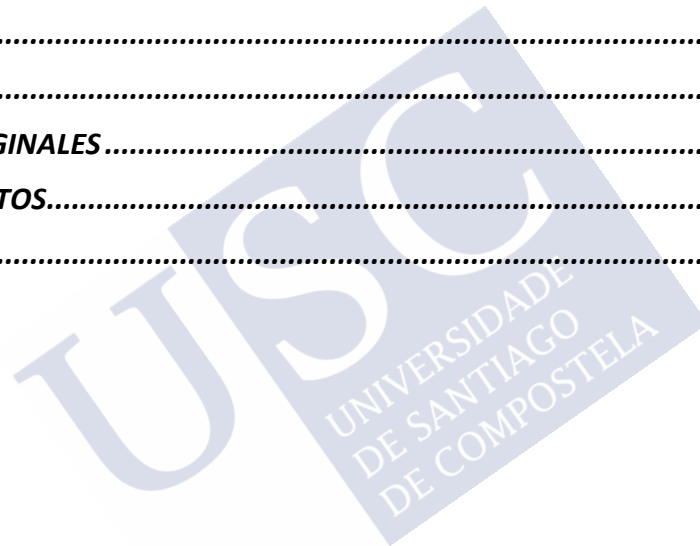
ÍNDICE



ÍNDICE

Resumen:	12
Lista de acrónimos:	21
Introducción	26
Definición de pancreatitis crónica	26
Epidemiología de la PC	26
Etiología de la PC	27
Diagnóstico de la PC	29
Consecuencias clínicas de la PC	38
Insuficiencia pancreática exocrina	41
Diagnóstico de la IPE	43
Consecuencias clínicas de la IPE	50
Tratamiento de la IPE	53
Justificación, hipótesis y objetivos	60
Métodos	65
Parte 1: Mortalidad y riesgo cardiovascular asociada a la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica. Estudio de cohortes prospectivo	65
Diseño del estudio	65
Reclutamiento de pacientes	65
Procedimientos durante el estudio	66
Criterios de diagnóstico de IPE	67
Definición de evento cardiovascular:	67
Análisis estadístico	68
Comité de Ética:	69
Parte 2: Eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en pancreatitis crónica: Revisión sistemática y meta-análisis.	70
Extracción de los datos:	71
Variables a estudio:	71
Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.	71
Análisis estadístico	72
RESULTADOS	76

Parte 1: Mortalidad y riesgo cardiovascular asociado a la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica. Estudio de cohortes prospectivo.....	76
Población a estudio.....	76
Mortalidad.....	84
Riesgo cardiovascular:.....	87
Parte 2: Eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en pancreatitis crónica: Revisión sistemática y meta-análisis	91
Características basales de los pacientes con PC	91
Criterios de inclusión y exclusión.....	91
Composición y posología del TES.....	92
Resultados del meta-análisis	95
<i>DISCUSIÓN.....</i>	<i>107</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>117</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA.....</i>	<i>121</i>
<i>ARTÍCULOS ORIGINALES</i>	<i>134</i>
<i>AGRADECIMIENTOS.....</i>	<i>136</i>
<i>ANEXOS</i>	<i>140</i>









RESUMEN





Resumen:

Introducción:

La pancreatitis crónica (PC) es un trastorno fibroinflamatorio progresivo del páncreas con destrucción de células acinares, ductales e islotes. Entre las etiologías de la PC destaca la tóxica-metabólica (alcohol y tabaco), las mutaciones genéticas (PRSS1, SPINK1, CTSC, CFTR, CLDN2), la etiología autoinmune, la pancreatitis recidivante, la etiología obstructiva y la idiopática. La inflamación prolongada da como resultado la destrucción del parénquima pancreático sano y el desarrollo de fibrosis tisular. Esto causa la pérdida irreversible de la función exocrina, que se manifiesta como una alteración en la producción y secreción de enzimas digestivas, así como la pérdida permanente de la función endocrina. Las consecuencias secundarias comunes de la PC incluyen la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y endocrina. La IPE secundaria a la PC condiciona una reducción en la absorción de grasas, incluidos los ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y proteínas. La malnutrición secundaria a IPE aumenta la incidencia de osteopenia, fracturas, enfermedades cardiovasculares, infecciones y la mortalidad de los pacientes con PC.

Objetivos:

- a) Evaluar el riesgo de mortalidad asociada a la IPE secundaria a una PC.
- b) Evaluar el riesgo cardiovascular asociada a la IPE secundaria a una PC.
- c) Evaluar la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) en el tratamiento de la IPE secundaria a PC.

Métodos:

- a) Para evaluar la mortalidad y el riesgo cardiovascular asociada a la IPE se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en pacientes diagnosticados de PC.
- b) Para evaluar la eficacia del TES se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre el TES en IPE secundaria a PC.

Resultados:

- a) Se incluyeron un total de 430 pacientes con PC con un tiempo medio de seguimiento de 8,6 años. El 67% de los pacientes incluidos tenían una etiología tóxica de la PC. El 29,3%

de los pacientes presentaban IPE y el 29,5% presentaban DM. Durante el seguimiento fallecieron un total de 47 pacientes (10,9%) y 45 presentaron un evento cardiovascular (10,5%). Las causas más frecuentes de fallecimiento fueron el cáncer (40%), las infecciones (21%) y los eventos cardiovasculares (15%). Los factores que se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad fueron la IPE [hazard ratio (HR), 2,59; intervalo confianza (IC) 95% 1,42-4,71; $p < 0,001$], la cirrosis hepática (HR, 3,78; IC 95%, 1,95-7,69; $p < 0,001$), edad al diagnóstico (HR, 1,05; IC 95%, 1,03-1,09; $p < 0,001$), etiología tóxica de la PC (HR, 3,11; IC 95%, 1,11-8,70; $p < 0,05$) y comorbilidad respiratoria (HR, 2,19; IC 95%, 1,12-4,31; $p < 0,001$). Entre los 45 pacientes que presentaron eventos cardiovasculares, 21 fueron eventos cardiovasculares mayores (infarto o ictus) y 27 presentaron patología vascular periférica. Entre los factores asociados a un mayor riesgo cardiovascular se identificó la IPE sin DM (OR 4,96; IC95%, 1,68 a 14,65), la coexistencia de IPE y DM (OR 6,54; IC 95%, 2,71 a 15,77), la hipertensión arterial (OR 3,40; IC 95%, 1,50 a 7,72) y el hábito tabáquico (OR 2,91, IC 95%, 1,07 a 7,97). Tanto los pacientes que fallecieron como los que presentaron eventos cardiovasculares tenían los niveles de los parámetros nutricionales más bajos que aquellos pacientes que no presentaron dichos eventos.

b) Se incluyeron un total de 17 ensayos clínicos aleatorizados, realizándose un análisis cuantitativo con 14 de ellos. El TES incrementa el coeficiente de absorción grasa en comparación con el estado basal (83.7 ± 6.0 vs 63.1 ± 15.0 , $p < 0,00001$; $I^2 = 89\%$) y en comparación con placebo ($83,2 \pm 5.5$ vs 67.4 ± 7.0 , $p = 0.0001$; $I^2 = 86\%$). El TES incrementa el coeficiente de absorción de nitrógeno, reduce la excreción de grasa en heces, el peso de las heces y el dolor abdominal. Los estudios a largo plazo evidenciaron que el TES mejora los parámetros nutricionales y la calidad de vida. La administración de dosis altas de enzimas presenta una tendencia a mejorar la eficacia del TES al igual que la asociación de un inhibidor de la secreción ácida gástrica al TES.

Conclusión:

La IPE es un factor de riesgo independiente para la mortalidad y el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con PC. El TES es efectivo en el tratamiento de la IPE en pacientes con PC. Se necesitan más estudios para una adecuada optimización del TES y disminuir así el riesgo en estos pacientes.

Resumo

Introdución:

A pancreatite crónica (PC) é un trastorno fibroinflamatorio progresivo do páncreas con destrución das células acinares, dúcetais e dos illotes. Entre as etioloxías da PC destacan as tóxicas-metabólicas (alcol e tabaco), as mutacións xenéticas (PRSS1, SPINK1, CTSC, CFTR, CLDN2), a etioloxía autoinmune, a pancreatite recorrente, a etioloxía obstrutiva e a idiopática. A inflamación prolongada orixina a destrución do parénquima san pancreático e o desenvolvemento de fibrose. Isto provoca unha perda irreversible da función exocrina, manifestándose como unha alteración na secreción de enzimas dixestivas, así como a perda permanente da función endocrina. As consecuencias secundarias comúns da PC inclúen a insuficiencia pancreática exocrina (IPE) e endocrina. A IPE secundaria á PC condiciona a redución da absorción de graxa, incluíndo ácidos graxos esenciais, vitaminas liposolubeis e proteínas. A malnutrición secundaria á IPE aumenta a incidencia de osteopenia, fracturas, enfermidades cardiovasculares, infeccións e mortalidade en pacientes con PC.

Obxectivos:

- a) Avaliar o risco de mortalidade asociado a IPE secundaria a unha PC.
- b) Avaliar o risco cardiovascular asociado a IPE secundaria a unha PC.
- c) Avaliar a eficacia da terapia enzimática substitutiva (TES) no tratamento da IPE secundaria a unha PC.

Métodos:

- a) Para a avaliación da mortalidade e do risco cardiovascular deseñouse un estudo prospectivo de cohorte en pacientes diagnosticados de PC.
- b) Para avaliar a eficacia do TES fíxose unha revisión sistemática e meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados de TES en IPE secundaria a PC.

Resultados:

- a) Incluíronse un total de 430 pacientes con PC cun tempo de seguimento medio de 8,6 anos. O 67% dos pacientes incluídos tiña unha etioloxía tóxica de PC. O 29,3% dos pacientes presentaron IPE e o 29,5% presentaron DM. Durante o seguimento, un total de 47 pacientes

morreron (10,9%) e 45 presentaron un evento cardiovascular (10,5%). As causas máis frecuentes de morte foron o cancro (40%), infeccións (21%) e os eventos cardiovasculares (15%). Os factores asociados a un maior risco de mortalidade foron a IPE [hazard ratio (HR), 2,59; intervalo de confianza (IC) 95% 1,42-4,71; $p < 0,001$], cirrose hepática (HR, 3,78; IC 95%, 1,95-7,69; $p < 0,001$), idade ó diagnóstico (HR, 1,05; IC 95%, 1,03- 1,09; $p < 0,001$), etiología tóxica da PC (HR, 3,11; IC 95%, 1,11-8,70; $p < 0,05$) e comorbilidade respiratoria (HR, 2,19; IC 95%, 1,12-4,31; $p < 0,001$). Entre os 45 pacientes que presentaron eventos cardiovasculares, 21 foron eventos cardiovasculares maiores (ataque cardíaco ou ictus) e 27 tiñan enfermidade vascular periférica. Entre os factores asociados a un maior risco cardiovascular, identificouse a IPE sen DM (OR 4,96, IC 95%, 1,68 a 14,65), a coexistencia de IPE e DM (OR 6,54, IC 95%, 2, 71 a 15,77), a hipertensión (OR 3,40; IC 95%, 1,50 a 7,72) e tabaquismo (OR 2,91, IC 95%, 1,07 a 7,97). Tanto os pacientes que morreron como os que tiveron eventos cardiovasculares tiñan niveis inferiores de parámetros nutricionais que aqueles pacientes que non tiveron este tipo de eventos.

b) Incluíronse un total de 17 ensaios clínicos aleatorizados, realizándose unha análise cuantitativo con 14 deles. O TES aumenta o coeficiente de absorción de graxa en comparación co estado basal ($83,7 \pm 6,0$ fronte a $63,1 \pm 15,0$, $p < 0,00001$; I₂ = 89%) e en comparación con placebo ($83,2 \pm 5,5$ fronte $67,4 \pm 7,0$, $p = 0,0001$; I₂ = 86%). O TES aumenta o coeficiente de absorción de nitróxeno, reduce a excreción de graxa nas feces, o peso das feces e a dor abdominal. Estudos a longo prazo demostraron que o TES mellora os parámetros nutricionais e a calidade de vida. A administración de altas doses de enzimas presenta unha tendencia a mellorar a eficacia do TES así como coa asociación dun inhibidor da secreción de ácido gástrico ó TES.

Conclusión:

A IPE é un factor de risco independente para a mortalidade e o desenvolvemento de eventos cardiovasculares en pacientes con PC. O TES é eficaz para tratar a IPE en pacientes con PC. Son necesarios máis estudos para unha adecuada optimización do TES e diminuír o risco nestes pacientes.

Abstract

Introduction:

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive fibroinflammatory disorder of the pancreas with destruction of acinar, ductal and islet cells. The etiologies of the PC are toxic-metabolic (alcohol and tobacco), genetic mutations (PRSS1, SPINK1, CTSC, CFTR, CLDN2), autoimmune etiology, recurrent pancreatitis, obstructive etiology and idiopathic. Prolonged inflammation results in the destruction of the healthy pancreatic parenchyma and the development of tissue fibrosis. This causes irreversible loss of exocrine function, manifesting as impaired production and secretion of digestive enzymes in response to ingested nutrients, as well as permanent loss of endocrine function. Common secondary consequences of CP include pancreatic exocrine insufficiency (PEI) and endocrine insufficiency. PEI secondary to CP cause reduction of fat absorption, including essential fatty acids, fat-soluble vitamins and proteins. Malnutrition secondary to PEI increases the incidence of osteopenia, low trauma fractures, cardiovascular disease, infections, and mortality in CP patients.

Aims:

- a) Evaluate the risk of mortality associated with PEI secondary in CP.
- b) Evaluate the risk of cardiovascular events associated with PEI in CP.
- c) Evaluate the efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in PEI secondary to CP.

Methods:

- a) To evaluate the mortality and cardiovascular risk we designed a prospective cohort study in patients with CP.
- b) To evaluate the efficacy of PERT we performed a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on PERT in PEI secondary to CP.

Results:

a) A total of 430 CP patients were included with a mean follow-up of 8.6 years. 67% of them had a toxic etiology of PC. 29.3% had PEI and 29.5% had DM. During follow-up, a total of 47 patients died (10.9%) and 45 had a cardiovascular event (10.5%). The most frequent causes of death were cancer (40%), infections (21%) and cardiovascular disease (15%). Factors associated with an increased risk of mortality were PEI [hazard ratio (HR), 2.59; confidence interval (CI) 95% 1.42-4.71; $p < 0.001$], liver cirrhosis (HR, 3.78; 95% CI, 1.95-7.69; $p < 0.001$), age at diagnosis (HR, 1.05; 95% CI, 1.03- 1.09; $p < 0.001$), toxic aetiology of CP (HR, 3.11; 95% CI, 1.11-8.70; $p < 0.05$) and respiratory comorbidity (HR, 2.19; CI 95%, 1.12-4.31; $p < 0.001$). Among the 45 patients who presented cardiovascular events, 21 were major cardiovascular events (myocardial infarction or stroke) and 27 had peripheral vascular disease. Factor associated with a higher cardiovascular risk, were PEI without DM (OR 4.96, 95% CI, 1.68 to 14.65), coexistence of PEI and DM (OR 6.54, 95% CI, 2.71 to 15.77), hypertension (OR 3.40; 95% CI, 1.50 to 7.72) and smoking (OR 2.91, 95% CI, 1.07 to 7.97). Both patients who died and those who had cardiovascular events had lower levels of nutritional parameters than those patients who did not have such events.

b) A total of 17 randomized clinical trials were included, performing a quantitative analysis with 14 of them. PERT increases the coefficient of fat absorption compared to baseline (83.7 ± 6.0 vs 63.1 ± 15.0 , $p < 0.00001$; $I_2 = 89\%$) and placebo (83.2 ± 5.5 vs 67.4 ± 7.0 , $p = 0.0001$; $I_2 = 86\%$). PERT increases the coefficient of nitrogen absorption, reduces faecal fat excretion, faecal weight and abdominal pain. Long-term studies showed that PERT improves nutritional parameters and quality of life. High doses of enzymes showed a trend to improve efficacy as well as the association of a gastric acid secretion inhibitor.

Conclusion:

PEI is an independent risk factor for mortality and development of cardiovascular events in CP patients. PERT is effective in PEI secondary to CP. Further research will be needed to optimize PERT and decrease the risk in these patients.



LISTA DE ACRÓNIMOS



Lista de acrónimos:

CAG; coeficiente de absorción grasa fecal
CAN; coeficiente de absorción de nitrógeno
CAP1; carboxipeptidasa A1
CCK; colecistokinina
CEL; carboxiesterlipasa
CFTR; regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CPRE; ColangioPancreatografía Retrógada Endoscópica
CPRM; ColangioPancreato Resonancia Magnética
CTRC; quimotripsinógeno C
CV; cardiovascular
DE; desviación estándar
DM; diabetes mellitus
DMP; diferencia de medias ponderada
EACM; evento adverso cardiovascular mayor
EAP; enfermedad arterial periférica
EE; Ecoendoscopia
EGF; excreción grasa fecal
ENF; excreción nitrógeno fecal
ePFT; test endoscópicos de función pancreática
FEG; fracción excreción grasa
FEN; fracción excreción nitrógeno
HR; hazard ratio
IC; intervalo de confianza
IPE; insuficiencia pancreática exocrina
ITB; índice tobillo-brazo
OR; odds ratio
PC; pancreatitis crónica
PEG; polietilenglicol
PRSS1; tripsinógeno catiónico

RBP; proteínas fijadora de retinol

RM; resonancia magnética

s-CPRM; ColangioPancreato Resonancia Magnética con secretina

SPINK1; inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1

TAC; tomografía axial computarizada

Test de NBT-PABA; test de ácido N-benzoil-L-tirosil-p-aminobenzoico

TES; tratamiento enzimático sustitutivo

UI; unidades internacionales

¹³C MTG; test de triglicéridos mixtos marcados con carbono 13







INTRODUCCIÓN



Introducción

Durante siglos el páncreas se consideraba “terra incognita”, escondido detrás del estómago, y desconociéndose por tanto su papel en la fisiopatología. En el año 1761, Jean-Baptista Morgagni describió el primer caso de pancreatitis crónica (PC) en autopsia y tuvieron que pasar otros 60 años hasta que Kuntzmann relacionó la presencia de heces grasas (esteatorrea) y las enfermedades del páncreas. Incluso en el siglo XXI el tiempo que transcurre desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad pancreática es excesivamente largo. La razón para ello es la ausencia de test específicos de laboratorio y la inespecificidad de los síntomas clínicos. El primer método moderno para el estudio del páncreas los describió Elman en 1929, mediante la medición de la amilasa en suero y lo introdujo en la práctica clínica. Siguiendo este descubrimiento, Comfort describió la historia natural de la PC mediante la observación clínica, las intervenciones quirúrgicas y los estudios de autopsia. Fue el primero en describir la asociación entre el consumo prolongado de alcohol, la frecuencia de aparición de la enfermedad en la tercera-cuarta década de la vida y las complicaciones típicas como la pérdida de función pancreática exocrina y endocrina [1].

DEFINICIÓN DE PANCREATITIS CRÓNICA

La PC es una enfermedad del páncreas que condiciona un cambio del tejido pancreático normal por tejido conectivo y fibrosis. Esto se produce por episodios repetidos de inflamación pancreática. La fibrosis del páncreas conlleva una pérdida progresiva de sus funciones principales como son la secreción pancreática exocrina y endocrina [1]. El diagnóstico se establece mediante pruebas de imagen de alta calidad, que permite la identificación de los siguientes signos: incremento de la densidad del parénquima, atrofia de la glándula, calcificaciones, pseudoquistes e irregularidades del conducto pancreático principal y de sus ramas. El diagnóstico se debería establecer mediante la realización de los test de imagen en individuos sintomáticos con sospecha de enfermedad pancreática [2].

EPIDEMIOLOGÍA DE LA PC

Existen pocos datos de la prevalencia e incidencia de la PC. Se han publicado, además, pocos estudios con los resultados a largo plazo y la supervivencia de pacientes con PC. La incidencia varía desde los 4/100000 en Reino Unido [3] y Estados Unidos [4] a 13,4/100000 en Finlandia[5], con una incidencia intermedia en Dinamarca (10) [6], Polonia (5) [7], Alemania (6,4) [8], República Checa (7,8) [9], y Francia (7,7) [10]. Existe una tendencia en los estudios más recientes a mostrar una incidencia más alta de PC. Dado que el consumo de alcohol y de tabaco han descendido en la mayoría de los países donde se habían realizado estos estudios, la diferencia probablemente refleja un cambio en la metodología o una mejoría de las técnicas diagnósticas. Todos los estudios coinciden en que existe una diferencia en cuanto al sexo de los individuos, los hombres tienen una incidencia mayor que las mujeres, al menos el doble de incidencia. Uno de los estudios más recientes sobre la prevalencia de la PC fue realizado en España y publicado en el año 2014. En este estudio multicéntrico en el que participaron 6 Unidades de Páncreas de toda España se estimó una prevalencia de 49,3 casos por 100000 habitantes y una incidencia de 5,5 casos por cada 100000 habitantes/año [11]. La importancia de este estudio en comparación con otros estudios publicados, radica en que tanto el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes fue realizado por pancreatólogos lo que le otorga una mayor robustez a los resultados.

ETIOLOGÍA DE LA PC

Se conocen distintos factores predisponentes para el desarrollo de PC. Según la clasificación TIGAR-O, recientemente actualizada a su versión 2 [12], éstos pueden ser divididos en tóxico-metabólicos, idiopáticos, genéticos, autoinmunes, pancreatitis aguda grave y recurrente, y factores obstructivos. El avance que ha tenido lugar en los últimos años en el conocimiento etiopatogénico de la PC hace que disminuyan de forma progresiva los casos que se relacionan con el alcoholismo y los idiopáticos, mientras aumentan básicamente los casos autoinmunes, los relacionados con mutaciones genéticas y los que se ponen en relación con el consumo de tabaco.

- Tóxico-Metabólica: En los países industrializados, los hábitos tóxicos, sobre todo el consumo de tabaco y alcohol, suponen la causa del 50-70% de los casos de PC. El daño pancreático inducido por tóxicos es probablemente multifactorial, e incluye fenómenos de hipertensión intraductal, disminución del flujo sanguíneo pancreático,

estrés oxidativo, toxicidad directa sobre la célula acinar, cambios en la síntesis proteica, incremento de la respuesta inflamatoria y estimulación de la fibrogénesis pancreática. En concreto, el alcohol se considera la principal causa de PC en los países industrializados, pero se estima que debe existir una susceptibilidad individual (probablemente con base genética junto con cofactores ambientales) ya que solo una minoría (5%) de los bebedores importantes desarrolla pancreatitis. De hecho, un reciente estudio multicéntrico prospectivo de cohortes, sobre 540 pacientes, incidía sobre el efecto del consumo de alcohol y la cantidad ingerida como factor causal, haciendo hincapié en que la prevalencia de la enfermedad relacionada con el alcohol es menor de la que se presuponía hasta ahora [13]. Por su parte, el papel del tabaco en la etiopatogenia de la PC ha sido puesto de manifiesto en múltiples estudios. Tolstrup et al, [14] en un estudio prospectivo observacional con un seguimiento a 20 años de una cohorte de 17905 pacientes, confirmaron el papel del tabaco como factor de riesgo independiente para el desarrollo de PC, advirtiendo una relación dosis-dependiente (a mayor cantidad, mayor riesgo).

Otros factores causales son el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia, la ingesta de determinados medicamentos (fenacetinas), algunos pesticidas (organosfosforados), la insuficiencia renal crónica y el trasplante renal, existiendo controversia acerca de la posibilidad de que la hiperlipidemia constituya también un factor etiológico de PC.

- **Idiopática:** La PC idiopática se presenta de dos formas: la precoz (15-30 años) y la tardía (50-70 años). La PC idiopática se manifiesta con igual prevalencia en ambos sexos, aparentemente con menor tendencia al desarrollo de calcificaciones, insuficiencia pancreática exocrina u otras complicaciones. La mejora en los métodos diagnósticos y en el conocimiento de la etiopatogenia de la PC han hecho que la PC idiopática haya perdido relevancia en la última década.
- **Genética:** distintas mutaciones genéticas se han relacionado con el desarrollo de la PC. Entre ellas, las más relevantes son las que se relacionan con la activación intracelular del tripsinógeno (PRSS1, que es causa de pancreatitis hereditaria), con la disminución de la capacidad de inactivación de tripsina intracelular (SPINK1), con la alteración de la secreción de bicarbonato que se relaciona con la fibrosis quística (CFTR). Otras mutaciones descritas más recientemente son la del gen del

tripsinógeno aniónico (PRSS2), la del receptor sensor del calcio (CASR), o la de la quimotripsina C (CTRC). Todos estos factores predisponen al desarrollo de PC [15]

- Autoinmune: En la actualidad se reconocen dos tipos de pancreatitis autoinmune: El tipo 1 se asocia a la afectación autoinmune de otros órganos (colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) y elevación de los niveles séricos o tisulares de IgG4; por el contrario, el tipo 2 afecta exclusivamente al páncreas y presenta niveles séricos de IgG4 normales. El reconocimiento de esta etiología autoinmune es de suma importancia por su buena respuesta al tratamiento esteroideo. La clasificación de la pancreatitis autoinmune fue confirmada en el Consenso Internacional sobre Criterios Diagnósticos de la PC autoinmune de 2010 de la IAP (International Association of Pancreatology) [16].
- Pancreatitis aguda grave y pancreatitis recurrente: Los cambios “de reparación” producidos tras un episodio de pancreatitis aguda grave o tras episodios de pancreatitis aguda recidivante pueden conducir a la aparición de fibrosis pancreática, fenómenos obstructivos y de atrofia glandular, todos ellos factores que determinan la progresión hacia PC.
- Obstrucciona: Cualquier obstrucción del conducto pancreático puede favorecer el desarrollo de atrofia glandular en los segmentos proximales.

DIAGNÓSTICO DE LA PC

La PC se ha definido recientemente como un síndrome fibroinflamatorio del páncreas en individuos con factores de riesgo genéticos, ambientales y/u otros factores de riesgo que desarrollan una respuesta patológica al daño del parénquima o al estrés. Se trata por tanto de una enfermedad inflamatoria continua del páncreas, caracterizada por unos cambios irreversibles de la morfología pancreática y que típicamente cursa con dolor y/o pérdida de función permanente [17]. El diagnóstico en la práctica clínica se basa fundamentalmente en demostrar las alteraciones morfológicas y funcionales que se producen en el transcurso de la enfermedad. No obstante, en muchos casos el diagnóstico de la PC continúa siendo un reto a día de hoy, sobre todo en los casos más precoces. Esto es especialmente importante dado que habitualmente existe un bajo índice de sospecha clínica, a la ausencia de métodos fiables para la obtención de material histológico del páncreas [18] y a que los métodos de

imagen actuales tienen una baja sensibilidad para la detección de cambios morfológicos en estadios iniciales. Hasta hace poco el diagnóstico por imagen de la PC se realizaba mediante ecografía y por la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, que mostraban la presencia de calcificaciones, dilatación de los conductos pancreáticos o pseudoquistes concordantes con PC. Sin embargo, estos métodos de imagen son sólo útiles para diagnosticar la PC en estadios avanzados, presentando una muy baja sensibilidad para el diagnóstico en estadios más iniciales. Otra técnica de imagen que se utilizaba previamente para establecer la gravedad de la PC era la ColangioPancreatografía Retrógada Endoscópica (CPRE) que permitía la observación de diferentes cambios ductales que se producían a lo largo de curso natural de la enfermedad. Sin embargo, la CPRE es una técnica invasiva y no permite la valoración del parénquima pancreático por lo que ha sido substituida por otros métodos [19].

