

PANCREATITIS CRÓNICA

FERNANDO GALINDO

Profesor Titular de Cirugía Gastroenterológica.
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Católica Argentina (UCA), Bs. As.
Jefe de Servicio de Cirugía. Hospital de
Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Bs. As.

CONCEPTO

La pancreatitis crónica es una entidad anatómico-clínica cuya definición más aceptada¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ es: enfermedad inflamatoria de la glándula que persiste o progresa aun cuando la causa que la genera sea suprimida. Este concepto descarta los procesos inflamatorios secundarios a patología biliar, divertículos, úlcera gastroduodenal, anomalías congénitas pancreático-bilio-duodenales, que se estabilizan o retrogradan con el tratamiento de estas patologías.⁸⁷

El concepto enunciado es el que sustentan la mayor parte de los cirujanos y el que vino afianzándose a través de conocidas reuniones de consenso como la de Marsella en 1963¹⁰⁸ revisada en esta misma ciudad en 1984¹⁰², la de Marsella-Roma en 1988¹⁰⁸ y la de Cambridge en 1984¹⁰⁹⁻¹⁰⁶⁻³⁹⁻⁹. Se estableció la existencia de una pancreatitis aguda y una pancreatitis crónica, sin que se pudiera establecer una clasificación de esta última³⁹.

La pancreatitis crónica alcohólica litiásica es la forma más genuina e incuestionable dentro del espectro de inflamaciones crónicas del páncreas. Universalmente extendida, tiene características comunes y otras particulares relacionadas sobre todo con el área geográfica. En todos los casos, el proceso primario estaría dado por alteraciones que llevan a la formación de tapones proteicos en los conductos. Su posterior calcificación, determina la aparición de cálculos que provocan obstrucción y consecuentemente procesos inflamatorios de grado variable, alternándose zonas de marcado compromiso con otras menos afectadas (necrosis, atrofia, esclerosis, zonas con regeneración, dilatación de conductos, etc.). Asimismo la presentación clínica puede variar desde formas solapadas o asintomáticas a formas graves¹⁰⁶⁻²³⁻³⁻³⁹.

Las calcificaciones corresponden a litiasis intracanaliculares por lo que la denominación de calcificante no resulta correcta ya que no se produce precipitación de sales calcicas en el tejido inflamado. La litiasis pancreática es una de las alteraciones iniciales, a la que se agrega posteriormente procesos de necrosis, atrofia y esclerosis mientras los infiltrados inflamatorios pueden no llegar a existir o ser par-

lares, lo que avala el término de pancreopatía crónica litiásica y no el de pancreatitis calcificante.

Es necesario conocer la evolución natural de la enfermedad con sus características regionales para evaluar y emprender el tratamiento médico y o quirúrgico correctos. Este es un objetivo importante de este capítulo en donde nos referiremos principalmente a la pancreatitis crónica alcohólica por ser la más frecuente. Las características de otros tipos de pancreatitis son consideradas en apartados especiales.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

No existe una clasificación de las pancreatitis crónicas que tenga en cuenta todos los aspectos, como los etiológicos, anatómicos, clínicos y de tratamiento. Las más difundidas son en base a la etiología, teniendo en cuenta el factor más importante.

1) La clasificación más tradicional de las pancreatitis crónicas las divide en alcohólicas y no alcohólicas.

La pancreatitis crónica alcohólica representa más de la mitad (65 %) de los casos⁴⁶⁻⁸⁴⁻⁷⁴. Entre las pancreatitis no alcohólicas: la pancreatitis crónica tropical, hereditaria, hipercalcémica, autoinmune e idiopática.

2) La clasificación propuesta por Etemad y Whitcomb³⁹ considera los factores de riesgo etiológico. Emplean como nemotecnia la sigla **TIGAR-O** (**T**óxicas y metabólicas, **I**diopáticas, **G**enéticas, **A**utoimmune. **R**ecurrencia de pancreatitis aguda y **O**bstructiva). Esta clasificación engloba todas las formas de pancreatitis crónicas: las importantes por su sintomatología y requerimientos médicos y otras con escasa significación clínica.

a) **Tóxicas y metabólicas:** alcohol; tabaquismo; hipercalcemia (hiperparatiroidismo); hiperlipemia (rara y controvertida); falla renal crónica; medicamentos (abuso de fenacetina por posible insuficiencia renal); toxinas (compuestos orgánicos como DBTC).

b) **Idiopáticas:** de comienzo temprano; de comienzo tardío; tropical (pancreatitis tropical con calcificaciones y la diabetes fibrocalculosa pancreática); otras.

c) **Genéticas:** autosómica dominante (alteración gen tripsinógeno catiónico, codon 29 y mutaciones 122); autosó-

mica recesiva con genes modificados (mutación CFTR, mutación SPINK1, tripsinógeno catiónico (mutaciones codon 16, 22, 23), y como posible la deficiencia α 1-antitripsina).

d) **Autoinmune:** pancreatitis crónica autoinmune aislada; síndrome autoinmune con pancreatitis crónica (Síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria de intestino delgado o cirrosis biliar primaria asociado a pancreatitis crónica).

e) **Pancreatitis aguda recurrente y severa:** postnecrótica (severa pancreatitis aguda); pancreatitis aguda recurrente; enfermedades vasculares (isquemia), postirradiación.

f) **Obstruktiva:** páncreas divisum; desordenes del esfínter de Oddi (controvertido); obstrucción ductal (ej.: tumor); quistes periampulares de la pared duodenal; cicatriz posttraumática en el conducto pancreático.

PATOGÉNESIS DE LA PANCREATITIS CRÓNICA. LITOGÉNESIS

La pancreatitis crónica litiásica puede reconocer diferentes causas etiológicas (hereditaria, alcohólica, juvenil, tropical, hipercalcémica, idiopática) pero el mecanismo que lleva a la formación de cálculos sería el mismo.⁷³

Las alteraciones en el jugo pancreático que llevan a la formación de litos se producen en varios años (litogénesis) y anteceden a las manifestaciones clínicas. El jugo pancreático normal está formado por proteínas como las enzimas; otras de origen sérico como albúmina, inmunoglobulinas; y proteínas segregadas por el páncreas como la lactoferrina y la litostatina conocida antes como "Proteínas de los cálculos pancreáticos". También tiene hidroelectrolitos como Na y los bicarbonatos que se segregan en gran cantidad y en forma inversa al Cl. En condiciones de estimulación pancreática la concentración de bicarbonatos puede llegar a valores elevados (145 MEq/l). En pancreatitis crónica hay una franca disminución.

La excreción de Ca^{++} es importante tanto en condiciones basales como de estimulación y esta permanentemente sobresaturado en las pancreatitis crónicas, lo que junto con un jugo rico en bicarbonato, da lugar a la formación de cálculos de CaCO_3 . El 95 % de la estructura de los cálculos es CaCO_3 , sal que conforma el 95 % de la estructura como calcita junto con precipitados proteicos.

La proteína Litostatina es la que protege de la precipitación del Ca^{++} , impediría la formación de cálculos e inhibiría su progresión. Es una glicoproteína que se encuentra también en el interior de los cálculos. (0,15 % del peso de estos). Se ha observado una disminución en las pancreatitis crónicas¹¹⁻⁸⁴ y hasta su ausencia en pacientes con cálculos gigantes¹¹⁻¹⁰⁶

Se considera que la disminución de la litostatina es un factor importante de litogénesis, aunque no se conocen los mecanismos que llevan a esta disminución. Se ha observado la carencia total de litostatina en una mujer con grandes cálculos pancreáticos¹⁰⁶. Otro elemento que contribuye a la

formación de los cálculos son los precipitados proteicos que pueden encontrarse en normales pero que en pacientes alcohólicos y con pancreatitis crónica se observan en mayor cantidad.⁶⁰

En el jugo pancreático hay factores que evitan la precipitación del Ca. Entre estos factores tenemos el magnesio, el zinc, ácido adenosinotri-fosfórico (ATP), ion citrato, pirofosfato y mucopolisacáridos. Cuando el cálculo se va formando pueden agregarse otras causas: aumento de la viscosidad del jugo, alteraciones del flujo por variaciones en los conductos, etc. El alcohol y la hipercalcemia actuarían favoreciendo el mecanismo de litogénesis.

No obstante todo lo dicho, hay muchos aspectos controvertidos y que requieren una mayor investigación. La Litostatina no es una sustancia propia del jugo pancreático sino que se ha encontrado en otras partes del organismo y patologías.⁹⁴

ACCIÓN DEL ALCOHOL

Es responsable de casi del 60 al 90 % de las pancreatitis crónicas litiásicas⁸⁴⁻⁷⁴ que se ven en Europa, Estados Unidos, ciertas regiones de África y de América del Sud.⁴⁻³⁰⁻³¹⁻⁴⁵⁻⁶⁷⁻¹⁰⁶. Esta asociado a menudo a un régimen hiperproteico e hiperlipídico. Aumentaría la concentración de proteínas y disminuiría el citrato y litostatina en el jugo pancreático. Habría un aumento del tono vagal que influiría sobre una mayor secreción de proteínas. Solo el 10 % de los alcoholistas desarrollan una pancreatitis crónica³³⁻¹⁴ por lo que se considera que hay más factores (genéticos y otros). Es necesario una ingesta diaria de más de 70 g alcohol por varios años (17 a 21)³⁰⁻³¹⁻³³.

HIPERCALCEMIA

En el hiperparatiroidismo puede encontrarse 1,5 a 11,5 % de pancreatitis crónica litiásica.⁸⁴⁻³¹ Carnaille y colab.²² sobre 1435 casos de hiperparatiroidismo operados encuentra el 3,2 % de complicaciones pancreáticas: formas agudas 18 casos, subaguda 8 y 14 pancreatitis crónica. El tratamiento del hiperparatiroidismo evita la reiteración de los cuadros agudos no así de los casos con pancreatitis crónica.

En la fisiopatogenia tiene importancia la disminución del bicarbonato del jugo pancreático, incremento de la excreción de proteínas y formación de precipitados proteicos. La prolongación de la hipercalcemia favorece la litogénesis.

FACTORES GENÉTICOS

Es posible que haya factores genéticos en todos los tipos de pancreatitis pero es el reducido grupo de pancreatitis hereditaria (incidencia 1 a 2 %) donde son más conocidos. Se la considera una enfermedad autosómica dominante con una penetrancia fenotípica estimada en el 80 %¹²¹. La mutación del gen tripsinógeno catiónico (PRSS1: cationic

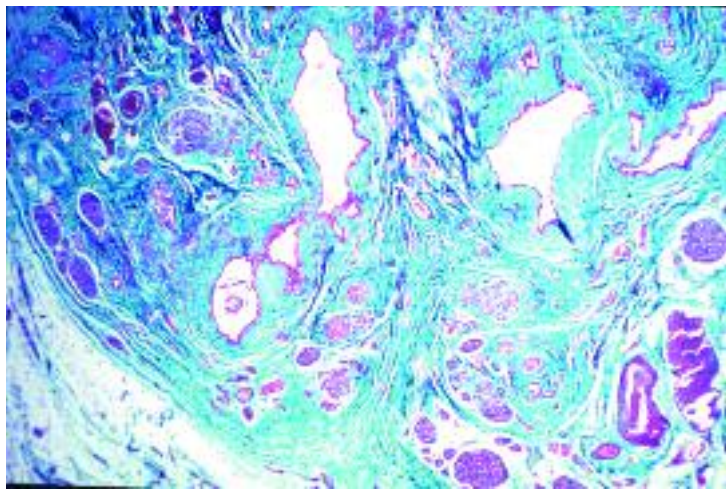


Fig. 1. Pancreatitis crónica. Histología (coloración tricrómica de Mallory). Dilataciones canaliculares y pequeños quistes de retención, importante fibrosis y disminución de la parte acinar.

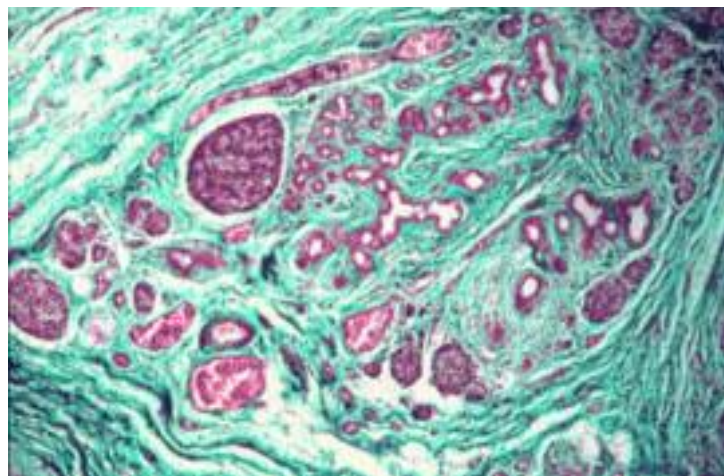


Fig. 2. Pancreatitis crónica. Dilatación de conducto. Pequeños pseudoquistes de retención. Fibrosis.

trypsinogen or serine protease) se encuentra en esta forma de pancreatitis.⁴⁷⁻¹²⁷

En las pancreatitis crónica idiopática se encuentran la mutación del gen conocido como inhibidor proteasa serica tipo 1 (SPINK1: serine protease inhibitor Kazal type 1). En la fibrosis quística se ha señalado la mutación del gen regulador de la conducción transmembrana (CFTR: cystic fibrosis transmembrane regulator). El PRSS1 también fue encontrado en casos de pancreatitis idiopática. El SPINK1 también fue descubierto en pancreatitis idiopática (43 % Tuninger 120), en la pancreatitis crónica tropical (Bhatia, Schneider 2002) y en pancreatitis alcohólicas (20 % Tuninger 120). No hay variaciones clínicas en las pancreatitis crónicas alcohólicas entre los que presentan o no la mutación SPINK1.¹²⁰

La mutación del gen SPINK1 influiría en la secreción exocrina y endocrina, la pérdida del poder inhibidor de la secreción pancreática daría lugar a una prematura activación de las enzimas digestivas en las células acinares.

