

TESE DE DOUTORAMENTO

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO
PARA PANCREATITIS CRÓNICA EN
SUJETOS QUE PADECEN DISPEPSIA TIPO
SÍNDROME DE DOLOR EPIGÁSTRICO**

Autor: José Lariño Noia

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO: "INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA"

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

ANO 2018



DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

Prevalencia y factores de riesgo para Pancreatitis Crónica en sujetos que padecen

Dispepsia tipo Síndrome de Dolor Epigástrico

D.. José Lariño Noia

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 20 de Setembro de 2018.

Asdo



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Prevalencia y factores de riesgo para Pancreatitis Crónica en sujetos que padecen Dispepsia tipo Síndrome de Dolor Epigástrico

D./Dna. J. Enrique Domínguez Muñoz

INFORMA/N:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna. **José Lariño Noia**, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 20 de Setembro de 2018.

Asdo.



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE
Prevalencia y factores de riesgo para Pancreatitis Crónica en
sujetos que padecen Dispepsia tipo Síndrome de Dolor Epigástrico

D. Julio Iglesias Garcia

INFORMA/N:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D José Lariño Noia baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, 20 de Setembro de 2018.

Asdo.



Resumen: La Pancreatitis Crónica (PC) es una enfermedad claramente infradiagnosticada en la práctica clínica. Los estudios epidemiológicos sobre la misma evidencian datos de incidencia y prevalencia muy alejados de los obtenidos a través del análisis histológico de series de autopsias. La escasa sensibilidad de los métodos diagnósticos por imagen convencionales, la no disponibilidad de un estudio histológico que confirme la enfermedad en la mayoría de los casos, junto a un bajo índice de sospecha clínica, actúan como factores en contra del diagnóstico de la PC. Por ello, habitualmente el diagnóstico en práctica clínica se realiza en fases avanzadas de la enfermedad ante el típico escenario del paciente con gran consumo de alcohol y cuadro clínico característico de dolor abdominal, malnutrición y esteatorrea. El desarrollo en las últimas décadas de métodos de caracterización morfológica y funcional más precisos, como la ecoendoscopia (EE), la Resonancia Magnética realzada con gadolinio (RM), la Colangiopancreatografía Resonancia Magnética estimulada con secretina (s-CPRM) y los test endoscópicos de función pancreática (ePFT) han contribuido a no solo caracterizar de una forma más adecuada la enfermedad aumentando el número de casos diagnosticados sino también a detectarlos en una fase más inicial, lo que se denomina una PC precoz. En este sentido, existen escenarios propicios para el diagnóstico de la PC precoz como serían la diabetes mellitus, el síndrome de intestino irritable y, el objeto de nuestro trabajo, la dispepsia tipo síndrome de dolor epigástrico (SDE). Nuestros resultados revelan como casi una quinta parte de los sujetos que padecen síntomas compatibles con SDE padecen una PC en estadio precoz. El género masculino y la combinación de consumo moderado de alcohol y tabaco fueron las variables asociadas al diagnóstico de la enfermedad en este contexto, por lo que, ante un paciente con esta sintomatología y estos factores de riesgo, sin respuesta a otros tratamientos, deberíamos valorar la posibilidad de PC. Uno de los riesgos de concluir que estamos ante una PC precoz es la especificidad imperfecta de los métodos que utilizamos para diagnosticarla, de ahí la importancia clave de realizar estudios prospectivos de largos periodos de seguimiento en estos pacientes que constaten la continuidad y/o progresión de los cambios morfológicos y funcionales inicialmente detectados. En este punto, hemos advertido que la mayoría de los pacientes inicialmente diagnosticados por EE de PC precoz (PC cambios mínimos, 3-4 criterios endosonográficos), mantienen o aumentan el número de criterios endosonográficos durante un periodo de seguimiento de entre 8-10 años. Si bien este hecho apoyaría la sospecha inicial diagnóstica de PC precoz, no hemos constatado ningún tipo de empeoramiento clínico en este periodo de seguimiento, desarrollo de complicaciones ni necesidad de tratamiento endoscópico o quirúrgico, lo cual podría plantear ciertas dudas sobre el diagnóstico inicial. Se requieren nuevos estudios prospectivos de grandes cohortes de pacientes con PC que definan en mayor medida el papel de los métodos de evaluación morfofuncional para diagnosticar PC precoz en diferentes escenarios y que incluyan largos periodos de seguimiento que sirvan para constatar los cambios morfológicos y funcionales de la enfermedad.

Resume: A Pancreatite Crónica (PC) é unha enfermidade claramente infradiagnosticada na práctica clínica. Estudos epidemiolóxicos amosan datos sobre a incidencia e prevalencia da enfermidade moi alonxados dos obtidos a través da análise histolóxica das series de autopsia. A baixa sensibilidade dos métodos de diagnóstico por imaxe convencional, a non dispoñibilidade dun estudo histolóxico para confirmación da enfermidade na maioría dos casos, así coma un baixo índice de sospeita clínica, actúan como factores en contra do diagnóstico da PC. Derivado disto, xeralmente o diagnóstico

na práctica clínica faise en etapas avanzadas da enfermidade ante o típico escenario do doente con consumo abusivo de alcohol e cadro clínico característico de dor abdominal, desnutrición e esteatorrea. O desenvolvemento nas últimas décadas de métodos de caracterización morfolóxica e funcional máis precisos, como a Ultrasonografía Endoscópica (USE), a resonancia magnética potenciada con gadolinio (RM), a ColanxioPancreatoresonancia Magnética estimulada con secretina (s-CPRM) e os tests endoscópicos de función pancreática (ePFT) contribuíron non só a mellor caracterización da enfermidade aumentando de forma axeitada o número de casos diagnosticados, senón tamén a detectala nunha fase inicial, o que se chama PC precoz. Por outra banda, existen una serie de escenarios propicios para o diagnóstico de PC, como serían a diabetes mellitus, a síndrome do intestino irritable e o obxecto do noso traballo, a Síndrome da Dor Epigástrica (SDE). Os nosos resultados revelan que case un quinto dos suxeitos que padecen síntomas compatibles con SDE padecen unha PC precoz. O xénero masculino e a combinación do consumo moderado de alcohol e tabaco foron as variables asociadas ao diagnóstico da enfermidade neste contexto, de tal xeito que ante un doente con esta sintomatoloxía e estes factores de risco, sen resposta previa a outros tratamentos, debemos valorar a posibilidade de estar ante unha PC. O risco de concluir que estamos diante dunha PC precoz é a especificidade imperfecta dos métodos que se usan para diagnosticar a enfermidade, velaí a importancia fundamental de estudos prospectivos con longos períodos de seguimento destes doentes que amosen a continuidade e / ou progresión dos cambios morfolóxicos e funcionais detectados inicialmente. Neste punto, temos notado que a maioría dos doentes inicialmente diagnosticados precozmente por USE de PC (PC cambios mínimos, 3-4 criterios endosonográficos), mantén ou incrementan o número de criterios endosonográficos por un período de seguimento de entre 8-10 anos. Aínda que este feito apoia a sospeita inicial diagnóstica de PC precoz, non atopamos ningún agravamento clínico neste período de seguimento, nin desenvolvemento de complicacións ou necesidade de tratamento endoscópico ou cirúrxico, o que podería levantar dúbidas sobre o diagnóstico inicial. Se requiren máis estudos prospectivos de grandes cohortes de doentes para definir mellor o papel dos métodos de avaliación morfofuncional no diagnóstico de PC, en diferentes escenarios clínicos e que inclúan longos períodos de seguimento que sirvan para verificar as alteracións morfolóxicas e funcionais propias da enfermidade

Summary: Chronic Pancreatitis (PC) is a disease clearly underdiagnosed in clinical practice. Epidemiological studies show data about incidence and prevalence far removed from those obtained through the histological analysis of autopsy series. The low sensitivity of conventional diagnostic imaging methods, the unavailability of a histological study that confirms the disease in most cases, together with a low index of clinical suspicion, play a role against the diagnosis of CP. For this reason, the diagnosis in clinical practice is usually made in advanced stages of the disease in the typical scenario of the patient with heavy alcohol consumption and characteristic clinical picture of abdominal pain, malnutrition and steatorrhea. The development in the last decades of more precise morphological and functional characterization methods, such as Endoscopic Ultrasound (EUS), Magnetic Resonance enhanced with gadolinium (MRI), Magnetic Resonance Cholangiopancreatography enhanced with secretin (s-MRCP) and endoscopic pancreatic function test (ePFT) have led not only to characterize the disease in a more

adequate way by increasing the number of cases diagnosed but also to detect them in a more initial phase, which is called an early CP. In this sense, there are favorable scenarios for the diagnosis of early CP such as diabetes mellitus, irritable bowel syndrome and, the aim of our study, dyspepsia epigastric pain syndrome (EPS) type. Our results show that almost one fifth of the patients with symptoms compatible with EPS are in fact an early stage of CP. Male gender and the combination of moderate consumption of alcohol and tobacco were the variables associated with the diagnosis of the disease in this context, which means that in a patient with this symptomatology and these risk factors, without response to other treatments, the possibility of having a CP should be assessed. One of the risks of concluding that we are dealing with early CP is the imperfect specificity of the methods we use to diagnose it, hence the key importance of performing prospective long-term follow-up studies in these patients that confirm the stability and / or progression of the morphological and functional changes initially detected. At this point, we have detected that the majority of patients initially diagnosed by EUS of early CP (minimal CP changes, 3-4 endosonographic criteria), maintain or increase the number of EUS criteria during a follow-up period of 8-10 years. Although this fact would support the initial diagnostic suspicion of early CP, we have not seen any type of clinical worsening in this period of follow-up, development of complications or need for endoscopic or surgical treatment, which could raise some doubts about the initial diagnosis. New prospective studies of large cohorts of patients with CP that define to a greater extent the role of morphofunctional assessment methods to diagnose early CP in different scenarios are required, including longer follow-up periods that serve to confirm the morphological and functional changes of the disease.





AGRADECIMIENTOS

Este trabajo que presento es el fruto de prácticamente toda mi vida laboral. Por ello no quiero dejar pasar la oportunidad de dar las gracias a todas aquellas personas que en mayor o menor medida han contribuido tanto en la elaboración y difusión del trabajo en si mismo, como en favorecer un ambiente de trabajo propicio y hacerme las cosas más sencillas en el día a día hospitalario. Aprovecho para disculparme si me he olvidado de alguien, de verdad no era mi intención.

De mi época de residente no me puedo olvidar de todo el personal de la Unidad de Hospitalización (¡el 4ºD!), allí empleé interminables jornadas de trabajo y quiero dar las gracias a toda la enfermería de planta su apoyo incondicional en los momentos más difíciles de la residencia. No me olvido por supuesto de Ana, la secre, que compartimos muchos años de trabajo en común y “demasiados” informes de alta.

A mis colegas de residencia, Manu, Julio, Augusto Villanueva y Jose Iglesias (¡este último adjunto ya cuando empecé!), a ellos les debo la mayoría de los conocimientos adquiridos en los primeros años. Siempre han estado ahí en los momentos más críticos, defendiéndome en todo caso (¡aunque no tuviese razón!), apoyándome sin condiciones en mis decisiones y compartiendo conmigo todos sus conocimientos sin tacañear. Echo de menos aquella época en la que cualquier mínima excusa servía para organizar una cena en la que desahogarnos del duro trabajo diario y compartir reflexiones (...y a veces algún “raje” también) sobre el futuro de nuestro servicio.

A mis colegas pequeños de residencia, Laura, Fer y Susana, ha sido un placer trabajar con vosotros estos años. Lo mismo puedo decir de todos aquellos que han venido después: Fran, Mera, Ana, Rocío, Raquel, Mario, Nicolau, Dani (parte fundamental en este trabajo sin la cual éste no podría haberse llevado a cabo), Laura, Iria, Javi...y a las nuevas incorporaciones Luz, Alba y Jose Manuel, es un placer teneros en el Servicio, aportando juventud y entusiasmo,

aunque cada día me hagáis sentir mucho más viejo. Y los resis actuales, los “yogurines”, Cristina, ¡a ver si dejas de meterte tanto conmigo!, Rafa (que apunta maneras para jefe de Servicio), Violeta, Adriano y Andrea.

Al resto de mis colegas del Servicio de Aparato Digestivo, especialmente a Matilde (con la que he convivido muchos años en planta), Aurelio, Manolo y Miguel por supuesto, y como no, los hepatólogos, Javier y Ester, sin olvidarme de Manuel Delgado.

A la Unidad de Endoscopias, allí fue donde me formé en la técnica que hace posible esta tesis. No puedo más que agradecer la actitud positiva en todo momento de todo su personal, ayudando sin pedir nada a cambio (...o pidiendo). Gracias Marieta, Suso, Carmen y Marta por aguantarme todos los días. Gracias también a las recién llegadas Adelaida y Luchi, sin olvidarme por supuesto de Loli, Patri y todos los “contratados” que han pasado en estos últimos años. Gracias Cristina por todos estos años compartidos, de buenos y no tan buenos momentos, pero que siempre arreglábamos tomando un buen café.

Al personal de consultas externas, especialmente a Susana y Mari Carmen.

A todo el personal del grupo de investigación, antigua AFIMAD, posterior FIENAD y finalmente ICEDIG, de principio a fin: María Vilariño, Marta, María, Marga, Antonio “el cubano” con el que sigo manteniendo una gran amistad, Yolanda, Saúl y especialmente Laura y Paula, que han prestado una ayuda fundamental en el desarrollo y publicación de esta tesis.

A Carmen Villalba, por su disposición en la realización de una parte clave de este trabajo.

A mis directores de tesis: A Julio, persona sin la cual nunca habría sido capaz de llevar adelante este trabajo ni muchos otros y con la que me inicié en el mundo de la ecoendoscopia. Sabes que has sido una parte imprescindible en la elaboración y desarrollo de la tesis y siempre te estaré agradecido por todo el trabajo gratuito que has tenido que hacer; a Enrique, persona sin la cual, a decir verdad, no hubiese hecho ni la mitad de las cosas que he realizado hasta ahora en mi carrera profesional.

A mis padres, sin los cuales, nunca habría llegado hasta aquí. Aún me acuerdo cuando estaba a punto de realizar la prescripción en la Licenciatura de Biología y “abrieron mi mente” hasta disuadirme y elegir la carrera de medicina. ¡Cuánta razón teníais!

...y por supuesto a Marta, Martita y Alicia, mi vida, sin ellas nada de esto tendría ningún sentido





Lista de acrónimos

PC – Pancreatitis Crónica

TAC – Tomografía Axial Computerizada

RM – Resonancia Magnética

CPRE – Colangiopancreatografía Retrógada Endoscópica

EE – Ecoendoscopia

CPRM – Colangiopancreato Resonancia Magnética

s-CPRM – Colangiopancreato Resonancia Magnética estimulada con secretina

SIR – Signal Intensity Ratio

ePTF – Test endoscópico de función pancreática

IPE – Insuficiencia Pancreática Exocrina

SII – Síndrome de Intestino Irritable

DM – Diabetes mellitus

SDE – Síndrome de Dolor Epigástrico

CPP – Conducto Pancreático Principal

IBP – Inhibidores de la Bomba de Protones

Índice

1. Introducción	21
1.1 Dispepsia: un problema común en las consultas de Atención Especializada	23
1.1.1 Abordaje diagnóstico inicial en la práctica clínica	
1.1.2 Causas Fundamentales de dispepsia	
1.1.3 ¿Puede ser la Pancreatitis crónica una causa de dispepsia orgánica?	
1.2 Epidemiología de la Pancreatitis Crónica: una enfermedad infradiagnosticada	26
1.2.1 Problemas para el diagnóstico de la pancreatitis crónica	
1.2.2 Incidencia y prevalencia de la pancreatitis crónica	
1.3 Métodos de diagnóstico por imagen y funcionales en la Pancreatitis Crónica: Ecoendoscopia, Resonancia Magnética y Test Endoscópico de Función Pancreática	29
1.3.1 Papel de la Ecoendoscopia en el diagnóstico de la Pancreatitis Crónica	
1.3.2 Resonancia Magnética y Colangiopancreato Resonancia Magnética en el diagnóstico de la Pancreatitis Crónica	
1.3.3 Test endoscópico de función pancreática (ePFT) en el diagnóstico de Pancreatitis Crónica	
1.4 Prevalencia de Pancreatitis Crónica en sujetos con Dispepsia	46
1.5 Historia natural de la Pancreatitis Crónica: Seguimiento a largo plazo de los pacientes con Pancreatitis Crónica precoz o cambios mínimos de Pancreatitis Crónica	49
2. Hipótesis	53
3. Objetivos	57
4. Material y métodos	61
4.1 4.1 Diseño del estudio	63
4.2 Población a estudio	63
4.3 Métodos	64
4.4 Seguimiento a largo plazo de pacientes con diagnóstico de PC precoz	68
4.5 Tamaño muestral y análisis de datos	68

4.6	Aspectos éticos	69
4.7	Conflicto de intereses	69
5.	Resultados	71
6.	Discusión	85
7.	Conclusiones	95
8.	Bibliografía	99
9.	Anexos	111



1.- INTRODUCCIÓN

UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



1.1.- Dispepsia: un problema común en las consultas de Atención Especializada

La dispepsia, definida como dolor o malestar localizado en la parte central del abdomen superior, supone un problema de gran relevancia en las consultas de Atención Primaria y Especializada. Esto se refleja en los resultados de determinados trabajos realizados en países occidentales, en los que se estima una prevalencia poblacional próxima al 25% (10-40%), estable a lo largo de las últimas décadas y sin diferencias en función del sexo^{1,2}. Más de la mitad de los sujetos demandará asistencia médica por este motivo, lo que se traduce en un impacto muy acusado sobre el consumo de recursos sociosanitarios. En este apartado deben considerarse tanto los costes directos, derivados de visitas facultativas, exámenes complementarios y gasto farmacéutico (70% de los sujetos sintomáticos precisan algún tipo de medicación), como indirectos, dependientes de la pérdida de productividad laboral (tasa de absentismo laboral en torno al 12%)^{3,4}. No en vano, la clínica dispéptica suele ser persistente o recurrente y puede deteriorar de forma notable la calidad de vida relacionada con la salud.

1.1.1.- Abordaje diagnóstico inicial en la práctica clínica

Considerando la gran frecuencia del cuadro y la imposibilidad de realizar exploraciones diagnósticas a todos los pacientes que padecen dispepsia, en la práctica clínica rutinaria se suelen establecer determinadas estrategias diagnóstico-terapéuticas basadas en estudios de coste-beneficio. En este punto es importante conocer el concepto de *dispepsia no investigada*, término que se aplica a aquellos pacientes que presentan síntomas de reciente aparición o de carácter recidivante pero que nunca han sido sometidos a una evaluación diagnóstica, no pudiendo, por tanto, excluir una causa específica de sus síntomas. En este escenario, sin entrar en más detalles por exceder los motivos de nuestro trabajo, se suele optar por tres estrategias: *test and treat* (testar y erradicar la infección por *Helicobacter pylori*), tratamiento empírico con antisecretores (fundamentalmente los inhibidores de la bomba de protones) y la realización directa de una gastroscopia⁵. Este concepto se contrapone con el de *dispepsia investigada*, en la que realizaremos pruebas para tratar de alcanzar un diagnóstico concreto.

1.1.2.- Causas fundamentales de dispepsia

Otra forma de catalogar a los sujetos con dispepsia es la de diferenciar entre *dispepsia orgánica* y *dispepsia funcional*.

La *dispepsia orgánica*, concepto que se aplica en pacientes con síntomas dispépticos en los que logra identificarse una causa orgánica, después de llevar a cabo una evaluación diagnóstica sistemática. Las principales causas de dispepsia orgánica aparecen reflejadas en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Causas orgánicas de dispepsia

1. Causas gastrointestinales comunes Úlcera péptica (úlceras gástrica, úlcera duodenal). Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Diversos medicamentos.
2. Causas gastrointestinales menos comunes • Esófago, estómago e intestino delgado: - Cáncer de esófago. - Cáncer de estómago. - Cáncer del colon transversal. - Gastroparesia: diabética, postvagotomía, neurológica, metabólica, farmacológica e idiopática. - Seudoobstrucción intestinal. - Oclusión parcial del intestino delgado. - Estados malabsortivos: déficit de disacaridasas y enteropatía sensible al gluten. - Enfermedades infiltrativas del estómago: enfermedad de Crohn, Ménétrier, sarcoidosis, gastroenteritis eosinofílica, gastritis linfocítica, amiloidosis, linfoma. - Isquemia mesentérica crónica. - Infecciones: sífilis, TBC, CMV, hongos, Giardia, Strongyloides stercoralis. • Páncreas y vías biliares: - Colelitiasis y sus complicaciones. - Pancreatitis crónica. - Cáncer de páncreas. • Hígado: - Hepatitis aguda (viral, tóxica-medicamentosa o alcohólica). - Hepatitis crónica. - Cirrosis hepática. - Hepatocarcinoma.
3. Enfermedades sistémicas y alteraciones endocrinometabólicas - Diabetes mellitus. - Uremia. - Enfermedades del tiroides (hipertiroidismo e hipotiroidismo). - Hiperparatiroidismo. - Insuficiencia suprarrenal. - Conectivopatías. - Isquemia miocárdica. - Insuficiencia cardíaca congestiva. - Neoplasia abdominal extradiGESTIVA. - Embarazo.

La *dispepsia funcional*, define aquellos casos en los que tras realizar las pruebas diagnósticas pertinentes (incluyendo endoscopia digestiva alta) no se encuentra una causa orgánica obvia que justifique los síntomas. Su diagnóstico firme se establece mediante el cumplimiento de una serie de criterios establecidos por expertos en conferencias de consenso, cuya última actualización se llevó a cabo en Roma en el año 2016 (Criterios de Roma IV)⁶ (Tabla 2). Los mismos conceptos clínicos que forman parte del diagnóstico permiten además realizar una clasificación sindrómica de la dispepsia funcional en función del patrón sintomático dominante, pudiendo diferenciar entre los subtipos (Tabla 2):

» **Síndrome del distrés postprandial:** cursa con sensación molesta de plenitud tras una comida normal o saciedad precoz. Puede añadir otros síntomas del tipo hinchazón abdominal, náuseas y eructación excesiva.

» **Síndrome del dolor epigástrico:** caracterizado por dolor o ardor en epigastrio (no retrosternal).

Tabla 2. Criterios diagnósticos y subtipos de la dispepsia funcional (Roma IV). Deben cumplirse los dos criterios siguientes.

1°. Las condiciones que definen al menos a uno de los siguientes síndromes (ambos pueden coexistir) deben estar presentes durante los 3 meses previos, y los síntomas deben haberse iniciado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico:
A. Síndrome del distrés postprandial: pesadez que provoca molestia tras una comida normal y/o saciedad precoz que impide finalizar una comida normal, cumpliendo: a. Deben ocurrir al menos 3 veces por semana. b. Pueden asociar hinchazón abdominal en la parte superior del abdomen, náuseas postprandiales o eructos excesivos.
B. Síndrome del dolor epigástrico: dolor o sensación urente (ardor) localizada en epigastrio (no retrosternal), que cumple: a. Intensidad al menos moderada y un mínimo de una vez por semana. b. Hinchazón abdominal epigástrica, eructos o náuseas pueden estar presentes. c. Intensidad suficiente como para tener impacto en las actividades cotidianas. d. Los vómitos persistentes sugieren descartar otro tipo de patología. e. Suele aparecer o mejorar tras la ingesta, pero puede ocurrir en ayunas.
2°. No existe evidencia de alteraciones estructurales (incluyendo la realización de una endoscopia digestiva alta) que puedan explicar los síntomas.

1.1.3.- ¿Puede la Pancreatitis Crónica ser una causa de dispepsia orgánica?

La Pancreatitis Crónica (PC), definida como enfermedad inflamatoria del páncreas que conlleva un deterioro progresivo de su función exocrina y endocrina⁷, suele tener al dolor abdominal como su principal manifestación clínica. Este dolor es comúnmente reconocido por localizarse en epigastrio, ser de alta intensidad, habitualmente irradiado a la espalda y con importante

deterioro general del estado del paciente. No obstante, hay que considerar que, en muchas ocasiones, los sujetos con PC manifiestan diferentes grados de intensidad acerca del dolor, que abarcan desde el dolor grave incapacitante, hasta el disconfort epigástrico similar al que pueden padecer los sujetos con dispepsia. Tanto es así que hasta un 50% de los pacientes con PC manifiestan el dolor que padecen como leve-moderado⁸ y esto se produce habitualmente en fases precoces de la enfermedad, cuando el diagnóstico de la PC no es tan evidente. Derivado de esto, se plantea la hipótesis de que los sujetos que padecen dispepsia pudiesen en realidad padecer una PC en fases iniciales.