En los últimos años, la Ecoendoscopia (EE) y la ColangioPancreato Resonancia Magnética con secretina (s-CPRM), junto a los test endoscópicos de función pancreática (ePFT) han venido a mejorar la capacidad diagnóstica de la PC en fases iniciales de la enfermedad. La EE proporciona imágenes de alta resolución tanto del parénquima como del sistema ductal pancreático dada la proximidad entre el transductor y la glándula, lo cual permite obviar los inconvenientes de la ecografía abdominal como la presencia de aire en el intestino o la grasa de la pared abdominal. El diagnóstico de PC por EE se basa en la presencia de una serie de criterios inicialmente descritos por Wiersema en el 1993 y posteriormente actualizados por la International Working Group for Minimum Standard Terminology in Gastrointestinal Endoscopy [20, 21]. Se componen de 5 criterios parenquimatosos (focos hiperecogénicos, bandas hiperecogénicas, lobularidad, quistes y calcificaciones) (Figura 1) y 5 criterios ductales (Figura 2) (dilatación e irregularidad del conducto pancreático, pared hiperecogénica del conducto pancreático, presencia de colaterales visibles y litiasis intraductal).

Figura 1: Imagen ecoendoscópicas mostrando puntos y bandas hiperecogénicas (imagen izquierda) y un patrón lobular (imagen derecha)

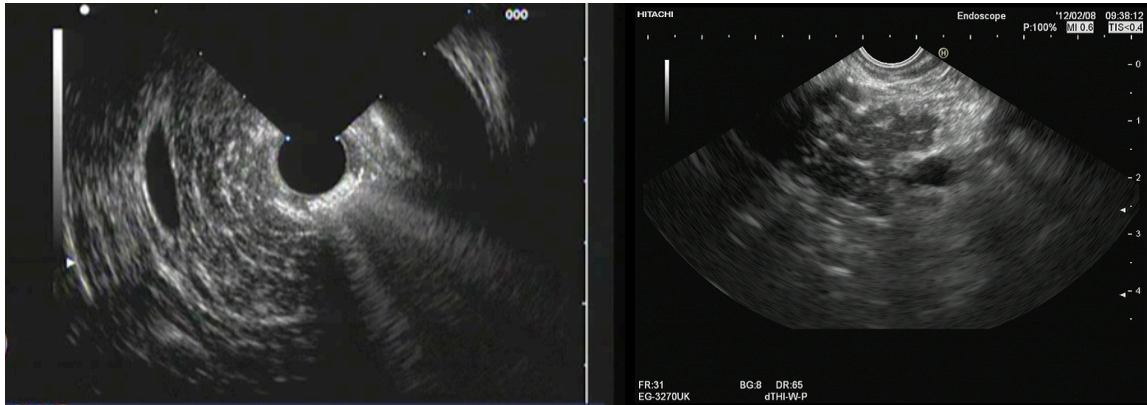
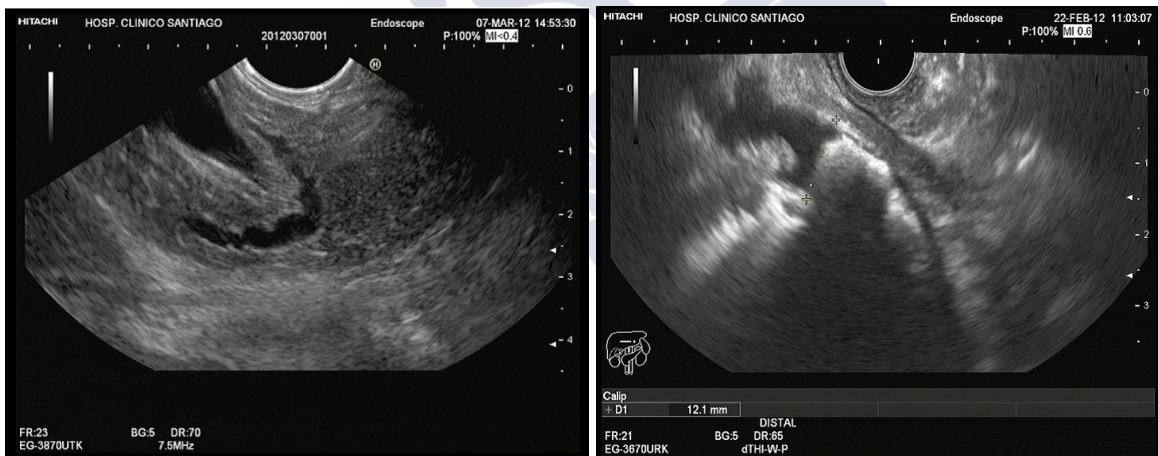


Figura 2. Imagen ecoendoscópica de una pancreatitis crónica mostrando un conducto pancreático irregular, con pared hiperecogénica (izquierda) y múltiples imágenes hiperecogénicas con sombra acústica en el interior del conducto pancreático principal en relación a litiasis (derecha)



En los últimos años ha habido debate sobre el número de criterios mínimos para considerar el diagnóstico de PC. La mayoría de los estudios sitúan en 3-4 criterios el límite para considerar como positivo el diagnóstico de PC empleando estos criterios. En un intento de estandarizar el diagnóstico por EE de la PC, mediante la ponderación de unos criterios sobre otros surgió la clasificación de Rosemont en 2009 [22]. Los criterios ductales y parenquimatosos se dividen en criterios Mayores (y estos en Mayor A y Mayor B) y criterios menores (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios ecoendoscópicos de PC según la Clasificación de Rosemont

Característica	Definición	Criterio Mayor	Criterio Menor	Correlación con histología
Focos hiperecogénicos con sombra	Estructuras ecogénicas >2 cm con sombra	Mayor A		Calcificaciones parenquimatosas
Lobularidad	Estructuras bien delimitadas >5cm con realce en anillo y centro hipoeicoico			Desconocido
Panal de abeja	3 lóbulos contiguos	Mayor B		
Sin panal de abeja	Lóbulos no contiguos		Sí	
Focos hiperecogénicos sin sombra	Estructuras ecogénicas >2 cm sin sombra		Sí	Desconocido
Quistes	Estructuras anecoicas, redondeadas, elípticas con o sin septos		Sí	Pseudoquiste
Bandas hiperecogénicas	Líneas hiperecogénicas > 3 cm de longitud en al menos 2 dirección con respecto al plano de la imagen		Sí	Desconocido
Cálculos en el CPP	Estructuras ecogénicas en el interior del CPP con sombra acústica	Mayor A		Cálculos
Contorno irregular del CPP	Trayecto del conducto pancreático tortuoso		Sí	Desconocido
Dilatación de colaterales	3 o más estructuras tubulares anecoicas que miden >1 m, originadas del CPP		Sí	Ectasia de colaterales
Dilatación de CPP	>3,5 mm en cabeza y cuerpo o > 1,5 mm en cola		Sí	Dilatación CPP
Pared hiperecogénica del CPP	Estructura hiperecogénica del CPP, bien identificable, ocupando >50% del mismo en cuerpo y cola		Sí	Fibrosis ductal

CPP; conducto pancreático principal

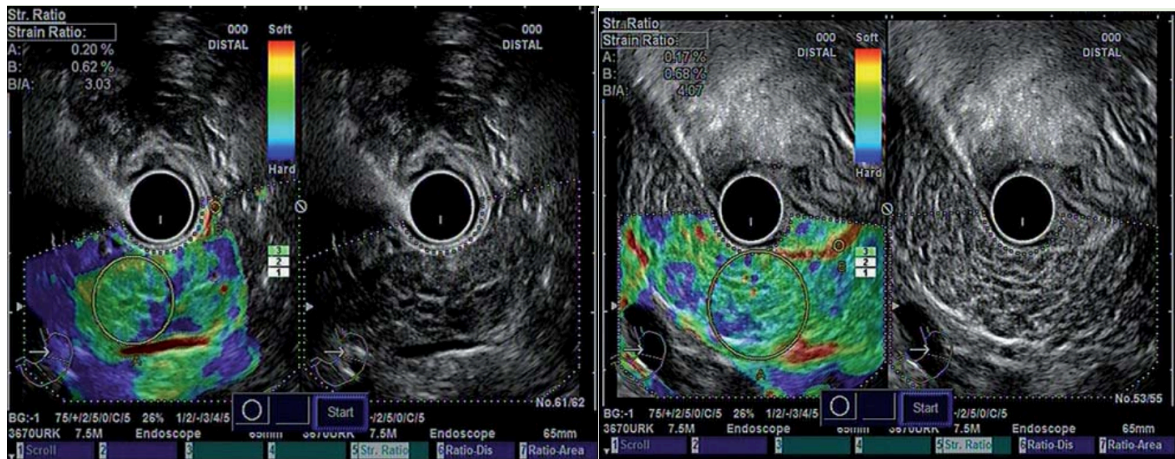
Esta clasificación de Rosemont confiere diferente importancia según el criterio presente. En función de la presencia de estos criterios (tanto en número como en importancia), los sujetos quedan agrupados según la EE en 4 escenarios distintos: normal, indeterminado para PC, sugestivo para PC y consistente para PC (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos por Ecoendoscopia de pancreatitis crónica según la Clasificación de Rosemont

Consistente con PC	A. 1 criterio mayor A (+) \geq 3 criterios menores
	B. 1 criterio mayor A (+) 1 criterio mayor B
	C. 2 criterios mayor A
Sugestivo de PC	A. 1 criterio mayor A (+) $<$ 3 criterios menores
	B. 1 criterio mayor B (+) \geq 3 criterios menores
	C. \geq 5 criterios menores
Indeterminado para PC	A. 3 o 4 criterios menores, sin criterios mayores
	B. Un criterio mayor B solo o con $<$ 3 criterios menores
Normal	\leq 2 criterios menores, sin criterios mayores

Una de las críticas más importantes que presenta el diagnóstico por EE de la PC es la variabilidad interindividual [23]. Existen algunas herramientas asociadas a la ecoendoscopia para intentar disminuir esta variabilidad en el diagnóstico de la PC. Una de ellas es la elastografía guiada por ecoendoscopia. La elastografía es un software incorporado en el equipo de ecografía que evalúa la dureza tisular en función de la presión ejercida por el transductor del ecoendoscopio. El software transfiere a la pantalla del ecógrafo una serie de colores que aparecen sobreimpuestos en un área de interés y que nos proporcionan una idea acerca de la dureza del tejido que estamos evaluando. De tal forma que los tejidos más duros aparecen en coloración azul, los tejidos blandos en colores rojo y amarillo y los tejidos de naturaleza intermedia en coloración verde. La elastografía puede evaluarse también de forma cuantitativa, esto es, aportando un valor numérico concreto a una determinada distribución de colores, proporcionando dicho valor una idea acerca de la dureza del tejido; estos métodos son el Cociente de Elasticidad o Strain Ratio y el Análisis por Histograma o Strain Histogram. Se han publicado estudios en los que se evaluó la correlación entre el Strain Ratio y los criterios de Rosemont para el diagnóstico de PC, encontrándose un área Bajo la Curva de 0,95 para un punto de corte de Strain Ratio de 2,25. Por lo tanto, la elastografía puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de la PC, proveyendo de una información cuantitativa [24] lo que lograría disminuir la variabilidad interindividual existente. (Figura 3).

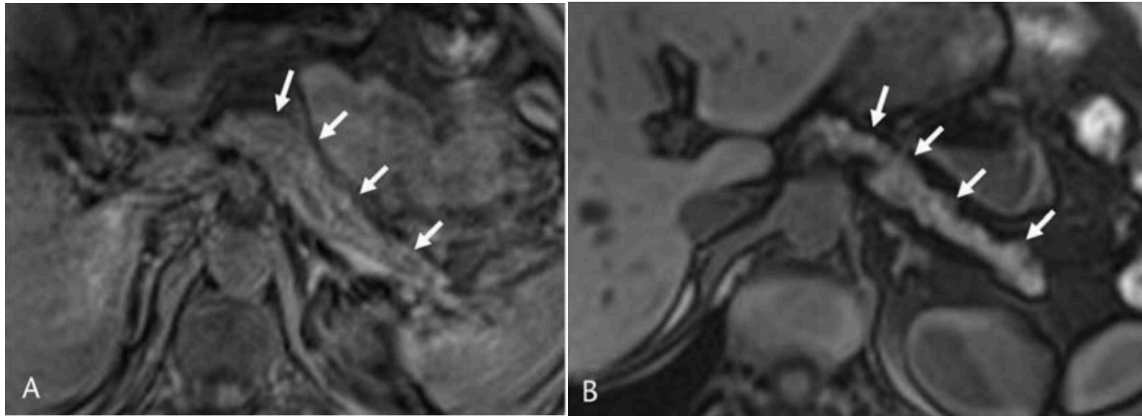
Figura 3. Elastografía cuantitativa por ecoendoscopia. Imagen izquierda: Pacientes con datos sugestivo de Pancreatitis crónica según la Clasificación de Rosemont con un strain ratio de 3,03. Imagen derecha: Pacientes con datos consistentes con pancreatitis crónica según la Clasificación de Rosemont con un strain ratio de 4,07. Iglesias Garcia et al. Endoscopy 2013; 45(10), 781-788. Con el permiso de Endoscopy.



Otra técnica de imagen no invasiva para el diagnóstico de PC es la Resonancia Magnética (RM) y ColangioPancreato Resonancia Magnética (CPRM). La ventaja de la RM sobre el resto de los métodos de imagen como la TAC, es la mayor capacidad de visualización de los tejidos blandos, así como la ausencia de exposición a la radiación [25].

Los cambios parenquimatosos pueden ser evaluados en los estadios iniciales de la PC mediante una RM estándar incluyendo secuencias T1, secuencias T2 y tras la administración de gadolinio. Las secuencias T1 muestran imágenes de alta intensidad en el páncreas normal y un descenso de la señal en PC debido a la pérdida de proteínas en el acino y a la inflamación crónica y fibrosis. El sistema ductal se realza en las secuencias T2 (Figura 4)

Figura 4. Morfología pancreática en secuencias T2. A: Atrofia glandular; B: Atrofia glandular con disminución de la señal en T1. *Sainani et al. Pancreas 2015; 44(8), 1280-9. Con el permiso de Wolters Kluwer Health, Inc*

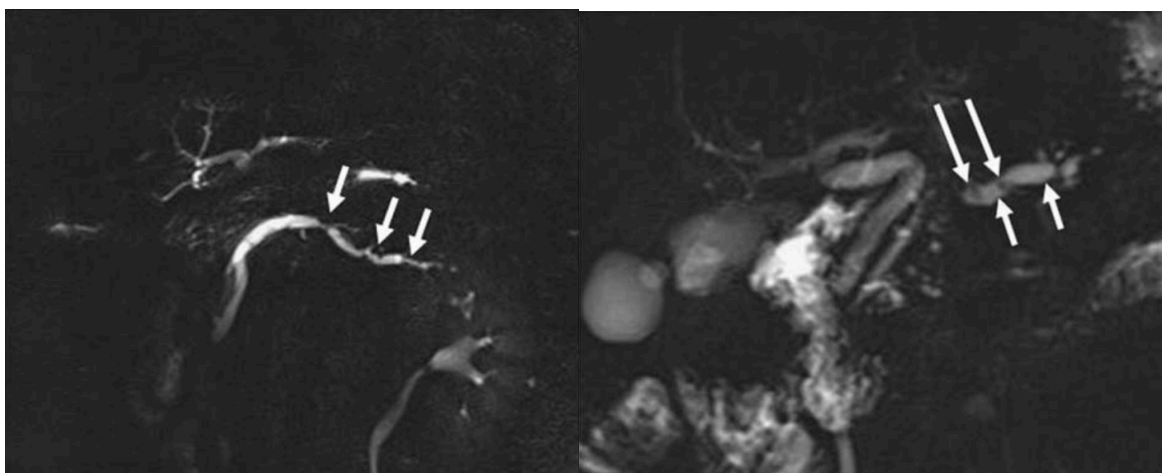


El tamaño del páncreas normalmente disminuye con la edad, pero dado que la atrofia acinar ocurre más rápidamente en pacientes con PC, el páncreas disminuye de forma segmentaria o difusa en su diámetro anteroposterior. Este diámetro puede ser evaluado en la cabeza, cuerpo y cola y comparado con los valores normales de diámetro anteroposterior relacionados con la edad.

El estudio tras la administración de gadolinio se utiliza para evaluar la perfusión de páncreas. Durante la fase arterial de la administración de gadolinio el páncreas normal muestra un marcado hiperrealce debido a la elevada perfusión vascular y disminuye durante la fase venosa. La perfusión en la PC está disminuida debido a la inflamación crónica y a la fibrosis dando como resultado una reducción y retraso en el realce de la señal pancreática.

La CPRM fue descrita en 1991, proporcionando una alternativa no invasiva a la tradicional CPRE. Con la CPRM el sistema bilio-pancreático se muestra como señal de alta intensidad y por lo tanto el conducto pancreático se visualiza de forma clara en un páncreas normal. La CPRM es útil para la detección de dilatación del conducto pancreático, pequeños defectos de repleción en el interior del conducto por litiasis o material proteico, estenosis, irregularidades del conducto pancreático e irregularidades de los conductos colaterales (Figura 5). Además, permite la detección de pseudoquistes y otras anomalías congénitas y variantes de la normalidad como el páncreas divisum.

Figura 5. Imágenes de CPRM. Imagen izquierda: Dilatación e irregularidad del conducto pancreático en paciente con PC. Imagen derecha: Dilatación del conducto pancreático principal con irregularidad de colaterales y defectos de repleción en el interior del conducto. *Sainani et al. Pancreas 2015; 44(8), 1280-9.* Con el permiso de Wolters Kluwer Health, Inc



La s-CPRM es una técnica que permite una mejor visualización del sistema ductal y de las colaterales en comparación con la CPRM tradicional. La hormona secretina estimula a las células ductales pancreáticas para la producción de una gran cantidad de jugo pancreático acuoso enriquecido con bicarbonato, el cual se segrega en los ductos pancreáticos y desde ahí al lumen duodenal. La producción de este jugo pancreático condiciona la consecuente dilatación del conducto pancreático y de las colaterales. Habitualmente, las imágenes se obtienen antes y después de la administración de secretina por un periodo determinado de tiempo. En el páncreas normal, el efecto se inicia casi de inmediato y el pico se alcanza entre 2-5 minutos volviendo al calibre normal a los 10 minutos (Figura 6).

Además, la función exocrina pancreática se puede evaluar mediante la medición del relleno duodenal, cambios en el calibre del conducto pancreático, cambios en el diámetro antero posterior de páncreas y cambios en el índice de señal de intensidad entre el páncreas y el bazo. Los hallazgos de la s-CPRM en la PC (disminución del relleno duodenal y menor incremento en el calibre del conducto pancreático) son comparables a los resultados de los test endoscópicos de función pancreática [25]. Estudios recientes han comparado los hallazgos de la RM/CPRM con el estudio histológico del páncreas de pacientes con PC. Se establecieron una serie de criterios en el estudio por RM/CPRM (Tabla 3) y se

correlacionaron con los hallazgos histológicos de pacientes sometidos a pancreatectomía total con autotrasplante de islotes pancreáticos. Se observó que existía una correlación clara entre el número de criterios y el grado de fibrosis pancreática ($r=0,6$) y se estableció el punto de corte en 2 o más criterios para el diagnóstico de fibrosis pancreática avanzada (Sensibilidad 88% y Especificidad 78%, AUC: 0,79) [26]

Figura 6. Imágenes de CPRM antes y después de la administración de secretina. A: dilatación difusa del conducto pancreático con irregularidades en la zona de la cola. B: Ausencia de cambios en el calibre en el conducto pancreático tras la administración de secretina. *Sainani et al, Pancreas 2015; 44(8), 1280-9. Con el permiso de Wolters Kluwer Health, Inc*

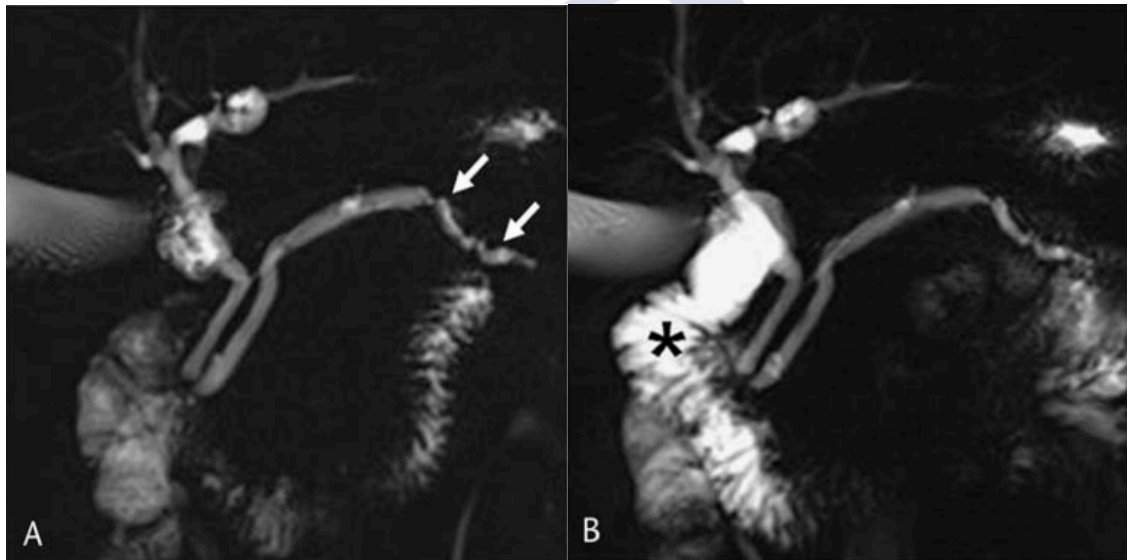


Tabla 3. Hallazgos en la RM/CPRM

Crterios parenquimatosos en RM	Crterios ductales en CPRM
Atrofia pancreática	Irregularidad del conducto pancreático
Intensidad secuencia T1 entre páncreas y bazo	Dilatación del conducto pancreático
Intensidad secuencia T1 entre páncreas y musculo paraespinal	Estenosis del conducto pancreático
Presencia de quistes	Visualización de colaterales
Evaluación de la función exocrina pancreática mediante valoración semicuantitativa del relleno duodenal	
Grado 0: Ausencia líquido en el duodeno	
Grado 1: Presencia de líquido en el bulbo duodenal	
Grado 2: Presencia de líquido hasta la rodilla duodenal inferior	
Grado 3: Presencia de líquido más allá de la rodilla duodenal inferior	

Finalmente, se puede evaluar la alteración de la función pancreática mediante test que evalúan la función exocrina. Dentro de estos test existen dos tipos, los test directos que miden directamente la secreción pancreática de bicarbonato y/o enzimas digestivas y los test indirectos que miden los efectos secundarios derivados del déficit de enzimas.

Entre los métodos directos se encuentra el clásico test de secretina-colecistoquinina, que requiere de intubación duodenal mediante una sonda conocida como tubo de Dreilling. Entre los métodos indirectos se encontrarían el test de aliento con triglicéridos marcados con C¹³ entre otros [27].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA PC

Una de las consecuencias clínicas más frecuentes de la PC es el dolor abdominal que está presente en más del 80% de los pacientes. Clásicamente se describía como un dolor sordo localizado en el epigastrio con irradiación a la espalda que empeora después de las comidas, pero el carácter, el patrón y la gravedad del dolor pueden variar. La presencia y las características del dolor abdominal no siempre se correlacionan con la extensión de los cambios patológicos de PC. Los pacientes pueden experimentar náuseas, vómitos, o ambos, especialmente durante las exacerbaciones de ataques de dolor o durante episodios de

pancreatitis aguda. Aproximadamente el 70% de los pacientes adultos con PC tienen al menos 1 episodio de pancreatitis aguda y el 50% tiene pancreatitis aguda recurrente durante el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes que tienen una PC que se inició a edad temprana (inicio de síntomas antes de los 35 años) y aquellos con etiología alcohólica, tienen más probabilidad de presentar dolor abdominal y al menos 1 episodio de pancreatitis aguda.

Otra de las complicaciones frecuentes de la PC es el desarrollo de insuficiencia pancreática tanto exocrina como endocrina. Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia exocrina están relacionadas con la mala digestión, que puede provocar esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias de vitaminas liposolubles. Este déficit de vitaminas y micronutrientes puede dar lugar a complicaciones con mayor riesgo de osteopenia, fracturas de bajo impacto etc. En un meta-análisis de 10 estudios que incluyó a 513 pacientes con PC que se habían sometido a una densitometría mediante rayos X de energía dual, la prevalencia de osteoporosis fue del 23,4% (IC del 95%, 16,6% -32%) y para osteopenia 39.8% (IC 95%, 29.1% -51.6%) [28]. En un estudio de seguimiento durante un período de 10 años (1998-2008), la prevalencia de fracturas de bajo impacto (vértebras, cadera y muñeca) identificadas por códigos de diagnóstico en los pacientes con diagnóstico de PC fueron significativamente mayores que en los controles (4,82%, 154 de 3192 frente a 1,13%, 16208 de 1436699) y que en los pacientes con Enfermedad de Crohn (3%, 182 de 6057). Cuando se compara con controles, los pacientes con PC tenían un riesgo 2.7 veces mayor de fracturas de bajo impacto. Este riesgo de fracturas en pacientes con PC fue similar a otras enfermedades gastrointestinales, como cirrosis, enfermedad celíaca y antecedentes de gastrectomía [29].

En cuanto al desarrollo de Diabetes Mellitus (DM), una revisión sistemática reciente de 15 estudios que incluyó a 8970 pacientes evidenció una prevalencia de DM de nueva aparición del 15% dentro de los 36 meses y 33% después de los 60 meses después de un diagnóstico de PC [30, 31]. Los síntomas, signos y complicaciones características de los pacientes con PC se muestran en la Tabla 4.

