



TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LA PANCREATITIS CRÓNICA

María Adán Alonso

Hospital General Universitario de Ciudad Real

INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis crónica (PC) se define como una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles que conducen a episodios recurrentes de dolor abdominal y/o pérdida permanente de la función exocrina y endocrina, pudiendo también aparecer otras complicaciones asociadas como son obstrucción biliar y duodenal, la formación de pseudoquistes pancreáticos y ascitis, o la aparición de alteraciones vasculares como la trombosis venosa esplénica o la formación de pseudoaneurismas.

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, experimentándolo el 70-90% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. Se han descrito 2 patrones típicos del dolor asociado a PC: el tipo A, en forma de brotes repetidos de pancreatitis con intervalos libres de dolor, y el tipo B más común, caracterizado por periodos prolongados de dolor persistente con exacerbaciones y generalmente asociado a complicaciones de la PC.

En cuanto a la fisiopatología del dolor, no está bien establecida y es posible que sea multifactorial. El principal mecanismo del dolor en la PC se cree que se debe a un mecanismo de hipertensión parenquimatosa causada por una obstrucción ductal secundaria a litiasis pancreáticas o estenosis ductales. Sin embargo los métodos dirigidos a resolver la obstrucción tanto endoscópicos como quirúrgicos han sido eficaces solo en algunos pacientes. Muchos estudios recientes, han demostrado que el dolor es consecuencia de alteraciones neurales; el páncreas contiene neuronas nociceptivas, y en los pacientes con PC estas neuronas están incrementadas de tamaño y rodeadas de infiltrado inflamatorio. Además de los mecanismos usuales que producen la estimulación de estas neuronas como son la isquemia y la inflamación, la tripsina produce una activación muy intensa de estos nociceptores; de esta manera, esta primera neurona comunica con la segunda a nivel de la médula espinal produciendo hiperalgesia y alodinia, la cual comunica con la tercera situada en la corteza cerebral sensitiva y que conecta con el sistema límbico, causando finalmente la sensación de dolor. Finalmente, las complicaciones asociadas a la PC como son la estenosis biliar/duodenal o la aparición de pseudoquistes pueden ser los responsables del dolor.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento del dolor en estos pacientes constituye un reto, y la mayoría de los pacientes permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento. Hoy en día disponemos de varias posibilidades de tratamiento (médico, endoscópico o quirúrgico) y es importante elegir de forma individualizada el método más apropiado para cada paciente. El objetivo primario del tratamiento es conseguir un alivio del dolor a largo plazo, el control de las complicaciones asociadas con la enfermedad, y optimizar la calidad de vida del paciente.

Antes de abordar el tratamiento del dolor se debe realizar un diagnóstico correcto y descartar otras posibles causas coexistentes, y entre ellas fundamentalmente la presencia de cáncer de páncreas concurrente, sobretudo en pacientes con masa inflamatoria en cabeza de páncreas o estenosis del conducto pancreático principal o colédoco. Por ello la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva recomienda realizar un TC de inicio para planificar el tratamiento de la PC, siendo en algunos casos necesario la realización de otras técnicas de imagen más sensibles como son el TAC trifásico, CPRM, USE y PET-TAC.

También es deseable poder actuar sobre la causa de la PC, como en el caso de la PC autoinmune con la administración de corticoides, así como el cese del consumo de alcohol en la PC alcohólica. La abstinencia alcohólica normalmente reduce el dolor aunque es impredecible, siendo más importante es su contribución en el enlentecimiento de la progresión de la PC, y reducción de las complicaciones como carcinomas, prolongando de esta manera la esperanza de vida.

Una vez descartadas otras causas, el tratamiento del dolor debe comenzar con el empleo de tratamiento médico farmacológico, y si éste falla o se necesita administrar tratamiento opiáceo a largo plazo para su control estaría indicado realizar un tratamiento invasivo bien endoscópico o quirúrgico.