1.2.- Epidemiología de la pancreatitis crónica: una enfermedad infradiagnosticada

La epidemiología de la PC está muy lejos de ser adecuadamente descrita. La dificultad para alcanzar un diagnóstico “formal” de la enfermedad que suele requerir largos periodos de seguimiento (el tiempo necesario para el desarrollo de las alteraciones ductales y calcificaciones), y la gran variabilidad en la gravedad de la enfermedad y su evolución, impactan de forma directa en la calidad de los estudios epidemiológicos, que son escasos y muy limitados⁹.

1.2.1.- Problemas para el diagnóstico de la Pancreatitis Crónica

La PC es una enfermedad claramente infradiagnosticada⁹. Por un lado, la sospecha clínica es relativamente alta en pacientes bebedores y/o fumadores, pero muy baja en caso contrario. Por otro, la presentación clínica de la enfermedad es muy variable, desde casos que se presentan como pancreatitis aguda recidivante hasta otros en los que la dispepsia, la diarrea crónica o diabetes mellitus son la primera y única manifestación. Por último, los métodos de imagen habitualmente empleados para el estudio de pacientes con dolor abdominal (ecografía abdominal, TAC abdominal, RM sin secretina) tienen una baja sensibilidad para la detección de cambios iniciales de PC¹⁰. La mayoría de los criterios diagnósticos que se consideran específicos de la enfermedad, como la irregularidad y la dilatación ductal, atrofia del parénquima, calcificaciones y pseudoquistes, son hallazgos tardíos, de forma que el diagnóstico de la PC en fases tempranas es actualmente infrecuente

1.2.2.- Incidencia y prevalencia de la PC

Mientras que la incidencia proporciona información acerca del riesgo de desarrollar una enfermedad en un periodo determinado de tiempo, la prevalencia proporciona información acerca de cómo de extendida se encuentra esta enfermedad en la población. Cuando la incidencia es constante a lo largo del tiempo, la prevalencia puede ser estimada como el producto de la incidencia y la duración media de la enfermedad, comúnmente la media de esperanza de vida en casos de enfermedades crónicas. En este contexto, la incidencia es mucho más sencillo de calcular, sobre todo en enfermedades con un comienzo agudo. La estimación de la prevalencia de una enfermedad crónica podría ser obtenida de diferentes fuentes como registros nacionales, datos hospitalarios o, en ausencia de medidas directas, empleando modelos matemáticos basados en la incidencia disponible y datos de supervivencia.

Apenas existen datos disponibles acerca de la prevalencia e incidencia de PC. Los datos publicados de incidencia varían de forma grosera en cuanto a los rangos, desde los 4/100.000 casos en el Reino Unido¹¹ y Estados Unidos¹², a 13.4/100000 en Finlandia¹³, con valores intermedios en Dinamarca (10)¹⁴, Polonia (5)¹⁵, Alemania (6.4)¹⁶, República Checa (7.8)¹⁷ y Francia (7.7)¹⁸. En nuestro entorno, se ha publicado en el 2016 un estudio multicéntrico en el que se estimaba la incidencia de la enfermedad en base a encuestas realizadas en Unidades de Ecoendoscopias de nuestro país, encontrándose ésta en torno a la media europea, con una tasa final de 4.66/100000 habitantes¹⁹.

Como se ha mencionado previamente, la prevalencia suele ser más difícil de estimar que la incidencia. De hecho, muchos de los pacientes diagnosticados de PC no son finalmente evaluados en su seguimiento por departamentos hospitalarios y si en cambio por Centros de Atención Primaria lo cual hace que estos pacientes sean menos “visibles” para los estudios epidemiológicos. De ahí que en la literatura nos encontremos con datos bastante dispares de prevalencia, incluso en los mismos países: China refleja valores que van desde 3.1 a 13.5 casos por 100000 habitantes²⁰. La prevalencia en Japón se estima en 35.5 casos por 100000²¹ y en Europa oscila entre los 13 casos por 100000 de Finlandia¹³ y los 26.4 de la población de Francia¹⁸. Estos datos reflejan claramente las dificultades existentes en el diagnóstico de la PC y su seguimiento a largo plazo. Finalmente, un reciente estudio multicéntrico en nuestro medio

en base a encuestas realizadas en diferentes Unidades de Páncreas de centros hospitalarios de nuestro país, arrojan cifras algo superiores a las publicadas hasta la fecha, al evidenciar una cifra de 49.3 casos por 100000 habitantes²². Esta cifra es muy similar a un reciente estudio realizado en Italia en el seno de Atención Primaria en el que a través de formularios para el diagnóstico de la enfermedad se estimaba una prevalencia de 44 casos/100000 habitantes²³

Si tenemos en cuenta que la media de supervivencia de los pacientes diagnosticados de PC es de 20 años^{24,25}, las cifras reportadas de prevalencia, entre 3 y 49 por 100000 habitantes, están muy alejadas de las cifras esperadas para las incidencias publicadas de 5 a 14 casos por 100000 habitantes por año (*Figura 1*). Un diagnóstico formal de PC es difícil de establecer y la mayoría de los pacientes registrados en estos estudios son de población hospitalizada y por lo tanto no se puede considerar un fiel reflejo de la población general. Por todo ello, lo más probable es que la mayoría de los estudios epidemiológicos tengan la tendencia a infraestimar la prevalencia de la PC. Tanto es así, que la prevalencia de la PC en estudios de autopsia es mucho mayor, variando desde un 2% en controles hasta un 20% en sujetos con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol^{26,27}



Figura 1. Prevalencia estimada en función de la incidencia reportada para PC considerando una expectativa de vida de 20 años

1.3.- Métodos de diagnóstico por imagen y funcionales en la Pancreatitis Crónica: Ecoendoscopia, Resonancia Magnética y Test Endoscópico de Función Pancreática

La PC es una enfermedad progresiva, recientemente definida como un síndrome patológico fibroinflamatorio que se desarrolla en individuos con factores de riesgo genéticos y ambientales²⁸. 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. A la baja sospecha clínica que muchos facultativos tienen en determinados escenarios (alejados del típico varón con consumo excesivo de alcohol y datos evidentes de malnutrición), y la no disponibilidad de métodos fiables de obtención de material histológico del páncreas²⁹, se suman las deficiencias de los métodos de imagen para demostrar los cambios morfológicos en un estadio inicial.

Tradicionalmente el diagnóstico morfológico por imagen de la PC se realizaba mediante Ecografía y TAC abdominal, que evidenciaban la presencia de calcificaciones, dilatación de los conductos pancreáticos o pseudoquistes concordantes con la enfermedad. No obstante, estos métodos son de utilidad para diagnosticar la PC sólo en estadios avanzados, careciendo de sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad. La ColangioPancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) se empleaba asimismo para establecer la gravedad de la PC, demostrando los distintos cambios ductales que se iban produciendo con el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, esta técnica ha quedado completamente desplazada por otros métodos dada su invasividad y la imposibilidad de explorar el parenquima pancreático³⁰.

Por otro lado, la demostración de una alteración funcional pancreática se ha realizado mediante los test de evaluación de la función exocrina pancreática, que incluyen los métodos directos, que miden la secreción exocrina pancreática mediante recolección de jugo pancreático ante determinados estímulos; y los indirectos, en la que la función exocrina se valora mediante la determinación de enzimas pancreáticas en suero o en heces, o bien evaluando la capacidad de

digestión de la glándula mediante la administración previa de una comida de prueba³¹. 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 la elastasa fecal y el test de aliento con triglicéridos marcados con C¹³

Recientemente, la Ecoendoscopia (EE) y la Colangiopancreato Resonancia Magnética potenciada con secretina (s-CPRM), junto a los tests endoscópicos de función pancreática (ePFT) han venido a mejorar nuestra capacidad de realizar un diagnóstico de la PC en fases iniciales de la enfermedad.

1.3.1.- Papel de la Ecoendoscopia en el diagnóstico de la Pancreatitis Crónica

La Ecoendoscopia (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 grasa en 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^{32,33}. Estos comprenden 5 criterios parenquimatosos (focos hiperecogénicos, bandas hiperecogénicas, lobularidad, quistes y calcificaciones) (*Figura 2-4*) y 5 criterios ductales (*Figura 5-6*) (dilatación e irregularidad del conducto pancreático, pared hiperecogénica del conducto pancreático, presencia de colaterales visibles y litiasis intraductal). El número de criterios necesario para establecer el diagnóstico de la PC, así como el peso relativo de cada uno de ellos es motivo de debate desde hace muchos años. Los primeros intentos de establecer una evaluación integrada por EE para el diagnóstico de PC simplemente sumaban los criterios ecoendoscópicos presentes y definían el diagnóstico como consistente para PC en función de la presencia de un número determinado de criterios^{32,34}: a mayor número de criterios mayor posibilidad de padecer una PC. La mayoría de los estudios sitúan en 3-4 criterios el límite para considerar como positivo el diagnóstico de PC empleando estos criterios convencionales. En un intento por armonizar el diagnóstico por EE de la PC, ponderando unos criterios sobre otros (p. ej: no es lo mismo tener calcificaciones que unas bandas



Figura 2. Imagen ecoendoscopia mostrando puntos y bandas hiperecogénicas en cuerpo de pancreas

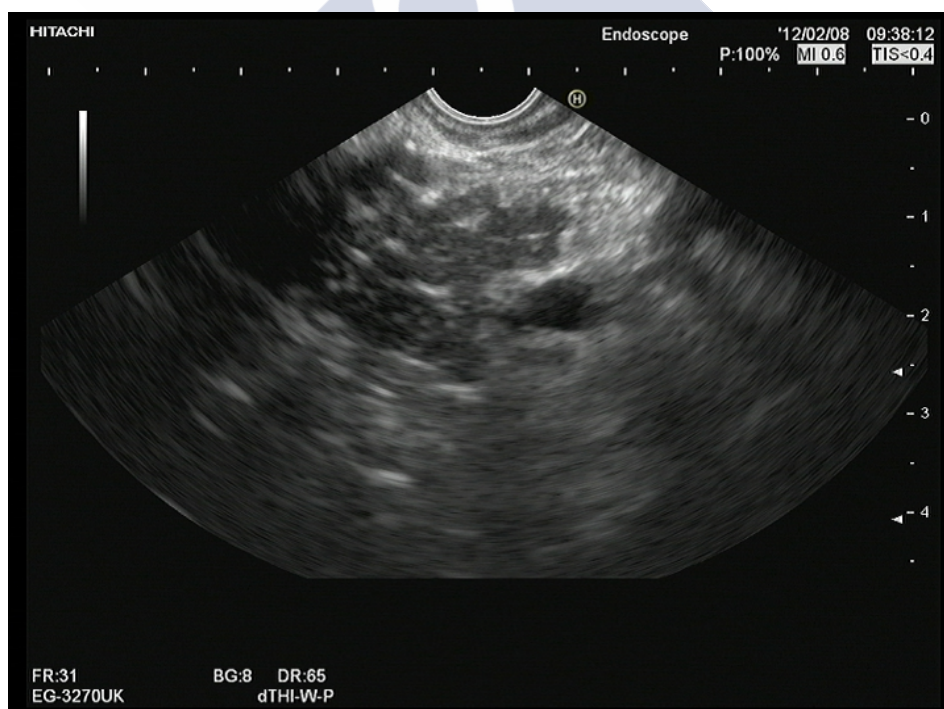


Figura 3. Imagen ecoendoscopia mostrando un patrón lobular, característico de pancreatitis crónica

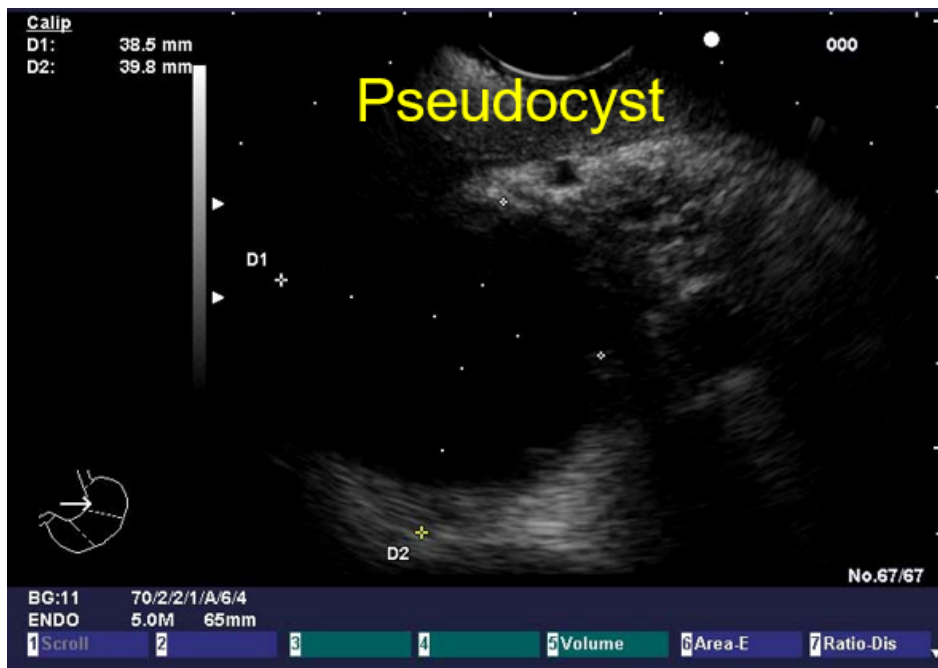


Figura 4. Imagen ecoendoscopia de un pseudoquiste en una pancreatitis crónica

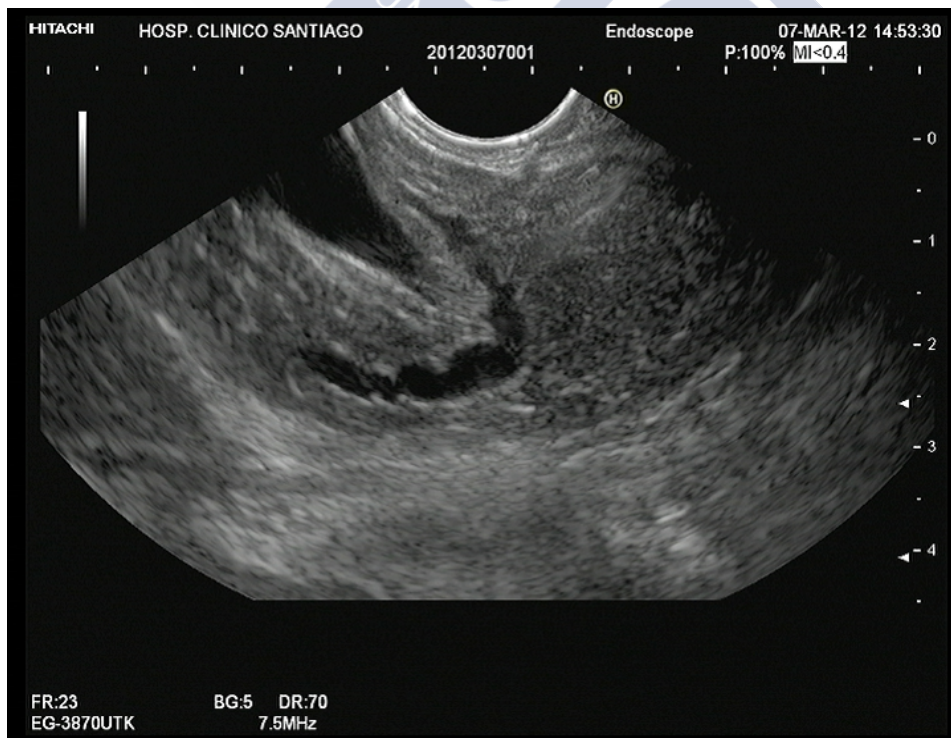


Figura 5. Imagen ecoendoscopia de una pancreatitis crónica en la que destaca la presencia de un conducto pancreático irregular, con pared hiperecogénica

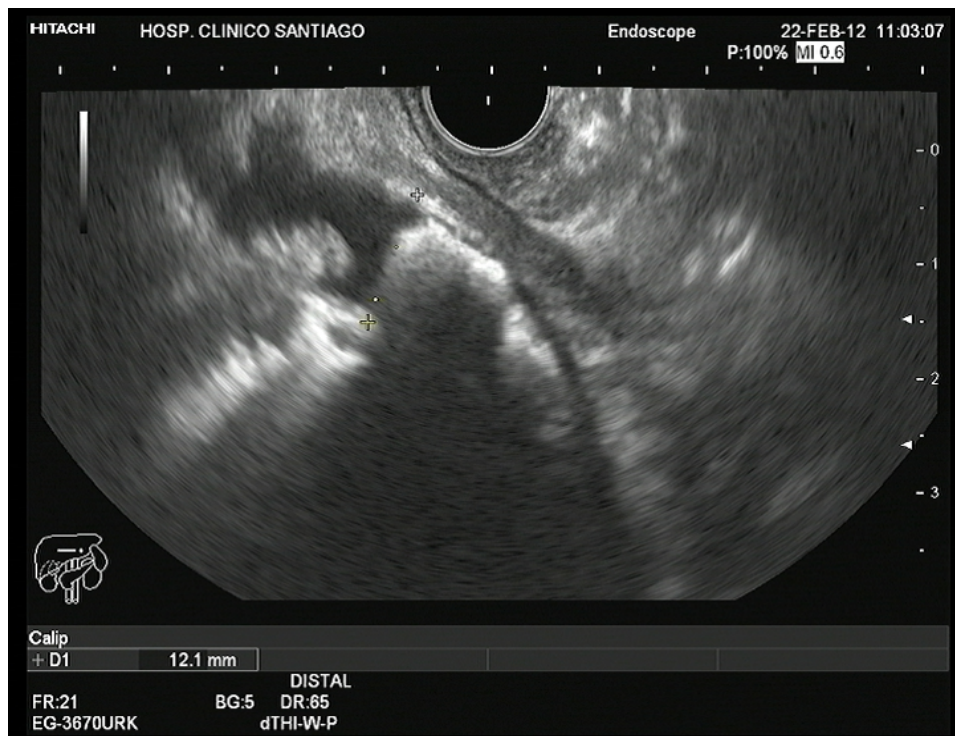


Figura 6. Múltiples imágenes hiperecogénicas en el interior del conducto pancreático principal en relación con calcificaciones intraductales

hiperecogénicas), se publicó, a raíz de una conferencia internacional de consenso de expertos ecoendoscopistas, la clasificación de Rosemont¹⁰ en 2009. Los criterios ductales y parenquimatosos se dividen en criterios Mayores (y estos en Mayor A y Mayor B) y criterios menores (*Tabla 3*).

Tabla 3. Criterios ecoendoscópicos parenquimatosos y ductales según la clasificación de Rosemont

Característica	Definición	Criterio mayor	Criterio Menor
Focos hiperecogénicos con sombra	Estructuras ecogénicas > 2 mm con sombra acústica	Mayor A	
Lobularidad	Bien delimitada, estructuras > 5mm con halo y centro hipoeoico		
A. En panal de abeja	➤ 3 lóbulos contiguos	Mayor B	
B. Sin panal de abeja	➤ Lóbulos no contiguos		Si
Focos hiperecogénicos sin sombra	Estructuras ecogénicas > 2 mm sin sombra acústica		Si
Quistes	Estructuras anecoicas, redondeadas, elípticas con/sin septos		Si
Bandas hiperecogénicas	Lineas hiperecogénicas >3 mm de longitud en al menos 2 direcciones con respecto al plano de la imagen		Si
Calculos en el conducto pancreático principal	Estructuras ecogénicas en el interior del conducto pancreático principal con sombra acústica	Mayor A	
Contorno irregular del conducto pancreático principal	Trayecto del conducto pancreático tortuoso		Si
Dilatación de colaterales	3 o más estructuras tubulares anecoicas, midiendo >1mm de ancho, originadas del conducto pancreático principal		Si
Dilatación del conducto pancreático principal	>3.5 mm en cabeza y cuerpo o > 1.5 mm en cola		Si
Pared hiperecogénica del conducto pancreático principal	Estructura hiperecogénica del conducto pancreático principal, bien identificable, ocupando >50% del mismo en cuerpo y cola de páncreas		Si

A diferencia de las clasificaciones anteriores que únicamente sumaban criterios, la 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 4).

Una de las debilidades más importantes del diagnóstico de PC por EE es la importante variabilidad interobservador existente³⁵. Esta varía en gran medida en función del criterio evaluado. La dilatación ductal y la lobularidad son los que más acuerdo presentan en un estudio inicial³⁶, siendo en cambio las bandas hiperecogénicas y los quistes los que más concuerdan en otro estudio posterior³⁷. Por otra parte, la variabilidad interobservador para los criterios convencionales frente a la clasificación de Rosemont ha sido evaluada en un estudio multicéntrico. 14 expertos tenían que evaluar 50 videos ecoendoscópicos empleando los criterios convencionales (considerandose diagnóstico de PC por encima de 3 criterios) y la

Tabla 4. Diagnóstico de pancreatitis crónica por ecoendoscopia según clasificación de Rosemont

Consistente con Pancreatitis Crónica	A. 1 criterio mayor A (+) > 3 criterios menores B. 1 criterio mayor A (+) 1 criterio mayor B C. 2 criterios mayor A
Sugestivo de Pancreatitis Crónica	A. 1 criterio mayor A (+) < 3 criterios menores B. 1 criterio mayor B (+) > criterios menores C. > 5 criterios menores
Indeterminado para Pancreatitis Crónica	A. 3 o 4 criterios menores, no criterios mayores B. Un criterio mayor B solo o con < 3 criterios menores
Normal	< 2 criterios menores, no criterios mayores

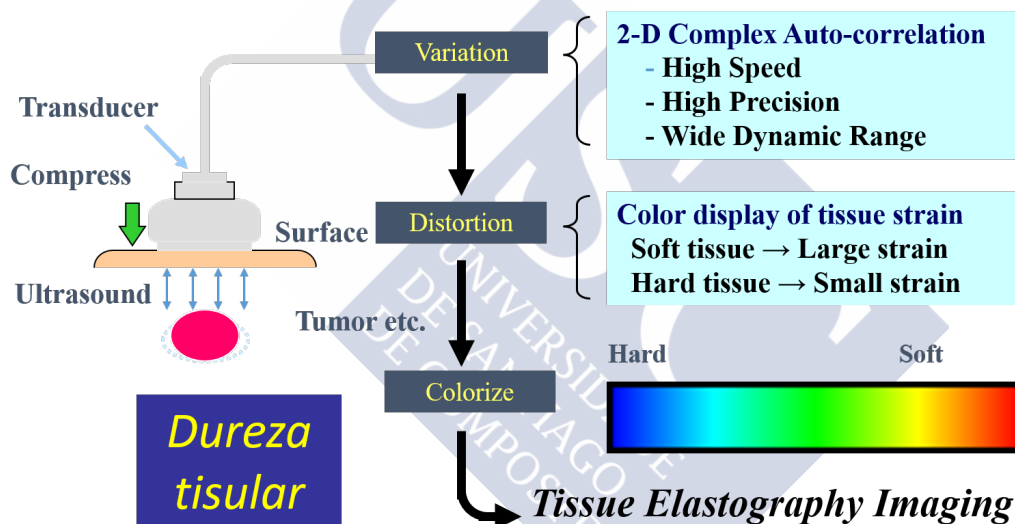
clasificación de Rosemont (considerandose diagnóstica de PC solo los casos sugestivos y consistentes con PC). El coeficiente kappa de variabilidad interobservador para la clasificación de Rosemont fue de 0.64 y para los criterios convencionales de 0.54 (n.s)³⁸. La incapacidad de la clasificación de Rosemont por mejorar la concordancia interobservador frente a los criterios convencionales ha sido recientemente confirmada en otro estudio³⁹. El uso de ecoendoscopios radiales o sectoriales no parece influir en esta variabilidad interobservador (k=0.5 y k=0.61 respectivamente)⁴⁰.

Existen algunas herramientas asociadas a la ecoendoscopia para el diagnóstico de la PC.