El interés clínico de los factores hereditarios es promisorio y las investigaciones irán aclarando y agregándose otros aspectos. En el futuro posiblemente se encuentren otros genes involucrados como los relacionados con la fibrinógenesis en las pancreatitis crónicas⁷⁻⁵⁸. El interés actual para el clínico es poder diagnosticar la pancreatitis hereditaria, apoyado en las determinaciones genéticas, detectando tempranamente estos casos en donde la incidencia de cáncer pancreático llega al 40 % a los 70 años¹²¹⁻⁹⁶⁻¹²⁷.

ANATOMÍA PATOLÓGICA (Figuras 1, 2 y 3)

Describiremos la forma más típica de pancreatitis crónica que es la alcohólica.

Macroscópicamente el páncreas se encuentra indurado y frecuentemente aumentado de tamaño en todas sus partes aunque puede haber sectores más afectados. El aumento de la consistencia es debido a la fibrosis. La superficie es irregular pudiéndose observar zonas más prominentes por conduc-

tos dilatados o pseudoquistes. Al corte pueden observarse zonas blanquecinas determinadas por la fibrosis distribuida en forma irregular pero que en las formas avanzadas toman toda la glándula. Hay conductos dilatados con cálculos cálcicos (blanquecinos) en el interior. Estos conductos tienen zonas de estrecheces y cálculos que explican las dilataciones canaliculares que se producen. La fibrosis puede invadir la vía biliar intrapancreática y estar estenosada con la consiguiente dilatación de la vía biliar supraestenótica. Es frecuente observar en las formas dolorosas infiltrados inflamatorios de células linfoplasmocitarias alrededor de nervios intrapancreáticos (Fig. 3). La vena esplénica puede estar invadida por el proceso o trombosada provocando una hipertensión portal regional y agrandamiento del bazo. En las formas segmentarias con predominio en cabeza el diagnóstico diferencial con el carcinoma es difícil con la simple palpación.

Microscópicamente también se constata que las lesiones tienen distribución irregular (abigarré). Se observan alteraciones del epitelio canalicular con tapones proteicos y cálcicos en su interior, dilataciones canaliculares y estrecheces, necrosis focal, fibrosis perilobulillar e intralobulillar con disminución de la parte exocrina y de los islotes de Langerhans, pseudoquistes de retención e infiltrados inflamatorios perineuronales. En las pancreatitis crónicas más evolucionadas es rara la necrosis y mucho más importante la fibrosis⁵.

EDAD Y SEXO⁴⁶⁻³¹

La edad promedio de comienzo en las formas sintomáticas es de 31,5 años (17-47 años). Lo que es coincidente con series importantes en donde el promedio está en la década entre los 30 y 40 años. Existe un predominio franco del sexo masculino 91,4 a 8,6 %.

SINTOMATOLOGÍA

El antecedente de un episodio de pancreatitis aguda sólo se observa en menos del 10 % de los pacientes⁴⁶⁻⁸⁰. Se acep-

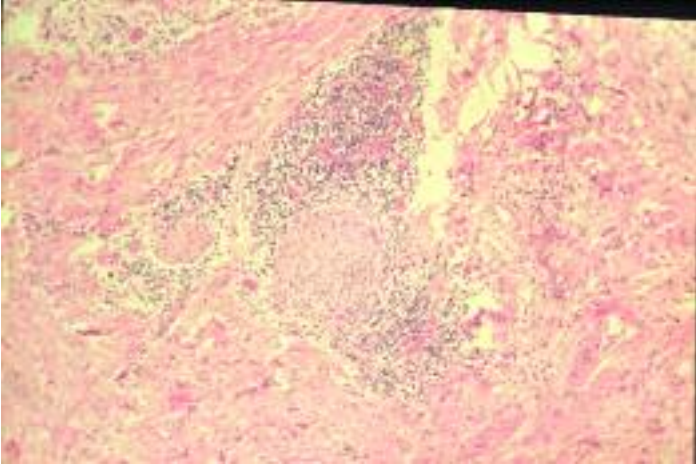


Fig. 3. Pancreatitis crónica (Hematoxilina-eosina). Se observa filetes nerviosos con un gran infiltrado inflamatorio en una pancreatitis crónica dolorosa.

ta que una pancreatitis aguda alcohólica puede evolucionar hacia una pancreatitis crónica⁵. Sin embargo, en la mayor parte se observa que cuando hay síntomas ya hay una pancreatitis crónica importante; el daño pancreático se establece a lo largo de varios años en forma solapada y sin que el paciente concurra a la consulta.

Teniendo en cuenta la sintomatología podemos considerar que hay dos grupos: formas dolorosas y formas indoloras, en las que el paciente concurra a la consulta por otra patología.⁴⁶ Entre las manifestaciones clínicas pueden observarse:

a) Las originadas en la glándula como el dolor; la disminución de producción enzimática que provoca insuficiencia digestiva exteriorizándose por la pérdida de peso y esteatorrea; y las debidas a la parte endocrina como la diabetes.

El dolor pancreático se ubica frecuentemente en epigastrio pero es más típico cuando se exterioriza en hipocondrio izquierdo y región lumbar izquierda. El paciente adopta una posición antiálgica con la que comprime el abdomen superior, flexionando las piernas contra el abdomen en posición de sentado o en decúbito lateral o bien adopta el decúbito ventral (Fig. 4).

b) Síntomas originados por las alteraciones producidas en órganos y estructuras vecinas. En la vía biliar, estrechez del colédoco terminal e ictericia; sobre el duodeno estenosis y síndrome de retención gástrica; sobre la vena esplénica hipertensión portal y cuadro de hemorragia digestiva alta.

COMPLICACIONES Y ESTADOS MÓRBIDOS CONCOMITANTES

SEUDOQUISTES

Los pseudoquistes en las pancreatitis crónicas litiasicas pueden deberse a tres mecanismos: retención, necrosis o ruptura canalicular por hipertensión. El primero, el más frecuente, da lugar a los quistes de retención por hipertensión en los conductos, tienen recubrimiento epitelial, aunque pueden perderlo en su evolución, y son intrapancreáticos (Fig. 9).



Fig. 4. Posiciones antiálgicas en pancreatitis crónica. comprimiendo el abdomen superior (Plexo celíaco): decúbito ventral; sentado con los muslos flexionados contra el abdomen, y en decúbito lateral con las extremidades inferiores flexionadas.

La necrosis del parénquima en un brote de pancreatitis aguda es otro mecanismo y se produce con apertura de canalículos pancreáticos (seudoquiste necrótico) siendo este el mecanismo más común en los pseudoquistes de las pancreatitis de origen biliar. Algunas veces esta necrosis se produce en la zona de un quiste de retención y tenemos una forma mixta, pseudoquiste retencional. El tercer mecanismo se debería a ruptura del conducto pancreático. El autor ha observado esta forma en una pancreatitis crónica litiasica juvenil, cuyo conducto de Wirsung presentaba cálculos, dilatación importante y una efracción en su porción distal (que era muy superficial). La salida de liquido pancreático contribuyó a formar un pseudoquiste llamando la atención la fluctuación de su tamaño (aumentaba su tamaño en las crisis dolorosas). La resección de la cola del páncreas con el pseudoquiste puso de manifiesto su origen (Fig. 5)

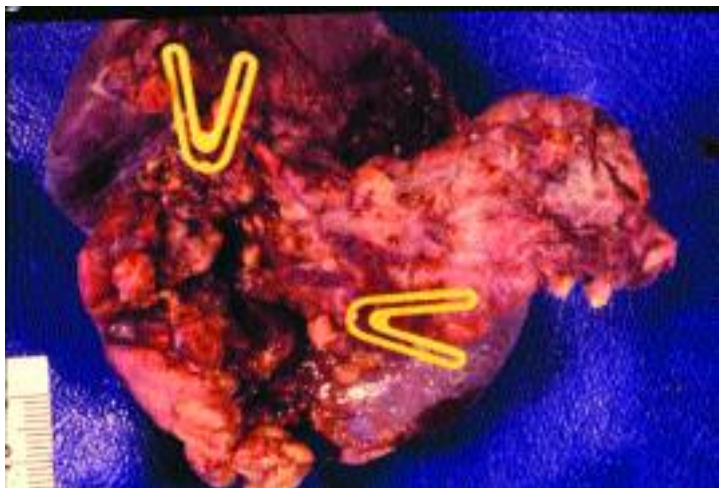


Fig. 5. Pieza de pancreatectomía izquierda con resección de un pseudoquiste provocado por ruptura del Wirsung por hipertensión .

ICTERICIA

La ictericia es de causa mecánica por compresión de la vía biliar. Puede ser transitoria, como las que se observa en un episodio de pancreatitis y que puede mejorar al retrogradar el cuadro agudo⁷⁷ o bien ser persistente y requerir tratamiento quirúrgico.

La ictericia fue observada en el 5,8% de los casos según la experiencia del autor⁴⁶. Stahl¹¹⁵ en una recolección de la literatura señala una incidencia de estrictura biliar en el 5,7 % (142/2481).

OBSTRUCCIÓN DUODENAL

Es debido a la invasión del proceso inflamatorio sobre el duodeno produciendo una reducción de su luz. Es poco frecuente³¹⁻⁵⁴⁻¹⁰⁶, siendo importante su detección a fin de encarar su tratamiento.

HIPERTENSIÓN PORTAL SEGMENTARIA

Los pacientes con pancreopatía crónica litiásica pueden tener afectada la vena esplénica o la porta y ser causa de hipertensión portal con la aparición de esplenomegalia, varices esófago-gástricas y ser causa de sangrado.

ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica se presenta con mayor incidencia que en la población general²⁴ y los valores oscilan entre 5 y 38%⁸⁵⁻¹⁰¹. Pederson⁹⁵ da la incidencia más elevada 38% (24/64) y señala que 10 requirieron tratamiento quirúrgico.

El autor⁴⁵ tiene una incidencia del 14,3 % (5/35). Un paciente con severa pancreatitis crónica litiásica debutó con una hemorragia masiva por úlcera duodenal, debiéndose efectuar una gastrectomía distal de urgencia.



Fig. 6. Radiografía directa de abdomen. Calcificaciones en el área pancreática. Severa pancreatitis crónica.

CIRROSIS

La incidencia de cirrosis no es precisa porque no se cuenta con estudios sistematizados al respecto. Amman⁵ señala el 3,9 % (4/102), Pedersen⁹⁵ el 14 % (9/64) y Howard³⁴ el 40 % (38/94)

ASCITIS

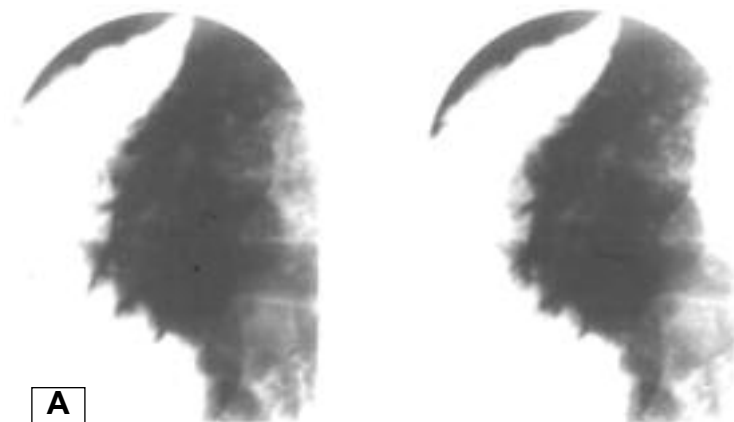
La ascitis pancreática se debe a hipertensión y ruptura de un conducto superficial o más frecuentemente un pseudoquiste. El líquido se caracteriza por ser rico en proteínas (> 3,5 g/dl.) y elevado en amilasa³¹⁻⁴⁶⁻¹⁰⁶.

Con mucho menos frecuencia esta fístula se establece hacia el retroperitoneo y puede ganar el tórax dando lugar a un derrame pleural y a veces pericárdico. Un líquido con amilasa elevada y rico en proteínas debe hacer pensar en su origen pancreático. Estos pacientes deben ser mejorados en su estado general y nutricional por la pérdida importante de proteínas y reducir la producción de jugo pancreático mediante la administración de octeotride. El tratamiento definitivo será la derivación del pseudoquiste al intestino o su resección según las condiciones anatómicas (ver más adelante).

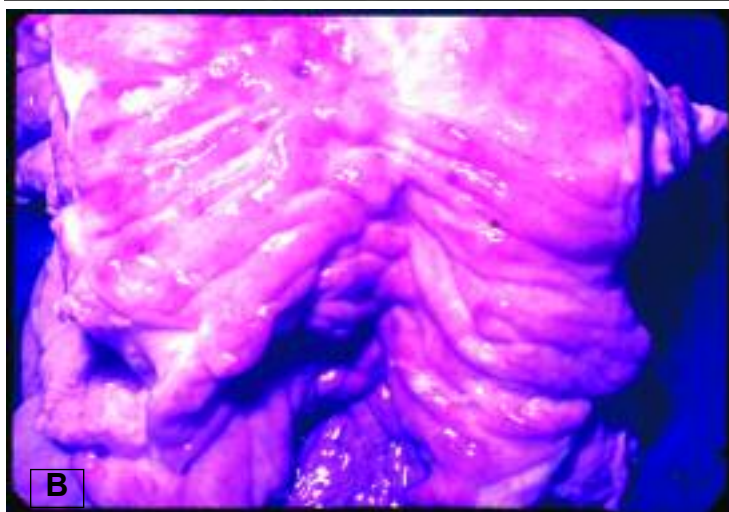
CÁNCER DE PÁNCREAS

La posibilidad de que una pancreopatía crónica favorezca la aparición de un cáncer de páncreas sigue siendo un tema discutible. Sin embargo muchos trabajos hablan a favor de esta relación. Malka y colab.⁷⁹ refieren que de 373 pacientes de pancreatitis crónica alcohólica 4 desarrollaron cáncer de páncreas con un promedio de seguimiento de 9,2 años.

