

11215
15



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**LITIASIS PANCREATICA EN PANCREATITIS
CRONICA.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA Y
E N D O S C O P I A
P R E S E N T A :
DRA. MARIA EUGENIA ICAZA CHAVEZ.**

**TITULAR DEL CURSO: DR. GUILLERMO ROBLES DIAZ
TUTOR DE LA TESIS. DR. GUILLERMO ROBLES DIAZ**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



INNSZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

1. INTRODUCCIÓN	4
2. HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS.....	5
3. PANCREATITIS CRÓNICA.....	10
3.1. Epidemiología.....	10
3.2. Etiología.....	11
3.2.1. PC alcohólica	13
3.2.2. PC idiopática.....	14
3.2.3. PC tropical.....	15
3.2.4. PC hereditaria.....	15
3.2.5. PC autoinmune.....	16
3.2.6. PC obstructiva.....	17
3.2.7. Pancreatitis aguda grave y recurrente.....	18
3.3. Litogénesis pancreática.....	18
3.3.1. Formas de litiasis pancreática.....	18
3.3.2. Litiasis cálcica	20
3.3.3. Principios de cristalización	20
3.3.4. Litiasis proteínica	21
3.3.5. Inhibidores de la cristalización	22
3.3.6. Formación de los cálculos	25

3.4.	Cuadro clínico	26
3.5.	Historia natural	27
3.6.	Exploración física	28
3.7.	Pruebas de laboratorio	29
3.8.	Estudios de imagen	29
3.9.	Pruebas de función pancreática	31
3.10.	Tratamiento	32
3.10.1.	Dolor	32
3.10.2.	Malabsorción	34
4.	OBJETIVO	35
5.	MATERIAL Y METODOS	35
6.	RESULTADOS	37
7.	DISCUSIÓN	43
8.	BIBLIOGRAFIA	46

1. INTRODUCCIÓN.

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria del páncreas en la que tanto la función endocrina como exocrina del órgano sufren alteraciones persistentes e irreversibles, por afección del parénquima acinar y del sistema ductal. La PC se acompaña de fibrosis irregular, infiltrado inflamatorio celular y, aunque no en todos los casos, puede existir obstrucción por tapones proteicos y/o calcificaciones (litiasis de los conductos). La permanencia de las alteraciones hace a la PC diferente de la pancreatitis aguda, porque en la segunda, la recuperación del tejido pancreático es completa.

La etiología de la PC es múltiple. Algunos tipos de PCs se caracterizan por el desarrollo de cálculos, ya sean de tipo cálcico (radiopacos) o proteínico (radiolúcidos).¹ Estas PCs tienen como prototipo a la PC de origen alcohólico. Otras formas de PC no tienen calcificaciones, como por ejemplo las PCs obstructivas. En general las calcificaciones pancreáticas se han descrito en el 30% y 70% de las placas simples de abdomen de los pacientes diagnosticados con PC

Se ha estudiado la composición de los diferentes tipos de cálculos. Los más frecuentes son los cálculos que tienen grandes cantidades de carbonato de calcio y por lo tanto son radiopacos. En un menor número de casos se desarrollan los cálculos radiolúcidos, compuestos de formas insolubles de litostatina sin sales de calcio, que se encuentran sobretodo en mujeres no alcohólicas.²

Se ha intentado correlacionar la etiología de la PC con las características de los cálculos que se desarrollan en el páncreas. El presente estudio tiene por objetivo

investigar la asociación entre etiología de la PC con el número, tamaño y morfología de los cálculos encontrados en el páncreas.

2. HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS.

El páncreas es una glándula de secreción externa e interna, relacionada con la digestión y con el metabolismo de la glucosa. La función principal del páncreas exocrino es ayudar a la digestión de los alimentos. El jugo pancreático es rico en bicarbonato y enzimas digestivas, alcaliniza el contenido ácido que ingresa al intestino delgado y continúa la digestión intraluminal de los carbohidratos, las proteínas y las grasas ingeridas.

La unidad secretoria estructural y funcional del páncreas está constituida por un acino y un pequeño conducto. El acino representa un cúmulo de 15 a 100 células epiteliales (acinares), que son relativamente grandes y de forma piramidal. Estas células sintetizan y secretan cerca de 20 proteínas digestivas hacia la luz de los conductillos de la glándula. También secretan un líquido isotónico parecido al plasma, en el cual se transportan las proteínas secretorias.

El sistema de conductos del páncreas nace alrededor de un grupo de células más pequeñas que las acinares, llamadas células centroacinares. De ellas surge el conducto intercalar, seguido por los conductos intralobulillar, interlobulillar y el conducto pancreático mayor³. El páncreas se divide en pequeños lobulillos, que corresponden a las porciones de la glándula que son drenadas por un conducto intralobulillar. Los grupos de lobulillos están separados entre sí por tabiques de tejido conjuntivo. Su drenaje se realiza a través de conductos interlobulillares de mayor

tamaño que vacían su contenido en un conducto principal. Los conductos mayores, que incluyen el de Santorini y el de Wirsung, están recubiertos con epitelio columnar de núcleo basal, y conectan a toda la glándula con la luz del intestino.⁴

Las células acinares representan a la porción exocrina del páncreas y son ejemplo del prototipo de secreción celular. Estas células se especializan en la producción de grandes cantidades de proteínas para exportación. Por esto, los organelos citoplasmáticos relacionados con la síntesis y exportación de proteínas tienen en estas células un grado extremo de desarrollo.⁵ Para sintetizar las proteínas, la célula acinar está equipada con un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, que le da una basofilia citoplasmática característica. Hasta el 60% del volumen celular está constituido por este organelo, que ocupa la mayor parte de la porción basal y lateral del citoplasma que envuelve al núcleo. En la porción central de la célula acinar y por encima del núcleo de localización parabasal se localiza el aparato de Golgi que ocupa un 10% del volumen celular.⁶ La cara madura del aparato de Golgi se proyecta hacia la porción apical de la célula acinar. Esta cara está constituida por sacos dilatados que contienen material flocular, el cual se condensa en forma paulatina en vacuolas que se desprenderán poco a poco, dando origen a los granulos de zimógeno. Estos granulos constituyen el producto final de la síntesis de las pro-enzimas pancreáticas en su forma inactiva. Cada uno de los granulos de zimógeno se mantendrá limitado por una membrana hasta llegar a la membrana apical de la célula acinar. Al estimularse la célula acinar, estos granulos se fusionan con la membrana apical y descargan su contenido en la luz del acino sin que exista pérdida de membrana o de citoplasma, en un proceso denominado exocitosis o emiocitosis.

Las células epiteliales de los conductos del páncreas desempeñan una función importante en la modificación de la composición líquida y electrolítica de la secreción primaria. Esta función la ejercen las células epiteliales a todo lo largo del conducto hasta el intestino delgado. Como reflejo de esa función, las células epiteliales ductales contienen transportadores específicos de membrana, abundancia de mitocondrias para la energía para el transporte activo, y grados variables de invaginaciones de la membrana basolateral que incrementan la superficie de membrana

Además de las células acinares y ductales, el páncreas contiene números variables de células caliciformes que secretan glucoproteínas de alto peso molecular, conocidas como mucinas. Estas proteínas, al ser hidratadas forman moco. El moco tiene funciones importantes como lubricación, hidratación y protección mecánica de las células de la superficie epitelial.⁷

El páncreas tiene las tasas más elevadas de síntesis y secreción de proteínas en comparación con cualquier otro órgano del cuerpo humano. Como ya se mencionó antes, secreta cerca de 20 proteínas, la mayor parte de las cuales son precursores enzimáticos digestivos inactivos (zimógenos), pero puede secretar enzimas digestivas activas.⁷

Las enzimas encargadas de la digestión se pueden clasificar según sus sustratos: las lipasas y fosfolipasas desdoblan a los lípidos, las amilasas digieren a los carbohidratos, las proteasas hidrolizan a las proteínas y las nucleasas digieren a los ácidos nucleicos. Otras proteínas secretoras tienen funciones menos definidas, como la glucoproteína 2 (GP2), la litostatina, la proteína relacionada con la pancreatitis y la lactoferrina.⁷

La GP2 es una proteína con una mitad aminoterminal de glucosil-fosfatidil-inositol que la enlaza con la capa interna de la membrana del gránulo de zimógeno. Se ha implicado en la regulación de la exocitosis a partir de la membrana apical de la célula acinar. Después de realizada la exocitosis, se requiere la segmentación de la GP2 de la membrana del gránulo de zimógeno, para que éste transite de manera apropiada en sentido retrógrado desde la membrana plasmática hacia el interior de la célula.⁷

La litostatina es una proteína secretada por la célula acinar. Originalmente fue denominada proteína litopancreática, proteína del cálculo o PSP por sus siglas en inglés (pancreatic stone protein), se ha identificado como inhibidora de la formación de cristales de carbonato de calcio y, al igual que la GP2, puede formar agregados proteínicos en el jugo pancreático bajo ciertas condiciones. La tendencia de la GP2 y la litostatina a la agregación puede tener consecuencias importantes, y se ha atribuido a ambas proteínas la formación patológica de tapones proteicos que obstruyen la luz de los acinos en los pacientes con fibrosis quística y PC. Este proceso se describirá con detalle posteriormente.

El jugo pancreático también es rico en calcio y bicarbonato. Está fisiológicamente saturado de carbonato de calcio y normalmente contiene microcristales de calcio.⁸⁻¹⁰

En la membrana plasmática de la célula acinar pancreática se han encontrado por lo menos una docena de diferentes receptores, sin embargo los más importantes para la regulación de la secreción son los receptores de colecistocinina (CCK) y los receptores muscarínicos. El segundo mensajero principal para la secreción de la célula acinar pancreática es el calcio.

