



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

Perfil clínico y radiológico del paciente pediátrico  
con pancreatitis aguda recurrente y crónica

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. JOSÉ ANTONIO ARGÜELLO LÓPEZ

TUTORES DE TESIS:

DRA. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA  
DR. EUSTORGIO SANTIAGO CARGÍA CÁRDENAS



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

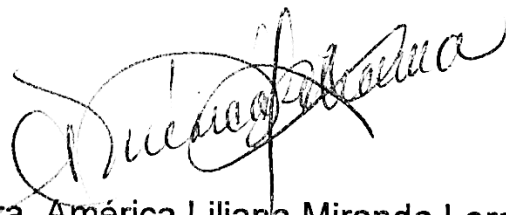


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

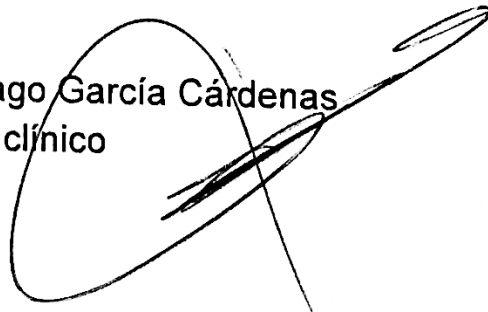
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'América Liliana Miranda Lora', written in a cursive style.

Dra. América Liliana Miranda Lora  
Tutor de tesis

Dr. Eustorgio Santiago García Cárdenas  
Tutor clínico

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eustorgio Santiago García Cárdenas', written in a cursive style.

# Dedicatoria

Su apoyo ha sido fundamental en este camino, estando conmigo incluso en los momentos más complicados. Esta nueva travesía tampoco fue fácil, sin embargo, siempre estuvieron ahí para motivarme en cada día.

Siempre estaré agradecido por su valioso amor, gracias familia y amigos....

# INDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	MARCO TEÓRICO	2
3	ANTECEDENTES	7
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
5	PREGUNTAS DE INVESTIGACION	16
6	JUSTIFICACIÓN	16
7	OBJETIVOS	17
8	HIPÓTESIS	17
9	METODOLOGÍA	17
	9.1 DISEÑO DE ESTUDIO	17
	9.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	18
	9.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
	9.4 VARIABLES	18
	9.5 PROCEDIMIENTOS	20
	9.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
10	CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
11	RESULTADOS	22
12	DISCUSIÓN	25
13	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	27
14	CONCLUSIONES	28
15	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
16	BIBLIOGRAFÍA	30
17	ANEXOS	33

## RESUMEN

Debido a que la PAR y PC son relativamente poco frecuentes en la población pediátrica, existen pocos estudios que proporcionen evidencia de alta calidad para su evaluación. Debido a la escasa información sobre el tema, el identificar las características de una población mexicana permitirá identificar las áreas de oportunidad de investigación futura sobre el abordaje diagnóstico y la atención de estos pacientes. Por lo anterior, la experiencia de un centro hospitalario de tercer nivel como el Departamento de Gastroenterología del Hospital Infantil de México Federico Gómez será de utilidad para identificar las características demográficas, clínicas, radiológicas de los pacientes con PAR y PC.

Los resultados señalan similitudes de nuestra población en comparación a lo reportado en estudios mayores como los del grupo INSPPIRE. La principal etiología de PAR y PC identificada en nuestro estudio corresponde a alteraciones anatómicas del conducto pancreático; sin embargo, en casi la mitad de los casos no se tiene una causa identificada para estas entidades. Los pacientes con PC tienen mayores hallazgos en estudios de imagen relacionados con calcificaciones y dilatación ductal pancreática; sin embargo, no son claros los factores de riesgo que pueden estar asociados para la evolución hacia una PAR o PC o para presentaciones tempranas o tardías de la enfermedad.

Aunque es complicado comparar nuestros resultados con los ofrecidos por las grandes cohortes del grupo INSPPIRE, consideramos que los datos obtenidos al momento en este primer estudio descriptivo realizado en una población pediátrica mexicana son el inicio y la base para futuras investigaciones en el ámbito de la pancreatología pediátrica en nuestra población. Lo anterior, nos ha permitido identificar áreas de oportunidad para enfocar los esfuerzos para la mejora en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

# 1.- INTRODUCCIÓN

Actualmente la mayoría de los expertos en el ámbito de la pancreatología pediátrica son relativamente conservadores en la búsqueda de una causa cuando se trata de un episodio único de pancreatitis aguda (PA); sin embargo, se aconseja realizar una investigación detallada cuando se trata de pancreatitis aguda recurrente (PAR) o pancreatitis crónica (PC) (2).

Debido a que la PAR y PC son relativamente poco frecuentes en la población pediátrica, existen pocos estudios que proporcionen evidencia de alta calidad para su evaluación. Dado que estas entidades comparten factores de riesgo comunes que son a menudo distintos de los de los adultos (p. ej., alcohol y tabaco), genera que la literatura para adultos tenga un valor limitado en la evaluación y manejo en los pacientes pediátricos (5). Es reconocido que estas entidades se asocian de forma frecuente con mutaciones genéticas; sin embargo, la falta de estas pruebas diagnósticas no permite establecer una etiología clara, etiquetando a los pacientes a una causa “idiopática” (5).

Para avanzar en el conocimiento de la PAR y PC, en el año 2010 se formó un consorcio denominado “Grupo de estudio Internacional de Pancreatitis Pediátrica: en busca de una cura”, INSPPIRE, por sus siglas en inglés. El principal objetivo de esta entidad fue desarrollar una declaración de consenso sobre las definiciones de PA, PAR Y PC de inicio en la edad pediátrica, llenando los vacíos en el conocimiento de estas entidades. A través del uso de encuestas a gastroenterólogos peditras, se estimó la prevalencia de estas enfermedades, obteniendo datos sobre la práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de éstas. Finalmente, esta información permitió desarrollar una base de datos sobre PAR y PC en la edad pediátrica, su epidemiología, historia natural y etiología (2). La constitución de INSPPIRE representó la primera iniciativa para crear un enfoque multicéntrico para caracterizar sistemáticamente la pancreatitis en niños (2).

## **2.- MARCO TEÓRICO**

### **2.1 PANCREATITIS AGUDA**

La pancreatitis es un proceso inflamatorio que afecta la glándula pancreática, siendo capaz de activar un proceso inflamatorio sistémico, que inclusive puede conducir a la aparición de falla multiorgánica. En un importante porcentaje de los casos, un cuadro de pancreatitis puede ser el resultado de más de un factor contribuyente, por lo que es apropiado atribuir un evento a diversos factores de riesgo, en lugar de enumerar una sola etiología (4).

El diagnóstico de pancreatitis se realiza basado en una combinación de antecedentes, examen físico, pruebas bioquímicas y hallazgos radiológicos. Para establecer el diagnóstico de PA se requieren de al menos 2 de los siguientes 3 criterios (2):

1. Dolor abdominal sugestivo o compatible con PA, es decir, dolor abdominal de inicio agudo, especialmente en la región epigástrica.
2. Niveles de amilasa y/o lipasa sérica al menos 3 veces mayor al límite superior de lo normal de acuerdo con la referencia del laboratorio.
3. Hallazgos de imagen característicos o compatibles con PA, ya sea por ultrasonido, tomografía, ultrasonido endoscópico (UE) o resonancia magnética.