- *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 (*Figura 7*) El software transfiere a la pantalla del ecógrafo una serie de colores que

aparecen superpuestos 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 verde⁴¹. 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 ó Strain Ratio y el Análisis por Histograma o Strain Histogram (*Figura 8*)⁴¹. Nuestro grupo tiene gran experiencia con el uso de elastografía en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas^{42,43}, determinando el tipo concreto de lesión sólida presente en función del patrón



Courtesy of M. Giovannini

Figura 7. Fundamento de la elastografía guiada por ecografía, en la que en función de la compresión se puede estimar la dureza de los tejidos, que a su vez se traduce en un código de colores, donde lo azul es duro y lo rojo tejido blando (esquema modificado cortesía del Dr. Marc Giovannini)

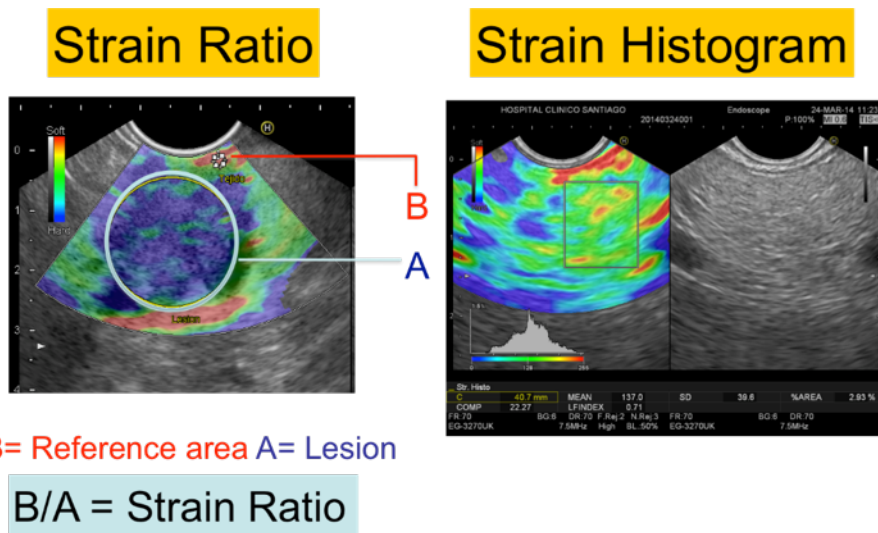


Figura 8. Esquema de sistemas de cuantificación de la Elastografía. En la imagen de la izquierda se muestra el strain ratio (coeficiente de elasticidad), para cuyo cálculo se seleccionan dos áreas, una de referencia y otra propia para el análisis, obteniéndose de ella el propio coeficiente de elasticidad. En la imagen de la derecha se muestra el strain histogram (histograma de colores) en que se encuadra el área a estudio, obteniendo una serie de determinaciones que se correlacionan directamente con la dureza del tejido analizado

elastográfico. Haciendo referencia a la PC, el típico patrón elastográfico cualitativo que se puede observar en esta enfermedad es el de una distribución irregular de colores con predominio del verde junto a bandas de coloración azul heterogéneas, patrón opuesto al páncreas normal, que se manifiesta con coloración homogénea predominantemente de verde y amarillo⁴⁴. En un artículo reciente nuestro grupo ha evaluado la elastografía cuantitativa en el diagnóstico de la PC⁴⁵, encontrando una alta correlación entre el número de criterios endonsonográficos para PC y el Strain Ratio ó cociente de elasticidad, así como una significativa diferencia en el Strain Ratio entre los diferentes grupos de sujetos clasificados según la clasificación de Rosemont, incrementándose su valor a medida que pasaban del grupo de la normalidad al indeterminado, sugestivo y consistente con PC (*Figura 9*).

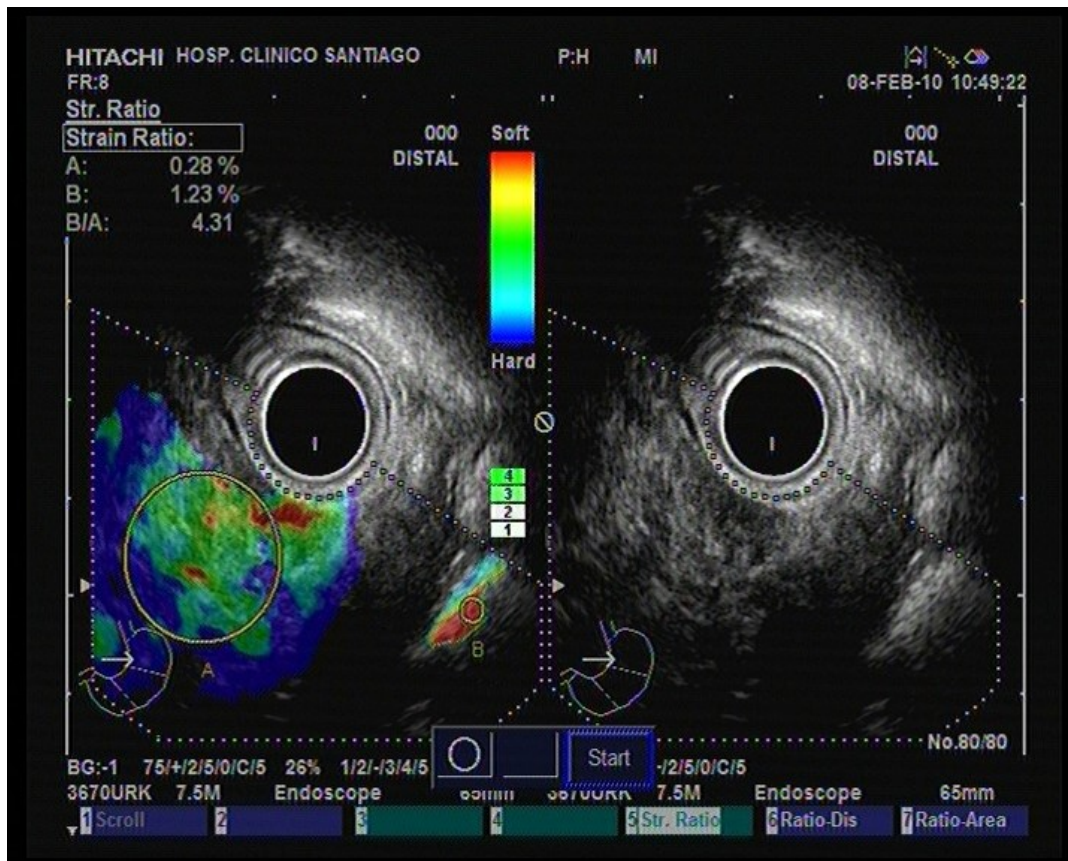


Figura 9. Ejemplo de estudio mediante elastografía guiada por ecoendoscopia de paciente con pancreatitis crónica

- *Punción guiada por ecoendoscopia para el diagnóstico histológico de la PC*

La punción aspiración con aguja fina ó la biopsia guiada por EE tienen un papel fundamental en el diagnóstico citohistológico de lesiones sólidas pancreáticas. Sin embargo, apenas hay estudios publicados en la literatura acerca de la posibilidad de establecer un diagnóstico histológico de la PC⁴⁶. En este punto es importante señalar el reciente trabajo de nuestro grupo en el que a través de una aguja de histología para EE se pretendía alcanzar el diagnóstico histológico de la enfermedad en estadios iniciales (pacientes sin calcificaciones ni dilatación ductal). El estudio tuvo que ser interrumpido de forma prematura ante los malos resultados existentes en cuanto a la obtención de muestras y la aparición de una complicación en los 11 casos incluidos (pancreatitis aguda post punción)²⁹. A tenor de estos resultados y a la espera de agujas de EE con diseños más apropiados para la obtención de un material histológico adecuado, podríamos concluir que no existe una evidencia clara de que la punción guiada por

ecoendoscopia supere en beneficios a las complicaciones a la hora de alcanzar un diagnóstico histológico de la PC y que por lo tanto ésta práctica debe limitarse a casos muy seleccionados o en el contexto de estudios de investigación.

1.3.2.- Resonancia Magnética (RM) y ColangioPancreato Resonancia Magnética (CPRM) en el diagnóstico de la PC

El desarrollo de técnicas de imagen, en especial de la RM ha mejorado notablemente la información acerca de la morfología y funcionamiento del páncreas. La ventaja de la RM sobre el resto de los métodos de imagen como el TAC, es la mayor capacidad de visualización de los tejidos blandos, así como la ausencia de exposición a la radiación⁴⁷. Los aspectos principales que se le exigen a la imagen hacen referencia a la descripción de la atrofia glandular y calcificaciones, patología ductal, pseudoquistes y determinadas complicaciones como abscesos. Recientemente, han aparecido métodos más avanzados de RM que proporcionan gran información acerca de las características del tejido y la función pancreática.

- Resonancia Magnética standard

Las alteraciones parenquimatosas pueden ser evaluadas en un estadio inicial de PC habitualmente incluyendo imágenes potenciadas en T1 con supresión grasa, imágenes potenciadas en T2 e imágenes realzadas con gadolinio^{48,49}

Las imágenes con supresión grasa potenciadas en T1 muestran una alta señal de intensidad en el páncreas normal mientras que en la PC se manifiesta como señal disminuida debido a la pérdida de proteínas acuosas en el acino junto a elementos glandulares del páncreas motivadas por la fibrosis y la inflamación crónica⁵⁰. La supresión grasa en imágenes potenciadas en T1 realza la señal del páncreas en relación a la grasa retroperitoneal circundante y la señal de intensidad puede ser comparada con órganos y tejidos como el músculo o el bazo⁵⁰. El Sistema biliar y los conductos pancreáticos se realzan en las imágenes potenciadas en T2 con supresión grasa. 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 antero-posterior relacionados con la edad.

Las imágenes realizadas con gadolinio se emplean para investigar la perfusión del páncreas durante una serie de imágenes realizadas con contraste con exploraciones secuenciales repetidas. Durante la fase arterial la infusión de gadolinio sobre un páncreas normal muestra un pronunciado realce dada la alta perfusión vascular y disminuye durante la fase venosa⁵¹. La perfusión del páncreas disminuye en pacientes con PC por la inflamación crónica y la fibrosis, lo que conduce a un retraso en la señal de realce pancreático⁵². En este sentido, la medición de la intensidad de la señal pancreática en la RM dinámica con gadolinio puede ser de utilidad para el diagnóstico de PC en fases iniciales. La presencia de un Signal Intensity Ratio (SIR: realce/sin realce) inferior a 1.7 en la fase arterial y/o un retraso en el pico de realce tras la administración de contraste tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 83% para el diagnóstico de PC temprana⁵³, que es superior al 50% obtenido por el simple análisis de las alteraciones morfológicas (*Figura 10*)

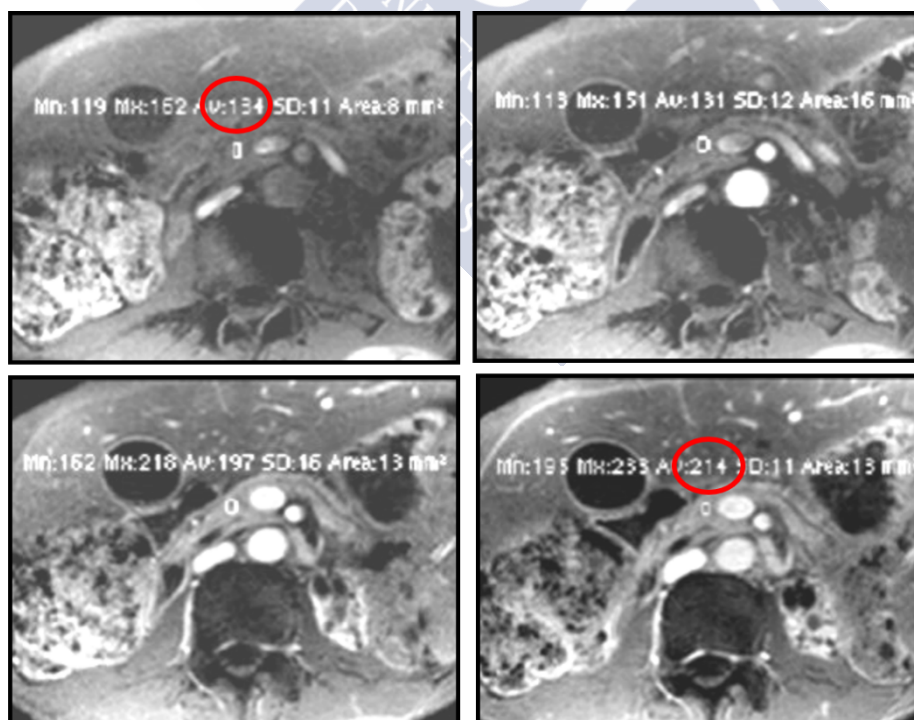


Figura 10. Estudio mediante Resonancia Magnética con Gadolinio en paciente con sospecha de pancreatitis crónica. Este estudio muestra un Signal Intensity ratio de 1.59 (<1.7), por tanto, sugestivo de la enfermedad

- *ColangioPancreato Resonancia Magnética (CPRM)*

La CPRM fue inicialmente descrita en 1991, proporcionando una alternativa no invasiva a la tradicional CPRE. Con la CPRM el sistema biliopancreático 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 muy útil en advertir una dilatación del sistema ductal, pequeños defectos de replección (litiasis o material proteináceo), estenosis, irregularidades del Wirsung y de las colaterales. Más aún, los pseudoquistes y otras anomalías congénitas como el páncreas divisum pueden ser detectadas⁵⁴

- *CPRM estimulada con secretina (s-CPRM)*

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 retornando el calibre del conducto pancreático a la normalidad tras 10 minutos⁵⁵. Con la s-CPRM el sistema ductal se visualiza mejor en comparación con la tradicional CPRM, proporcionando imágenes comparables a la CPRE (*Figura 11*). Más aún, la función exocrina pancreática puede ser evaluada mediante la medida 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 PC (disminución del relleno duodenal y menor incremento en el calibre del del conducto pancreático) son comparables a los resultados de los test endoscópicos de función pancreática⁵⁶

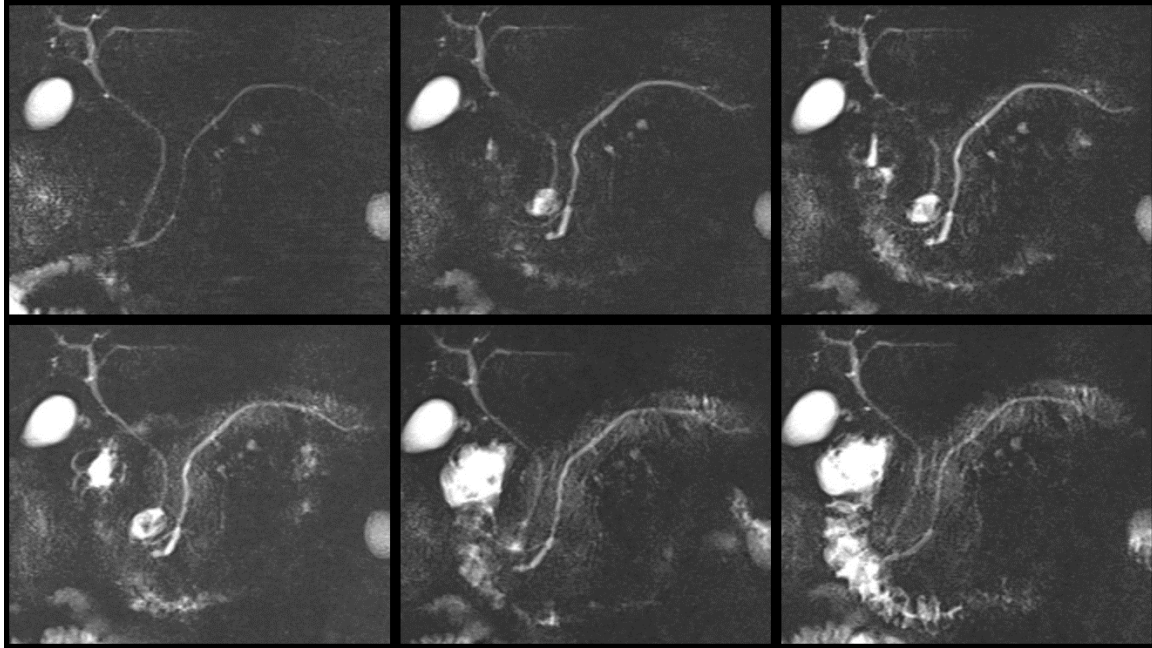


Figura 11. Estudio mediante Colangio-Pancreato-Resonancia Magnética estimulada con secretina, mostrando el comportamiento del conducto pancreático principal en una secuencia de 10 minutos entre la primera y la última imagen

Los principales parámetros que se pueden objetivar mediante RM y s-CPRM en una PC aparecen reflejados en la *Tabla 5*.

Tabla 5. Criterios morfológicos y dinámicos de la RM y s-CPRM para el diagnóstico de PC

<p>Criterios morfológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia del parénquima - Dilatación e irregularidad del conducto pancreático y colaterales - Calcificaciones - Pseudoquistes
<p>Criterios dinámicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de señal de intensidad en secuencias potenciadas T1 con supresión grasa. - Disminución realce tras gadolinio - Retraso en el realce tras administración de gadolinio - Cociente de Señal de Intensidad (SIR) < 1.7 - Disminución de dilatación del conducto pancreático tras administración de secretina iv - Disminución de la secreción pancreática tras administración de secretina iv.

1.3.3.- Test Endoscópico de Función Pancreática (ePFT)

Cuando nos encontramos en la práctica clínica habitual en el contexto de un paciente con sospecha diagnóstica de PC, pero en el que la ecoendoscopia y/o RM no presentan un número concluyente de criterios para realizar un diagnóstico con seguridad de la enfermedad, podemos recurrir a tratar de evidenciar una alteración en el funcionamiento del órgano mediante los test de función pancreática. Tal como se ha mencionado previamente, los test para la detección de Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) se dividen en directos e indirectos.

De todos los métodos empleados, se considera al test de secretina-colecistoquinina como el método más sensible y específico para la detección de IPE y su uso ha sido aconsejado en el diagnóstico de PC precoz⁵⁷. La sensibilidad y especificidad de este test para el diagnóstico de PC excede el 90%. El problema fundamental radica en la complejidad (requiere de la intubación duodenal mediante una sonda específica denominada tubo de Dreilling para recolectar todo el jugo pancreático) y duración del test, que ha hecho que su uso prácticamente quede relegado a estudios de investigación.

En la última década se han destinado múltiples esfuerzos en hacer viable el test “clásico” de secretina, sustituyendo el tubo de Dreilling por un gastroscopio convencional y limitando la evaluación a la medición de la concentración pico de bicarbonato tras estimulación de secretina, sin recolectar enzimas pancreáticas ni emplear colecistoquinina. En este sentido caben destacar los estudios de Conwell et al⁵⁸ que han sentado la base para el gran desarrollo que los ePFT han tenido en la última década.

Más novedosos aún 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. En este sentido cabe destacar varios trabajos: En el primero de ellos Albashir et al⁵⁹ evalúan el empleo de la EE y el test de función pancreática endoscópico asociado (eTFP-cuyo fundamento es similar al test clásico de secretina, considerando una concentración pico de bicarbonato < 80 mM como anormal) y su correlación con el grado de fibrosis determinado en especímenes quirúrgicos. Finalmente evidencian que tanto la EE por si sola como el eTFP presentan una buena

correlación con el grado de fibrosis determinado en las piezas quirúrgicas y que la combinación de ambas mejoraría la sensibilidad para detectar la fibrosis de forma precoz. De igual forma, Stevens et al⁶⁰ evalúan la concordancia entre la EE y el eTFP para determinar cambios mínimos de PC. Sobre 302 pacientes (252 con sospecha de PC con cambios mínimos) la EE y la eTFP alcanzaban una concordancia diagnóstica en el 76% de los casos, concluyéndose que ambas técnicas aportan datos morfológicos y funcionales que son complementarios para el diagnóstico de PC precoz.

Finalmente Gardner et al⁶¹, de forma prospectiva y en pacientes con sospecha de PC analizan la posibilidad de emplear de forma combinada la medición por EE de la distensibilidad del conducto pancreático tras la administración de secretina intravenosa (como marcador precoz de PC) junto a otros datos morfológicos obtenidos mediante a la EE y asociado a la medición de la secreción de bicarbonato duodenal (eTFP), todo ello durante el mismo procedimiento, estudiando la correlación entre la distensibilidad del conducto (realizando mediciones periódicas del mismo tras la inyección de secretina) y la medición del bicarbonato duodenal en el diagnóstico de PC. En este trabajo, además de demostrarse la seguridad y factibilidad de este procedimiento combinado se advierte una correlación entre la distensibilidad del conducto pancreático y la concentración del bicarbonato duodenal (menor distensibilidad del conducto menor secreción de bicarbonato) (*Figura 12*)

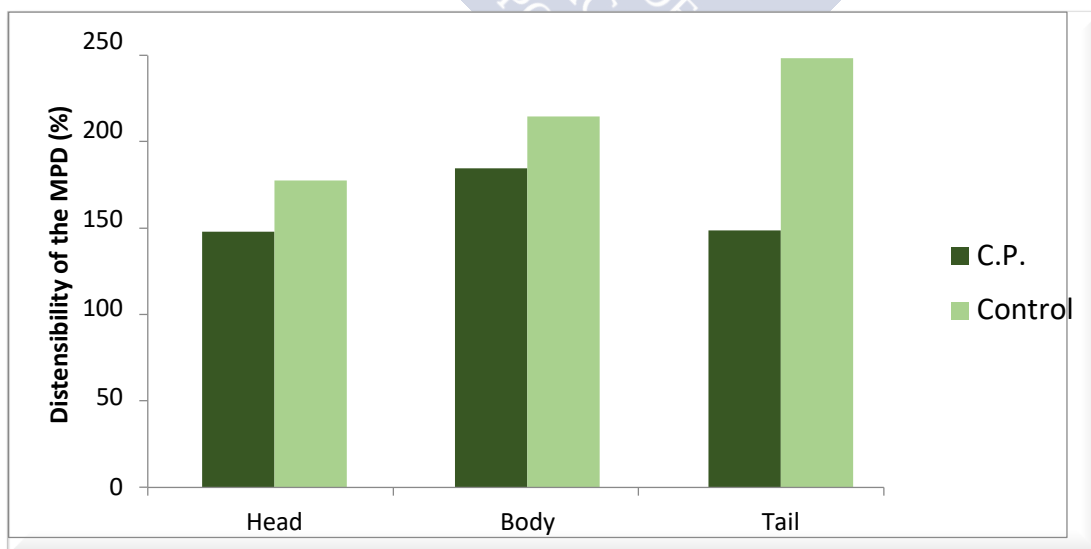


Figura 12. Gráfica sobre el estudio de Gardner et al⁶¹, que muestra una diferencia en la distensibilidad del conducto pancreático principal entre sanos y pacientes con pancreatitis crónica.

Recientemente, nuestro grupo ha diseñado, protocolizado e introducido en la práctica clínica diaria un ePFT que incorpora todos estos conceptos. En una exploración de 50 minutos de duración evaluamos las alteraciones morfológicas por EE en modo B-convencional, la detección de fibrosis mediante elastografía por EE y tras administración de secretina endovenosa, la distensibilidad del conducto pancreático y finalmente la concentración pico de bicarbonato en muestras tomadas a diferentes intervalos de tiempo⁶² (Figura 13). Este protocolo, al que denominamos evaluación multimodal del paciente con sospecha de PC precoz, constituye una herramienta muy eficaz para el diagnóstico de PC temprana (aquellos pacientes con hallazgos dudosos en la EE y la CPRM) evidenciando asimismo una buena correlación entre el grado de fibrosis estimado por la elastografía y las concentraciones pico de bicarbonato (Figura 14).

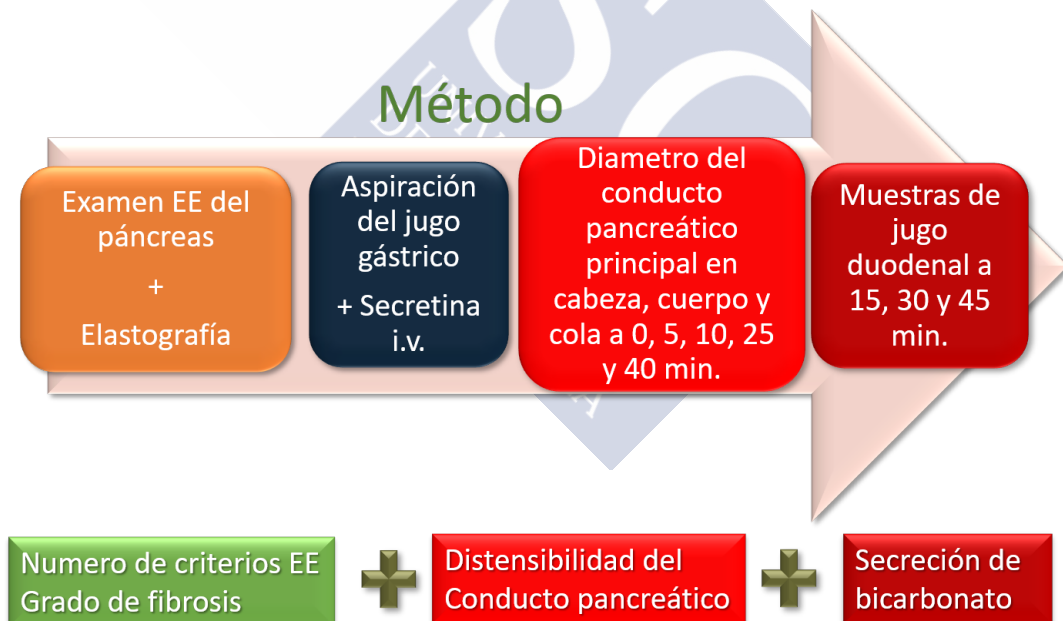


Figura 13. Gráfica de la metodología del estudio multimodal guiado por ecoendoscopia para el estudio de pacientes con sospecha de pancreatitis crónica

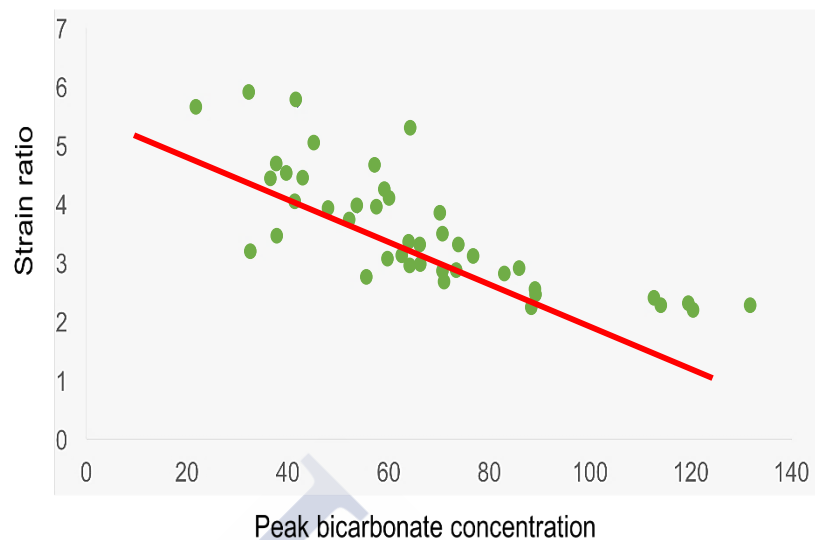


Figura 14. Gráfica de correlación entre el pico de concentración de bicarbonato y el coeficiente de elasticidad medido por elastografía guiada por ecoendoscopia en pacientes con pancreatitis crónica.
 Datos propios no publicados

1.4. Prevalencia de Pancreatitis Crónica en sujetos con Dispepsia

Como se ha mencionado con anterioridad, el especialista que aborda el complejo problema del diagnóstico de PC sólo suele considerar la enfermedad ante el clásico escenario del sujeto bebedor y fumador crónico que aparece en la consulta aquejando dolor epigástrico y con datos de malnutrición y esteatorrea, o bien aquel sujeto bebedor con episodios recurrentes de pancreatitis aguda. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que este escenario no es ni mucho menos el más habitual en la presentación de la PC y, sobre todo, que únicamente diagnosticaríamos casos avanzados de la enfermedad, habitualmente con calcificaciones y alteraciones ductales.