La CCK se descarga desde las células neuroendocrinas que se encuentran en la mucosa duodenal. Las concentraciones plasmáticas de CCK se incrementan como

reacción a una comida. Los estimulantes más poderosos de la descarga de CCK son los lípidos, pero las proteínas también tienen este efecto. La CCK estimula la secreción pancreática por activación de las vías colinérgicas, que a su vez estimulan a los receptores muscarínicos que se encuentran sobre la célula acinar.

Sin embargo la CCK también puede estimular directamente la secreción de enzimas por medio de un receptor localizado en la célula acinar.⁷

El sistema nervioso parasimpático tiene, tal vez, una función importante en la regulación de la secreción pancreática. La estimulación vagal puede acelerar la secreción pancreática a niveles casi máximos.

La secretina es el estimulante humoral más potente de la secreción de líquidos y bicarbonato por el páncreas. Es producido por las células neuroendocrinas de la mucosa del intestino delgado que reaccionan sobretodo a la acidificación duodenal y en menor grado a los ácidos biliares y a los lípidos. La secreción de agua y electrolitos potencia la secreción enzimática además de que mantiene un equilibrio indispensable para limitar la precipitación de proteínas o calcio en los conductos pancreáticos.⁷

Existen tres fases de la secreción pancreática a) fase cefálica, estimulada por la vista, el olfato y el sabor, regulada por vías vagales, que representa el 25% de la secreción de las enzimas b) La fase gástrica, estimulada por la distensión en el estómago, mediada por vías vagales colinérgicas y por último la fase c) intestinal, estimulada por medio de aminoácidos y ácidos grasos, regulada por CCK, secretina y reflejos enteropancreáticos, que corresponde con el 50-80% de la secreción

El páncreas tiene una tasa basal de secreción que persiste en el periodo interdigestivo. La secreción pancreática en este periodo depende de la fase de la motilidad intestinal. En la fase I (de reposo), la secreción es mínima, al incrementarse

la motilidad intestinal (fase II), la secreción fluctúa con los cambios de motilidad duodenal. En la fase III la secreción enzimática es máxima, sin embargo solo es de 10 al 20% de la estimulada por una comida. La fase interdigestiva puede guardar mayor relación con la precipitación intraductal de calcio y la formación de cálculos. Esta fase puede ser influenciada por el consumo de tabaco.¹¹

3. PANCREATITIS CRÓNICA.

La pancreatitis crónica se ha definido como un proceso inflamatorio persistente del páncreas caracterizado por cambios morfológicos irreversibles que provocan dolor y/o pérdida permanente de la función. Las pancreatitis aguda y crónica se distinguen sobre la base de criterios estructurales y funcionales. En la pancreatitis aguda, la glándula es normal antes del ataque y suele volver a lo normal al resolverse el mismo. Puede ser imposible distinguir una exacerbación de la PC de un episodio de pancreatitis aguda sólo por el cuadro clínico.^{12 13}

3.1. EPIDEMIOLOGÍA.

La PC es clínicamente silenciosa en muchos pacientes. Otros pueden tener dolor abdominal no explicado y el diagnóstico de PC permanece oscuro. Aunque la verdadera prevalencia de la PC no se conoce, las estimaciones van de 0.04% a 5%.¹⁴ En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) se diagnosticó PC en 5% de las necropsias.¹⁵ La incidencia hospitalaria en el INCMNSZ es de 5.4 enfermos por 1000 hospitalizaciones.

La causa principal de insuficiencia exocrina del páncreas en adultos es la PC, mientras que en los niños lo es la fibrosis quística. En países de Europa y América la causa principal de la PC es el alcoholismo. En Asia y África, en primer lugar la enfermedad está asociada a la desnutrición, también llamada PC tropical.¹⁵

La edad a la cual se inicia la PC y el género se relacionan con la etiología de la PC. Las formas alcohólicas predominan en hombres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, como el alcoholismo mismo. Sin embargo, en los últimos años la relación hombre: mujer ha disminuido debido a que el consumo de alcohol por las mujeres se ha vuelto más frecuente.¹⁵ En las formas idiopáticas o de otras etiologías se afectan por igual ambos sexos y se presentan dos picos de edad, uno en la tercera década y otra alrededor de la sexta década. En los casos asociados a desnutrición y los hereditarios, la edad de inicio es más temprana, generalmente antes de los veinte años.¹⁵

3.2. ETIOLOGÍA.

La etiología precisa de la mayoría de los casos de PC se conoce solo parcialmente. Aunque el alcoholismo es una causa conocida de PC, el exceso de consumo de alcohol no causa PC en todos los individuos. Probablemente existen otros factores ambientales o genéticos indispensables para que se presente la enfermedad. Existen mutaciones genéticas que se han asociado con la PC (CFTR o SPINK1), aunque solo una pequeña fracción de pacientes que las portan desarrollan PC. Por lo tanto es posible que más de un factor esté asociado en el desarrollo de la PC. En la tabla No.

1 Se muestran las distintas causas de pancreatitis crónica según la clasificación de factores de riesgo llamada TIGAR-O.¹⁶

Las distintas formas de PC también se distinguen por su tendencia a desarrollar cálculos intraductales. Las pancreatitis alcohólicas, las hereditarias e idiopáticas son las que más frecuentemente las presentan. Otras formas de PC como la obstructiva o la autoinmune, no presentan este tipo de manifestación.

Tabla 1.

ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS CRÓNICA (TIGAR-O)
Tóxico-metabólicas
Alcohol
Hipercalcemia
Tabaquismo
Insuficiencia renal crónica
Toxinas
Idiopáticas
Inicio temprano
Inicio tardío
Tropical
Genéticas
Autosómica dominante (tripsinógeno catiónico)
Autosómica recesiva (mutaciones CFTR, SPINK1)
tripsinógeno catiónico, deficiencia alfa1-antitripsina
Autoinmune
Aislada
Asociada a una enfermedad autoinmune
Pancreatitis aguda grave y recurrente*
Pancreatitis crónica obstructiva
Páncreas divisum
Alteraciones del esfínter de Oddi
Obstrucción del conducto por tumores
Preampular quistes de la pared duodenal
Postraumática

* (no aceptada por todos los autores)

A continuación se describen las principales causas de PC:

3.2.1. PC ALCOHOLICA.

El alcohol es la causa de hasta el 70% de los casos de PC. Al alcohol se le atribuye una función etiológica en el daño al páncreas.¹⁷⁻¹⁹

Como el alcoholismo mismo, la PC inducida por alcohol es más frecuente en los hombres y tiene una incidencia pico entre los 35 y los 45 años de edad. La duración promedio del consumo de alcohol antes de la aparición clínica de la PC es de 6 a 15 años, pero este periodo es más corto en las mujeres. Aunque no hay un umbral de toxicidad para el alcohol, en general, por arriba de 80 gr al día se incrementa el riesgo de padecer la enfermedad. A pesar de un consumo alto de etanol, sólo el 5% de los alcohólicos desarrollan una lesión pancreática, posiblemente por diferencias en la susceptibilidad individual relacionada con factores ambientales (dieta alta en proteínas y grasas)^{17,20,21} o genéticos, los cuales aún no han sido identificados. Es interesante anotar que en estudios de necropsias, el daño pancreático por alcohol es tres veces menos frecuente que el daño hepático por alcohol

En pacientes mexicanos el consumo promedio de alcohol varía entre 105 y 204 g de alcohol al día por 13 a 18 años²². Solo una tercera parte de los casos de PC identificados en las necropsias fueron diagnosticados clínicamente, lo que traduce la baja sospecha diagnóstica de la enfermedad aún cuando se presente en estadios terminales con calcificaciones pancreáticas y datos de insuficiencia mixta, tanto endocrina como exocrina¹⁹

3.2.2. PC IDIOPÁTICA.

Entre un 30% y 40% de los pacientes con PC no tienen una causa aparente de su enfermedad, por lo que se denomina "idiopática". Estos pacientes muestran dos picos de edad, uno en más jóvenes, con mayor incidencia de los 15 a los 30 años, y un grupo de mayor edad con casos entre los 50 y los 70 años. El número de hombres y mujeres afectados es aproximadamente igual. Los pacientes del grupo más joven suelen presentarse con dolor grave, insuficiencia exocrina y diabetes, y en las radiografías se demuestran calcificaciones. Aquellos pacientes del grupo de mayor edad no suelen cursar con dolor.^{23,24}

La causa de la PC idiopática, no se conoce, sin embargo, recientemente se han identificado mutaciones del gen SPINK1 en 25% de pacientes con pancreatitis crónica idiopática. El producto de este gen, se conoce como inhibidor de la tripsina pancreática, e impide que el tripsinógeno se active dentro de los gránulos de zimógeno en las células acinares del páncreas, lo que conduciría a la autodigestión y a la pancreatitis.¹⁶ El 87% de los pacientes que desarrollaron la pancreatitis crónica antes de los 20 años tenían la mutación contra 64% de los que no la tenían. Estos datos proporcionan una explicación parcial a la distribución bimodal de la enfermedad.²⁵ Las mutaciones del gen SPINK1 parecen actuar como modificadores de la enfermedad, al reducir el umbral para que se desarrolle una pancreatitis a causa de otros factores genéticos o ambientales,²⁵ si bien no son la causa misma de la PC

También se han identificado mutaciones del tripsinógeno catiónico en varias poblaciones de pacientes con pancreatitis crónica idiopática, que van del 1% al 19%.²⁶

Estas mutaciones conducen a una activación prematura del tripsinógeno en las células acinares del páncreas.