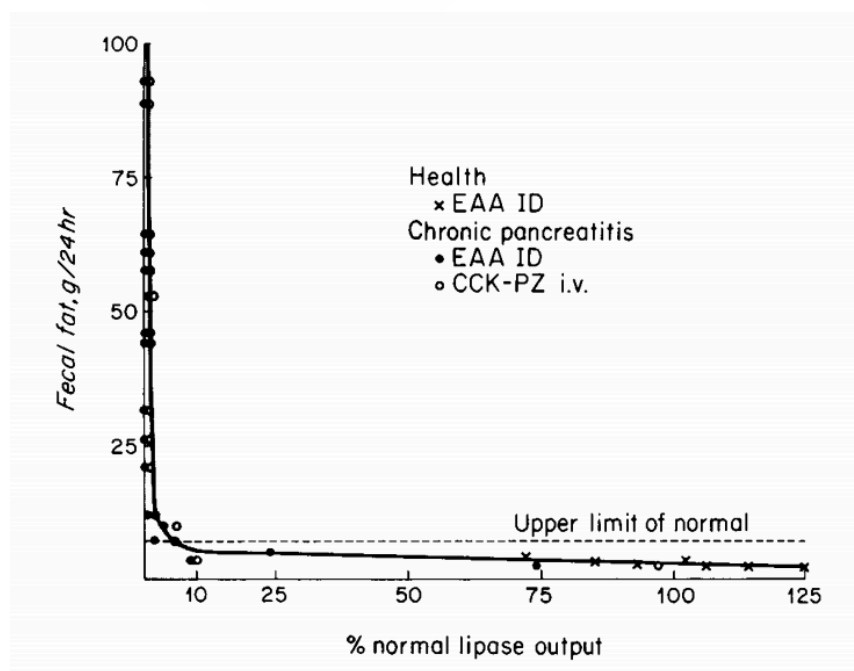
Tabla 4: Prevalencia de los signos, síntomas y complicaciones de la PC. Modificado de Vikesh K. Singh et al. Jama 2019

Síntoma	Prevalencia en PC
Ausencia de dolor	6-24
Dolor abdominal	60-94
Patrón de dolor	
A, Habitualmente sin dolor, pero episodios de dolor moderado-grave	9-13
B, Dolor moderado-grave constante	8-34
C, Habitualmente sin dolor, pero episodios de dolor grave	19-51
D, Dolor leve-moderado constante con episodios de dolor grave	45
E, Dolor grave constante	6
Frecuencia del dolor	
Intermitente (tipo A y C)	32
Constante (tipo B, D y E)	53
Gravedad del dolor	
Leve-moderado (Tipo A y B)	18
Grave (Tipo C, D y E)	67
Complicaciones	
Pancreatitis Aguda	42-50
Pancreatitis aguda recidivante	31-34
IPE al diagnóstico	10-13
Insuficiencia pancreática endocrina al diagnóstico	10-33
Manifestaciones nutricionales	
Bajo Índice de Masa Corporal (<18 Kg/m ²)	8
Deficiencia de vitaminas liposolubles	
Vitamina A (<30 µg/dL)	25
Vitamina D (<10 ng/mL)	21-38
Vitamina E (<5,7 mg/L)	17
Vitamina K (<0,2 ng/mL)	32
Déficit de Zinc	26%
Osteopenia	29-52
Osteoporosis	17-32
Fracturas	5-21

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

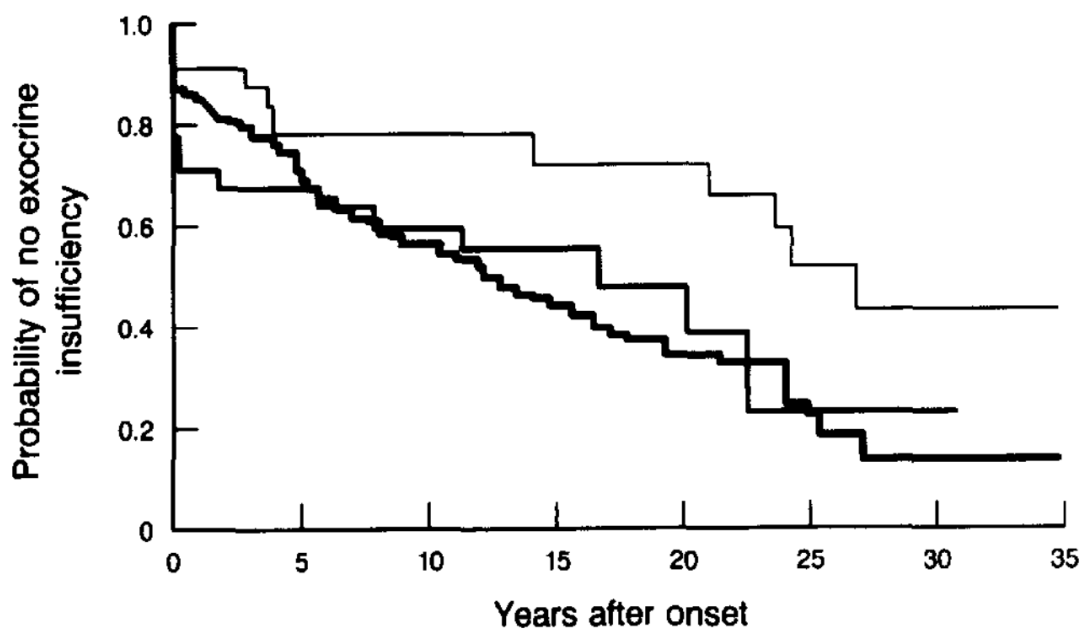
La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como la secreción insuficiente de enzimas pancreáticas (función acinar) y/o bicarbonato (función ductal) [2]. La función pancreática exocrina se altera en la PC de forma progresiva a medida que avanza la enfermedad. Su mecanismo patogénico básico lo constituye la pérdida de parénquima pancreático. La cantidad de enzimas segregada por el tejido acinar sano es aproximadamente 10 veces superior a la cantidad necesaria para asegurar una digestión normal. Por tanto, esta gran capacidad funcional del páncreas exocrino hace que la función digestiva se mantenga hasta que se ha perdido al menos el 90% de la secreción de enzimas [32] (Figura 7). El momento en el que la secreción pancreática no es suficiente para mantener una función digestiva normal es el que define la IPE. Estadios previos definen una hipofunción pancreática exocrina, que puede detectarse por distintos métodos de exploración funcional del páncreas y cuyo grado es variable, desde una hipofunción leve inicial a una moderada y, finalmente, a una grave.

Figura 7: Relación entre la secreción pancreática por hora e la excreción grasa fecal en 24 horas en sujetos sanos y con pancreatitis crónica. Los valores por encima de la línea discontinua indican presencia de esteatorrea (7 gramos de grasa/ 24 horas). Reproduced with permission from Di Magno et al, N Engl J Med 1973; 288:813-815, Copyright Massachusetts Medical Society.



La evolución de la función pancreática exocrina depende de la etiología de la PC. En este sentido, y como término medio, los pacientes con PC alcohólica desarrollan IPE tras unos 13 años desde el inicio de la enfermedad, mientras que este período es más prolongado (de 17 a 28 años) en los que presentan PC idiopática [33] (Figura 8).

Figura 8. Probabilidad de no desarrollar insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con inicio precoz (—) o inicio tardío (—) de pancreatitis crónica idiopática y en pacientes con pancreatitis crónica alcohólica (—). *Layer et al Gastroenterology 1994. Con el permiso de Elsevier*



Estudios previos evidenciaron que entre un 31% a un 71% de los pacientes desarrollaban IPE después de 5 años del diagnóstico de la PC [34, 35]. Este rango tan amplio es debido a los diferentes métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico de la PC y de la IPE. En un estudio reciente, se observó que más del 80% de los pacientes con PC desarrollaban IPE después de 30 años de seguimiento [35].

En sujetos con IPE, la digestión de las grasas está más alterada que la de hidratos de carbono y proteínas. Esto se debe a una serie de factores:

- a) A medida que la función pancreática exocrina se va deteriorando con la evolución de la pancreatitis crónica, la secreción de lipasa disminuye de forma más temprana y marcada que la del resto de enzimas.
- b) La lipasa se inactiva a lo largo del tránsito intestinal debido a la acción de las proteasas pancreáticas; esta inactivación se produce en tramos más proximales que la degradación de la amilasa o las propias proteasas.
- c) La lipasa es más sensible a pH ácidos que otras enzimas pancreáticas; con un pH < 4 se produce la inactivación irreversible de la enzima.
- d) La reducida secreción pancreática de bicarbonato en la PC hace que el pH duodenal de estos pacientes sea ácido; de esta forma se produce tanto la inactivación de la lipasa secretada como la precipitación de las sales biliares, lo cual afecta gravemente a la digestión grasa.
- e) La pérdida de capacidad del páncreas para digerir proteínas y carbohidratos se compensa más fácilmente por mecanismos extrapancreáticos (amilasa salival, proteasas y peptidasas intestinales) que la pérdida de secreción de lipasa, que no se compensa por la secreción de lipasa lingual o gástrica.

La consecuencia de la suma de todos estos factores es que la maldigestión grasa es la principal manifestación y el principal problema clínico en pacientes con IPE. Este hecho es clave tanto para la aplicación de pruebas funcionales para el diagnóstico de la IPE como para su enfoque terapéutico [36].

Diagnóstico de la IPE

El enfoque diagnóstico para la IPE se puede abordar mediante la evaluación de la maldigestión de nutrientes o mediante la cuantificación específica de la secreción pancreática exocrina. Se distinguen dos categorías de pruebas diagnósticas: directas o indirectas (Tabla 5). Las pruebas indirectas evalúan las consecuencias de la insuficiencia exocrina, evaluando la digestión mediada por enzimas pancreáticas. Las pruebas directas, por el contrario, evalúan directamente la secreción pancreática [27].

Tabla 5. Pruebas de función pancreática. Modificado de R.S.Chowdhury et al. Aliment Pharmacol Ther 2003

Directas	Indirectas
Invasivas	
Test de secretina	Test de pancreolauril
Test de secretina-ceruleina	Test de NBT-PABA
Test de secretina-colecistoquinina	Cuantificación de excreción fecal de grasa
Test de secretina-bombesina	Test de aliento con triglicéridos
Test de secretina intraductal	Análisis de grasa fecal
Test de Lundh	Test de consumo de aminoácidos
No invasivas	
Tripsinógeno sérico	
Quimotripsina fecal	
Test de Elastasa fecal-1	

Test de función pancreática directos no invasivos:

Test de elastasa fecal-1:

La determinación de los niveles de elastasa fecal es la prueba de función pancreática más común. El kit comercial disponible es un ELISA que cuantifica las isoformas CELA2 y/o CELA3. La elastasa 1 es una enzima proteolítica producida por las células acinares pancreáticas, que se une a las sales biliares y pasa a través del intestino con una ligera degradación, por lo tanto, se puede cuantificar en muestras fecales. La concentración de esta enzima en las heces es cinco veces más alta que la concentración que presenta en el jugo pancreático. Refleja el nivel de producción pancreática y se correlaciona también con la producción de otras enzimas pancreáticas como la lipasa, la amilasa y la tripsina [10]. La elastasa-1 es altamente estable en las heces y puede durar hasta 1 semana a temperatura ambiente, y durante 1 mes cuando se almacena a 4 ° C. La única precaución es que la medición debe realizarse en heces sólidas; en heces líquidas se puede asociar con resultados falsos positivos. Se considera una concentración <200 µg/g en heces como patológica. La sensibilidad de elastasa fecal para el diagnóstico de insuficiencia leve, moderada y grave en pacientes con PC es del 63%, 100% y 100%, respectivamente. La elastasa fecal tiene una especificidad del 93% en pacientes con IPE [37]. El test de elastasa fecal-1 monoclonal tiene una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de

insuficiencia pancreática grave y moderada en comparación con la CPRM. Sin embargo, la sensibilidad sigue siendo pobre en casos de insuficiencia leve [38].

Tripsinógeno sérico:

Los niveles séricos de tripsinógeno están asociados con la cantidad de tejido pancreático [39]. Sin embargo, el tripsinógeno sérico no es específico para IPE y aunque su sensibilidad es alta en IPE grave (niveles de tripsinógeno <20 ng/mL), tiene baja sensibilidad en caso de insuficiencia leve (niveles de tripsinógeno entre 20 y 29 ng / ml). Esta prueba no se emplea habitualmente en práctica clínica.

Quimotripsina fecal:

La quimotripsina es otro producto enzimático de la secreción pancreática, que se puede cuantificar en muestras fecales y se utiliza en el enfoque diagnóstico de IPE. La especificidad de la quimotripsina en heces para IPE es menor en comparación con la elastasa fecal-1 (49% y 85%, respectivamente, para IPE leve a moderada y avanzada). Además, se produce una degradación variable durante el tránsito intestinal y su cuantificación requiere la suspensión del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) [40].

Test de función pancreática directos invasivos:

Las pruebas directas de la función pancreática invasivas son las pruebas diagnósticas más sensibles para el diagnóstico de IPE. Se basan en estimular el páncreas con hormonas secretagogas, para posteriormente recoger el líquido duodenal para medir directamente el contenido secretado (enzimas y bicarbonato). La colecistoquinina (CCK) y la secretina se han utilizado para estimular la secreción pancreática [41]. Sin embargo, no está claro qué secretagogo proporciona la mayor sensibilidad para la IPE leve. Los estudios que evaluaron estas pruebas de función pancreática directa en pacientes con PC han demostrado una sensibilidad del 72% –94%[42]. La prueba tradicional de función pancreática directa consiste en la colocación mediante fluoroscopia de un tubo de doble luz a nivel gastroduodenal (Dreiling). La luz proximal está situada en el antro gástrico para recoger y eliminar la secreción gástrica. La luz distal se sitúa a nivel del ligamento de Treitz para la recolección continua de líquido duodenal. Después de una dosis de prueba (0.2 mcg)

de secretina se inyecta una dosis completa (0.2 µg/kg) de forma intravenosa. Los aspirados duodenales se obtienen a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de secretina (Figura 9). Se cuantifica el volumen de fluido, concentración y secreción de bicarbonato. Una concentración de bicarbonato <80 mEq/L en las cuatro muestras es diagnóstico de IPE [43]. La IPE grave se caracteriza por un pico de concentración de bicarbonato <50 mEq/L.

Las pruebas endoscópicas de función pancreática se llevan a cabo bajo sedación y son mejor toleradas que las tradicionales pruebas directas de función pancreática. El protocolo para el test de función pancreática endoscópica de secretina es análogo al protocolo tradicional de la prueba de secretina. Los aspirados duodenales se obtienen en alícuotas cada 15 minutos durante 1 hora (0, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de secretina). Un pico de concentración de bicarbonato <80 mEq/L es considerado anormal. La precisión de la prueba endoscópica de secreción pancreática es igual a la tradicional prueba de secretina[44]. En un estudio retrospectivo que incluyó 25 pacientes con PC, la prueba de función pancreática endoscópica con secretina mostró una sensibilidad y una especificidad, respectivamente, del 86% y 67% para el diagnóstico de PC[45].

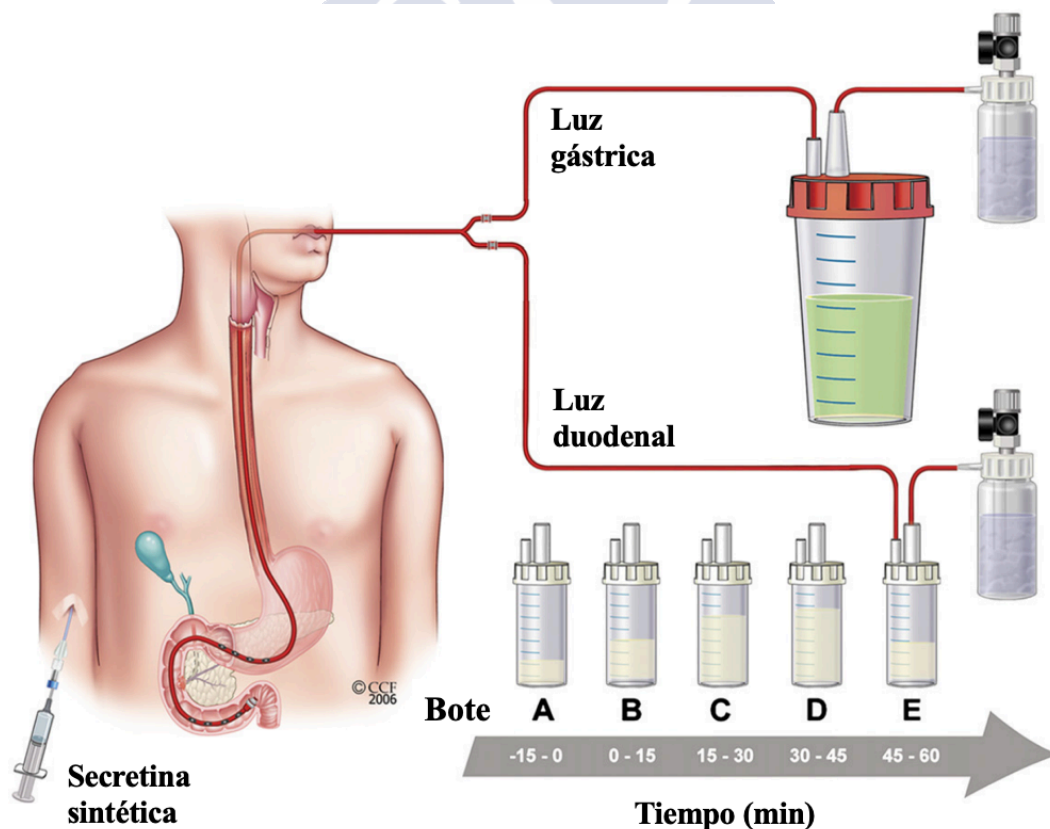
El uso de agonistas del receptor CCK proporciona información sobre la capacidad secretora enzimática del páncreas. Sin embargo, no se ha determinado un valor mínimo de las concentraciones de lipasa, y los resultados de los estudios han sido contradictorios. Tradicionalmente, esta prueba requiere la colocación de dos tubos: un tubo duodenal y uno gástrico. El tubo gástrico recoge y desecha el fluido gástrico para evitar la acidificación del duodeno. El tubo duodenal, que tiene doble luz, recoge continuamente el líquido duodenal y, al mismo tiempo, administra una solución salina de manitol con un marcador no absorbible (polietilenglicol [PEG]. La determinación precisa se realiza mediante el volumen de fluido, la concentración y producción enzimática se basa en la recogida del marcador PEG. El test de CCK también se puede realizar de forma endoscópica [40].

El test de Lundh también requiere intubación intestinal para la medición directa de la producción de enzimas en el jugo duodenal. Sin embargo, en contraste con la prueba de secretina, la secreción exocrina pancreática se estimula mediante una comida de prueba estandarizada. Consiste en 300 ml de líquido compuesto de leche en polvo, aceite vegetal y dextrosa (67% de grasa, 5% de proteína, 15% de carbohidratos). En consecuencia, es

necesaria la liberación de mediadores reguladores desde mucosa intestinal para la estimulación de la secreción pancreática y pueden producirse resultados falsos positivos en enfermedades intestinales como la celiaquía o cuando la anatomía gastroduodenal está alterada. Por lo general, solo se mide la actividad de la tripsina

Por último y mas novedoso son los test endoscópicos que no solo realizan una evaluación funcional de la glándula, sino que, además, empleando un Ecoendoscopio, permiten evaluar de forma simultánea las alteraciones morfológicas parenquimatosas y ductales presentes [46].

Figura 9. Test de función pancreática directo mediante la administración de secretina sintética y la recolección del fluido pancreático mediante un tubo de Dreiling. *Stevens et al, Gastrointestinal Endoscopy 2008. Con el permiso de Elsevier.*

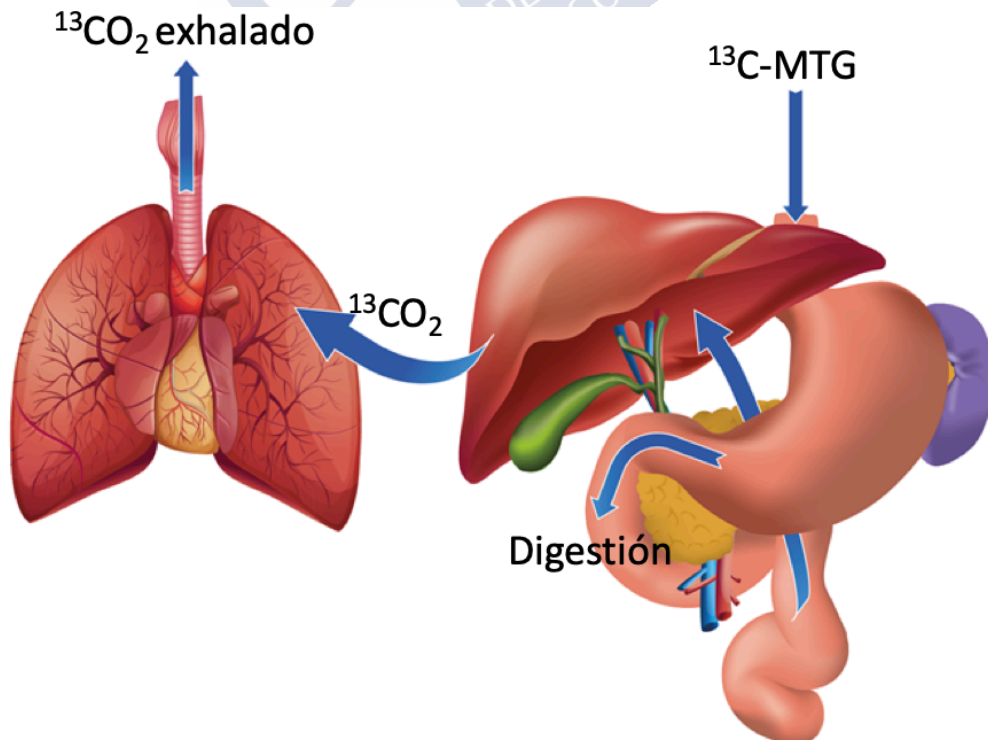


Test de función pancreática indirectos

Test de aliento:

Las pruebas de aliento para la evaluación de la IPE consisten en administración oral de una comida de prueba marcada con carbono 13. Los sustratos se hidrolizan en proporción a la cantidad de actividad de lipasa pancreática. Las muestras de aliento reflejan absorción y metabolización de productos. Se recogen soplando en tubos, y se cuantifica el $^{13}\text{CO}_2$ exhalado. La prueba de aliento con triglicéridos marcados con ^{13}C (^{13}C -MTG) [47] monitoriza la digestión de una comida grasa marcada con isótopos, cuantificando así malabsorción de grasa (Figura 10). La principal limitación de la prueba es que no es específica y tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de IPE leve. Además, la prueba es relativamente lenta, requiere instrumentos específicos y reactivos, solo está disponible en pocos centros de referencia, y no está aprobada en los Estados Unidos. Por otro lado, la prueba tiene la ventaja de que se modifica por el TES, lo que permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

Figura 10.- Test de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13 (^{13}C - MTG). *Modificado del Dr. Enrique Domínguez Muñoz.*



Coefficiente de absorción grasa en heces:

Esta prueba consiste en una recogida de grasa fecal durante 72 horas. El resultado se expresa como CAG (es decir, el porcentaje de grasa en la dieta que se absorbe, conociendo el contenido de grasa en la dieta). El CAG normal es ~ 93% del contenido de grasa. La esteatorrea se define clásicamente como la presencia de al menos 7 g de grasa fecal durante 24 horas, en el contexto de una prueba de heces de 72 horas, cuando la dieta incluye 100 g de grasa al día. Representa el estándar oro para la evaluación de esteatorrea y actualmente es la única prueba aceptada por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos para la indicación y seguimiento del TES en ensayos clínicos. Esta prueba tiene varias limitaciones en la práctica clínica debido al cumplimiento limitado de los pacientes y que requiere demasiado tiempo para obtener la muestra de heces. La prueba hoy en día se utiliza con poca frecuencia en la práctica clínica [40].

Test de pancreolauril y test de NBT-PABA:

El test de pancreolauril y el test de NBT-PABA (test de ácido N-benzoil-L-tirosil-p-aminobenzoico) ya no están disponibles comercialmente en muchos países. Brevemente, para ambas pruebas, el paciente ingiere un sustrato que se metaboliza en dos o más productos mediante las enzimas pancreáticas. Al menos uno de los metabolitos (fluoresceína o PABA) se absorbe desde el intestino, se conjuga y se excreta en la orina, donde se puede medir. El aumento de la excreción fecal de la molécula no dividida y la disminución de la absorción, con niveles sanguíneos más bajos y una mayor excreción urinaria del metabolito ocurrirán en pacientes con IPE. Para tener en cuenta la variabilidad interindividual de la absorción intestinal y la función renal, el test de pancreolauril incluye la aplicación del metabolito absorbible (fluoresceína) en un segundo día y los resultados de la prueba se expresan como ratio de fluoresceína excretada en la prueba y la del día del control. Una relación de menos del 20% es claramente anormal. Una prueba de suero modificada elimina la necesidad de un segundo día de test, pero no aumenta la sensibilidad y especificidad [46].

Consecuencias clínicas de la IPE

Uno de los principales problemas que existe para evaluar el impacto real de la IPE en pacientes con PC, es el escaso número de publicaciones científicas en la literatura que lo hayan evaluado específicamente. En la mayoría de las publicaciones se combinan los datos de pacientes con PC con y sin IPE y dentro de los pacientes con IPE se mezclan pacientes con TES y sin TES, lo que hace difícil conocer el impacto real de la IPE en estos pacientes. Debido a la gran capacidad de reserva del páncreas, la insuficiencia exocrina "leve"- "moderada" se puede compensar, y no existe una esteatorrea manifiesta hasta que la secreción pancreática de lipasa no se reduce por debajo del 10% del normal. Sin embargo, los pacientes con una IPE "compensada" se encuentran en riesgo de deficiencias nutricionales (en particular, de vitaminas liposolubles).

La IPE leve se define como la secreción reducida de una o más enzimas con concentración normal de bicarbonato en el jugo duodenal y excreción normal de grasa fecal. La IPE moderada se define como una producción reducida de enzimas y un descenso en la concentración de bicarbonato, pero con una excreción de grasa fecal normal. En la IPE grave existe una producción enzimática reducida y un descenso en la concentración de bicarbonato asociado a esteatorrea.

La presencia de esteatorrea y azorrea se produce cuando existe una IPE grave y es el resultado de un descenso de la función pancreática mayor del 90%. Los pacientes con esteatorrea presentan típicamente pérdida de peso y un aumento en las deposiciones diarias, con heces grasas y voluminosas que son difíciles de eliminar; esto ocurre principalmente después de comidas con alto contenido de grasa. Habitualmente se sostiene que la esteatorrea es la manifestación clínica más importante de la IPE, sin embargo, algunos estudios han demostrado una reducción de la absorción de vitaminas liposolubles, incluso en pacientes con insuficiencia exocrina leve a moderada [2].

Los síntomas de maldigestión y malabsorción de nutrientes, como la diarrea, la flatulencia y la distensión abdominal no están siempre presentes en los pacientes con IPE. Los pacientes con IPE adaptan su dieta para evitar el desarrollo de estos síntomas, y la pérdida de peso ocurre de forma muy tardía. La consecuencia principal de la IPE es la malnutrición. Esta malnutrición da lugar a déficits de micronutrientes debido a la absorción alterada de

vitaminas liposolubles: déficit de vitamina K (equimosis debido a la alteración de la coagulación), déficit de vitamina E (ataxia, neuropatía periférica) déficit de vitamina A (ceguera nocturna, xeroftalmia), déficit de vitamina D (espasmos musculares, osteomalacia y osteoporosis), déficit de proteínas como prealbúmina, proteína fijadora del retinol (RBP), apolipoproteínas, lipoproteínas de alta densidad y transferrina [48].

Una de las consecuencias clínicas más importantes de la IPE es el desarrollo de osteopenia y osteoporosis. En un estudio multicéntrico internacional evidenciaron que hasta el 64% de los pacientes con PC incluidos tenían osteopatía, de ellos un 42% presentaban osteopenia y un 22% osteoporosis. En el estudio de Sikkens et al [49] se observó que los pacientes con IPE sin TES tenían significativamente menor densidad mineral ósea y mayor proporción de osteoporosis que aquellos pacientes sin IPE, sin embargo no se evidenciaron diferencias entre el grupo de IPE con TES y sin IPE. En relación con el estudio previo, en el estudio de Haas et al, se evidenció una tendencia a la correlación entre la densidad mineral ósea y los niveles de elastasa fecal-1, además de que los pacientes con TES tenían valores de densidad ósea más elevados que aquellos pacientes que no recibían TES [50].

La IPE también se encuentra asociada a la presencia de sarcopenia. En un estudio que evaluaba la relación entre la IPE (definida por un test de aliento mediante ^{13}C MTG $<5\%$ a las 7 horas) secundaria a diferentes enfermedades pancreáticas y la presencia de sarcopenia, se objetivó que la sarcopenia se asociaba de forma estadísticamente significativa a la presencia de IPE (OR=7,4) [51]. En otro estudio que evaluaba a pacientes con PC, se evidenció que hasta un 17% de los pacientes presentaban sarcopenia, y los factores que se asociaron a la presencia de la misma fueron la IPE (OR=3,8) y el uso de opioides (OR=2,8). Además la sarcopenia en pacientes con PC se asoció a un mayor riesgo de hospitalización, a una mayor estancia hospitalaria y a una mayor mortalidad [52].

Los pacientes con PC e IPE presentan además un empeoramiento de su calidad de vida. En el estudio de Haese et al, evaluaron la calidad de vida de los pacientes con PC mediante el cuestionario validado GILI [53]. Al inicio del estudio los pacientes con PC presentaban una puntuación global en el cuestionario de calidad de vida entorno a 60 puntos (un individuo sano se considera que presenta un puntuación entorno a 83), pero esta puntuación mejoraba con el TES a lo largo del seguimiento, presentando al cabo del año una puntuación de 71

puntos [54]. En la misma línea, otro estudio realizado en una población de la India en el que se utilizó el cuestionario SF-36 observó una mejoría en 6 de las 8 ítems que evalúa el cuestionario [55].