El diagnóstico de PC en fase temprana requiere, sin duda, un alto índice de sospecha clínica y el médico debe considerar otros escenarios que también se han demostrado propicios para el diagnóstico de la enfermedad. En este punto destacan los pacientes con diarrea crónica, los diabéticos, y, el objeto de nuestro trabajo, la dispepsia con predominio del dolor.

De hecho, se ha investigado la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en el contexto de pacientes con el diagnóstico de síndrome de intestino irritable (SII) con predominio de la diarrea que cumplían los criterios de Roma II para esta enfermedad. Leeds et al⁶³ evalúan la presencia de IPE en 314 pacientes con criterios de Roma II para SII predominio diarrea, mediante el empleo de un método indirecto de detección de IPE como es la elastasa fecal. De ellos, un 6.1% la padecían, y en la mayoría de los casos por una PC. Tanto es así, que incluso el tratamiento con enzimas pancreáticas en este subgrupo de pacientes mejoraba la sintomatología como el dolor abdominal. El segundo escenario propicio sería el diagnóstico de una diabetes mellitus (DM). Si bien es cierto que ésta, derivada de una insuficiencia pancreática endocrina, suele ser un signo tardío de la enfermedad, un reciente estudio de Ewald et al⁶⁴, pone de relevancia la presencia de la DM como aspecto clave de un diagnóstico “inadvertido” de una PC. En este trabajo se procede a reclasificar a 1868 pacientes (previamente catalogados en los dos años previos de DM tipo I y II), de acuerdo con la nueva clasificación de la American Diabetes Association (que incluye el tipo IIIc como aquella DM relacionada con enfermedades pancreáticas). Los autores objetivan que realmente 172 pacientes (el 9.2%) tenían una diabetes tipo IIIc, y de estos en 135 se alcanzó el diagnóstico de PC. Por todo ello, la presencia de una diabetes mellitus también ha de ser tenida en cuenta por el clínico a la hora de sospechar una enfermedad pancreática y en particular una PC

La dispepsia como escenario para el diagnóstico de PC

La dispepsia, habitualmente manifestada como predominio de dolor epigástrico (similar al síndrome de dolor epigástrico de la dispepsia funcional), sin relación con la ingesta y que puede llegar a interrumpir el sueño, también podría ser un escenario propicio para el diagnóstico de la PC. La presencia de esta sintomatología, en el contexto de un paciente con hábitos tóxicos (alcohol, y tan importante como éste el tabaco), con antecedente de pancreatitis aguda, historia familiar de enfermedades pancreáticas o historia personal de enfermedad autoinmune y alteraciones metabólicas, debe hacernos sospechar la presencia de la enfermedad.

Son varios los trabajos que han intentado demostrar, de diferentes formas y con distintos métodos la presencia de una PC o de su consecuencia principal, la IPE, en sujetos aquejados de dispepsia. Los trabajos que tratan de evaluar la función exocrina pancreática en sujetos con dispepsia son estudios muy antiguos y utilizan fundamentalmente un método directo como es

el test de Lundh (similar al test clásico de secretina) para detectar la presencia de IPE en distintos tipos de dispepsia⁶⁵⁻⁶⁷. Los resultados aparecen reflejados en la *Figura 15*.

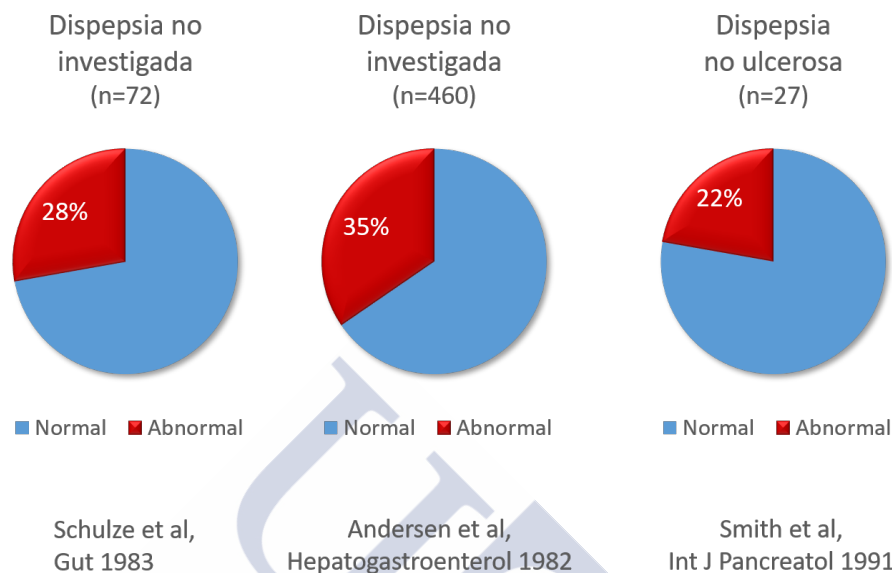


Figura 15. Evaluación de función pancreática mediante test de Lundh en sujetos con dispepsia

El segundo grupo de trabajos emplean métodos de imagen, habitualmente la ecoendoscopia, para diagnosticar PC en sujetos con dispepsia. En este punto habría que destacar el trabajo de Lee et al⁶⁸, que evalúa a 200 pacientes con dispepsia a los que le realizan el mismo día una ecografía abdominal, una endoscopia digestiva alta y finalmente una EE. De los 200 pacientes, un 3% finalmente quedaban diagnosticados tras los estudios realizados de PC. De igual forma Sahai et al⁶⁹ estudia un grupo de pacientes con 5 tipos distintos de dispepsia e incluye un grupo control constituido por sujetos sin dispepsia ni sospecha de patología pancreática, a los cuales les realiza una ecoendoscopia radial buscando criterios endosonográficos de PC. Los resultados de este trabajo ponen en evidencia que los sujetos con dispepsia presentan un mayor número de criterios endosonográficos de PC comparados con el grupo control. En el análisis multivariante los únicos factores que se asociaban con una mayor probabilidad de tener criterios endosonográficos mayores concordantes con una PC eran los sujetos con dispepsia y aquellos en los que el médico sospechaba la posibilidad de enfermedad pancreática.

1.5.- Historia natural de la Pancreatitis Crónica: Seguimiento a largo plazo de los pacientes con Pancreatitis Crónica precoz o cambios mínimos de Pancreatitis Crónica

La importancia de un diagnóstico precoz

Como se ha mencionado previamente el diagnóstico de la PC en la práctica clínica sigue siendo un reto. La ausencia de un diagnóstico histológico en la mayoría de los casos, la baja sensibilidad diagnóstica de los métodos por imagen convencionales y la escasa sospecha clínica del médico alejado del escenario típico del paciente bebedor excesivo con dolor abdominal grave, nos conducen a que en la mayoría de los casos el diagnóstico de la enfermedad requiera la constatación evidente de alteraciones morfológicas y funcionales pancreáticas que se desarrollan con el tiempo. Consecuencia evidente de esto es el hecho de que en la mayoría de los casos la PC se diagnostique en estadios avanzados, con presencia de calcificaciones e insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, dirigiéndose los esfuerzos en esta fase hacia el tratamiento sintomático fundamentalmente.

Realizar un diagnóstico de PC en fase precoz o inicial es importante por varias razones. En primer lugar, establecer un diagnóstico concreto proporciona respuestas al paciente acerca de la naturaleza de los síntomas que está experimentando. Segundo, excluye o minimiza la necesidad de realizar posteriores estudios diagnósticos, muchos de ellos de corte invasiva. Tercero, existe una importancia pronóstica ligada a la historia natural de la enfermedad. Cuarto, existen implicaciones terapéuticas claras, tanto en el tratamiento de los síntomas como en tratar de limitar la progresión de la enfermedad. Quinto, desencadena mensajes claros hacia el paciente sobre la absoluta necesidad de evitar el consumo de alcohol y el tabaco.

Muchos esfuerzos se han puesto en tratar de diagnosticar la enfermedad en un estadio precoz o inicial, existiendo siempre una gran cantidad de problemas para definir lo que realmente es una PC en estadio precoz o inicial. Las primeras clasificaciones diagnósticas, dados los graves problemas para identificar cambios mínimos morfológicos de PC, evitaban incluir el término “precoz” sustituyéndole por “posible” o “probable” PC⁷⁰⁻⁷² para casos con una alta probabilidad de PC pero que no cumplieran los criterios de imagen de una PC “definitiva”. La American Pancreatic Association (APA) Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis⁷³ recomienda que

pacientes en estadios “precoces” o “iniciales” no sean clasificados como PC hasta que aparezcan en el transcurso de la enfermedad características diagnósticas definitivas. La Japan Pancreas Society fue la primera en proporcionar criterios diagnósticos para la PC precoz. A los términos “PC definitiva” y “PC probable” se sumó el de “PC precoz”. Los criterios diagnósticos iniciales del 2009⁷⁴ fueron posteriormente actualizados en una nueva clasificación que incluía métodos morfológicos de imagen, fundamentalmente a expensas de la EE, y criterios funcionales⁷⁵ (Tabla 6)

¿Puede la ecoendoscopia diagnosticar PC precoz?

La EE está considerada como el método más sensible para diagnosticar una PC precoz⁷⁶, a pesar de que el número y tipo de criterios necesarios para el diagnóstico continúa siendo un tema de debate⁷⁷. La EE proporciona medidas cuantitativas útiles para estadificar la gravedad de los cambios estructurales, calcificaciones y fibrosis, especialmente cuando se asocia a la elastografía⁷⁸. No obstante, muchos de los cambios precoces atribuidos a la PC visualizados en la EE podrían observarse en otra serie de condiciones asociadas a la fibrosis y atrofia, como podrían ser la edad⁷⁹, una diabetes de larga duración o el abuso de alcohol y tabaco. En un estudio prospectivo de una serie grande de pacientes consecutivos que no presentaban signos o síntomas de PC se evaluó y cuantificó por EE el número de criterios endosonográficos para la enfermedad⁸⁰. Cuatrocientos ochenta y nueve pacientes se incluyeron en el protocolo del estudio y 82 de ellos (16.8%) tenían al menos 1 criterio por EE de PC. De estos 82 pacientes, 18 (3.7%) tenían tres o más criterios endosonográficos. El consumo de alcohol y de tabaco se asociaban de forma significativa al hecho de tener 3 o más criterios. Los autores terminan concluyendo que las anomalías encontradas por EE en esta cohorte de pacientes podrían representar un marcador morfológico o de inflamación subclínica pancreática, destacando la importancia de futuros estudios que mejoren la capacidad de la EE de detectar estos “mínimos cambios” y que incluyan periodos largos de seguimiento que corroboren la importancia de estos hallazgos. En contraste a este trabajo, muchos autores consideran que es posible establecer un diagnóstico de PC precoz basándose en criterios ecoendoscópicos en manos de endoscopistas expertos⁸¹. En lo que se ponen todos de acuerdo es en la necesidad de estudios prospectivos con periodos de seguimiento a largo plazo que determinen la eficacia real de la EE en diagnosticar la PC precoz.

Tabla 6. Diagnóstico de PC precoz según las guías clínicas japonesas de 2015 EE=Ecoendoscopia, CPRE=ColangioPancreatografía Retrógada Endoscópica

<p>A. Variables clínicas/funcionales</p> <ol style="list-style-type: none">1) Dolor abdominal epigástrico recidivante (2 o más episodios)2) Niveles enzimáticos alterados en suero/orina3) Función exocrina alterada4) Ingesta continuada de alcohol (>80 gr/día) <p>B. Hallazgos en imagen de pancreatitis crónica precoz (a ó b)</p> <ol style="list-style-type: none">a) Más de 2 de los siguientes 7 criterios de EE incluyendo al menos 1 de (1-4)<ol style="list-style-type: none">1. Lobularidad en panal de abeja2. Lobularidad sin panal de abeja3. Focos hiperecogénicos sin sombra4. Bandas hiperecogénicas5. Quistes6. Colaterales visibles7. Pared hiperecogénica del conducto pancreático principalb) Dilatación e irregularidad de más de tres colaterales en la CPRE





2.- HIPÓTESIS





2.- Hipótesis

- a) La PC es una enfermedad infradiagnosticada que puede estar presente en pacientes que sufren de síntomas digestivos sugestivos de Síndrome de Dolor Epigástrico (SDE)⁸²
- b) Los cambios morfológicos compatibles con PC evidenciados en la valoración por imagen inicial, son consistentes a lo largo del tiempo, lo cual apoyaría el diagnóstico de la enfermedad





3.- OBJETIVOS





3.- Objetivos

- a) Evaluar la frecuencia de los cambios morfológicos y funcionales de PC en pacientes con SDE
- b) Analizar los factores de riesgo asociados a estos cambios morfofuncionales pancreáticos en esta población de pacientes.
- c) Evaluar la consistencia de los cambios morfológicos inicialmente detectados por ecoendoscopia mediante un seguimiento a largo plazo de pacientes con cambios mínimos de PC ó PC precoz





4.-MATERIAL Y MÉTODOS



4.- Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, transversal de la frecuencia de cambios de PC en pacientes con síntomas sugestivos de SDE. Posteriormente se planteó un estudio longitudinal de seguimiento de aquellos pacientes con sintomatología compatible con SDE que habían presentado criterios por EE de PC “precoz” o “cambios mínimos”. El estudio se realizó en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Santiago de Compostela.

4.2. Población de estudio

Pacientes de 18 años o más remitidos desde Atención Primaria a nuestro servicio con dolor epigástrico sugestivo de SDE se consideraron para el estudio. El dolor epigástrico se graduó de 0 a 3 en función de su intensidad (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave), requiriéndose para su inclusión que este sea al menos moderado y grave, de 3 meses al menos de duración y empezando al menos seis meses antes de ser remitido a nuestras consultas⁸²

Síntomas predominantes de enfermedad por reflujo (pirosis), dolor tipo biliar, síndrome de distress postprandial, trastornos de la motilidad gastrointestinal o SII, se consideraron como criterios de exclusión. Además, se excluyeron aquellos pacientes que tenían un diagnóstico previo de enfermedad pancreática o enfermedad inflamatoria crónica digestiva o de etiología autoinmune (p. ej: ulcera péptica, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o cualquier enfermedad hepática o biliar) que explicase los síntomas. Una cirugía pancreática o gastrointestinal previa que dificultase el estudio de la glándula pancreática por EE, así como cualquier proceso maligno considerado no curado, embarazo y lactancia, son también considerados como criterios de exclusión. Una historia de abuso de alcohol (>80 gr etanol/día), debido al riesgo de desarrollar PC, también se consideró criterio de exclusión. Finalmente, los pacientes se excluyeron si no aceptaban participar en el estudio o no eran capaces de entender el trabajo o cumplir con las visitas programadas.

4.3. Métodos

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión fueron invitadas a participar en el estudio. Se realizó una entrevista completa y evaluación clínica y se registraron datos demográficos, de estilos de vida (incluidos tabaco y alcohol), síntomas, comorbilidades, examen físico, hemograma y parámetros séricos.

Hábito tabáquico fue definido como un consumo de >100 cigarrillos durante su vida; el número de cigarrillos por día y la duración del hábito también se registraron. Los fumadores se clasificaron como actuales (aquellos que fuman a diario o algunos días) o exfumadores (aquellos que no fumaban en absoluto en el momento de la inclusión). Se evaluó el historial de consumo de alcohol a lo largo de su vida (cantidad y patrón); los pacientes se clasificaron como no bebedores cuando consumían menos de 10 gr/día de alcohol.

Los pacientes fueron sometidos a una exploración del tracto gastrointestinal alto y órganos vecinos (incluyendo páncreas y vía biliar) mediante el uso de un ecoendoscopio radial como se detalla a continuación. El número y tipo de criterios por EE fueron registrados, y el diagnóstico de PC confirmado ante la presencia de 5 o más criterios endosonográficos^{32,83}. Por el contrario, la enfermedad fue excluida si menos de tres criterios endosonográficos estaban presentes. A los pacientes que presentaron 3 ó 4 criterios EE se les realizó una CPRM estimulada con secretina (s-CPRM) y una RM realizada con gadolinio, así como un test endoscópico de función pancreática (ePTF) tras la estimulación con secretina para confirmar el diagnóstico, tal como se explica a continuación⁸⁴⁻⁸⁶.

- *Endoscopia digestiva alta y ecoendoscopia*

La endoscopia digestiva alta y la EE se realizaron en un único procedimiento empleando el ecoendoscopio radial de 360 grados (EG 3630 UR; Pentax Europe GmbH, Hamburg, Germany) (Figura 16), acoplado al ecógrafo HI VISION 900 (Hitachi Medical System Europe, Zug, Switzerland) (Figura 17). Todos los procedimientos fueron realizados por dos expertos ecoendoscopistas (J.L.N, J.I.G), que concordaban en los hallazgos endoscópicos y de la EE, incluyendo el número de criterios por EE para PC. Las siguientes lesiones gastrointestinales se consideraron responsables de los síntomas del

paciente si estaban presentes: esofagitis, úlcera péptica gástrica y duodenal, gastropatía/duodenopatía erosiva y enfermedad maligna gastrointestinal. Una vez finalizada la evaluación endoscópica del tracto gastrointestinal, se realizó un examen completo del páncreas. Los criterios parenquimatosos se evaluaron desde el cuerpo del páncreas con la finalidad de evitar las interferencias del patrón heterogéneo del páncreas ventral. Se estudiaron los diferentes criterios ecoendoscópicos aceptados: 5 criterios ductales (dilatación del conducto pancreático principal – CPP – irregularidad del CPP, pared hiperecogénica del CPP, litiasis intraductal y colaterales visibles) y 5 criterios parenquimatosos (quistes, lobularidad, calcificaciones fuera del CPP, bandas y focos hiperecogénicos). Se completa el procedimiento con una evaluación de toda el área abdominal que incluye la vesícula biliar y vía biliar principal, el lóbulo hepático izquierdo, vasos principales y nódulos linfáticos. Se recogieron imágenes de los hallazgos anormales y las exploraciones fueron grabadas para reevaluación en caso de desacuerdo entre los dos ecoendoscopistas. En ese caso, se obtuvo la opinión adicional de un tercer experto endoscopista (JEDM), que era ciego para los datos del estudio y la información clínica del paciente.



Figura 16. Ecoendoscopio radial (EG 3630 UR; Pentax Europe GmbH, Hamburg, Germany).



Figura 17. Ecógrafo HI VISION 900 (Hitachi Medical System Europe, Zug, Switzerland)

- *Secretina-CPRM y RM abdominal*

La CPRM estimulada con secretina y la RM realizada con gadolinio se realizaron en aquellos pacientes con 3 o 4 criterios EE para PC de una a 4 semanas tras la realización del examen por EE (Magnetom Symphony; Siemens, Erlangen, Germany) (Figura 19). Un bolo intravenoso de secretina (Secrelux, Sanochemia, Germany) a la dosis de 1U/Kg de peso corporal fue empleada en la s-CPRM, y la adquisición de la sección óptima se realizó a intervalos de 30 segundos durante 10 minutos. El diámetro basal y máximo del CPP, la visualización de las colaterales, irregularidades ductales y estrechamientos, defectos de replección endoluminales, quistes y variantes anatómicas de la normalidad

fueron evaluadas. El relleno duodenal fue graduado a partir de la última imagen del estudio dinámico y la función exocrina se consideró reducida si el volumen de relleno duodenal no alcanzaba la rodilla duodenal inferior⁸⁴⁻⁸⁶. La RM dinámica se realizó antes y después del realce con gadolinio en las fases arterial, venosa y retardada (15,60 y 180 seg), empleando las secuencias con supresión grasa en apnea axiales, ponderadas en T1. Se sugiere el diagnóstico de PC si al menos dos o más de los siguientes hallazgos estaban presentes: a) cambios ductales de PC tras la administración de secretina según la clasificación de Cambridge⁸⁷, b) bajo índice de señal de intensidad páncreas/bazo en T1 sin realce, c) disminución de la secreción pancreática, d) pico de realce del gadolinio en fase tardía y e) Ratio de señal de intensidad glandular tras administración de gadolinio (realzado/sin realce) inferior a 1.7⁸⁴⁻⁸⁶. Un único radiólogo experto ciego para los resultados de la EE, pero conociendo la indicación del examen por RM, evaluó los hallazgos de la RM y la s-CPRM.

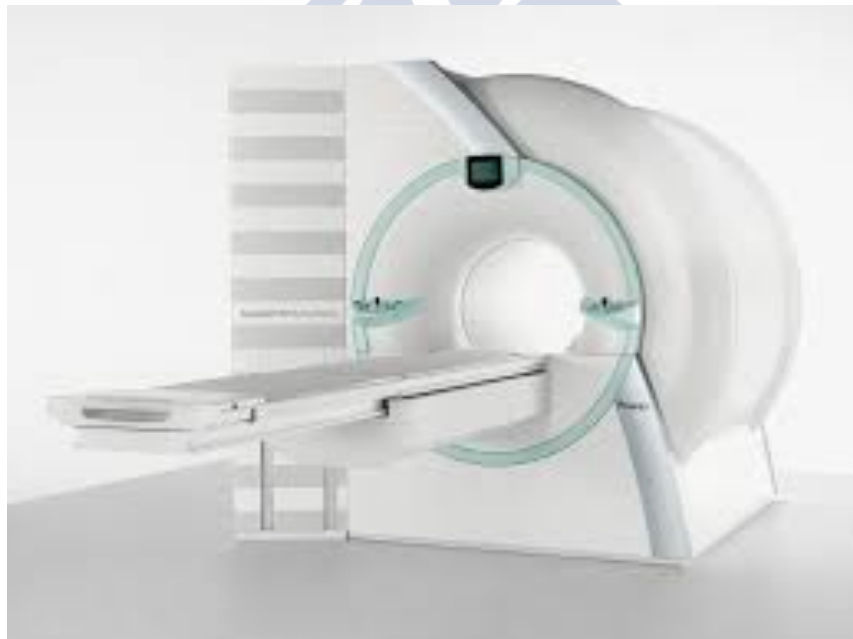


Figura 18. Equipo de Resonancia, Magnetom Symphony; Siemens, Erlangen, Germany

- *Test endoscópico de función pancreática*

El test endoscópico de función pancreática (ePFT) se realizó de una a cuatro semanas tras la EE tal como se ha descrito previamente⁶⁰. De forma resumida, tras aspiración del jugo gástrico, se avanza con el ecoendoscopio hasta segunda porción duodenal. Se inyecta en bolo secretina iv (Secrelux, Sanochemia, Germany) a una dosis de 1U/Kg de peso corporal, y el jugo pancreático se aspira a los 15,30 y 45 min. Los tubos que contienen este jugo pancreático son inmediatamente cerrados, mantenidos en hielo, y la concentración de bicarbonato cuantificada. Una concentración pico ≥ 80 mEq/L es considerada como normal⁶⁰

4.4. Seguimiento a largo plazo de pacientes con diagnóstico de PC precoz

Realizamos un estudio longitudinal de seguimiento en aquellos pacientes en los que en la evaluación inicial se advertían cambios de PC precoz o cambios mínimos por EE (3-4 criterios endosonográficos). Nuestro objetivo se centró en evaluar las características morfológicas por EE de ese grupo de pacientes tras un periodo largo de seguimiento, incidiendo en si existía o no progresión morfológica por EE de la enfermedad. También valoramos al final del periodo de estudio las variables clínicas, como la presencia de sintomatología y sobre todo la aparición de complicaciones y necesidad de intervenciones. Incluimos en el trabajo aquellos pacientes que presentan al menos un periodo de seguimiento superior a los 7 años y tenían una EE realizada en el último año. Los datos se obtienen mediante las revisiones programadas de pacientes con PC en nuestro servicio que suelen tener lugar con una cadencia anual si no hay complicaciones.