Consideran que el riesgo en relación a la población general esta incrementado 26,7 veces. Lowenfelds⁷⁶ en un estu-



A



B

Fig. 7.A) Radiografía contratada de duodeno en una pancreatitis crónica litiásica mostrando alteraciones en el borde interno.

B) Pieza anatómica del mismo paciente mostrando el duodeno abierto con las alteraciones provocadas por la pancreatitis crónica.

dio multicéntrico en seis países siguiendo 2025 pacientes encuentran en 7,4 años 56 cánceres de páncreas, y en la población general ajustado por edad y sexo sería de esperar 2,13 casos encontrándose una significativa elevación de la incidencia de cáncer de páncreas en pancreatitis crónica.

HIPERTROFIA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

El agrandamiento de las glándulas salivales, en especial de las parótidas, ha sido observado por algunos autores sobre todo en la pancreatitis tropical¹. Esta asociación es considerada una compensación funcional¹ y la afectación se debería a los mismos factores nutricionales que actúan sobre el páncreas, incluyendo el alcohol y mecanismos inmunológicos¹¹⁸.

Se han observado alteraciones en la secreción salival como incremento de la excreción de sodio y de beta 2 microglobulina⁵⁹. También se han señalado anormalidades en los conductos⁴⁴. Estas alteraciones no llegan en la mayor parte de los casos a tener significación clínica.

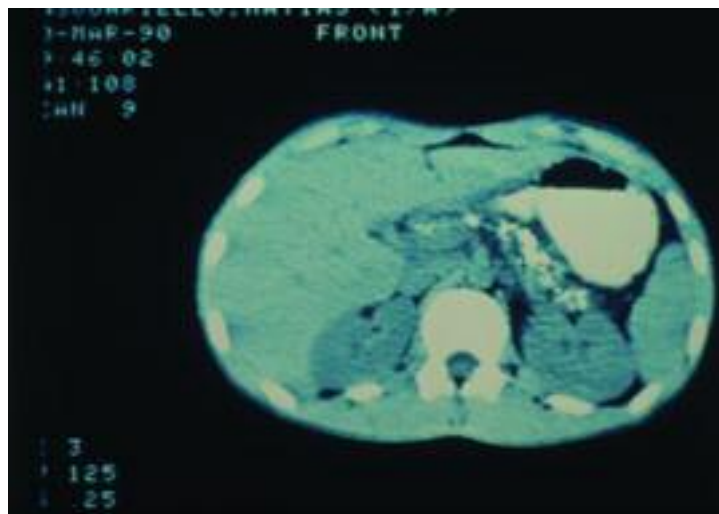


Fig. 8. Tomografía computada. Aumento del tamaño pancreático con imágenes cálcicas litiásicas.

ESTUDIOS POR IMÁGENES

RADIOGRAFÍA DIRECTA DE ABDOMEN

La pancreatitis crónica con calcificaciones es fácilmente identificada en la radiografía directa. Pueden observarse desde pequeñas litos distribuidas en todo el órgano a cálculos cálcicos en el trayecto del Wirsung. Este método es sencillo, barato y seguro (Fig. 6). Debe tenerse presente que alrededor de un 5 % de las calcificaciones pueden corresponder a tumores malignos y benignos del páncreas. La falta de calcificaciones no excluye una pancreatitis crónica porque su exteriorización puede ser tardía.

ESTUDIOS CONTRATADOS DEL TUBO DIGESTIVO

Sirve para ver los desplazamientos y alteraciones provocadas por la pancreatitis crónica. El estudio radiológico del duodeno puede mostrar la invasión del duodeno dando el aspecto de empedrado (Fig. 7). Los pseudoquistes también provocan desplazamientos sobre el estómago y el colon. El advenimiento de la ecografía y de la tomografía le ha restado importancia al estudio del tubo digestivo y en la práctica solo se realiza en muy pocos casos para complementar el estudio de aquellos.

ECOGRAFÍA

En las formas tempranas de pancreatitis donde los afectados son los conductos pequeños el diagnóstico ecográfico es difícil. En las formas avanzadas la ecografía puede mostrar un Wirsung dilatado, irregular, teniendo la forma en rosario o de encadenamiento de lagos y la presencia de cálculos. La dilatación del Wirsung en forma regular es adjudicable a tumores de la cabeza de páncreas o periampulares, máxime si se agrega dilatación de las vías biliares.

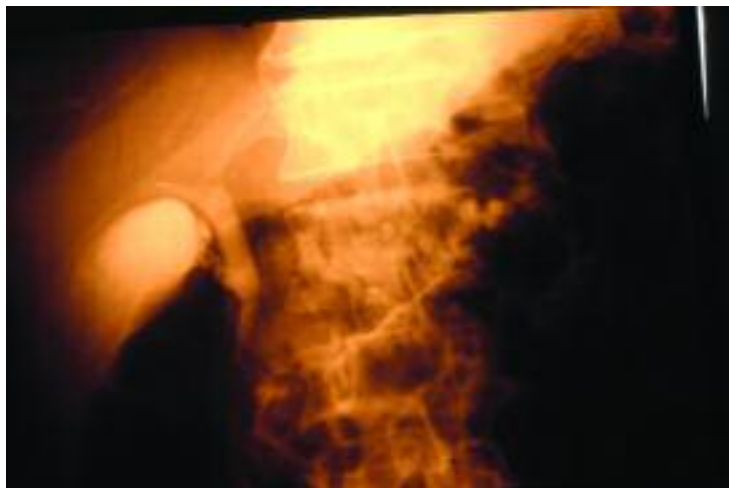


Fig. 9. Colangiopancreatografía retrógrada y pancreatitis crónica. Se observa vía biliar dilatada y estrechada en la parte inferior. Wirsung dilatado, irregular y pequeños quistes de retención.



Fig. 10. Colangiopancreatografía retrógrada y pancreatitis crónica. Importante dilatación del Wirsung con estrecheces.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA

La tomografía computada debe ser uno de los primeros métodos en el estudio en pancreatitis crónica por tratarse de un estudio no invasivo, de amplia disponibilidad y tiene buena sensibilidad para el diagnóstico de las formas severas y moderadas.¹⁹⁻⁶⁵⁻³⁹ Puede mostrar dilataciones, calcificaciones en los conductos grandes y pequeños, zonas de atrofia, pseudoquistes. La tomografía helicoidal con contraste endovenoso nos permite ver el estado del parénquima y de los vasos. Es útil también en el diagnóstico diferencial con el carcinoma⁶⁵.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA

La colangio-pancreatografía retrógrada (conocida por las siglas en inglés ERCP, (Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography) es el mejor estudio para evaluar el daño pancreático. Tiene una sensibilidad y especificidad de 90 y 100 % respectivamente²⁰. La pancreatografía en las formas moderadas y graves muestra: dilataciones canaliculares en pequeños conductos y en el Wirsung; estenosis; aspecto arrosariado o encadenado de lagos; litos intraductales y puede poner de manifiesto la existencia de pseudoquistes de retención (Fig. 9 y 10). En las formas leves o mínimas, las alteraciones son poco manifiestas y se plantea la dificultad de la interpretación entre lo normal y lo patológico.

ENDOSCOPIA ECOGRÁFICA Y PANCREATICOSCOPIA

La posibilidad de obtener imágenes ecográficas desde el duodeno ha permitido mejorar el estudio en la cabeza del páncreas. Permite observar los conductos biliopancreáticos y vasos sanguíneos, datos importantes para la cirugía. Facilita localizar las lesiones para la toma de biopsias. No es un método de rutina pero su utilidad radica en casos dudosos en el diagnóstico diferencial.

La pancreaticoscopia es un método endoscópico que permite investigar el Wirsung con un instrumento de diámetro reducido 3,3 a 4,5 mm. Esta ha sido superada por la pancreaticoscopia electrónica que tiene de 2,1 mm. de diámetro. Es llevado por un duodenoscopio hasta la papila y después introducido al Wirsung. Permite detectar el estado del conducto y la presencia de alteraciones, tapones, cálculos, estrecheces. Sería útil en el diagnóstico diferencial de los tumores papilares mucinosos ductales⁶³. Desgraciadamente pocos servicios cuentan con este recurso técnico que sería ventajoso en un reducido número de casos.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética no ha sustituido la tomografía computada. La única ventaja es obtener por un medio incruento una colangiografía y Wirsunografía.

ARTERIOGRAFÍA

No es un procedimiento de rutina. La única indicación sería el paciente con hemorragia digestiva y estudio endoscópico negativo. Se trata del estudio selectivo del tronco de la arteria mesentérica superior y tronco celíaco para encontrar el lugar de sangrado. Permite la realización de una embolización terapéutica¹⁰.

ESTUDIOS BIOLÓGICOS

Debemos distinguir los estudios para evaluar la función pancreática, exócrina y endócrina, y los que se efectúan para la evaluación general del paciente y en el preoperatorio. Nos referiremos a los dos primeros.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN EXÓCRINA PANCREÁTICA

El estudio de la función pancreática puede efectuarse recogiendo el jugo pancreático por intubación o bien estudiando las enzimas y su acción en las materias fecales.

Métodos por intubación duodenal: La secreción pancreática puede ser estimulada producción con secretina, colecistoquinina (CCK) o una comida de prueba (test de Lundh) Uno de los métodos que tuvo mas predicamento fue la estimulación con secretina (1 U. X Kg. de peso). El dato mas importante es la disminución de la concentración de bicarbonatos (< 90 MEq/l.) seguido por la disminución de enzimas y del volumen obtenido.²⁷⁻⁴⁶

Métodos sin intubación duodenal: Los más conocidos son la determinación de grasas y de algunas enzimas en materias fecales.

Determinación de grasas en materias fecales: Se utiliza el método de Van de Kamer (V.N. <4g./24 h.). La mayor parte de las pancreatitis tienen valores leves, pero cuando se obtienen valores muy elevados (> 50 g/día) es muy probable que sea una pancreatitis crónica y no una enfermedad intestinal con malaabsorción⁴⁶. Es de destacar el porcentaje elevado (55%) observado en pancreatitis crónicas indoloras.

Determinación de enzimas en materias fecales: Las determinaciones más conocidas son: de quimi tripsiana y de elastasa1 (test de Elisa). Este es un método simple, no invasivo, para evaluar la insuficiencia pancreática¹¹⁴.

Los test para estudiar la función pancreática no sirven para establecer el diagnóstico y conducta terapéutica por lo que no son efectuados en la mayor parte de los centros médicos. Una radiografía directa de abdomen mostrando calcificaciones, la tomografía y la pancreatografía retrógrada son elementos más firmes para el diagnóstico y toma de decisiones.

EVALUACIÓN DE LA SECRECIÓN INTERNA

La forma más sencilla es a través del estudio de la glucemia. El 45 % de las pancreatitis crónicas tienen valores elevados.⁸¹⁻⁴⁵

La diabetes se incrementa con la evolución de la enfermedad. Marks⁸¹ señala que pacientes con 3 a 9 años de evolución requieren entre el 25 al 29% de insulina y en el 50% con 10 a 20 años.

BIOPSIA PANCREÁTICA

Las biopsia pancreática es considerada como el "gold estándar" (Etemad) en el diagnóstico de pancreatitis crónica. Esta se hace en forma percutánea con control ecográfico o

tomográfico. En la literatura los riesgos de complicaciones son bajos 0,8 al 1,1 %¹⁷⁻¹²⁴. No obstante, los cirujanos preferimos recurrir a la colangiopancreatografía retrógrada para evaluar el daño y tomar una decisión quirúrgica. Consideramos que la biopsia preoperatoria sólo esta indicada en los pacientes que no serán operados y sobre todo en los que se plantea el diagnóstico diferencial con el cáncer.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD Y SU IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO

Un cuadro de pancreatitis aguda puede ser el primer antecedente alejado en un paciente con pancreatitis crónica³⁻⁵ pero esto ocurre en menos del 10 %.

La mayoría de los enfermos son alcoholistas que después de varios años de ingesta presentaron cuadros de pancreatitis aguda o que sin antecedentes alcohólicos al momento de la consulta ya tienen una pancreatitis crónica.

El tiempo que demandan en constituirse las calcificaciones intraductales no esta totalmente aclarado. Se necesitarían varios años (alrededor de 10) a juzgar por pacientes controlados en su evolución y que padecían de insuficiencia exocrina y esteatorrea.¹⁰⁶⁻⁹⁻³¹

El alcoholismo no siempre está presente y hay enfermos que cuando concurren a la consulta por primera vez ya tienen calcificaciones. O sea que la litogénesis se cumple en forma asintomática en un buen número de pacientes. La denominación de pancreopatía crónica litiásica se ajustaría más a la realidad que el de pancreatitis ya que los fenómenos inflamatorios serían secundario.⁴⁵

La pancreopatía crónica litiásica predomina netamente en el sexo masculino (91,4 %) y el inicio sintomatológico de la enfermedad se da en sujetos jóvenes en la década de los 30 a 40 años. El alcohol es un factor etiológico importante (64,7 %) pero no es una condición necesaria.

De acuerdo a su cuadro clínico-evolutivo los pacientes pueden agruparse en tres formas clínicas:

1) Indoloras o con escaso dolor más signos de insuficiencia pancreática (exocrina y/o diabetes) que por su magnitud no siempre induce al paciente a la consulta. Se han observado casos que concurren por otra patología o relacionada al páncreas (Ej. observados: suboclusión intestinal por cáncer de colon, ictericia por cáncer de la cabeza de páncreas, colon irritable).

2) Forma sintomática no continua con episodios de pancreatitis aguda, relacionados a la ingesta de alcohol o tergiversaciones dietéticas. Se mantienen en condiciones aceptables si efectúan cuidados dietéticos y no beben alcohol. Los pacientes pueden llegar a estabilizar su peso corporal y es posible observar mejorías prolongadas en el control de su diabetes. El reinicio de la ingesta de alcohol es siempre desfavorable cualquiera sea el tiempo que haya permanecido asintomático.