Una vez establecido el diagnóstico de PA, es importante establecer la gravedad de este, la cual se puede clasificar en 3 grados: leve, moderadamente grave o grave, dependiendo de la presencia de disfunción orgánica y de signos de respuesta inflamatoria sistémica, clasificación establecida por el grupo INSPPIRE (1).

Un cuadro de PA leve es aquel que no está asociado con falla de ningún órgano, complicaciones locales o sistémicas, y generalmente se resuelve dentro de la primera semana después de la presentación, siendo esta la forma de presentación más común en la edad pediátrica. Un evento “moderadamente grave” cursa con la presencia de insuficiencia o disfunción orgánica transitoria (menor de 48 horas) o de complicaciones locales o sistémicas, como necrosis pancreática, colecciones



peri pancreáticas o la exacerbación de una enfermedad crónica: renal, pulmonar o cardíaca. Por último, la PA grave, se describe por la presencia de disfunción orgánica persistente mayor a 48 horas, única o múltiple, con base en el Consenso Internacional sobre Sepsis Pediátrica (1).

## **2.2 PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE Y CRÓNICA**

Existe la clasificación de Pancreatitis con base en la evolución y recurrencia de los cuadros, pudiendo reconocerse 3 tipos: PA, PAR y PC. Se considera que los pacientes que cursan con cuadros de PAR están en riesgo para el desarrollo de una PC a lo largo del tiempo. Aunque sus criterios diagnósticos son diferentes, se reconoce que comparten etiologías en común.

La fisiopatología de los episodios recurrentes probablemente sea paralelo a las mismas vías que están presentes en los pacientes que experimentan un solo episodio, sin embargo, estos pacientes puede tener factores genéticos adicionales que aumentan la probabilidad de desarrollar pancreatitis aguda, dado un desencadenante particular (14). Para establecer el diagnóstico de PAR se requieren cumplir los siguientes criterios (2):

Al menos 2 episodios diferentes de PA:

- a) Presentando resolución completa del dolor entre ambos eventos, mínimo de 1 mes de duración, ó
- b) Normalización completa de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas previo al evento siguiente de PA, junto con la resolución completa de los síntomas de dolor, independientemente del intervalo de tiempo entre ambos episodios.

Por su parte, la PC consiste en un proceso inflamatorio caracterizado por cambios morfológicos irreversibles, con reemplazo fibrótico del parénquima pancreático, resultado de procesos inflamatorios repetitivos o de larga duración. La teoría actual sugiere que la PC comienza con un cuadro de PA que progresa a una fibrosis, resultado de un proceso destructivo continuo en individuos susceptibles e influenciada por factores y modificadores ambientales. Muchos de estos pacientes

tienen antecedentes de PAR antes de los cambios irreversibles en la anatomía y función pancreática; sin embargo, también existen aquellos que pueden presentar características diagnósticas de PC sin haber tenido un diagnóstico previo de PAR.

El diagnóstico de PC es clínico y se basa en una combinación de síntomas, estudios de imagen e insuficiencia funcional. El dolor abdominal en la PC puede ser descrito de forma variable por los niños, por lo tanto, la presencia de características de imagen de daño pancreático crónico en conjunto con síntomas de dolor abdominal crónico puede ser suficiente para establecer un diagnóstico. Dado que realizar un diagnóstico histopatológico de PC en la edad pediátrica es poco común, los criterios clínicos se consideran más pragmáticos para definir esta entidad. La PC requiere para su diagnóstico al menos 1 de los siguientes 3 criterios (2):

1. Dolor abdominal sugerente de origen pancreático asociado con hallazgos de imagen que sugieran daño pancreático crónico (cambios estructurales irreversibles como: destrucción focal o difusa parenquimatosa, esclerosis y anormalidades ductales).
2. Evidencia de insuficiencia pancreática exocrina más hallazgos sugestivos de daño pancreático crónico.
3. Evidencia de insuficiencia pancreática endocrina más hallazgos sugestivos de daño crónico.

## **2.3 CUADRO CLÍNICO**

En los pacientes que cursan con eventos de PA el dolor abdominal sigue siendo el síntoma principal, con una frecuencia de 80% a 95%. Específicamente se presenta con dolor epigástrico en un 62% a 89% de los pacientes y difusamente en un 12% al 20% de los pacientes. La presentación clásica del dolor epigástrico que se irradia a la espalda ocurre en menos del 10% de los pacientes (15).

Los pacientes que cursan con PAR y PC presentan cuadro similar con dolor abdominal de intensidad leve a intensa hasta en un 81% de los casos, especialmente a nivel del epigastrio.(17) El dolor puede ser constante o intermitente y a menudo se describe como profundo y penetrante, con radiación en la espalda.

Se ha reportado inclusive que las puntuaciones de dolor son ligeramente más altas en los pacientes con PC, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (17). Existen numerosas causas para explicar este dolor, pudiendo ser resultado de la obstrucción de los conductos pancreáticos por fibrosis o cálculos, inflamación del parénquima (cuadro agudo) o inflamación perineural.

Aunque poco frecuentes, el paciente con PC puede presentar otra sintomatología secundaria al compromiso de la función pancreática como síntomas de malabsorción, pérdida de peso, esteatorrea o diarrea; aún más raros son los pacientes que se presentan con ictericia por obstrucción biliar extrahepática causado por fibrosis pancreática o un pseudoquiste (14).

En un estudio realizado por Poddar U. et al, en 156 paciente con PC, en ninguno de ellos se reportó la presencia de insuficiencia pancreática endocrina o exocrina al momento de la primera valoración; sin embargo, en el seguimiento a 23 meses, el 5.6% desarrolló diabetes mellitus y 9.8% presentó esteatorrea (19).

## **2.4 HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS EN PAR Y PC**

Como parte de los criterios diagnósticos para PA se incluyen los hallazgos de imagen característicos o compatibles, ya sea por ultrasonido, tomografía, UE o resonancia magnética. Estos abarcan al edema pancreático, necrosis pancreática o peri-pancreática, inflamación peri-pancreática, colecciones, hemorragia, abscesos y pseudoquistes pancreáticos (2).

En el caso de los pacientes con PC se consideran hallazgos de daño crónico aquellos cambios ductales como un contorno irregular del conducto pancreático principal o sus ramas, defectos de llenado intraductal, cálculos, estenosis o dilataciones y de igual manera cambios radiológicos en el parénquima pancreático como agrandamiento generalizado o focal, contorno irregular (arquitectura lobular acentuada), calcificaciones y una textura ecogénica heterogénea (2).

Como lo reporta el consorcio INSPPIRE, los niños con PAR tienen más hallazgos compatibles con PA en comparación con aquellos con PC. Es decir, cambios inflamatorios, edema, necrosis, inflamación peri-pancreática son más frecuentes en

PAR. En contraste, en los niños con PC son más evidentes cambios de lesión pancreática persistente como atrofia, calcificaciones e irregularidades ductales (17).