Tamaño muestral y análisis de datos

La frecuencia esperada de PC en pacientes con síntomas compatibles con un SDE se basa en un estudio previo que evaluaba la presencia de enfermedad pancreática en sujetos con dispepsia persistente y dispepsia inespecífica⁶⁹. En base a una frecuencia esperada de PC del 15%, un tamaño muestral de 196 pacientes se necesitaba para estimar la frecuencia de PC con una precisión absoluta del 5% y un intervalo de confianza del 95 %.

Un número total de 206 pacientes debería incluirse para corregir una eventual pérdida del 5% de sujetos. Los datos se muestran como media y desviación standard, porcentajes, mediana y rango, y odds ratio con un intervalo de confianza del 95%, según se considere apropiado. La comparación entre pacientes con y sin hallazgos de PC se realizó empleando el test de t-student o el test de Mann-Whitney para datos cuantitativos, y el test de Pearson X^2 o el test exacto de Fisher para datos cualitativos. Un valor de p de 0.05 o menor fue considerado estadísticamente significativo. Las variables iniciales que pudiesen estar asociadas con los hallazgos de PC como el género (categórica-dicotómica), edad (cuantitativa-continua), consumo de alcohol (categórica-dicotómica) y tabaco (categórica-dicotómica), la diabetes mellitus tipo II, (categórica-dicotómica) la astenia (categórica-dicotómica), anorexia (categórica-dicotómica), pérdida de peso (categórica-dicotómica), dolor postprandial (categórica-dicotómica), dolor nocturno (categórica-dicotómica) y falta de respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (categórica-dicotómica) fueron estudiados y empleados para realizar un análisis de regresión logística. La combinación del género y consumo de tabaco, género y consumo de alcohol y consumo de alcohol y tabaco también fueron evaluados en el modelo completo por su especial relevancia clínica. Todos los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa Stata 13 (Stata Corp LP, Texas).

4.6. Aspectos éticos

El trabajo ha sido llevado a cabo de acuerdo con las guías de Good Clinical Practice y la Declaración de Helsinki de 1975. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado para la participación en el estudio. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Galicia (Ref. 2011/281).

4.7. Conflicto de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés con el trabajo que se presenta



5.- RESULTADOS





5.- Resultados

Un total de 213 pacientes consecutivos (edad media 46.4 ± 13.8 años, rango 18–84 años, 140 mujeres) fueron elegidos para su inclusión en el estudio. Los datos demográficos, hábitos tóxicos y aspectos clínicos de la población a estudio aparecen recogidos en la *Tabla 7 y 8*. Veinticuatro pacientes (11.2%) tenían lesiones mucosas gastrointestinales que explicaban los síntomas (*Tabla 9*). Ninguno de estos pacientes tenía más de 2 criterios de EE para PC (*Figura 19*). La endoscopia digestiva alta fue normal en los 189 pacientes restantes (88.8%). Otros hallazgos relevantes con influencia en el manejo del paciente fueron la colédocolitiasis (n=4) y el tumor neuroendocrino pancreático (n=1). Los 4 pacientes con colédocolitiasis fueron sometidos a una CPRE con extracción del/los cálculos descritos por la EE mientras que el tumor neuroendocrino, una vez verificada la ausencia de metástasis en pruebas de imagen, fue sometido a intervención quirúrgica. Previamente en este caso la lesión se evaluó de forma adecuada mediante un ecoendoscopio lineal mediante el uso de contrastes endovenosos y finalmente punción que confirmó el diagnóstico de tumor endocrino. En aquellos casos en los que la endoscopia digestiva alta evidenciaba patología mucosa gastrointestinal, éstas se manejaron de acuerdo a las pautas habituales de nuestra práctica clínica. Se muestran algunos ejemplos de los hallazgos obtenidos mediante la ecoendoscopia entre las *Figuras 20 y 25*.

La PC se confirmó por EE en 18 pacientes (8.4%) con 5 o más criterios ecoendoscópicos de la enfermedad. Treinta y cuatro pacientes (15.9%) tenían 3 o 4 criterios por EE para PC, y la RM y el ePFT pudo ser realizado de forma exitosa en todos ellos. La PC fue confirmada en 27 de ellos (12.7% del total) tanto por la RM/s-CPRM y la baja secreción de bicarbonato en jugo pancreático en el test de función pancreática. En total, 45 pacientes (21.1%) tenían cambios morfológicos y funcionales concordantes con PC (*Tabla 9 y Fig. 19*). Ningunos de estos 45 casos tenían alteraciones mucosas gastrointestinales que explicasen los síntomas. Los pacientes con cambios morfológicos y funcionales de PC eran con más frecuencia hombres, fumadores actuales y bebedores activos (*Tabla 7*). Las diferentes características clínicas de los pacientes se muestran con detalle en las *Tablas 7 y 8*. El sexo masculino, la edad, el alcohol, tabaco y la combinación de consumo de tabaco y alcohol y el género masculino con alcohol o consumo de tabaco se asociaron con la presencia de hallazgos concordantes con PC en el análisis univariante

(Tabla 10). En el análisis multivariante, el sexo masculino (OR 2.80; 95% CI 1.30–6.07), y la combinación de consumo de tabaco y alcohol (OR 7.71; 95% CI 2.33–25.59) se asociaron de forma independiente y significativa con el diagnóstico de PC (Tabla 10).

Tabla 7. Datos demográficos pacientes con dolor tipo síndrome de dolor epigástrico. La muestra total y los pacientes con y sin hallazgos morfológicos y funcionales de PC se muestran († T test the student; ‡ Pearson χ^2 test; ¥ Mann-Whitney U test; §Fisher exact test; IBP: Inhibidores bomba protones).

Características	Todos pacientes (n=213)	Pancreatitis crónica (n=45)	No pancreatitis crónica (n=168)	P
Edad†	46.40 ± 13.82	44.22 ± 15.04	46.99 ± 13.46	0.23
Sexo femenino, n (%)‡	140 (65.73%)	18 (40%)	122 (72.62%)	0.00
Consumo alcohol, n (%) ‡*	37 (17.37%)	16 (35.56%)	21 (12.50%)	0.00
Media no. gr por/día¥	39.70 ± 23.25	45.33 ± 23.49	35.26 ± 22.70	0.20
Nunca bebedor‡	176 (82.63%)	29 (64.44%)	147 (87.50%)	0.00
Bebedor activo‡	33 (15.49%)	14 (31.11%)	19 (11.31%)	0.00
Ex-bebedor§	4 (1.88%)	2 (4.44%)	2 (1.19%)	0.20
10-20 gr por/día	16 (7.51%)	5 (11.11%)	11 (6.55%)	0.32
20-40 gr por/día	9 (4.23%)	4 (8.89%)	5 (2.98%)	0.10
40-60 gr por/día	3 (1.41%)	2 (4.44%)	1 (0.60%)	0.11
60-80 gr por/día	9 (4.23%)	5 (11.11%)	4 (2.38%)	0.02
Consumo tabaco, n %	56 (26.29%)	18 (40%)	38 (22.62%)	0.02
Cig/día media (rango)¥*	20 (10-20)	20 (15-20)	15 (10-20)	0.02
Nunca fumador ‡	157 (73.71%)	27 (60%)	130 (77.38%)	0.02
Fumador actual‡	39 (18.31%)	13 (28.89%)	26 (15.48%)	0.04
Ex-fumador§	17 (7.98%)	5 (11.11%)	12 (7.14%)	0.37
Diabetes tipo II, n % §	10 (4.72%)	1 (2.27%)	9 (5.36%)	0.69

Tabla 8. Aspectos clínicos de pacientes con dolor tipo síndrome de dolor epigástrico. La muestra total y los pacientes con y sin hallazgos morfológicos y funcionales de PC se muestran († T test the student; ‡ Pearson χ^2 test; ¥ Mann-Whitney U test; §Fisher exact test; IBP: Inhibidores bomba protones).

Características	Todos pacientes (n=213)	Pancreatitis crónica (n=45)	No pancreatitis crónica (n=168)	P
Tratamiento IBP	151 (70.89%)	31 (68.89%)	120 (71.43%)	0.74
Respuesta PPI, n % [§]	17 (7.98%)	4 (8.89%)	13 (7.74%)	0.76
No respuesta PPI, n % [§]	18 (8.45%)	4 (8.89%)	14 (8.33%)	0.55
Respuesta incompleta IBP, n % [§]	116 (54.45%)	23 (51.11%)	93 (55.35%)	0.61
Síntomas				
Anorexia, n % [§]	13 (6%)	5 (11.11%)	8 (4.76%)	0.33
Astenia, n % [§]	22 (10.33%)	7 (15.56%)	15 (8.93%)	0.27
Pérdida peso, n % [§]	28 (13.15%)	7 (14%)	21 (12.50)	0.70
Dolor abdominal				
Dolor nocturno, n % [§]	24 (11.27%)	4 (8.89%)	20 (11.90%)	0.79
Asociado a ingesta, n % ‡	70 (32.86%)	14 (31.11%)	56 (33.33%)	0.78
No asociado a ingesta, n % ‡	133 (62.44%)	29 (64.44%)	104 (61.90%)	0.76
Postcolecistectomía, n % [§]	9 (4.23%)	1 (2.22%)	8 (4.76%)	0.69
Historia familiar de enfermedades pancreáticas, n % [‡]	8 (3.76%)	4 (8.89%)	4 (2.38%)	0.06
Diabetes Tipo I [§]	4 (1.88%)	3 (6.67%)	1 (0.61%)	0.03
Pancreatitis aguda [§]	1 (0.47%)	1 (2.22%)	0(0%)	0.21
Cáncer de páncreas [§]	3 (1.41%)	0 (0%)	3 (1.79%)	1

Tabla 9. Diagnóstico final de los pacientes con síntomas compatibles con SDE.

Diagnóstico final	Número total pacientes (%)
Dispepsia funcional	139 (65.2)
Pancreatitis crónica	45 (21.1)
Úlcera duodenal	10 (4.7)
Úlcera gástrica	5 (2.3)
Gastropatía erosiva	4 (1.9)
Colédocolitiasis	4 (1.9)
Duodenitis erosiva	3 (1.4)
Esofagitis	2 (0.9)
Tumor endocrino pancreático	1 (0.5)

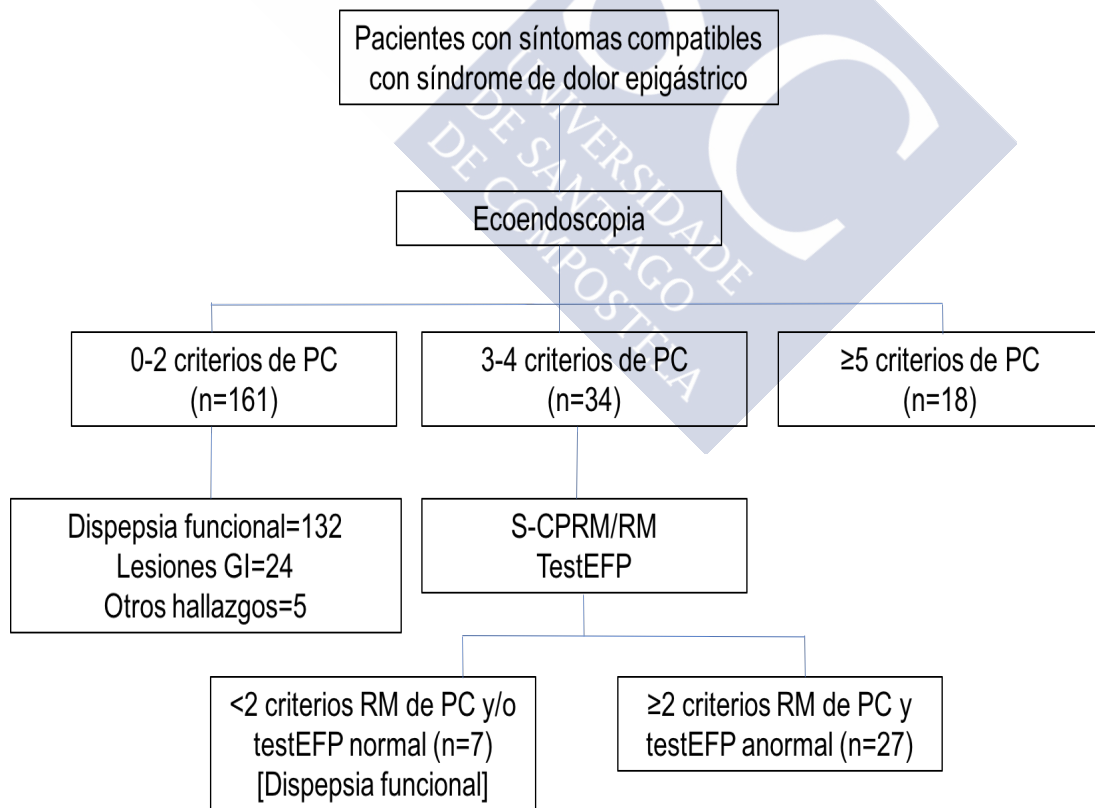


Figura 19. Flow chart de pacientes con síntomas compatibles con SDE.

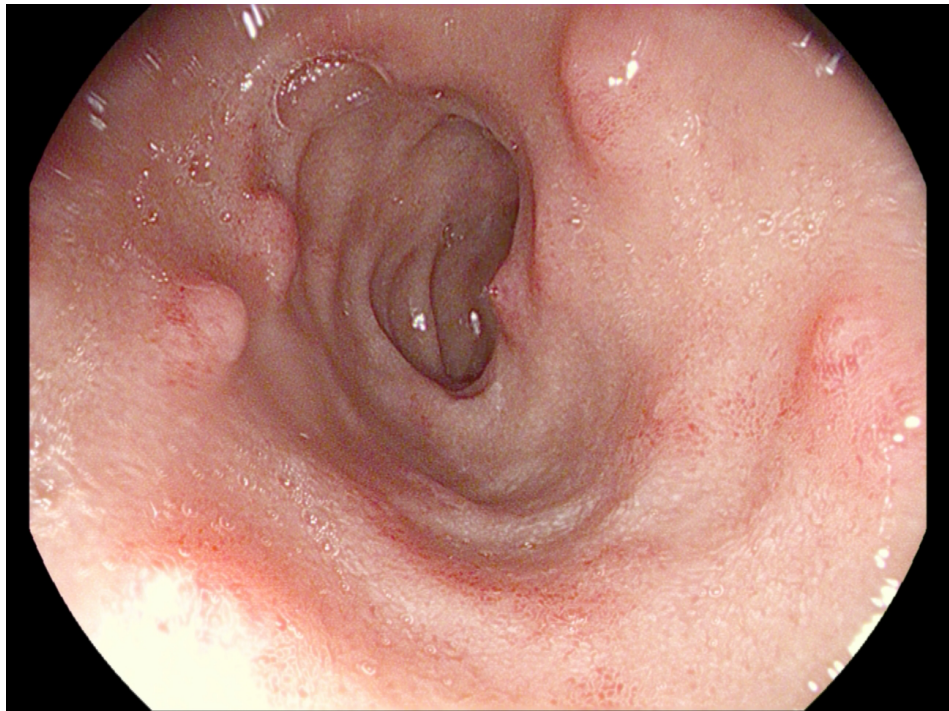


Figura 20. Hallazgos endoscópicos compatibles con una duodenitis erosiva

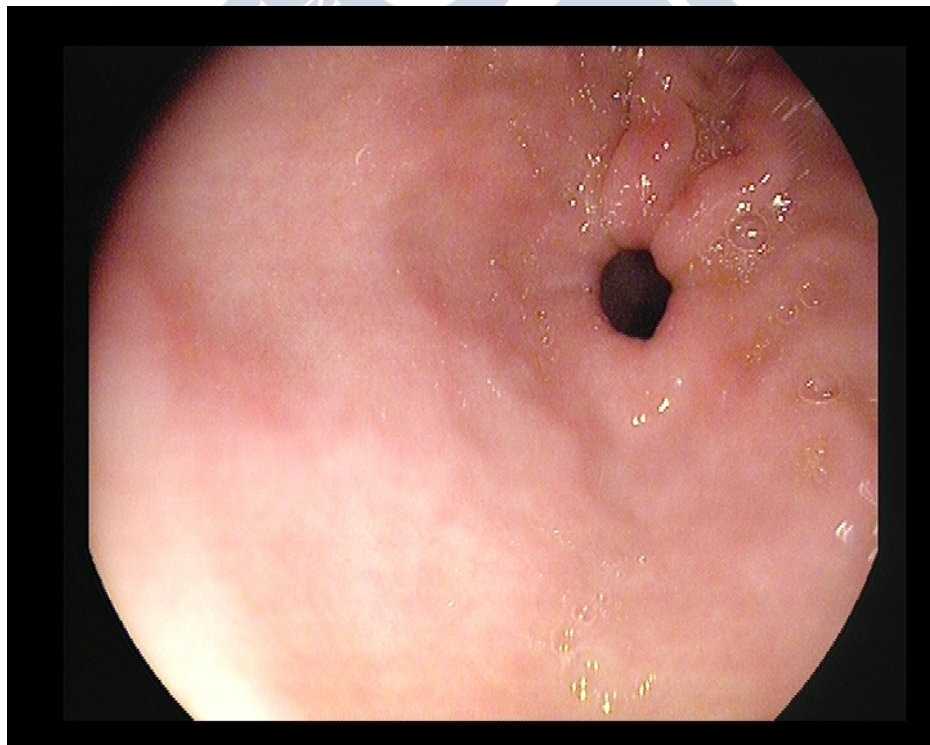


Figura 21. Hallazgos endoscópicos compatibles con una gastropatía erosiva antral

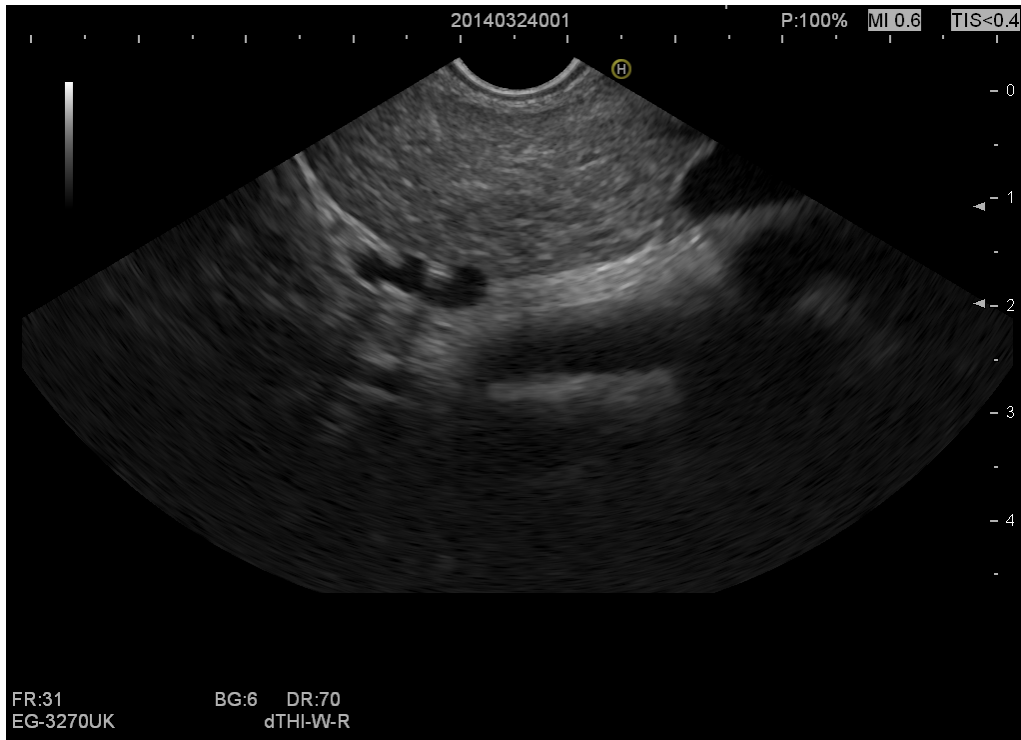


Figura 22. Hallazgos ecoendoscópicos en relación con pancreatitis crónica precoz, con 3 criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica

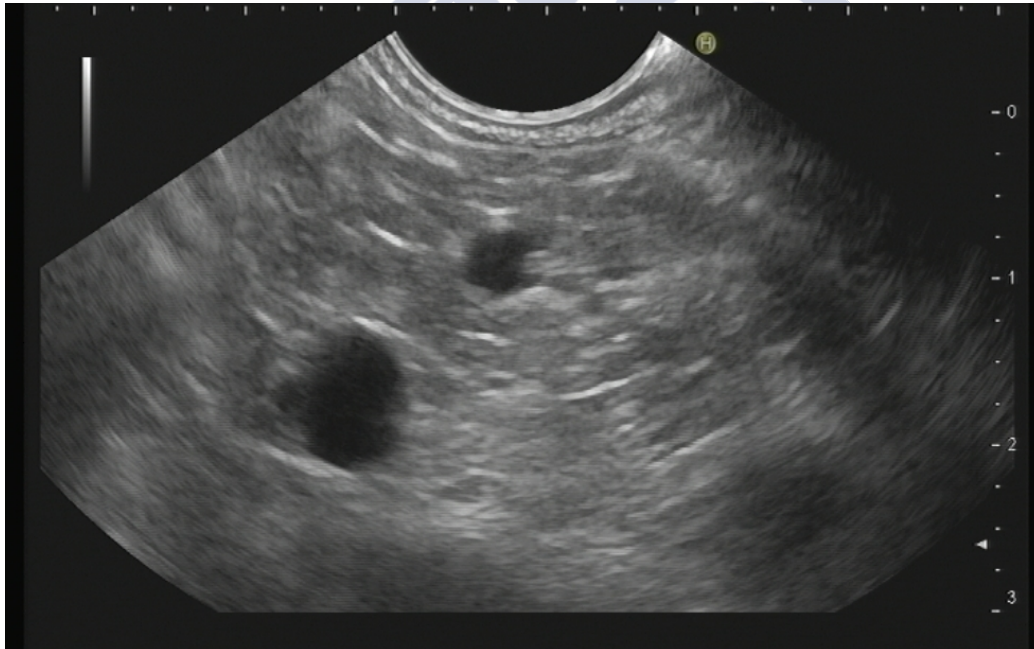


Figura 23. Hallazgos ecoendoscópicos en relación con pancreatitis crónica moderada, con 6 criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica

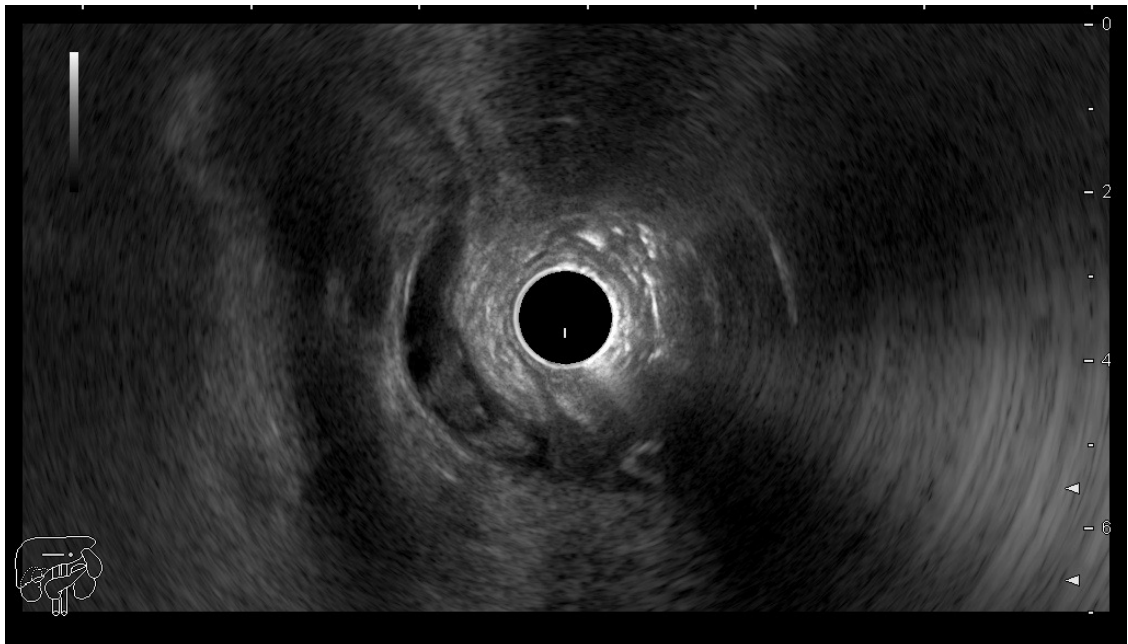


Figura 24. Hallazgos ecoendoscópicos en uno de los pacientes incluidos en el estudio en el que se identificó la presencia de contenido en el interior de la vía biliar principal en relación con coledocolitiasis

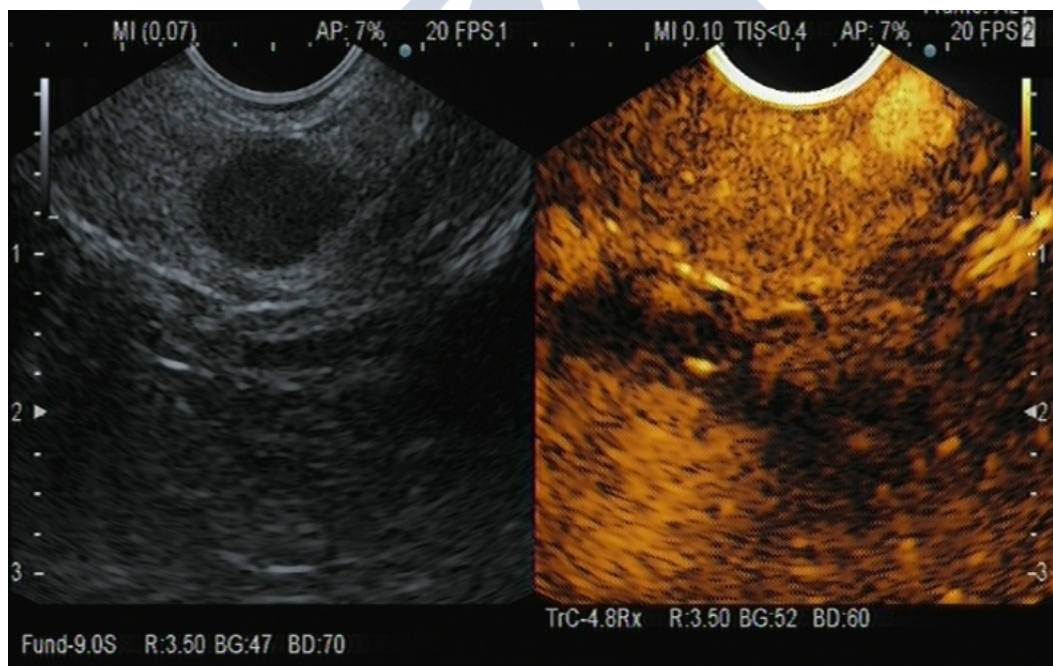


Figura 25. Hallazgos ecoendoscópicos en el paciente con el tumor neuroendocrino pancreático, en el que se completó el estudio mediante la administración de contraste endovenoso (Sonovue), mostrando el típico patrón de hipercaptación, lo que indica lesión hipervasculada como el tumor neuroendocrino.