TRATAMIENTO MÉDICO

La mayoría de pacientes requerirán analgésicos, y entre ellos, los estudios estiman que aproximadamente la mitad precisarán opioides. La escala analgésica de la OMS para el alivio del dolor puede ser la base para el tratamiento médico del dolor en la PC.

El primer paso propuesto para el tratamiento farmacológico del dolor es el paracetamol en caso de dolor agudo o crónico y los AINES incluyendo el metamizol para el dolor agudo. Si el dolor no se controla se propone como segundo escalón el tramadol, que es eficaz en el control del dolor y presenta menos efectos adversos que los opioides mayores, en especial en lo que a la motilidad intestinal se refiere. Existen otros agentes que se pueden administrar de forma coadyuvante a parace-

tamol o tramadol como son los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los gaba-pentoides. Dentro de estos solamente la pregabalina ha sido estudiada en estudios controlados randomizados, demostrando reducir el dolor en comparación con placebo y ser capaz de reducir el uso de opioides. Cuando la respuesta a tramadol no es adecuada, el tercer escalón sería el uso de opioides mayores, preferentemente en formas de liberación sostenida para evitar picos plasmáticos y conseguir un acceso lento al SNC. Se debe valorar el uso de tratamientos invasivos del dolor si la administración de opiáceos mayores se extiende más de tres meses, en casos de efectos adversos, o si no tiene un claro beneficio.

Otras formas de abordar el tratamiento del dolor en la PC es mediante la supresión de la secreción pancreática mediante el empleo de enzimas pancreáticas o con el uso de octeótrida. El uso de enzimas pancreáticas es controvertido. Los estudios disponibles tienen defectos en su metodología y diseño, y los resultados son heterogéneos, no demostrando un claro efecto sobre el control del dolor en revisiones sistemáticas recientes. No obstante dado su perfil de baja toxicidad, en casos rebeldes se podría plantear una prueba terapéutica durante dos meses. En cuanto a octeótrida, se han publicado varios estudios prospectivos aleatorizados y a doble ciego, y los resultados no han sido más efectivos que con el uso de placebo, por lo que no se recomienda su utilización.

Y con el objetivo de reducir el estrés oxidativo, el empleo de fármacos antioxidantes ha mostrado una reducción discreta a largo plazo del dolor en dos estudios doble ciego controlados por placebo.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

La utilidad de la endoscopia en el tratamiento del dolor de origen pancreático viene definida por dos actuaciones diferentes; por un lado en los casos de dilatación del conducto pancreático principal (> 6-7 mm) mediante endoterapia pancreática (esfinterotomía pancreática, litotricia, extracción de litiasis, dilatación y colocación de prótesis), y por otro en casos refractarios, el empleo de la neurolisis del plexo celiaco guiado por USE. Además el dolor puede aparecer en el contexto de una PC complicada por lo que el tratamiento de pseudoquistes y obstrucción biliar o duodenal también puede abordarse por vía endoscópica.

MANEJO DE LAS LITIASIS PANCREÁTICAS

◆ Litotricia Extracorpórea por ondas de choque (ESWL)

Desde 1976, la extracción se realiza a través de endoscopia vía transpapilar previa esfinterotomía pancreática, pero solamente se puede realizar cuando se trata de litiasis pequeñas menores de 10 mm, número menor de 3, situadas en la cabeza o cuerpo de páncreas, y sin pre-

sencia de estenosis ductales o cálculos impactados. Desde 1987 la litotricia extracorpórea sirve para facilitar la extracción de estos cálculos mayores de 5-7 mm.

La terapia endoscópica sin previa litotricia presenta baja tasa de éxito y un aumento de la morbilidad, incluso con litiasis menores de 10 mm. En los estudios realizados, la litotricia extracorpórea produce la fragmentación litiasica en el 90% de los pacientes, facilitando la extracción endoscópica de las mismas. La eliminación espontánea de los fragmentos después de una litotricia ocurre en el 80% de los pacientes aproximadamente, es por ello que a veces no se requiere la combinación con CPRE

De esta manera, la Sociedad Europea de Endoscopia recomienda para el tratamiento de PC no complicada asociada a litiasis mayores de 5 mm que obstruyan el conducto pancreático principal, el empleo de la litotricia extracorpórea como primer paso, inmediatamente seguido de CPRE para la extracción de los fragmentos litiasicos. En centros con experiencia aceptable, la litotricia aislada debería preferirse sobre la combinada con CPRE. La CPRE con extracción de litiasis sin previa litotricia debería solo considerarse para litiasis menores de 5 mm, preferentemente cuando estén localizadas en cabeza o cuerpo.