## **2.5 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON PAR Y PC**

Los pacientes pediátricos que presentan cuadros recurrentes de pancreatitis deben ser evaluados al menos de forma anual para identificar de manera temprana el desarrollo de datos de insuficiencia pancreática exocrina. En el caso de los pacientes con PC, la recomendación es que sean evaluados de forma anual, tanto para insuficiencia pancreática exocrina y endocrina (5). La experiencia actual es que la PAR es frecuentemente un precursor para el desarrollo de PC; sin embargo, el momento exacto del desarrollo de daño pancreático irreversible puede no ser clínicamente evidente. El curso en el tiempo para la transición hacia una insuficiencia exocrina o endocrina no está claramente establecido. No se sabe completamente el momento cuando se producirá la insuficiencia exocrina en el espectro de la línea de tiempo en los pacientes con PC. La función exocrina podría disminuir inclusive antes de que los hallazgos de imagen sean evidentes, y por lo tanto puede servir como un marcador de cambios de la enfermedad (24). Igualmente, en relación al compromiso endocrino, no se sabe de forma certera cuándo aparecerán en la progresión de la PAR hacia la PC datos sugerentes de diabetes mellitus. No hay estudios que examinen el riesgo de diabetes posterior a la PC en niños, además carecemos de pautas para la evaluación del riesgo de pre-diabetes o diabetes mellitus en pancreatitis (24).

En general se consideran como pruebas de escrutinio y de fácil acceso para la detección de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina la medición de elastasa en heces, glucosa en ayuno y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (5).

Aunque poco frecuente en la edad pediátrica, el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en todos los pacientes con CP es aproximadamente 15 veces mayor que en la población general. Un metaanálisis reciente ha demostrado que hasta un 5% de los pacientes con PC desarrollará cáncer de páncreas en un período aproximado de 20 años (28).

### **3.- ANTECEDENTES**

Publicaciones de las últimas décadas describen un aumento en la incidencia de PA tanto en niños como en adultos. La prevalencia de PA en adultos oscila entre 6 a 45 casos por cada 100,000 personas al año, con tasas menores reportadas en la edad pediátrica, con 3.6 a 13.2 casos por cada 100,000 niños, por lo que se considera que la pancreatitis no es una enfermedad rara en los niños (2). Existe literatura limitada sobre la PAR y PC en niños, por lo que la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico son a menudo basados en la experiencia derivada de los adultos. En un estudio de población de niños con PA, se encontró una incidencia para PC de hasta 0.5 casos por cada 100,000 personas al año, aproximadamente una octava parte de la incidencia informada en los adultos (3).

Al momento se considera que probablemente el aumento en la incidencia de los casos de pancreatitis se debe a una combinación de factores, como una mayor conciencia sobre esta entidad, definiciones y algoritmos diagnósticos claros, mayor disposición de pruebas diagnósticas y una mayor derivación a centros de tercer nivel (4).

Aunque la PAR y PC son relativamente raras en los niños, estas son reconocidas con mayor frecuencia en la última década. Igualmente, el estudio de sus causas subyacentes, de inicio en la edad pediátrica, son cada vez mejor definidas, especialmente aquellas de etiología genética o autoinmune (5). A pesar de que el consumo de alcohol y el tabaquismo se han reconocido desde hace mucho tiempo como importantes factores de riesgo de PAR y PC en adultos (18), éstos son infrecuentes en el grupo de edad pediátrica, por lo que los factores que predisponen a los niños a episodios recurrentes de pancreatitis y la progresión a PC aún no son claramente conocidos. Al momento existen pocos estudios que definan la adecuada evaluación de niños que experimentan estos trastornos, por lo cual existe diversidad de opiniones con respecto a su abordaje diagnóstico.

Los desórdenes asociados con pancreatitis se dividen en varias categorías. La prevalencia de las diversas causas varía mucho entre diferentes estudios. Lo anterior parece resultado de las limitaciones inherentes de los estudios

retrospectivos, el sesgo o experiencia de los médicos que atienden a los niños con pancreatitis, investigaciones incompletas para las causas, el mayor número de pacientes reconocido de tener pancreatitis y el reconocimiento de nuevas etiologías en la infancia (14). En un estudio transversal realizado por el grupo INSPPIRE, que incluyó a 155 pacientes con diagnóstico de PAR y 146 con PC, en búsqueda de factores de riesgo asociados, dividieron a estos en 4 categorías: genética, obstructiva, tóxico/metabólico y autoinmune. Se identificó al menos 1 factor de riesgo en el 72% de pacientes con PAR y en 86% de pacientes con PC. Ellos reportaron que los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de PAR o PC eran las de tipo genética y obstructiva (17).

Al igual que en los pacientes que experimentan un solo episodio de pancreatitis, muchos pacientes que cursan con PAR no tienen identificable una causa de su enfermedad, se refiere a ellos como el grupo de causa idiopática (14). Se considera que los niños con PAR o PC a menudo tienen múltiples factores de riesgo. En un estudio realizado por el grupo INSPPIRE se identificó en el 30% de los pacientes con PAR múltiples factores de riesgo de diferentes categorías y en el caso del grupo con PC 27%, lo que demuestra la naturaleza multifactorial de estas condiciones (17).

### **3.1 ALTERACIONES GENÉTICAS**

En general el impacto de las mutaciones genéticas como factor de riesgo para la presencia de cuadros de PAR y PC es bastante subestimado, esto radica principalmente en que no se realiza el análisis de los genes frecuentemente asociados a estas condiciones(21). Las pruebas genéticas a realizar deben incluir por lo menos la mutación del gen catiónico de tripsinógeno (*PRSS1*), el gen inhibidor de proteasas de serina Kasal T1 (*SPINK1*), el gen regulador de conductancia transmembrana para fibrosis quística (*CFTR*) y el gen para quimiotropina C (*CTRC*), consideradas alteraciones genéticas que predisponen a la presencia de eventos de PA. Se considera que la pancreatitis de inicio temprano, es decir, antes de los 6 años, está fuertemente asociada con mutaciones genéticas como *PRSS1*

o *CTRC*. En el caso de los niños con un inicio tardío es más probable que la enfermedad tenga factores de riesgo no genéticos (20). Por lo anterior, es indispensable reconocer la edad del primer evento de pancreatitis del paciente. También se ha documentado que la presencia de mutaciones en los genes *CFTR*, *SPINK1* y *PRSS1*, se asocian con progresiones más rápidas de PAR a cuadros de PC a lo largo del tiempo, demostrando que la genética tiene un papel significativo en la progresión de la enfermedad desde el primer cuadro de PA (22).

El consorcio de investigación INSPPIRE publicó en 2016 un estudio transversal donde reportó la presencia de una mutación genética relacionada a pancreatitis en 48% de los pacientes con PAR y 73% de aquellos con PC ( $p < 0,001$ ). La mutación más común identificada en PAR fue en el gen *CFTR* y para PC la mutación del gen *PRSS1*. Los niños con mutaciones de *PRSS1* o *SPINK1* tenían más probabilidades de presentarse con PC en comparación con PAR (17).

La mutación *PRSS1* es una anomalía autosómica dominante que genera una mayor activación de la tripsina y por ende un proceso de autodigestión pancreática, generando episodios de pancreatitis recurrente a partir de los 10 años de vida, además de un riesgo aumentado para desarrollar PC y adenocarcinoma hasta en un 40% de los casos.