3) Forma sintomática continua que una vez iniciada se

agrava con la ingesta de alcohol pero puede ser independiente de éste. La duración de la sintomatología se extenderá por varios años, siendo de alrededor de 10 años en la mayor parte de los casos. Ammann⁵ señala que en el 80 % declinó el dolor a los 10 años. Requieren tratamiento médico más importante, con internaciones y la cirugía es necesaria en mayor proporción. El paciente puede fallecer por la gravedad de los episodios agudos o mejorar por el tratamiento médico y o quirúrgico. Mientras tanto el proceso de pancreatitis continua llevando a la glándula a una esclerosis progresiva y atrofia glandular. Este proceso lleva al paciente a una suerte de curación natural, remitiendo el dolor pero persiste con la insuficiencia funcional.

El deterioro progresivo de la glándula se observa cualquiera sea la forma clínica de presentarse la enfermedad. Recuperaciones parciales y transitorias se han señalado después de episodios agudos.⁹⁰ La fibrosis va reemplazando progresivamente a la glándula y conductos que antes estaban dilatados dejan de estarlo o desaparecen. En un tercio de los casos se observa en etapas avanzadas disminución de las calcificaciones.⁶

La mortalidad en los pacientes con pancreatitis crónica es muy superior a la observada en la población general. En un estudio multicéntrico Lowenfels y colab.⁷⁵ sobre 2015 pancreatitis crónicas de 7 hospitales hubo 559 muertes cuando lo esperado según la mortalidad general era de 157,4 casos. La mortalidad esta incrementada en pacientes de mayor edad, fumadores y bebedores. Tampoco observan diferencia en cuanto a la supervivencia entre los pacientes operados y no operados. La supervivencia actuarial a los 5 años en pacientes tratados quirúrgicamente es del 55,6 % en los que siguen bebiendo versus 86,3 % en exalcoholistas (Massucco y colab.⁸²).

La muerte en forma repentina se da (Worming¹²⁸) en un 15 a 30 % por suicidio, drogas o alcoholismo agudo combinado a hipoglucemia. La mayor mortalidad se encuentra en los primeros años de hecho el diagnóstico⁸⁶. Pedersen⁹⁵ señala que la expectativa de vida llega a los 7 años al 50 %, posteriormente la distribución es lineal. Otras causas de muerte importante en estos pacientes son los tumores malignos y la cirrosis hepática⁶⁻⁹⁵. Amman señala el 13 % (32/245) de tumores extrapancreáticos, 4 a 9 veces más alto que la población general. Pederson y col. sobre 64 casos hallaron 4 tumores, cuatro veces más que el esperado. Entre los tumores señalan: de cavidad oral, pulmón, esófago, laringe, urogenitales, estómago y colon.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICAS DE ALGUNOS TIPOS DE PANCREATITIS CRÓNICA SEGÚN LA ETIOLOGÍA

PANCREATITIS HEREDITARIA

Su incidencia no sobrepasa el 1 a 2 % de las pancreatitis crónicas. La enfermedad se manifiesta precozmente (entre 5 a 23 años) con crisis dolorosas recidivantes y existen an-

tecedentes familiares de pancreatitis. Las alteraciones pancreáticas son muy semejantes a las observadas en la forma alcohólica, siendo la formación de tapones proteicos y cálculos una de las alteraciones iniciales¹¹⁻¹²⁵. Se ha observado un aumento de la secreción de calcio y disminución de la litostatina que contribuye a estabilizar el calcio.

El diagnóstico de una pancreatitis crónica hereditaria se efectúa por los antecedentes familiares, el comienzo temprano de la enfermedad, ausencia de ingesta de alcohol y el estudio genético del afectado y de sus parientes. Entre las alteraciones genéticas se ha señalado¹²⁷ una mutación de un nucleótido sobre el gen de una isoforma de tripsinógeno catiónico situado en el brazo corto del cromosoma 7. La determinación de la mutación PRSS1 se esta empleando con fines clínicos³⁶ mientras que muchas otras están sometidas a investigación y evaluación.

Los episodios de pancreatitis aguda llevan a la cronicidad provocando fenómenos regenerativos que podrían explicar la degeneración neoplásica¹²¹. El carcinoma de tipo ductal es entre 50 a 70 veces más frecuente que en la población general según el Grupo de Estudio y Registro Europeo de Pancreatitis Hereditaria y Cáncer Pancreático (EURO-PAC)¹²¹. Se aconseja el screening para detectar una neoplasia a partir de los 40 años y como medidas preventivas se debe evitar el tabaco y el alcohol.

PANCREATITIS TROPICAL

Esta forma de pancreatitis recibe el nombre de tropical porque su mayor incidencia se manifiesta en la zona comprendida entre 30 grados de latitud sur y norte. Incluye países afroasiáticos como Uganda, Nigeria, Congo Sudáfrica, Papua, Nueva Guinea, Costa de Marfil, Madagascar, Túnez, Bangla Desh, India y en Latinoamérica México y Brasil⁹⁸.

Se da en sujetos jóvenes (12 a 45 años), con malnutrición e importante pérdida de peso, crisis dolorosas recurrentes. La diabetes es muy frecuente y en su evolución desarrollan cálculos.

Se distinguen dos formas clínicas³⁹⁻¹⁰²:

1) la pancreatitis calcificada tropical con episodios severos de dolor en la niñez, importantes calcificaciones en páncreas e insuficiencia exocrina (sin diabetes al menos cuando se hace el diagnóstico); y

2) la diabetes pancreática fibrocalculosa. La diabetes es una de las primeras manifestaciones que conducen al diagnóstico.

La etiología es incierta: la malnutrición es frecuente pero esto por sí sola no es suficiente para producir la enfermedad y se sospecha de otros factores, entre ellos genéticos¹⁰²⁻³⁹. Las lesiones histológicas y modificaciones bioquímicas del jugo pancreático son semejantes a las de la pancreatitis crónica alcohólica¹⁰⁷. El tratamiento de este tipo de pancreatitis sigue los mismos lineamientos que en pancreatitis alcohólica. En los casos quirúrgicos la operación más frecuente es la derivación longitudinal del Wirsung. Las rese-

ciones pancreáticas son limitadas por tratarse de sujetos jóvenes para no agravar la diabetes⁹⁸.

PANCREATITIS HIPERCALCÉMICA

Esta relacionada con la hipercalcemia debida a hiperparatiroidismo. Se observa la propensión a formar cálculos calcícos en los conductos pancreáticos, con alteraciones canaliculares y del parénquima pancreático, que se manifiestan clínicamente como brotes de pancreatitis aguda. Solo el 5 al 7 % de los que padecen hiperparatiroidismo llegan a desarrollar una pancreatitis crónica²².

El tratamiento del hiperparatiroidismo lleva a la curación de las formas agudas de pancreatitis no así en las formas con daños glandulares subagudos y crónicos que no involucionan²².

PANCREATITIS AUTOINMUNE

Es una entidad poco frecuente, que se observa sobre todo en hombres adultos. Esta asociada a una hipergamaglobulinemia y de las determinaciones de laboratorio la dosificación de IgG4 es la mas significativa⁵⁰. También puede encontrarse anticuerpo antinúcleo, antilactoferrina, anti-anhidrasa carbónica y a veces anti-músculo y factor reumatoideo.

Histológicamente se observan infiltrados inflamatorios linfocitarios alrededor de los conductos grandes y medianos que llevan a la obstrucción y fibrosis. En contraste con la pancreatitis crónica alcohólicas no se observan grandes alteraciones ductales, calcificaciones, pseudoquistes y necrosis⁶². La tomografía puede sugerir aspectos característicos de pancreatitis autoinmune por los infiltrados y fibrosis⁶². Una característica especial es la de responder a la administración de corticoides. Hamano y colab.⁵⁰ emplea dosis de 40 mg. aumentan la dosis 5 mg. por día hasta obtener repuesta durante 7 semanas. También se ha utilizado la azotrioprina³⁷. La repuesta a los corticoides avala el diagnostico. Se ha observado disminución y desaparición de la ictericia en caso de tenerla. Los valores de IgG4 elevados y su disminución con el tratamiento contribuye al diagnostico diferencial con el cáncer de páncreas⁵⁰. Muy pocos pacientes son los que requieren tratamiento resectivo⁶².

PANCREATITIS IDIOPÁTICA

Se cataloga como idiopática las pancreatitis crónica donde no fue posible reconocer factores etiológicos. Este grupo va disminuyendo a medida que se van estudiando mejor los pacientes. En un estudio de pancreatitis consideradas idiopáticas¹¹¹ se encontró en un 10% mutación del gen PRSS1. Se trataba de casos sin antecedentes familiares y que pasaron a considerarse como pancreatitis hereditaria.

Las pancreatitis idiopáticas son frecuentemente asintomáticas aun cuando tengan lesiones importantes en páncreas que no difieren de las encontradas en pancreatitis alcohólicas. Ammann⁴ estudiando las diferencias de las idio-

páticas con las alcohólicas señala que la progresión de la insuficiencia pancreática es más lenta y la aparición de diabetes más tardía en aquellas.

PANCREATITIS OBSTRUCTIVA

Están provocadas por alteraciones del conducto de Wirsung o por otras patologías que provocan obstrucción canalicular. Entre las alteraciones del Wirsung tenemos: estricturas, colocación de stent, escaras por lesiones traumáticas del Wirsung. La fibrosis que se observa en la cabeza del páncreas en la litiasis biliar obedece siempre a una estrechez en la parte terminal, convergencia de la vía biliar y pancreática. En las pancreatitis crónicas obstructivas nunca hay formación de cálculos en los conductos pancreáticos. Cuando se soluciona las causas el proceso se estabiliza o retrograda, razón por la que no son consideradas pancreatitis crónicas primaria.

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento consiste: eliminar el alcohol o noxas que perjudican al páncreas; tratar el dolor, sustituir la insuficiencia exocrina y controlar la diabetes. En todos los casos es necesaria una alimentación adecuada de fácil asimilación, muchas veces hipercalórica porque se trata de pacientes desnutridos y que contribuya al control de la glucemia en los que son diabéticos. El tratamiento del dolor, su alivio o su desaparición, puede lograrse en muchos casos con la eliminación del alcohol⁵⁻⁷²⁻⁸⁰⁻⁸¹ y el empleo de analgésicos y antiinflamatorios. La psicoterapia puede ser de gran valor en muchos pacientes. Cuando el dolor es persistente y rebelde a las medidas clínicas se piensa en cirugía. La decisión debe tomarse sin precipitación ya que la remisión de la sintomatología es posible adaptando el tratamiento a cada caso en particular. La remisión puede darse por el tratamiento médico y por la tendencia natural de la enfermedad a declinar después de algunos años. Pederson⁹⁵ señala una remisión en el 50 % a los 7 años.

La administración de enzimas pancreáticas contribuiría a disminuir el dolor al reducir la secreción de CCK disminuyendo la estimulación pancreática.⁶⁸⁻¹⁰⁶ Los resultados obtenidos no son constantes pero siempre contribuyen a mejorar la digestión. El agregado de bloqueante H2 o inhibidores de la bomba de protones reduce la secreción de ácido clorhídrico y por consiguiente la estimulación pancreática con lo que mejoraría el dolor. También se ha empleado el octeotride en crisis dolorosas que no responden al tratamiento. El mecanismo común de todas estas últimas medidas es disminuir la estimulación pancreática y la hipertensión en los conductos como causa de dolor.

Es importante que el tratamiento de estos pacientes este a cargo de profesionales que conozcan la patología, para no usar narcóticos para el tratamiento del dolor creando situa-

ciones de dependencia que hacen más difícil el manejo clínico. La pérdida de peso, diarrea aunque no es frecuente y la esteatorrea hablan de insuficiencia pancreática. Se administrarán enzimas pancreáticas valorándose estas por la cantidad de lipasa. Las necesidades diarias de lipasa están en el orden de 100.000 unidades debiendo seleccionar los productos comerciales con altos tenores y que estén protegidos de la acción del jugo gástrico y que sean liberadas en el duodeno.

Cerca de la mitad de los pacientes tienen diabetes (45 %) que generalmente es leve y rara vez lleva a la acidosis y será tratada con las medidas conocidas para la misma.

Las medidas señaladas son las que corrientemente se utilizan. Hay otras que se utilizan en centros especializados y que siguen evaluándose. Ellas son la endoscopia terapéutica y la litotripsia extracorpórea con el objetivo de tratar el dolor.

Por vía endoscópica se realiza la descompresión del Wirsung con la finalidad de extraer cálculos o colocar un catéter para permitir mejorar el drenaje. Los catéteres en forma prolongada no están exentos de infectarse, provocar pancreatitis aguda o daños irreversibles que agravan el curso de la pancreatitis⁴⁹⁻⁵¹. La litotripsia con ondas de choque extracorpórea se utiliza en pacientes con litiasis canalicular⁴⁰⁻⁶⁴. La indicación sería el dolor persistente cuando no tuvo éxito la extracción de cálculos por vía endoscópica⁶⁴.

En la evaluación de la endoscopia terapéutica y la litotripsia no se ha tenido en cuenta la evolución de la variación del dolor observada en pancreatitis crónica, en donde el dolor remanente de los pacientes se debe frecuentemente a complicaciones (seudoquistes o colestasis) que responden al tratamiento quirúrgico³¹. Estudios controlados serían necesarios para avalar los resultados comparados con otros procedimientos²⁶. Una reciente terapéutica en las pancreatitis crónicas es inhibir la fibrogénesis que se encuentra aumentada. Esto llevaría a una mejoría o retardo de las complicaciones como la diabetes, malabsorción, calcificaciones y dolor⁵⁸. Se ha utilizado experimentalmente el lovastatin, un inhibidor reductasa (HMG-CoA0) que tiene acción antiproliferativa, antiinflamatoria y que inhibe las células que favorecen la fibrinogénesis⁷⁻⁵⁸.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Indicaciones de la cirugía

La comprensión de la evolución natural de las pancreatitis crónicas litiásicas permite entender mejor el papel de la cirugía. El porcentaje que requieren tratamiento quirúrgico no sobrepasa la mitad de los casos.⁴⁵⁻⁸⁹ Contribuye a paliar la enfermedad, para evitar que la misma salga de ciertos límites y que el paciente pueda llegar, como nos enseña la evolución natural de la enfermedad, a un nuevo equilibrio.