Las complicaciones de esta técnica documentadas consisten en pancreatitis en la mayoría de los casos.

Por ultimo hay que tener en cuenta las contraindicaciones como son: problemas de coagulación, embarazo, marcapasos o desfibriladores, aneurismas calcificados, o tejido pulmonar en el recorrido de las ondas de choque.

MANEJO DE LAS ESTENOSIS DEL CONDUCTO PANCREÁTICO PRINCIPAL

Las estenosis pancreáticas pueden producirse tras una complicación de un cálculo previamente impactado o pueden formarse como resultado del proceso inflamatorio alrededor del conducto pancreático. También pueden asociarse a pseudoquistes y a procesos pancreáticos malignos.

Debido a la falta de estudios prospectivos comparativos, no existen guías clínicas basadas en evidencia científica para el tratamiento de las estenosis del conducto pancreático principal que hagan referencia a aspectos como la realización o no de esfinterotomía, dilatación, colocación de prótesis y sobre la duración del tratamiento. La esfinterotomía pancreática generalmente se utiliza para facilitar la terapia endoscópica, sin embargo la esfinterotomía biliar no debería hacerse de rutina solamente en casos seleccionados como colangitis, ictericia, dilatación de colédoco, y elevación de fosfatasa alcalina.

Los pacientes sintomáticos con una estenosis única en el conducto pancreático principal a nivel de la cabeza de páncreas son los mejores candidatos para realización de

dilatación con colocación de prótesis. Y los pacientes con múltiples estenosis a lo largo del Wirsung no son buenos candidatos para estos procedimientos.

Las prótesis pancreáticas son técnicamente exitosas en el 85-98% de los casos, y la remisión inmediata del dolor se obtiene en el 65-95% y durante el seguimiento a largo plazo se observa en el 32-68%

◆ **Prótesis plásticas**

Las prótesis plásticas de polietileno de 10Fr son las más usadas. La oclusión de estas prótesis normalmente ocurre en 2-3 meses, mientras que los síntomas de PC usualmente recurren más tarde entre 6-12 meses. Las prótesis de menor calibre < 8,5Fr se asocian con más frecuentes hospitalizaciones por dolor abdominal que las de 10Fr.

Se ha demostrado en diversos estudios que la colocación de una prótesis única alcanza la resolución de la estenosis en cerca del 60% de los casos, mientras que prótesis simultáneas han demostrado ser más beneficiosas en un único estudio.

Según esto, la Sociedad Europea de Endoscopia recomienda para el tratamiento de las estenosis dominantes la colocación de una prótesis única plástica de 10Fr, con recambio planeado en 1 año incluso en casos de estar asintomático para prevenir las complicaciones asociadas a la oclusión de la prótesis a largo plazo. El empleo de múltiples prótesis simultáneas podría aplicarse en pacientes con estenosis persistente después de 12 meses de colocación de la prótesis plástica, aunque se recomienda que las opciones disponibles (endoscopia y cirugía) sean discutidas en un equipo multidisciplinario.

La tasa de morbilidad con el empleo de prótesis pancreáticas oscila del 6-39%, y consiste más frecuentemente en pancreatitis leve, migración de la prótesis proximal o distal, y abscesos pancreáticos.

◆ **Prótesis metálicas**

Los estudios preliminares sugieren que la colocación temporal de prótesis metálicas totalmente recubiertas autoexpandibles es segura y permite la resolución de las estenosis pancreáticas además de resolución del dolor asociado en la mayoría de los pacientes, pero no se dispone de seguimiento a largo plazo a más de 1 año, por lo que solo deberían llevarse a cabo en ensayos clínicos aprobados institucionalmente.