Desde 1998 se ha reportado una asociación entre la pancreatitis crónica idiopática y mutaciones del gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.²⁷ De esta manera, un subgrupo de pacientes con pancreatitis crónica idiopática tienen una variedad de mutaciones del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, sin tener otras características de la fibrosis quística.

3.2.3. PANCREATITIS TROPICAL.

La pancreatitis tropical es una enfermedad heterogénea que ocurre más frecuentemente en personas jóvenes de áreas pobres en África y Asia. Se caracteriza por insuficiencia pancreática, diabetes mellitus y ataques recurrentes de dolor. Las calcificaciones pancreáticas son frecuentes. La etiología de la pancreatitis tropical se desconoce hasta el momento actual. Se ha atribuido a la dieta,²⁸ aunque no hay estudios que lo demuestren. Se han investigado sin éxito factores genéticos como la mutación PRSS1 o R122H que se encuentran en la pancreatitis hereditaria.

3.2.4. PC HEREDITARIA.

Desde 1952 se identificaron familias con predisposición genética a la pancreatitis crónica²⁹ y no es sino hasta fechas recientes en que se han hecho avances en el campo de la genética para su entendimiento. En la pancreatitis hereditaria se desarrollan ataques recurrentes de pancreatitis aguda que conducen a la pancreatitis crónica¹⁶ y ya se han identificado algunos genes implicados en su desarrollo.

El tripsinógeno catiónico (gen PRSS1) es una de las moléculas más abundantes producidas por las células acinares del páncreas, tiene función proteolítica y es un activador de proenzimas digestivas. La activación prematura del tripsinógeno dentro del páncreas conduce a la activación de otras enzimas y a la autodigestión pancreática. Este mecanismo es importante en el inicio de la pancreatitis aguda. Las mutaciones en los codones 29 (exón 2) y 122 (exón 3) del gen del tripsinógeno catiónico causan las formas autosómicas dominantes de la pancreatitis hereditaria.³⁰ Estas mutaciones condicionan que la tripsina activada prematuramente en el páncreas, no pueda ser inactivada por medio de la autólisis. Existen otras mutaciones del gen del tripsinógeno catiónico que se han identificado en los codones 16, 22 y 23 (exon 2) y que no se manifiestan de manera autosómica dominante. Estas mutaciones se han identificado en un número reducido de pacientes.

En cuanto a la edad de inicio de las pancreatitis crónicas hereditarias, entre 40% y 93% de los pacientes desarrollan los síntomas antes de los 30 años.³¹ No existe ningún tratamiento específico para la prevención de la PC hereditaria. En todas las formas de PC, existe un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de páncreas,³² pero es más acentuado en la PC hereditaria.³²

3.2.5. PC AUTOINMUNE.

La PC autoinmune es una entidad distinta a las demás con características morfológicas, histológicas y clínicas peculiares. La PC autoinmune puede ser un hallazgo aislado o estar asociado al síndrome de Sjogren, a la cirrosis biliar primaria, a la colangitis esclerosante primaria o a la enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁶ Los

cambios histológicos son parecidos a la sialadenitis autoinmune e incluyen destrucción de los conductos, fibrosis y atrofia del conducto acinar sin calcificaciones.³³ Se han demostrado infiltración linfocítica, células plasmáticas y fibrosis. Por medio de TAC abdominal se observa que el páncreas se encuentra aumentado de tamaño y en ocasiones aparece un borde parecido a una cápsula, y se piensa que corresponde a inflamación del tejido peripancreático.³⁴ Se ha reportado la presencia de múltiples autoanticuerpos.³⁵ Realizar el diagnóstico preciso de esta entidad es importante porque aparentemente los pacientes con PC autoinmune responden al tratamiento con esteroides.³⁶

3.2.6. PC OBSTRUCTIVA.

La obstrucción del conducto pancreático también puede producir PC, sin embargo, produce una forma de PC morfológicamente distinta a las demás. Se caracteriza por dilatación del conducto pancreático distal a la obstrucción, atrofia de células acinares y fibrosis uniforme que reemplaza el parénquima pancreático.³⁷ Las lesiones causantes de esta forma de PC incluyen estenosis postraumáticas, secuelas de una pancreatitis aguda, pseudoquistes, cambios mecánicos o estructurales del esfínter del conducto pancreático y tumores periampulares.³⁵ Los tapones y calcificaciones intraductales son raros.³⁸ Muchos de estos cambios pueden desaparecer si la obstrucción es liberada.

El páncreas divisum (páncreas dividido) es la anomalía del desarrollo embrionario que con más frecuencia afecta al páncreas y resulta de la falla en la fusión de las yemas pancreáticas dorsal y ventral durante la sexta semana de gestación. Esta entidad

también puede originar PC, al causar una obstrucción relativa al flujo del jugo pancreático en la papila menor.³⁹

3.2.7. PANCREATITIS AGUDA GRAVE Y RECURRENTE.

Si la pancreatitis aguda puede producir PC es un tema controversial, pero es apoyado por estudios clinicopatológicos, de experimentación animal y por la pancreatitis hereditaria en donde después de brotes de inflamación aguda aparece daño crónico. Por lo tanto, algunos casos de pancreatitis crónica podrían ser catalogados como secundarios a pancreatitis aguda grave. La PC de origen biliar sigue siendo controversial y no hay evidencias que lo apoyen

3.3. LITOGENESIS PANCREÁTICA.

3.3.1. FORMAS DE LITIASIS PANCREÁTICA.

Como ya se mencionó previamente, algunos tipos de pancreatitis crónica desarrollan calcificaciones, como la PC alcohólica, hereditaria, autoinmune, y otros tipos de PC no las desarrollan como la PC obstructiva. No se conocen los mecanismos precisos por los que se desarrollan los cálculos en la PC, ni tampoco las diferencias fisiopatológicas que condicionan que algunos cálculos sean radiolúcidos y otros radiopacos.

Los litos calcificados son el tipo más frecuente de cálculos. Están compuestos en más del 98% por carbonato de calcio en forma de cristales de calcio y un residuo proteínico compuesto sobretudo por fibrillas de litostatina hidrolizada. Sobre estas fibrillas se agregan los cristales de calcio.² Este tipo de litiasis por lo general se asocia a trastornos nutricionales (como alcoholismo crónico) y las formas tropicales⁴³ (Figura 1)



Figura 1. Calcificaciones sólidas

Por otro lado, la litiasis proteínica es aquella en la que los cálculos son radiolúcidos y están compuestos de residuos insolubles de litostatina. A largo plazo, los cálculos proteicos pueden calcificarse en la periferia, como lo muestran las radiografías (Figura 2), dando una imagen en cascarón de huevo o blanco de tiro. La mayor parte de los casos de pancreatitis hereditaria desarrollan cálculos proteínicos

Figura 2. Litiasis en "cascarón de huevo" o blanco de tiro

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



El grupo de Sarles ha intentado explicar los distintos procesos de formación de los cálculos pancreáticos: a) litiasis cálcica y b) litiasis proteica.

3.3.2. LITIASIS CÁLCICA.

En esta forma de calcificación se produce la precipitación del carbonato de calcio debido a la saturación de calcio en el jugo pancreático. La litostatina está probablemente disminuida en el jugo pancreático de estos pacientes. Como esta proteína tiene afinidad por los cristales de calcio, se encuentra en pequeñas cantidades en los cálculos calcificados. La precipitación de sales de calcio es un fenómeno predominante en la PC alcohólica.

3.3.3. PRINCIPIOS DE CRISTALIZACIÓN.

Si una solución está saturada, puede precipitar bajo la forma de cristales. A la formación de las primeras mallas de cristales se les denomina nucleación o germinación. Existen varios tipos de nucleación. La primaria es la aparición de cristales en una fase determinada donde previamente no existían. La nucleación es homogénea cuando los cristales aparecen en forma espontánea en la solución y heterogénea cuando se forman sobre una estructura o un soporte preexistente. Este soporte puede ser polvillo, otros cristales o sustratos presentes en la solución. En los organismos vivos, las nucleaciones son primarias heterogéneas. En el medio de crecimiento, existen compuestos que contribuyen a la nucleación de los cristales, por lo que se denominan promotores de la nucleación, mientras que los otros factores la impiden, y se denominan inhibidores de la nucleación. El organismo debe eliminar en forma permanente los cristales de los conductos para evitar su crecimiento, así como mantener un equilibrio entre promotores e inhibidores de la nucleación.

El jugo pancreático humano está sobresaturado de calcio en forma permanente y normalmente existen en él microcristales de calcio⁴¹. Sin embargo, los cristales de carbonato de calcio sólo se observan en cantidades importantes en el jugo pancreático de pacientes con PC calcificante, y son escasos cuando éste se recolecta de individuos sanos.

Para evitar el crecimiento de los microcristales de calcio se requieren inhibidores de la cristalización, así, es probable que la litogénesis pancreática se asocie a la relación alterada entre el carbonato de calcio y los inhibidores de la cristalización.

3.3.4. LITIASIS PROTEÍCA.

La formación de los cálculos proteínicos es distinta a la de la litiasis cálcica, y se caracteriza por la precipitación de formas degradadas e insolubles de litostatina que requiere el rompimiento de la molécula secretora.