La PC se asocia con tasas de mortalidad de 3.5 a 4.5 veces más altas (3.0% a 18.0% después de 5 años, 13.7% a 34.4% después de 10 años) [56] que la población general [57–59]. La mortalidad en pacientes con PC se relaciona con factores etiológicos (principalmente alcohol y tabaquismo) [10, 58, 59] así como con las complicaciones potencialmente mortales como cáncer de páncreas, DM y trastornos vasculares [57, 58, 60]. Típicamente, la valoración del impacto de la IPE en pacientes con PC se ha limitado a la consideración de síntomas gastrointestinales (por ej., esteatorrea y pérdida de peso). Esta consideración limitada a los síntomas puede potencialmente conducir a un sub tratamiento de la IPE [61]. La desnutrición secundaria a diferentes enfermedades, es una causa reconocida de otras complicaciones, como un mayor riesgo de infección, enfermedad cardiovascular, cáncer y osteoporosis [62–66]. La desnutrición también se ha asociado con una mayor mortalidad [63, 65, 67]; sin embargo, el papel de la IPE como factor predisponente a una mayor mortalidad en pacientes con PC es todavía desconocido. Como se comentó previamente, debido a la alta prevalencia de IPE en pacientes con PC, principalmente en aquellos con estadios más avanzados de la enfermedad, esta población tiene un mayor riesgo de deficiencias nutricionales, en particular las relacionadas con la falta de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles [48, 66, 68–71]. Los estudios clínicos han demostrado asociaciones significativas entre el aumento de la mortalidad y pérdida de peso o el bajo peso corporal en pacientes con PC [58, 72] sugiriendo que la desnutrición secundaria a la IPE puede aumentar el riesgo de mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, existe escasa evidencia en la literatura de la relación entre la IPE y el incremento de la mortalidad en pacientes con PC.

Hay evidencia de que la PC está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CV). Gullo et al, publicó un estudio prospectivo en pacientes con PC en los que evaluó los cambios electrocardiográficos así como signos y síntomas de arteriopatía periférica, evidenciando que los pacientes con PC tienen más patología CV en comparación con los controles [60]. Por otro lado, en un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Taiwán se observó que los pacientes con PC tenían una incidencia 2,5 mayor de Síndrome Coronario Agudo en comparación con el resto de la población [73]. Este incremento del riesgo CV

puede explicarse, al menos parcialmente, porque comparten muchos factores de riesgo (por ej. el tabaco, DM...). Las deficiencias nutricionales también se han asociado con la enfermedad CV y los eventos CV [74–79] pero se desconoce el papel de la IPE como causa predisponente de eventos CV.

Otras consecuencias clínicas de la IPE son la hiperoxaluria, cálculos urinarios de oxalato, insuficiencia renal, deterioro cognitivo y, por lo tanto, de la capacidad de trabajo y de la calidad de vida.

TRATAMIENTO DE LA IPE

La verdadera función del jugo pancreático no se comprendió completamente hasta 1856 cuando Claud Bernard en su "Mémoires sur le pancreas" demostró que el jugo del páncreas tenía la capacidad de emulsionar grasas y romperlas. Más tarde, en 1859, Bernard también pudo aislar una sustancia del jugo pancreático que se llamó pancreatina. Posteriormente, el término "enzima" fue acuñado por Kuhne que lo refirió a los fermentos químicos y llamó "tripsina" a la enzima pancreática con actividad proteolítica.

El primer intento exitoso de convertir pancreatina en una preparación resistente al ácido gástrico se llamó "pankreon" y fue desarrollado mediante la unión de pancreatina con tanino al 10%. El páncreas porcino es hoy en día la fuente más común de enzimas pancreáticas (con la actividad enzimática más alta de las tres clases), y todos los preparados disponibles contienen una mezcla de amilasas, lipasas y proteasas de origen porcino.

El TES está indicado en pacientes con PC e IPE cuando existen síntomas clínicos o signos de laboratorio sugestivo de malabsorción. Por lo tanto, se recomienda una evaluación nutricional para detectar signos de malnutrición. La indicación clásica para el TES se establece por la presencia de esteatorrea con una excreción de grasa en heces >15 g/día. Dado que habitualmente no se realiza la cuantificación de la grasa en heces, el TES se indica en presencia de un test de función exocrina pancreática patológico en combinación con signos clínicos de malabsorción, o datos antropométricos y/o signos bioquímicos de malnutrición. Entre los síntomas se incluye la pérdida de peso, la diarrea, el meteorismo y

flatulencia y el dolor abdominal con dispepsia. Los valores nutricionales asociados a IPE son el déficit de vitaminas liposolubles, pre albúmina, RBP, magnesio y otros [2, 69, 80].

Los preparados modernos se administran como minimicroesferas con recubrimiento entérico sensibles al pH (> 2 mm) para proteger a la lipasa de la desnaturalización por el ácido gástrico. Desde 2010 la FDA aprobó diferentes productos para el tratamiento enzimático sustitutivo en el tratamiento de la IPE, todos ellos contienen extractos de páncreas porcino (pancrelipasa). Todos estos productos menos uno, tienen un sistema de liberación retardada (Creon, Pancreaze, Zenpep, Pertzie) mediante un recubrimiento entérico que protegen a la lipasa de la desnaturalización por el ácido gástrico. Solo Viokace tiene una liberación inmediata debido a que no presenta este recubrimiento entérico por lo que debe usarse en combinación con un inhibidor de la bomba de protones para maximizar su actividad en el duodeno.

La mayoría de los gránulos en los productos de TES tienen un tamaño de 1–1.5 mm, capaz de garantizar el paso del píloro con los nutrientes. Las Micro o mini tabletas de 2.2–2.5 mm de tamaño tienen un efecto comparable a las minimicroesferas en el tratamiento de la IPE asociada a la fibrosis quística, sin embargo, hay poca evidencia en otras indicaciones. Una vez en el duodeno, el pH alto permite la liberación de las enzimas y su activación en el sitio correcto para la digestión, después de disolverse la cubierta entérica. Por dicha razón las enzimas deben tomarse con las comidas para mimetizar el efecto de la liberación postprandial enzimática que ocurre en sujetos sanos [40].

La eficacia del TES depende de una serie de factores:

- a) Mezcla con la comida
- b) Vaciado gástrico con la comida
- c) Mezcla con los ácidos biliares del duodeno
- d) Vaciado rápido de las enzimas al duodeno

Los preparados enzimáticos incluyen como se comentó previamente una combinación de diferentes enzimas, sin embargo, la dosis del TES se basa en la actividad de la lipasa. La dosis inicial recomendada se encuentra entorno al 10% de la dosis total de lipasa secretada por el páncreas sano tras una comida. Esto significa que la dosis mínima son 30000 Unidades Internacionales (UI) de lipasa para la digestión de una comida normal. Dado que 1 UI

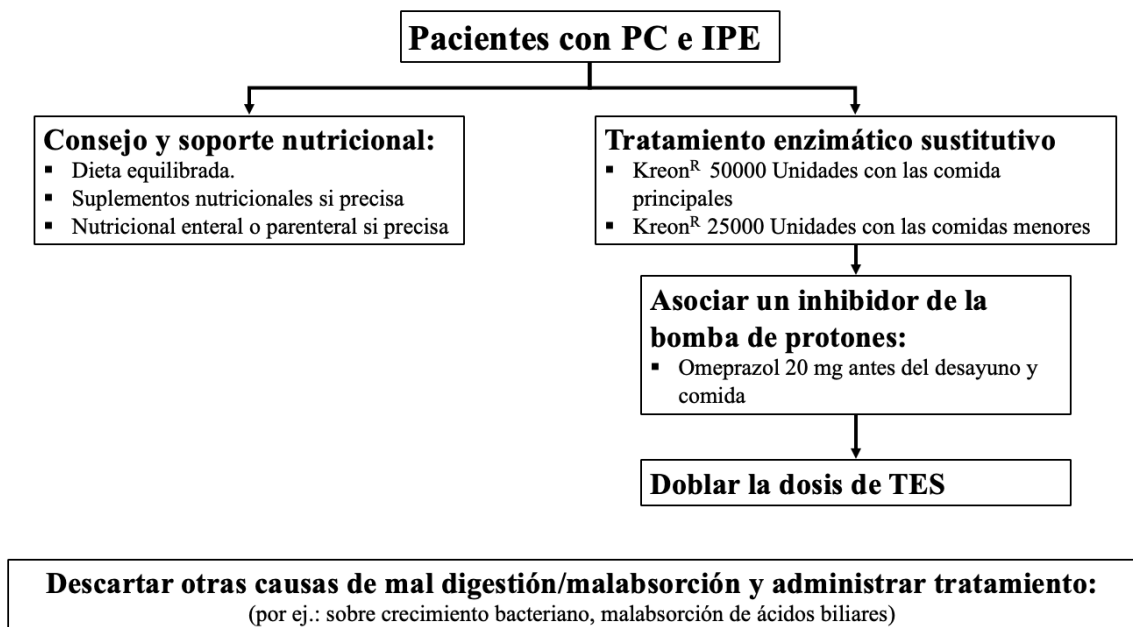
equivale a 3 Unidades farmacológicas, la cantidad mínima de lipasa para la digestión de una comida normal sería de 90000 Unidades farmacológicas (teniendo en cuenta la secreción enzimática endógena y las enzimas administradas oralmente). El ensayo clínico más reciente y mejor diseñado demostró la eficacia del TES con minimicroesferas con recubierta entérica con una dosis de variaba entre 40000 a 80000 Unidades farmacológicas de lipasa por comida, y la mitad de dosis en las comidas menores [81]. En cuanto al momento en el que se deben administrar las enzimas, un ensayo clínico cruzado publicado por nuestro grupo demostró que la administración de las enzimas pancreáticas durante la comida conseguía una mejoría del test de aliento con ^{13}C MTG en comparación con la administración antes de la comida o después de la comida [82].

Habitualmente, se evaluaba la respuesta al TES mediante la desaparición de los síntomas clínicos asociados a malabsorción, sin embargo, estudios recientes ha demostrado que la ausencia de síntomas de malabsorción no se relacionan con la normalización del estado nutricional del paciente con PC [61]. Es por ello que una revisión reciente, recomienda la normalización del estado nutricional como indicador de respuesta al TES [48]. En caso de persistencia sintomática, pese a un TES adecuado, se deben evaluar la presencia de otras patologías concomitantes causantes de estos síntomas. Diversos estudios han demostrado que el ^{13}C -MTG es un test útil para monitorizar la respuesta al TES, correlacionándose adecuadamente con digestión grasa y la excreción fecal de grasa. La eficacia del TES no puede ser evaluada mediante la concentración de elastasa fecal-1.

Existe situaciones en las que pese al TES a la dosis recomendada no se logra una normalización del estado nutricional del paciente. En estas situaciones se plantean dos alternativas, el incremento de la dosis del TES o añadir al TES un inhibidor de la bomba de protones. Aunque el pH óptimo para la activación de las enzimas en el duodeno debe ser superior a 6, se observó que en pacientes con fibrosis quística este pH es habitualmente inferior. Diversos ensayos clínicos en pacientes con PC han demostrado que la inhibición ácida gástrica puede mejorar el efecto del TES en comparación a la administración sola del TES [83, 84]. Sin embargo, la estrategia más adecuada sigue siendo a día de hoy materia de debate e investigación (Figura 11).

Pese a la existencia de varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre la eficacia del TES en IPE por PC, los meta-análisis publicados previamente arrojaban resultados inconcluyentes. Así, el estudio de Shafiq et al, que incluyó 10 estudios aleatorizados, concluyó que el uso del TES no se asociaba significativamente en la mejoría del peso corporal, disminución de la grasa en heces, ni mejoría en la calidad de vida de los pacientes [85].

Figura 11. Algoritmo de TES en pacientes con PC. Modificado de Dominguez-Munoz JE et al Gastroenterol Clin N Am 2017





JUSTIFICACIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



Justificación, hipótesis y objetivos

La mortalidad y el riesgo cardiovascular en los pacientes con PC es elevada. Habitualmente se han asociado estas altas tasas a los factores etiológicos y sociales subyacentes en este tipo de pacientes, pero sin embargo esto no explicaría la mayor letalidad y presencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con otras etiologías de PC. Hasta la fecha no se ha evaluado el papel que presenta la IPE, como causa de malnutrición, como factor predisponente de una mayor mortalidad y riesgo cardiovascular. La evaluación de la IPE como factor de riesgo independiente para una mayor mortalidad y patología cardiovascular podría dar lugar a un cambio de paradigma en el manejo de estos pacientes. Además, pese a que el TES es el tratamiento estándar en pacientes con IPE, no existe una evidencia sólida (basada en meta-análisis) de la eficacia del TES en la IPE secundaria a PC.

Hipótesis

- a) Los déficits nutricionales secundarios a la IPE son una de las causas principales de la mayor mortalidad en pacientes con PC.
- b) La malnutrición secundaria a la IPE, da lugar a déficits de proteínas, micronutrientes y vitaminas liposolubles que incrementan el riesgo cardiovascular en pacientes con PC.
- c) El TES es eficaz para disminuir la excreción grasa fecal en pacientes con IPE secundaria a PC

Objetivos:

OBJETIVOS PRINCIPALES:

- a) Evaluar el riesgo de mortalidad asociada a la IPE en pacientes con PC
- b) Evaluar el impacto de la IPE en el riesgo cardiovascular de pacientes con PC
- c) Evaluar la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo mediante el coeficiente de absorción grasa en pacientes con PC en comparación con el estado basal y en comparación con placebo

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- a) Evaluar la incidencia de mortalidad por todas las causas en pacientes con PC
- b) Identificar los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en pacientes con PC
- c) Evaluar la incidencia de eventos CV en pacientes con PC
- d) Identificar los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de eventos CV en pacientes con PC
- e) Evaluar las diferencias en el coeficiente de absorción grasa entre TES frente al estado basal
- f) Evaluar las diferencias en el coeficiente de absorción grasa entre TES frente a placebo
- g) Evaluar la eficacia de diferentes dosis de enzimas pancreáticas y diferentes tipos de preparados enzimáticos en el tratamiento de la IPE en PC
- h) Evaluar el efecto del tratamiento enzimático sustitutivo sobre la sintomatología abdominal, estado nutricional y calidad de vida





MÉTODOS



Métodos

PARTE 1: MORTALIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADA A LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN PACIENTES CON PANCREATITIS CRÓNICA. ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la evaluación de las consecuencias clínicas de la IPE se diseñó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó pacientes con el diagnóstico de PC que se encontraban incluidos en la base de datos EPNAT-CP (PI10/01983) sobre la etiología, patogénesis e historia natural de la PC. La base de datos EPNAT-CP incluye datos sobre una gran cohorte de pacientes que cumplieron criterios estrictos de PC durante los años 2005 a 2015 y que se encuentran en seguimiento a largo plazo siguiendo un protocolo predefinido en la Unidad de Páncreas del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

Se incluyeron pacientes previamente diagnosticados de PC o con un diagnóstico reciente que se encontrasen incluidos en la base de datos EPNAT-CP. El diagnóstico de PC se basó en datos clínicos (pancreatitis recurrente, dolor epigástrico crónico y / o esteatorrea) y cambios morfológicos consistentes con PC asociado a alteraciones funcionales según los siguientes criterios:

- 1) Cambios morfológicos definitivos de PC diagnosticados por TAC y/o EE. El diagnóstico por TAC de la PC se basó en hallazgos definitivos de la enfermedad según la Clasificación de Cambridge [86]. El diagnóstico por EE de PC se basó en la presencia de ≥ 5 criterios de enfermedad o en hallazgos morfológicos sugestivos o consistentes con la enfermedad, según la clasificación de Rosemont [87]

- 2) Cambios morfológicos leves de PC observados en la EE y RM, junto con una función pancreática anormal. Aquellos pacientes con hallazgos indeterminados en la EE [87] se les realizó una CPRM con secretina y una RM potenciada con gadolinio del páncreas. El diagnóstico de PC se estableció por la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: (i) dilatación de al menos 3 ramas laterales; (ii) dilatación y/o contorno irregular de el conducto pancreático principal; (iii) dilatación dinámica disminuida del conducto pancreático principal después de la estimulación con secretina; (iv) secreción pancreática disminuida después de la estimulación con secretina; (v) pérdida de la señal normal de alta intensidad del parénquima pancreático en secuencias potenciadas en T1; (vi) realce del parénquima reducido y retrasado después de la administración intravenosa de gadolinio [26]. A los pacientes con hallazgos en la RM y CPRM de PC se les realizó un test endoscópico de función pancreática tras la administración de secretina [88]. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con una secreción de bicarbonato anormalmente baja (pico por debajo de 80 mEq/L).

Criterios de exclusión: negativa a participar en el estudio, pérdida en el seguimiento o seguimiento en otro centro.

PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO

Se realizó una anamnesis y una evaluación clínica completa al inicio al estudio que recogía: datos demográficos; estilo de vida (incluidos los hábitos tóxicos); síntomas y comorbilidades, examen físico; hemograma y parámetros analíticos estándar; evaluación nutricional (antropometría y marcadores nutricionales); evaluación morfológica y funcional de páncreas; y estudio etiológico basándose en la Clasificación TIGAR-O [89]. La función pancreática se evaluó mediante el ^{13}C -MTG [47].

Se definió fumador como el consumo de ≥ 100 cigarrillos durante toda la vida. Se recogieron datos sobre la cantidad de cigarrillos por día y duración del hábito tabáquico. Se clasificaron como fumadores (aquellos que fuman todos los días o algunos días), o exfumadores (aquellos que no fuman). Se evaluó el consumo de alcohol a lo largo de la vida del paciente (cantidad y patrón de consumo); y los pacientes fueron clasificados como no bebedores (< 10 g/d de alcohol), bebedores leves (≥ 10 a < 60 g/d), o bebedores excesivos (≥ 60 g/d).

Los pacientes se siguieron a intervalos de 6 meses desde la inclusión. En cada visita se realizó una evaluación clínica de los síntomas, hábito tabáquico y alcohólico. Se realizó una evaluación física que incluía antropometría, análisis de sangre para evaluación nutricional y una ecografía con periodicidad anual. Cada 2 años se evaluaba morfológicamente el páncreas mediante la realización de una EE. Durante la EE se realizaba un estudio elastográfico del páncreas para valoración del grado de fibrosis pancreática [24]. Otros procedimientos (por ej., TAC, RM, CPRM y / o pruebas funcionales pancreáticas), se llevaron a cabo durante el seguimiento, si estaban clínicamente indicadas.

En la Comunidad Autónoma de Galicia, se puede acceder a través de un registro médico electrónico (IANUS) a toda la información clínica de los pacientes y es común para todos los Centros Sanitarios de la Comunidad. Cualquier evento adverso, patología, ingreso, pruebas complementarias o muerte se recoge de forma prospectiva en este registro electrónico.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE IPE

Se definió IPE como un resultado en la prueba de aliento con ^{13}C -MTG anormal (tasa de recuperación acumulada total a las 6 horas de $<29\%$).

En pacientes con signos clínicos de IPE basados en la alteración de parámetros nutricionales que no pudieran explicarse por otro mecanismo (por ej., alcoholismo crónico o hábitos alimenticios inadecuados), asociado a síntomas sugestivos de mal digestión, como esteatorrea, pérdida de peso o flatulencia, no se realizó la prueba de aliento ^{13}C -MTG asumiéndose el diagnóstico clínico de IPE. Los pacientes diagnosticados de IPE se les inició TES a las dosis previamente descritas. Se definió respuesta al tratamiento como la mejoría sintomática y del estado nutricional.

DEFINICIÓN DE EVENTO CARDIOVASCULAR:

Se definió evento CV como cualquier hospitalización debido a un infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular (evento adverso cardiovascular mayor [EACM]), procedimientos de revascularización arterial o enfermedad arterial periférica (EAP). La EAP fue diagnosticada por cirujanos cardiovasculares en pacientes con síntomas compatibles con

EAP, basados en una exploración arterial anormal y en el índice tobillo-brazo (ITB). Para calcular el ITB, se midió la presión arterial sistólica en ambos brazos (arterias braquiales) y ambos tobillos (arterias tibiales posteriores). El ITB izquierdo y derecho se obtuvo dividiendo la presión de oclusión sistólica en el tobillo por la presión de oclusión sistólica en el brazo. La EAP se definió como un ITB $<0,90$ en cualquier pierna. Únicamente se consideraron los eventos incidentes (se excluyeron aquellos eventos ocurridos antes del diagnóstico de la PC) y se contabilizó un evento para cada paciente (en aquellos casos en los que el paciente tuviera más de un evento CV).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 13 (Stata Corp LP, TX). Los datos se presentaron como porcentaje, media \pm DE, mediana (rango), cuartil y OR (IC del 95%), según corresponda. Los datos cualitativos se analizaron mediante la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher. Los datos cuantitativos se analizaron usando la prueba t de student para datos no pareados o la prueba de U de Mann-Whitney con una $P <0.05$ considerada estadísticamente significativa.

En los análisis de supervivencia se consideró el momento inicial la fecha del diagnóstico de la PC. La tasa supervivencia de los pacientes con PC se comparó con las tasas de supervivencia de la población general de la misma área geográfica ajustada por edad y sexo. La supervivencia para el área sanitaria de Santiago se estimó a partir de los certificados de defunción oficial obtenidos del Instituto Gallego de Estadística [90].

Las características basales de los pacientes que pudieran tener influencia en la mortalidad (como sexo, edad (clasificada por cuartiles), IMC, consumo de alcohol y tabaco, etiología de la PC (considerada como "tóxico" o "no tóxico"), DM, hipercolesterolemia, hipertensión, IPE, cirrosis hepática, comorbilidades cardiovasculares y respiratorias, y cirugía pancreática previa) se estudiaron como variables independientes utilizando un modelo de regresión logística, expresado como OR (IC 95%) y un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresado como cocientes de riesgos (HR) (IC 95%). De igual forma se evaluaron las características basales de los pacientes que pudieran estar asociadas a un mayor riesgo CV (como sexo, edad (clasificada por cuartiles), IMC, consumo de alcohol y tabaco,

etiología de la PC (considerada como "tóxico" o "no tóxico"), DM, hipercolesterolemia, hipertensión e IPE) como variables independientes utilizando un modelo de regresión logística, expresado como OR (IC 95%) y un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresado como cocientes de riesgos (HR) (IC 95%). El análisis multivariable se realizó utilizando el método de inclusión consecutiva automática con una $p < 0,2$ como punto de corte para ingresar en el modelo. Se calcularon los riesgos atribuidos para cada variable asociada significativamente con un mayor riesgo CV en el modelo de regresión logística. Se comparó la supervivencia de los diferentes subgrupos de pacientes con el test de log-rank y mediante curvas de Kaplan-Meier.

COMITÉ DE ÉTICA:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Galicia, España, con el número de registro 2004/025 (ver anexos), y se realizó de acuerdo a la Declaración de Helsinki y las guías de buena práctica clínica. El estudio fue diseñado por el Doctor Enrique Domínguez Muñoz, codirector de la presente tesis doctoral con el objetivo de evaluar de forma prospectiva la historia natural de los pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica. Dado las características de la enfermedad a estudio y la baja incidencia de las complicaciones evaluadas, ha sido necesario un largo periodo de seguimiento de estos pacientes, para poder analizar las complicaciones asociadas a dicha patología. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento para la participación en el estudio.

PARTE 2: EFICACIA DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO EN PANCREATITIS CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.

Para la evaluación del TES en IPE se realizó una revisión sistemática y meta-análisis en la que se buscaron todos los estudios de TES para IPE en PC en las bases de datos de Medline (PubMed), Embase, Scopus, Science Citation Index Expanded y en el Cochrane Central Register of Controlled Trials entre enero de 1966 (primer estudio sobre TES) y diciembre de 2015. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: Chronic adj3 pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancrea\$ insufficien\$; Randomized (or randomised) controlled trial.pt., controlled clinical trial. pt, randomized.ab.placebo.ab. drug therapy.fs, randomly.ab.trial.ab.group.ab; Enzymes.tw, (enzyme\$ adj1 (pancrea\$ or replace\$ or supplement\$)).tw.(pancreatin or pancrease or pancrealipase or ultrase or cotazym or creon or kreon or theraclec or encron or protilase or lipase or hydrolase or exolipase or triglycreidase or ALTU-135).tw; English.lg. Además, también se realizó una búsqueda manual de publicaciones en revisiones y en resúmenes enviados a congresos.

Se incluyeron estudios que cumplieran con todos los siguientes criterios: (1) publicaciones en revistas en inglés revisadas; (2) estudios prospectivos, aleatorizados que evaluaran la eficacia y seguridad del TES en IPE en pacientes con PC adultos (edad ≥ 18 años; se incluyeron los pacientes que tuvieron una resección pancreática por la CP pero no por otras indicaciones); (3) estudios que indicasen resultados asociados al objetivo de este estudio; y (4) en caso de más de una publicación con la misma población, sólo se incluyó el estudio más reciente y de mayor calidad. Se excluyeron los resúmenes, informes de casos, cartas, opiniones de expertos, editoriales, revisiones y ensayos no controlados. Se siguieron los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) para la elaboración del meta-análisis [91].

EXTRACCIÓN DE LOS DATOS:

Dos autores extrajeron los datos de las publicaciones de forma independiente utilizando formularios estandarizados predefinidos. Se extrajeron datos sobre el diseño, calidad, características de los grupos incluidos, indicadores de igualdad en salud (origen étnico, lugar de residencia, antecedentes socioeconómicos, situación laboral, profesión, consumo de alcohol y tabaquismo), criterios de diagnóstico para PC e IPE, criterios de exclusión, detalles sobre el TES y las variables a estudio.

VARIABLES A ESTUDIO:

Se ha utilizado el coeficiente de absorción grasa (CAG) como la principal medida de resultado, calculada a partir de la ingesta de grasas (~100 g / día de grasa dietética) y cantidad de grasa excretada (recogida fecal de 72 horas) usando la siguiente fórmula:

$$CAG (\%) = [(ingesta\ de\ grasa\ en\ g - excreción\ de\ grasa\ en\ g) / ingesta\ de\ grasa\ en\ g] \times 100$$

El coeficiente de absorción de nitrógeno (CAN) se ha utilizado para evaluar el efecto del TES en la absorción proteica. El CAN se calculó siguiendo la siguiente fórmula:

$$CAN (\%) = [(ingesta\ de\ nitrógeno\ en\ g - excreción\ de\ nitrógeno\ en\ g) / ingesta\ de\ nitrógeno\ en\ g] \times 100$$

Como variables secundarias se ha evaluado la excreción grasa fecal (EGF), la excreción de nitrógeno fecal (ENF), el peso de las heces, la consistencia de las heces (formada / normal o blanda / acuosa), la frecuencia defecadora (heces por día), flatulencia (ninguna / leve / moderada / grave), dolor abdominal (ninguno / leve / moderado / intenso) y efectos adversos. También se incluyeron los marcadores nutricionales en suero, diarrea, pérdida/ganancia de peso y la calidad de vida.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Dos autores evaluaron la calidad de los estudios incluidos usando el Sistema Jadad [92] que evalúa la aleatorización (0 o 1), el doble ciego (0, 1 o 2), el registro de abandonos (0 o 1) y ocultamiento de la asignación (0 o 1). Una puntuación ≥ 3 es indicativo de alta calidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron las medias y desviación estándar (DE) para las variables continuas. Si el CAG y/o el CAN no estaban disponibles, se calcularon como se describió previamente. Se realizó un meta-análisis comparando TES versus situación basal, TES versus placebo o TES versus TES. Para la realización de los gráficos se utilizó el programa estadístico Review Manager V.5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Las variables continuas se expresaron como diferencias de medias ponderadas (DMP) y variables categóricas como Odds Ratio (OR) con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%. Se utilizó el modelo de efecto aleatorios para garantizar estimaciones conservadoras en el meta análisis. La heterogeneidad se evaluó usando χ^2 considerando una $p < 0.1$ como significativa. Se evaluó la heterogeneidad estadística mediante I^2 con valores de corte del 25%, 50% y 75% para indicar heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente [93]. Los análisis por subgrupos evaluaron los estudios de alta calidad; estudios multicéntricos paralelos, ≥ 40 pacientes incluidos y poblaciones occidentales. Los análisis de sensibilidad se realizaron por los criterios de diagnóstico y por los estudios que incluían pacientes con cirugía pancreática. Los análisis de meta-regresión evaluaron la influencia de la edad, el sexo, el diseño del estudio, la calidad del estudio, la dosis de lipasa y año de publicación. Se utilizó el paquete estadístico Stata SE V.13 (StataCorp, Texas, Estados Unidos). Se consideró una $p < 0.05$ como significativa. El sesgo de publicación se evaluó utilizando gráficos en embudo, y mediante los métodos de Begg [94] y Mazumdry Egger [95] usando los valores de p generados tanto del análisis del CAG como de EGF; se consideró una $p < 0,10$ como significativa.