NEUROLÍISIS DEL PLEXO CELIACO (NPC)

Consiste en la ablación de las fibras nerviosas aferentes que transmiten el dolor desde las vísceras abdominales. La NPC se usa frecuentemente para aliviar el dolor relacionado con neoplasias de páncreas, aunque también para disminuir el dolor de la PC. En el caso de la PC el agente neurolítico usado es un anestésico local junto con corticoides (Bupivacaína y Triamcinolona)

La Sociedad Europea de Endoscopia recomienda considerar esta técnica sólo como tratamiento de segunda línea, siendo la NPC guiada por USE de elección sobre la vía percutánea guiada por TC.

La realización de NPC guiado por USE comenzó a utilizarse en el año 1996 y la principal ventaja es que ofrece un acceso al plexo celiaco más directo desde un plano anterior que las otras técnicas percutáneas de acceso posterior. Presenta la ventaja de ser más preciso, seguro y que permite la visualización en tiempo real, permitiéndole al endoscopista evitar los grandes vasos, los nervios y arterias espinales, y el diafragma del acceso posterior. La relativa proximidad del ganglio celiaco a la pared posterior gástrica permite una inyección segura del ganglio minimizando las posibles complicaciones y potencialmente aumentando la eficacia.

En cuanto a la inyección bilateral frente a la central existen varios estudios publicados que sugieren que la inyección bilateral (a cada lado del tronco celiaco) es más efectiva que la inyección central (única dosis a nivel craneal al tronco celiaco).

Las complicaciones más comunes de esta técnica son transitorias e incluyen la diarrea, hipotensión secundaria al bloqueo simpático y la exacerbación del dolor con una incidencia del 33%.

En los meta-análisis realizados se ha observado un alivio del dolor en el 51-59% de los pacientes, sin embargo este alivio es transitorio. En una serie de casos prospectiva de 90 pacientes, el alivio de dolor disminuyó desde 55% al 10% después de 24 semanas.

Recientemente acaba de ser publicado un ensayo clínico multicéntrico controlado randomizado que compara la eficacia de la NPC directa del plexo celiaco guiada por USE frente a la NPC convencional guiada por USE... Este estudio se realizó en pacientes con dolor asociado a cáncer de páncreas con un total de 68 pacientes. No había estudios prospectivos que compararan estas dos técnicas hasta el momento. Como hemos visto, el procedimiento habitual consiste en la inyección del agente neurolítico en la cara anterior de la aorta a nivel del tronco celiaco, donde supuestamente se encuentra el plexo celiaco. Sin embargo, varios estudios recientemente publicados han demostrado que el ganglio celiaco puede verse por USE, y por ello la técnica directa sea más efectiva en aliviar el dolor. En este estudio se concluyó que la NPC directa fue significativamente superior a la convencional en aliviar el dolor asociado a cáncer de páncreas.

MANEJO DEL PSEUDOQUISTE PANCREÁTICO ASOCIADO A PC

El dolor en el contexto de PC también puede estar asociado a complicaciones de la PC como la formación de pseudoquistes que ocurre en un 20-40% de los pacientes.

La resolución espontánea de los pseudoquistes en la PC es poco frecuente (0-9%). En estos pacientes en caso de que el pseudoquiste produzca síntomas como dolor abdominal o complicaciones estaría indicado el drenaje mediante abordaje percutáneo, endoscópico o quirúrgico.

La mayor parte de los pseudoquistes se pueden drenar endoscópicamente, ya sea por vía transpapilar o transmural guiado o no con USE.

La Sociedad Europea de Endoscopia recomienda la vía transpapilar cuando se trate de colecciones pequeñas que comuniquen con el conducto pancreático principal. En el resto de casos se recomienda la vía transmural, siendo más eficaz la cistoduodenostomía, y se recomienda insertar al menos dos prótesis plásticas, las cuales no deberían ser retiradas antes de la resolución del quiste y no antes de los 2 meses de su colocación.