Muchos niños de la cohorte INSPPIRE tenían una evaluación incompleta de enfermedades relacionadas con el gen *CFTR*. Aunque diagnosticar fibrosis quística en los pacientes que presentan pancreatitis es poco común únicamente por genotipificación, pruebas más extensas aumentan el rendimiento, por lo que en el abordaje del paciente pediátrico con PAR o PC debe incluirse además una prueba de cloro en sudor, incluso si la detección del recién nacido para fibrosis quística es negativa (5). Muchas personas con pancreatitis por fibrosis quística no clásica tienen al menos una mutación del *CFTR* que es funcionalmente menos perjudicial que las encontradas en la forma clásica (8). Realizar pruebas clínicas para estas mutaciones es controvertido, ya que no está claro que mutaciones específicas del *CFTR* aumenten el riesgo de PAR y PC. Únicamente algunas mutaciones han sido identificadas en un número suficiente de individuos para determinar si contribuyen

significativamente al riesgo de desarrollar pancreatitis. Los datos a menudo se analizan como mutaciones *CFTR* totales en la población con pancreatitis en comparación con una población de control. En la actualidad, el análisis de mutaciones *CFTR* puede ser útil para ayudar a identificar un factor de riesgo para el desarrollo de PAR y PC, pero dicho análisis no demostrará una etiología clara. Se recomienda que las personas con una prueba positiva o en el límite superior de cloro en sudor debe remitirse para una evaluación completa de fibrosis quística (5).

El gen *SPINK1* codifica un inhibidor de la secreción de tripsina, lo que previene la activación prematura de los zimógenos en el páncreas. Mutaciones en este gen pueden aumentar el riesgo de progresión a PC cuando se encuentra solo o en combinación con otros factores de riesgo (5). Su alteración se ha relacionado con la presencia de cuadros de PA antes de los 20 años.

El gen *CTRC* codifica para una enzima implicada en la degradación de tripsina, por lo cual juega un papel protector y regulador en la activación de las enzimas pancreáticas. Se han identificado muchos polimorfismos en el gen *CTRC*. Estos incluyen una serie de variantes de eliminación y sin sentido que no tienen una asociación clara con PC (9). Los estudios sobre pacientes en una base de datos alemana encontraron que solo las mutaciones p.254W y p.K247\_R254 se asociaron con un mayor riesgo de PC (10). En la población INSPPIRE, las mutaciones de *CTRC* fueron significativamente más común en niños con inicio de enfermedad <6 años, en comparación con inicio tardío (5).

Un estudio reciente reportó la presencia de 10 alteraciones genéticas asociadas a estas entidades, entre los genes reportados se encontraron: *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *CTRC*, *CASR*, *CTSB*, *KRT8*, *CLDN2*, *CPA1* y *ATP8B1*. Si bien este estudio presentó un tamaño pequeño de muestra, destaca la importancia de realizar pruebas genéticas con paneles extensos, permitiendo un avance en el conocimiento de estas entidades y el descubrimiento de nuevos genes involucrados en el proceso de la enfermedad (23).



### **3.2 ANORMALIDADES ANATÓMICAS**

La evaluación inicial del paciente con PAR y PC debe incluir un estudio de imagen del páncreas, el objetivo es la valoración detallada de los conductos pancreáticos y el árbol biliar. Se recomienda principalmente la realización de una colangiografía magnética y en aquellos pacientes donde el escenario lo requiera, realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o un ultrasonido endoscópico, este último rara vez realizado en el paciente pediátrico dado la falta de infraestructura o de personal médico especializado para realizar dicho estudio. Es importante recordar que la elección de la modalidad para obtener imágenes del páncreas debe buscar en todo momento la mínima exposición de los niños a la radiación que estos estudios conllevan.

El abordaje anatómico debe considerarse en aquel paciente que se presente con alteraciones bioquímicas como la elevación de los niveles de gamma glutamil transferasa (GGT) o de un patrón colestásico, aun cuando en la evaluación inicial por ultrasonido abdominal se descarte la presencia de etiología de causa obstructiva (5). El páncreas anular es una anomalía anatómica relacionado a cuadros de pancreatitis por lo que se considera un factor de riesgo importante para esta entidad; sin embargo, su presencia no descarta la realización de una evaluación completa que descarte otras alteraciones anatómicas concomitantes asociadas. Esta afirmación fue revisada por Lucidi et al (7) quienes reportaron anomalías estructurales en el 19% de su cohorte pediátrica con PAR, 47% de los cuales tenía un quiste de colédoco que ha sido fuertemente asociado con la consolidación defectuosa del conducto pancreático. Por otro lado, en una cohorte de más de 300 niños de la base de datos INSPPIRE, se encontraron lesiones obstructivas en aproximadamente un tercio de los pacientes, de los cuales hasta un 40% tenían páncreas divisum. Se considera entonces que el páncreas divisum desempeña un papel importante en el desarrollo de PAR o PC, pero no de forma aislada, por lo que de encontrarse presente se justifica una mayor investigación de otras alteraciones anatómicas agregadas (5). Otras alteraciones anatómicas poco frecuentes, pero también reportados como factor de riesgo para estas entidades, incluyen litiasis

vesicular, alteraciones de la unión pancreatobiliar y la disfunción del esfínter de Oddi. (17).

### **3.3 DESÓRDENES METABÓLICOS**

La presencia de enfermedades metabólicas no diagnosticadas puede relacionarse a eventos de pancreatitis, por lo que la medición de pruebas bioquímicas como transaminasas séricas, amonio y lactato pueden ayudar en la evaluación de este grupo de etiologías- Algunas entidades reportadas asociadas a pancreatitis son las acidemias orgánicas o la enfermedad de jarabe de maple (5).

Por otro lado, la presencia de niveles de triglicéridos mayores o iguales a 1000 mg/dL, se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de PAR, por lo que la presencia de defectos genéticos como deficiencia de lipasa ácida y algunas apolipoproteínas debe considerarse en este grupo de pacientes (5). De igual manera la presencia de hipercalcemia (Ca >10.7 mg/dL) en el individuo con pancreatitis aguda es una causa frecuentemente reportada en la literatura actual; sin embargo, en el caso de los pacientes con recurrencia de estos cuadros debe sospecharse en entidades de mayor trascendencia como adenomas de glándulas paratiroides que conducen a un hiperparatiroidismo primario y por ende a cuadros de PAR y PC.

### **3.4 AUTOINMUNIDAD**

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma distinta de pancreatitis, generalmente caracterizada por dolor abdominal e ictericia obstructiva secundaria al agrandamiento focal o generalizado de la cabeza del páncreas, lo cual puede imitar a un cuadro de cáncer de páncreas. (26) Una característica de esta enfermedad es la respuesta clínica inmediata a los esteroides (30).

Actualmente sabemos que la PAI se caracteriza por un agrandamiento difuso del páncreas (a menudo definido como páncreas en forma de "salchicha"), que a veces se asemeja a una "masa" local con un borde en forma de cápsula, estrechamiento

irregular del conducto pancreático, infiltración celular y tendencia final a la fibrosis (26).