Es conveniente que estos pacientes sean tratados por cirujanos que conozcan este tipo de patología, en donde se puede pecar por no indicar o hacerse lo que corresponda o

excederse con operaciones mutilantes e irreparables.

Las indicaciones de la cirugía son:

1) **Dolor:** Es la causa más importante cuando no responde al tratamiento médico.

El tratamiento quirúrgico del dolor en las pancreatitis crónicas se logra por tres procedimientos:

a) cuando se tiene un Wirsung dilatado haciendo una derivación amplia del mismo a yeyuno lo que permite disminuir la presión intraductal y drenar la secreción pancreática;

b) resección cuando no hay dilatación del Wirsung y las alteraciones anatómicas lo justifican y

c) operaciones sobre el sistema nervioso vegetativo que encuentran su indicación cuando no pueden realizarse alguna de las opciones anteriores.

2) **Complicaciones locales:** Entre estas tenemos: pseudoquistes, estenosis de la vía biliar y o duodenal, trombosis esplénica, etc.) Estas complicaciones se exteriorizan por ictericia, masa tumoral, síndrome de retención gástrica, hemorragia digestiva por varices o úlceras.

3) **Sospecha de cáncer:** Pese a todos los medios actuales de diagnóstico un porcentaje reducido de pacientes sintomáticos son operados sin poder establecer un diagnóstico preoperatorio firme. Esta causa es bastante frecuente y supera el 10 % de los pacientes reseccionados⁴⁸. Sakorafas y colab.¹⁰³ de la Clínica Mayo de Rochester, de 105 pancreatoduodenectomías por pancreatitis crónica 67 (64 %) fueron operados por sospecha de cáncer.

OPERACIONES DE DERIVACIÓN DEL WIRSUNG

Operación de Puestow

La única técnica que ha resistido la prueba del tiempo es la derivación wirsungoyeyunal amplia. Puestow (1958) fue el primero en realizarla y se la conoce a la operación con este nombre³¹. Partington y Rochelle⁹³ en 1960 introdujeron algunas modificaciones técnicas en cuanto a efectuar la anastomosis con los bordes del conducto de Wirsung y no con el parénquima.

Técnica de la operación de Puestow

La wirsungoyeyunostomía latero-lateral con una asa de yeyuno en Y de Roux debe reunir las siguientes condiciones⁵⁻¹⁶⁻⁷¹:

- Conducto con una dilatación superior a 7 mm.
- Largo de la anastomosis superior a de 6 cm.

Los pasos de la operación son:

1ro.) Exploración y exposición de la cara anterior del páncreas, abriéndose camino a través del epiplón mayor. (Fig. 11)

2do.) Exploración por palpación del lugar en donde se encontraría el Wirsung. Generalmente la zona más fácil pa-

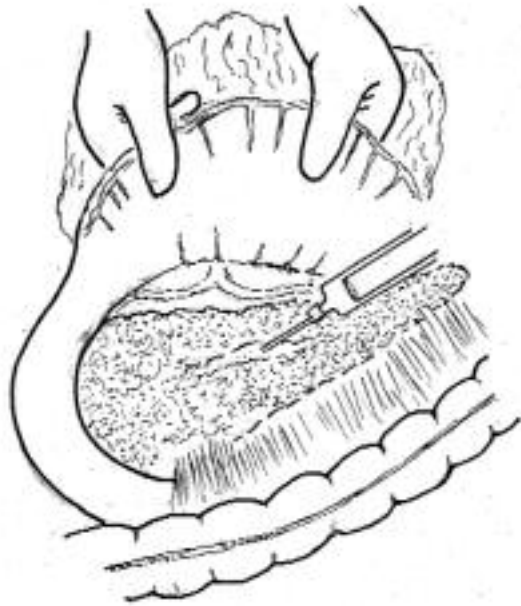


Fig. 11. Exposición de la cara anterior del páncreas a través del epiplón mayor. Reconocimiento del conducto de Wirsung.

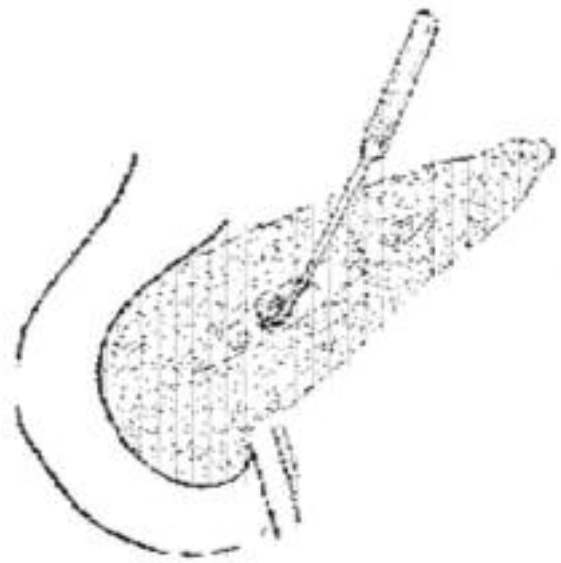


Fig. 13. Extracción de cálculos intracanaliculares

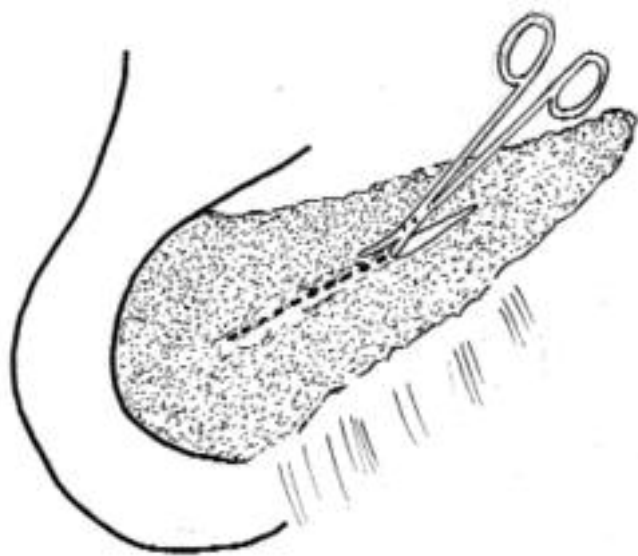


Fig. 12. Apertura longitudinal del conducto de Wirsung.

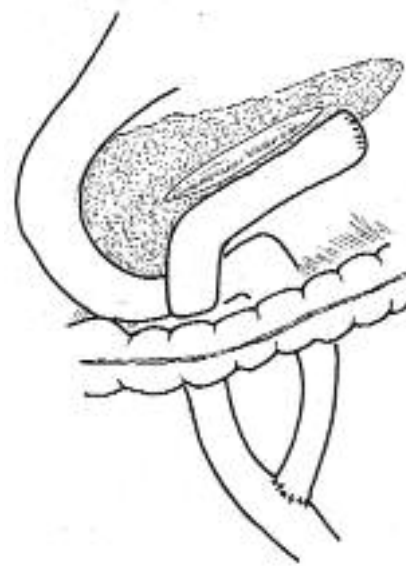


Fig. 14. Operación de Puestow. Se observa el asa en Y de Roux. El asa desfuncionalizada es llevada transmesocolónica y esta afrontada lateralmente a la apertura longitudinal del Wirsung.

ra palparlo es en el cuerpo del páncreas en donde es más superficial. Con los estudios previos (Tomografía y pancreatografía retrograda) el cirujano puede conocer la anatomía. Por esta razón la Wirsunografía intraoperatoria ha disminuido considerablemente su utilización.

La ecografía puede ser un recurso para ubicar el Wirsung en casos dificultosos. Generalmente se emplea el tacto para ubicarlo. La punción con una jeringa y aspiración de líquido pancreático contribuyen a asegurarse del sitio del conducto. Este se abre longitudinalmente. El Wirsung en gran parte es superficial o está cubierto por parénquima pancreático que es fibroso y no sangra y permite hacer una anastomosis larga. (8 a 10 cm.)

3ro.) Se extraen todos los cálculos pancreáticos no sólo en donde se abrió el conducto pancreático sino más allá, hacia la derecha e izquierda con ayuda de instrumental utilizado en colédoco. Se utilizarán pinzas para cálculos o cureta de bordes romo y cabo maleable. La operación se efectuará hasta dejar totalmente desobstruido el conducto principal (Fig. 13)

4to.) Se prepara un asa en Y de Roux de 60-70cm; de largo, cuyo extremo se cierra (con dos planos; ligadura y jareta invaginante o sutura mecánica). Se lleva el asa al compartimiento supramesocolónico a través del mesocolon. Se realiza la entero-entero anastomosis para reconstruir el tránsito digestivo (Fig. 14).

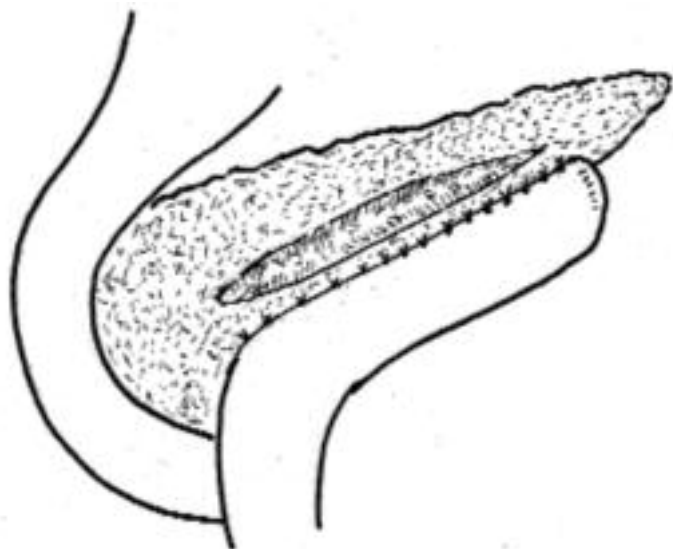


Fig. 15. Anastomosis wirsungyeyunal. Primera línea de puntos entre la seromuscular de yeyuno y cápsula pancreática.

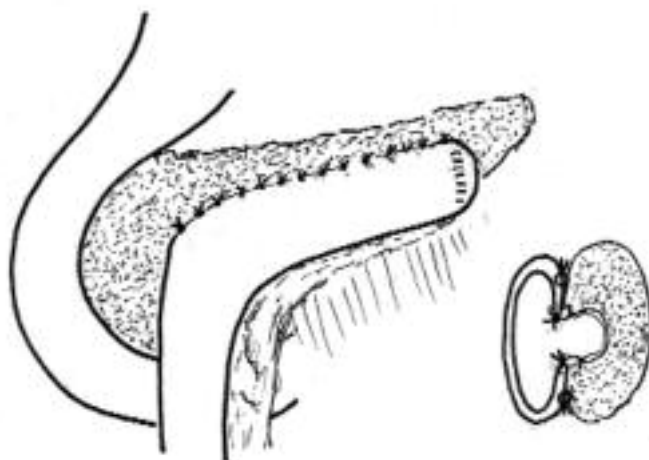


Fig. 17. Se ha completado la anastomosis Wirsung-yeyunal. En un corte se observa la disposición de los puntos de afrontamiento

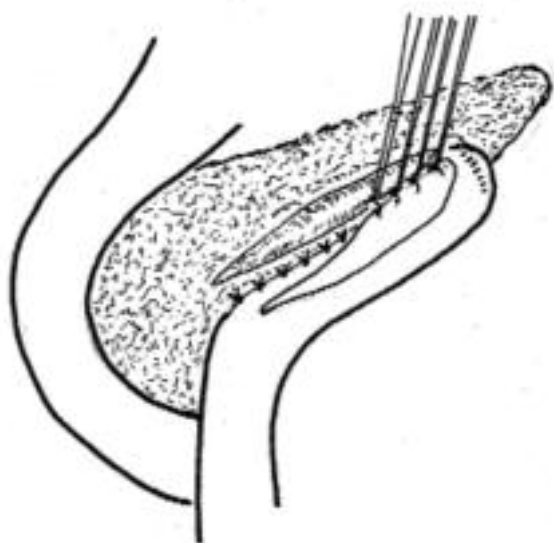


Fig. 16. Anastomosis wirsungyeyunal Segunda línea de puntos entre el conducto pancreático y totales de yeyuno.

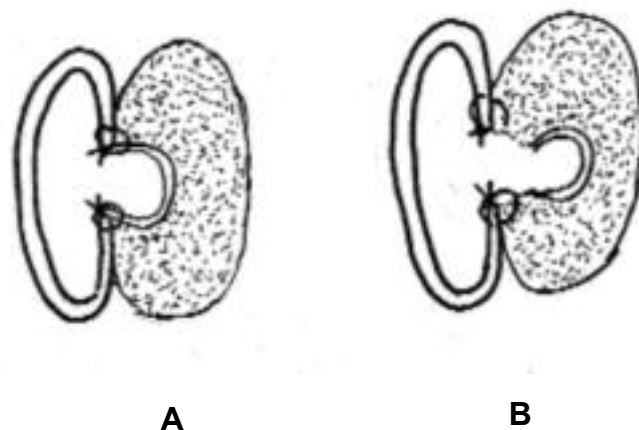


Fig. 18. Otras modalidades de anastomosis del Wirsung con el yeyuno. A) en un solo plano tomando punto total del yeyuno con el Wirsung. B) El conducto de Wirsung es interno y la anastomosis esta hecha con páncreas fibrótico y el yeyuno.