El tratamiento quirúrgico está indicado en los quistes de gran tamaño, múltiples, con restos necróticos o que se acompañen de estenosis, litiasis o disrupción ductal. La cirugía es una técnica muy resolutive, y presenta una proporción de éxito, complicaciones y recidivas similar al drenaje por USE.

Se recomienda el tratamiento endoscópico como primera línea frente a la cirugía, ya que proporciona resultados similares a largo plazo con menor coste, con menor estancia hospitalaria, y mejor calidad de vida durante los primeros meses tras el tratamiento.

MANEJO DE LA ESTENOSIS BILIAR ASOCIADA A PC

La incidencia de estenosis biliar en pacientes con PC es variable afectando entre el 3-23% de los pacientes y hasta un 60% en los pacientes que presentan masa en cabeza de páncreas.

Se ha propuesto como indicaciones de drenaje biliar en la PC: cirrosis biliar secundaria, episodios de colangitis, progresivo aumento de la estenosis biliar con dilatación de la vía biliar, coledocolitiasis asociada, ictericia o elevación de bilirrubina durante más de un mes, y persistencia de parámetros de colestasis como fosfatasa alcalina elevada durante más de un mes.

El tratamiento de la estenosis biliar puede realizarse por vía endoscópica o quirúrgica. No hay estudios comparativos adecuados.

Dado que el tratamiento mediante prótesis biliar endoscópica conlleva un elevado índice de recidivas y colangitis a medio-largo plazo, sigue considerándose la derivación quirúrgica como la técnica de elección reservando la prótesis para pacientes inoperables.

En casos de tratamiento endoscópico, los mejores resultados se obtienen con la colocación de múltiples prótesis plásticas o con prótesis metálicas recubiertas. Si se prefiere la vía endoscópica, la Sociedad Europea de En-

doscopia recomienda la colocación temporal de múltiples prótesis plásticas.

MANEJO DE LA OBSTRUCCIÓN DUODENAL ASOCIADA A PC

La obstrucción duodenal es algo menos frecuente que la biliar, afectando al 1,2% de los pacientes, al 12% de los que requieren intervención y al 36% de los que presentan masa inflamatoria.

Puede no sólo ser debida a la presencia de masa en cabeza de páncreas, también a pancreatitis paraduodenal.

Cuando la obstrucción es parcial, y se presenta aislada, se puede intentar un manejo conservador con reposo digestivo y nutrición parenteral durante 2-3 semanas, y en caso de fracaso, intervención quirúrgica mediante gastroyeyunostomía.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía en pacientes con PC esta indicada en 3 escenarios: dolor incapacitante, cuando se sospecha o no se puede descartar cáncer de páncreas, y en ciertas complicaciones de la PC.

Existen básicamente 3 tipos de cirugía del dolor: la descompresiva, la resectiva y las técnicas mixtas. La elección se hace en base a 3 aspectos: la morfología del conducto pancreático principal, la presencia de masa inflamatoria en cabeza de páncreas, y la asociación con complicaciones de la PC.

En general las técnicas quirúrgicas consiguen un alivio sintomático del orden del 80% de los pacientes que se mantiene a largo plazo.

◆ Técnicas Descompresivas

Estas técnicas deben aplicarse cuando existe una dilatación del conducto pancreático principal de más de 7-8 mm, siempre que no exista una masa inflamatoria.

La técnica más frecuente es la descrita por Partington y Rochelle en 1996, que es la pancreaticoyeyunostomía lateral que consigue un alivio del dolor en el 66-91% de los pacientes con una morbi-mortalidad baja, sin embargo a largo plazo hasta en el 50% de los pacientes se produce una recurrencia.

◆ Técnicas Resectivas

Están indicadas en pacientes con conducto pancreático principal pequeño o no dilatado menor de 7 mm, masa inflamatoria en la cabeza del páncreas, si se sospecha o no se puede descartar un cáncer de páncreas o en caso de fallo de los procedimientos de drenaje.