Se reconocen dos tipos diferentes de PAI: relacionada con IgG4, también llamada tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica y la no relacionada con IgG4, llamado tipo 2 o “pancreatitis con infiltración neutrofílica de conducto epitelial”). La tipo 1 es la más frecuente en Asia y la segunda en Europa y Estados Unidos (27). La PAI tipo 1 se ha descrito principalmente en adultos y está francamente asociada con anomalías autoinmunes: la elevación de IgG4 sérica es el principal signo de laboratorio, y la afectación de sitios extra pancreáticos asociados, como las glándulas salivales y el peritoneo es frecuente. La PAI tipo 2 es una pancreatitis que ocurre en pacientes más jóvenes sin claras anomalías inmunológicas, siendo la enfermedad inflamatoria intestinal la enfermedad mayormente relacionada hasta en un 30% de los pacientes con este subtipo (26). En general, parece ser que la PAI tipo 2 no es una enfermedad sistémica, sino más un trastorno específico del páncreas, independiente de la elevación de IgG4 y sin participación de otros órganos (26).

Se considera que no existen suficientes datos o experiencia disponible para guiar en el abordaje de este diagnóstico, aun cuando existen criterios diagnósticos para PAI en el grupo de adultos denominados criterios HISORt (Histología, Imagen, Serologías, Otros órganos comprometidos, Respuesta a la terapéutica) (11). Se considera que el diagnóstico de PAI en la edad pediátrica puede establecerse únicamente con base en la combinación de síntomas clínicos específicos (dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso, fatiga) y los distintos hallazgos imagenológicos (agrandamiento focal del páncreas e irregularidades del conducto pancreático principal) (29,30).

Como se mencionó anteriormente, los niveles séricos de IgG4 pueden medirse en pacientes pediátricos con sospecha de PAI; sin embargo, éstos no se elevan en la PAI tipo 2 (26,29). La recomendación actual señala que la medición de los niveles séricos de IgG4 en niños con PAR o CP, sin una enfermedad sistémica asociada o de imagen sugestiva para PAI, es poco probable que sea útil para el abordaje

diagnóstico. De igual forma no existen datos suficientes para asociar un diagnóstico de PAI con un aumento en los niveles de gammaglobulinas, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide o anticuerpo anti-*saccharomyces cerevisiae* (30). Se puede realizar la discriminación de PAI versus cáncer de páncreas por los hallazgos encontrados en una ecografía endoscópica, tomografía o resonancia magnética, inclusive considerando que el riesgo de malignidad pancreática es muy bajo en los niños (26). El tratamiento más utilizado actualmente en niños y adolescentes con PAI se centra en los corticosteroides; sin embargo, existen poca evidencia sobre el tiempo de duración del tratamiento (26). El uso de esquemas empíricos de corticosteroides no debe realizarse en pacientes con PAR o PC cuando no exista evidencia que sugiera una presencia altamente sugestiva para PAI (5).

La enfermedad celíaca es otra entidad relacionada en los niños que cursan con cuadros de PAR y PC, especialmente cuando estos se acompañan de síntomas gastrointestinales, por lo cual se recomienda que estos pacientes sean evaluados para dicha entidad (5). Un estudio poblacional identificó un riesgo 2.6 veces mayor para pancreatitis en individuos que posteriormente fueron diagnosticados con enfermedad celíaca (13). Dado que el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca puede afectar no solo la recurrencia o progresión de la enfermedad pancreática sino también la salud general y el crecimiento del niño, es importante realizar pruebas de screening para esta entidad. (5)

## **4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La atención médica en un instituto de tercer nivel pediátrico permite el estudio de aquellas enfermedades poco frecuentes y de mayor complejidad. Es el caso de entidades como la PAR y la PC, que exigen al médico tratante un conocimiento extenso de la patología, permitiendo un adecuado abordaje diagnóstico y un tratamiento integral para el paciente que la padece.

Menos del 8% de la literatura sobre pancreatitis hace referencia a la población pediátrica y la información es aún menor en población hispana y mexicana. Por lo anterior, no existe información suficiente sobre los factores de riesgo y las características clínicas y paraclínicas de los niños y adolescentes mexicanos con PAR y PC. Este desconocimiento sobre las entidades vinculadas a los cuadros de pancreatitis de repetición ocasiona que un porcentaje importante de pacientes sea clasificado dentro de grupo de etiología "idiopática". Cuando se comparan estos datos con los estudios y reportes realizados a nivel internacional, llama fuertemente la atención la discrepancia que existe en los abordajes diagnósticos. La ausencia de un protocolo estructurado para el estudio de estos pacientes genera confusión al momento de discernir entre las múltiples entidades vinculadas a los cuadros de pancreatitis, por lo cual establecer un algoritmo diagnóstico en la población local permitiría dirigir los esfuerzos hacia una etiología concreta de estos pacientes.

## **5.- PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico PAR y PC en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?
- ¿Cuáles son las etiologías de la PAR y PC identificadas en nuestra población?
- ¿Cuáles son las diferencias clínicas y paraclínicas entre la PAR y la PC en la población de estudio?
- ¿Existen diferencias en las características de los pacientes de acuerdo con la edad de presentación de la PAR y la PC?

## **6.- JUSTIFICACIÓN**

El examinar y analizar las características de pacientes pediátricos con entidades poco frecuentes como la PAR y la PC, permite generar un mayor conocimiento y aportar información relevante que repercutirá en la atención de los pacientes.

Debido a la escasa información sobre el tema, el identificar las características de nuestra población permitirá identificar las áreas de oportunidad de investigación futura sobre el abordaje diagnóstico y la atención de estos pacientes. Por lo anterior, la experiencia de un centro hospitalario de tercer nivel como el Departamento de Gastroenterología del Hospital Infantil de México Federico Gómez será de utilidad para identificar las características demográficas, clínicas, radiológicas de los pacientes con PAR y PC en población

Finalmente, el contrastar los datos obtenidos con lo reportado a nivel internacional, nos permitirá identificar áreas de oportunidad en el manejo y seguimiento de esta población.

## **7.- OBJETIVOS**

- Describir el perfil demográfico, clínico, paraclínico, tipo de tratamiento y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de PAR y PC del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir las etiologías de PAR y PC en nuestra población.
- Identificar las diferencias clínicas entre los pacientes con PAR y PC.
- Identificar las diferencias clínicas de pacientes pediátricos con PA de acuerdo con la edad de presentación.

## **8.- HIPÓTESIS**

- Las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con PAR y PC en nuestra población serán similares a las reportadas en la literatura.
- La mayoría de los pacientes con PAR y PC de nuestra población no tendrán etiología identificada.
- Se identificarán diferencias en la etiología y el cuadro clínico entre los pacientes con PAR y PC.
- Existirán diferencias en el cuadro clínico de los pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con la edad de presentación.

## **9.- METODOLOGÍA**

### ***9.1 DISEÑO DE ESTUDIO***

Se trata de un estudio transversal analítico y retrospectivo.

## **9.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

- **Población blanco:** pacientes pediátricos con PA y PC.
- **Población de estudio:** pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de PAR y PC durante el periodo de 2010 a 2020.
- **Muestra:** no aleatoria, por conveniencia.