Los cálculos proteínicos pueden sufrir una calcificación periférica (en blanco de tiro)², y la composición de esta capa calcificada es idéntica a la de los cálculos sólidos. Los pacientes con cálculos en blanco de tiro fuman y beben más frecuentemente que los pacientes con cálculos radiolúcidos⁴². Es probable que la causa del problema sea la hidrólisis intraductal de la litostatina, esta hidrólisis es distinta a la que ocurre en los cálculos sólidos, pues en esta última se producen sobretodo fibrillas de litostatina de tipo H₂ sobre las que se retienen los cristales de calcio.

El grupo de Sarles estudió los cálculos pancreáticos calcificados de 20 pacientes (19 alcohólicos) y los cálculos radiolúcidos de 5 mujeres no alcohólicas. Encontraron diferencias (aunque no significativas) en la composición de los cálculos. Los más frecuentes eran los que tenían grandes cantidades de carbonato de calcio y eran radiopacos, sobretodo encontrados en pacientes alcohólicos. En menor número de casos encontraron cálculos radiolúcidos compuestos de formas insolubles de litostatina sin sales de calcio, extraídos de mujeres no alcohólicas².

Estos hallazgos sugieren que los distintos tipos de litiasis pueden tener causas y mecanismos diferentes. Se ha demostrado que los cálculos de un mismo paciente son en general idénticos entre sí, lo cual muestra que las condiciones que propician su origen son estables durante el curso de la enfermedad².

3.3.5. INHIBIDORES DE LA CRISTALIZACIÓN.

Son la litostatina, el citrato y la concentración de proteínas secretorias.

a) LITOSTATINA: Hacia finales de la década de los setentas, la litostatina, una glicoproteína de 17 kD fue aislada de la matriz orgánica de los cálculos pancreáticos^{43,44} Esta proteína es secretada por la célula acinar y se le denominó proteína litopancreática o pancreatic stone protein (PSP). Casi una década después, se estableció su función como inhibidora de la formación de cristales de carbonato de calcio y a partir de ese momento se rebautizó como litostatina.

La estructura tridimensional de la litostatina fue descrita más recientemente.⁴⁵ La litostatina humana es una pre-proteína de 166 aminoácidos. La proteína madura está precedida de un péptido señal de 22 aminoácidos, lo que confirma su carácter secretor. Los otros 144 aminoácidos corresponden a la proteína madura. La digestión con tripsina genera dos fragmentos, la porción N-terminal está compuesta de 11 aminoácidos, es hidrofóbica e insoluble al pH del jugo pancreático. Este fragmento muestra una actividad residual sobre la inhibición y crecimiento de los cristales de carbonato de calcio,⁴⁶ aunque para la actividad óptima se requiere a la proteína entera que tiene una actividad 100 veces mayor que la del residuo. Tanto el fragmento N-terminal como el C-terminal pueden unirse a los cristales de carbonato de calcio, de hecho, el extremo C-terminal es uno de los componentes principales de los cálculos pancreáticos.

La única proteína pancreática con la capacidad de controlar la cristalización cálcica in vitro es la litostatina. En el jugo pancreático, la litostatina hidrolizada forma fibrillas insolubles de litostatina H₂, las cuales participan en la retención de cristales de carbonato de calcio y en la cohesión del cálculo.² Los estudios de inmunofluorescencia han mostrado que la litostatina se une a la superficie de los cristales de carbonato de

calcio, lo que explica los efectos inhibitorios sobre la calcificación.⁴⁶ La concentración y biosíntesis de la litostatina están muy disminuidas en la litiasis pancreática de tipo cálcica, tanto alcohólica como hereditaria.^{47 48} Inicialmente se postuló que la reducción de las concentraciones de litostatina era responsable de la formación de cálculos en la PC.⁴⁹ La litostatina no está disminuida en la litiasis proteínica, por lo que no puede ser el único factor litogénico.

Los estudios que demuestran la inhibición de la precipitación del carbonato de calcio del jugo pancreático se han realizado in vitro y el papel de la litostatina como inhibidor de la formación de cristales de calcio no es aceptado por todos los autores.⁵⁰ Se han realizado experimentos en los que se demuestra que la litostatina no inhibe la nucleación del carbonato de calcio y el crecimiento de los cristales, al eliminar las sales que contaminan los experimentos in vitro.⁵¹

b) CITRATO: El citrato es normalmente secretado en el jugo pancreático en concentraciones suficientes para disminuir la disponibilidad de calcio. La secreción de citrato está disminuida en la PC calcificante de origen alcohólica, así como en los alcohólicos sin pancreatitis.⁵² Se han logrado disolución de cálculos pancreáticos pequeños por medio de la administración de citratos por vía oral en pacientes con pancreatitis crónica.⁵³

c) CALCIO La concentración de calcio en el jugo pancreático está elevada en todos los casos de pancreatitis litiasica. Esta elevación está presente tanto en los cuadros de pancreatitis aguda como crónica. Esto sugiere que se debe a la trasudación del líquido intersticial a través del epitelio canalicular lesionado. Este líquido intersticial es más

rico en calcio que el jugo pancreático. Este efecto podría explicar las calcificaciones periféricas tardías de los cálculos proteínicos.

d) **PROTEINAS SECRETORAS** La concentración de proteínas secretoras, sobretudo enzimas, está aumentada en el jugo pancreático de los pacientes con pancreatitis alcohólica, tropical, secundaria a hipercalcemia y de los alcohólicos sin pancreatitis. Esto ocurre en condiciones basales o interdigestivas. Las proteínas favorecen la nucleación del carbonato de calcio. La modificación en la producción de proteínas en el páncreas por el alcohol parece ser de origen neuronal (sobre receptores muscarínicos o directamente sobre los ganglios intrapancreáticos) y se favorece por una dieta rica en proteínas y grasas. En el hombre alcohólico, esta hipersecreción de proteínas desaparece al cabo de pocas semanas de abstinencia.

Todas las modificaciones en la secreción pancreática favorecen la litogénesis, pero ninguna es suficiente por sí sola para el desarrollo de cálculos. La única anomalía que se ha encontrado de manera constante en la litiasis cálcica que es específica de la pancreatitis calcificante es la hipersecreción de lactoferrina. Esta proteína es secretada por el páncreas a niveles extremadamente bajos en condiciones normales y se secreta en grandes cantidades en la pancreatitis crónica litiasica.⁵⁴ Aunque se ha investigado la relación de la lactoferrina con la litiasis pancreática, los resultados no son concluyentes.⁵⁵

3.3.6. FORMACIÓN DE LOS CÁLCULOS.

En la PC es característico el aumento de la secreción de proteínas sin aumento en la secreción de bicarbonato o líquido. Un hallazgo temprano es la formación de tapones a causa de la precipitación de proteínas en los conductos interlobulares e intralobulares.⁵⁶

Los tapones intraductales se componen inicialmente de células en degeneración dentro de un retículo de fibrillas. Los tapones contienen múltiples proteínas, incluyendo enzimas digestivas, glucoproteínas y mucopolisacáridos ácidos. Después aumentan de tamaño formando agregados laminares gracias de la adquisición de material amorfo. El depósito de carbonato de calcio en los tapones conduce a la formación de las piedras intraductales.⁵⁷ Aunque en ocasiones se les denomina "calcificaciones pancreáticas" en realidad son cálculos intraductales. Los tapones intraductales pueden presentarse en todas las formas de PC, pero son más frecuentes en la pancreatitis alcohólica y en la tropical.⁵⁸

Por medio de estudios de reconstrucción tridimensional de los conductillos y de los lóbulos pancreáticos en la PC, Sarles y cols⁵⁹ han demostrado que los lóbulos afectados por la enfermedad alternan con lóbulos que son normales. En los estadios iniciales, las lesiones de los conductillos son más intensas que las de los acinos y parecen precederlas. Estas lesiones son fibróticas y periductales con precipitados proteinicos intraductales compuestos de fibrillas de litostatina y tal vez GP2.⁶⁰

3.4. CUADRO CLINICO.

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia pancreática son variadas, debido a la afección tanto en la función secretora endocrina como exocrina del páncreas. A pesar

existir cambios morfológicos de PC, existe un periodo asintomático largo y solo hasta que se pierde el 90% de la función pancreática se inician las manifestaciones clínicas.