Tabla 10. Análisis univariante y multivariante de los factores potencialmente asociados a la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales de pancreatitis crónica en pacientes con síntomas compatibles con SDE.

Variable	Estudio Univariante		Estudio multivariante	
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P value
Género				
Femenino	1.00			
Masculino	3.98 (2.00 - 7.90)	<0.001	2.80 (1.30 - 6.07)	0.009
Consumo de alcohol				
No	1.00			
Sí	3.86 (1.80-8.28)	0.001		
Edad	0.99 (0.96-1.00)	0.234	0.97 (0.94- 1.00)	0.053
Consumo de Tabaco				
No	1.00			
Sí	2.28 (1.13-4.58)	0.020		
Anorexia				
No	1.00			
Sí	1.49 (0.59-3.74)	0.397		
Astenia				
No	1.00			
Sí	1.87 (0.71-4.93)	0.200		
Pérdida de peso				
No	1.00			
Sí	1.03 (0.49-2.20)	0.930		
Dolor relacionado con ingesta				
No	1.00			
Sí	0.90 (0.44-1.83)	0.778		
Dolor no relacionado con ingesta				
No	1.00			
Sí	1.11 (0.56-2.21)	0.30		
Dolor nocturno				
No	1.00			
Sí	0.72 (0.23-2.23)	0.571		
Diabetes tipo II				
No	1.00			
Sí	0.41 (0.05-3.33)	0.405		
Género y alcohol				
Femenino y No alcohol	1.00			
Femenino y Alcohol	0.52 (0.06-4.36)	0.549		
Masculino y No alcohol	1.55 (0.72-3.32)	0.265		
Masculino y Alcohol	5.5 (2.40-12.57)	0.000		

Respuesta a IBP				
No	1.00			
Sí	1.16 (0.36-3.76)	0.800		
No respuesta a IBP				
No	1.00			
Sí	1.49 (0.50-4.42)	0.472		
Respuesta incompleta a IBP				
No	1.00			
Sí	0.82 (0.43- 1.59)	0.562		
Género y Tabaco				
Femenino y No Tabaco	1.00			
Femenino y Tabaco	0.72 (0.23-2.23)	0.571		
Masculino y No Tabaco	2.03 (0.95-4.35)	0.068		
Masculino y Tabaco	3.76 (1.69- 8.36)	0.001		
Alcohol y Tabaco				
No Alcohol y No Tabaco	1.00			
Alcohol y No Tabaco	1.23 (0.38-4.04)	0.723		
No Alcohol y Tabaco	0.90 (0.34-2.40)	0.835		
Alcohol y Tabaco	11.85 (3.91-35.91)	<0.001	7.71 (2.33-25.59)	0.001

Seguimiento a largo plazo de pacientes con PC precoz o cambios mínimos

De los 34 pacientes con sospecha de PC precoz por EE (3-4 criterios endosonográficos), 25 cumplían los criterios de seguimiento a largo plazo. 9 pacientes se cayeron de la evaluación (6 no acudieron a las revisiones y 3 no alcanzaban el periodo mínimo de 7 años de seguimiento requerido). Por lo tanto, nuestra cohorte final de seguimiento lo constituyen 25 pacientes, edad media 53.6 años (rango 27-76, 16 hombres). El periodo de seguimiento medio fue de 9.64 años (rango 8-10 años). De estos, 14 pacientes (56%) presentaron al final del periodo de evaluación progresión morfológica evidenciada en la EE (cinco pacientes pasaron de 3 a 4 criterios, uno de 3 a 5, uno de 3 a 6, cuatro de 4 a 5 y tres de 4 a 6). No obstante, hay que destacar que todos los casos salvo dos esta progresión fue a expensas de criterios menores de la enfermedad por EE (solo en dos pacientes se objetivó lobularidad con panal de abeja como criterio mayor). En los 11 pacientes restantes (44%) no se objetivó progresión morfológica por EE (cinco pacientes mantuvieron los 3 criterios iniciales, tres casos los mismos 4 criterios iniciales, en dos casos incluso se objetivó una regresión en el número de criterios de 3 a 2 y en un caso de 4 a 3) (Figura 26). Es de destacar, que a pesar de estos datos que confirmarían una posible progresión morfológica en un número importante de casos o un mantenimiento en el número de criterios, ninguno de los 25 pacientes ha presentado ninguna complicación achacable a la

PC durante todo el periodo de seguimiento, no han requerido de ingresos hospitalarios por dolor abdominal u otra causa y no necesitaron de ningún tratamiento endoscópico o quirúrgico por la enfermedad. De los 14 pacientes con teórica progresión morfológica, solo 6 de ellos mantiene una sintomatología clínica tipo disconfort abdominal similar a la presente al inicio del estudio, mientras que 8 pacientes están completamente asintomáticos. Lo mismo sucede con los 11 pacientes sin progresión morfológica, 5 de ellos mantienen cierta sintomatología dispéptica mientras que 6 están completamente asintomáticos. Habría que destacar también que, de estos 25 pacientes incluidos en el seguimiento, en todos ellos menos en 2, la s-CPRM/RM y/o el ePFT realizados al diagnóstico sugirieron la posibilidad de PC precoz. No se ha realizado ni s-CPRM ni ePTF en el seguimiento de estos pacientes al no constituir una práctica habitual de nuestro servicio en el manejo de estos pacientes. Los datos de nuestro trabajo arrojan resultados un tanto dispares: si bien es cierto que parece existir cierto grado de progresión morfológica, al menos por EE, durante un periodo de seguimiento prolongado, esto no parece traducirse ni en una mayor sintomatología ni en un desarrollo de complicaciones mayores para el paciente.



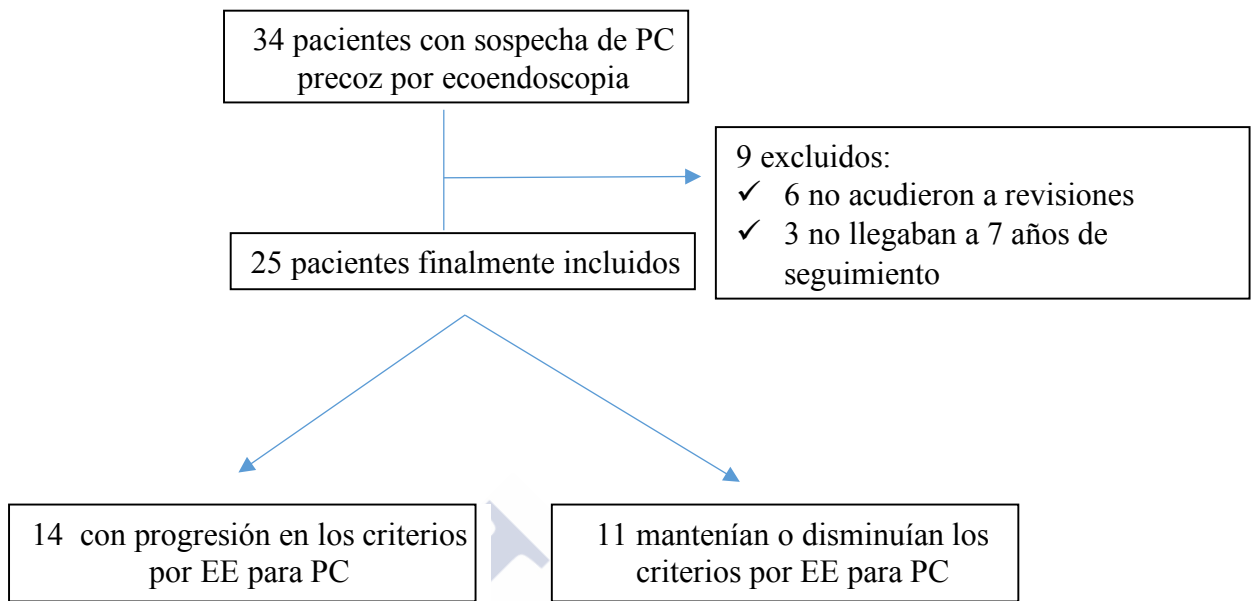


Figura 26. Flow chart de pacientes con cambios de PC precoz por EE sometidos a seguimiento por EE durante un periodo medio de 9.64 años





6.- DISCUSIÓN

UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



6.- Discusión

Lo que venimos a demostrar en nuestro trabajo, es que la presencia de cambios morfológicos y funcionales de PC es un hecho frecuente en pacientes remitidos por los médicos de Atención Primaria por síntomas compatibles con un SDE. Los hallazgos de PC han podido observarse en hasta el 21% de la cohorte de pacientes con síntomas tipo SDE; cambios moderados o graves de la enfermedad se han identificado en el 8.4% de los pacientes, mientras que cambios leves, mínimos o precoces (3-4 criterios por EE junto a una alteración de la s-CPRM/RM o el ePFT) aparecieron en el 12.7%. Las lesiones mucosas gastrointestinales tan solo explicaron el 11.2% de los síntomas del paciente. El género masculino junto a la combinación del consumo de tabaco y alcohol constituyen factores independientes asociados a la presencia de PC en pacientes con síntomas tipo SDE. Los cambios morfológicos evidenciados en la EE inicial son consistentes en el tiempo y progresan en un porcentaje importante de pacientes en un periodo de 8 a 10 años, si bien este hecho no parece tener implicaciones clínicas relevantes para el paciente en cuanto a desarrollo de complicaciones, ingresos hospitalarios y mortalidad.

Como se ha mencionado en varias ocasiones, el diagnóstico de PC continúa siendo un reto a día de hoy. Dado que no se dispone de confirmación histológica en la mayoría de los casos, el diagnóstico de PC se basa en la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales del páncreas que típicamente se van desarrollando en transcurso de la historia natural de la enfermedad. El TAC abdominal es la técnica más sensible para definir las calcificaciones, pero la EE y la s-CPRM/RM son los métodos más sensibles para la detección de los cambios precoces^{50, 87-89}. El uso de estos dos métodos para el diagnóstico de PC está sustentado por recientes guías internacionales⁷⁶. La cuantificación de la secreción del bicarbonato pancreático tras la estimulación con secretina endovenosa en el contexto de un ePFT es el método funcional más sensible que apoya el diagnóstico en aquellos casos con hallazgos morfológicos indeterminados para la enfermedad⁹⁰. Más aún, los ePFT están considerados como el patrón oro no histológico para el diagnóstico de PC precoz⁷³. Con este trasfondo, los cambios de PC se definieron en el presente estudio como la presencia de ≥ 5 criterios por EE de la enfermedad o hallazgos anormales en la s-CPRM/RM y ePFT en pacientes con tan solo 3-4 criterios por EE. Si realmente estos cambios pueden explicar los síntomas tipo SDE de nuestros pacientes requiere más investigación en el futuro. Una frecuencia similar de estos cambios morfológicos

y funcionales en sujetos dispépticos como la encontrada en nuestro trabajo ha sido publicada en el pasado por otros autores^{65-67,69}. Sahai et al detectaron la presencia de 5 o más criterios de PC por EE en el 40% de los pacientes con dispepsia remitidos por el digestivo general. Una frecuencia similar ha sido observada en pacientes con sospecha clínica de enfermedad pancreática, pero solo en el 10% del grupo control sin sintomatología dispéptica ni sospecha de enfermedad pancreática. La presencia de dispepsia constituyó un factor predictor independiente de riesgo de encontrar alteraciones por EE en ese estudio con un OR of 7.21 (95%CI 1.99–26.26). Más recientemente, el 64% de los pacientes con SDE con alteraciones en las enzimas pancreáticas en sangre se diagnosticaron de forma concomitante por EE de PC precoz⁹¹. Tres estudios previos evaluaron la secreción enzimática pancreática y de bicarbonato tras una comida de prueba por medio del test de Lundh⁶⁵⁻⁶⁷. Una secreción pancreática anormalmente baja fue encontrada en el 28% y 35% de los pacientes con dispepsia no investigada^{65,66} y en un 22% de pacientes con un diagnóstico previo de dispepsia funcional⁶⁷. Los resultados de nuestro trabajo van en la misma línea de estos trabajos publicados con anterioridad, sugiriendo que los cambios morfológicos y funcionales de PC son hallazgos frecuentes en sujetos con síntomas dispépticos.

Los hallazgos de la EE y la s-CPRM/RM de PC constituyen principalmente el resultado de la presencia de fibrosis^{92,93}. Si estos cambios morfológicos realmente reflejan una PC es motivo de debate. Algunos autores sugieren que estos cambios morfológicos no pueden ser considerados como PC en ausencia de un contexto clínico apropiado, y específicamente en sujetos con dispepsia⁹⁴. De hecho, llegan a considerar, que muchos de los cambios mínimos o criterios endosonográficos menores detectados por la EE, tales como los puntos y bandas hiperecogénicas, la pared hiperecogénica del conducto pancreático y la lobularidad son indicativos de la presencia de fibrosis, pero que ésta, si bien es un hecho importante de la PC, no es para nada un signo patognomónico de esta condición. La fibrosis pancreática, según ciertos autores, es un hecho reconocido incluso en series de autopsias de pacientes “normales”, individuos con consumo crónico excesivo de alcohol, fumadores y pacientes con enfermedad renal sin un cuadro clínico sugestivo de PC^{27,95,96}. Nuestra opinión es contraria a este hecho ya que consideramos que precisamente ese grupo de personas con esos factores de riesgo, mediante la demostración de fibrosis, lo que padecen de hecho es una PC que no ha sido aún diagnosticada. En consonancia con las dudas existentes acerca de la consistencia del diagnóstico de PC precoz aparecen las “Guidelines for the diagnostic cross sectional imaging

and severity scoring of chronic pancreatitis”⁹⁷, basadas en un consenso internacional de expertos de diferentes sociedades científicas de páncreas que responden a determinadas preguntas acerca del diagnóstico por imagen de la PC. En uno de los comentarios acerca de las recomendaciones sugeridas se establece que no existen escalas diagnósticas ni criterios específicos en el diagnóstico exclusivo por imagen suficientes para el diagnóstico de PC precoz. En la detección de la PC precoz o “leve” se percibe una ausencia importante de datos publicados acerca de lo que es un páncreas normal de uno ligeramente anormal; un importante obstáculo es que los cambios precoces/leves morfológicos de PC son muy sutiles y que incluso expertos radiólogos no son capaces de diferenciar entre tejido pancreático normal y patológico⁹⁷. En esta misma guía, tratando de responder a la pregunta de ¿puede una CPRM normal excluir el diagnóstico de PC y puede ser diagnosticada una PC leve o precoz mediante RM?, los expertos vienen a concluir que no existe diagnóstico uniforme por imagen para PC leve/precoz incorporando los más modernos métodos de imagen no invasivos. Asimismo, destacan que sería razonable pensar que la detección de los cambios más sutiles por imagen proporcionados por la s-CPRM pudiesen ayudar en la comprensión de la evolución de la enfermedad y en definir el mejor tratamiento y seguimiento de los pacientes con PC⁹⁷. Teniendo en cuenta esta “imperfección” de los métodos de imagen más modernos, en nuestro trabajo hemos decidido corroborar la consistencia de estos cambios mediante la realización de métodos funcionales de evaluación pancreática que apoyen el diagnóstico de PC, como son los ePFT.

La consideración de la PC exclusivamente en el contexto de pacientes con pancreatitis recidivante o dolor abdominal grave de probable origen pancreático en el contexto de un paciente con factores de riesgo puede conducir a un infradiagnóstico de la enfermedad. Aunque este asunto no puede ser definitivamente solventado en ausencia de un diagnóstico histológico, está ampliamente aceptado que la esteatorrea o la diabetes tipo IIIc puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad en pacientes sin historia previa de dolor abdominal relevante⁹⁸. En ausencia de confirmación histológica, la asociación de los más eficaces métodos de imagen y funcionales se empleó en el presente trabajo para detectar cambios precoces de PC. La confirmación de la progresión de estos cambios morfológicos y funcionales apoyaría fuertemente el diagnóstico de la PC en estos pacientes. Si el diagnóstico precoz de la PC puede tener un impacto en la historia natural de la enfermedad y en el desarrollo de complicaciones merece investigaciones futuras. La relevancia de nuestro trabajo radica en abrir nuevas opciones

para identificar estos pacientes con enfermedad precoz que podrían ser incluidos en futuros estudios clínicos

El diseño centrado en un solo centro hospitalario y la ausencia de grupo control son claras limitaciones de nuestro trabajo. Dos expertos ecoendoscopistas concordaban en el número de criterios por EE de PC, limitando en gran medida la subjetividad y la variabilidad interobservador. Los cambios de PC en pacientes con diagnóstico indeterminado por EE fueron confirmados de forma objetiva mediante una evaluación morfológica y funcional de la glándula, p. ej la s-CPRM/RM y el ePFT. Los resultados que se muestran en nuestro trabajo no representan la frecuencia de cambios de PC en la población general de pacientes dispépticos, sino el de un grupo seleccionado de pacientes remitidos a nuestro centro por médicos generales principalmente debido a la ausencia de respuesta a tratamientos empíricos como modificaciones dietéticas, IBPs y la estrategia de test and treat para la infección de H. Pylori. Tampoco se debe obviar la posibilidad de que algunos pacientes fueron incluidos con la suposición errónea de que padecían de una dispepsia tipo SDE y no otro tipo de patología, como es posible advertir tras la detección de 4 pacientes con colédocolitiasis, cuya clínica asociada más probable es la del cólico biliar y no la de dispepsia. La principal fortaleza de este estudio son la inclusión consecutiva de pacientes, bien caracterizados en cuanto a los síntomas tipo SDE, la exclusión de aquellos pacientes con cualquier síntoma predominante sobre el dolor epigástrico y aquellos con abuso de alcohol o sospecha clínica de enfermedad pancreática (hay que recordar que el consumo superior a los 80 gr etanol al día es considerado como un criterio de exclusión), el empleo de métodos altamente eficaces y aceptados para detectar alteraciones morfológicas y funcionales propias de PC, así como el seguimiento a largo plazo de los pacientes para constatar la persistencia o eventual progresión de los cambios morfofuncionales

El seguimiento prospectivo de pacientes con PC a lo largo del tiempo tiene múltiples ventajas. Primero, permite estudiar diferentes aspectos de la historia natural de la enfermedad incluyendo el tipo y nivel de dolor a lo largo del tiempo, el impacto de la función pancreática en el dolor (hipótesis “burn-out”) y en las vidas de los pacientes. También permite valorar la eficacia y el momento de inicio de las estrategias de tratamiento. Adicionalmente puede aportar información acerca del desarrollo y tratamiento de las complicaciones propias de la enfermedad como los quistes, la obstrucción biliar y del tracto digestivo superior, así como el desarrollo del cáncer

de páncreas, la complicación mayor más temida asociada al diagnóstico de PC. El conocimiento actual de muchos de estos aspectos apenas ha variado desde que Amman y Lankisch publicasen los resultados de su estudio de cohortes longitudinal hace más de 20 años^{99,25}. La realidad es que los estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con PC son bastante escasos^{100,101} y, o bien incluyen un periodo de seguimiento no muy largo, o bien se centran en pacientes con el diagnóstico de una PC claramente establecida e indagan sobre la aparición de complicaciones que van detectándose en el transcurso de la enfermedad. Nosotros en nuestro trabajo hemos decidido centrarnos en sujetos en una fase inicial de la enfermedad (que denominamos PC precoz o de cambios mínimos) e incluir un periodo de seguimiento prolongado que pueda corroborar tanto la fiabilidad de los hallazgos iniciales, así como aportar información relevante para la historia natural de la PC. Si bien es cierto que la constatación de la persistencia de los cambios morfológicos se realiza en base a una sola prueba de imagen en el seguimiento como es la EE, puesto que en nuestra práctica clínica es el método que empleamos con periodicidad anual o bianual en la evolución de la PC y vigilancia de aparición del cáncer de páncreas. Por lo tanto, no se han empleado en el seguimiento ni la s-CPRM ni los ePFT.

En consonancia con nuestro estudio han aparecido recientemente varios estudios preliminares que proporcionan una estimación de la progresión de PC precoz a PC establecida. En Japón, 52 pacientes diagnosticados de “PC precoz” basado en criterios clínicos y por hallazgos de la EE y la CPRE (según las JPS Japanese Diagnostic Criteria Guidelines 2010⁷⁴), fueron incluidos por 13 centros hospitalarios de Japón a 31 de diciembre de 2010 y seguidos hasta el 31 de diciembre de 2012. Cinco (9.6%) de estos 52 pacientes progresaron, 15 (28.8%) se mantuvieron sin cambios y 32(61.5%) mejoraron. El diagnóstico empleando las mismas guías que dos años atrás resultó: “PC definitiva” en 2 casos, “Probable PC” en 3 y “sospecha PC precoz” en 6 y “Sin síntomas” en 26. Por lo tanto, la falta de certeza diagnóstica para PC se mantenía en un porcentaje superior al 50% de los casos diagnosticados como “PC precoz” más de dos años antes. En parte basado en estos hallazgos se ha producido la modificación en los criterios morfológicos y funcionales publicada en el 2016¹⁰² y que aparece reflejada en la *Tabla 6*.