## **9.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
  - Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de PAR y PC atendidos entre 2010 y 2020 con base en los criterios INSPPIRE.
  - Menores de 18 años al momento del diagnóstico
  - Ambos sexos
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
  - Paciente que no cuente con expediente clínico completo o sin estudios o reportes de imagen.
  - Antecedente de cirugía pancreato-biliar previa al diagnóstico

## **9.4 VARIABLES**

- **Variables predictoras:** edad, sexo, tiempo de evolución, síntomas, etiología, tipo de tratamiento y complicaciones.
- **Variables de resultado:** tipo de pancreatitis (PA o PAR), inicio de la enfermedad (temprano o tardío).



**Tabla 1. Descripción de las variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	Años transcurridos entre la fecha de nacimiento y el momento del estudio	Cuantitativa discreta Años
Sexo	Identidad sexual del paciente	Cualitativa nominal Hombre / Mujer
Diagnóstico	PAR: dos o más episodios diferentes de PA presentando resolución completa del dolor entre ambos eventos, mínimo de 1 mes de duración; o normalización completa de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas previo al evento siguiente de PA. PC: 1 de los siguientes 3 criterios: a) Dolor abdominal sugerente de origen pancreático más hallazgos de imagen que sugieran daño pancreático crónico; b) Evidencia de insuficiencia pancreática exocrina más hallazgos sugestivos de daño pancreático crónico; c) Evidencia de insuficiencia pancreática endocrina más hallazgos sugestivos de daño crónico.	Cualitativa nominal PAR / PC
Edad de inicio	Inicio temprano: debut de la enfermedad antes de los 6 años Inicio tardío: debut de la enfermedad posterior a los 6 años	Cualitativa nominal Inicio temprano / inicio tardío
Tiempo de evolución	Años transcurridos desde el diagnóstico inicial al momento del estudio	Cuantitativa discreta Años
Síntomas	Reporte de: Dolor abdominal Náuseas Vómito Anorexia Distensión abdominal Otros	Cualitativa nominal Sí / No
Hallazgos de imagen	Identificación en los estudios de imagen de: Atrofia pancreática Calcificaciones Patrón heterogéneo Obstrucción o estenosis ductal Dilatación ductal pancreática	Cualitativa nominal Sí / No

Etiología	Identificación de: Causa genética Alteraciones anatómicas del conducto pancreático Alteraciones anatómicas del tracto biliar Metabólicas / tóxicas Autoinmune No identificada	Cualitativa nominal Sí / No
Tipo de tratamiento	Identificación de: Colocación de stent Tratamiento quirúrgico	Cualitativa nominal Sí / No
Insuficiencia pancreática secundaria	Síntomas sugerentes de malabsorción como diarrea, distensión abdominal y pobre ganancia ponderal; o en su caso, estudios paraclínicos diagnósticos	Cualitativa nominal Sí / No
Diabetes mellitus secundaria	Dos o más determinaciones de glucosa en ayuno $\geq 100$ mg/dL en dos ocasiones, curva de tolerancia oral a la glucosa con más de $>200$ mg/dL a las 2 horas, hemoglobina glucosilada A1c $\geq 6.5\%$ , o bien síntomas de diabetes como poliuria, polidipsia, polifagia y cifras inequívocas de elevación de glucosa.	Cualitativa nominal Sí / No

### **9.5 PROCEDIMIENTOS**

Se realizó la búsqueda dirigida en el archivo clínico del instituto bajo el código de búsqueda “K86.1” correspondiente a los diagnósticos de “pancreatitis recurrente”, “pancreatitis recidivante” y “pancreatitis crónica”; se incluyó el periodo de búsqueda desde el 01.01.10 y hasta el 01.06.20. Para la recopilación de los datos se creó una herramienta electrónica (PRC-2021) que abarcó los aspectos más relevantes de cada individuo: demográficos, clínicos y radiológicos. Se buscó de forma intencionada todos los estudios de imagen empleados en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, enfocándose principalmente en los hallazgos sugestivos de pancreática crónica. Se realizó una búsqueda de las etiologías asociadas y de las pruebas diagnósticas empleadas en cada caso, siendo categorizadas principalmente en: genéticas, anatómicas, metabólicas o

autoinmune. Una vez obtenida la base de datos se agrupó a los pacientes por diagnóstico (PAR vs PC) y por edad de inicio (temprano vs tardío). Por último, se analizó la presencia de complicaciones como insuficiencia pancreática exocrina o endocrina en cada paciente.

## **9.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los participantes utilizando frecuencias para las variables dicotómicas; así como medianas, mínimos y máximos para las variables cuantitativas. Se realizaron pruebas de diferencias de medianas para las variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher para las variables nominales para identificar las diferencias de acuerdo al tipo de diagnóstico (PAR vs PC) y la edad de presentación (temprano vs tardío). Se consideró un nivel de significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis se utilizó el programa SPSS V27.

## **10.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el artículo 17 reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente estudio se consideró como una Investigación sin riesgo. Esta categoría comprende estudios que técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos que participan en el estudio. Este tipo de estudios comprende la revisión de expedientes clínicos como se realizó en el presente protocolo, por lo que no fue solicitada cart de consentimiento informado. Se mantuvo la confidencialidad de los datos y el anonimato de los participantes.

## 11.- RESULTADOS

Se identificaron 34 registros en la base de datos del archivo clínico del instituto bajo los diagnósticos de búsqueda mencionados en la metodología. En la revisión, 2 registros presentaban un diagnóstico diferente por lo que fueron eliminados y 7 pacientes no pudieron ser evaluados por falta del expediente clínico correspondiente. Se obtuvo finalmente una base de datos de 25 pacientes quienes cumplieron los criterios diagnósticos para PAR y PC con base en los criterios de INSPPIRE.

En la Tabla 2 se presentan las características generales de los participantes. Se observó un rango de edad entre 5 y 24 años de acuerdo con la fecha de la última consulta en el hospital. La distribución fue similar de acuerdo con el género. La frecuencia de PAR fue mayor (68%) en comparación a la PC (32%). Todos los pacientes presentaron dolor abdominal y en más de la mitad de los casos se reportó vómito como síntoma asociado, seguido de náuseas, anorexia y distensión abdominal. El 64% de los pacientes requirieron colocación de stent o tratamiento quirúrgico y el 12% desarrolló insuficiencia pancreática exocrina o endocrina.

**Tabla 2. Características generales de los participantes (n=25).**

	Mediana	(min-máx)
Edad (años)	14	(5-24)
Tiempo de evolución (años)	6	(1-26)
	n	(%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	12	(48)
Femenino	13	(52)
<b>Diagnóstico</b>		
Pancreatitis aguda recurrente	17	(68)
Pancreatitis crónica	8	(32)
<b>Inicio temprano (&lt;6 años)</b>	9	(36)
<b>Síntomas reportados en los eventos agudos</b>		
Dolor abdominal	25	(100)
Náuseas	7	(28)
Vómito	16	(64)
Anorexia	2	(8)
Distensión abdominal	4	(4)
Otros	6	(24)

<b>Etiología</b>		
Genética	1	(4)
Alteraciones anatómicas conducto pancreático	8	(32)
Alteraciones anatómicas tracto biliar	3	(12)
Metabólicas/Tóxicas	3	(12)
No identificada	12	(48)
<b>Tratamiento</b>		
Stent	7	(28)
Quirúrgico	9	(36)
<b>Complicaciones</b>		
Insuficiencia pancreática exógena	2	(8)
Diabetes mellitus secundaria	1	(4)

La principal etiología identificada correspondió a las alteraciones anatómicas del conducto pancreático (32%); sin embargo, en el 48% no se pudo identificar la etiología. El páncreas divisum fue la entidad más prevalente (5/25). Con respecto a causas de tipo genético, solo a dos pacientes se les realizó el panel para mutaciones asociadas, encontrando solo en uno de ellos con PAR la mutación del gen *CFRT*. No se identificaron casos de pancreatitis autoinmune. Las causas de tipo metabólico/tóxico se reportaron 3/25 pacientes, 2 con presencia de hiperlipidemia y 1 caso asociado a L-Asparginasa.