RESULTADOS



RESULTADOS

PARTE 1: MORTALIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN PACIENTES CON PANCREATITIS CRÓNICA. ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron un total de 430 pacientes con PC que se siguieron una media de 8.6 ± 4.6 años desde el diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS BASALES

Las características basales de los pacientes incluidos se presentan en la Tabla 6. Los pacientes tenían una edad media de $47,8 \pm 14,4$ años y el 79,1% eran hombres. Los hallazgos por EE al inicio del estudio mostraron que el 22,4% de los pacientes tenían una PC indeterminada según la Clasificación de Rosemont. Todos estos pacientes tenían al menos 2 criterios por CPRM/RM de PC, así como una secreción disminuida bicarbonato después administración de secretina intravenosa. El 77,6% restico definitivo de PC por TAC y/o EE. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían strain ratio elevado en la elastografía por EE (3,62; IC 95%, 3,29-3,91; normal Strain ratio <2.25) [96]; indicando fibrosis pancreática. La mayoría de los pacientes tenían una etiología tóxica (67,4%) o idiopática (22,3%) de la PC.

En cuanto al estilo de vida, un total de 62,5% de los pacientes habían sido fumadores; 15,3% eran ex fumadores, 47,2% eran fumadores activos al inicio del estudio y un 29,6% seguían siendo fumadores al final del seguimiento. Al inicio del estudio, el 63,4% de los pacientes consumía alcohol y, al final del seguimiento, estos habían disminuido a 11,6%. Las principales comorbilidades al inicio del estudio eran la DM (29,5%) y trastornos

respiratorios y cardiovasculares (12.6% y 10.5%, respectivamente). Un 9,5% de los pacientes había sido sometido a una cirugía pancreática como tratamiento de la PC.

Tabla 6. Características basales de los pacientes con Pancreatitis crónica divididos en función de la presencia o ausencia de insuficiencia pancreática exocrina.

Característica	Todos los pacientes (N = 430)	Pacientes con IPE (n = 126)	Pacientes sin IPE (n = 304)	p valor
Edad media (años) ± DE	47,76 ± 14,44	47,75 ± 14,13	47,77 ± 14,60	0,99 ^a
38	113 (26,28)	30 (23,81)	83 (27,30)	-
39-48	112 (26,05)	38 (30,16)	74 (24,34)	-
49-57	99 (23,02)	34 (26,98)	65 (21,38)	-
> 57	106 (24,65)	24 (19,05)	82 (26,97)	-
Sexo masculino	340 (79,07)	102 (80,95)	238 (78,29)	0,54 ^b
Media IMC (kg/m ²) ± DE	26,35 ± 4,87	25,21 ± 5,13	26,90 ± 4,66	0,005 ^a
Hipercolesterolemia	168 (43,30)	46 (38,98)	122 (45,19)	0,257 ^b
Hipertensión	77 (19,35)	26 (21,67)	51 (18,35)	0,441 ^b
Ecoendoscopia	388 (90,23)	100 (79,37)	288 (94,74)	-
Indeterminado	87 (22,42)	12 (12,00)	75 (26,04)	0,004 ^b
Sugestivo	189 (48,71)	27 (27,00)	162 (56,25)	0,00 ^b
Consistente	112 (28,87)	61 (61,00)	51 (17,71)	0,00 ^b
Etiología PC				
Tóxica	290 (67,44)	94 (74,60)	196 (64,47)	0,041 ^b
Idiopática	96 (22,33)	16 (12,70)	80 (26,32)	0,002 ^b
Genética	20 (4,61)	12 (9,52)	8 (2,63)	0,002 ^b
Autoinmune	6 (1,40)	1 (0,79)	5 (1,64)	0,67 ^c
PA recidivante	10 (2,33)	2 (1,59)	8 (2,63)	0,73 ^c
Obstructiva	8 (1,86)	1 (0,79)	7 (2,30)	0,446 ^c
Hábito tabáquico, fumador	269 (62,56)	84 (66,67)	185 (60,85)	0,237 ^b
Consumo alcohol, bebedor	269 (63,44)	82 (66,13)	187 (62,33)	0,460 ^b
Comorbilidades				
Cardiovascular	45 (10,47)	29 (23,02)	16 (5,26)	0,000 ^b
Respiratoria	54 (12,56)	23 (18,25)	31 (10,20)	0,022 ^b
Diabetes mellitus	127 (29,53)	74 (58,73)	53 (17,43)	0,000 ^b
Cirrosis hepática	23 (5,35)	10 (7,94)	13 (4,28)	0,125 ^b

^aT de student; ^bX² Pearson; ^cTest exacto de Fisher; PA, pancreatitis aguda; IMC, índice de masa corporal; PC, pancreatitis crónica; IPE, insuficiencia pancreática exocrina; DE, desviación estándar

Características basales según la presencia de IPE

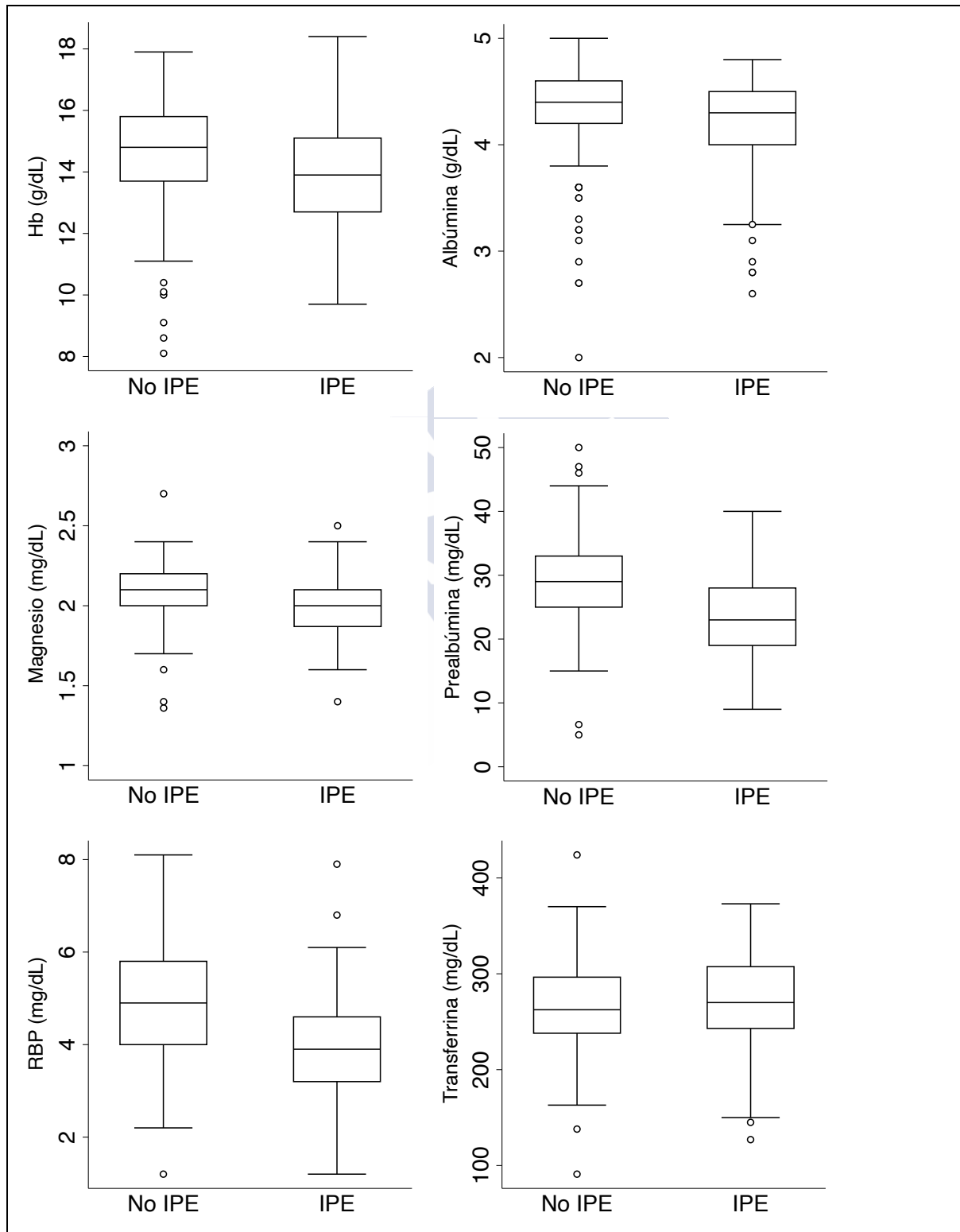
126 pacientes (29,3%) se diagnosticaron de IPE. El diagnóstico de IPE se realizó en el momento del diagnóstico de la PC en 50 pacientes (39.7% de los pacientes con IPE), y en una mediana de 3 años (rango, 1,5 a 6,5 años) después del diagnóstico de PC en los 76 pacientes restantes. Las características basales de los pacientes con o sin IPE se presentan en la Tabla 6. Según los hallazgos de la EE, los pacientes con IPE presentaban estadios más avanzados de la PC en comparación a aquellos pacientes sin IPE ($p < 0.005$). La etiología tóxica y genética fue más frecuente en pacientes con IPE en comparación a aquellos sin IPE ($p = 0,041$ y $0,002$, respectivamente). Los pacientes con IPE asociaban más frecuentemente DM.

El TES se administró a todos los pacientes diagnosticados con IPE. Las dosis de enzimas prescritas inicialmente oscilaron entre 120000 a 200000 unidades de lipasa/día (Kreon 10000 y Kreon 25000; Laboratorios Abbott). Las dosis se ajustaron en función de la respuesta sintomática y nutricional. La mediana de dosis de enzimas durante el seguimiento fue de 150000 (rango, 30000 a 350000) unidades de lipasa/día. A pesar del TES, los niveles de hemoglobina y de los parámetros nutricionales fueron significativamente más bajos en pacientes con IPE que en aquellos sin IPE durante todo el seguimiento (Figura 12). En general, 23.9% y 8.1% de los pacientes tenían durante el seguimiento una media de marcadores nutricionales en sangre por debajo del percentil 25 y 10 del rango normal, respectivamente. Los pacientes con marcadores nutricionales por debajo del percentil 25 y 10 tenían más frecuentemente IPE (52.4% y 18.3%, respectivamente) que en el grupo sin IPE (12.2% y 3.9%, respectivamente) ($p < 0.001$).

Características basales según la mortalidad

En total, el 10,9% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento. La tasa de mortalidad fue del 1,26% por año en pacientes con PC; la tasa de mortalidad en la población general ajustada por sexo y edad en la misma área geográfica durante el período del 2000 al 2012 fue del 0,74% por año. La tasa de mortalidad en pacientes con PC fue mayor en aquellos que presentaban IPE (2,04%), en comparación con aquellos sin IPE (0.86% por año; $p < 0,005$). La tasa de incidencia de mortalidad fue del 2,4 (IC 95%, 1,3-4,4) en pacientes con IPE en comparación con aquellos sin IPE.

Figura 12. Diagrama de caja de los niveles circulantes medios de Hb, albúmina, prealbúmina, RBP, transferrina y Magnesio en pacientes con pancreatitis crónica con y sin insuficiencia exocrina pancreática durante el seguimiento ($p < 0.001$ para Hb, albúmina, prealbúmina y RBP; $p < 0.05$ para Mg; $p > 0.1$ para transferrina). Hb indica hemoglobina; RBP, proteína de unión a retinol.



Las causas de muerte fueron cáncer (40,4%), infección (21,3%), evento CV agudo (14,9%), cirrosis hepática (6,4%), otros (4,2%) o desconocido (12,8%) (Tabla 7). Las características basales según mortalidad se presentan en la Tabla 8. La edad media fue significativamente mayor en los pacientes que murieron (56,2 años \pm 13,0 al inicio del estudio y 62,9 años \pm 13,0 al final del seguimiento) en comparación con aquellos que sobrevivieron (46,2 años \pm 14,3 al inicio del estudio y 54,9 años \pm 13,9 al final del seguimiento; $p < 0,01$). Los pacientes que fallecieron tenían datos en la EE inicial de un estadio más avanzado de la PC en comparación a los que sobrevivieron (55,9% vs 26,3%, $p < 0,001$); sin embargo, al final del seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En la mayoría de los pacientes que fallecieron la etiología de la PC fue tóxica (91,5%) en comparación a los que sobrevivieron (64,5%; $p < 0,001$), mientras que la etiología idiopática fue menos frecuente (2,1% vs. 24,8% en los que sobrevivieron; $p < 0,001$). Al inicio del estudio, en el grupo de pacientes que fallecieron había una mayor proporción de fumadores (77,8% vs. 61,7%; $p < 0,05$) o consumidores de alcohol (82,2% vs. 61,2%; $p < 0,01$); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa al final del seguimiento.

Características basales según la presencia de eventos CV

Las características basales de los pacientes con y sin un evento CV se presentan en la Tabla 9. Los pacientes que presentaron un evento CV eran de edad más avanzada en el momento del diagnóstico de la PC ($p = 0,001$), un mayor porcentaje eran hombres ($p < 0,001$), y tenían una etiología tóxica de la enfermedad ($p < 0,001$). Una mayor proporción de los pacientes con un evento CV eran fumadores ($p < 0,001$) o consumían alcohol ($p = 0,019$). Mas de la mitad de los pacientes que tuvieron un evento CV eran hipertensos o diabéticos en comparación con aquellos sin un evento CV (40,0% versus 17,0%, $p < 0,001$; 57,8% versus 26,2%, $p < 0,001$, respectivamente). Entre los 45 pacientes que tuvieron un evento CV, 29 (64,4%) tenían IPE. Los pacientes con IPE eran más jóvenes en el momento del evento CV en comparación a aquellos sin IPE (media 50,9 versus 58,9 años; $p = 0,019$) y una mayor proporción eran diabéticos (72,4% versus 31,3%; $p = 0,012$).

Tabla 7. Causas de muerte en función de la presencia de IPE

Causas de muerte	Todos los pacientes (N = 47)	Pacientes con IPE (n = 26)	Pacientes sin IPE (n = 21)	p valor
Cáncer	19 (40,43%)	9 (47,37%)	10 (47,62%)	0,366 ^a
Pulmón	7 (36,8%)	1 (11,1%)	6 (60%)	
Oro faringe	6 (31,6%)	3 (33,3%)	3 (30%)	
Páncreas	1 (5,2%)	1 (11,1%)	0	
Colangiocarcinoma	2 (10,5%)	1 (11,1%)	1 (10%)	
Hepatocarcinoma	1 (5,2%)	1 (11,1%)	0	
Riñón	1 (5,2%)	1 (11,1%)	0	
Próstata	1 (5,2%)	1 (11,1%)	0	
Síndrome Coronario Agudo	5 (10,64%)	4 (15,38%)	1 (4,76%)	0,362 ^b
Infección	10 (21,28%)	5 (19,23%)	5 (21,81%)	0,734 ^b
Colecistitis	2 (20%)	0	2 (40%)	
Colangitis	2 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	
Respiratoria	4 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	
Infección de partes blandas	1 (10%)	1 (20%)	0	
Desconocida	1 (10%)	1 (20%)	0	
Traumatismo craneoencefálico	1 (2,13%)	1 (3,85%)	0 (0%)	
Desconocida	6 (12,77%)	3 (11,54%)	3 (14,29%)	1 ^b
Cirrosis hepática	3 (6,38%)	3 (11,54%)	0 (0%)	0,242 ^b
Accidente cerebrovascular	2 (4,26%)	1 (3,85%)	1 (4,76%)	1 ^b
Otras	1 (2,13%)	0 (0%)	1 (4,76%)	

^aTest χ^2 de Pearson; ^bTest exacto de Fisher

Tabla 8. Características basales de los pacientes según mortalidad

Característica	Pacientes fallecidos (n = 47)	Pacientes vivos (n = 383)	p valor
Edad media (años) ± DE	56,17 ± 12,96	46,17 ± 14,25	0,00 ^a
38	2 (4,26)	111 (28,98)	-
39-48	12 (25,53)	100 (26,11)	-
49-57	12 (25,53)	87 (22,72)	-
> 57	21 (44,68)	85 (22,19)	-
Sexo masculino	43 (91,49)	297 (77,55)	0,03 ^b
Media IMC (kg/m ²) ± DE	26,02 ± 6,43	26,38 ± 4,71	0,72 ^a
Hipercolesterolemia	18 (41,86)	150 (43,48)	0,840 ^b
Hipertensi ^o n	16 (35,56)	61 (17,28)	0,003 ^b
Ecoendoscopia	34 (72,34)	354 (92,42)	-
Indeterminado	5 (14,71)	82 (23,16)	0,259 ^b
Sugestivo	10 (29,41)	179 (50,56)	0,018 ^b
Consistente	19 (55,88)	93 (26,27)	0,000 ^b
Etiología de la PC			
Tóxica	43 (91,49)	247 (64,49)	0,000 ^b
Idiopática	1 (2,13)	95 (24,80)	0,000 ^b
Genética	1 (2,13)	19 (4,96)	0,711 ^b
Autoinmune	0 (0)	6 (1,57)	1,00 ^c
PA recurrente	1 (2,13)	9 (2,35)	1,00 ^c
Obstruktiva	1 (2,13)	7 (1,83)	1,00 ^c
Hábito tabáquico, fumador	35 (77,78)	234 (61,74)	0,035 ^b
Consumo de alcohol, bebedor	37 (82,22)	232 (61,21)	0,006 ^b
Comorbilidades			
Cardiovascular	11 (23,40)	34 (8,88)	0,002 ^b
Diabetes mellitus	24 (51,06)	103 (26,89)	0,001 ^b
Respiratoria	12 (22,22)	35 (9,31)	0,004 ^b
Cirrosis hepática	11 (23,40)	12 (3,13)	0,000 ^b
Cirugía pancreática	3 (6,38)	38 (9,92)	0,436 ^b

^aTest de T de student; ^bTest X² de Pearson; ^cTest exacto de Fisher; ^dDe un total de 388 (90,23%) y 365 (84,88%) pacientes, respectivamente; ^eDe un total de 398 (92,53%) y 370 (86,05%) pacientes, respectivamente. PA, pancreatitis aguda; IMC, Índice de Masa Corporal; PC, pancreatitis crónica; DE, desviación estándar

Tabla 9. Características basales de los pacientes con y sin evento CV

Característica	Pacientes evento CV (n=45)	Pacientes sin evento CV (n=385)	p valor
Edad al diagnóstico de la PC, años (media ± DE)	53,7 ±11,1	46,5 ±14,6	0,001 ^a
≤38	4 (8,9)	109 (28,3)	
39-48	12 (26,7)	100 (26,0)	
49-57	14 (31,1)	85 (22,1)	
≥58	15 (33,3)	91 (23,6)	
Sexo masculino	44 (97,8)	296 (76,9)	<0,001 ^b
Ecoendoscopia	36 (80,0)	352 (91,4)	
Indeterminado	5 (13,9)	82 (23,3)	0,197 ^c
Sugestivo	12 (33,3)	177 (50,3)	0,053 ^b
Consistente	19 (52,8)	93 (26,4)	0,001 ^b
Etiología de la PC			
Tóxica	43 (95,6)	247 (64,2)	<0,001 ^b
Idiopática	1 (2,22)	95 (24,7)	<0,001 ^c
Genética	0 (0)	20 (5,2)	0,249 ^c
Autoinmune	0 (0)	6 (1,6)	1,00 ^c
PA recidivante	0 (0)	10 (2,6)	0,609 ^c
Obstructiva	1 (2,2)	7 (1,8)	0,590 ^c
Factores de riesgo CV			
Hábito tabáquico	39 (86,7)	230 (59,7)	<0,001 ^b
Consumo de alcohol	35 (77,8)	234 (60,8)	0,019 ^b
Hipercolesterolemia	18 (40,9)	150 (43,6)	0,734 ^b
Hipertensión	40,0	17,0	<0,001 ^b
Diabetes mellitus	26 (57,8)	101 (26,2)	<0,001 ^b

^aTest de T de student; ^bTest χ^2 Pearson; ^cTest exacto de Fisher

PA, Pancreatitis Aguda; PC, pancreatitis crónica; CV, cardiovascular; DE, desviación estandar

MORTALIDAD

Mortalidad en pacientes con o sin IPE

Se observó una mortalidad significativamente mayor en pacientes con IPE (20,6%) en comparación con aquellos sin esta complicación (6,9%; $p < 0.001$). Las características basales de los pacientes fallecidos en función de la presencia de IPE se presentan en la Tabla 7. Los pacientes con IPE tenían una mayor proporción de comorbilidades en comparación a los paciente sin IPE: CV (23,0% vs. 5,3%, respectivamente; $p < 0,001$), respiratorias (18,3% vs. 10,2%, respectivamente; $p < 0,05$) o DM (58,7% vs. 17,4%, respectivamente; $p < 0,001$) (Tabla 7). Estas comorbilidades fueron más frecuentes en los pacientes que fallecieron (Tabla 8). Las causas de mortalidad en función de la presencia de IPE se presentan en la Tabla 7.

Los parámetros nutricionales fueron significativamente más bajos en los pacientes con IPE que fallecieron en comparación a los que sobrevivieron (Figura 13). En los pacientes con IPE, el valor medio de los parámetros nutricionales se encontraban más frecuentemente por debajo del percentil 25 y 10 en los pacientes fallecidos (61,3% y 38,7%, respectivamente) en comparación con los que sobrevivientes (19,4% y 4,4%, respectivamente), ($p < 0,001$).

Factores asociados a la mortalidad

Se utilizó un modelo de regresión logística multivariable para identificar los factores asociados significativamente con una mayor mortalidad (Tabla 10). El análisis univariable evidenció una asociación entre la mortalidad y la edad en el momento del diagnóstico, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades, como la IPE, la DM, la cirrosis hepática, la patología respiratoria, la hipertensión y la patología CV. Así mismo, estadios más avanzados por EE de la PC, la etiología tóxica de la PC y el hábito tabáquico y enólico incrementaron el riesgo de mortalidad.

Figura 13. Diagrama de caja de los niveles de Hb, albúmina, prealbúmina, RBP, transferrina y Mg en pacientes con pancreatitis crónica e IPE que habían muerto y aquellos que habían sobrevivido durante el seguimiento ($p < 0.01$ para RBP; $p < 0.05$ para albúmina, prealbúmina y transferrina; $p > 0.1$ para Hb y Mg). Hb indica hemoglobina; Mg, magnesio; IPE, insuficiencia exocrina pancreática; RBP, proteína fijadora de retinol.

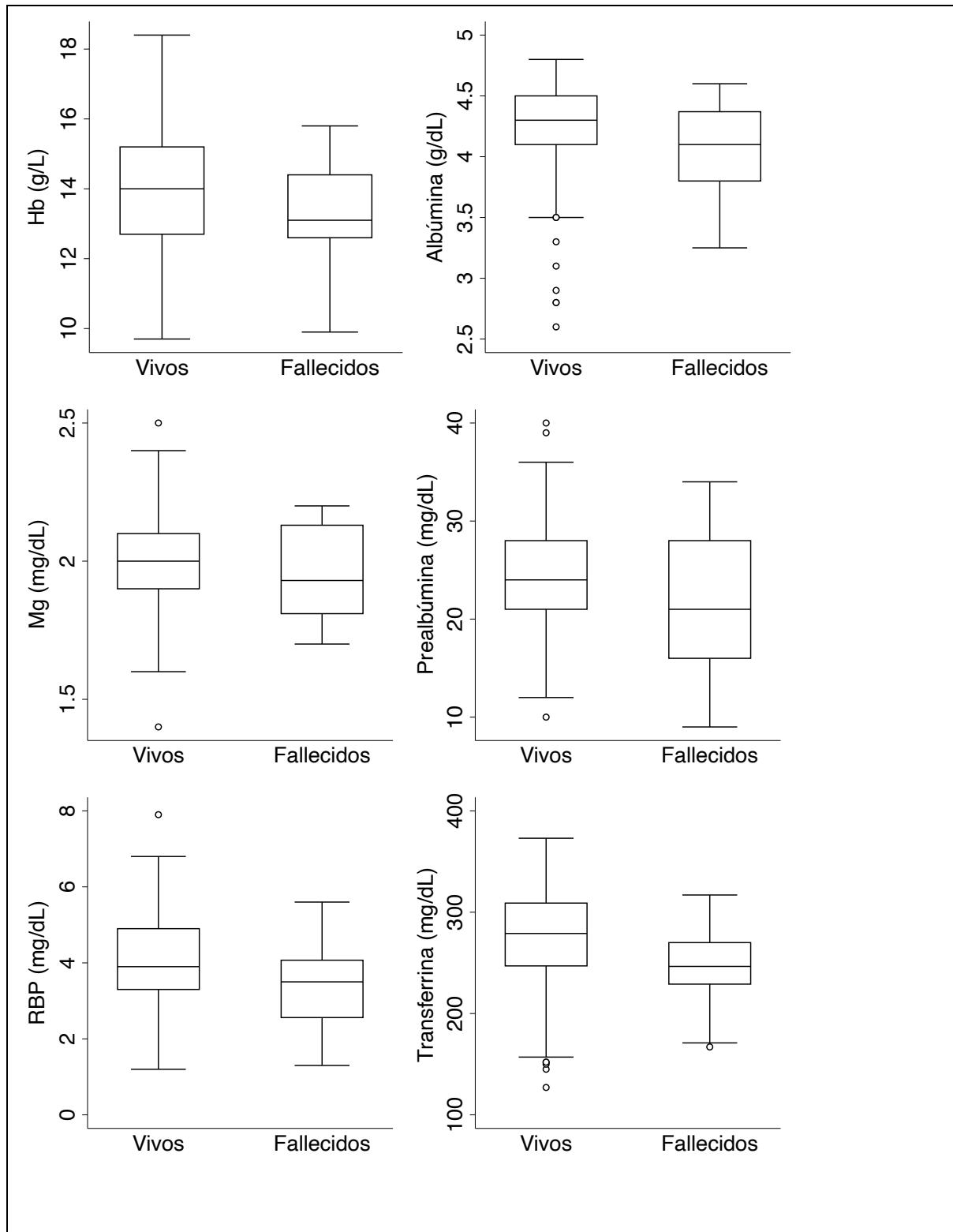


Tabla 10. Factores asociados con la mortalidad en pacientes con pancreatitis crónica (Modelo de regresión logística).