Los pacientes típicamente presentan ataques recurrentes de dolor en el hemiabdomen superior que se irradia a la espalda o a la escápula, se incrementa después de las comidas y puede mejorar al inclinarse hacia delante o al levantarse. El dolor se asocia a náusea y vómitos. Diez a 20% de los pacientes tienen pancreatitis indolora,²⁴ y pueden debutar con diabetes, ictericia o malabsorción. La diarrea crónica osmótica con datos claros de síndrome de absorción intestinal deficiente con pérdida de peso y diabetes son frecuentes en etapas avanzadas de la enfermedad. Muchos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante largo tiempo. En un estudio postmortem 45% de un grupo de alcohólicos asintomáticos tenían evidencia de PC.^{19,61}

3.5. HISTORIA NATURAL.

La PC se caracteriza por una pérdida progresiva del parénquima pancreático. Después de una fase subclínica de duración variable, aparecen episodios recurrentes de dolor abdominal y/o las insuficiencias, tanto endocrina como exocrina. La función endocrina suele perderse más avanzada la enfermedad.⁶²

El dolor abdominal es un componente importante del cuadro clínico de la PC. Algunos autores han señalado que la pérdida progresiva de la función exocrina conduce a una disminución o incluso resolución completa del dolor, es decir, que la pancreatitis "se apaga a sí misma". Otros no han observado este fenómeno y el tema es controversial.⁶³ Los efectos que la suspensión del alcoholismo tiene sobre la

progresión de la PC tampoco están claros,⁶⁴ aunque algunos estudios sugieren que la abstinencia del alcohol puede disminuir la gravedad y frecuencia de los ataques de dolor y disminuir la pérdida progresiva de las funciones exocrina y endocrina.⁶⁵

La PC se asocia con una tasa de mortalidad que se acerca al 50% en 20 a 25 años.⁶²

⁶⁶ Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes fallecen por complicaciones asociadas con los ataques de pancreatitis.^{62 66} y la mayoría de las muertes restantes están asociadas a factores como el trauma, la desnutrición, la infección y el abuso de tabaco, tan frecuentes en los alcohólicos. La PC aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, en particular la PC hereditaria³²

3.6. EXPLORACIÓN FÍSICA.

Habitualmente los hallazgos físicos son pocos. En casos de insuficiencia pancreática avanzada, las alteraciones del estado nutricional pueden ser notorias a la exploración física, pero esto es poco habitual. Puede haber dolor a la palpación del epigastrio, siendo más intenso sobre la región anatómica del páncreas cuando el paciente se encuentra recostado sobre su lado derecho (signo de Malley-Guy). Algunas veces se palpa un pseudoquiste o se encuentra esplenomegalia debida a hipertensión portal por trombosis o estenosis de la vena esplénica. En raras ocasiones se puede observar en la región epi-mesogástrica una zona de hiperpigmentación de la piel, debida a la aplicación repetida de calor con compresas calientes a la que se someten los pacientes. A esto se le denomina eritema *ab igne*, y puede presentarse en otras causas de dolor abdominal.

Ocasionalmente pueden encontrarse necrosis grasa subcutánea, ascitis pancreática o ictericia por estenosis y compresión del colédoco. Los signos en la piel y los sistemas esquelético y neuromuscular, debidos a deficiencias de vitamina, habitualmente están ausentes.

3.7. PRUEBAS DE LABORATORIO.

Las concentraciones séricas de lipasa y amilasa pueden ser normales o estar levemente reducidas, sobretodo si el páncreas tiene fibrosis y atrofia extensas que impide la síntesis de enzimas digestivas. En presencia de enfermedad hepática alcohólica, los resultados de las pruebas de función hepática pueden ser anormales. En el 5% a 10% de los pacientes con PC, la compresión del conducto biliar intrapancreático, secundario a edema o fibrosis, puede elevar la bilirrubina sérica y la fosfatasa alcalina. La absorción deficiente secundaria a la maladigestión puede provocar elevación de la grasa fecal⁶⁷

3.8. ESTUDIOS DE IMAGEN.

Las calcificaciones pancreáticas se han descrito en el 30% a 70% de las placas simples de abdomen.⁶⁸ Las calcificaciones son exclusivamente intraductales y no se producen en el parénquima pancreático aunque las localizadas en conductos secundarios dan una imagen radiológica que sugiere localización parenquimatosa. El ultrasonido puede mostrar crecimiento de pancreas, dilatación de los conductos o pseudoquistes. Su sensibilidad es de 60 a 70% y su especificidad del 80 al 90%.^{69 70}

La tomografía axial computada ha reportado una sensibilidad de 74 a 90% y una especificidad de 85% para el diagnóstico de PC. Puede mostrar calcificaciones y áreas quísticas no observadas en el ultrasonido o en las placas simples. El ultrasonido endoscópico (USE) juega un papel cada vez más importante en la evaluación de los pacientes con pancreatitis crónica. Se pueden obtener imágenes del parénquima de alta resolución (<1 mm) sin utilizar radiaciones. La capacidad del US endoscópico de combinar la imagen, obtener muestras histológicas y moleculares, hacen al USE la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con pancreatitis crónica.¹⁶

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es una prueba con sensibilidad y especificidad del 90% y 100% respectivamente para el diagnóstico de pancreatitis crónica.⁷⁰ En la fase incipiente de la enfermedad, los hallazgos incluyen dilatación e irregularidad de los conductos más pequeños. Posteriormente estos cambios se encuentran también en el conducto pancreático principal. En la enfermedad más avanzada a los anteriores datos se agregan tortuosidad, estenosis, calcificaciones y quistes. Los cambios avanzados de la pancreatitis crónica pueden considerarse patognomónicos, pero los cambios más sutiles son más difíciles de diferenciar de lo normal.

La resonancia magnética (RM) surge como un arma importante para la evaluación de la pancreatitis crónica. Es un estudio no invasivo que evita las radiaciones ionizantes y la administración de medio de contraste. Tiene una resolución potencial de 1 mm, al igual que el USE. Se pueden detectar lesiones como conductos dilatados, pseudoquistes comunicantes e incluso el páncreas divisum. Sin embargo los cambios

en los conductos pequeños y las calificaciones pequeñas no son detectadas fácilmente. La RM no tiene capacidad terapéutica.

3.9. PRUEBAS DE FUNCION PANCREÁTICA.

Las pruebas de función pancreática se han usado para diagnosticar a la PC con grados variables de utilidad clínica, siendo las más sensibles y específicas las que directamente estimulan al páncreas y estudian su secreción, sin embargo son poco accesibles y las pruebas indirectas o la determinación de enzimas en heces como quimiotripsina o elastasa se usan con mayor frecuencia.

Las pruebas de función pancreática son particularmente útiles en pacientes con dolor recurrente y en quienes los estudios de imagen son normales. Las sensibilidades y especificidades de las distintas pruebas dependen del tipo de paciente que se estudie y la intensidad de la insuficiencia pancreática. En la práctica, la elección de una prueba depende de la disponibilidad de la prueba y la experiencia en cada hospital para su realización. El problema con muchas de las pruebas es su relativa insensibilidad, sobretodo durante las primeras etapas de la enfermedad, cuando los cambios son leves, por lo tanto una prueba negativa no excluye el diagnóstico de PC. En general, las pruebas de función pancreática y los estudios de imagen del conducto pancreático deben verse como pruebas complementarias en la PC. En la mayoría de los pacientes ambas pruebas son positivas, sin embargo entre 10% y 15% de pacientes con pancreatografía normal tienen pruebas directas anormales de secretina-CCK y 20% a 25% de los pacientes con pancreatografías anormales tienen pruebas normales de secretina-CCK^{71,72} Por último, ambas pruebas son normales en 5% de pacientes con

PC documentada por patología o con un curso clínico subsiguiente, que claramente establece el diagnóstico de PC. Un problema diagnóstico importante, es el paciente con dolor abdominal con estudios de imagen negativos. Algunos han llamado a estos casos "pancreatitis de cambios mínimos" aunque histológicamente puede tener cambios importantes. Estos pacientes frecuentemente tienen una pancreatitis de pequeños conductos no alcohólica y pueden identificarse con la prueba de secretina.⁷²

3.10. TRATAMIENTO.

3:10.1 DOLOR.

El dolor es el síntoma que más frecuentemente requiere tratamiento. Las técnicas no invasivas incluyen la abstinencia de alcohol y los analgésicos. Algunos autores sugieren que el dolor puede mejorar al disminuir la secreción pancreática. Normalmente la liberación de CCK por las células intestinales está activada por un péptido liberador de CCK en el intestino proximal, que tiene actividad en el lumen intestinal y que es sensible a tripsina. En la PC la insuficiencia exocrina puede conducir a un aumento de la estimulación del páncreas mediado por la CCK y teóricamente este proceso puede interrumpirse con la administración de enzimas digestivas. En un estudio doble ciego, controlado con placebo, las tabletas de pancreolipasa redujeron significativamente el dolor en 75% de los pacientes.⁷³ Sin embargo, los resultados de los estudios sobre la administración de enzimas pancreáticas por vía oral en el dolor de la PC son variables, sobretodo por la alta respuesta al placebo, la potencial inactivación de las enzimas digestivas por el ácido

gástrico y la falta de efectividad de las enzimas preparadas en microesferas con capa entérica.^{73,74,75}

La utilidad de los antagonistas de CCK y los análogos de somatostatina aún es incierta.

Los pacientes con dolor persistente a pesar del tratamiento no invasor, deben someterse a pancreatografía retrógrada endoscópica para definir el calibre de los conductos pancreáticos.⁷⁶ Los conductos pancreáticos mayores de 8 mm de diámetro pueden ser descomprimidos por medio de una pancreaticoyeyunostomia longitudinal (Peustow modificado). Ochenta a 90% de los pacientes operados tienen disminución del dolor, aunque a los 5 años de la cirugía solo 50% a 60% se encuentran libres del mismo. Se considera que esta cirugía podría retardar el desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina.⁷⁷ Los pacientes con PC y dilatación de conductos pequeños no son candidatos a la cirugía. En los casos de etiología obstructiva se detiene el daño cuando se reinstala el drenaje adecuado del jugo pancreático.