Con relación a las diferencias entre los tipos de pancreatitis se identificó que el grupo con PC presentó mayor frecuencia de calcificaciones y dilatación ductal pancreática en los estudios de imagen ( $p < 0.005$ ) en comparación al grupo de PAR. No se identificaron diferencias significativas en el cuadro clínico, tratamiento recibido o complicaciones (Tabla 3).

**Tabla 3. Diferencias clínicas de los participantes de acuerdo al diagnóstico.**

	Aguda recurrente (n=17)	Crónica (n=8)	p*
Edad (años) <sup>a</sup>	13	16	0.031
Tiempo de evolución (años) <sup>a</sup>	5	8.5	0.194
Episodios de pancreatitis <sup>a</sup>	4	4	0.549
Sexo masculino <sup>b</sup>	9	3	0.673
Inicio temprano (<6 años) <sup>b</sup>	8	1	0.182
<b>Hallazgos de imagen<sup>b</sup></b>			
Atrofia pancreática	0	2	0.093
Calcificaciones	0	6	<0.001
Patrón heterogéneo	3	5	0.061
Obstrucción o estenosis ductales	0	1	0.320
Dilatación ductal pancreática	5	8	0.002

<b>Etiología<sup>b</sup></b>			
Genética	1	0	
Alteración anatómica conducto pancreático	3	5	0.061
Alteración anatómica tracto biliar	3	0	0.527
Metabólicas/Tóxicas	2	1	1.000
Causa no identificada	8	3	0.673
<b>Tratamiento<sup>b</sup></b>			
Stent	5	2	1.000
Quirúrgico	4	5	0.087
<b>Complicaciones<sup>b</sup></b>			
Insuficiencia pancreática exógena	0	2	0.093
Diabetes mellitus secundaria	0	1	0.320

<sup>a</sup>Diferencia de medianas. <sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher.

Como se observa en la Tabla 4, hubo mayor frecuencia de la colocación de stent en el grupo de pancreatitis de inicio tardío en comparación a los que desarrollaron la enfermedad de forma temprana. No se identificaron otras diferencias entre los grupos de acuerdo a la edad de presentación.

**Tabla 4. Diferencias clínicas de los participantes de acuerdo con la edad de inicio.**

	<b>Tardío (n=16)</b>	<b>Temprano (n=9)</b>	<b>p*</b>
<b>Edad (años)<sup>a</sup></b>	15	9	0.500
<b>Tiempo de evolución (años)<sup>a</sup></b>	6	5	0.250
<b>Episodios de pancreatitis<sup>a</sup></b>	4.5	4	0.250
<b>Sexo masculino<sup>b</sup></b>	7	5	0.688
<b>Diagnóstico<sup>b</sup></b>			
Pancreatitis aguda recurrente	9	8	0.182
Pancreatitis crónica	7	1	
<b>Etiología<sup>b</sup></b>			
Genética	1	0	
Alteración anatómica conducto pancreático	6	2	0.661
Alteración anatómica tracto biliar	1	2	0.530
Metabólico/Tóxico	2	1	1.000
Causa no identificada	7	4	1.000
<b>Tratamiento<sup>b</sup></b>			
Stent	7	0	<b>0.027</b>
Quirúrgico	5	4	0.671
<b>Complicaciones<sup>b</sup></b>			
Insuficiencia pancreática exógena	1	1	1.000
Diabetes mellitus secundaria	1	0	1.000

<sup>a</sup>Diferencia de medianas. <sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher.

## 12.- DISCUSIÓN

La PAR y la PC son relativamente raras en los niños; sin embargo, estas entidades son reconocidas con mayor frecuencia en los últimos años, por lo que presentación de la experiencia de nuestro instituto resulta de utilidad para evaluar el panorama actual de la enfermedad en nuestra población.

Nuestros resultados señalan similitudes en nuestra población en comparación a lo reportado en estudios mayores como los del grupo INSPPIRE. Aunque no alcanzamos una diferencia estadística significativa, probablemente por el tamaño de muestra pequeño, si observamos una presentación más temprana de la enfermedad en el grupo de PAR en comparación con niño con PC, similar a lo reportado por Kumar S. et al (17), lo cual sugiere la relación y continuidad de la enfermedad entre ambas entidades.

En el consenso del grupo INSPPIRE, publicado por Garipey Ch. et al (5), gran proporción de los pacientes con estas entidades presentan una o más etiologías asociadas, lo cual ha propuesto a considerar la naturaleza multifactorial de estas enfermedades. Lo anterior no pudo ser observado en nuestro estudio debido a las limitaciones en el abordaje etiológico y únicamente se identificaron 3 casos con más de un factor asociado.

A pesar de que en nuestra serie no se realizó un abordaje etiológico exhaustivo, con falta de identificación de alteraciones genéticas, si se logró hacer un estudio anatómico completo en todos los participantes, utilizando incluso aquellos altamente especializados como la colangiografía resonancia o pancreatografía endoscópica. En nuestro estudio las alteraciones anatómicas del conducto pancreático son el grupo etiológico mayormente encontrado, sobresaliendo dentro de estos, el páncreas divisum. Estos datos son similares a los referidos en las grandes cohortes del grupo INSPPIRE, como los reportados por Kumar S. et al (17) y Wejnarska K. et al (31), con hasta un 30% de su población presentando estas alteraciones anatómicas.

Al momento, el impacto de las mutaciones genéticas como factor de riesgo para el desarrollo de cuadros de PAR y PC es bastante subestimado, como lo refiere Randall M et al (21). Lo anterior principalmente asociado a la ausencia en el análisis de los genes asociados a estas condiciones. En nuestra población solamente se realizó el estudio genético en 2 pacientes, identificado en uno de los casos una alteración del gen *CFRT*. Esta condición es de gran relevancia y corresponde a un área de oportunidad de mejora en el abordaje de estos pacientes ya que un curso grave de los cuadros de pancreatitis se ha visto mayormente relacionado en pacientes que presentan mutaciones. Inclusive, una progresión más temprana hacia la cronicidad de estos padecimientos se ha asociado a mutaciones genéticas, tal y como lo refiere Abu-El-Haija M. et al en su cohorte de pacientes con pancreatitis crónica (22).

Se reconoce actualmente que la pancreatitis autoinmune es una causa poco frecuente de cuadros de pancreatitis recurrente en la edad pediátrica. Grandes cohortes de pacientes han reportado su presencia en 3.9 a 15% de la población estudiada (7,30). En nuestro estudio, no se reportó la presencia de pancreatitis autoinmune, aunque no podemos descartarlo de forma fehaciente, dado el abordaje limitado para el establecimiento de esta etiología.