Un estudio de seguimiento realizado en Liverpool¹⁰³ evaluó 807 pacientes con PC en un periodo de tiempo de 2003 a 2016. De ellos 689 (85.4%) tras analizarlos retrospectivamente tenían datos histológicos o radiológicos de PC definitiva y 118 (14.6%) no. De los 118, 52 tenían otros

diagnósticos distintos a la PC mientras que los restantes 66, 38 tenían síndrome de dolor abdominal crónico con pruebas de imagen normal y 28 datos por EE de PC precoz que se resolvieron o no progresaron en el periodo de estudio, con una media de seguimiento de 3 años. De hecho, estos 28 pacientes que no progresaron tenían al menos un informe por EE estableciendo hechos endosonográficos consistentes con el diagnóstico de PC precoz. Ninguno de estos hallazgos proporcionaría el diagnóstico de PC definitiva si se aplicasen estrictamente los criterios de la clasificación de Rosemont (11 pacientes quedarían catalogados como “indeterminados para PC” y 17 serían clasificados como “normales”). En relación a la Japanese Diagnostic Criteria Guidelines, los mismos 11 pacientes habrían sido diagnosticados de PC precoz basados en los hallazgos de la EE; sin embargo, con la aplicación adicional y consideración de los hechos clínicos, sólo dos cumplirían los criterios para PC⁷⁴. Por otra parte, a los 28 pacientes con PC precoz por EE que no progresaron a PC definitiva, hay que destacar que 12 pacientes que inicialmente se presentaron con cambios por EE de PC precoz (haciendo por lo tanto un total de 40 sujetos con cambios precoces de PC por EE) si demostraron una clara progresión radiológica o histológica a PC durante el seguimiento y por lo tanto incorporados a los 689 pacientes con PC demostrada¹⁰³. Un hecho a destacar es que de estos 12 pacientes con progresión, la mayoría presentaban factores de riesgo para la enfermedad tales como el consumo excesivo de alcohol y tabaco y que el tiempo medio de progresión desde la PC precoz detectada en la EE hasta la demostración de los cambios radiológicos o histológicos fue de 30 meses (18.75-36.5). Por todo ello, los autores quieren remarcar los retos existentes a día de hoy para el diagnóstico de PC precoz incluso en pacientes con factores de riesgo y dolor abdominal sugiriendo que estos pacientes con cambios por EE de PC precoz no deberían ser estigmatizados con el diagnóstico de la enfermedad, más habiendo tenido un episodio reciente de pancreatitis aguda y al menos tras un periodo de seguimiento adecuado, que establecen en 30 meses para monitorizar el desarrollo de la enfermedad. Eso si, destacan la relevancia de incidir en los consejos acerca de la abstinencia de alcohol y tabaco en todos aquellos sujetos con PC precoz por EE con la finalidad de prevenir la progresión de la enfermedad. Un trabajo similar es el publicado por Konings et al¹⁰⁴, que evalúa la presencia de cambios mínimos o precoces de PC por EE en una cohorte de pacientes sometidos a vigilancia por alto riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas. A pesar de la alta prevalencia de hechos endosonográficos compatibles con PC mínima o precoz por EE (86%), los autores no encontraron una asociación significativa entre la presencia de factores de riesgo para PC como el alcohol y el tabaco y la presencia de

más de 4 criterios por EE durante el seguimiento. Una reciente conferencia de consenso internacional previamente mencionada⁸¹, también reconoce que tanto los factores ambientales como genéticos para PC no son ni necesarios ni suficientes para establecer el diagnóstico de PC. Estos trabajos demuestran los retos asociados al diagnóstico de la PC en la actualidad y sobre todo a la PC precoz, remarcando claramente la necesidad de mejorar los criterios diagnósticos iniciales de la PC precoz y de realizar un seguimiento prospectivo de la trayectoria clínica del paciente en cohortes de mayor tamaño. Es por ello por lo que, en nuestro trabajo, la media de seguimiento de los pacientes es de 9 años, frente a los 3 del estudio previamente descrito. Consideramos que probablemente incluso este periodo de tiempo se quede corto a la hora de constatar los hallazgos morfológicos que evidencien la progresión de la enfermedad desde una PC precoz hasta una PC establecida.





7.- CONCLUSIONES

UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



7. – Conclusiones

- La Pancreatitis Crónica es una enfermedad claramente infradiagnosticada que puede aparecer en uno de cada cinco sujetos que padecen dispepsia tipo síndrome de dolor epigástrico.
- El sexo masculino y el consumo de tabaco asociado al consumo moderado de alcohol son factores independientes de riesgo relacionados con el desarrollo de cambios morfológicos y funcionales de pancreatitis crónica en esta población.
- En más de la mitad de los casos los cambios morfológicos evidenciados por ecoendoscopia en los sujetos con dispepsia tipo síndrome dolor epigástrico se mantienen o progresan tras una media de seguimiento de 9 años.
- La repercusión clínica de los cambios morfológicos de pancreatitis crónica precoz detectados por ecoendoscopia requiere de estudios más amplios y con mayores periodos de seguimiento



8.- BIBLIOGRAFÍA





8. – Bibliografía

- 1- Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1756-80.
- 2- El-Serag, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:643-54
- 3- Piessevaux H, De Winter B, Louis E et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:378-88.
- 4- Brook RA, Kleinman NL, Choung RS et al. Functional Dyspepsia Impacts Absenteeism and Direct and Indirect Costs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:498-503.
- 5- Moayyedi P, Lacy B, Andrews C et al. ACG and CAG clinical guideline: management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:988–1013
- 6- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92
- 7- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707.
- 8- Lankisch P. Clinical Pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons 2005. Part 2. Capítulo 27 Ed: Dominguez-Muñoz. Blackwell Publishing ISBN-10:1-4051-2276-4
- 9- Levy P, Dominguez-Muñoz JE, Imrie C et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *UEG journal* 2014;2(5):345-354
- 10- Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;69(7):1251-61
- 11- Johnson CD and Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales. *Gut* 1991; 32:1401-1405
- 12- 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
- 13- Jaakkola M and Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34:1255-1260

- 14- Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, et al. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:247-252
- 15- Dziniszewski J, Jarosz M and Ciok J. Chronic pancreatitis in Warsaw. *Mater Med Pol* 1990; 22:202-204
- 16- Lankisch PG, Assmus C, Maissoneuve P et al. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg county. A study in a defined German population. *Pancreatol* 2002; 2:469-477
- 17- Dite P, Stary K, Novotny I et al. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:749-750
- 18- Levy P, Barthet M, Mollard BR et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:838-844
- 19- Dominguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo F et al. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(7):411-6
- 20- Wang LW, Li ZS, Li SD et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas* 2009; 38:248-54.
- 21- Otsuki M, Tashiro M. 4. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Internal Medicine* 2007; 46:109-13.
- 22- Dominguez Muñoz JE, Lucendo A, Carballo F et al. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enf Dig* 2014; 106(4): 239-245
- 23- Capurso G, Archibugi L, Pasquali P et al. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based population study. *Dig Liv Dis* 2017; 49:535-539
- 24- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1467-71.
- 25- Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J et al. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54:148-55.
- 26- Renner IG, Savage WT, Stace NH et al. Pancreatitis associated with alcoholic liver disease. A review of 1022 autopsy cases. *Digestive Diseases Sciences* 1984; 29:593-9

- 27- Pace A, de Weerth A, Berna M et al. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increase alcohol consumption. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7:1241-6
- 28- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016; 16:218-24
- 29- 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;3;110.
- 30- Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S et al. Advanced imaging in chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12:114-120
- 31- Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 2:12-6.
- 32- 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(9):555-64.
- 33- Aabakken L, Rembacken B, LeMoine O et al. Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy - MST 3.0. *Endoscopy.* 2009;41(8):727-8.
- 34- Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography of the pancreas: normal variation versus changes of early chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995 ;5(3):487-96.
- 35- Kalmin B, Hoffman B, Hawes R et al. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: comparing interobserver reliability and intertest agreement. *Canadian journal of gastroenterology.* 2011;25(5):261-4.
- 36- Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc.* 2001 ;53(3):294-9.
- 37- Gardner TB, Gordon SR. Interobserver agreement for pancreatic endoscopic ultrasonography determined by same day back-to-back examinations. *J Clin Gastroenterol.* 2011 ;45(6):542-5

- 38- Stevens T, Lopez R, Adler DG et al. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010 ;71(3):519-26.
- 39- Del Pozo D, Poves E, Tabernero S et al. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: interobserver agreement in same day back-to-back procedures. *Pancreatology.* 2012 ;12(3):284-7.
- 40- Stevens T, Zuccaro G, Jr., Dumot JA et al. Prospective comparison of radial and linear endoscopic ultrasound for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2009 ;41(10):836-
- 41- Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. New Imaging Techniques: Endoscopic Ultrasound-Guided Elastography *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017 ;27(4):551-567
- 42- Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I et al. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc.* 2009 ;70(6):1101-8
- 43- Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology.* 2010 ;139(4):1172-80.
- 44- Iglesias-García J, Lindkvist B, Lariño-Noia J et al. Endoscopic ultrasound elastography. *Endosc Ultrasound.* 2012;1(1):8-163.
- 45- Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Castiñeira-Alvariño M et al Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis *Endoscopy.* 2013;45(10):781-8.
- 46- DeWitt J, McGreevy K, LeBlanc J, et al. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005;62(1):76-84
- 47- Hansen T, Nilsson M, Gram M et al. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7241-46
- 48- Semelka RC, Kroeker MA, Shoenut JP et al. Pancreatic disease: prospective comparison of CT, ERCP, and 1.5-T MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression *Radiology.* 1991 ;181(3):785-91.

- 49- Sica GT, Miller FH, Rodriguez G et al. Magnetic resonance imaging in patients with pancreatitis: evaluation of signal intensity and enhancement changes. *J Magn Reson Imaging*. 2002 ;15(3):275-84.
- 50- Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:249-254.
- 51- Balci NC, Alkaade S, Akduman IE et al. Serial contrast enhanced MRI of the pancreas: correlation with secretin-stimulated endoscopic pancreatic function test. *Acad Radiol* 2006; 13:1367-1372
- 52- Coenegrachts K, Van Steenberghe W, De Keyzer F et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the pancreas: initial results in healthy volunteers and patients with chronic pancreatitis. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(6):990-7.
- 53- Tirkes T, Fogel EL, Sherman S, et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdom Radiol* 2017 ;42(2):544-551.
- 54- Kamisawa T, Tu Y, Egawa N et al. MRCP of congenital pancreatobiliary malformation. *Abdom Imaging* 2007; 32:129-133
- 55- Griffin N, Charles-Edwards G, Grant LA. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC of MRCP. *Insights Imaging* 2012; 3:11-21
- 56- Balci NC, Smith A, Momtahan AJ et al. MRI and s-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePTF). *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:601-606
- 57- Toskes PP. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1:145-53
- 58- Conwell DL, Zuccaro G, Vargo JJ et al. An endoscopic pancreatic function test with synthetic porcine secretin for the evaluation of chronic abdominal pain and suspected chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(1) 37-40
- 59- Albashir S, Bronner M, Parsi M et al. Endoscopic Ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2498-2503
- 60- Stevens T, Dumot J, Parsi M et al. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010, 55:2681-2687

- 61- Gardner T, Purich E, Gordon S. Pancreatic duct compliance following secretin stimulation: A novel EUS diagnostic tool for chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(2):290-294
- 62- Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Alvarez Castro A et al. “Endoscopic ultrasound-based multimodal evaluation of the pancreas for early chronic pancreatitis (CP)”. 49th Meeting of the European Pancreatic Club (EPC), Budapest (Hungria), 28 Junio- 1 Julio 2017. *Pancreatology* 2017 AB
- 63- Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010.8(5) 433-8
- 64- Ewald M, Kaufmann C, Rasper A et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type IIIc). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(4);338-342
- 65- Schulze S, Thorsgaard Pedersen N et al. Association between duodenal bulb ulceration and reduced exocrine pancreatic function. *Gut*. 1983 ;24(9):781-3.
- 66- Andersen BN, Scheel J, Rune SJ et al. Exocrine pancreatic function in patients with dyspepsia. *Hepato-gastroenterology*. 1982 ;29(1):35-7.
- 67- Smith RC, Talley NJ, Dent OF et al. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study *Int J Pancreatol*. 1991 ;8(3):253-62.
- 68- Lee YT, Lai AC, Hui Y et al. EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(6):842-8
- 69- Sahai AV, Mishra G, Penman ID et al. EUS to detect evidence of pancreatic disease in patients with persistent or nonspecific dyspepsia. *Gastrointest Endosc*. 2000 ;52(2):153-9.
- 70- Hoffmesiter A, Mayerle J, Beglinger C et al. Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012;50(11):1176-224
- 71- Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J et al. Chronic pancreatitis – definition, etiology, investigation and treatment. *Deutsches Arzteblatt International* 2013;110(22):387-93
- 72- Homma T, Harada H, Koizumi M et al. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997;15:14-5

- 73- Conwell DL, Lee LS, Yadav D et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014;43(8):1143e62.
- 74- Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45(6):584e91.
- 75- Ito T, Ishiguro H, Ohara H et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol* 2016;51(2):85e92.
- 76- Löhner M, Dominguez-Muñoz JE, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), *UEG journal* 2017; 2: 153–199.
- 77- Sato A, Irisawa A, Bhutani MS et al. Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endosc Ultrasound* 2018;7(2):110e8.
- 78- Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Castineira-Alvarino M et al. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2015;81(1):136e42.
- 79- Rajan E, Clain JE, Levy MJ et al. Age related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2005;61(3):401e6.
- 80- Petrone MC, Arcidiacono PG, Perri F et al. Chronic pancreatitis-like changes detected by endoscopic ultrasound in subjects without signs of pancreatic disease: do these indicate age-related changes, effects of xenobiotics, or early chronic pancreatitis? *Pancreatol* 2010;10(5):597e602.
- 81- Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol*. 2018; 3:113-3.
- 82- Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al, Functional gastroduodenal disorders, *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1466–1479.

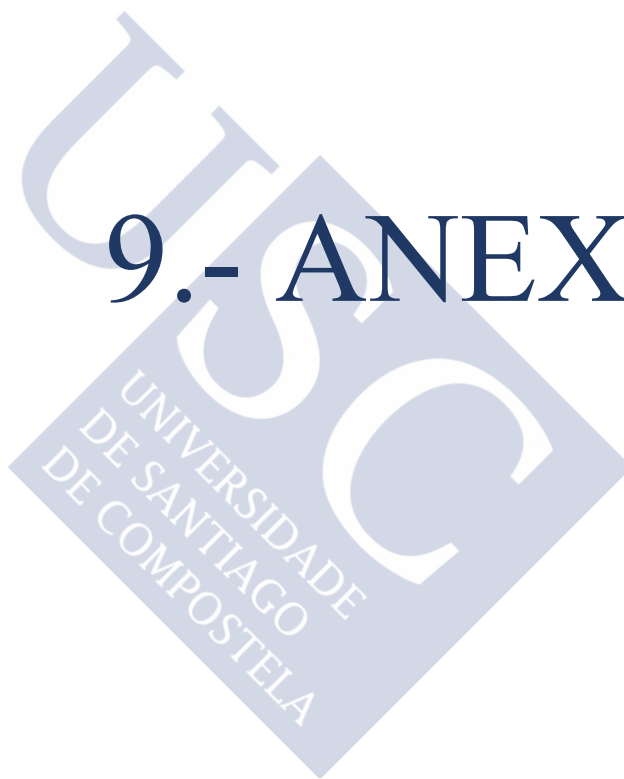
- 83- Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A et al. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study, *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (3): 501–509.
- 84- Zhang M, Shi H, Parker L et al. Suspected early or mild chronic pancreatitis: enhancement patterns on gadolinium chelate dynamic MRI, *J Magn Reson Imag* 2003; 17: 86–94.
- 85- Balci N, S. Alkaade, L. Magas et al. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP, *J Magn Reson Imag* 2008; 17: 125–131.
- 86- Akisik M, K. Sandrasegaran, S.G. Jennings et al. Diagnosis of chronic pancreatitis by using apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T MR following secretin stimulation, *Radiology* 2009;252 : 418–425.
- 87- Sai J, Suyama M, Kubokawa Y et al. Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography, *World J Gastroenterol* 2008; 14 (8):1218–1221.
- 88- Issa Y, Kempeneers M, van Santvoort H et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Radiol* 2017; 27(9):3820-3844.
- 89- Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Lindkvist B et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis, *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107: 222–229.
- 90- Ketwaroo G, Brown A, Young B et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis, *Am J Gastroenterol* 2013;108 (8): 1360–1366
- 91- Kodaka Y, Wakabayashi M, Sakasegawa N et al Epigastric pain syndrome accompanying pancreatic enzyme abnormalities was overlapped with early chronic pancreatitis using endosonography, *J Clin Biochem Nutr* 2017;61 (2) 140–145.
- 92- Trikunadathan G, Peralta J, Barlass U et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound (EUS) for non. Calcific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology, *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 568–574.

- 93- Trikudanathan G, Walker G, 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 (11): 1598–1606.
- 94- Chari ST, Defining chronic pancreatitis, *Pancreatology* 2016; 16 (5): 694–695
- 95- Van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC et al. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans. *Am J Gastroenterol* 2011;106(6):1161-6
- 96- Avram MM. High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. *Nephron* 1977;18(1):68-71
- 97- Frokjaer JB, Akisik F, Farooq A et al. Guidelines for the diagnostic cross sectional imaging and severity scoring of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018;18:764-773
- 98- Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis, *Gastroenterology* 1994; (5): 1481–1487.
- 99- Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F et al. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820e8.
- 100- Ahmed Ali U, Issa Y, van Goor H et al. Dutch Chronic Pancreatitis Registry (CARE): design and rationale of a nationwide prospective evaluation and follow-up. *Pancreatology*. 2015 ;15(1):46-52.
- 101- Machicado JD, Chari ST, Timmons L et al A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 ;18(1):39-45
- 102- Ito T., Kataoka K., Irisawa A et al. Prospective follow-up study of the patients with early CP or possible CP (The final report of the RCIPD chaired by Shimosegawa T). The RCIPD Report 2015; 145e9. (In Japanese) Presented by Shimosegawa T. "clinical diagnostic criteria for early chronic pancreatitis". Presentation at the the international (IAP/EPC/APA/JPS) chronic pancreatitis guidelines working group meeting; the 47th meeting of the Japanese pancreatic society. Sendai, Japan, 6 August 2016 [In English].
- 103- Sheel AR, Baron RD, Sarantitis I et al. The diagnostic value of Rosemont and Japanese diagnostic criteria for “indeterminate”, “suggestive”, “possible” and “early” chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018;18:774-784

- 104- Konings I, Cahen DL, Harinck F et al. Evolution of features of chronic pancreatitis during endoscopic ultrasound-based surveillance of individuals at high risk for pancreatic cancer. *Endosc Int Open* 2018;6(5): E541-8



9.- ANEXOS

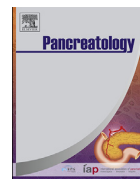






Contents lists available at ScienceDirect

Pancreatology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pan

Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: A prospective, observational, cross-sectional study



José Lariño-Noia^{a,*}, Daniel de la Iglesia^a, Julio Iglesias-García^a, Fernando Macías^a,
Laura Nieto^a, Iria Bastón^a, Carmen Villalba^b, J. Enrique Domínguez-Muñoz^a

^a Department of Gastroenterology and Hepatology, Health Research Institute (IDIS), University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

^b Department of Radiology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 November 2017

Received in revised form

3 February 2018

Accepted 8 February 2018

Available online 13 February 2018

Keywords:

Magnetic resonance

cholangiopancreatography (sMRCP-MRI)

Endoscopic ultrasound (EUS)

Endoscopic pancreatic function test (ePFT)

Chronic pancreatitis (CP)

Pain predominant dyspepsia (PPD)

ABSTRACT

Objective: Whether chronic pancreatitis (CP) may present with dyspepsia is controversial. We aimed at evaluating the frequency and risk factors of changes of CP in patients presenting with epigastric pain syndrome (EPS)-like symptoms.

Design: A prospective, observational, cross-sectional study was carried out in patients with EPS-like symptoms. Patients underwent endoscopic ultrasound (EUS) evaluation of the pancreas, and changes of CP were defined as the presence of five or more EUS criteria of the disease. In patients with 3 or 4 EUS criteria, magnetic resonance dynamic evaluation of the pancreas (MRI/sMRCP) and endoscopic pancreatic function test (ePFT) were carried out to confirm or exclude the presence of changes of CP. A multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate factors associated with CP findings, and results are shown as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results: 213 patients were included. Changes of CP were confirmed by EUS (≥ 5 criteria) in 18 patients (8.4%). Thirty-four patients had 3–4 EUS criteria, and changes of CP were confirmed in 27 of them by MRI/sMRCP and ePFT (12.7%). Morphological and functional findings of CP were then present in 45 patients (21.1%). Male gender (OR 2.97; 95%CI 1.39–6.37) and alcohol and tobacco consumption (OR 6.56; 95%CI 1.97–21.85) were associated with the presence of changes of CP.

Conclusion: Morphological and functional changes of CP are frequent in patients with EPS-like symptoms. Whether these pancreatic changes explain EPS-like symptoms requires further investigation.

© 2018 IAP and EPC. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive inflammatory process of the pancreas that ultimately leads to fibrosis and loss of normal functioning tissue [1]. Patients with CP usually suffer from abdominal pain and require long-term follow-up due to the high complication rate. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus, biliary and duodenal stenosis, splenic and portal vein thrombosis and pancreatic cancer are frequent complications of the disease. Due to these complications and the additional risk associated with the frequent alcohol abuse and smoking in these

patients, mortality in CP is high[2,3].

Despite the fact of being a clinically relevant disease, CP may be underdiagnosed. Autopsy studies in a consecutive unselected series of subjects reported a prevalence of CP of 13% [4], much higher than that reported in epidemiological studies [5–8]. In addition, a high variability in the incidence and prevalence of CP has been described in closely located geographical areas with similar alcohol and tobacco consumption patterns [6], supporting the possibility of misdiagnosis.

Reasons for under-diagnosis of CP may include the frequent recognition of heavy alcohol intake as the only red flag for suspecting the disease [9], thus rendering difficult the diagnosis in mild drinkers and non-drinkers, the under-recognition of smoking and other factors as causes of the disease [10], the low sensitivity of imaging procedures for detecting early changes of CP[11], and the variable clinical presentation of the disease. CP is easily diagnosed

* Corresponding author. Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, C/choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela, Spain.
E-mail address: joselarnoi@outlook.es (J. Lariño-Noia).

in patients with acute relapsing pancreatitis [12]. However, some studies suggest that dyspeptic symptoms [13], symptoms consisting with irritable bowel syndrome [14], and diabetes mellitus [15] may be the first and single clinical manifestation of the disease, which render the clinical suspicion of CP difficult. In the diagnostic work-up of patients with upper abdominal pain, upper gastrointestinal endoscopy, abdominal ultrasound and computed tomography (CT) scan are the methods usually used. These methods show a low sensitivity for early changes of CP¹¹. Endoscopic ultrasound (EUS) and contrast and secretin-enhanced magnetic resonance imaging (MRI/sMRCP) are more accurate methods [16,17], but less frequently used for the evaluation of patients with abdominal pain. As a consequence, CP may be overlooked as the cause of pain in these patients.

We hypothesized that CP may be present in patients suffering from dyspeptic symptoms suggestive of epigastric pain syndrome (EPS) [18]. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the frequency of morphological and functional changes of CP in patients with EPS-like symptoms and to analyse factors associated with pancreatic changes in this patient population.

Patients and methods

Study design and setting

A prospective, observational, cross-sectional study of the frequency of CP changes in patients with EPS-like symptoms was designed. The study was conducted at the Department of Gastroenterology and Hepatology of the University Hospital of Santiago de Compostela, Spain.

Study population

Patients aged 18 years or older, who were referred from primary care to our department with epigastric pain suggestive of EPS were considered for the study [18]. Epigastric pain was scored from 0 to 3 according to intensity (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) and moderate to severe pain lasting for at least three months and starting at least six months before referral was required for final inclusion [18].

Predominant symptoms of gastroesophageal reflux disease, biliary pain, postprandial distress syndrome, gastrointestinal motility disorders or irritable bowel syndrome were considered as exclusion criteria. In addition, patients were excluded if they had a previous diagnosis of any pancreatic disease or chronic inflammatory or autoimmune gastrointestinal disease (e.g. peptic ulcer disease, celiac disease, inflammatory bowel disease, or any liver or biliary disease) explaining the symptoms. Previous upper gastrointestinal surgery hampering a normal assessment of the pancreatic gland by EUS, any malignancy considered not to be cured, pregnancy and lactation were also considered exclusion criteria. A history of alcohol abuse (>80 g/day) was also considered as exclusion criteria due to the risk of CP in these patients. Finally, patients were excluded if they did not accept to participate, and if they were unable to understand the study or to comply with the study visits.

Methods

Patients fulfilling inclusion criteria and none of the exclusion criteria were invited to participate in the study. A comprehensive interview and clinical evaluation was performed and demographics, lifestyle (including smoking and drinking habits), symptoms, comorbidities, physical examination, hemogram and standard serum parameters were recorded.

Smoking was defined as ≥ 100 cigarettes during a lifetime;

number of cigarettes per day and duration of habit were recorded. Smokers were classified as current (those who smoked either every day or some days) or former smokers (those who did not smoke at all). Alcohol intake history assessed lifetime use (quantity and pattern); patients were classified as non-drinkers (<10 g/day of alcohol) or drinkers (≥ 10 g/day).