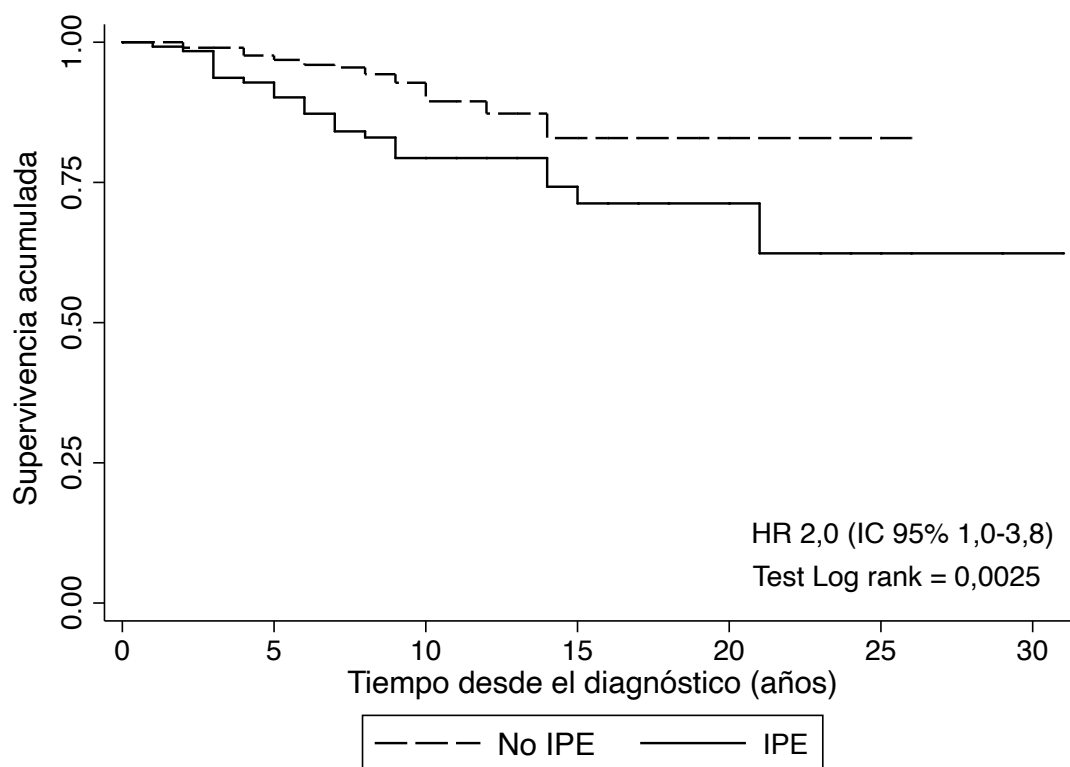
Variable	Análisis Univariable		Análisis multivariable	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Edad al diagnóstico (años)				
< 38	1,00		1,00	
39-48	6,66 (1,46-30,49)		4,97 (0,58-42,35)	0,142
49-57	7,66 (1,67-35,11)		5,63 (0,66-48,16)	0,115
> 58	13,71 (3,12-60,09)	0,0001	13,04 (1,58-107,7)	0,017
Sexo	3,11 (1,08-12,25)	0,012		
IMC	0,98 (0,90-1,02)	0,717		
Hipercolesterolemia	0,781 (0,40-1,52)	0,466	0,78 (0,37-1,68)	0,537
Hipertensión	1,44 (0,75-2,78)	0,267		
Ecoendoscopia				
Indeterminado	1,00			
Sugestivo	0,02 (0,32-2,61)			
Consistente	2,95 (1,15-7,59)	0,003		
Etiología de la PC	5,92 (2,08-23,12)	0,000	4,10 (1,11-15,17)	0,034
Hábito tabáquico	2,17 (1,01-5,06)	0,035		
Consumo de alcohol	2,93 (1,29-7,47)	0,0057		
IPE	3,50 (1,80-6,85)	0,000	3,33 (1,43-7,72)	0,005
Diabetes mellitus	2,84 (1,46-5,50)	0,0006	1,42 (0,65-3,16)	0,380
Cirrosis hepática	9,45 (3,47-25,04)	0,000	5,97 (2,17-16,4)	0,001
Enfermedad CV	3,14 (1,46-6,72)	0,003	1,09 (0,42-2,83)	0,853
Patología respiratoria	2,78 (1,34-5,78)	0,006	2,15 (0,83-5,62)	0,117
Cirugía pancreática	0,61 (0,12-2,08)	0,4356		

IMC, Índice de Masa Corporal; IC, intervalo de confianza; PC, pancreatitis crónica; OR, odds ratio; IPE, insuficiencia pancreática exocrina; CV, cardiovascular

En el análisis multivariable se evidenciaron asociaciones entre una mayor mortalidad y la presencia de IPE, cirrosis hepática, edad al diagnóstico de la PC y la etiología tóxica de la PC. El análisis de supervivencia confirmó estos hallazgos, con una supervivencia reducida vinculada a la presencia de IPE (HR, 2,59; IC 95%, 1,42-4,71; $p < 0,003$), cirrosis hepática (HR, 3,87; IC 95%, 1,95-7,69; $p < 0,001$), edad en el momento del diagnóstico (HR, 1,05; IC 95%, 1,03-1,09; $p < 0,001$), etiología tóxica de la PC (HR, 3,11; IC 95%, 1,11-8,70; $p < 0,05$), y patología respiratoria (HR, 2,19; IC del 95%, 1,12-4,31; $p < 0,03$). La curva de

supervivencia de la Figura 14 indica una menor supervivencia en los pacientes con IPE que en aquellos sin IPE.

Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes con pancreatitis crónica con y sin IPE. Se presenta la HR y el IC del 95% de la IPE en el análisis univariable. IC, indica intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; IPE, insuficiencia pancreática exocrina.



RIESGO CARDIOVASCULAR:

Incidencia de eventos cardiovasculares

45 (10,5%) pacientes presentaron eventos CV, con una incidencia de 1,26 eventos CV por 100 pacientes/año. De los 45 pacientes, 21 (46,7%) tenían EACM y 27 (60,0%) tenían EAP. Los eventos CV ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con IPE (incidencia 2,46 vs 0,67 por 100 pacientes / año, respectivamente), lo que resulta en una tasa de incidencia de 3,67 (IC 95% 1,92–7,24; $p < 0,001$). 13 de los 21 pacientes con EACM (61,9%)

y 19 de 27 pacientes con EAP (70,4%) tenían IPE ($p < 0.001$ versus pacientes sin evento CV).

Factores asociados al riesgo cardiovascular.

Se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar los factores asociados independientemente a un mayor riesgo CV (Tabla 11). En el análisis univariable se identificó asociación entre eventos CV e IPE (OR 3,97, IC 95% 1,51–10,42; $p = 0,005$), coexistencia de IPE y Diabélles Mellitus (OR 8,64, IC 95% 3,93-19,01; $p = 0,000$), sexo masculino (OR 13,23, IC 95%: 1,8-97,39; $p = 0,011$), hábito tabáquico (OR 4,38, IC 95% 1,81-10,6; $p = 0,001$), consumo de alcohol (OR 2,26, IC 95% 1,09-4,7; $p = 0,029$), hipertensión arterial (OR 3,25, 95% IC 1,63–6,47; $p < 0,001$) y edad al diagnóstico de PC > 58 años (OR 4,49 IC 95% 1,44-14,01; $p = 0,01$). Sin embargo, no se evidenció una relación significativa entre los eventos CV y la hipercolesterolemia (OR 0,90; IC del 95%: 0,47 a 1,69; $p = 0,734$) o DM en ausencia de IPE (OR 2,27, IC 95% 0,76-6,84; $p = 0,144$). En el análisis multivariable, se observaron asociaciones significativas entre los eventos CV y el hábito tabáquico (OR 2,91, IC 95% 1,10–7,97; $p = 0,037$), IPE (OR 4,96, IC 95% 1,68–14,65; $p = 0,004$), coexistencia de IPE y DM (OR 6,54, IC 95% 2,71-15,77; $p = 0,000$) e hipertensión arterial (OR 3,40, IC 95% 1,50–7,21; $p = 0,003$). La proporción de eventos CV que podrían atribuirse a la presencia de IPE (sin DM) e IPE asociado con DM fue del 13.21% y 38.59%, respectivamente (Tabla 11).

Los niveles de los parámetros nutricionales como la prealbúmina, RBP, albúmina y el magnesio fueron significativamente más bajos en pacientes que experimentaron un evento CV (Tabla 12). La hemoglobina glicosilada (HbA1C) en sangre fue significativamente mayor en pacientes que presentaron un evento CV que en aquellos que no lo presentaron ($7,53 \pm 1,93\%$ y $6,44 \pm 1,65\%$, respectivamente; $p = 0,005$).

Supervivencia libre de eventos cardiovasculares

Después de controlar por los posibles factores de confusión, el análisis de riesgos proporcionales de Cox evidenció asociación entre los eventos CV y la IPE sin la coexistencia de DM (HR 3,13, IC 95% 1,15–8,56; $p = 0,026$), coexistencia de IPE y DM (HR 3,46, IC 95% 1,47–8,10; $p = 0,004$), hábito tabáquico (HR 2,63, IC 95% 1,02–6,72; $p = 0,043$),

hipertensión arterial (HR 2,89, IC 95% 1,40–5,97; $p = 0,004$) y la edad al diagnóstico de PC (HR 1,04, IC 95% 1,01-1,07; $p = 0,007$). En el análisis multivariable de supervivencia libre de eventos CV mostró que la supervivencia en pacientes con IPE con y sin coexistencia de DM se redujo significativamente en comparación a pacientes sin IPE y DM (test de log-rank $p < 0,001$; figura 15).

Tabla 11. Factores asociados al riesgo CV (modelo de regresión logística) y riesgo atribuible.

Variable	Univariable		Multivariable		RA % (IC 95%)
	OR (IC 95%)	P valor	OR (IC 95%)	P valor	
Edad al diagnóstico, años (categorizado)					
≤38	1,00				
39-48	3,27 (1,02-10,4)	0,046			
49-57	4,49 (1,43-14,1)	0,01			
≥58	4,49 (1,44-14,0)	0,007			
Sexo masculino	13,23 (1,8-97,3)	0,011	7,16 (0,92-55,9)	0,061	
Páncreas (categorizado)					
No DM / No IPE					
DM (No IPE)	1,00				
IPE (No DM)	2,27 (0,76-6,8)	0,144	1,05 (0,28-3,9)	0,947	0,38 (-11,69-11,1)
IPE and DM	3,97 (1,51-10,4)	0,005	4,96 (1,68-14,6)	0,004	13,21 (1,15-23,8)
	8,64 (3,93-19,0)	0,000	6,54 (2,71-15,7)	0,000	38,59 (18,26-53,8)
Hábito tabáquico	4,38 (1,81-10,6)	0,001	2,91 (1,1-7,97)	0,037	48,93 (-3,46-74,8)
Consumo de alcohol	2,26 (1,09-4,7)	0,029			
Hipercolesterolemia	0,9 (0,47-1,7)	0,734			
Hipertensión	3,25 (1,63-6,4)	<0,01	3,40 (1,50-7,2)	0,003	23,80 (5,09-38,8)

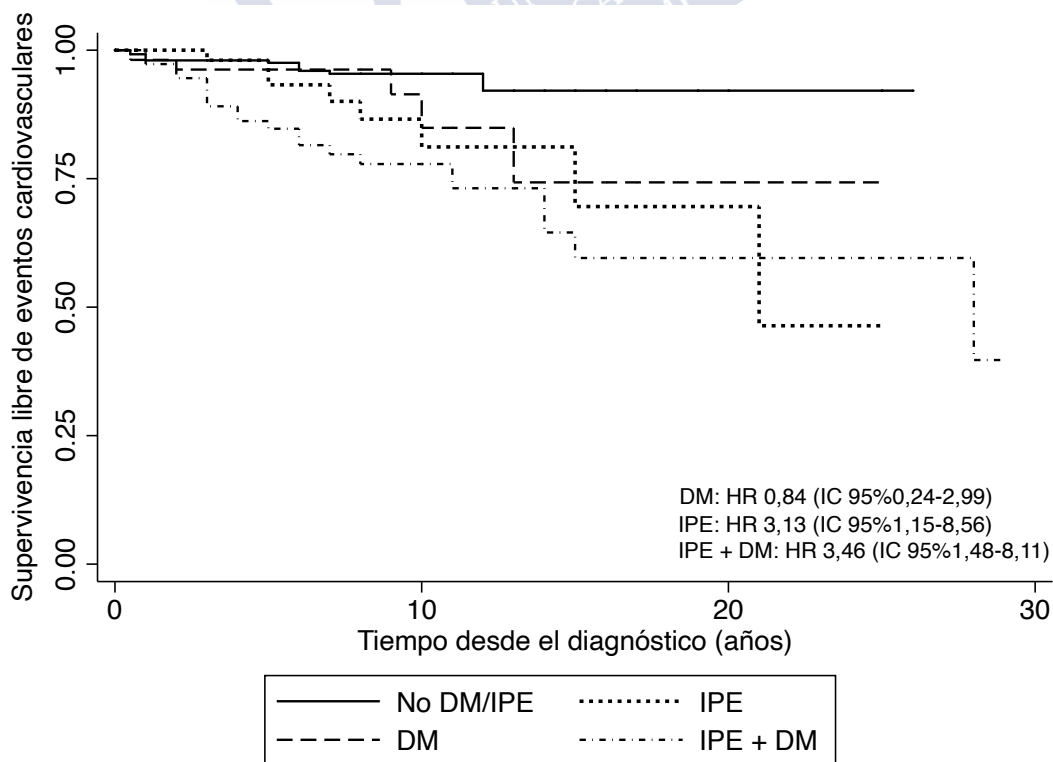
IC, intervalo confianza; OR, odds ratio; RA, riesgo atribuible; IPE, insuficiencia pancreática exocrina; DE, desviación estándar

Tabla 12. Niveles de los parámetros nutricionales en pacientes con PC en función de si presentaron un evento CV

Parámetro	Pacientes con evento CV	Pacientes sin evento CV	p valor ^a
Hemoglobina	14,33 ± 1,85	14,44 ± 1,63	0,694
Magnesio	1,96 ± 0,21	2,05 ± 0,19	0,035
Prealbúmina	23,65 ± 6,38	27,96 ± 7,19	0,001
Proteína Fijadora de Retinol	4,07 ± 1,41	4,64 ± 1,26	0,017
Transferrina	265,67 ± 60,64	268,03 ± 47,75	0,787
Albúmina	4,14 ± 0,48	4,31 ± 0,39	0,011
Zinc	79,43 ± 19,95	82,53 ± 19,24	0,476
HbA1c	7,53 ± 1,93	6,44 ± 1,65	0,005

^a Test T de student, Medias ± DE

Figura 15: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos cardiovascular (CV) en pacientes con pancreatitis crónica: sin insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y/o diabetes mellitus (DM). Se presenta la HR y el intervalo de confianza (IC) al 95% asociados a IPE y DM



PARTE 2: EFICACIA DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO EN PANCREATITIS CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

El proceso de selección de los artículos incluidos en el meta-análisis se muestra en la figura 16. Se incluyeron un total de 17 estudios. El diseño de los estudios y la evaluación de la calidad se presentan en la Tabla 13. 4 estudios se realizaron en los Estados Unidos, 9 en Europa, dos en Estados Unidos y Europa, 1 en Sudáfrica y 1 en la India. 12 de los estudios tenían un diseño cruzado (dos multicéntricos), 5 tenían un diseño paralelo (tres multicéntricos). 4 estudios tenían como variable principal el cambio en el CAG y 1 el test de aliento con ^{13}C MTG. Todos los estudios con alta calidad fueron doble ciego.

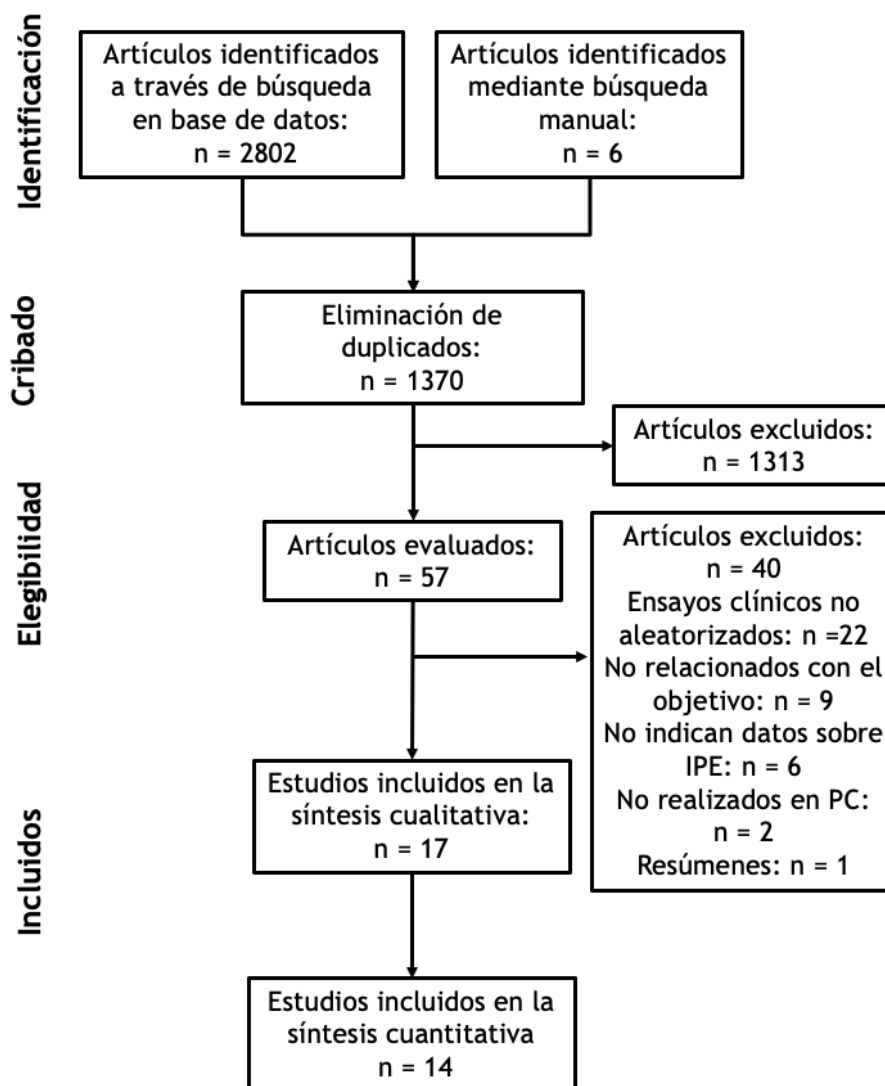
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON PC

Se incluyeron 511 pacientes de los cuales se analizaron 477. La edad media fue de 50 años, 76,4% eran hombres. Ninguno de los estudios indicaba el origen étnico de los pacientes, ni el hábito tabáquico, el estatus socioeconómico y profesional. 5 estudios informaban del IMC. 9 estudios incluían información de la coexistencia de DM. A los pacientes incluidos en 7 estudios no se les había realizado cirugía pancreática, mientras que en el resto de los estudios incluían pacientes con cirugía. 10 estudios informaban sobre la etiología, siendo el exceso de consumo de alcohol la más frecuente (89,1%).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El diagnóstico de PC se basó en técnicas de imagen y/o histología en 6 estudios, imagen y/o historia clínica en 7 e historia clínica, test PABA anormal y/o histología en 1 estudio. Los criterios diagnósticos en el resto de los estudios no estaban claros. La IPE se definió mediante EGF $>7-8$ g/día en 5 estudios, mediante EGF $>10-15$ g/día y/o CAG $\leq 80\%$ en 9 y mediante elastasa fecal-1 ≤ 100 en 1 estudio. 1 estudio no indicaba el criterio diagnóstico para la IPE.

Figura 16. Diagrama PRISMA del proceso de selección de los estudios incluidos en el meta-análisis. PC, pancreatitis crónica; IPE, insuficiencia pancreática exocrina.



COMPOSICIÓN Y POSOLOGÍA DEL TES

En la figura 17 se muestra la comparación de las diferentes dosis de enzimas pancreáticas usadas en los diferentes estudios. Los preparados enzimáticos fueron gránulos, microtabletas, microesferas y minimicroesferas con y sin recubierta entérica. 4 estudios incluían enzimas no recubiertas y recubiertas. En dos estudios se utilizó enzimas pancreáticas en forma de minimicroesferas con recubierta entérica (Creon 12000) o microesferas (Zenpep).

Tabla 13. Diseño y valoración de la calidad de los estudios incluidos.

Estudio	Año	País	Diseño	Tipo*	Nº de grupos	Ciego	Jadad
Graham et al	1979	EEUU	Cruzado	TES vs TES	5	NI	1
Dutta et al	1983	EEUU	Cruza	TES vs TES	3	NI	1
Lankisch et al	1986	Alemania	Cruzado	TES vs TES	3	NI	1
Halgreen et al	1986	Dinamarca	Cruzado	TES vs Placebo	2	Doble	3
Gouerou et al	1989	Francia	Cruzado	TES vs TES	2	NI	2
Jorgensen et al	1991	Dinamarca	Cruzado	TES vs TES	3	NI	1
Paris et al	1993	Francia	Paralelo	TES vs Placebo	2	Doble	3
Delhaye et al	1996	Bélgica	Cruzado	TES vs TES	4	NI	2
Opekun Jr et al	1997	EEUU	Cruzado	TES vs TES vs Placebo	4	Simple	1
Halm et al	1999	Alemania	Cruzado	TES vs TES	2	Doble	4
O'Keefe et al	2001	Sudáfrica	Paralelo	TES vs Placebo	2	NI	2
Domínguez-Muñoz et al	2005	España	Cruzado	TES vs TES	3	No realizado	2
Vecht et al	2006	Holanda	Cruzado	TES vs TES	2	Doble	2
Safdi et al	2006	EEUU	Paralelo	TES vs Placebo	2	Doble	3
Whitcomb et al	2010	EEUU/ Europa	Paralelo	TES vs Placebo	2	Doble	5
Toskes et al	2011	EEUU/ Europa	Cruzado	TES vs TES	2	Doble	3
Thorat et al	2012	India	Paralelo	TES vs Placebo	2	Doble	5

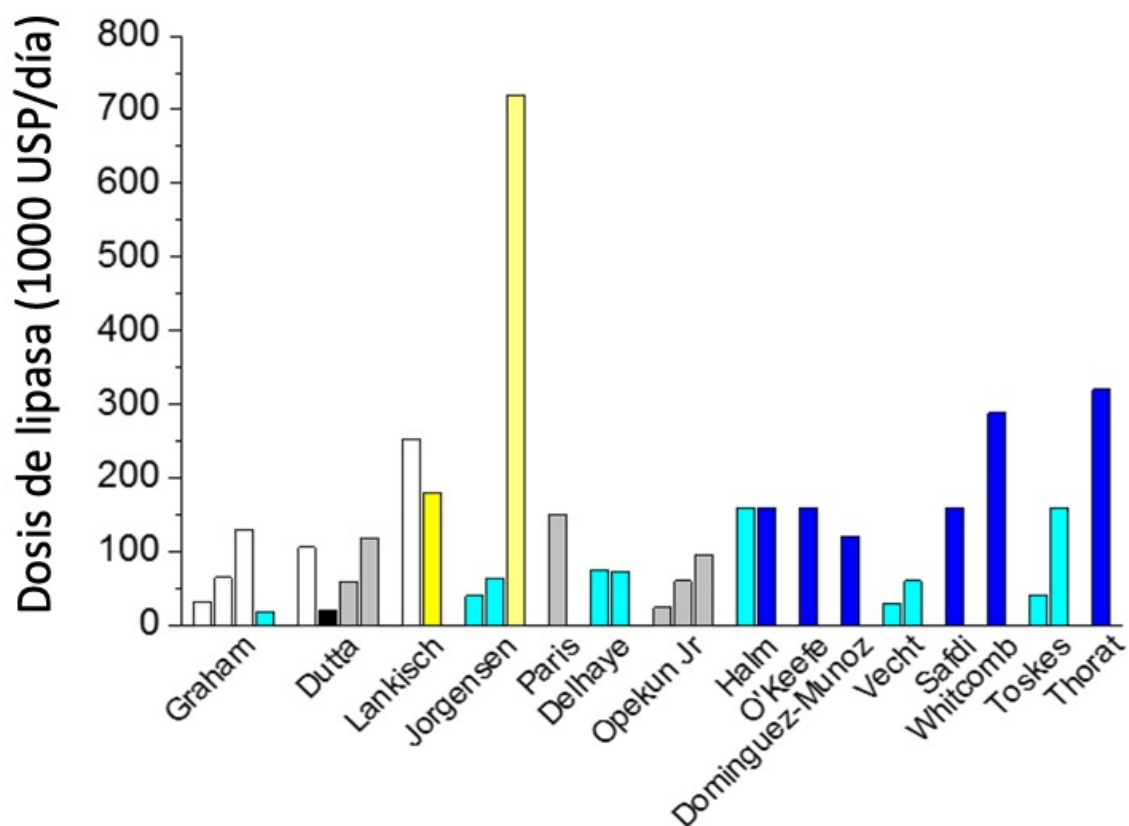
*Hace referencia a la comparación de diferentes tipos de TES, diferentes dosis del mismo TES. NI, No Indicado

El estudio de Delhaye et al, no encontró diferencias estadísticas significativas en cuanto a la eficacia de Pancreasa HL y Creon 3 (ambas microesferas con recubierta entérica). El estudio de Halm et al, obtuvo resultados similares en cuanto al CAG entre las microesferas y las minimicroesferas de Creon 10000. El estudio de Vecht et al, evidenció que dosis bajas de enzimas (lipasa 10000 Unidades cada 8 horas) mejoraban la absorción grasa y reducía los síntomas comparado con una dosis normal (lipasa 20000 Unidades cada 8 horas) cuando se asociaba a una fuerte inhibición ácida gástrica (omeprazol 60 mg). El estudio de Toskes et al, mostró que dosis bajas (lipasa 35000 Unidades/día) y dosis altas (lipasa 140000

Unidades/día) de Zenpep sin inhibición ácida mejoraban el CAG, CAN, el peso corporal y el IMC. Los análisis por subgrupos evidenciaron que en caso de IPE grave podría ser necesario dosis más altas de TES.

El estudio de Dominguez-Muñoz et al, mostró que la administración del TES durante o después de las comidas podría lograr un mayor efecto que su administración antes de las comidas. 5 estudios informaban del uso de inhibidores de la bomba de protones, realizándose en 1 de los estudios la comparación entre TES con y TES sin omeprazol; en este estudio la adicción del omeprazol mejoraba la digestión grasa.

Figura 17. Dosis diaria de enzimas en los estudios incluidos. Negro, microesferas sin RE; Azul, minimicroesferas; Cian, microesferas con RE; Gris, microtabletas con RE; Blanco, microtabletas sin RE; Amarillo, granulos con RE; RE, recubierta entérica.



RESULTADOS DEL META-ANÁLISIS

14 de los 17 estudios incluidos presentaban datos sobre las variables de interés para la realización de una comparación cuantitativa del TES versus basal, versus placebo y versus TES

TES versus basal

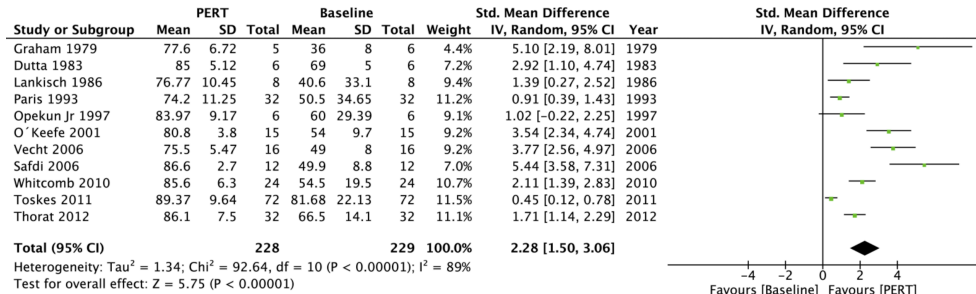
En la figura 18 y en la tabla 14 se muestran los datos de los estudios en los que se evaluó el TES frente a la situación previa al tratamiento. 11 estudios indicaban como variable principal el CAG; los resultados agrupados mostraron que el TES incrementa el CAG en comparación con la situación basal ($83,7 \pm 6,0$ vs $63,1 \pm 15,0$; DMP: 2,28, 1,50 a 3,06; $p < 0,00001$) con una alta heterogeneidad ($I^2 = 89\%$). 4 estudios evaluaron el CAN; el TES también mejora el CAN vs basal (DMP: 1,01, 0,39 a 1,62; $p = 0,001$). 13 estudios evidenciaron un descenso de la EGF, la ENF y el peso fecal con el TES ($p \leq 0,001$). El TES mejora los síntomas de flatulencia, dolor abdominal y consistencia fecal sin presentar efectos significativos sobre la frecuencia defecadora.