Identificamos en el estudio mayor frecuencia de calcificaciones y obstrucción ductal en pacientes con PC en comparación con aquellos con PAR. Estos cambios han sido reportados por otros autores con reporte de cambios de lesión pancreática persistente en PC (atrofia, calcificaciones e irregularidades ductales) (17).

A pesar de las limitaciones en el abordaje diagnóstico en nuestro estudio, no identificamos diferencias en la etiología entre los grupos de inicio temprano y tardío. Sin embargo, esta falta de diferencias en la distribución de factores etiológicos de acuerdo con la edad de presentación también ha sido reportada por otros autores (31). No pudimos identificar mayor frecuencia de tratamiento quirúrgicos o exacerbaciones en los pacientes con inicio temprano como ha sido reportado por otros autores (31).



Aunque es complicado comparar nuestros resultados con los ofrecidos por las grandes cohortes del grupo INSPPIRE, consideramos que los datos obtenidos al momento en este primer estudio descriptivo realizado en una población pediátrica mexicana son el inicio y la base para futuras investigaciones en el ámbito de la pancreatología pediátrica en nuestra población. Lo anterior, nos ha permitido identificar áreas de oportunidad para enfocar los esfuerzos para la mejora en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

### **13.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Reconocemos que el presente estudio presenta debilidades metodológicas y que se requieren estudios futuros con mayor evidencia científica que permitan establecer un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico de la PAR y PC. Dentro de las limitaciones identificamos que se trata de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes y un tamaño de muestra pequeño que no permite la comprobación de algunas hipótesis de investigación. Adicionalmente, los datos corresponden a un solo centro hospitalario, por lo que pueden existir limitaciones en la generalización de resultados.

Por otro lado, la falta de herramientas diagnósticas especializadas, como lo es el abordaje genético en todos los pacientes, puede estar contribuyendo a que una gran parte de los pacientes incluidos hayan sido etiquetados como “etiología de causa no identificada”. Por todo lo anterior, se requieren estudios prospectivos, con un mayor tamaño de muestra y protocolización de las mediciones, con el propósito de generar evidencia que permitan mejorar el abordaje y atención de los pacientes con PAR y PC, sí como el establecimiento de factores de riesgo que permitan explicar las diferencias entre PAR y PC.

## **14.- CONCLUSIONES**

La principal etiología de PAR y PC identificada en nuestro estudio corresponde a alteraciones anatómicas del conducto pancreático; sin embargo, en casi la mitad de los casos no se tiene una causa identificada para estas entidades. Los pacientes con PC tienen mayores hallazgos en estudios de imagen relacionados con calcificaciones y dilatación ductal pancreática; sin embargo, no son claros los factores de riesgo que pueden estar asociados para la evolución hacia una PAR o PC o para presentaciones tempranas o tardías de la enfermedad.

Se requieren estudios futuros que permitan protocolizar el abordaje, estudio y seguimiento de pacientes con PAR y PC.

## 15.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD \ MES	2020							2021					
	JUNIO	JULIO	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Elaboración del Planteamiento del problema, objetivos y justificación													
Revisión de bibliografía y construcción de marco teórico													
Diseño de metodología y elaboración del Protocolo													
Presentación de Protocolo													
Levantamiento de datos													
Análisis e interpretación de resultados													
Conclusiones													
Presentación de tesis													

## 16.- BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-El-Haija, M. et al. *Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report From the NASPGHAN Pancreas Committee*. *JPGN*, 2017; 64:984–990.
2. Morinville V. et al. *Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of Present Clinical Practices*. *JPGN*. 2012; 55(3): 261-266.
3. 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.
4. Uc A, Husain S. *Pancreatitis in children*. *Gastroenterology* 2019; -: 1–10.
5. Garipey Ch, Heyman M, et al. *Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group*. *JPGN* 2017;64: 95–103.
6. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. *Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden*. *J Pediatr* 2015;166:890–6, e1
7. Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, et al. *The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians*. *Pancreas* 2011;40:517–21.
8. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. *Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis*. *Gastroenterology* 2011;140:153–61.
9. Szabo´ A, Ludwig M, Hegyi E, et al. *Mesotrypsin signature mutation in a Chymotrypsin C (CTRC) variant associated with chronic pancreatitis*. *J Biol Chem* 2015;290:17282–9.
10. Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, et al. *CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?* *Gut* 2013;62:582–92
11. Chari ST. *Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria*. *J Gastroenterol* 2007;42(suppl 18):39–41.

12. Ketwaroo GA, Sheth S. Autoimmune pancreatitis. *Int J Dev Biol* 2013;1:27–32.
13. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, et al. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1136–42.
14. Srinath A, Mark E. Pediatric Pancreatitis. *Pediatrics in Review* 2013; 34:79-90
15. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(3):262–270
16. Minen F, De Cunto A, Martelossi S, Ventura A. Acute and recurrent pancreatitis in children: exploring etiological factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(12):1501-1504.
17. Kumar S, Ooi C, Werlin S. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *JAMA Pediatrics.* 2016; 170(6): E1-E8.
18. Cote GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:266–273.
19. Ujjal Poddar U, Kumar S, Borkar V, et al. Clinical profile and treatment outcome of chronic pancreatitis in children: a long-term follow-up study of 156 cases, *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2017; 1-6.
20. Giefer, M, Lowe M, Werlin S, et al. Early-Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Is Associated with PRSS1 or CTRC Gene Mutations. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 186, 95–100.
21. Randall M, McDaniels S, Kyle K, et al. Pancreatitis in pre-adolescent children: a 10 year experience in the pediatric emergency department. *BMC Emergency Medicine.* 2017; 19(1).
22. Abu-El-Haija M., Valencia C, Hornung L, et al(2019). Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children. *Pancreatology.*2019; 19:535-540.
23. Xiao Y, Yuan W, Yu B, Guo Y, Xu X, Wang X, et al. Targeted gene next generation sequencing in Chinese children with chronic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis. *J Pediatr* 2017;191. 158e163 e3.

24. Abu-El-Hajja M, Nathan JD, *Pediatric chronic pancreatitis: Updates in the 21st century*, *Pancreatology*. 2018;1-6.
25. Uc A, Perito E, Pohl J, Shah U, et al. *International Study Group of Pediatric Pancreatitis*. *Pancreas*, 2018; 47(10), 1222–1228.
26. Pagliari D., Cianci R, Rigante D. *The Challenge of Autoimmune Pancreatitis*. *Pancreas*. 2019. 48(5), 605–612.
27. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. *Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease*. *J Gastroenterol*. 2011;46:277–288.
28. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; etiology, incidence, and early detection*. *Best Pract. Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:349–358.
29. Scheers I, Palermo J, Freedman S, et al. *Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management*. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112(10), 1604–1611
30. Scheers I, Palermo J, Freedman S, et al. *Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018; 67(2), 232–236.
31. Wejnarska K, Kolodziejczyk E, et al. *The Etiology and Clinical Course of Chronic Pancreatitis in Children With Early Onset of the Disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016; 63 (6), 665-670.