5to.) Se presenta el asa yeyunal a la incisión del Wirsung en forma isoperistáltica debiendo sobrepasar la apertura del conducto unos 2 cm.

6to.) Se efectúa el primer plano seromuscular de yeyuno con la cápsula pancreática a puntos separados con hilo fino 4/0 sintético de reabsorción lenta. Se debe sobrepasar a la derecha e izquierda la incisión del Wirsung. (Fig. 15).

7mo.) Se efectúa el plano interno posterior tomando por parte del páncreas los labios del conducto con algo de parénquima pancreático y el yeyuno en forma total (Fig. 16)

8vo.) Se realizan iguales planos en la parte anterior para completar la anastomosis (Fig. 17)

En la Fig. 18 se muestra en A en un corte la anastomosis

efectuado en un solo plano. En B se observa algo que no es infrecuente que el conducto este alejado de la superficie y la anastomosis debe efectuarse con el páncreas, lo que se encuentra facilitado dada la esclerosis de la glándula.

RESULTADOS Y EVALUACIÓN DE LA OPERACIÓN DE PUESTOW

Es una operación de muy baja mortalidad, cercana al 0%¹⁶⁻⁶¹⁻⁸⁸. Las dehiscencias de la anastomosis son raras ya que se hacen sobre un páncreas escleroso. Los buenos resultados se sitúan entre 60 a 80 % de los casos y son menores cuanto mayor es el tiempo de observación.¹⁶⁻⁷¹. Es sorprendente como algunos pacientes con fuertes dolores remiten "espectacularmente" del dolor en el postoperatorio inmediato. Los resultados con la operación de Puestow son superiores a los obtenidos con resecciones distales o de la ca-



Fig. 19. Operación de Puestow terminada

beza del páncreas. Nealon⁸⁹ en 124 operaciones de Puestow obtienen alivio del dolor en el 86 % y la prevención de episodios agudos 91 %; en 29 pancreatectomías distales 67 % y 33 % respectivamente. En 46 pancreatectomías cefálica el alivio del dolor en 66%. Estas cifras que se repiten en otras importantes series avalan porque es la operación más frecuente. No obstante el cirujano debe saber:

a) No toda dilatación del Wirsung va acompañada de dolor. El uso sistemático de la ecografía, tomografía computada y de la pancreatografía retrógrada endoscópica pone de manifiesto la existencia de casos de Wirsung dilatado en pacientes sin dolor.

b) La posibilidad que una derivación de un Wirsung dilatado mejore el dolor es elevado pero no se da en todos los casos. Cambiase⁶⁶ considera que los que se benefician de esta operación son los que mejoran el dolor con la administración de octreotido

c) La cirugía temprana es cuestionada. Nealon y colab.⁹⁰ fundamentan su realización en que no solo mejora el dolor sino también hay un aumento del peso corporal (27/30 pacientes) y una mejoría de la función exocrina y endocrina. Sin embargo la mayor parte considera que el deterioro de la función endocrina y exocrina es progresiva⁷¹⁻⁸⁸.

d) Las anastomosis longitudinales del Wirsung cuando posibles son mejores que la pancreaticoyeyunal caudal (Bradley¹⁶, 66% versus 34%).

e) La reducción del dolor en el control alejado no siempre concuerda con una anastomosis permeable⁵²⁻⁷¹. Puede deberse a la evolución natural de la enfermedad.³⁻³¹⁻⁸¹⁻⁹⁵

f) Las recidivas del dolor deben tratarse dentro de lo posible con una nueva anastomosis, tratando de evitar las resecciones¹⁶. Prinz⁹⁹ en 14 pacientes reoperados (redrenaje) tuvieron una muerte (7%) y morbilidad del 28 %, superior a la anastomosis primaria (4% y 21 % respectivamente) y el alivio del dolor se logró en el 71 % (en la operación primaria 80%).

OTROS PROCEDIMIENTOS DE DERIVACIÓN DEL WIRSUNG

ESFINTEROPLASTIA

La papilotomía y el drenaje del Wirsung transpapilar fue propuesto por Doubilet y Mulholland³² en las pancreatitis con dolores recidivantes. y como tratamiento de los seudquistes. El procedimiento fue abandonado por los cirujanos (Mallet Guy) y resucitado con reservas empleando la vía endoscópica.

La indicación actual de este procedimiento se limita a los casos con estenosis terminal (Odditis) que son poco frecuente. La pancreatitis es debida a la obstrucción y en general no se trata de verdaderas pancreatitis crónicas. La esfinterotomía puede realizarse por vía endoscópica o quirúrgica. Esta última permite realizar una esfinteroplastia más completa, explorando y agrandando la desembocadura del Wirsung (Fig. 20)

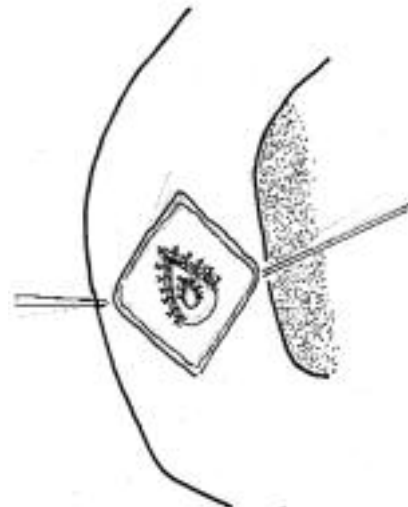


Fig. 20. Esfinteroplastia de la papila y apertura del abocamiento del Wirsung.

OPERACIÓN DE DU VAL³⁵

Esta derivación (Fig. 21) se realiza cuando es necesario reseca la cola del páncreas. El remanente pancreático es anastomosado a una asa de intestino desfuncionalizada (Y de Roux).

Esta operación drena en forma insuficiente un Wirsung con estrecheces y dilataciones y tiene muchas posibilidades de estenosearse. Es reemplazada con grandes ventajas por la operación de Puestow o bien con la de Puestow-Gillesby.

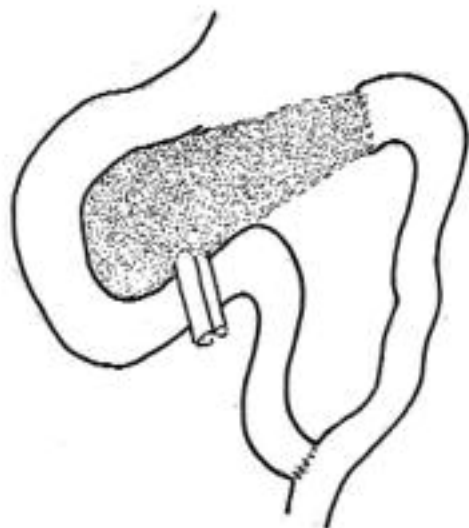


Fig. 21. Operación de Du Val

OPERACIÓN DE PUESTOW-GILLESBY¹⁰⁰

Fue descrita en 1958 por Puestow y Gillesby. Asocia a la resección de la cola del páncreas y apertura del Wirsung, una anastomosis del borde de la sección pancreática y del Wirsung abierto, con una asa de yeyuno desfuncionalizada (Y de Roux).

La resección de la cola del páncreas puede efectuarse de preferencia conservando el bazo pero el compromiso de la circulación o la existencia de una esplenomegalia obligan a efectuar la esplenectomía. Debe prepararse un buen muñón pancreático para poder efectuar la invaginación en el yeyuno. Se abre el conducto pancreático hacia la derecha hasta aproximarse a la cabeza en donde el conducto se aparta de la cara anterior del páncreas y se sacan todos los cálculos limpiando el conducto hasta la papila. (Fig. 22).

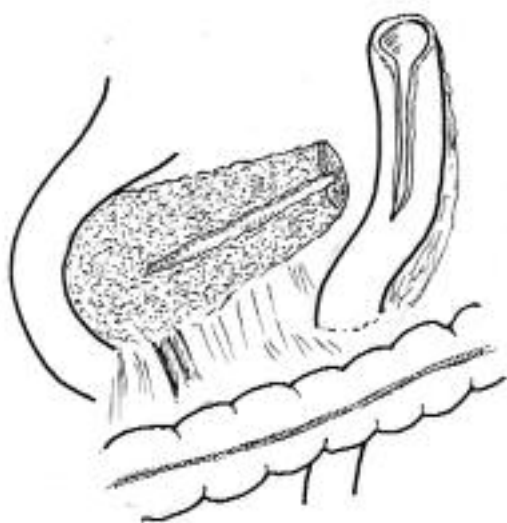


Fig. 22. Operación de Puestow-Gillesby. Se observa la sección de la cola del páncreas y el conducto de Wirsung abierto y limpio de cálculo. La porción desfuncionalizada de la Y de Roux fue llevada transmesocolónica a la trascavidad de los epiplones. Se ha seccionado el yeyuno en el borde antimesentérico.

Se prepara el asa larga de la Y de Roux de 70 cm. que se lleva a través del mesocolon. Se presenta a la apertura del Wirsung, El yeyuno será seccionado longitudinalmente en el borde antimesentérico en una distancia igual al Wirsung abierto más 4 cm. aproximadamente. La anastomosis se comienza haciendo los puntos posteriores en el muñón pancreático a 1,5 cm. del borde del muñón y por parte del yeyuno también alejado del borde de la sección para que quede el extremo pancreático quede invaginado. (Fig. 23).



Fig. 23. Operación de Puestow-Gillesby. Se ha comenzado la anastomosis del yeyuno con la sección de la cola del páncreas. Observe que se han efectuado dos líneas de puntos: seromuscular de yeyuno y cápsula pancreática y entre el borde de la sección pancreática y totales de yeyuno.

Los bordes de la sección yeyunal y de Wirsung abierto en el muñón pancreático se suturan en forma semejante a la Operación de Puestow ya descrita. (Fig. 24).

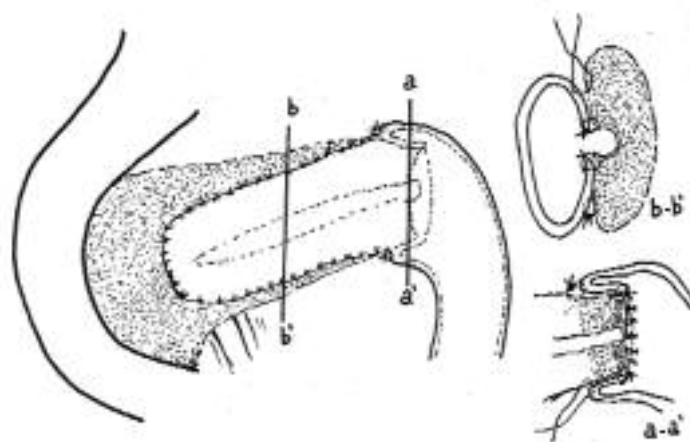


Fig. 24. Operación de Puestow-Gillesby. La anastomosis esta terminada. En dos cortes se observa la disposición de los puntos de sutura.

ASOCIACIÓN DE LA OPERACIÓN DE PUESTOW CON OTRAS DERIVACIONES

Hay pacientes en los que aparte de estar indicado y efectuarse una derivación wirsungyeyunostomía L-L tiene obstrucción del colédoco y menos frecuentemente obstrucción duodenal.

Cuando la vía biliar esta estenosada es necesaria una derivación. Esta puede ser hecha utilizando el asa de la anastomosis wirsungyeyunostomía, o bien coledocoduodenostomosis. La obstrucción del duodeno requiere de una derivación gastroyeyunal. Las posibilidades de montaje son variadas, Warshow¹²³ propone una forma de efectuarse el montaje (Fig. 25). La existencia de un pseudoquiste también obliga a efectuar una anastomosis quistoyeyunal para descomprimirlo, siendo aconsejable efectuarla empleando una asa desfuncionalizada.

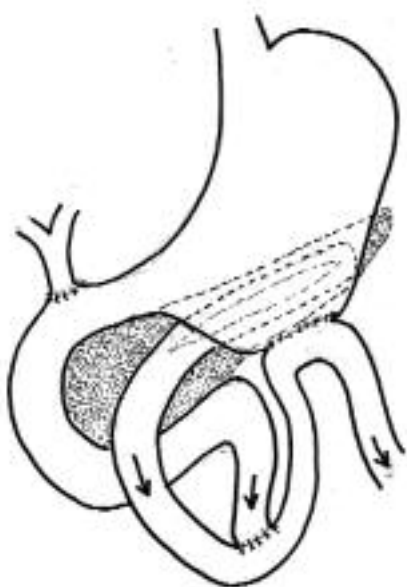


Fig. 25. Triple derivación: wirsungyeyunal L-L; hepaticoduodenal T-L y gastroeyunal L-L.

TRATAMIENTO DE LOS SEUDOQUISTES

La indicación de cirugía por pseudoquistes en pancreatitis crónica requiere la evaluación del estado de la glándula y del conducto de Wirsung. Los pseudoquistes pequeños de retención por sí, no requieren tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de los pseudoquistes puede consultarse en el capítulo correspondiente.

Existen diferencias entre los pseudoquistes agudos de la pancreatitis biliar y los crónicos. En los primeros el tratamiento de la litiasis biliar y el pseudoquiste se logra la curación del paciente. En las pancreatitis crónicas con pseudoquiste debe evaluarse el estado de la glándula, antecedentes clínicos y asociar los gestos que se consideren necesarios. Por ejemplo: la derivación de un pseudoquiste será inefectiva si se deja un Wirsung dilatado con estrecheces y litos en su interior. En el caso de que el quiste sea caudal la resección

de la cola pancreática más el quiste debe sumarse la apertura longitudinal del Wirsung y derivación a una asa de yeyuno (Operación de Puestow - Gillesby). Por las razones expuestas, el drenaje percutáneo de los pseudoquistes en pancreatitis crónica no es un procedimiento adecuado⁹¹.

OPERACIONES DE RESECCIÓN

Dos son las indicaciones de operaciones de resección.

1) La sospecha de un cáncer es una causa importante de duodenopancreatectomía¹⁻⁴⁸. Sakorafas¹⁰³ señala que el 64 % de las pacientes con pancreatitis crónica sometidos a pancreaticoduodenectomía cefálica fueron operados por sospecha de carcinoma pancreático.