Otra opción para el tratamiento del dolor es la colocación de endoprótesis por vía endoscópica. Entre 30% y 76% de los pacientes tratados con endoprótesis tuvieron mejoría sintomática en un periodo de 14 a 36 meses.⁷⁸ Sin embargo, las endoprótesis no son completamente inocuas, pues pueden provocar cambios típicos de PC hasta en 80-3% de los casos, que se detectan al retirar la endoprótesis. Estos cambios incluyen irregularidad de los conductos, estenosis y cambios en las ramas laterales.⁷⁹ La litiasis ductal puede ser eliminada durante la operación de Peustow, o bien los cálculos pueden ser fragmentados con litotricia extracorporea, en particular los

cálculos que se encuentran en el conducto de Wirsung. Cincuenta por ciento de los pacientes tratados con esta última técnica tienen mejoría de sus síntomas a largo plazo, pero pueden verse efectos secundarios al procedimiento.^{80,81} El bloqueo percutáneo del plexo celiaco se ha intentado, con resultados variables. El pequeño porcentaje de pacientes con PC y estenosis ductal postraumática, tienen la enfermedad confinada a la cola del páncreas, y pueden ser curados con pancreatectomía distal. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la enfermedad es más importante en la cabeza del páncreas y las opciones quirúrgicas incluyen a la cirugía de Whipple con o sin preservación del píloro, pancreatectomía total con o sin autotransplante y resección parcial de la cabeza del páncreas con preservación del duodeno. Todos estos procedimientos producen pérdida de tejido pancreático endocrino y exocrino, por lo que deben limitarse a los pacientes con dolor intenso que no responden a otros tratamientos, en quienes no existe dilatación del conducto pancreático o no puede hacerse derivación y en casos de obstrucción biliar con masa sospechosa de neoplasia pancreática

3.10.2. MALABSORCION.

Cuando se pierde más del 90% de la función pancreática exocrina, se manifiesta la malabsorción. La esteatorrea es más importante para el paciente que la azotorrea, ya que la primera se asocia con diarrea y distensión. El tratamiento incluye reducción de la grasa en la dieta, ingestión de triglicéridos de cadena mediana que pueden absorberse aun en ausencia de enzimas pancreáticas y el reemplazo con enzimas pancreáticas por vía oral durante las comidas.

4. OBJETIVO.

Analizar la relación entre las características morfológicas de los cálculos pancreáticos en la radiografía simple de abdomen con la etiología de la PC.

5. MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes con diagnóstico de PC atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1975 y 1999. Los casos se obtuvieron de la lista de egresos hospitalarios y de pacientes atendidos en la consulta externa de Páncreas con el diagnóstico de PC en los años mencionados.

El diagnóstico de PC se fundamentó en alguno de los siguientes criterios:

- a) evidencia radiológica de calcificaciones pancreáticas
- b) anomalías típicas en el conducto pancreático en la colangiopancreatografía endoscópica
- c) hallazgos histológicos de PC
- d) Hallazgos de PC por ultrasonido endoscópico: páncreas heterogéneo, dilatación ductal y sombra acústica debida a litiasis pancreática.

Se excluyeron los pacientes con PC secundaria a obstrucción ductal por cáncer de páncreas. Fueron excluidos también los pacientes que no contaran con placa simple de abdomen (5 % del total) .

De acuerdo a la etiología de la PC, los pacientes se clasificaron en tres grupos:

Grupo I: alcohólicos, quienes consumían ≥ 80 gr de alcohol al día

Grupo II: idiopáticos, en quienes no se identificó una causa de PC

Grupo III: otros, en quienes se identificó otra etiología de la PC distinta a la alcohólica.

Los datos clínicos obtenidos del expediente fueron edad, sexo, antecedente de alcoholismo. Fecha de inicio de los síntomas y tipo de síntomas. Se identificó la causa de pancreatitis crónica de acuerdo a la evaluación clínica hecha durante la atención de los enfermos.

Todas las placas simples de abdomen fueron revisadas por dos radiólogos expertos (Dres. Jorge Hernández y Raul Martínez) quienes desconocían los datos clínicos de los pacientes. Se investigó la presencia de cálculos en la silueta pancreática y se describieron sus características en caso de encontrarse.

Los tipos de cálculos se clasificaron según sus características radiológicas en la placa simple de abdomen en:

- a) Sólidos: cálculos que muestran una calcificación homogénea
- b) En blanco de tiro: cálculos que muestran un centro radiolúcido con una **capa** externa calcificada.
- c) Mixtos: cálculos con las dos características anteriores.

Se registró el número exacto de cálculos observados en cada estudio radiográfico cuando el total era menor de cinco y si era igual o mayor de 5 se clasificaron como múltiples. Se midió en milímetros el diámetro mayor del cálculo más grande y del más pequeño.

Para fines del estudio, la localización de los cálculos en cada paciente, se definió como sigue:

- a) Cálculos intraductales: distribución a lo largo del conducto pancreático principal.
- b) Cálculos parenquimatosos: distribución difusa sobre el área pancreática y que corresponden a cálculos situados en conductos secundarios.
- c) Cálculos mixtos: en ambas localizaciones.

Las diferencias de las características de los cálculos entre los grupos etiológicos se investigo mediante las pruebas de

6. RESULTADOS.

Se identificaron 294 pacientes con PC, de los cuales, 188 (64%) tenían calcificaciones sobre la silueta pancreática en la placa simple de abdomen y 106 (36%) no las tenían

De los 188 pacientes con litiasis pancreática en la placa simple de abdomen, 130 tenían PC de etiología alcohólica, 49 tenían PC idiopática y 9 pacientes tenían PC de otras etiologías. En la tabla 1 se muestra el porcentaje de pacientes con calcificaciones de acuerdo a etiología.

	Alcohólica	Idiopática	Otras*	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Con cálculos	130 (65) \bar{c}	49 (69) \bar{J}	9 (41)	188 (64)
Sin cálculos	71 (35)	22 (31)	13 (59)	106 (36)
Total	201 (100)	71 (100)	22 (100)	294 (100)

(*) PC obstructiva, PC secundaria a hiperparatiroidismo y PC familiar

\bar{J} $p < 0.05$ al comparar PC alcohólica y PC idiopática contra PC otras etiologías.

\bar{c} $p = NS$ al comparar alcohólica contra idiopática

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con PC alcohólica que desarrollaron calcificaciones al compararlos con los pacientes con PC idiopática, pero si al comparar a los grupos de PC alcohólica e idiopática con el grupo de PC de otras etiologías.

Las características demográficas del grupo total y de acuerdo a etiología de la PC se anotan en la tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con calcificaciones según etiología

	PC Alcohólica	PC Idiopática	Otras PC (*)	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
No. pacientes	130 (69)	49(26)	9 (5)	188 (100)
Edad	42.07 \pm 13.8+	31.66 \pm 16.34+	22.2 \pm 8.54+	38.45 \pm 15.5
Hombres	124 (95%)	22 (45%)	4 (44%)	150

Mujeres	6 (5%)	27 (55%)	5 (56%)	38
---------	--------	----------	---------	----

(*) PC obstructiva, PC secundaria a hiperparatiroidismo y PC familiar.

+ $p < 0.001$

Las edades promedio de los diferentes grupos son significativamente distintas ($p < 0.001$) y son mayores en el grupo de alcohólicos y menores en el grupo de otras etiologías. El sexo masculino fue predominante en la PC alcohólica, y en los casos de PC idiopática y de otras etiologías, la relación hombre:mujer fue aproximadamente 1:1.

El tipo de calcificación más frecuente fue la sólida con 136 casos (72%), seguida por los cálculos mixtos con 29 casos (15%) y por último los cálculos en blanco de tiro con 23 casos (13%).

La distribución del tipo de calcificación según la etiología de la PC se muestra en la siguiente tabla. Los pacientes con PC alcohólica mostraron un porcentaje significativamente mayor de cálculos sólidos y mixtos que los pacientes con PC idiopática, y éstos últimos mostraron un número significativamente mayor de cálculos en blanco de tiro.

Tabla 3. Tipo de cálculos según etiología.

	PC alcohólica N (%)	PC idiopática N (%)	Otras etiologías N (%)
Sólidos	104 (80)†	25 (51)	7 (78)

Blanco de liro	6 (5) †	17 (35) †	0 (0)
Mixtos	20 (15) †	7 (14)	2 (22)
Total	130	49	9

† $p < 0.00005$ al comparar PC alcohólica con PC idiopática

‡ $p < 0.05$ al comparar PC idiopática con PC otras etiologías

§ $p < 0.05$ al comparar PC alcohólica con PC idiopática.

La distribución de los cálculos sobre la silueta pancreática según la etiología de la PC se muestra en la tabla 4. El 94 % de los alcohólicos tiene litiasis pancreática que se distribuye en toda la silueta del páncreas, mientras que esto ocurre en el 55 % de los idiopáticos y 67 % de otras etiologías. Los cálculos situados únicamente en el conducto de Wirsung se observan en casi la mitad de las PC idiopáticas y sólo en el 6% de los alcohólicos.

Tabla 4. Distribución de los cálculos según etiología.

	PC alcohólica N (%)	PC idiopática N (%)	Otras etiologías N (%)
Ductal	8 (6) †	22 (45)	3 (33.3)
Parenquimatosa	99 (76) †	19 (39)	3 (33.3)
Ambas	23 (18)	8 (16)	3 (33.3)
Total	130	49	9

† $p < 0.005$ al comparar PC alcohólica con PC otras etiologías

‡ $p < 0.0005$ al comparar PC alcohólica con PC idiopática

§ $p < 0.00005$ al comparar PC alcohólica con PC idiopática

Hubo diferencia en el tamaño de los cálculos de acuerdo a la etiología de la PC, siendo los casos idiopáticos significativamente más grandes que los alcohólicos ($p < 0.0005$). Tabla 5.

Tabla 5. Tamaño de los cálculos de acuerdo a tipo de PC

	PC alcohólica N (%)	PC idiopática N (%)	Otras etiologías N (%)
Diámetro mayor (mm)	$6.9 \pm 5.03^{\dagger}$	10 ± 6.43	7.2 ± 2.7

$\dagger p < 0.0005$ al comparar PC alcohólica con PC idiopática

Cuando se analizó el diámetro mayor de los cálculos en relación al tipo, los cálculos sólidos fueron menores que los en blanco de tiro o mixtos. Tabla 6.