En las 3 series quirúrgicas más importantes, la duodenopancreatectomía cefálica demostró alivio del dolor en el 71-89% de los pacientes a largo plazo... Sin embargo, la morbilidad asociada ha favorecido el empleo de las técnicas mixtas, más conservadoras.

◆ Técnicas Mixtas

Su base es la extirpación de la masa inflamatoria en la cabeza del páncreas con preservación duodenal y el drenaje del conducto pancreático principal.

Actualmente las 2 técnicas mixtas más utilizadas son: a) la resección parcial de la cabeza del páncreas con preservación duodenal o técnica de Beger y b) enucleación de la cabeza del páncreas con pancreatoyeyunostomía longitudinal o técnica de Frey.

Estas técnicas han mostrado un alivio a corto plazo en el 70-100% de los pacientes y a largo plazo en el 82-100% (4,12).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO VS QUIRÚRGICO

Una revisión publicada en Cochrane recoge 2 ensayos clínicos randomizados que incluyen un total de 111 pacientes con PC obstructiva en estadio terminal. Estos estudios comparan el tratamiento endoscópico frente al quirúrgico, en los cuales se concluye que la cirugía consigue un alivio del dolor en una proporción superior de pacientes comparado con el tratamiento endoscópico. Otros beneficios adicionales de la cirugía serían principalmente la mejoría en la calidad de vida y el menor riesgo de desarrollar insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo, no se han identificado diferencias en términos de morbilidad o mortalidad debido al pequeño tamaño muestral.

Sin embargo, La ESGE recomienda el tratamiento endoscópico como primera línea para casos de PC no complicada asociada a dolor. La respuesta clínica se debería evaluar a las 6-8 semanas y si no es satisfactoria el caso debería ser discutido de nuevo en un grupo multidisciplinario con endoscopistas, cirujanos y radiólogos, y las opciones quirúrgicas deberían ser consideradas, en particular en pacientes con una previsible pobre respuesta a tratamiento endoscópico.

OTROS TRATAMIENTOS INTERVENCIONISTAS

En general, los pacientes con conducto principal dilatado serían candidatos a técnicas endoscópicas o quirúrgicas descompresivas. Sin embargo, en pacientes sin dilatación ductal pueden estar indicadas otras técnicas intervencionistas que también pueden barajarse en caso de fracaso del tratamiento endoscópico o quirúrgico.

Dentro de estas técnicas se incluyen la ablación bilateral de los nervios espláncnicos por radiofrecuencia percutánea o toracoscopia, la terapia intratecal con morfina mediante bombas de infusión continua, el implante de un estimulador de los cordones posteriores, y finalmente el uso de radioterapia también ha sido aprobado.

Sin embargo, por el momento hay poca evidencia para la recomendación de estos tratamientos ya que los estudios publicados hasta la fecha son observacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christopher E Forsmark. Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144:1282-91.
2. Dumonceau J-M et al. ESGE Guideline for endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *Endoscopy Journal* 2012.
3. Doi et al. EUS-CGN vs EUS-CPN for cancer pain; a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013; 45:362-9.
4. E de-Madaria et al. Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica. *Gastroenterología y Hepatología* 2013; 36(6): 422-36.
5. Veeral M Oza. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2013 January 16; 5(1): 19-28.
6. J-Matthias Lohr. Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Digestive Diseases* 2013; 31: 43-50.
7. Ahmed Ali U. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1.
8. Martine Puylaert. Pain in Chronic Pancreatitis. *Pain practice* 2011; vol 11 issue 5:492-505.
9. A M Drewes. Pain in chronic pancreatitis; the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008; 57:1616-27.
10. Stefan A.W Bouwense. Effects of Pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized controlled trial.
11. J Enrique. Últimos avances en pancreatitis crónica. *Gastroenterología y Hepatología* 2012; 35(supl 1): 86-90.
12. Y Issa. Surgical and Endoscopic treatment of pain in Chronic pancreatitis; a multidisciplinary update. *Digestive Surgery* 2013; 30:35-50.
13. Azhar Perwaiz. Surgery for Chronic Pancreatitis. *Indian J Surgery* 2012; 74(1): 47-54.