2) El dolor rebelde en pacientes sin dilatación del Wirsung. La decisión de reseccionar se sustenta mejor cuando existen lesiones localizadas como estenosis de la vía biliar o del Wirsung terminal, pseudoquiste y ascitis, etc.

El fundamento de las resecciones es eliminar el tejido fibroso y las infiltraciones perineurales.¹⁵

Las operaciones de resección son un recurso a tener presente cuando no es posible una conducta más conservadora. No gozan de gran consenso por varias razones:

1ro.) Pérdida de la función exocrina y endocrina⁸⁷⁻¹⁸. Alrededor de las tres cuartas partes de los pacientes con resecciones pancreáticas desarrollan una diabetes dentro de los 10 años¹².

2do.) La desaparición completa del dolor se obtiene con la operación de Whipple en la mitad de los casos (Stone¹¹⁶ 53%, seguimiento de 15 años, Sakorafas¹⁰³ en el 67%) y alivio parcial en un 25% (Stone 27%, Sakorafas 23%). En los casos de pancreatectomía total los resultados son inferiores (Stone 15 casos con seguimiento promedio de 9,1 años, en el 27% remisión total y parcial en el 40%).

3ro.) El dolor puede continuar o reaparecer en el páncreas remanente, aun después de pancreatectomía total (Stone señala esto en el 33%).

4to.) Las resecciones técnicamente son más complejas que en el cáncer.

5to.) La duodenopancreatectomía tiene una mortalidad en las mejores series entre el 5 al 10%) y en muy pocas es inferior al 5%²¹⁻¹⁰³⁻¹²⁻⁴¹.

Las operaciones que se practican son: pancreatectomía subtotal con resección de cola o cuerpo y cola; duodenopancreatectomía cefálica; y pancreatectomía total o casi total.

Afortunadamente la necesidad de resecciones es poco frecuente en el lugar en que actúa el autor, habiendo realizado pancreaticoduodenectomía cefálica en pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer pancreático (3 casos) y en paciente con dolor persistente con estenosis de la vía biliar y del Wirsung terminal (Fig. 26); y pancreatectomía caudal para reseccionar un pseudoquiste efectuándose la derivación amplia del Wirsung al yeyuno.

En el hemisferio norte hay series importantes de resección



Fig. 26. Pancreaticoduodenectomía cefálica. Observe la gran fibrosis de la glándula con marcada estrechez de la porción intrapancreática de la vía biliar y el Wirsung dilatado, irregular, con cálculos.

ciones efectuadas en pancreatitis crónica. Los resultados son difíciles de valorar por las múltiples variantes en juego. Berney sobre 68 pacientes (duodenopancreatectomía cefálica 35, pancreatectomía distal 31, y total 2, obtiene una mejoría del dolor en el 90 % siendo la supervivencia actuarial a los 10 años del 54 % (alcohólicos 48, no alcohólicos 78 %). Sólo el 26 % de los pacientes que vivían a los 10 años no tenían diabetes.

Un trabajo de la Clínica Mayo (Rochester, Minn.), Sakorafas y colab.¹⁰³ analizan los resultados de 105 pacientes con duodenopancreatectomía cefálica, 67 pacientes fueron operados con sospecha de cáncer (64 %). De los pacientes que tenían dolor⁶⁶ mejoraron el 89 %, obteniéndose alivio completo en 44 pacientes (67 %). Diabetes se observó en 40 pacientes (48 %). Las técnicas de pancreatectomías están descriptas en el capítulo de Resecciones Pancreáticas.

OPERACIONES SOBRE EL SIMPÁTICO

Las operaciones sobre el simpático, preconizadas entre otros por Mallet Guy⁸⁰ no gozan en la actualidad, de predi-

camento por sus resultados inconstantes. El autor de este capítulo ha estado un año en el Servicio de Mallet Guy y ha podido observar que todos los pacientes con pancreatitis crónica independientemente de si eran formas dolorosas o no eran sometidos a la esplanicectomía y extirpación del ganglio semilunar izquierdo por vía lumbar. Considera que los resultados son muy difíciles de evaluar al no haber selección de los pacientes. La operación consistía en ir por vía lumbar izquierda y seccionar el esplácnico mayor y extirpar el ganglio celiaco o semilunar de la anatomía clásica.

En la actualidad solo se piensan en ellas ante el fracaso o imposibilidad de la derivación pancreática y no se encuentre indicada una resección. Moosa⁸⁷ considera solo de valor histórico la operación de Mallet Guy. Léger⁷⁰ sin ser un defensor de este tipo de cirugía señalaba la baja mortalidad y resultados buenos en el 28 % de los casos. La efectuaba por vía anterior transperitoneal.

Tratando de mejorar los resultados de la esplanicectomía izquierda se comenzó con efectuarla en forma bilateral Dubois³⁴ propuso la esplanicectomía bilateral transhiatal. Se han publicado resultados favorables⁸⁻¹¹⁰ pero la operación no logró generalizarse.

La vía toracoscópica se ha propuesto para la realización de la esplanicectomía⁹²⁻⁷⁸. Esto implica el tener que abordar cada hemitórax por separado. Como el esplácnico mayor izquierdo inerva la mayor parte del páncreas se aconseja comenzar por el lado izquierdo⁸³⁻¹¹⁶ continuando con el derecho si los resultados no son favorables, lo que ocurre en un tercio de los casos. Maher⁷⁸ sobre 55 pacientes tratados solo en el 20 % logran reducir el dolor a los 5 años de seguimiento, en el 46% disminuyó el empleo de narcóticos y en un 33 % disminuyó el consumo de analgésicos en un 75%. Howard y colab.⁵⁵ señalan mejores resultados en pacientes sin tratamiento previo que en aquellos que tuvieron cirugías o intervenciones endoscópicas.

Una posibilidad que esta al alcance de todo cirujano, es la de realizar una esplanicectomía química en el curso de una laparotomía (ver operaciones en el capítulo de Cáncer de páncreas) con lo que se logra remisiones del dolor que pueden mantenerse por 2 a 4 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. ABRAHAM S C, WILENTZ R E, YEO C J, SOHN T A, CMERON J L, BOITNOTT J K, HRUBAN R H.: Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all "chronic pancreatitis"? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-120.
2. ALAPPATT J L, ANANTHA CHRI M D.: A preliminary study of the structure and function of enlarged parotid gland in chronic relapsing pancreatitis by sialography and biopsy methods. *Gut* 1967; 8: 42-45.
3. AMMANN RW.: The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001; 40: 368-75
4. AMMANN R W, BUEHLER H, MUENCHER, FREIBURGHaus A W, SIEGEWTHALER W.: Differences in the natural history of idiopathic (non alcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. a Comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas* 1987; 2: 368-377.
5. AMANN R W, HEITZ P U, KLOPPPEL G.: Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinico morphological long-term study. *Gastroenterology* 1996; 111: 224-231
6. AMMANN R W, MUENCHER R, OTTO R, BUEHLER H,

- FREIBURGHANUS A U, SIEGEWTHALER W.: Evolution and regression of pancreatic calcification in chronic pancreatitis. A prospective long-term study of 107 patients. *Gastroenterology* 1988; 95: 1018-1028.
7. APTE M V, PHILLIPS P A, FAHMY R G y colab.: Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 780-794.
 8. BALI B, DEIXONNE B, RZAL K, SAWHL A, SQALLI J, POIRÉE G, LAPEYRIE H. : Intérêt de la splanchnicectomie bilatérale par voie transhiatale dans les douleurs d'origine pancréatique. A propos de 37 observations. *Presse Med* 1995 ; 24 : 928-932..
 9. BANKS P , BRADLEY E, DREILING D, FREY C, LIANG V, IHSE Y, IMRIE C, WALLINSON C, M CMAHON J, RANSON J, REVER J, SARNER M.: Clasificación de pancreatitis Cambridge and Marseille. *Gastroenterology* 1985; 89 : 928-930.
 10. BEATTIE G C, HARDMAN J G, REDHEAD D, SIRIWARDENA A K.: Evidence for a central role for selective mesenteric angiography in the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg* 2003; 185: 96-102.
 11. BERNARD J P , SARLES H. : Lithogenese pancréatique. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris) Hépatologie*, 7-105-A-20, 1997, 4p.
 12. BERNEY T, RÜDISÜHLI T, OBERHOLZER J, CAULFIELD A, MOREL P.: Long-term metabolic results alter pancreatic resection for severe chronic pancreatitis. *Arch Surg.* 2000; 135: 1106-1111.
 13. BHATIA E, CHOUDHURI G, SIKORA S S y colab.: Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 triypsin inhibitor mutations. *Gastroentrolgy* 2002; 123: 1020-1025.
 14. BISCEGLIE A M, SEGAL I.: Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics (editorial). *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 199-200.
 15. BOKMAN D E, BUCHLER M, MALFERTHEINER P y colab.: Análisis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94; 1459.
 16. BRADLEY E L.: Long-term results of pancreatojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 53: 207-213.
 17. BRANDT K R, CHARBONEAU J W, STEPHENS D H, WELCH T J, GOELLNER J R.: CT and US-guided biopsy of the pancreas. *Radiology* 1993; 187: 99-104.
 18. BRINTON M H, PELLEGRINI C A, STEIN S F.: Surgical treatment of chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1984; 148:754-759.
 19. BUSCAIL L, ESCOURROU J, MOREAU J, DELVAUX M, LOUVET D, LAPEYHRE F, TREGANT P, FREXINOS J.: Endoscopy ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography computed tomography and ERCP. *Pancreas* 1995; 10: 251-257.
 20. CALETTI G, BROCCHI E, AGOSTINI D, BALDUZZI A, BOLONDI L, LABO G.: Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1982; 69: 507-509.
 21. CAMERON J L, PITT H A, YEO C J, LILLEMOR K D y colab.: One hundred and forty -five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 430-435.
 22. CARNAILLE B, OUDAR C, PATTOU F, COMBEMALE F, ROCHA J, PROYE C.: Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg.* 1998; 68: 117-9.
 23. CASAL M A, PIAGGI J A, COLOMBATO L O, PARODI H C.: Pancreatitis crónicas calcificantes y su tratamiento quirúrgico. *Rev Arg.Cirug* 1988; 55:177-186.
 24. CHEBLI JM, DE SOUZA AF, GABURRI PD, BASTOS KV, RIBEIRO TC, FILHO RJ, CHEBLI LA, CASTRO FERREIRA LE.: Prevalence and pathogenesis of duodenal ulcer in chronic alcoholic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 71-4.
 25. CLAIN J E, PEARSON R K.: Diagnosis of chronic pancreatitis is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999; 79: 829-845.
 26. COHEN S, BACON B R, BERLIN J A y colab.: National Institutes of Health State-of the Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 803-809.
 27. CONWELL D L, ZUCCARO G, VARGO I J, TROLLI P A y colab.: An endoscopic pancreatic function test with sintetic porcine secretion for the evaluation of chronic abdominal pain and suspeded chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 37-40.
 28. COHN J A, FRIEDMAN K J, NOONE P G, KNOWLES M R, SILVERMAN L M, JOWELL P S.: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-658.
 29. COPPING J, VILLIX R, KRFT R, ARBOR A.: Palliative chemical splanchnicectomy. *Arch Surg* 1969; 98: 418-420.
 30. DANI R, PENNA F J, NOGUERIA C E.: Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. *Int J Pancreatol* 1986; 1: 399-406.
 31. DIMAGNO M J, DIMAGNO E P : Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* , Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 19(5): 451-457.
 32. DOUBILET H, MULHOLLAND J H.: Eight years study of pancreatitis and sphincterotomy. *JAMA* 1956; 160: 521-528
 33. DREILING D A, KOLLER M.: The natural history of alcoholic pancreatitis: update 1985. *Mt Sinai J Med* 1985; 52: 340-342.
 34. DUBOIS F .: Splanchnicectomies par voie abdominale transhiatale. *Nouv Presse Med* 1977 ; 6 : 2069-2070.
 35. DU VAL M K. : Caudal pancreatojejunostomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1954; 140: 775
 36. ELLIS I, LERCH M M, WHITCOMB D D.: Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1: 405-416.
 37. ERKELENS G W, VLEGGGAAR F P, LESTERHUIS W y colab.: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
 38. ETALA E.: Atlas of Gastrointestinal Surgery. Williams & Wilkins, USA, 1967, tomo II.
 39. ETEMAD B, WHITCOMB D C.: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
 40. FARNBACHEWR M J, SCHOEN C, ROBENSTEIN T y colab.: Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 501-506.
 41. FERNANDEZ DEL CASTILLO C, RATTNER D W, WARSHAW A L.: Standards for pancreatic resection in the 1990's. *Arch Surg* 1995; 130: 295-299.
 42. FREY C F.: Role of subtotal pancreatectomy and pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *J Clin Res* 1981; 31: 361-370.
 43. FREY CF, SUZUKI M, ISAJI S, ZHU Y.: Pancreatic resection form chronic pancreatitis. *Surg. Clinic North America* 1989; 69: 499-528.
 44. FRULLONI L, MORANA G, BOVO P, MANSUETO GC, VAONA B, DI FRANCESCO V, PROCACCI C, CAVALLINI G.: Salivary gland involvement in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1999; 19: 33-8.
 45. GALINDO F, MORAN C E, HOJMAN R, SOSA E, BENAMO E: Pancreatitis crónica litíásica. *Pren Méd Argent* 1993; 80: 236-246.
 46. GALINDO F, SCHAPIRA A, CROSETTI E, BOER L A. Pancreatitis crónica y malabsorción. *La Semana Médica* 1970; 77: 1454