Patients underwent exploration of the upper gastrointestinal tract and surrounding organs (including the pancreas and bile duct) by the use of a radial EUS probe as explained below. The number and type of EUS criteria of CP were recorded, and CP was confirmed if five or more EUS criteria of the disease were present [19,20]. On the contrary, the disease was excluded if less than three criteria were observed [19]. Patients with three or four EUS criteria of the disease underwent secretin-enhanced MRCP (sMRCP), gadolinium-enhanced MRI of the pancreas, and endoscopic pancreatic function test (ePFT) after secretin stimulation to confirm or exclude the diagnosis of CP, as explained below [21–24].

Upper GI endoscopy and endoscopic ultrasound

Upper GI endoscopy and EUS were performed as a single procedure by using the radial 360-degree viewing EUS probe (EG 3630 UR; Pentax Europe GmbH, Hamburg, Germany), attached to the platform HI VISION 900 (Hitachi Medical System Europe, Zug, Switzerland). All procedures were performed by two experienced endosonographers together (J.L.N, J.I.G), who agreed during the procedure on endoscopic and EUS findings, including the number of EUS criteria of CP. The following gastrointestinal lesions were considered responsible for the patients' symptoms if present: esophagitis, peptic gastric and duodenal ulcer, erosive gastropathy/duodenopathy and malignant gastrointestinal disease. Once the endoscopic evaluation of the gastroduodenal lumen was performed, a complete EUS examination of the pancreas was done. The parenchymal features of CP were assessed at the body of the pancreas to avoid interference related to the heterogeneous pattern of the ventral pancreas. The different accepted EUS criteria of CP were assessed: five ductal criteria (dilatation of the main pancreatic duct –MPD–, irregularity of the MPD, hyperechogenic MPD wall, ductal calculi and visible side branches) and five parenchymal criteria (cysts, lobularity, calcifications outside the MPD, hyperechogenic foci and strands) [19]. Abdominal EUS examination was completed by evaluating the bile duct, left liver, main vessels and lymph nodes. Pictures of abnormal findings were taken and explorations were videotaped for re-evaluation in case of disagreement between the two endosonographers. In that case, the opinion of an additional expert endoscopist (JEDM), who was blinded to study records and patients' clinical features, was obtained.

sMRCP and MRI

Secretin-enhanced MRCP and gadolinium-enhanced MRI were performed in patients with 3 or 4 EUS criteria of CP one to four weeks after EUS examination (Magnetom Symphony; Siemens, Erlangen, Germany). An intravenous bolus of secretin (Secrelux, Sanochemia, Germany) at a dose of 1U/Kg body weight was used for sMRCP, and acquisition of the optimal section was done at 30 s intervals for 10 min. Basal and maximal diameters of the MPD, visualization of side branches, ductal irregularities and narrowing, endoluminal filling defects, cysts and anatomic variants were evaluated. Duodenal filling was graded on the last image of the dynamic study and the exocrine function was considered to be reduced if the duodenal filling volume did not reach the inferior duodenal genu [21–23]. Dynamic MR was performed before and after gadolinium enhancement in the arterial, venous and delayed phases (15, 60, and 180 s) by using breath-hold axial T1-weighted

fat-suppressed 3D spoiled gradient echo sequence. The diagnosis of CP was suggested if at least two or more of the following findings were present: a) ductal changes of CP after secretin injection according to the Cambridge classification [21], b) reduced pancreatic secretion, c) low unenhanced T1 pancreas/spleen intensity ratio, d) delayed peak of pancreatic contrast enhancement after gadolinium, and e) gland signal intensity ratio after intravenous gadolinium administration (enhanced/unenhanced) less than 1.7 [21–23]. A single expert pancreatic radiologist who was blinded to the EUS finding, but who was logically aware of the indication of the MRI examination, evaluated MRI and sMRCP findings.

Endoscopic pancreatic function test

ePFT was performed one to four weeks after initial EUS as previously described [24]. Briefly, after aspiration of the gastric juice the EUS scope was pushed down to the second portion of the duodenum. An intravenous bolus of secretin (Secrelux, Sanochemia, Germany) was then administered at a dose of 1U/Kg body weight, and the duodenal juice aspirated after 15, 30 and 45 min. Tubes containing samples of duodenal juice were immediately closed, kept on ice, and bicarbonate concentration was quantified. A concentration peak ≥ 80 mEq/L was considered as normal [24].

Sample size calculation and data analysis

The expected frequency of CP in patients complaining of EPS-like symptoms was based on a previously reported study that assessed the presence of pancreatic disease in patients with

persistent or nonspecific dyspepsia [25]. Based on an expected frequency of CP of 15%, a sample size of 196 patients was needed to estimate the frequency of CP with an absolute precision of 5% and a confidence level of 95%. A total number of 206 patients should be included to correct for a potential loss of 5% of patients. Data are shown as mean and standard deviation, percentages, median and range, and odds ratio with 95% confidence interval, as appropriate. Comparison between patients with and without findings of CP was performed by Student *t*-test or Mann-Whitney *U* test as appropriate for quantitative data, and Pearson χ^2 test or Fisher's exact test for qualitative data. A *p* value of 0.05 or less was considered statistically significant. Baseline variables that could be associated with findings of CP such as gender, age, alcohol consumption, tobacco consumption, type 2 diabetes mellitus, anorexia, asthenia, weight lost, pain after feeding, nocturnal pain, and lack of response to proton pump inhibitor (PPI) treatment were studied by using a forward-stepwise logistic regression analysis. The combination of gender and alcohol consumption, gender and tobacco consumption and tobacco and alcohol consumption were also evaluated in the full model for their clinical relevance. Stata 13 (StataCorp LP, Texas) was used in all statistical calculations.

Ethical aspects

The study was carried out following the guidelines of Good Clinical Practice and the 1975 Declaration of Helsinki and its amendments. Participation in the study was voluntary. All patients signed the corresponding written informed consent for participation. The study protocol was approved by the Clinical Research

Table 1

Demographics and clinical features of patients with pain-predominant dyspepsia. Total sample and patients with and without morphological and functional findings of chronic pancreatitis are shown (†T test the student; ‡ Pearson χ^2 test; ¥ Mann-Whitney *U* test; §Fisher exact test; PPI, Proton Pump Inhibitor).

Characteristic	All patients (n = 213)	Chronic pancreatitis (n = 45)	No chronic pancreatitis (n = 168)	p Value
Age [†]	46.40 ± 13.82	44.22 ± 15.04	46.99 ± 13.46	0.23
Female gender, n (%) [‡]	140 (65.73%)	18 (40%)	122 (72.62%)	0.00
Alcohol consumption, n (%) ^{‡a}	37 (17.37%)	16 (35.56%)	21 (12.50%)	0.00
Mean no. gr per/day [¥]	39.70 ± 23.25	45.33 ± 23.49	35.26 ± 22.70	0.20
Never drinker [†]	176 (82.63%)	29 (64.44%)	147 (87.50%)	0.00
Current drinker [†]	33 (15.49%)	14 (31.11%)	19 (11.31%)	0.00
Former drinker [‡]	4 (1.88%)	2 (4.44%)	2 (1.19%)	0.20
10–20 gr per/day	16 (7.51%)	5 (11.11%)	11 (6.55%)	0.32
20–40 gr per/day	9 (4.23%)	4 (8.89%)	5 (2.98%)	0.10
40–60 gr per/day	3 (1.41%)	2 (4.44%)	1 (0.60%)	0.11
60–80 gr per/day	9 (4.23%)	5 (11.11%)	4 (2.38%)	0.02
Tobacco consumption, n %	56 (26.29%)	18 (40%)	38 (22.62%)	0.02
Cig/day median (range) ^{¥a}	20 (10–20)	20 (15–20)	15 (10–20)	0.02
Never smoking [†]	157 (73.71%)	27 (60%)	130 (77.38%)	0.02
Current smoking [‡]	39 (18.31%)	13 (28.89%)	26 (15.48%)	0.04
Former smoking [‡]	17 (7.98%)	5 (11.11%)	12 (7.14%)	0.37
Type II Diabetes, n % [§]	10 (4.72%)	1 (2.27%)	9 (5.36%)	0.69
PPI Treatment	151 (70.89%)	31 (68.89%)	120 (71.43%)	0.74
Response PPI, n % [§]	17 (7.98%)	4 (8.89%)	13 (7.74%)	0.76
No response PPI, n % [§]	18 (8.45%)	4 (8.89%)	14 (8.33%)	0.55
Incomplete response PPI, n % [§]	116 (54.45%)	23 (51.11%)	93 (55.35%)	0.61
Symptoms				
Anorexia, n % [§]	13 (6%)	5 (11.11%)	8 (4.76%)	0.33
Asthenia, n % [§]	22 (10.33%)	7 (15.56%)	15 (8.93%)	0.27
Weight lost, n % [§]	28 (13.15%)	7 (14%)	21 (12.50%)	0.70
Abdominal pain				
Night pain, n % [§]	24 (11.27%)	4 (8.89%)	20 (11.90%)	0.79
Associated with food intake, n % [‡]	70 (32.86%)	14 (31.11%)	56 (33.33%)	0.78
Not associated with food intake, n % [‡]	133 (62.44%)	29 (64.44%)	104 (61.90%)	0.76
Postcholecystectomy, n % [§]	9 (4.23%)	1 (2.22%)	8 (4.76%)	0.69
Family history of pancreatic disorders, n % [‡]	8 (3.76%)	4 (8.89%)	4 (2.38%)	0.06
Diabetes Type I [‡]	4 (1.88%)	3 (6.67%)	1 (0.61%)	0.03
Acute Pancreatitis [‡]	1 (0.47%)	1 (2.22%)	0 (0%)	0.21
Pancreatic cancer [‡]	3 (1.41%)	0 (0%)	3 (1.79%)	1

^a From total of drinkers and smokers, respectively.

Table 2
Final diagnosis in patients with EPS-like symptoms included in the study (n = 213).

Final diagnosis	Number of patients (%)
Functional dyspepsia	139 (65.3)
Chronic pancreatitis	45 (21.1)
Duodenal ulcer	10 (4.7)
Gastric ulcer	5 (2.3)
Erosive gastropathy	4 (1.9)
Common bile duct stones	4 (1.9)
Erosive duodenitis	3 (1.4)
Erosive esophagitis	2 (0.9)
Pancreatic neuroendocrine tumour	1 (0.5)

Ethical Committee of Galicia.

Results

A total of 213 consecutive patients (mean age 46.4 ± 13.8 years range 18–84 years, 140 females) were eligible for inclusion in the study. Demographics, toxic habits and clinical features of the patient population are shown in Table 1. Twenty-four patients (11.2%) had gastrointestinal mucosal lesions explaining symptoms (Table 2). None of these patients had more than 2 EUS criteria of CP (Fig. 1). Upper gastrointestinal endoscopy was normal in the remaining 189 patients (88.8%). Common bile duct stones (n = 4) and pancreatic neuroendocrine tumour (n = 1) were other relevant findings influencing the management of patients.

CP was confirmed by EUS in 18 patients (8.4%) with five or more EUS criteria of the disease. Thirty-four patients (15.9%) had 3 or 4 EUS criteria of CP, and MRI and ePFT was successfully done in all of them. CP was confirmed in 27 of them (12.7% of total) by both MRI/sMRCP and a low secretion of bicarbonate after ePFT. In total, 45 patients (21.1%) presented with morphological and functional findings of CP (Table 2 and Fig. 1). None of these 45 cases showed gastroduodenal mucosal lesions or any other EUS finding

explaining the symptoms.

Patients with morphological and functional findings of CP were more frequently males, current smokers and current drinkers (Table 1). Male gender, age, alcohol, tobacco, and the combination of tobacco and alcohol consumption and male gender and alcohol or tobacco consumption were associated with the presence of findings of CP in the univariate analysis. In multivariate analysis, male gender (OR 2.80; 95% CI 1.30–6.07), and the combination of alcohol and tobacco consumption (OR 7.71; 95% CI 2.33–25.59) were independently and significantly associated with the diagnosis of CP (Table 3).

Discussion

This study shows that the presence of morphological and functional findings of CP is very frequent in patients referred by general practitioners with symptoms suggestive of EPS. Findings of CP were found in 21% of the present cohort of patients with EPS-like symptoms; moderate to severe changes of the disease (five or more EUS criteria) were found in 8.4% of the patients, whereas changes of CP were mild or early (3 or 4 EUS criteria together with abnormal findings at MRI/sMRCP and ePFT) in 12.7%. Gastrointestinal mucosal lesions explaining symptoms were diagnosed in only 11.2% of the patients. Male gender and the association of smoking and alcohol consumption are independent factors associated with the presence of CP in patients with EPS-like symptoms.

Diagnosis of CP is a clinical challenge. Due to the absence of histological confirmation, diagnosis of CP is based on the presence of morphological and functional changes of the pancreas that typically develop during the natural history of the disease. CT scan is the most sensitive method for depicting pancreatic calcifications, but EUS and MRI/sMRCP are the most sensitive imaging procedures for early changes of CP [26–29]. The use of these two methods for the diagnosis of early CP is supported by recent clinical guidelines [1]. Quantification of pancreatic bicarbonate secretion after intravenous secretin stimulation in the context of the ePFT is the most sensitive functional method supporting the diagnosis of chronic pancreatitis in patients with indeterminate morphological findings of the disease [30]. In addition, ePFT is considered the non-histologic gold standard for diagnosis of early chronic pancreatitis [31]. With this background, changes of CP were defined in the present study as the presence of ≥5 EUS criteria of the disease or abnormal MRI/sMRCP and ePFT findings in patients with 3–4 EUS criteria. Whether these changes explain EPS-like symptoms deserves further investigation.

A similar frequency of morphological and functional changes of CP in patients with dyspeptic symptoms as that found in the present study was reported previously by other authors [25,32–34]. Sahai et al. reported the presence of five or more EUS criteria of CP in 40% of patients with dyspepsia, who were referred from general gastroenterology clinic and community hospitals [25]. A similar frequency was found in patients with clinically suspected pancreatic disease, but only in about 10% of a control group of subjects with no dyspeptic symptom nor suspicion of pancreatic disease. The presence of dyspepsia was an independent predictor of severe pancreatic EUS abnormalities in that study with an OR of 7.21 (95% CI 1.99–26.26). More recently, 64% of EPS patients with pancreatic enzyme abnormalities in blood were diagnosed by EUS as having concomitant early chronic pancreatitis [35]. Three previous studies evaluated the stimulated pancreatic secretion of enzymes and bicarbonate after a meal by means of the Lundh test [32–34]. An abnormally low pancreatic secretion was found in 28% and 35% of patients with non-investigated dyspepsia [32,33], and in 22% of patients with a previous diagnosis of functional dyspepsia [34]. The result of the present study is in line with these previously reported

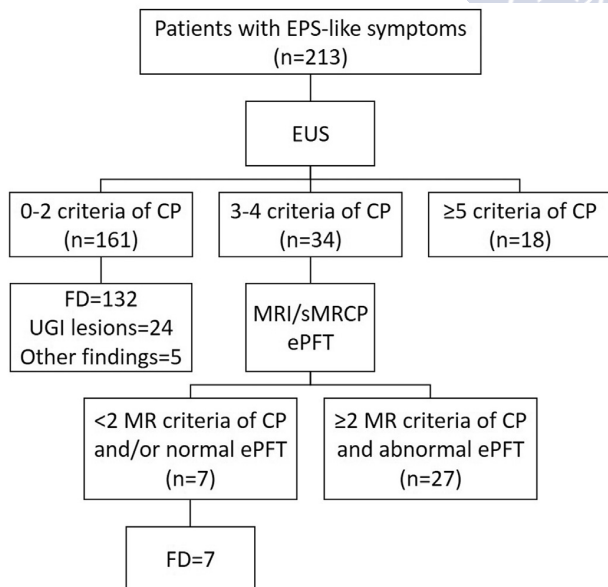


Fig. 1. Flowchart of patients with EPS-like symptoms included in the study. EPS, epigastric pain syndrome; EUS, endoscopic ultrasound; CP, chronic pancreatitis; FD, functional dyspepsia; UGI, upper gastrointestinal; MRI, magnetic resonance imaging; sMRCP, secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography; ePFT, endoscopic pancreatic function test.

Table 3

Univariate and multivariate analysis of factors potentially associated with the presence of morphological and functional findings of chronic pancreatitis in patients with pain-predominant dyspepsia.

Variable	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Gender	3.98 (2.00–7.90)	<0.001	2.80 (1.30–6.07)	0.009
Alcohol consumption	3.86 (1.80–8.28)	0.001		
Age	0.99 (0.96–1.00)	0.234	0.97 (0.94–1.00)	0.053
Tobacco consumption	2.28 (1.13–4.58)	0.020		
Anorexia	1.49 (0.59–3.74)	0.397		
Asthenia	1.87 (0.71–4.93)	0.200		
Weight lost	1.03 (0.49–2.20)	0.930		
Pain related to feeding	0.90 (0.44–1.83)	0.778		
Pain no related to feeding	1.11 (0.56–2.21)	0.30		
Night pain	0.72 (0.23–2.23)	0.571		
Type II Diabetes	0.41 (0.05–3.33)	0.405		
Gender and alcohol	5.5 (2.40–12.57)	0.000		
Response to PPI	1.16 (0.36–3.76)	0.800		
No response to PPI	1.49 (0.50–4.42)	0.472		
Incomplete response to PPI	0.82 (0.43–1.59)	0.562		
Gender and tobacco	3.76 (1.69–8.36)	0.001		
Alcohol and Tobacco	11.85 (3.91–35.91)	<0.001	7.71 (2.33–25.59)	0.001
Alcohol and No Tobacco	1.23 (0.38–4.04)	0.723		
Tobacco and No Alcohol	0.90 (0.34–2.40)	0.835		

studies, suggesting that morphological and functional changes of CP are frequent findings in patients with dyspeptic symptoms.

EUS and MRI/sMRCP findings of CP are mainly the result of pancreatic fibrosis [36,37]. Whether these morphological changes do really reflect CP is a matter of discussion. Some authors suggest that these morphological findings cannot be considered as CP in the absence of an appropriate clinical context, and specifically in subjects with dyspepsia [38]. However, the consideration of CP exclusively in patients with relapsing pancreatitis or severe abdominal pain of probable pancreatic origin may potentially lead to the under-diagnosis of the disease. Although this issue cannot be definitely solved in the absence of histological confirmation, it is widely accepted that steatorrhea or type 3c diabetes may be the first clinical manifestation of the disease in patients with no previous history of relevant abdominal pain [39]. In the absence of histological confirmation, the association of the most accurate imaging and functional methods was used in the present study to detect early changes of CP. Confirmation of progression of these morphological and functional pancreatic changes will strongly support the diagnosis of CP in these patients. With this aim, a long-term longitudinal cohort study is currently being conducted in our centre and the results will be reported in the next future.

Whether early diagnosis of chronic pancreatitis may have an impact on the natural history of the disease and the development of complications deserves further investigations. The relevance of our study is that of opening new options to identify these patients with early disease that can be included in future clinical trials.

The single centre design and the lack of a control group are limitations of the present study. Two highly experts endosonographers agreed in the number and type of EUS criteria of CP, thus limiting subjectivity and inter-individual variability. Changes of CP in patients with indeterminate EUS findings were confirmed by objective morphological and functional evaluation of the gland, i.e. MRI/sMRCP and ePFT. Results reported in this study do not represent the frequency of changes of CP in the general population of dyspeptic patients, but that in selected patients that were referred to our centre by general practitioners mainly due to the lack of adequate response to usual empirical therapies such as dietary modifications, PPI and *H. pylori* test-and-treat strategy. The principal strengths of this study are the inclusion of consecutive, well characterized patients with EPS-like symptoms, the exclusion of patients with any predominant symptom other than epigastric

pain and of those with alcohol abuse or clinical suspicion of pancreatic disease, as well as the use of highly accurate and well-accepted methods to detect morphological and functional changes of CP.

In conclusion, morphological and functional changes of CP are frequently present in patients with EPS-like symptoms. Male gender and consumption of alcohol and smoking are independent factors associated with the presence of changes of CP in these patients. Whether these changes explain EPS-like symptoms requires further investigation. Patients of the present study are currently involved in a longitudinal long-term follow-up study to further evaluate that question. Based on the results of the present study, exploration of abdominal organs other than the upper GI tract in the diagnostic work-up of patients fulfilling criteria of epigastric pain syndrome is recommended.

Funding

This study received no specific grant from any funding agency of the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] Löhr M, Dominguez-Muñoz JE, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *UEG J* 2017;5(2): 153–99.
- [2] Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2001;1(1): 3–14.
- [3] de la Iglesia-García D, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Dominguez-Muñoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017 Aug.
- [4] Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978 Sep;86A(5): 361–5.
- [5] Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011 Dec;106(12):2192–9.
- [6] Dominguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-García J, Tenías JMA. Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig* 2014 Apr;106(4): 239–45.
- [7] Levy P, Domínguez-Muñoz JE, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *UEG J* 2014;2(5):345–54.
- [8] Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, McNaughton D, Barry JM, Duggan SN, Conlon KC. Hospital discharges and patient activity associated with chronic

- pancreatitis in Ireland 2009–2013. *Pancreatology* 2017 Jan - Feb;17(1):56–62.
- [9] Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. North American Pancreatitis Study Group Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 Mar;9(3):266–73.
- [10] Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology* 2014 Nov-Dec;14(6):490–6.
- [11] Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2010 Apr;12(2):114–20.
- [12] Etamad D, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001 Feb;120(3):682–707.
- [13] Lee YT, Lai AC, Hui Y, Wu JC, Leung VK, Chan FK, et al. EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2002 Dec;56(6):842–8.
- [14] Leeds JS, Hopper AD, Sidhu RR, Simmonette A, Azadbakht N, Hoggard N, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 May;8(5):433–8.
- [15] Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012 May;28(4):338–42.
- [16] Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:507–11.
- [17] Liu Y, Zhang X, Huang X, Chen J, Song B. Secretin-stimulated magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangiopancreatography for the detection of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2016;16(3):365–71.
- [18] Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1466–79.
- [19] Wiersma MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993 Nov;25(9):555–64.
- [20] Varadarajulu S, Eltoum I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc* 2007 Sep;66(3):501–9. Epub 2007 Jul 20.
- [21] Zhang XM, Shi H, Parker L, Dohke M, Holland GA, Mitchell DG. Suspected early or mild chronic pancreatitis: enhancement patterns on gadolinium chelate dynamic MRI. *J Magn Reson Imag* 2003;17:86–94.
- [22] Balci NC, Alkaade S, Magas L, Momtahan AJ, Burton FR. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRPC. *J Magn Reson Imag* 2008;27:125–31.
- [23] Akisik MF, Sandrasegaran K, Jennings SG, Aisen AM, Lin C, Sherman S, Rydberg MP. Diagnosis of chronic pancreatitis by using apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T MR following secretin stimulation. *Radiology* 2009;252:418–25.
- [24] Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, Zuccaro G, Vargo JJ. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010 Sep;55(9):2681–7.
- [25] Sahai A, Mishra G, Penman I, Williams D, Wallace MB, Hadzizahic N, et al. EUS to detect evidence of pancreatic disease in patients with persistent or non-specific dyspepsia. *GI Endosc* 2000;52(2):153–9.
- [26] Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Watanabe S. Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography. *World J Gastroenterol* 2008 Feb 28;14(8):1218–21.
- [27] Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort H, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; Jan 27. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4720-9> [Epub ahead of print].
- [28] Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:222–9.
- [29] Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol* 2011 Sep;17(3):249–54.
- [30] Ketwaroo G, Brown A, Young B, Kheraj R, Sawhney M, Morteale KJ, et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013 Aug;108(8):1360–6.
- [31] Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American pancreatic association Practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014 Nov;43(8):1143–62.
- [32] Schulz S, Thorsgaard Pedersen N, Jørgensen MJ, Møllmann KM, Rune SJ. Association between duodenal bulb ulceration and reduced exocrine pancreatic function. *Gut* 1983 Sep;24(9):781–3.
- [33] Andersen BN, Scheel J, Rune SJ, Worming H. Exocrine pancreatic function in patients with dyspepsia. *Hepato-Gastroenterology* 1982 Feb;29(1):35–7.
- [34] Smith RC, Talley NJ, Dent OF, Jones M, Waller SL. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study. *Int J Pancreatol* 1991 Apr;8(3):253–62.
- [35] Kodaka Y, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Agawa S, Higuchi K, Akimoto T, et al. Epigastric pain syndrome accompanying pancreatic enzyme abnormalities was overlapped with early chronic pancreatitis using endosonography. *J Clin Biochem Nutr* 2017 Sep;61(2):140–5.
- [36] Trikunadathan G, Peralta J, Barlass U, Malli A, Han Y, Sekulic M, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound (EUS) for non-calcific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology. *Am J Gastroenterol* 2016;111:568–74.
- [37] Trikunadathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y, 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 Nov;110(11):1598–606.
- [38] Chari ST. Defining chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016;16(5):694–5.
- [39] Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994 Nov;107(5):1481–7.