Tabla 6. Tamaño de los cálculos de acuerdo al tipo de cálculo.

	Sólidos N=136	Blanco de tiro N=23	Mixtos N=29
Diámetro mayor (mm)	$5.53 \pm 4.141^{\dagger}$	$16.5 \pm 9.8^{\dagger}$	11.3 ± 5.34

$\dagger p < 0.001$ al comparar sólidos con blanco de tiro

$\ddagger p < 0.01$ al comparar sólidos con mixtos

$\text{§} p < 0.02$ al comparar blanco de tiro con mixtos

En la tabla 7 se muestra la distribución de los cálculos en la silueta pancreática de acuerdo al tipo de calcificación. Los cálculos en blanco de tiro tuvieron más frecuentemente una distribución de tipo ductal en comparación con los cálculos sólidos o los cálculos mixtos. Por otro lado, los cálculos sólidos tienen una distribución

parenquimatosa con mayor frecuencia que los cálculos en blanco de tiro. Estas diferencias fueron significativas.

Tabla 7. Distribución de los cálculos de acuerdo al tipo de calcificación.

Distribución	Sólidos	Blanco de tiro	Mixtos
Ductales	11 †	18 †	4
Parenquimatosos	112 †	2	7
Mixtos	133 †	3 †	18

‡ p<0.005 al comparar cálculos sólidos con cálculos mixtos

† p<0.0005 al comparar cálculos en blanco de tiro con cálculos mixtos

‡ p<0.0005 al comparar cálculos sólidos con cálculos en blanco de tiro

No se encontraron diferencias significativas entre el número de calcificaciones en cada paciente (> 5 vs ≤ 5) y la etiología de la PC o entre el número de calcificaciones y el tipo de calcificación, como se muestra en las tablas 8 y 9

Tabla 8. Número de cálculos de acuerdo a etiología

	PC alcohólica	PC idiopática	Otras etiologías	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N
≥ 5 cálculos	120 (92)	42 (86)	8 (89)	170
< 5 cálculos	10 (8)	7 (14)	1 (11)	18

P=NS

Tabla 7. Número de cálculos de acuerdo a tipo de calcificación.

	Sólidos N (%)	Blanco de tiro N (%)	Ambos N (%)	Total N
≥ 5 cálculos	123 (90)	19 (82)	28 (96)	170
< 5 cálculos	13 (10)	4 (18)	1 (4)	18

P=NS

7. DISCUSIÓN.

Las distintas formas de PC se distinguen por su tendencia a desarrollar cálculos intraductales, la PC alcohólica, la hereditaria, y la idiopática si los desarrollan, mientras que otros tipos de PC no, como es el caso de la PC obstructiva.

No se conocen los mecanismos precisos por los que se desarrollan los cálculos en la PC, ni tampoco las diferencias fisiopatológicas que condicionan que algunos cálculos sean radiolúcidos y otros radiopacos.

Las edades promedio de los diferentes grupos son significativamente distintas, con edades menores en el grupo de PC idiopática y otras PC. Esto correlaciona con lo reportado en la literatura, y con el hallazgo de mutaciones genéticas en 25% de los pacientes con PC idiopática¹⁶ que pueden reducir el umbral para que se desarrolle una pancreatitis a causa de otros factores genéticos o ambientales,²⁵ sin ser la causa misma de la PC. En cuanto a la distribución por sexo, los hallazgos también concuerdan con lo reportado previamente, es decir, el predominio del sexo masculino en pacientes alcohólicos y la relación hombre mujer de 1:1 en los casos de PC idiopática.

El tipo de calcificación que observamos con mayor frecuencia fue la sólida en el 70% de los casos y en menor proporción observamos radiografías con una mezcla de cálculos sólidos y en blanco de tiro, o únicamente con cálculos en blanco de tiro.

Se encontraron diferencias significativas en el tipo de calcificación de acuerdo a la etiología de la PC, siendo más frecuente la calcificación sólida en la PC alcohólica y más frecuente la calcificación en blanco de tiro en la PC idiopática

El grupo de Sarles ha intentado explicar los distintos procesos de formación de los cálculos pancreáticos y consideran que la precipitación del carbonato de calcio y por lo tanto el desarrollo de calcificaciones, se debe a la saturación de este elemento en el jugo pancreático aunado a que la litostatina está probablemente disminuida. Por otro lado, la formación de los cálculos proteínicos es distinta a la de la litiasis cálcica, y se caracteriza por la precipitación de formas degradadas e insolubles de litostatina. Estos cálculos pueden sufrir una calcificación periférica (en "cascarón de huevo" o blanco de tiro)² y la composición de esta capa calcificada es idéntica a la de los cálculos sólidos. Se ha demostrado que los pacientes con cálculos en blanco de tiro fuman y beben más frecuentemente que los pacientes con cálculos radiolucidos ⁴²

Es probable que la causa del problema sea la hidrólisis intraductal de la litostatina, esta hidrólisis es distinta a la que ocurre en los cálculos sólidos, pues en esta última se producen sobretodo fibrillas de litostatina de tipo H₂ sobre las que se retienen los cristales de calcio

La distribución en la silueta pancreática de los cálculos mostró diferencias significativas entre los grupos de PC alcohólica e idiopática, siendo que 76% del primer grupo tienen calcificaciones parenquimatosas y solamente 6% se limitan a la zona que corresponde al conducto principal del páncreas, por otro lado, casi la mitad

de los pacientes con PC idiopáticas muestran este patrón. El diámetro mayor de los cálculos más grandes, fue significativamente mayor en los casos idiopáticos que en los de PC alcohólica, debido a que los cálculos en blanco de tiro, fueron significativamente mayores que los tipos sólido y mixto. Este tipo de cálculo tuvo una localización predominantemente ductal., mientras que los cálculos sólidos tuvieron sobretodo una localización parenquimatosa o mixta. No se encontraron diferencias en el número de cálculos entre las distintas etiologías o los distintos tipos de calcificación.

En síntesis, mientras que los pacientes con PC alcohólica tuvieron sobretodo cálculos sólidos, con distribución parenquimatosa y con diámetros no tan grandes, los pacientes con PC idiopática tuvieron cálculos tanto ductales como parenquimatosos, sólidos o en blanco de tiro y con diámetros mayores. Los cálculos en blanco de tiro, independientemente de la etiología de la PC tienen mayor diámetro, localización intraductal.

Estos hallazgos sugieren que los distintos tipos de litiasis pueden tener causas y mecanismos patogénicos diferentes. Se ha demostrado que los cálculos de un mismo paciente son en general idénticos entre si, lo cual muestra que las condiciones que propician su origen son estables durante el curso de la enfermedad.²

Nuestros resultados demuestran que los pacientes con PC alcohólica tuvieron sobretodo cálculos sólidos, y solo un pequeño porcentaje cálculos en blanco de tiro o mixtos. Por otro lado la mitad de los pacientes con PC idiopática tuvieron cálculos sólidos y la otra mitad en blanco de tiro o mixtos. Esto muestra que aunque se han desarrollado teorías que tratan de explicar los diferentes tipos de calcificación, dentro de un grupo etiológico se presentan todas las formas de calcificación, aunque en diferentes proporciones, y que ningún tipo de calcificación es exclusiva de alguna

etiología de PC. Sin embargo, hay que destacar que la presencia cálculos en blanco de tiro tiene una especificidad para PC idiopática del 73%.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sarles H, Verdier JM, Iovanna JL. Litogénesis pancreática. En Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano Fernández M (eds) *Pancreas México*, D.F. McGraw-Hill Interamericana. 2000:209.
2. Mariani A, Bernard JP, Provansal Cheylan M, et al. Differences of pancreatic stone morphology and content in patients with pancreatic lithiasis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1509-16.
3. Alvizouri Muñoz M, Hernández Pando R. Histología y ultraestructura del páncreas. En Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano Fernández M (eds) *Pancreas México*, D.F. McGraw-Hill Interamericana. 2000:11.
4. Sternberg SS. *Histology for pathologists*. New York: Raven Press, 1992:658.
5. Toner P, Carr K, McLay A. The exocrine pancreas. En Johannessen JV (ed) *Electron microscopy in human medicine*. Inglaterra: McGraw-Hill, 1980.
6. Novikoff AB, Mori M, Quintana N, et al. Processing and packaging of secretory materials in the exocrine pancreas. *J Histochem cytochem* 1976;24:612-3.
7. Gorelick F. Fisiología del páncreas exocrino. En Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano Fernández M (eds) *Páncreas México*, D.F. McGraw-Hill Interamericana. 2000:65.
8. Gerolami A, Marteau C, Matteo A, et al. Calcium carbonate saturation in human pancreatic juice: possible role of ductal H⁺ secretion. *Gastroenterology* 1989;96:881-4.
9. Scheele GA, Fukuoka S, Freedman SD. Role of GP2/THP family of GPI-anchored proteins in membrane trafficking during regulated exocytosis. *Pancreas* 1994;9:139-49.
10. Bro-Rasmussen F, Kellman SA, Thauysen JH. The composition of pancreatic juice as compared to sweat, parotid saliva and tears. *Acta Physiol Scand* 1956;37:97-113.
11. Robles-Díaz G, DiMugno EP. Interdigestive pancreatic secretion. *Rev Invest Clin* 1982;34:369-73.