47. GORRY M C, GABBAIZEDEH D, FUREY W, GATES L K Jr., PRESTON R A, ASTON CE, ZHANG Y, ULRICH C, EHRLICH GD, WHITCOMB D C: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-1068.
48. GRAMATICA L, SEZIN M, DUTARI C, LADA PE, PAPA E: Pancreatitis crónica. Valor de la duodenopancreatectomía. *Rev Arg Cirug* 1990; 58: 12.
49. GRIMM H, MEYER W H, NUM V: New modalities for treating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1989; 21: 70-74.
50. HAMANO H, KAWA S, HORIUCHI A, UNNO H, FURUYA N y colab.: High serum IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
51. HOCHWALD S N, ROFSKU M M, DOBRYANSKY M, SHAMAMIAN P, MARCUS S G.: Magnetic resonance imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography accurately predicts resectability of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 506-511.
52. HOLMBERG J T, ISAKSSON G, IHSE I. Long term results of pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *Surg Gyn & Obst* 1985; 160: 339-346.
53. HOMMA T, HARADA H, KOIZUMI M.: Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14-15.
54. HOWARD J M.: Surgical treatment of chronic pancreatitis. En *Surgical Diseases of the Pancreas*, Howard J M, Jordan G L y Reber H A Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1987.
55. HOWARD J M, SWOFFORD J B, WAGNER D L, SHERMAN S, LEHMAN G A.: Quality of life after bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: long-term evaluation in patients with chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 845-852.
56. HUTCHINS RR, HART RS, PACIFICO M, BRADLEY NJ, WILLIAMSON RC.: Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients. *Ann Surg*: 2002: 236:612-8.
57. INGER M, GYR K, SARLES H. : Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 683-90.
58. JASTDER R, BROCK P, SPARMANN G y colab.: Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor lovastatin. *Biochem Pharmacol* 2003; 7603: 1-9.
59. KAMISAWA T, TU Y, EGAWA N, SAKAKI N, INOKUMA S, KAMATA N.: Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 323-326.
60. KERN H F, WARSHAW A L, SCHEELE G A.: Fine structure of protein precipitations in acinar lumina of the normal human pancreas and in chronic pancreatitis. En :Gyr K E, Singer M V, Sarles H eds. *Pancreatitis. Concepts and classification*. Exerta Medica 1984: 101-105.
61. KESTENS P J.: Traitement chirurgical de la pancréatite chronique : amélioration des techniques de drainage. *Ann Chir* 1988 ; 42 : 241-247.
62. KLOPPEL G, LUTTGES J, LOHR M, ZAMBONI G, LONGNECKER D.: Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas*. 2003; 27: 14-9.
63. KODAMA T, KOSHITANI T, SATO H y colab.: Electronic pancreatoscopy for the diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 617-622.
64. KOZAREK R A, BRANDABUR J J, BALL T J y colab.: Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 496-500.
65. KUSANO S, KAJI T, SUGIURA Y, TAMAI S.: CT demonstration of fibrous stroma in chronic pancreatitis: pathological correlation. *J Comput Assit Tomogr* 1999; 23: 297-300.
66. LAMBIASE L B, FORSMARK C, JADUMANDAN I, LIDDLER R, TOSKES P P.: Correlation of pain relief and reduction in fasting serum CCK levels in chronic pancreatitis patients treated with octreotide. *Gastroenterology* 1993; 104: A315.
67. LANKISCH P.: Chronic pancreatitis. En Haubrich, Schaffner, Berk, Bockus. *Gastroenterology*, 5th edit. Vol 1. WB Saunders Company, Pennsylvania 1995 : 2939-2958
68. LAYER P, JANSON J B, CHERIAN L, LAMERS C B, GOEBELL H.: Feedback relation of human pancreatic secretion: effective protease inhibition of duodenal, liver and small intestine transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology* 1990; 98: 1311-1319.
69. LEBOVITS A H, LEFKOWITZ M.: Pain management of pancreatic carcinoma: a review. *Pain* 1989; 36: 1-11.
70. LEGER L.: Transperitoneal splanchnicectomy. *Int Surg* 1966 ; 46 : 461-465.
71. LEGER L, BLONDEL P, LENRIOT J P, LIGOURY C: Canal De Wirsung et pancréatite chronique. Evolution de la morphologie des voies canales après dérivations wirsung-divestives. *J Chir (Paris)* 1976 ; 111 : 251.
72. LEVRAT M, DESCOS L, MOULINER B y colab. : Evolution ou long cours des pancréatites chroniques. *Arch Fr Mal Digestif (Paris)* 1970 ; 59 : 305-314.
73. LÉVY P, RUSZNIEWASKI P, BERNARDES P. : Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. *Encycl Méd Chir, Hepatologie*, 7-1054-A-10, 2000, 16 p.
74. LIN Y, TAMAKOSHI A, MATSUNO S, TAKADA K, HAYAKAWA T, KITAGAWA M, NARUSE S, KAWAMURA T, WAKAI K, AOKI R, KOJIMA M, AHNO Y. : Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2000; 35: 136-141.
75. LOWENFELS A B, MAISONNEUVE P, CAVALLINI G, AMMANN R W, LANKISCH P G, ANDERSEN J R, DIMAGNO E P, ANDREN-SANDBERG A, DOMELLOF L, DI FANCESCO V y colab. : Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study, International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1467-1471
76. LOWENFELS A B, MAISONNEUVE P, CAVALLINI G, AMANN R W, LANKISCH PG, ANDERSEN J R, DIMAGNO EP, ANDREN-SANDBERG A, DOMELLOF L.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437..
77. MACQUIARDT-MOULIN G, CORNE J, SAHEL J y colab.: Jaundice and chronic pancreatitis. *Digestion* 1981; 20: 410-419.
78. MAHER J W, JOHLIN F C, HEITSHUSSEN D.: Long-term follow-up of thoracoscopic splanchnicectomy for chronic pancreatitis pain. *Surg Endosc* 2001: 15: 70-709
79. MALKA D, HAMMEL P, MAIRE F y colab.: Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-852.
80. MALLET GUY P, MICHOUILLIER J, BOSER C. : Pancreatitis chroniques et récidivante. Masson Edit, Paris, 1962.
81. MARKS I N, GIRDWOOD A H, BANKS S y colab.: The prognosis of alcohol-induced calcific pancreatitis. *S Afr Med J* 1980; 57: 640-643.
82. MASSUCCO P, CALGARO M, BERTOLINO F, BIMA C, GALATOLA G, CAPUSSOTTI. : Outcome of surgical treatment for chronic calcifying pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22: 378-82.
83. MELKI J, RIVIÈRE J, ROULLÉE N, SOURY P, PEILLON C, TESTAR J.: Splanchnicectomy thoracique sous vidéothoracoscopie. *Presse Med* 1993; 22: 1095-1097.
84. MERGENER K, BAILLIE J.: Chronic pancreatitis. *Lancet* 1997; 340: 1379-1385.

85. MIKAYE H, HARADA H, KUNICHIKAK K y colab.: Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 378.
86. MONGOLD G, NEHER M, OSWALD B y colab.: Ergebnisse der resektionshe handilung der chronischen pancreatitis. *Dtsch Med Wochenscher* 1977; 102: 229.
87. MOOSA A R.: Surgical treatment of chronic pancreatitis; an overview. *Br J Surg* 1987; 74: 661.
88. MOREAUX J, THOMSEN C. : Les resultats lointains du traitement chirurgical dans les pancréatites chroniques. *Etude d'une série de 107 malades. Gastroenterol Clin Biol* 1983 ; 7 : 392-397.
89. NEALON W H, MATIN S.: Analysis of surgical succes in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001; 233: 793-800.
90. NEALON W J. TOWMSEND C M. Jr., THOMPSON J C.: Operative drainage of the pancreatic duct delays functional impairment inpatients with chronic pancreatitis. A prospective analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 321-329.
91. NEALON W J, WALSER E.: Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg* 2002; 235: 751-758.
92. NOPPEN M, MEYSMAN M, D'HAESE J, VINCKEN W.: Thoracoscopic splanchnicectomy for the relief of chronic pancreatitis pain. *Chest* 1998; 113: 528-531.
93. PARTINGTON P F, ROCHELLE R P.: Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg* 1960; 152: 1037
94. PATARD L, LALLEMAND JY, STOVEN V.: An insight into the role of human pancreatic lithostathine. *JOP* 2003; 4:92-103
95. PEDERSEN N T, ANDERSEN B N, PEDERSEN G, WORNING H.: Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroent* 1982; 17: 247-252.
96. PERRAULT J.: Hededitary pancreatitis: historical perspectives. *Med Clin North Am* 2000; 177: 519-529.
97. PFÜTZER R H, BARMADA M M, BRUNSKIL A P J, FINCH R, HART P S, NEOPTOLEMOS J, FUREY W F, WHITCOMB D C.: SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-623.
98. PITCHUMONI C S, VARUGHESE M.: Tropical calculous pancreatitis. En Howard J. y colab. *Surgical Diseases of the Páncreas*, 3ra Ed. Ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1998, pág. 411-416.
99. PRINZ R A, ARANHA G V, GREENLEE H B.: Redrainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1986; 151: 150-156.
100. PUESTOW C B, GILLESBY W I.: Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *Arch Surg* 1958; 76: 898-907.
101. REID G, KUNE G A.: Natural history of acute pancreatitis: a long-term study. *Med J Aust* 1980; 2: 555-558.
102. ROSSI L, WHITCOMB D M, EHRLICH G D, GORRY M C, PARVIN S, SATTAR S, ALI L, AZAD KAHN A K, GYR N.: Lack of R117H mutation in the cationic trypsinogen gene in patients with tropical pancreatitis from Bangladesh. *Pancreas* 1998; 17: 278-280.
103. SAKORAFAS G H, FARNELL M B, NAGORNEY D M, SARR M G, ROWLAND C M.: Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis -long term results in 105 patients. *Arch Surg* 2000; 135: 517-524
104. SARAYA A, ACHARYA SK, VASHIST S, TANDON RK.: A pancreatography study of chronic calcific pancreatitis of the tropics. *Trop Gastroenterol.* 2002 Oct-Dec;23(4):167-9.
105. SARLES H.: Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles 1963. *Bibl Gastroenterol* 1965; 7: 7-8.
106. SARLES H.: Pancreatitis chroniques. *Encycl. Med. Chir., Paris, Foie Pancreas*, 7105 A10,4, 1985.
107. SARLES H, AUGUSTINE P, LAUGIER R, MATHEW S, DUPUY P.: Pancreatic lesions and modifications of pancreatic juice in tropical chronic pancreatitis (tropical calcific diabetes). *Dig Dis Sci.* 1994; 39: 1337-44.
108. SARLES H, ADLER G, DANI R, FREY C, GULLO L, HARADA H, MARTIN E, NOROHNA M, SCURO L A.: The pancreatitis classification of Marseilles, Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:641-642.
109. SARNER M, COTTON P B.: Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756-759.
110. SIELEZNEFF I, SASTRE B, CRESPIY B, CARABALONE B, DELPERO J R, MICHOTÉY G. : L'effet antalgique de la splanchnicectomy par voie trnas-hiatale dans les douleurs du cancer du pancréas. A propos de 51 cancers opérés. *J Chir* 1993 ; 130 : 447-452.
111. SIMON P, WEISS F U, ZIMMER K P y colab.: Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis. *JAMA* 2002; 288: 212.
112. SINGER M V, GYR K, SARLES H.: Revised classification of pancreatitis: a report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-685.
113. SCHNEIDER A, SUMAN A, ROSSI L, BARMADA MM, BEGLINGER C, PARVIN S, SATTAR S, ALIL, KHAN AK, GYR N, WHITCOMB DC.: SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology*; 2002; :1026-30.
114. SONWALKAR S A, HOLBROOK I B, PHELLIPS I, KELLY S M.: A prospective, comparative study of the paraa-aminobenzoic acdo test and faecal elastase 1 in the assessment of exocrine pancreatic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 467-471.
115. STHAL T J, ALLEN M, ANSDEL H J, VENNES J A.: Parcial biliary obstruction caused chronic panceatitis. *Ann. Surg* 1988; 207: 26-32.
116. STONE W M, SARR M G y colab.: Chronic pancreatitis. Results of Whipple's resection and total pancreatectomy. *Arch Surg* 1988; 123: 815-819.
117. STRUM W B, SPIRO H M.: Chronic panceatitis. *Ann Inern Med* 1971; 74: 264-277.
118. TIEMANN M, TEYMOORTASH A, SCHRADER C, WERNER JA, PARWARESCH R, SEIFERT G, KLOPPPEL G.: Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland is mainly due to a T lymphocyte immune reaction.. *Mod Pathol.* 2002; 15: 845-52.
119. TISCORNIA O, DREILING D.: Does the pancreatic gland regenerate. *Gastroenterology (Edit)* 1966; 51: 267.
120. TRUNINGER K, WITT H, KOCK J, KAGE A, SEIFERT B, AMMANN RW, BLUM HE, BECKER M.: Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 May; 97(5):1085-8.
121. ULRICH C D.: Panceatic cancer in heredity pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatology* 2001; 1: 416-422.
122. ULRICH C D, KOPRAS E, WU Y, WARD S.: Heredigary pancreatitis: epidemiology, molecules, mutations and models. *J Lab Clin Med* 2000; 136: 260-274.
123. WARSHAW A L.: Conservation of pancreatic tissue by combined gastric, biliary and pancreatic duct drainage for pain from chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1985; 149: 563-569.

124. WELCH T J, SHEEDY P F D, JOHNSON C D, JOHNSON C M, STEPHENS D H.: CT-guided biopsy: prospective analysis of 1000 procedures. *Radiology* 1989; 171: 493-496.
125. WHITCOMB D C.: Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 317-322.
126. WHITCOMB D C.: Genetic predisposition to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 317-322.
127. WHITCOMB D C, GORRY M C, PRESTON R A, FUREY W, SOSENHEIMER M J, ULRICH C D, MARTIN S P, GAGES Jr. L K, AMANN S T, TOSKES P P, LIDDLE R, McGRATH K, UOMO G, POST J C, EHRLICH G D.: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 25: 213-145.
128. WORNING H.: Chronic pancreatitis pathogenesis. Natural history and conservative treatment. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 875-881.