TES versus placebo

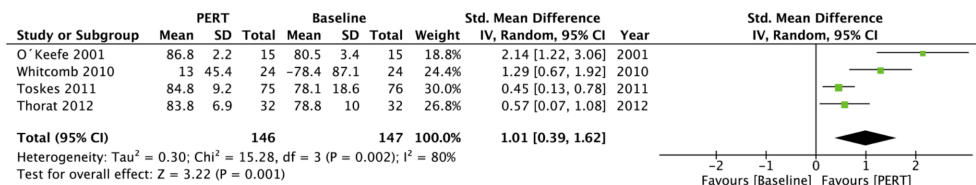
En la figura 19 y en la tabla 14 se presentan los resultados del TES versus placebo. Los resultados agrupados de 7 estudios mostraron que el TES aumento significativamente el CAG en comparación con placebo ($83,2 \pm 5,5$ vs $67,4 \pm 7,0$; DMP: 1,67, 0,81 a 2,53; $p = 0,0001$), a pesar de la alta heterogeneidad ($I^2 = 86\%$). Solamente dos estudios presentaban datos sobre CAN, mostrando una tendencia hacia la reducción con TES (DMP: 0,61, -0,03 a 1,24; $p = 0,06$). EGF, ENF y el peso fecal disminuyeron en el grupo con TES en comparación con placebo ($p \leq 0,005$), al igual que el dolor abdominal ($p = 0,01$). Los datos agrupados de los cuatro estudios que presentaban datos de seguridad no mostraron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos ($p = 0,9$).

Figura 18. Resultados clínicos agrupados de la terapia enzimática sustitutiva (PERT) versus el valor basal. (A) coeficiente de absorción de grasa (CAG), (B) coeficiente de absorción de nitrógeno (CAN), (C) fracción de excreción de grasa fecal (FEG), (D) fracción de excreción de nitrógeno fecal (FEN) y (E) peso fecal.

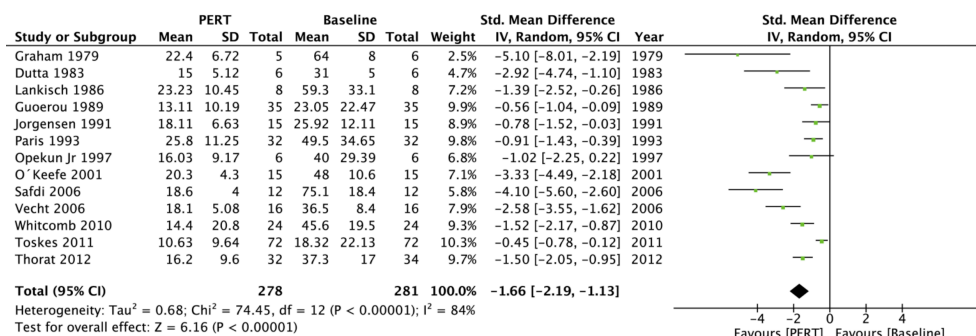
A



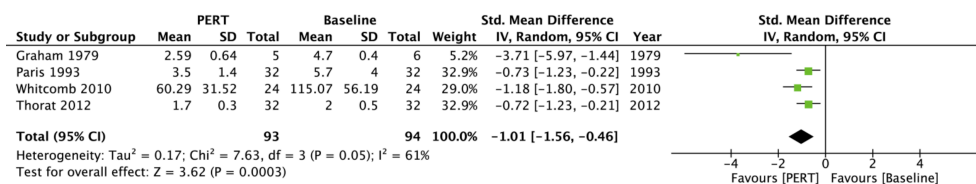
B



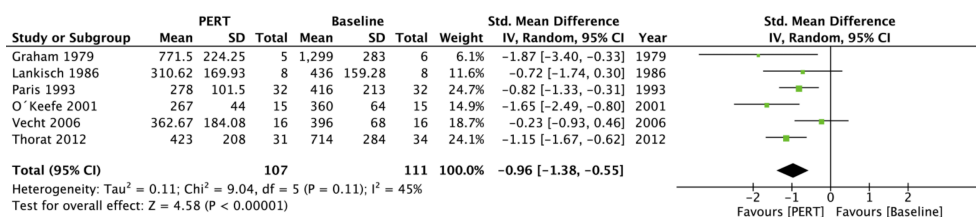
C



D



E



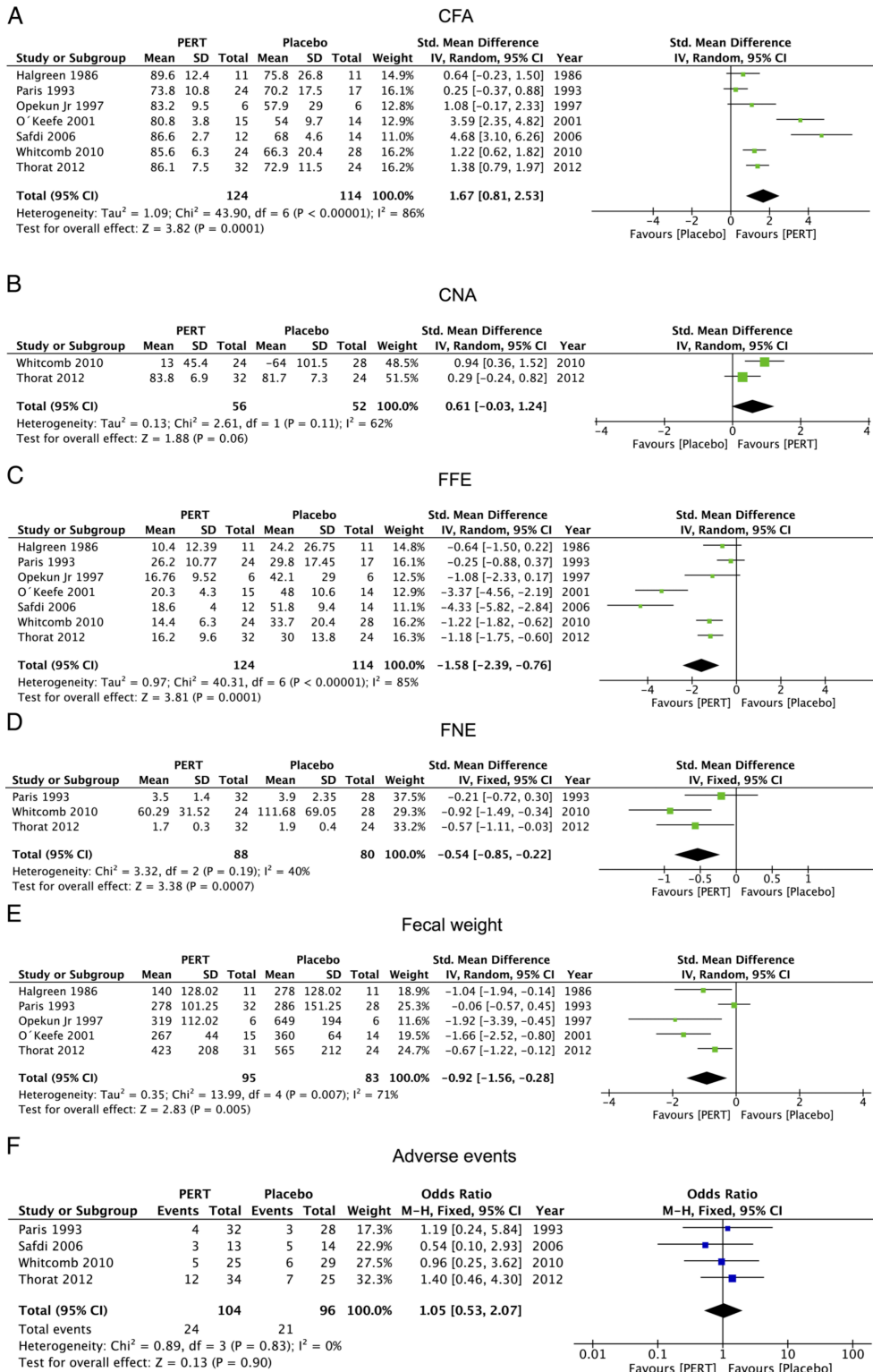
TES versus TES

En la figura 20 A y en la tabla 14 se presentan los resultados del meta-análisis comparando dosis altas de lipasa versus dosis bajas independientemente del sistema de liberación. Los resultados agrupados de 4 estudios que evaluaron el CAG mostraron un CAG más alto con un TES a dosis altas ($\geq 60\,000$ Unidades/día), aunque de forma no es estadísticamente significativa ($89,2 \pm 2,0$ vs $87,0 \pm 5,1$; DMP: 0,70, $-0,27$ a $1,67$; $p = 0,16$). Los resultados agrupados del FEG mostraron resultados similares con una heterogeneidad moderada para el CAG ($I^2=69\%$) y FEG ($I^2= 59\%$). El meta-análisis de microesferas con recubrimiento entérico versus no recubrimiento se presenta en la figura 20 B y se resumen en la tabla 14. Las microesferas se muestran en la figura 20 B y se resumen en la tabla 14. El CAG fue mas elevado con microesferas con recubierta entérica, sin alcanzar la significación estadística ($85,7 \pm 4,6$ vs $75,4 \pm 10,0$; DMP: 0,70, $-0,27$ a $1,67$; $p=0,16$). Hallazgos similares se obtuvieron de cuatro estudios con pocos pacientes que presentaban datos sobre EGF.

Análisis por subgrupos

Al realizar el análisis por subgrupos de TES versus basal en los que se evaluó los estudios de alta calidad, multicéntrico, paralelos, con un tamaño de la muestra ≥ 40 y en países occidentales no se observaron cambios en los resultados del meta-análisis primario o en la heterogeneidad estadística para CAG ni EGF (Tabla 15). Los análisis por subgrupos de TES versus placebo fueron similares, pero la heterogeneidad se redujo significativamente cuando el tamaño de la muestra ≥ 40 para CAG ($I^2= 86\%$ a 74%) y EGF ($I^2= 85\%$ a 67%).

Figura 19 Resultados clínicos agrupados de la terapia enzimática sustitutiva (PERT) versus placebo. (A) coeficiente de absorción de grasa (CFA), (B) coeficiente de absorción de nitrógeno (CNA), (C) fracción de excreción de grasa fecal (FFE), (D) fracción de excreción de nitrógeno fecal (FNE), (E) peso fecal y (F) eventos adversos.



Análisis de sensibilidad

En la comparación entre TES vs basal tanto el CAG como EGF no se modificaron en función del criterio diagnóstico para PC o IPE o por la cirugía pancreática. La heterogeneidad en TES versus placebo desapareció tanto para el CAG como para EGF cuando se incluyó únicamente pacientes con PC diagnosticado por imágenes y/o histología (CAG: $I^2 = 0\%$; $p = 0,70$ y EGF: $I^2 = 0\%$; $p = 0,92$).

Análisis de meta-regresión

En el análisis de meta-regresión el diseño del estudio ($p = 0,04$) y la dosis diaria de lipasa ($p = 0,07$) influyeron en la heterogeneidad de la EGF (Tabla 16); la edad, el sexo, la calidad del estudio y el año de publicación no tuvieron influencia.

El sesgo de publicación

No hubo evidencia significativa de sesgo de publicación para CAG o EGF en TES versus basal, TES vs placebo, dosis alta versus dosis baja y con recubrimiento entérico versus no recubrimiento (Begg y Egger: $p > 0,10$ para todas las comparaciones).

Estudios a largo plazo

La extensión a 6 meses del estudio de Whitcomb et al, (Creon 12000) evidenció que el TES fue bien tolerado y mejoraba significativamente los parámetros nutricionales (RBP, pre albúmina, albúmina y colesterol) y el peso, reduciendo la frecuencia defecadora, aunque sin cambios significativos de la calidad de vida. La extensión del estudio de Thorat et al durante 51 semanas (Creon 40000), evidenció una mejoría significativa de los parámetros nutricionales, absorción de grasas y proteínas, síntomas gastrointestinales y calidad de vida.

Figura 20 Resultados clínicos agrupados de la terapia enzimática sustitutiva (TES) versus TES. (A) coeficiente de absorción de grasa (CFA), y fracción excreción grasa fecal (FFE) para dosis alta versus dosis bajas y (B) CFA y FFE para recubrimiento entérico versus no recubrimiento.

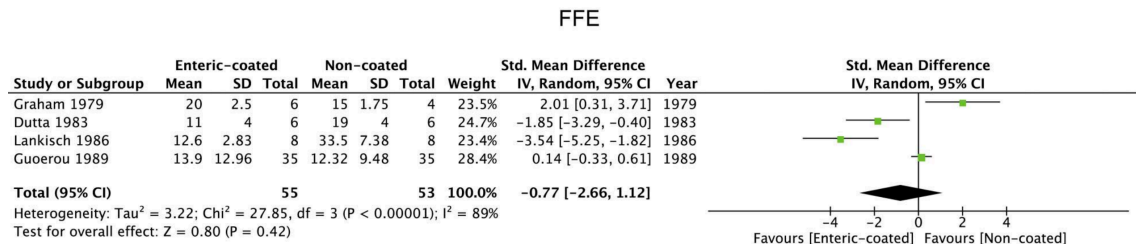
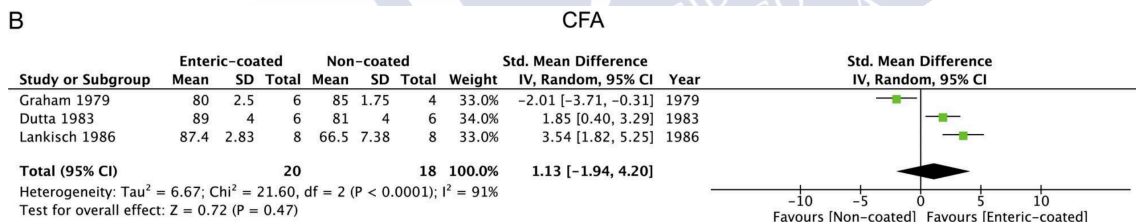
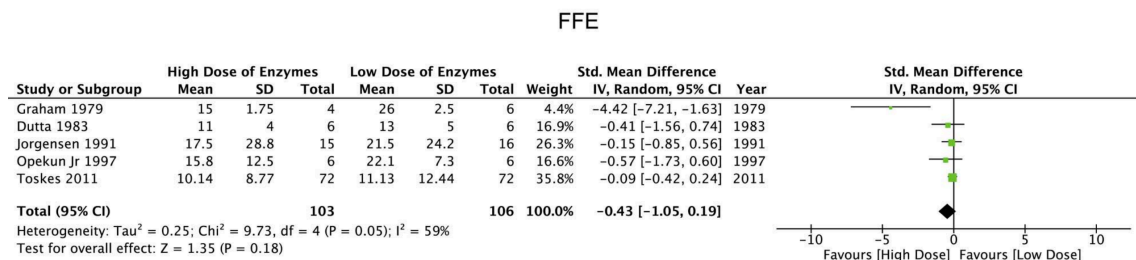
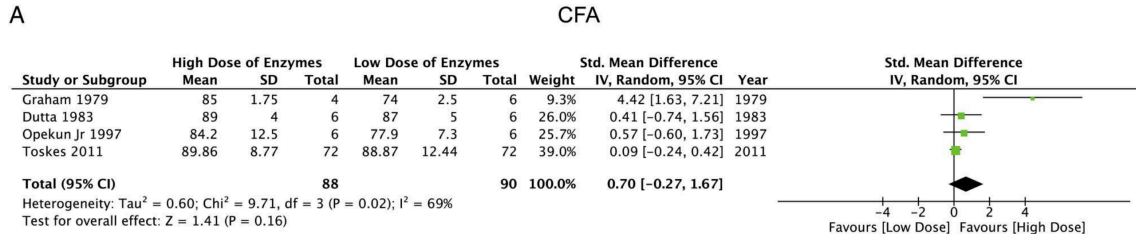


Tabla 14. Resultados del meta-análisis

Variables	N° estudio	N° pacientes		Efecto		Heterogeneidad	
				DMP/OR (IC 95%)	p Valor	I ² %	p Valor
TES vs basal		TES	Basal				
CAG	11	228	229	2,28 (1,50 to 3,06)	<0,00001	89	<0,00001
CAN	4	146	147	1,01 (0,39 to 1,62)	0,001	80	0,002
EGF	13	278	281	-1,66 (-12,19 to -1,13)	<0,00001	84	<0,00001
ENF	4	93	94	-1,01 (-1,56 to -0,46)	0,0003	61	0,05
Peso fecal	6	107	111	-0,96 (-1,38 to -0,55)	<0,00001	45	0,11
Consistencia fecal: formes	2	58	58	2,26 (1,05 to 4,89)	0,04	54	0,14
Frecuencia defecadora	2	49	49	-0,12 (-0,52 to 0,28)	0,55	0	0,87
Flatulencia	2	58	58	0,36 (0,13 to 1,02)	0,06	0	0,67
Dolor abdominal	2	58	58	0,53 (0,25 to 1,12)	0,10	0	0,62
TES vs placebo		TES	Placebo				
CAG	7	124	114	1,67 (0,81 to 2,53)	0,0001	86	<0,00001
CAN	2	56	52	0,61 (-0,03 to 1,24)	0,06	62	0,11
EGF	7	124	114	-1,58 (-2,39 to -0,76)	0,0001	85	<0,00001
ENG	3	88	80	-0,54 (-0,85 to -0,22)	0,0007	40	0,19
Peso fecal	5	95	83	-0,92 (-1,56 to -0,28)	0,005	71	0,007
Consistencia fecal: formes	2	58	55	1,20 (0,58 to 2,52)	0,62	87	0,006
Frecuencia defecadora	3	70	69	-1,72 (-4,00 to 0,55)	0,14	96	<0,00001
Flatulencia	2	58	55	1,20 (0,52 to 2,73)	0,67	88	0,004
Dolor abdominal	2	58	55	0,37 (0,17 to 0,80)	0,01	0	0,85
Eventos adversos	4	104	96	1,05 (0,53 to 2,07)	0,9	0	0,83
TES vs TES		Dosis altas	Dosis bajas				
CAG	4	88	90	0,70 (-0,27 to 1,67)	0,16	69	0,02
EGF	5	103	106	-0,43 (-1,05 to 0,19)	0,18	59	0,05
RE vs NRE		RE	NRE				
CAG	3	20	18	1,13 (-1,94 to 4,20)	0,47	91	<0,0001
EGF	4	55	53	-0,77 (-2,66 to 1,12)	0,42	89	<0,00001

DMP, diferencia media ponderada; OR, odds ratios; IC, intervalo confianza; CAG, coeficiente de absorción grasa; CAN, coeficiente de absorción nitrógeno; EGF, excreción grasa fecal; ENF, excreción de nitrógeno fecal; RE: recubrimiento entérico; NRE, no recubrimiento entérico

Tabla 15. Resultados del análisis por subgrupos.

Subgrupo	Nº estudios	Nº pacientes TES	Nº pacientes basal o placebo	Efecto		Heterogeneidad	
				DMP/OR (IC95%)	p Valor	I ² (%)	p Valor
TES vs Basal							
CAG							
Estudios alta calidad	5	172	174	1,78 (0,85 to 2,70)	0,0002	92	<0,00001
Diseño paralelo	5	115	115	2,47 (1,42 to 3,52)	<0,00001	89	<0,00001
Estudios multicéntricos	4	140	140	2,13 (0,84 to 3,43)	0,001	94	<0,00001
Tamaño muestra ≥40	4	160	160	1,26 (0,51 to 2,00)	0,001	88	<0,00001
Países occidentales	10	196	197	1,17 (0,94 to 1,40)	<0,00001	90	<0,00001
EGF							
Estudios alta calidad	5	172	174	-1,44 (-2,18 to -0,71)	<0,0001	88	<0,00001
Diseño paralelo	5	115	117	-1,66 (-2,19 to -1,13)	<0,00001	85	<0,00001
Estudios multicéntricos	4	140	142	-1,67 (-2,67 to -0,66)	0,001	91	<0,00001
Tamaño muestra ≥40	4	160	162	-1,06 (-1,61 to -0,50)	0,0002	80	0,002
TES vs placebo							
CAG							
Estudios alta calidad	5	103	94	1,41 (0,51 to 2,31)	0,002	86	<0,00001
Diseño paralelo	5	107	97	2,03 (0,90 to 3,17)	0,0005	90	<0,00001
Estudios multicéntricos	3	68	66	2,16 (0,85 to 3,48)	0,001	88	0,0003
Tamaño muestra ≥40	3	80	69	0,96 (0,28 to 1,64)	0,006	74	0,02
Países occidentales	6	92	90	1,77 (0,68 to 2,86)	0,001	89	<0,00001
EGF							
Estudios alta calidad	5	103	94	-1,32 (-2,17 to -0,47)	0,002	85	<0,0001
Diseño paralelo	5	107	97	-1,90 (-2,97 to -0,82)	0,0005	90	<0,00001
Estudios multicéntricos	3	68	66	-2,00 (-3,26 to -0,75)	0,002	87	0,0004
Tamaño muestra ≥40	3	80	69	-0,89 (-1,49 to -0,29)	0,004	67	0,05
Países occidentales	6	92	90	-1,70 (-2,74 to -0,66)	0,001	88	<0,00001

DMP, diferencia media ponderada; OR, odds ratios; IC, intervalo confianza; CAG, coeficiente de absorción grasa; CAN, coeficiente de absorción nitrógeno; EGF, excreción grasa fecal; ENF, excreción de nitrógeno fecal

Tabla 16. Resultados análisis meta-regresión

		Coeficiente (IC, 95%), p valor					
		Año publicación	Sexo hombre, %	Diseño estudio	Calidad	Dosis lipasa/día	R ^{2†} (%)
Cada variable incluida en un modelo individual	TES vs basal						
	CAG	-0.46 (1.15 to 0.23), 0.17	-0.08 (-0.69 to 0.53), 0.76	-1.92 (-19.57 to 15.73), 0.81	-9.84(-27.78 to 8.09), 0.25	-0.00 (-0.0001 to 0.00), 0.38	
	EGF	0.21 (-0.68 to 1.09), 0.62	0.49 (-0.11 to 1.1), 0.09	-9.37 (-28.47 to 9.72), 0.3	5.28(-15.14 to 25.7), 0.58	0.00 (-0.00002 to 0.0008), 0.27	
	TES vs placebo						
	CAG	0.18 (-0.83 to 1.2), 0.66	0.01 (-0.46 to 0.49), 0.94	-4.29 (-29.61 to 21.02), 0.68	-15.3(-51.7 to 21.0), 0.33	-0.00002 (-0.0001 to 0.0001), 0.6	
	EGF	-0.36 (-1.59 to 0.87), 0.49	0.19 (-0.4 to 0.79), 0.41	-1.33 (-30.97 to 28.31), 0.91	6.10 (-36.8 to 49.02), 0.73	0.00003 (-0.0001 to 0.0002), 0.59	
Cada variable incluida en un modelo multivariable	TES vs basal						
	CAG	1.36 (-18.97 to 21.68), 0.55	0.08 (-3.46 to 3.63), 0.82	33.54 (-232.98 to 300.07), 0.36	-74.8(-597.8 to 474.4), 0.4	-0.00 (-0.001 to 0.00), 0.46	23.2
	EGF	-0.46 (-3.17 to 2.24), 0.54	0.29 (-0.33 to 0.93), 0.18	-34.69 (-66.27 to 3.12), 0.04	52.2(-39.9 to 144.4), 0.14	0.00 (-0.0001 to 0.00016), 0.07	94.8
	TES vs placebo [‡]						
	CAG	2.66 (-6.75 to 12.07), 0.17	0.34 (-1.02 to 1.7), 0.19			-0.0002 (-0.0009 to 0.0005), 0.17	90.0
	EGF	-3.11 (-11.46 to 5.23), 0.13	-0.16 (-1.35 to 1.04), 0.34			0.0003 (-0.0004 to 0.0009), 0.12	10

†Proporción de la variabilidad explicada entre los estudios. ‡Se incluyeron las variables en el modelo complete que tenían mayor influencia en la heterogeneidad. IC, intervalo confianza; CAF, coeficiente de absorción grasa; EGF, excreción grasa fecal





DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral está centrada en la influencia que presenta la IPE sobre la mortalidad y el riesgo CV de los pacientes con PC, así como la eficacia del TES en pacientes con PC e IPE. Por un lado, mediante un estudio prospectivo en una cohorte bien definida de pacientes con PC, se estableció por primera vez que la presencia de IPE se asocia a un mayor riesgo de mortalidad (OR=3,33) y a un mayor riesgo de eventos CV (OR=13,21). Así mismo, se observó que tanto los pacientes que fallecieron como los que presentaron eventos CV tenían niveles más bajos de los parámetros nutricionales, por lo que hipotetizamos que la malnutrición asociada a la IPE juega un papel clave en el incremento del riesgo en estos pacientes. Por otro lado, evidenciamos mediante una revisión sistemática y meta-análisis, en la que se incluyeron 17 ensayos clínicos aleatorizados, que el TES mejora de forma significativa la absorción de grasas y proteínas con mejoría de la sintomatología gastrointestinal, demostrándose de forma inequívoca que el TES está claramente indicado en pacientes con PC e IPE.

Diferentes enfermedades pancreáticas como la PC, la fibrosis quística o el cáncer de páncreas pueden dar lugar a IPE. La IPE como causa de maldigestión, conlleva la malabsorción de grasa, proteínas y vitaminas liposolubles; siendo por tanto la IPE una de las causas más importantes de malnutrición en pacientes con PC. La IPE incrementa el riesgo de diferentes patologías asociada a la malabsorción como son la osteoporosis y osteopenia, la pérdida de peso, peor calidad de vida, entre otras y todo ello reduce la esperanza de vida de estos pacientes. Nuestro estudio identifica una clara asociación entre la IPE, la mortalidad y el riesgo CV, enfatizando la importancia de la optimización del TES.

La PC se asocia a un incremento de la mortalidad entorno a 3,5 a 4,5 veces en comparación con la población general [57–59]. Los pacientes de nuestros estudios presentaron una mortalidad 1,7 veces superior a la población general, ajustado por edad y sexo. Esta

mortalidad más baja en comparación a estudios previos, puede ser debido a que en nuestra cohorte de pacientes había diferentes grados de gravedad de la PC, presentando entorno al 22% de ellos cambios leves de PC. La identificación de los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad es clave, porque se pueden dirigir los esfuerzos terapéuticos a disminuir el peso de esos factores.

En nuestra cohorte de pacientes, la IPE no fue el único factor que se asoció a una mayor mortalidad. La PC se trata de una patología compleja y además los pacientes que la padecen suelen presentar comorbilidades asociadas y un estilo de vida que conjuntamente favorece las tasas más elevadas de letalidad. En nuestro estudio, los otros factores de riesgo que se asociaron a una mayor mortalidad fueron la edad avanzada en el momento del diagnóstico de la PC, la etiología tóxica, la cirrosis hepática y la presencia de comorbilidades respiratorias. Los estudios previos que evaluaron los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con PC evidenciaron resultados contradictorios. Un estudio multicéntrico, internacional y retrospectivo que incluyó a más de 2000 pacientes con PC también evidenció que la edad al diagnóstico era un factor independiente de mortalidad, con un riesgo de 2 a 6 veces superior para los sujetos de edad media, y edad avanzada en comparación a sujetos menores de 40 años [59]. En contraste, un estudio poblacional retrospectivo realizado en Dinamarca observó que los pacientes más jóvenes presentaban un mayor riesgo de mortalidad en comparación a los de más edad [57]. Estas diferencias se pueden explicar por la heterogeneidad en el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, siendo probable que en este último hubiese un retraso en el diagnóstico de los pacientes. Esto indicaría que el tiempo que transcurre sin un tratamiento adecuado desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico sería uno de los factores responsable del incremento de la mortalidad.

Con respecto al estilo de vida, dos estudios previos no habían evidenciado asociación entre el hábito tabáquico y el consumo de alcohol con una mayor mortalidad [58, 72]. Sin embargo, en el estudio de Seicean et al [72], se observó una correlación entre continuar fumando y la mortalidad en comparación a dejar de fumar. Además, en un estudio multicéntrico, el consumo de alcohol y tabaco se asoció a un incremento del riesgo de muerte del 40% y 60% respectivamente durante un periodo de observación de 7 años [59]. En nuestro estudio, y conforme a los datos previos, evidenciamos una asociación

estadísticamente significativa entre la etiología tóxica de PC (alcohol y tabaco) y el mayor riesgo de mortalidad.