5. Toner P, Carr K, McLay A. The exocrine pancreas. En: Johannessen JV (ed). *Electron microscopy in human medicine*. Inglaterra: McGraw-Hill, 1980.
6. Novikoff AB, Mori M, Quintana N, et al. Processing and packaging of secretory materials in the exocrine pancreas. *J Histochem cytochem* 1976,24 612-3.
7. Gorelick F. Fisiología del páncreas exocrino. En Herrera MF, Uscanga LF, Robles Díaz G, Campuzano Fernández M (eds) *Páncreas México*, DF: McGraw Hill Interamericana 2000 65
8. Gerolami A, Marteau C, Matteo A et al. Calcium carbonate saturation in human pancreatic juice: possible role of ductal H⁺ secretion. *Gastroenterology* 1989,96 881-4.
9. Scheele GA, Fukuoka S, Freedman SD. Role of GP2/THP family of GPI-anchored proteins in membrane trafficking during regulated exocytosis. *Pancreas* 1994,9 139-49
10. Bro-Rasmussen F, Kellman SA, Thauysen JH. The composition of pancreatic juice as compared to sweat, parotid saliva and tears. *Acta Physiol Scand* 1956,37 97-113
11. Robles-Diaz G, DiMagno EP. Interdigestive pancreatic secretion. *Rev Invest Clin* 1982,34 369-73
12. Singer MV, Gyr KE, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985,89 683-5
13. Samer M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984,25 756-59
14. Owyang C, Levitt M. Chronic pancreatitis. En Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds) *Textbook of Gastroenterology* Vol 2. New York: J B Lippincott, 1991 1874-93
15. Heredia O, Robles-Diaz G. Pancreatitis crónica. En Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA. *Principios de Gastroenterología México*, D.F. Méndez Editores 2000 729
16. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001,120 682-707
17. Robles-Diaz G, Gorelick FS. Alcohol and acute pancreatitis. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1957,70 77-87
18. Robles-Diaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández del Castillo C. Chronic pancreatitis in México City. *Pancreas* 1990,5 479-83

19. Ramos E, Dehesa M, Robles-Díaz G, et al. Pancreatitis: Análisis de 100 casos de necropsia. *Rev Gastroenterol Méx* 1985;50:369(A).
20. Haber P, Wilson J, Apte M, et al. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995;125:305-12.
21. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases: relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 1978;18:337-50.
22. Robles-Díaz G, García Tsao G. Chronic pancreatitis in México City: comparison with chronic liver disease. En: Sarles H, Jonson CD, Saunier JF (eds) *Pancreatitis: New data and geographical distribution*. Paris: Arnette-Blackwell 1991:197-202.
23. Ammann RW. Chronic pancreatitis in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:905-14.
24. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-7.
25. Plutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:615-23.
26. Teich N, Ockenga J, Manns MP, et al. Evidence for further mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis. *Digestion* 1999;60:401(A).
27. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:645-52.
28. Pitchumoni CS. Special problems of tropical pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984;13:941-59.
29. Rossi L, Whitcomb DC, Ehrlich GD, et al. Lack of R117H mutation in the cationic trypsinogen gene in patients with tropical pancreatitis from Bangladesh. *Pancreas* 1998;17:278-80.
29. Comfort M, Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
30. Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000;84:531-547.

31. Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, Ellis IH. Genetic testing: counseling, laboratory and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multi-center studies of inherited pancreatic diseases. *Med Clin North Am* 2000;84:575-88
32. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
33. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:659-70
34. Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1323-7
35. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-81
36. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997;42:1458-68
37. Sarles H. Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1986;31(suppl):91S-107S.
38. Owyang C, Levitt M. Chronic pancreatitis. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds). *Textbook of Gastroenterology*. Vol 2. New York: J B Lippincott, 1991:1874-93
39. Blair AJ III, Russell CG, Cotton PB. Resection for pancreatitis in patients with pancreas divisum. *Ann Surg* 1984;200:590-4
40. Sarles H, Augustine P, Laugier R, et al. Pancreatic juice in tropical chronic pancreatitis (tropical calcific diabetes). *Dig Dis Sci* 1994;36:1337-44
41. Moore EW, Verine HJ. Pancreatic calcification and stone formation: a thermodynamic model of calcium in pancreatic juice. *Am J Physiol* 1987;252:707-18
42. Sarles H, Camarena J, Gómez Santana C. Radiolucent and calcified pancreatic lithiasis: two different diseases. Role of alcohol and heredity. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:71-76
43. De Caro A, Lohse J, Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;87:1176-82

44. Guy O, Robles-Diaz G, Adrich Z, Sahel J, Sarles H Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology* 1983,84:102-10
45. Bertrand JA, Pignol D, Bernard JP, et al Crystal structure of human lithostathine, the pancreatic inhibitor of stone formation. *EMBO J* 1996,15 2678-84
46. Bernard JP, Adrich Z, Montalto G, et al Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine. *Gastroenterology* 1992,103 1277-84
47. Giorgi D, Bernard JP, Rouquier S, et al Secretory pancreatic stone protein messenger RNA Nucleotide sequence and expression in chronic calcifying pancreatitis. *J Clin Invest* 1989,84 100-6
48. Bernard JP, Barthet M, Gharib B, et al Quantitation of human lithostathine in pancreatic juice by performance liquid chromatography. *Gut* 1995,36 630-36
49. Multigner L, Sarles H, Lombardo D, De Caro A Pancreatic stone protein. II Implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology* 1985,89 387-91
50. Bimmler D, Graf R, Frick T Human lithostathine S2-5 a relevant inhibitor of pancreatic stone formation? *Pancreas* 1999,18 417-8
51. De Reggi M, Gharib B, Patard L, Stoven V Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals. *J Biol Chem*, 1998,273 4967-71
52. Boustiere C, Sarles H, Lohse J, et al Durbec Citrate and calcium secretion in the pure human pancreatic juice of alcoholic and nonalcoholic men and of chronic pancreatitis patients. *Digestion* 1985,32 1-9
53. Uscanga L, Galvan Guerra E, Robles-Diaz G, Campuzano Fernandez M Dissolution of pancreatic calcifications with oral citrates in a woman with chronic idiopathic pancreatitis. *Rev Invest Clin* 1992,44 249-54
54. Brugge WR, Burke CA Lactoferrin secretion in alcoholic pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1988 Feb,33 178-84
55. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, et al Pancreatic stone protein and lactoferrin in human pancreatic juice in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995 Mar,10 137-42

56. Nakamura K, Sarles H, Payan H. Three-dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1972;62:942-49
57. Ammann RW, Akoubiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820-8
58. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482-1490
59. Payan H, Sarles H, Demirdjian M et al. Study of the histological features of chronic pancreatitis by correspondence analysis. Identification of chronic calcifying pancreatitis as an entity. *Rev Eur Etud Clin Biol.* 1972 Aug-Sep;17(7):663-70.
60. Freedman SD, Sakamoto K, Venu RP. GP2, the homologue to the renal cast protein uromodulin is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis. *J Clin Invest* 1993;92:83-90
61. Clark E. Pancreatitis in acute and chronic alcoholism. *Am J Dig Dis* 1942;9:428-31
62. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-155.
63. Ammann RW, Muellhaupt B, Meyenberger C, Heitz PU. Alcoholic non progressive chronic pancreatitis: prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976-1992). *Pancreas* 1994;9:365-73.
64. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:33-8
65. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988;95:1063-8
66. Miyake H, Harada H, Kunichika K, et al. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:378-85
67. Ramirez Iglesias MT. Insuficiencia pancreática exocrina. En Kershenovich D, Robles-Diaz G, Vargas-Vorackova F. *Esquemas de Manejo en Gastroenterología. Guía para la toma de decisiones.* México D.F. Masson 1999:72

68. Bezaury Rivas P, Lozano Zalce H. Anatomía radiológica y técnicas de examen del páncreas. En: Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano Fernández M (eds) *Pancreas*. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana 2000 31
69. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88:1973-1995
70. Bastid C, Sahel J, Filho M, Sarles H. Diameter of the main pancreatic duct in chronic calcifying pancreatitis: measurement by ultrasonography versus pancreatography. *Pancreas* 1990;5:524-27
70. Caletti G, Brocchi E, Agostini D, et al. Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1982;69:507-9
71. Lankisch PG, Seidensticker J, Otto J, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and/or ERCP for diagnosing or excluding chronic pancreatitis? *Pancreas* 1993;8:760 (A)
72. Walsh TN, Rode J, Theis BA, Russell RC. Minimal change chronic pancreatitis. *Gut* 1992;33:1566-1571 (A)
73. Staff J, Jacobson D, Tillman CR, et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87:44-52
74. Mossner J, Secknus R, Meyer J, et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992;53:54-66
75. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:97-102
76. Nagata A, Homma T, Tama K, et al. A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology* 1981;81:884-91
77. Nealon WH, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression: a longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure. *Ann Surg* 1993;217:458-66
78. Burdick JS, Hogan WJ. Chronic pancreatitis: selection of patients for endoscopic therapy. *Endoscopy* 1991;23:155-159
79. Smith MT, Sherman S, Ikenberry SO, Hawes RH, Lehman GA. Alterations in pancreatic ductal morphology following polyethylene pancreatic stent therapy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:268-75

- 80 Charania M, Brown A, Iswara K, et al. Does endoscopic therapy of the pancreas relieve pain in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* 2000;21:438.
- 81 Dellhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992;102:610-20.
- 82 Barthel M, Daniel R, Bernard JP et al. Radiolucent pancreatic lithiasis: a precursor stage for calcified pancreatic lithiasis or a new entity? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:697-701