Las comorbilidades que presentan los pacientes también se han asociado a una mayor mortalidad, demostrándose en diferentes estudios que la presencia de DM es un factor independiente de mayor mortalidad [72, 97]. En nuestro estudio, la DM, como manifestación de la insuficiencia pancreática endocrina, mostró asociación en el análisis univariable, pero no en el multivariable. Esto puede ser debido a que frecuentemente la DM coexiste con la IPE. En el estudio de Seicean et al [72], no se evaluó la IPE, pero en el estudio de Winny et al [97], el TES fue un factor independiente para la supervivencia tras la cirugía en pacientes con PC. Por lo tanto, la IPE y la DM pueden incrementar el riesgo de mortalidad, pero la asociación con la IPE en nuestro estudio fue más fuerte.

Acorde con los resultados de nuestro estudio, la presencia de cirrosis hepática también se asoció a una mayor mortalidad en estudios previos [59].

En cuanto al riesgo CV, en la literatura ya están claramente establecidos factores de riesgo CV como el tabaco, la hipertensión, la obesidad y la DM [98]. Los pacientes con PC, frecuentemente presentan estos factores de riesgo como se demuestra en nuestro estudio: un 62,5% de los pacientes eran fumadores y/o consumidores de alcohol, un 20% eran hipertensos, un 43% tenían dislipemia y un 30% tenían DM. Existe evidencia científica en cuanto a que los pacientes con PC presentan un mayor riesgo CV. Gullo et al, evidenció alteraciones electrocardiográficas y patología vascular periférica en 18 de los 54 pacientes con PC (33,33%) en comparación con 5 de los 54 sujetos sanos ($p < 0,001$) [60]. Estudios poblacionales recientes realizados en Taiwán, mostraron que los pacientes con PC tiene un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular, síndrome coronario agudo, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar [73, 99, 100].

La insuficiencia pancreática exocrina y endocrina son complicaciones frecuentes a lo largo de la historia natural de la PC. En nuestro estudio evidenciamos que más del 40% de los pacientes tenían insuficiencia pancreática endocrina y/o exocrina. Nuestros datos apoyan el hecho de que, tanto la IPE como la DM se asocian significativamente con el incremento del riesgo CV en pacientes con PC. La IPE incrementaba el riesgo CV aún en ausencia de DM y la coexistencia de DM incrementaba más el riesgo CV en pacientes con IPE.

Otros factores clásicos de riesgo CV como el hipercolesterolemia, no mostraron asociación con los eventos CV en nuestro estudio. Esto se puede explicar por el elevado número de pacientes que se encontraban a tratamiento hipolipemiante en nuestra cohorte.

La malnutrición se ha asociado a un mayor riesgo CV y a una mayor mortalidad en diferentes patologías [72, 74, 76–79]. El déficit de Vitamina D se ha asociado a hipertensión, obesidad, DM y Síndrome Metabólico, así como a diferentes eventos CV como el infarto y la insuficiencia cardiaca [74, 75]. Además, estas deficiencias se han asociado a un incremento de eventos CV mortales [77]. La hipoalbuminemia se ha asociado con enfermedad CV [79] y la malnutrición energética proteica se ha relacionado con una mayor mortalidad por evento CV en pacientes en diálisis [101]. En nuestro estudio los pacientes que fallecieron y que presentaron un evento CV, tenían unos niveles de los parámetros nutricionales significativamente inferiores a aquellos pacientes que no presentaron dichos eventos: prealbúmina, RBP, albúmina y magnesio en el caso de los pacientes con eventos CV y RBP, albúmina, prealbúmina y transferrina en el caso de los pacientes que fallecieron.

La digestión y absorción de nutrientes requiere de un complejo sistema de coordinación entre un efecto mecánico y enzimático sobre los alimentos. Este sistema requiere la integración de múltiples funciones gastrointestinales superiores que incluyen la secreción, y la regulación exocrina pancreática y biliar[102]. La digestión de la grasa depende de la lipasa pancreática, que es altamente susceptible al ácido gástrico; normalmente la secreción de bicarbonato asegura un pH a nivel duodenal de 5–6 para que la actividad enzimática sea óptima, y al mismo tiempo también previene la precipitación de los ácidos biliares. Estudios previos evidenciaron que la actividad de la lipasa endógena tiene que disminuir por debajo del 10% de lo normal antes de que ocurra la esteatorrea [32] y por lo tanto, el TES debería administrar $\geq 10\%$ de la actividad normal de la lipasa. La cantidad de lipasa postprandial secretada en un adulto sano se estima entre 9000 y 18000 Unidades /min. Consecuentemente, serían necesarias la administración de al menos 100000 Unidades por comida para corregir la IPE en un paciente con PC. Los pacientes de nuestra cohorte se encontraban a tratamiento con TES, con una media de dosis de 50000 Unidades de lipasa por comida, por lo que en ausencia de TES la mortalidad y el riesgo CV asociado a la IPE podría ser mucho mayor, pero esta hipótesis, por cuestiones éticas no se puede testar. Por esta razón, la mortalidad y el riesgo CV puede ser mayor, dado que la IPE habitualmente está infradiagnosticada e

infratratada. Nuestros hallazgos sugieren que las dosis de TES recomendadas en las diferentes guías clínicas [2, 103] pueden no ser suficientes, dado que los niveles de los parámetros nutricionales de aquellos pacientes a tratamiento con enzimas pancreáticas eran más bajos que en los pacientes sin IPE. Esto también se refleja en el resultado de nuestro meta-análisis donde observamos que el TES no logra normalizar la absorción grasa. Esto indica que con las dosis recomendadas no se logra normalizar el estado nutricional de nuestros pacientes con PC. Además, es frecuente que la IPE progrese, por lo que el TES se debe ir ajustado a lo largo de la historia natural de los pacientes con PC. Para ello es fundamental monitorizar los niveles de vitaminas liposolubles, RBP, albúmina y prealbúmina a lo largo del seguimiento con el objetivo de asegurar un adecuado estado nutricional. En nuestro grupo, actualmente estamos llevando a cabo estudios de investigación para la optimización del TES mediante el incremento de la dosis o la inhibición ácida gástrica con el objetivo de normalizar el estado nutricional de los pacientes con PC y así disminuir la mortalidad y el riesgo CV. En nuestro meta-análisis encontramos una tendencia a que las dosis más altas incrementan más el CAG, sin embargo, este incremento no fue estadísticamente significativo y tampoco normalizó completamente la malabsorción. La inhibición ácida gástrica puede mejorar la eficacia del TES [84, 104, 105]; en nuestro meta-análisis obtuvimos una eficacia similar entre el TES a dosis altas en comparación con la administración de TES a dosis estándar asociado a inhibición ácida gástrica. Otra forma de optimizar el TES es mediante la administración durante la comida [82], correspondiéndose fisiológicamente con la secreción normal enzimática pancreática.

Hasta la fecha se había publicado un meta-análisis que evaluaba la eficacia del TES en pacientes con PC independientemente de la presencia de IPE. En ese meta-análisis, Shafiq et al [85] incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados no evidenciando beneficio del TES en cuanto sintomatología, pérdida de peso, reducción en la grasa fecal o calidad de vida. Waljee et al [106] y Taylor et al [107] combinaron estudios en fibrosis quística y PC y concluyeron que el TES mejora pero no normaliza el CAG en IPE. Estas dos revisiones sistemáticas incluyeron únicamente 3 estudios controlados con placebo y no realizaron un análisis cuantitativo. En nuestro estudio evidenciamos que el TES mejora significativamente la absorción grasa y de proteínas en pacientes con PC, observándose un incremento en el CAG y CAN en comparación con el estado basal sin tratamiento y en comparación con placebo. Además, demostramos una reducción significativa en EGF, ENF y el peso fecal y una

mejoría de la sintomatología abdominal, no identificándose ningún cambio en estos resultados al realizar análisis por subgrupos, de sensibilidad o de meta-regresión. Los estudios de seguimiento incluidos en nuestro análisis evidenciaron mejoría de los parámetros nutricionales, el peso, los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida.

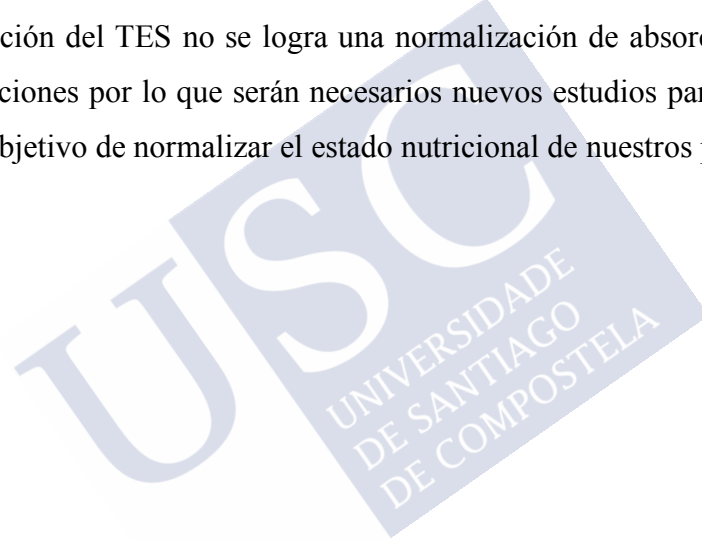
En nuestro meta-análisis nos encontramos con una elevada heterogeneidad, a pesar de usar un abordaje conservador para el análisis estadístico utilizando un modelo de efecto aleatorios. En el análisis por subgrupos, sin embargo, ni las estimaciones, ni la heterogeneidad del efecto sobre el CAG y EGF se vieron modificadas, pero sí hubo una reducción en la heterogeneidad al restringir el análisis a aquellos estudios con mayor número de pacientes. Los análisis de sensibilidad no modificaron las estimaciones del CAG y la EGF, pero la heterogeneidad desapareció en la estimación de la EGF en TES versus placebo cuando se analizaron únicamente a aquellos pacientes con PC diagnosticada por criterios de imagen y/o histológicos. Esta elevada heterogeneidad entre los estudios hace mandatorio un consenso internacional sobre la definición y los criterios diagnósticos de PC [17].

Los puntos fuertes de los estudios incluidos en esta tesis doctoral son que incluyeron una cohorte bien definida de un gran número de pacientes (430) con PC con un largo tiempo de seguimiento (8 años). Además, se utilizaron métodos muy eficaces tanto para el diagnóstico de PC como de la IPE. Aunque, establecer el diagnóstico de PC en fases avanzadas es relativamente sencillo, en los pacientes que presentan cambios precoces de PC es más complejo. En nuestra cohorte establecimos como criterios para el diagnóstico es este estadio la presencia de cambios dinámicos compatibles con PC en la EE y en la CPRM asociados a una disminución en la secreción de bicarbonato tras la administración de secretina. Esto hace, por un lado, que se evite el sobre diagnóstico y, por otro lado, y con un elevado grado de certeza, que los resultados obtenidos se correspondan realmente con pacientes con PC. Otro de las fortalezas que presenta nuestro estudio es que al haberse realizado en una Comunidad Autónoma donde todos los Centros Sanitarios comparten el mismo registro médico electrónico (IANUS), se han podido registrar todos los eventos CV y la mortalidad de los pacientes con PC (para evitar sesgos, se decidió excluir a aquellos pacientes que durante el seguimiento habían cambiado de Comunidad Autónoma).

Aunque el número de pacientes incluidos en esta tesis doctoral es elevado a pesar de que trata de una patología relativamente infrecuente, el número de eventos CV y el número de

fallecidos fue bajo, lo que obliga a la interpretación cuidadosa de los resultados obtenidos. Por el mismo motivo, los intervalos de confianza obtenidos en el análisis estadístico son amplios por lo que las conclusiones obtenidas de estos estudios deben analizarse con cautela. Finalmente, y otra de las limitaciones de nuestro estudio es que se realizó en un único centro, con años de experiencia en el manejo y tratamiento de los pacientes con PC, lo que limita la validación externa de nuestros resultados.

En conclusión, el presente estudio nos permite por primera vez establecer una asociación entre la IPE, la mortalidad y el riesgo CV en pacientes con PC. Además, se demuestra de forma inequívoca a través de una revisión sistemática y meta-análisis que el TES es eficaz en el tratamiento de la IPE. Sin embargo, observamos que con las recomendaciones actuales sobre la dosificación del TES no se logra una normalización de absorción grasa ni de los parámetros nutricionales por lo que serán necesarios nuevos estudios para una optimización del TES con el objetivo de normalizar el estado nutricional de nuestros pacientes con PC.







CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1.- La insuficiencia pancreática exocrina es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con pancreatitis crónica.

2.- La insuficiencia pancreática exocrina es un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en pacientes con pancreatitis crónica.

3.- Los pacientes con pancreatitis crónica que fallecieron o presentaron un evento cardiovascular tenían unos parámetros nutricionales más bajos que aquellos pacientes que no presentaron el evento

4.- El tratamiento enzimático sustitutivo es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a pancreatitis crónica.

5.- La optimización del tratamiento enzimático sustitutivo para la insuficiencia pancreática exocrina debe buscar la normalización del estado nutricional de pacientes con pancreatitis crónica





BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. 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: 1447–1495.
- [2] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5: 153–199.
- [3] Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. *Gut* 1991; 32: 1401–1405.
- [4] Yadav D, Timmons L, Benson JT, et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2192–2199.
- [5] Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255–1260.
- [6] Nyboe Andersen B, Thorsgaard Pedersen N, Scheel J, et al. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 247–252.
- [7] Dzieniszewski J, Jarosz M, Ciok J. Chronic pancreatitis in Warsaw. *Mater Med Pol*; 22: 202–4.
- [8] Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology* 2002; 2: 469–77.
- [9] Dítě P, Starý K, Novotný I, et al. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 749–750.
- [10] Lévy P, Barthet M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications: A prospective survey in adults attending gastroenterologists in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 838–844.
- [11] Domínguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, et al. A Spanish multicenter study

- to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 239–45.
- [12] Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 Risk/Etiology Checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2019; 10: e00027.
- [13] Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1035–1045.
- [14] Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men. *Arch Intern Med* 2009; 169: 603–609.
- [15] Masson E, Chen J-M, Audrézet M-P, et al. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: data from a comprehensive analysis of PRSS1, SPINK1, CTSC and CFTR genes in 253 young French patients. *PLoS One* 2013; 8: e73522.
- [16] Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The honolulu consensus document. *Pancreatology* 2011; 10: 664–672.
- [17] Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016; 16: 218–224.
- [18] Iglesias García J, Lariño-Noia J, Abdulkader Nallib I, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle biopsy (FNB) with the Procore™ needle provides inadequate material for the histological diagnosis of early chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 510–514.
- [19] Parakh A, Tirkes T. Advanced imaging techniques for chronic pancreatitis. *Abdominal Radiology*. Epub ahead of print 19 August 2019. DOI: 10.1007/s00261-019-02191-0.
- [20] Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25: 555–564.
- [21] Aabakken L, Rembacken B, LeMoine O, et al. Minimal standard terminology for

- gastrointestinal endoscopy - MST 3.0. *Endoscopy* 2009; 41: 727–8.
- [22] Hernandez LV, Catalano MF. EUS in the diagnosis of early-stage chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 24. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.004.
- [23] D'Souza SL, Anderson MA, Korsnes SJ, et al. EUS Diagnostic Criteria for Chronic Pancreatitis: A Comparison of Conventional Versus Rosemont Criteria. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3782–3787.
- [24] Iglesias-Garcia J, Domínguez-Muñoz JE, Castiñeira-Alvariño M, et al. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2013; 45: 781–788.
- [25] Hansen TM, Nilsson M, Gram M, et al. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7241–7246.
- [26] Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced MRI with secretin-stimulated mrcp for non-calcific chronic pancreatitis: A comparison with histopathology. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1598–1606.
- [27] Chowdhury RS, Forsmark CE. Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 733–750.
- [28] Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 219–228.
- [29] Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2680–6.
- [30] Zhu X, Liu D, Wei Q, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas* 2019; 48: 868–875.
- [31] Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2019; 322: 2422–2434.
- [32] Dimagno EP, go VLW, Summerskill WHJ. Relations between Pancreatic Enzyme Outputs and Malabsorption in Severe Pancreatic Insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813–815.
- [33] Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. *The Different Courses of Early-and Late-*

- Onset Alcoholic Chronic Pancreatitis Idiopathic and.* 1994.
- [34] Ammann RW, Buehler H, Muench R, et al. Differences in the natural history of idiopathic (Nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. a comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas* 1987; 2: 368–377.
- [35] Kempeneers MA, Ahmed Ali U, Issa Y, et al. Natural Course and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency in a Nationwide Cohort of Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2020; 49: 242–248.
- [36] Domínguez Muñoz JE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 22–28.
- [37] Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580–586.
- [38] Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, et al. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1834–7.
- [39] Ventrucchi M, Pezzilli R, Gullo L, et al. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 39–45.
- [40] Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2019; 12: 129–139.
- [41] Banwell JG, Northam BE, Cooke WT. Secretory response of the human pancreas to continuous intravenous infusion of pancreozymin-cholecystokinin (Cecekin). *Gut* 1967; 8: 380–7.
- [42] Mee AS, Girdwood AH, Walker E, et al. Comparison of the oral (PABA) pancreatic function test, the secretin-pancreozymin test and endoscopic retrograde pancreatography in chronic alcohol induced pancreatitis. *Gut* 1985; 26: 1257–1262.
- [43] Dreiling DA. Pancreatic secretory testing in 1974. *Gut* 1975; 16: 653–657.
- [44] Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 458–466.
- [45] Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, et al. Endoscopic ultrasound, secretin

- endoscopic pancreatic function test, and histology: Correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2498–2503.
- [46] Keller J, Layer P. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. DOI: 10.3998/panc.2015.37.
- [47] Enrique Domínguez-Muñoz J, Nieto L, Vilariño M, et al. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 241–247.
- [48] Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15: 589–597.
- [49] Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 238–242.
- [50] Haas S, Krins S, Knauerhase A, et al. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *J Pancreas* 2015; 16: 58–62.
- [51] Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology* 2017; 17: 70–75.
- [52] Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2019; 19: 245–251.
- [53] Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: Development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995; 82: 216–222.
- [54] D’Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas* 2014; 43: 834–41.
- [55] Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. In:

- Pancreatology*. Elsevier B.V., pp. 133–139.
- [56] Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2: 345–354.
- [57] Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: A Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146: 989-994.e1.
- [58] Nøjgaard C, Bendtsen F, Becker U, et al. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 384–90.
- [59] A.B. L, P. M, G. C, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1467–1471.
- [60] Gullo L, Stella A, Labriola E, et al. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis: a prospective study. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 716–722.
- [61] Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, et al. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 484–488.
- [62] Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the Acute Phase Response to Infection, and Its Effects on Micronutrient Status Indicators. *Adv Nutr* 2014; 5: 702–711.
- [63] Deschasaux M, Souberbielle J-C, Latino-Martel P, et al. Prospective associations between vitamin D status, vitamin D-related gene polymorphisms, and risk of tobacco-related cancers. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1207–15.
- [64] Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 21–27.
- [65] Schöttker B, Haug U, Schomburg L, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 782–93.
- [66] Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis.

- Pancreatology* 2013; 13: 238–242.
- [67] Naseer M, Forssell H, Fagerström C. Malnutrition, functional ability and mortality among older people aged ≥ 60 years: a 7-year longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 399–404.
- [68] Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97: 549–552.
- [69] Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 305–310.
- [70] Marotta F, Labadarios D, Frazer L, et al. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis - Relationship with steatorrhea. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 993–998.
- [71] Trolli PA, Conwell DL, Zuccaro G. Pancreatic Enzyme Therapy and Nutritional Status of Outpatients With Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Nurs* 2001; 24: 84–87.
- [72] Seicean A, Tantău M, Grigorescu M, et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 21–26.
- [73] Hsu M-T, Lin C-L, Chung W-S. Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Pancreatitis: A Nationwide Cohort Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3451.
- [74] Gouni-Berthold I, Berthold HK. Vitamin D and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*; 18. Epub ahead of print 17 March 2020. DOI: 10.2174/1570161118666200317151955.
- [75] Schottker B, Haug U, Schomburg L, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 782–793.
- [76] Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart* 2000; 84: 595–598.
- [77] Perna L, Schöttker B, Holleczeck B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4908–15.
- [78] Contreras G, Hu B, Astor BC, et al. Malnutrition-inflammation modifies the

- relationship of cholesterol with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2131–42.
- [79] Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, et al. Protein Malnutrition and Hypoalbuminemia as Predictors of Vascular Events and Mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 61–66.
- [80] Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15: 589–597.
- [81] Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al. Randomised clinical trial: The efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 426–436.
- [82] Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: A randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 993–1000.
- [83] Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, et al. Comparative Effects of Antacids, Cimetidine and Enteric Coating on the Therapeutic Response to Oral Enzymes in Severe Pancreatic Insufficiency. *N Engl J Med* 1977; 297: 854–858.
- [84] Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts [18]. *Gut* 2006; 55: 1056–1057.
- [85] Shafiq N, Rana S, Bhasin D, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; CD006302.
- [86] Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756–759.
- [87] Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1251–1261.
- [88] Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, et al. A randomized crossover study of secretin-stimulated endoscopic and dreiling tube pancreatic function test methods in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 351–355.

- [89] Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
- [90] IGE - Instituto Galego de Estatística <http://www.ige.eu/web/index.jsp?paxina=001&idioma=gl> (accessed 21 March 2020).
- [91] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*; 6. Epub ahead of print July 2009. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- [92] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
- [93] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 2003; 327: 557–560.
- [94] Begg CB, Mazumdar M. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088.
- [95] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple , graphical test measures of funnel plot asymmetry. *Bmj* 1997; 315: 629–34.
- [96] Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, et al. Endoscopic ultrasound elastography. *Endoscopic Ultrasound* 2012; 1: 8–16.
- [97] Winny M, Paroglou V, Bektas H, et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surg (United States)* 2014; 155: 271–279.
- [98] O’Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 299–310.
- [99] Wong T-S, Liao K-F, Lin C-M, et al. Chronic Pancreatitis Correlates With Increased Risk of Cerebrovascular Disease. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3266.
- [100] Chung W-S, Lin C-L. Comorbid risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with chronic pancreatitis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 98–104.
- [101] Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y, et al. Endocrine and metabolic changes affecting cardiovascular disease in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25: 223–5.
- [102] Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and

- disease. *Gut* 2005; 54 Suppl 6: vi1-28.
- [103] Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg* 2016; 264: 949–958.
- [104] Vecht J, Symersky T, Lamers CBHW, et al. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 721–5.
- [105] Bruno MJ, Rauws EAJ, Hoek FJ, et al. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 988–992.
- [106] Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 235–46.
- [107] Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, et al. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 57–72.



ARTÍCULOS ORIGINALES



ARTÍCULOS ORIGINALES

La presente tesis doctoral incluye las siguientes tres publicaciones como artículos originales en revistas internacionales:

Artículos 1:

Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66: 1474-1486

Factor de impacto: 17,9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941156>

Artículo 2:

Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(8):e63-e72

Factor de impacto: 3,2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28858943>

Artículo 3:

Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis (CP). A prospective, longitudinal cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2019;34(1): 277-283

Factor de impacto: 3,2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156337>



AGRADECIMIENTOS



Agradecimientos

Esta tese doutoral é o resultado do traballo en equipo dun extraordinario grupo de persoas, sen as cales non tería sido posible. A tese empezou a tomar forma na estancia que fixen en Liverpool, aínda que por aquel entón era inimaxinable os resultados que ía dar. Naquel tempo coñecín o Profesor Robert Sutton, para o que só podoo ter palabras de agradecemento; para min foi un exemplo como médico, xefe e persoa e Huang, coautor dunha das publicacións nas que se fundamenta esta tese e unha das persoas máis traballadoras que coñecín. Dúas das persoas que foron indispensables neste traballo foron Nicolau e Andrea. Pasamos moitas horas de traballo xuntos recollendo datos, e grazas a estarmos xuntos, esas horas fixéronse máis levadeiras. Unha persoa fundamental na realización deste traballo foi Iria, a súa axuda, apoio e visión crítica resultaron imprescindibles. Outras persoas que foron indispensables foron Cris pola súa colaboración e predisposición sempre a botar unha man, Lariño, polo seu carácter e polo tándem que facemos para acadar publicacións e Laura pola súa dedicación a investigación e por facilitarme tanto o traballo. Agradecemento os meus directores de tese: Julio, un amigo, o que lle debo moito; polo seu apoio para ir progresando na miña carreira profesional, polo seus consellos e por sempre estar aí cando se necesita axudar; e a Enrique, sen dúbida a parte fundamental, por un lado porque sen a súas ideas e opinións non teríamos conseguido nada, e polo máis importante, por compartir con nós a súa visión da investigación e lograr que participemos dela. E por último o agradecemento para a miña familia, meus pais (Carlos e Ana), meu irmán (Carliños) e os meus avós (García e Fina) sen eles este camiño non tería sido posible.





ANEXOS



Aprobación Comité de Ética



www.sergas.es

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 Santiago de Compostela
Teléfono (981) 54 28 12 - Fax (981) 54 18 04



Comité Ético de Investigación Clínica
Edificio Administrativo San Lázaro, 6/n
15703 Santiago de Compostela
Telf. (981) 54 64 25 — Fax (981) 54 18 04
E-mail: ecic@sergas.es

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

D. Miguel Amor Otero, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en su reunión del 29 de marzo de 2004 la propuesta del Enrique Domínguez Muñoz para que se realice el estudio titulado "*Estudio de las bases patogénicas y fisiopatológicas de las enfermedades del páncreas exocrino y de sus aplicaciones al diagnóstico y tratamiento*", con nuestro número de registro: **2004/025**, y considera que:

Se cumplen los requisitos éticos aplicables a este tipo de estudios, están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Y que este Comité acepta, de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo, que dicho estudio sea realizado en el Centro/s C.H. Universitario de Santiago por Enrique Domínguez Muñoz como investigador/es principal/es.

Lo que firmo en Santiago de Compostela a 29 de marzo de 2004.

Firmado:

Miguel Amor Otero



NOTA genérica: Debido a las connotaciones éticas y la especial naturaleza del consentimiento informado, es exigible que, con anterioridad al reclutamiento de pacientes, esté disponible una versión fidedigna y redactada en gallego normativo del mismo (hojas de información y de firmas). Garantizándose así, el derecho del paciente al acceso a la información en los idiomas oficiales de Galicia y la completa comprensión del consentimiento informado.

Permisos

GEORG THIEME VERLAG KG LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Mar 26, 2020

This Agreement between Rúa Costa Vella ("You") and Georg Thieme Verlag KG ("Georg Thieme Verlag KG") consists of your license details and the terms and conditions provided by Georg Thieme Verlag KG and Copyright Clearance Center.

License Number	4796071207243
License date	Mar 25, 2020
Licensed Content Publisher	Georg Thieme Verlag KG
Licensed Content Publication	Endoscopy
Licensed Content Title	Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis
Licensed Content Author	Julio Iglesias-Garcia, J. Enrique Domínguez-Muñoz, Marga Castiñeira-Alvariño, Maria Luaces-Regueira, Jose Lariño-Noia
Licensed Content Date	Jan 1, 2013
Licensed Content Volume	45
Licensed Content Issue	10
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	electronic

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 25, 2020

This Agreement between Rúa Costa Vella ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4795841367140
License date	Mar 25, 2020
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Gastroenterology
Licensed Content Title	The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis
Licensed Content Author	Peter Layer,Hironori Yamamoto,Ludwig Kalthoff,Jonathan E. Clain,Linda J. Bakken,Eugene P. DiMagno
Licensed Content Date	Nov 1, 1994
Licensed Content Volume	107
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	7
Start Page	1481
End Page	1487
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 25, 2020

This Agreement between Rúa Costa Vella ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4815830935225
License date	Apr 25, 2020
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Gastrointestinal Endoscopy
Licensed Content Title	A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis
Licensed Content Author	Tyler Stevens,Darwin L. Conwell,Gregory Zuccaro,Frederick Van Lente,Rocio Lopez,Edward Purich,Seymour Fein
Licensed Content Date	Mar 1, 2008
Licensed Content Volume	67
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	9
Start Page	458
End Page	466
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation