

ÍNDICE

1. Introducción a la Nutrición Clínica. <i>Carmen Gómez Candela, Samara Palma Milla, Marina Morato Martínez, Coral Calvo Bruzos, Bricia López Plaza</i>	13
2. Cambios metabólicos relacionados con la enfermedad y la desnutrición: ayuno y estrés. <i>M.ª Luisa Bordejé Laguna, Itziar Martínez de Lagrán Zurbano</i>	53
3. Enfermedades asociadas con alteraciones en el balance energético. <i>M.ª del Castañar García Gómez, Laura Ramos Ramos</i>	77
4. Desnutrición relacionada con la enfermedad: Cribado y valoración nutricional. <i>M.ª Estrella Petrina Jáuregui, Ana Zugasti Murillo</i>	123
5. Recomendaciones hídricas y nutricionales en la salud y en la enfermedad. <i>María José Castro Alija, M.ª José Cao Torija, José María Jiménez Pérez, María López Vallecillo</i>	161
6. La alimentación oral adaptada. <i>Luis Miguel Luengo</i>	189
7. Nutrición enteral en el paciente adulto. <i>Rocío Campos del Portillo, Rosa Gómez Almendro</i>	219
8. Nutrición parenteral en el paciente adulto. <i>José Luis Pereira Cunill, Pedro Pablo García-Luna</i>	253
9. Nutrición enteral y parenteral en el paciente pediátrico. <i>Isabel de las Cuevas Terán, Miriam Palacios Sánchez, Salvador García Calatayud</i>	297
10. Nutrición artificial domiciliaria. <i>Carmina Wanden-Berghe</i>	349

11. Enfermedades del sistema nervioso. <i>Irene Bretón Lesmes, Marta Motilla de la Cámara, Clara Serrano Moreno</i>	373
12. Aparato respiratorio. <i>Gabriel Oliveira Fuster, Victoria Contreras Bolívar, Casilda Oliveira Fuster</i>	399
13. Aparato circulatorio. <i>Miguel Ángel Martínez Olmos, María Gemma Rodríguez Carnero, Antía Fernández Pombo</i>	455
14. Soporte nutricional específico en cabeza, cuello y deglución. <i>Daniel de Luis Roman, Emília Gómez Hoyos, Juan Jose López Gómez, Beatriz Torres Torres</i>	491
15. Aparato digestivo: esófago y estómago. <i>Javier Ortiz Lacorzana, Ismael Díez del Val</i>	515
16. Aparato digestivo: intestino delgado y grueso. <i>Francisco Losfablos Callau, María Elena López Alaminos, Mikel González Fernández, Karol Almendra Alvarado-Rosas, Alejandro Sanz Paris</i> ..	553
17. Soporte nutricional en el fallo intestinal. <i>Francisco Javier Vilchez López, Laura Larrán Escandón, Isabel M.^a Mateo Gavira</i>	581
18. Aparato digestivo: hígado y vía biliar. <i>José Pablo Suárez Llanos, Elena Márquez Mesa, Laura Medina González, Dácil Díaz Bethencourt, Cristina Lorenzo González</i>	617
19. Aparato digestivo: páncreas. <i>Katherine Bustamante Robles, Eva Marín Serrano</i>	659
20. Riñón y aparato excretor. <i>Pilar Riobó Serván, M.^a José Molina Puerta, Ángel Rebollo Román</i>	707
21. Aparato integumentario: piel e intersticio. <i>Alexander Agrifoglio Rotaeché, Lucía Cachafeiro Fuciños</i>	741
22. Aparato locomotor: huesos y músculos. <i>Sara García Carazo, Cristina Serrano Aguado, Carolina Tornero Marín, Irene Monjo Henry</i>	769

23. Sistema Linfático.
*Concepción Partida González, Elena Corpa Rodríguez, Teresa Vives
Espejo- Saavedra, Francisco Peñato Luengo, Baltasar Liebert Álvarez,
Prudencio Díaz-Agero Álvarez* 805
24. Sistema Hematológico e Inmunitario.
Ángel Robles-Marhuenda, Mercedes Gasior, Luis Ramos-Ruperto 835

CAPÍTULO 19
APARATO DIGESTIVO: PÁNCREAS

Katherine Bustamante Robles
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital San Rafael. Barcelona

Eva Marín Serrano
*Servicio de Aparato Digestivo
Hospital La Paz. Madrid*

RESUMEN

El páncreas es un órgano fundamental en la digestión de los principios inmediatos y por consiguiente clave en la nutrición. En este capítulo repasaremos los aspectos más relevantes de la fisiología del páncreas exocrino, así como las causas, el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. Finalmente nos centraremos en resumir los aspectos más importantes del manejo nutricional en la patología pancreática inflamatoria, en el cáncer de páncreas y tras Cirugía pancreática.

Palabras clave: páncreas, nutrición, digestión, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, cáncer de páncreas, cirugía pancreática.

ABSTRACT

Pancreas is an essential organ implicated in the digestion of immediate principles, and consequently key in nutrition. In this chapter we are going to review the most relevant aspects of the exocrine pancreatic physiology, as well as the etiology, diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Finally we are going to focus in the particular most important events of the nutritional management in inflammatory pancreatic diseases, pancreatic cancer and after pancreatic surgery.

OBJETIVOS

- Repasar las bases fisiopatológicas del páncreas exocrino y su implicación en la digestión y absorción de nutrientes.
- Definir la insuficiencia pancreática exocrina, identificar sus principales causas y síntomas, describir los principales métodos para su diagnóstico y establecer su tratamiento.
- Resumir el manejo nutricional del paciente con pancreatitis aguda.
- Sintetizar el manejo nutricional del paciente con pancreatitis crónica.
- Exponer el manejo nutricional del paciente con cáncer de páncreas.
- Repasar el manejo nutricional del paciente tras Cirugía pancreática.

ABREVIATURAS

- ADP: adenocarcinoma pancreático
AGD: arteria gastroduodenal
CCK: colecistoquinina
13C-MTG: triglicéridos mixtos marcados con carbono¹³
CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
13C-MTG: triglicéridos mixtos marcados con carbono¹³
CPP: conducto pancreático principal
DIO: disfunción intestinal por opioides
DPC: duodenopancreatectomía cefálica
EZ: enzimas
FO: fracaso orgánico
FOP: fracaso orgánico persistente
FR: factores de riesgo
GRP: péptido liberador de gastrina/bombesina
HTP: hipertensión portal
ID: intestino delgado
IBP: inhibidor de la bomba de protones
IMC: índice de masa corporal
IPE: insuficiencia pancreática exocrina
MCT: TGC de cadena media
NPY: neuropéptido Y
NTE: nutrición enteral
NTP: nutrición parenteral
PA: pancreatitis aguda
PACAP: péptido activador de la adenil ciclasa de la pituitaria
PC: pancreatitis crónica
PCIP: pancreatitis crónica idiopática de inicio precoz
PCIS: pancreatitis crónica idiopática senil
PP: polipéptido pancreático
SCBI: sobrecrecimiento bacteriano intestinal
SNG: sonda nasogástrica
USE: ecoendoscopia
TGC: triglicéridos
TSE: tratamiento sustitutivo enzimático
VIP: polipéptido intestinal vasoactivo

SUMARIO

1. Papel del páncreas en la digestión
 - 1.1. Estructura del páncreas exocrino
 - 1.2. Composición del jugo pancreático
 - 1.3. Regulación de la secreción pancreática exocrina
 - 1.4. Papel del páncreas en la digestión: reserva funcional
2. Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)
 - 2.1. Definición
 - 2.2. Etiología
 - 2.3. Clínica
 - 2.4. Diagnóstico
 - 2.5. Tratamiento
3. Nutrición en la pancreatitis aguda
 - 3.1. Introducción
 - 3.2. Nutrición en la pancreatitis aguda leve
 - 3.3. Nutrición en la pancreatitis aguda moderada/grave
 - 3.4. Nutrición en el seguimiento de la pancreatitis aguda
4. La nutrición en la pancreatitis crónica
 - 4.1. Introducción
 - 4.2. Malnutrición en la PC
 - 4.3. Valoración nutricional: abordaje multidisciplinar
 - 4.4. Manejo nutricional
5. Nutrición en el cáncer de páncreas
 - 5.1. Introducción
 - 5.2. Estado nutricional del paciente con cáncer de páncreas
 - 5.3. IPE en el cáncer de páncreas: frecuencia, consecuencias y tratamiento
6. Nutrición tras Cirugía pancreática
 - 6.1. Introducción
 - 6.2. Bases fisiopatológicas
 - 6.3. Principales técnicas quirúrgicas y sus consecuencias
 - 6.4. Diagnóstico de la IPE tras Cirugía gastroenteropancreática
 - 6.5. Tratamiento de la IPE tras Cirugía gastroenteropancreática

1. PAPEL DEL PÁNCREAS EN LA DIGESTIÓN

1.1. Estructura del páncreas exocrino

El páncreas exocrino constituye el 80–85% del volumen pancreático. La unidad funcional básica o acino, está formada por células acinares, centroacinares y ductales, dispuestas en grupos de morfología redondeada o tubular con luz central. Las acinares son células triangulares o poligonales, de núcleo basal y citoplasma granular, que forman una monocapa que rodea una luz en la que se vierte el jugo pancreático mediante exocitosis. Las células *centroacinares* y *las ductales* tienen características similares, son planas o cuboideas, con núcleo ovalado y citoplasma claro sin gránulos. Las centroacinares se localizan hacia la luz del acino al inicio de los conductos intercalares y no presentan mucosecreción, mientras que las ductales forman dichos conductos intercalares. El moco producido por el epitelio ductal sirve de medio de transporte de la secreción y de barrera protectora frente a las enzimas (Ez) segregadas. El *sistema ductal* es el sistema de drenaje de la glándula y está formado por los conductos intercalares, intralobulares, interlobulares y finalmente principales, Wirsung y Santorini.

1.2. Composición del jugo pancreático

El jugo pancreático es secretado principalmente en respuesta a la presencia de quimo en las porciones altas del intestino delgado (ID), y sus características van a depender en buena medida del tipo de alimento que contenga. Está constituido por la mezcla de la secreción enzimática e hidroelectrolítica. Se trata de un líquido incoloro, acuoso, con una densidad entre 1.007 y 1.030 (según la concentración de proteínas) y pH alcalino (alrededor de 8). La fracción enzimática es necesaria para la digestión de los principios inmediatos, mientras que la hidroelectrolítica actúa como vehículo transportador de las proteínas y proporciona un medio alcalino necesario para la actuación de las Ez. El volumen de secreción basal es de 0,2–0,3 ml/min y de 5 ml/min tras una adecuada estimulación, siendo el volumen total diario producido de 1 a 4 litros.

El jugo pancreático contiene Ez que digieren los tres grandes grupos de alimentos: proteínas, carbohidratos y grasas. Las Ez pancreáticas se clasifican

en 4 grupos según el tipo de moléculas que hidrolizan: proteolíticas, lipolíticas, glucolíticas y nucleolíticas (Tabla 1). Las Ez pancreáticas son secretadas por las células acinares en forma de proenzimas inactivas junto al péptido inhibidor de tripsina que evita su activación antes de llegar al duodeno. A este nivel el tripsinógeno se convierte en tripsina por acción de la enterocinasa de la mucosa duodenal, y esta tripsina produce la activación en cascada del resto de proenzimas pancreáticas.

La secretina regula la secreción hidroelectrolítica producida por células centroacinares y ductales, constituida por agua (98%), iones monovalentes y una elevada concentración de bicarbonato. Los cationes (sodio, potasio, calcio, magnesio) se encuentran en concentraciones relativamente constantes y similares a las del plasma, mientras que los aniones (cloro y bicarbonato) presentan concentraciones variables; con el flujo de secreción aumenta la de bicarbonato y disminuye proporcionalmente la de cloro para mantener su suma constante. La secretina incrementa la secreción de bicarbonato mediante la activación de un tipo de canal de cloro en la membrana luminal (el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o CFTR) y de un cotransportador de Na-HCO_3^- en la membrana basolateral.

1.3. Regulación de la secreción pancreática exocrina

La secreción exocrina del páncreas puede ser «espontánea» en el periodo interdigestivo o «estimulada» tras la ingesta. Está regulada por mecanismos neurales y péptidos (Tabla 2) que tienen como dianas al acino, a las neuronas de los ganglios intrapancreáticos y a los vasos sanguíneos. La inervación pancreática juega un papel muy importante en el control nervioso de la secreción pancreática «minuto a minuto», mientras que las hormonas clásicas, secretina y CCK, actúan en momentos concretos del día.

- *Regulación de la secreción pancreática interdigestiva.* La secreción pancreática entre comidas es escasa, cíclica y se produce de forma coordinada con la actividad motora interdigestiva, siendo la secreción pancreática máxima en la fase III del complejo motor migratorio. Esta actividad interdigestiva motora y secretora es importante para limpiar el tracto gastrointestinal superior y evitar el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SCBI). Esta fase interdi-

gestiva está regulada por mecanismos nerviosos y hormonales, como la motilina y el PP que estimula e inhibe la secreción, respectivamente.

- *Regulación de la secreción pancreática postprandial.* La secreción exocrina del páncreas es máxima tras la ingesta y está inducida por estímulos nerviosos y hormonales generados por los alimentos. Se reconocen clásicamente tres fases en este periodo: cefálica, gástrica e intestinal.

La secreción durante la *fase cefálica* está estimulada colinérgicamente y el estímulo parte del encéfalo: al pensar en comida, tras estímulos visuales, olfativos o gustativos, y especialmente por la masticación.

La *fase gástrica* está regulada fundamentalmente por mecanismos nerviosos. La llegada del bolo alimenticio estimula la secreción pancreática mediante la liberación de gastrina y a través de los reflejos que se generan tras la distensión de fundus (oxintopancreático) y antro (antropancreático). Para que la secreción pancreática sea adecuada se necesita además que el estómago no vacíe una cantidad de quimo mayor de la que puede procesar el duodeno. Para lograr un vaciado gástrico lento y progresivo y una llegada escalonada del quimo al duodeno, los nutrientes inducen en antro la relajación del fundus (reflejo antrofúndico) para que el alimento se almacene allí hasta que pueda ser enviado al antro. En el antro se lleva a cabo la mezcla y disgregación mecánica de los alimentos y solo cuando estos alcanzan un tamaño menor de 2 mm atraviesan el píloro. El vaciado gástrico es inhibido por la presencia de nutrientes en la luz duodenal que relajan el fundus e inhiben la motilidad antral (reflejo duodenogástrico) y por las hormonas secretina, polipéptido inhibidor gástrico y CCK. La CCK además estimula el cierre del píloro.

La *fase intestinal* comienza cuando el quimo alcanza el duodeno, originando estímulos nerviosos y hormonales íntimamente relacionados sobre un páncreas ya estimulado y con un flujo sanguíneo incrementado, como consecuencia de las fases cefálica y gástrica. La liberación de CCK por las células L de la mucosa intestinal provoca la contracción de la vesícula biliar y genera más de la mitad de la secreción enzimática postprandial; de forma directa en respuesta a los productos de la digestión de lípidos y proteínas, y de forma indirecta actuando sobre las aferencias vagales. Los reflejos colinérgicos enteropancreáticos se activan ante estos mismos estímulos alimentarios pero a menor carga, siendo capaces de generar una respuesta pancreática rápida tras la entrada del quimo en el duodeno. Por tanto, mientras los mecanismos hormonales proporcionan una respuesta más tardía y sostenida, los reflejos ente-

ropancreáticos estimulan precozmente la secreción y potencian los efectos entre mediadores nerviosos y hormonales.

La secretina es el mediador fisiológico más importante de la secreción hidroelectrolítica. Se libera por las células S de la mucosa duodenal en respuesta a estímulos intraduodenales (ácidos grasos y sobre todo ácido) y su efecto está potenciado por la inervación colinérgica y por la liberación de otros péptidos como la CCK. El VIP y el PACAP son potentes vasodilatadores que estimulan sobre todo la secreción hidroelectrolítica, mientras que el NPY produce el efecto contrario al tratarse de un potente vasoconstrictor. El GRP parece estimular la secreción al provocar la liberación de acetil colina.

— *Regulación por retroalimentación negativa.* Se han descrito dos péptidos intraluminales -el péptido liberador de secretina (S-RP) y el péptido liberador de CCK (CCK-RP)- cuya liberación, regulada por mecanismos nerviosos, facilita la secreción de secretina y CCK. Estos péptidos son inactivados por la tripsina que queda libre tras las comidas, inhibiéndose así la producción de estas hormonas. Por otra parte, se sabe que la estimulación vagal colinérgica que se produce en el período postprandial estimula no solo a los acinos pancreáticos, sino que también actúa en los islotes de Langerhans para que secreten el PP. Esta hormona actúa de forma presináptica en las vías vagales reduciendo la liberación de acetilcolina y por tanto inhibiendo la secreción hidroelectrolítica y enzimática del páncreas exocrino.

1.4. Papel del páncreas en la digestión: reserva funcional

La digestión y absorción de los principios inmediatos es muy eficiente y se completa prácticamente en el yeyuno. El páncreas dispone funcionalmente de una gran reserva secretora que rebasa hasta 10 veces las necesidades digestivas de la nutrición normal, tanto de lípidos como de proteínas; cuando esta capacidad se reduce a menos del 10% se desarrolla una insuficiencia pancreática exocrina. La llegada a íleon de un exceso de nutrientes tiene un efecto inhibitor en la secreción pancreática.

La digestión de los triglicéridos (TGC) es iniciada por la lipasa gástrica (resistente a pH ácido) y completada en duodeno y yeyuno. Para ello se necesita la participación conjunta de sales biliares que forman micelas mixtas (lípidos-sales biliares) que son gotículas de 1 micra de diámetro que aumentan enorme-

mente la superficie de actuación de la lipasa, bicarbonato para mantener el pH duodenal por encima de 5, colipasa pancreática como cofactor de activación de la lipasa, y especialmente lipasa pancreática que es la encargada de hidrolizar los TGC. Adicionalmente, la fosfolipasa A2 hidroliza los fosfolípidos y la carboxilesterasa rompe el enlace éster de lípidos como el colesterol y vitaminas liposolubles. En general, la digestión de las grasas no tiene mecanismos complementarios en la mucosa intestinal, por lo que un fallo significativo de la reserva funcional exocrina del páncreas producirá su deficiente digestión.

La digestión de las proteínas de la dieta se produce por la secreción gástrica, pancreática y de la mucosa intestinal. Las diferentes proteasas que proceden de la secreción pancreática (tripsina, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasas) hidrolizan mayoritariamente las proteínas de la ingesta a un pH superior a 5 en la luz intestinal. La existencia de mecanismos compensatorios, como la pepsina gástrica (resistente al ácido) y las dipeptidasas/tripeptidasas de la mucosa intestinal, permiten que la maldigestión de las proteínas sea menos frecuente.

La digestión de los hidratos de carbono es iniciada por la α -amilasa salival que es inactivada por el pH ácido gástrico, y se continúa en el duodeno por la acción de la α -amilasa pancreática, así como por disacaridasas y α -dextrinasas del borde en cepillo de la mucosa intestinal.

2. INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA (IPE)

2.1. Definición

La IPE se define como la incapacidad del páncreas exocrino para realizar una función digestiva normal, como consecuencia de una reducción de la secreción pancreática por debajo del 10% de la considerada como normal; reducciones menos marcadas de la secreción pancreática deben definirse como hipofunción pancreática exocrina. La IPE por definición va asociada a maldigestión y la maldigestión no tratada conlleva a malnutrición.

2.2. Etiología

La IPE puede ser la consecuencia de una enfermedad del páncreas (IPE primaria) o puede deberse a causas extrapancreáticas (IPE secundaria) (Tabla

3). A continuación desglosaremos algunas causas de IPE menos conocidas en la práctica clínica.

- *IPE asociada a la fibrosis quística.* Existe una relación directa entre el riesgo de IPE, el tipo y la gravedad de las mutaciones asociadas al CFTR. Así, mientras la frecuencia de IPE en la infancia es del 95%, en la edad adulta es tan solo del 16% al tratarse de mutaciones más leves.
- *IPE asociada a diabetes mellitus.* La relación entre la IPE y la diabetes mellitus no está bien establecida. No obstante, sabemos que la IPE severa (elastasa fecal < 100) es altamente prevalente (39%) en la diabetes mellitus tipo 1 y común en la tipo 2 (28%). Al parecer, la duración de la enfermedad, altos requerimientos de insulina, un pobre control glucémico, y en definitiva una enfermedad más avanzada, se relacionan con el desarrollo de IPE. Entre los factores etiopatogénicos propuestos encontramos la inflamación, fibrosis y esteatosis del páncreas exocrino, así como la disminución del efecto trófico de la insulina sobre el acino por alteración del eje ínsulo-acinar. Adicionalmente la presencia de microangiopatía diabética puede conducir a isquemia del páncreas exocrino y el desarrollo de neuropatía autonómica puede alterar los reflejos enteropancreáticos. Queda también por aclarar el impacto clínico del tratamiento sustitutivo enzimático (TSE) en el estado nutricional de estos pacientes y sobre todo en el control de la glucemia.
- *IPE tras gastrectomía parcial o total.* La IPE es un problema frecuente tras resección gástrica parcial o total ya que los cambios anatómicos provocan alteraciones fisiológicas que afectan de forma importante a la secreción exocrina pancreática y causan maldigestión. Sin embargo, la presencia de IPE en gastrectomizados no suele evaluarse de forma rutinaria en la práctica clínica y en la literatura encontramos discrepancias en su manejo, ya que las ventajas del TSE no están claramente establecidas. No obstante, deberíamos valorar siempre esta posibilidad, en especial si aparecen síntomas y/o un perfil nutricional sugestivo tras la cirugía o durante el seguimiento, con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes y su calidad de vida.
- *IPE asociada a la enfermedad celíaca.* En la celiaquía se produce una IPE porque la atrofia vellositaria reduce la secreción de CCK y con cierta frecuencia se asocia además una asincronía entre el tránsito de nutrientes y la secreción pancreática. La prevalencia de IPE en sujetos sin tratamiento oscila entre un 15 y un 40%, reduciéndose significativamente en aquellos

casos que siguen una dieta estricta sin gluten. En la práctica clínica deberíamos sospechar la posibilidad de una IPE en un paciente celiaco cuando a pesar de realizar una adecuada dieta sin gluten persiste la diarrea. En este escenario, estudios avalan la eficacia del TSE en la mejoría clínica.

- *IPE asociada a Síndrome de Zollinger-Ellison*. La presencia de un tumor hipersecretor de gastrina (gastrinoma) conduce a un estado de hipersecreción gástrica caracterizado por el desarrollo de úlceras gastroduodenales múltiples, refractarias a tratamiento y localización atípica, así como diarrea por la inactivación de las Ez pancreáticas, inflamación y atrofia intestinal.

2.3. Clínica

Los síntomas más frecuentemente asociados a la IPE son la pérdida de peso, la esteatorrea y la malnutrición.

- La *pérdida de peso* está relacionada fundamentalmente con la esteatorrea.
- La *esteatorrea* es el síntoma/signo clave para identificar la IPE, ya que la digestión grasa está más alterada que la del resto de principios inmediatos. Esto se debe a que la síntesis y secreción pancreática de lipasa se afecta de forma más temprana que el resto de Ez y esta pérdida no puede ser compensada por la lipasa lingual o gástrica. Además, la lipasa se inactiva en el tracto intestinal por la acción de las proteasas pancreáticas y lo hace en tramos más proximales que la amilasa y las propias proteasas, y finalmente el medio ácido duodenal de los pacientes con IPE inactiva irreversiblemente la lipasa y precipita las sales biliares. Sin embargo, contrariamente a lo que podríamos pensar, la esteatorrea es relativamente infrecuente, ya que solo se hace evidente clínicamente cuando se ha perdido más del 90% de la reserva funcional pancreática. Además, el paciente suele evitar los síntomas de la maldigestión grasa (disconfort abdominal, flatulencia, diarrea y pérdida ponderal) modificando su dieta: reduce la cantidad de grasa ingerida y consume una mayor cantidad de carbohidratos y proteínas. Así, no es raro encontrar pacientes con maldigestión grasa y estreñimiento.
- La *malnutrición* es un factor clave como veremos más tarde en la morbimortalidad de los pacientes con pancreatitis crónica (PC), ya que la tasa de complicaciones, la estancia hospitalaria y lo que es más importante, la mortalidad global de estos pacientes, está directamente relacionado con su estado nutricional. Así, la malnutrición se correlaciona con una mayor

prevalencia de eventos cardiovasculares, siendo ésta la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Inicialmente esta relación se había atribuido al hábito tabáquico, acompañado habitualmente de una mayor ingesta de alcohol. Sin embargo, varios estudios han demostrado que hay otros factores de riesgo (FR) inherentes a la propia IPE, tales como el aumento de la homocisteína, la disminución de la leptina y de los folatos séricos. La disminución de la leptina sérica conlleva a una disminución de la lipólisis y la liberación de la grasa hacia los tejidos periféricos, conduciendo a un mayor depósito de grasa a nivel vascular. Es relativamente frecuente observar en estos pacientes un aumento de TGC, quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad (VLDL y LDL). La disminución de los niveles de los carotenoides (beta carotenos y licopenos) conduce a una mayor posibilidad de desarrollar síndrome metabólico. Finalmente, el aumento plasmático de los niveles de cobre y su depósito en determinados órganos puede ocasionar hepatopatía, miocardiopatía y/o problemas tiroideos.

Por otra parte, los pacientes con IPE pueden desarrollar déficits nutricionales en micronutrientes implicados en procesos bioquímicos y metabólicos que se ven afectados antes incluso de provocar signos físicos aparentes de malnutrición, como son las vitaminas liposolubles, vitaminas del complejo B (tiamina, fólico y cianocobalamina) o minerales como el magnesio. La malabsorción de vitaminas liposolubles tiene unas consecuencias clínicas bien conocidas: la deficiencia de vitamina D puede provocar una osteopatía, la de vitamina E se asocia con eventos cardiovasculares isquémicos y con una menor respuesta inmune, la de vitamina A con ceguera nocturna y la de vitamina K a coagulopatía. El déficit de proteasas existentes en la IPE hace que la vitamina B12 no pueda unirse al factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas y por consiguiente que se desarrolle anemia megaloblástica.

2.4. Diagnóstico

La detección precoz de la IPE requiere de un alto índice de sospecha para evitar la morbimortalidad asociada. En la actualidad disponemos de diversos test para la evaluación de la función pancreática, pero en general la eficacia diagnóstica de estas pruebas es muy variable. Así, mientras las pruebas directas o de intubación duodenal pueden detectar disminuciones leves de la secre-

ción pancreática de Ez y/o bicarbonato, las pruebas indirectas tienen como objetivo la detección de maldigestión grasa. La información aportada por cada prueba es diferente y su utilidad va a depender de la situación clínica. Así, en pacientes con sospecha clínica de PC y hallazgos por imagen no concluyentes, solo el test de secretina-CCK o ceruleína es lo suficientemente sensible para apoyar el diagnóstico. En el extremo contrario, el diagnóstico de IPE, la indicación de TSE y su posterior control, requieren de una prueba capaz de determinar maldigestión grasa y por tanto, con una baja sensibilidad para la detección de hipofunción leve o moderada. En la Tabla 4 se recogen las pruebas de función pancreática con aplicabilidad clínica.

- *Pruebas directas de función.* Se basan en la cuantificación de la secreción pancreática de Ez y bicarbonato en muestras de jugo duodenal obtenidas mediante intubación duodenal durante la estimulación submáxima del páncreas con secretina y/o CCK o ceruleína. El *test clásico de secretina-CCK* es la prueba de función más eficaz para el diagnóstico de la PC, con cifras de sensibilidad y especificidad que alcanzan el 95%. No obstante, esta prueba tiene como inconveniente su invasividad (requiere la colocación de una sonda nasoduodenal), complejidad, elevado coste y falta de estandarización, que hacen que se realice solo en determinados centros de referencia que dispongan de unidades especializadas en enfermedades del páncreas. Una de sus principales limitaciones es la rápida inactivación de las Ez pancreáticas en jugo duodenal, lo cual se intenta limitar parcialmente mediante el enfriamiento inmediato de las muestras obtenidas y mediante la adición de antiproteasas. El test de secretina-CCK permite la clasificación del grado de hipofunción exocrina en leve, moderada y grave, según el porcentaje de reducción de la secreción pancreática. *La prueba endoscópica de función pancreática* obtiene el jugo pancreático mediante aspiración del contenido duodenal tras estimulación con secretina o CCK, durante la realización de una endoscopia digestiva alta o una ecoendoscopia (USE), con la que además podemos realizar simultáneamente una evaluación morfológica y funcional del páncreas. Su objetivo es evitar los inconvenientes de la intubación nasoduodenal, la duración y la limitada aplicabilidad clínica del test de secretina-CCK. No obstante, esta prueba es al menos tan invasiva como la prueba clásica de intubación, ya que requiere mantener el endoscopio en segunda porción duodenal durante 60 min. Además, no cuantifica flujo de secreción pancreática (secreción por unidad de tiempo) sino concentración de Ez o bicarbonato, que es un parámetro menos sensible en

el diagnóstico de PC. Por ello, su uso no se recomienda actualmente en la práctica clínica.

- *Pruebas indirectas de función en heces.* En heces podemos determinar la actividad de las Ez quimotripsina fecal y/o elastasa fecal. Estos métodos tienen la ventaja de que son baratos, no necesitan sustratos y son fáciles de hacer, pero en contraposición, aportan una baja sensibilidad para el diagnóstico de la hipofunción leve-moderada. La *quimotripsina* se secreta como quimotripsinógeno y es activado por la tripsina. Es una Ez proteolítica que rompe enlaces peptídicos. La eficacia de la determinación de la quimotripsina fecal se ve limitada por la inactivación variable que sufre durante su tránsito intestinal, por lo que los valores en heces no son equivalentes a los de la secreción pancreática. Además, la dilución de la Ez por la diarrea de cualquier etiología puede modificar su cuantificación, precisa la interrupción del TSE para su determinación y detecta solo la IPE avanzada. Por todo ello, es necesario establecer un punto de corte bajo para mantener la especificidad a expensas de disminuir la sensibilidad. En general se considera normal una actividad fecal superior a 3 U/g, aunque unos valores entre 3 y 6 U/g deben considerarse dudosos. La probabilidad de falsos negativos es alta (cercana al 30-40%) en función del grado de disfunción pancreática. Por otra parte, la probabilidad de falsos positivos es posible en caso de diarrea acuosa por efecto dilucional. En la actualidad se suele usar casi exclusivamente para valorar la adherencia del paciente al TSE. La *elastasa fecal* es una Ez proteolítica que además transporta el colesterol y sus metabolitos a lo largo del intestino. Se caracteriza por su alta estabilidad en la luz intestinal y su alta correlación con la prueba de secretina-erulénina. En las heces no se mide su actividad sino la concentración de la Ez mediante una técnica de ELISA, por lo que no se presentan problemas derivados de una potencial inactivación. Una gran ventaja es que mide la elastasa específica humana, sin interferencias con los preparados exógenos y por ello no requiere la suspensión del tratamiento previo a su realización. Se establece como valor normal las concentraciones superiores a 200 mcg/g en heces. Esta prueba por su alta eficacia y no invasividad es utilizada en muchos centros en el cribado de la IPE. *Coefficiente de absorción grasa (%CFA).* Es el método considerado como patrón oro en el diagnóstico de la esteatorrea. Requiere de la cuantificación exacta de la ingesta de grasa durante los días que dura el test para establecer la relación entre la grasa excretada e ingerida. Este coeficiente es normal por encima del 92.5% para una dieta de 100

- g de grasa/día. A pesar de ser la prueba de referencia para el diagnóstico de esteatorrea tiene importantes inconvenientes; requiere la realización de una dieta estricta con 100 g de grasa/día durante 5 días, así como la recogida de las heces generadas durante los últimos tres días de la dieta para ser homogeneizadas y procesadas en el laboratorio por el personal sanitario.
- *Pruebas indirectas de función. Test de aliento.* Como alternativa a la cuantificación de grasa fecal se ha desarrollado el test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con carbono¹³ (13C-MTG). Esta prueba detecta de forma indirecta maldigestión grasa y por tanto IPE en pacientes con enfermedad pancreática conocida. El sustrato (13C-MTG) se administra por vía oral junto a una comida de prueba y tras hidrólisis duodenal por la acción de la lipasa pancreática, los metabolitos marcados se absorben y son metabolizados en el hígado. Como consecuencia de ese metabolismo hepático se libera 13CO₂, que es eliminado en el aire espirado. El 13CO₂ recuperado en el aire espirado durante las seis horas del test se cuantifica mediante espectrometría de masas. El resultado de la prueba se expresa en porcentaje de 13CO₂ recuperado en aire espirado, que es proporcional a la cantidad de grasa digerida. Así, una recuperación global de 13C menor del 29% es diagnóstica de maldigestión grasa. Esta prueba indirecta nos permite estimar la función exocrina pancreática de un modo no invasivo y eficaz, y es útil en la optimización de su tratamiento. Sin embargo, es una prueba costosa en tiempo y poco disponible.
 - *Colangio-pancreato-resonancia magnética nuclear (CPRM) con gadolinio y secretina.* Constituye una técnica de imagen útil para el estudio de diversas enfermedades del páncreas y/o de variantes anatómicas, ya que evalúa el parénquima pancreático, estudia el sistema ductal y estima semicuantitativamente la secreción pancreática exocrina a través del estudio dinámico de la repleción duodenal.

2.5. Tratamiento

El objetivo terapéutico principal en la IPE es conseguir la normalización del proceso de digestión mediante la administración de Ez pancreáticas y así prevenir la pérdida ponderal y las complicaciones asociadas a la maldigestión, mejorar el estado nutricional y asegurar el crecimiento y desarrollo normal de los niños. Para ello debemos hacer unas recomendaciones dietéticas y administrar Ez pancreáticas exógenas.

- *Dieta*. El tratamiento dietético debe ser individualizado en cada paciente, tratando de introducir una dieta rica y variada que incluya todos los nutrientes y ajustándola en función de la tolerancia a la misma. Se recomienda hacer comidas frecuentes, poco copiosas y no ricas en fibra. No debe llevarse a cabo restricción de grasa en la dieta por dos motivos; por un lado se incrementa el grado de desnutrición al ingerir una cantidad insuficiente de vitaminas liposolubles y por otro la semivida de la lipasa se ve reforzada por la presencia de su sustrato grasa. No obstante, hay dos circunstancias que obligan a eliminar la grasa de la dieta: cuando la ingesta de grasa induce dolor y/o cuando el paciente presenta una esteatorrea refractaria a tratamiento. En estos casos será necesaria la administración de TGC de cadena media (MCT), los cuales pueden ser absorbidos directamente por la mucosa intestinal sin necesidad de ser hidrolizados.
- *Tratamiento sustitutivo con Ez pancreáticas (TSE)*. Constituyen el pilar fundamental del tratamiento de la IPE, ya que trata de normalizar el proceso de digestión de nutrientes. En la actualidad contamos con ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego que demuestran que el TSE se asocia a un aumento significativo del coeficiente de absorción de grasa de la dieta, en pacientes diagnosticados de PC o de fibrosis quística e IPE. Para optimizar el tratamiento debemos administrar durante las comidas la dosis de lipasa que consiga niveles similares a la respuesta fisiológica.
- *Indicaciones del TSE*. Es imperativo empezar con TSE ante cualquier forma documentada de IPE para evitar la malnutrición. En la actualidad se impone el tratamiento de cualquier paciente con IPE y maldigestión grasa, con independencia del grado de esteatorrea y de la presencia o no de síntomas añadidos. Así, la administración de TSE en pacientes con escasos síntomas, esteatorrea de menos de 15 g de grasa/día en heces con datos analíticos indirectos sugestivos de malnutrición (bajos niveles de prealbúmina, proteína ligadora del retinol, ferritina y vitaminas liposolubles) mejora dichos parámetros y justifica la precocidad del tratamiento, pese a desconocer con exactitud la relevancia de este estado de malnutrición subclínica. Las indicaciones del TSE se recogen en la Tabla 5.
- *Preparados de Ez Pancreáticas*. El preparado enzimático ideal para el tratamiento de la IPE debe cumplir las siguientes funciones: a) favorecer una adecuada coordinación entre el paso del alimento y las Ez pancreáticas exógenas. b) proteger la lipasa del pH gástrico, ya que se inactiva a un pH inferior a 4. c) asegurar una biodisponibilidad que permita la digestión de los

alimentos. Los preparados actuales de Ez pancreáticas se presentan en forma de microesferas gastrorresistentes (1-2 mm de diámetro) y en minimicroesferas (0.7-1.6 mm). Una vez que las microesferas son liberadas de la cápsula se mezclan de forma homogénea con el alimento en la luz del tubo digestivo. Estas microesferas presentan una cubierta gastrorresistente que provoca que solo se liberen a un pH mayor a 5.5, lo que previene la inactivación de las Ez (fundamentalmente la lipasa) a nivel gástrico. Además es posible abrir la cápsula y administrarla con líquido en niños, pacientes con trastornos de deglución o portadores de una sonda nasogástrica (SNG), siempre que este tenga un pH menor a 5.5 que evite una liberación demasiado precoz de las Ez. Teniendo en cuenta que las Ez exógenas deben ejercer su acción sobre la comida ingerida y que el vaciado gástrico de las Ez debe producirse en paralelo con el de los nutrientes para optimizar la digestión y la absorción, se acepta de forma generalizada que el TSE se administre en partes a lo largo de la comida o justo después. De esta forma se imita y garantiza la secreción enzimática postprandial generada en condiciones fisiológicas.

- *Evaluación de la eficacia del tratamiento.* La evaluación de la eficacia del TSE debe realizarse a medio plazo, ya que sus beneficios no suelen objetivarse precozmente. La determinación de diversos parámetros nutricionales específicos, como el índice de masa corporal (IMC) o el recuento de linfocitos, colesterol, prealbúmina, proteína ligadora del retinol y vitaminas liposolubles, resulta la forma más fácil y asequible de evaluar la respuesta, si bien son también de utilidad el test de aliento con ^{13}C -MTG o la cuantificación de grasa en heces. A pesar de las modernas preparaciones enzimáticas, casi el 50% de los pacientes con PC e IPE no normaliza la digestión grasa con la dosis estándar establecida. Esto puede deberse a una mala adherencia del paciente al tratamiento, a que la dosis de Ez sea insuficiente, al pH ácido intestinal, a SCBI, enfermedad celiaca o giardiasis. Es importante educar al paciente en la importancia de la terapia y en el régimen de administración de las Ez pancreáticas. Hay que recordar que la secreción pancreática de bicarbonato es anormalmente baja en los pacientes con IPE y que un pH por debajo de 4 en el duodeno inactiva la lipasa pancreática endógena y exógena sin recubrimiento y precipita las sales biliares. Además, las Ez pancreáticas con recubrimiento entérico requieren un pH mayor de 5 para poder ser liberadas, lo cual puede ocurrir en los segmentos distales del intestino delgado, con la consiguiente reducción de la eficacia de la terapia.

Para mejorar el resultado, debemos verificar que el paciente realiza adecuadamente el tratamiento y administrar una dosis flexible de Ez lo suficientemente elevada como para normalizar el perfil nutricional. La dosis mínima de lipasa por comida es de 40.000–50.000 Eur Ph U, y 20.000–25.000 Eur. Ph.U en cada aperitivo. Si a pesar de cumplir estas medidas la respuesta es insuficiente, se puede probar la adición de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para abolir la secreción gástrica de ácido y asegurar que el pH duodenal sea elevado para que la lipasa no se inactive. Si la adición de un IBP no normaliza la digestión grasa, el siguiente paso antes de subir la dosis de Ez sería descartar la presencia de un SCBI y/o una enteropatía.

3. NUTRICIÓN EN LA PANCREATITIS AGUDA

3.1. Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo originado en el páncreas exocrino que afecta en grado variable a estructuras adyacentes y a otros sistemas del organismo. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años, convirtiéndose en la principal causa de ingreso hospitalario en los servicios de Gastroenterología.

La PA es edematosa en más del 80% de las ocasiones y necrotizante en el resto. La mayor parte de los pacientes que sufren una PA edematosa o intersticial se recuperan por completo tras una media de 4 días de ingreso hospitalario, al tratarse de episodios leves que evolucionan hacia la recuperación completa de la función y morfología pancreática. Un 20% de las PA asocian necrosis, siendo en este caso la probabilidad de fracaso orgánico (FO) casi del 40% y el riesgo global de muerte del 15%.

La PA está considerada como una enfermedad compleja y multifactorial, causada por la interacción de uno o más FR y de susceptibilidad individual o genéticos, que al actuar conjuntamente facilitan el desarrollo de la enfermedad. La etiología de la PA es diversa, si bien en la mayoría de las series la litiasis biliar y el alcohol aglutinan el 80% de los casos.

Para el diagnóstico de una PA se necesitan dos de las siguientes condiciones: dolor abdominal típico, elevación de Ez pancreáticas y/o hallazgos característicos de PA en pruebas de imagen.

La PA debe considerarse como una enfermedad dinámica cuya gravedad puede variar a lo largo del curso clínico de la enfermedad y viene marcada por la repercusión sistémica o FO que ocasiona, sobre todo si es persistente (FOP), así como por las complicaciones locales que se pueden desarrollar, especialmente si se infectan (Tabla 6).

Desde una perspectiva nutricional el paciente con PA debe ser considerado como un paciente de moderado alto riesgo nutricional fundamentalmente por la naturaleza catabólica del proceso como por el impacto sobre el estado nutricional en su evolución clínica.

3.2. Nutrición en la Pancreatitis aguda leve

Hasta hace más de una década el soporte nutricional en la PA leve se sustentaba en el reposo pancreático y en el concepto de «nada por boca» para evitar la estimulación precoz del páncreas y el correspondiente daño tisular. El ayuno se recomendaba hasta la resolución del dolor y en algunas guías tras la normalización de las Ez pancreáticas o la resolución del proceso inflamatorio en pruebas de imagen. En la actualidad se ha abandonado esta práctica y la alimentación oral en la PA leve se reinicia precozmente (<48 h) en cuanto hay ruidos intestinales, sin esperar a la resolución completa del dolor y/o de los parámetros bioquímicos.⁷ La reintroducción precoz de la dieta oral (<48h) en comparación con la reintroducción retardada no incrementa la sintomatología ni las complicaciones y reduce la estancia hospitalaria. En la práctica clínica se suele iniciar tolerancia con dieta líquida mediante infusiones o caldos desgrasados (sin incluir la leche), seguida de una «dieta de inicio» que sólo aporta carbohidratos cocinados y si la tolerancia es buena se pasa a una dieta de «progresión pancreática» caracterizada por una consistencia preferentemente blanda, muy baja en grasas y sin alimentos flatulentos.⁷

3.3. Nutrición en la Pancreatitis aguda moderada/grave

Los pacientes con PA moderada/grave presentan un elevado riesgo nutricional por lo que deben ser valorados nutricionalmente tan pronto lo permita la situación clínica. Esta valoración debe llevarse a cabo en dos fases: inicialmente hay que identificar a los pacientes en riesgo mediante un método de

cribado para en un segundo tiempo llevar a cabo una valoración completa del estado nutricional.

Los requerimientos nutricionales de estos pacientes están establecidos en las guías de práctica clínica para esta patología. La propuesta basada en las anteriores sería la de aportar 25-30 kcal/kg/día, entre 1,2-1,5 g proteínas/kg/día. En relación a los requerimientos hídricos, el objetivo sería aportar 25-30 ml/kg/día una vez pasada la fase aguda de la enfermedad.

El tratamiento médico nutricional debería considerarse en aquellos pacientes que con independencia de la severidad de la PA no toleran la alimentación oral y se prevea la necesidad de mantener dieta absoluta durante más de 5-7 días. Incluye todas las modalidades terapéuticas que se emplean en el tratamiento de la desnutrición y/o en la prevención de su desarrollo: los suplementos nutricionales orales, los módulos, la nutrición enteral (NTE) y la nutrición parenteral (NTP).

En la PA moderada-grave se recomienda iniciar tratamiento nutricional precoz, ya que esta enfermedad se caracteriza por la instauración de un estado hipercatabólico que deteriora rápidamente el estado nutricional del paciente. En la mayoría de los casos el ayuno produce una alteración de la permeabilidad intestinal que conduce a translocación bacteriana y a infección de la necrosis, siendo clave por tanto en estos pacientes la preservación de la integridad de la barrera mucosa intestinal. Las principales guías de práctica clínica recomiendan la NTE sobre la NTP, así como el inicio precoz de la misma, ya que no incrementa la sintomatología ni los efectos adversos y reduce la estancia hospitalaria.⁷ La NTE es segura y puede incluso indicarse si hay buena tolerancia en presencia de complicaciones locales. En pacientes con PA moderadamente grave/grave, la NTE ha demostrado frente a la NTP, disminuir la tasa de infecciones sistémicas, el FOP, las necesidades de intervención quirúrgica, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Además, la recuperación de la enfermedad con NTE es más rápida, permitiendo la tolerancia oral en un menor plazo de tiempo y con un menor coste global. La NTE precoz va a conseguir que el íleo intestinal se resuelva más rápidamente y lo que es más importante, va a prevenir el daño de la mucosa y la translocación bacteriana. Por tanto, habría que iniciar NTE precoz (primeras 48 horas) en la PA moderada-grave porque mejoraría el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento ofrecen dudas sobre el momento óptimo de inicio de la NTE o incluso si realmente es necesaria al no ofrecer

un claro beneficio frente a la dieta oral. Así, algunas guías recomiendan NTE en pacientes con PA y predicción de gravedad, si tras 72 horas no han tolerado dieta oral. La vía de administración de la NTE continúa siendo un asunto de debate. La infusión en yeyuno (distalmente al ángulo de Treitz) se justifica en la idea de preservar el reposo pancreático. Sin embargo, no parece haber diferencias con la infusión a nivel gástrico, siendo necesarios más estudios para definir la mejor vía de administración. En la mayoría de centros se comienza infundiendo en estómago mediante SNG y sólo en caso de intolerancia se cambia a yeyuno. La sonda nasoyeyunal puede ser de doble luz si se precisa aspiración gástrica y debe colocarse mediante endoscopia. No existe un consenso claro sobre el tipo de fórmula a emplear, así hay guías que recomiendan la utilización de fórmulas peptídicas para mejorar la tolerancia, otras que recomiendan las fórmulas poliméricas (aunque con grado de evidencia muy bajo) y otras que afirman que no existen diferencias significativas en términos de eficacia y seguridad. No se recomienda la utilización de fórmulas con inmunonutrientes (Arginina, Omega3, nucleótidos, antioxidantes) ni probióticos. Se recomienda infundir la NTE en ritmo continuo, empezando a bajo flujo 10-20ml/h y aumentándolo de forma progresiva según tolerancia. La NTP se indicará en aquellos casos en los que la NTE esté contraindicada, no se tolere o no permita cubrir requerimientos.

3.4. Nutrición en el seguimiento de la pancreatitis aguda

La prevalencia real de IPE tras PA se desconoce. En general sabemos que la probabilidad de desarrollarla es directamente proporcional al grado de necrosis, en especial cuando afecta a la cabeza de páncreas y/o es extensa (>50%) y que el trastorno de abuso a alcohol, la disrupción ductal o la necrosectomía quirúrgica, pueden incrementar este riesgo. Sin embargo, un estudio reciente demuestra que la IPE puede desarrollarse con independencia de la severidad o etiología de la PA. Por consiguiente, habría que hacer un test de función pancreática en todo paciente tras PA para descartar IPE. En la actualidad se recomienda iniciar TSE empíricamente cuando la necrosis pancreática es mayor del 50% (en especial cuando afecta a la cabeza) y/o cuando la elastasa fecal está por debajo de 100 µg/g. La función pancreática puede recuperarse parcialmente con el paso del tiempo, pero dos tercios de los pacientes con PA necro-

tizante alcohólica y un tercio de aquellos con PA necrotizante de etiología biliar, mantienen una IPE a largo plazo.

4. NUTRICIÓN EN LA PANCREATITIS CRÓNICA

4.1. Introducción

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad infradiagnosticada con un importante impacto clínico, social y económico. La prevalencia e incidencia es muy desigual entre las distintas Comunidades Autónomas españolas y se estima en 50 casos por cada 100.000 habitantes y 5 casos/año/100.000 habitantes, respectivamente. Los pacientes con PC asocian una mayor morbimortalidad que la población general a igualdad de sexo y edad, en especial cuando desarrollan IPE, usan más el sistema nacional de salud y se dan más veces de baja que la población sana.

En la definición más actual o mecanística de la enfermedad, la PC se describe como un síndrome fibroinflamatorio patológico del páncreas que acontece en sujetos con FR (genéticos, ambientales u otros) que desarrollan respuestas patológicas persistentes a un daño parenquimatoso o estrés. La teoría patogénica más aceptada en la PC es el modelo SAPE de inflamación, donde una PA se considera como evento centinela o iniciador del proceso patogénico, al activar el sistema inmune pancreático en individuos con factores de susceptibilidad. La enfermedad suele iniciarse (con independencia de la etiología) con típicos episodios de PA recurrente. La eliminación de la causa lograría la curación de la enfermedad en la fase de latencia reversible, pero cuando la enfermedad progresa va a evolucionar inexorablemente hacia la disfunción pancreática y las complicaciones (Figura 1).

En la actualidad se acepta que la PC resulta de la interacción de múltiples FR (Tabla 7). Así por ejemplo, a pesar de que la dosis pancreatotóxica de alcohol se ha fijado en 80 g/día durante al menos 7 años en hombres, solo un 10% de los bebedores excesivos desarrollan una PC e incluso ingestas menores de alcohol pueden desarrollar daño pancreático en pacientes susceptibles. En este sentido, los genes CFTR and SPINK-1 pueden actuar como genes modificadores capaces de inducir PC en presencia de FR como el alcohol.

4.2. Malnutrición en la PC

La malnutrición se define como un proceso subagudo o crónico donde se combinan distintos grados de sobre o infranutrición con un patrón inflamatorio que genera cambios en la composición corporal y en la funcionalidad. La desnutrición relacionada con la enfermedad crónica o caquexia está mediada por citocinas y se caracteriza por la puesta en marcha de una respuesta catabólica: la inflamación crónica estimula la liberación de catecolaminas y estas generan resistencia a la insulina. El diagnóstico de malnutrición exige al menos la presencia de dos de los siguientes criterios: ingesta energética insuficiente, pérdida de peso, pérdida de la masa muscular, pérdida de grasa subcutánea, edemas, disminución del estado funcional.

El riesgo de malnutrición en la PC es elevado al coexistir múltiples FR para su desarrollo: aporte calórico insuficiente (por alcoholismo, dolor abdominal o miedo a comer), maldigestión, hábitos tóxicos (abuso de alcohol y tabaquismo) y diabetes mellitus. Hay que tener en cuenta que la severidad de la enfermedad es otro factor que contribuye a la malnutrición, ya que el componente inflamatorio incrementa la actividad metabólica basal entre un 30 y un 50% provocando un balance negativo de energía.

La malnutrición en la PC tiene un gran impacto pronóstico en el paciente y por ello requiere de un seguimiento estrecho. Las consecuencias globales son deterioro de la calidad de vida, mayor morbimortalidad y eventos cardiovasculares, dolor persistente y mayor número de hospitalizaciones, así como mayor riesgo de fracturas y de infección. Entre las consecuencias clínicas de la malnutrición encontramos, los déficits de micronutrientes, la pérdida ponderal y de la masa magra (sarcopenia), la restricción dietética para evitar la esteatorrea y otros síntomas digestivos, la disminución de la ceruloplasmina que eleva el cobre libre en sangre incrementando el estrés oxidativo, la mala absorción de B12 y la disminución de los niveles de carotenoides y licopenos que incrementan el estrés oxidativo y predisponen al paciente al desarrollo de síndrome metabólico. El estrés oxidativo fruto del estrés metabólico eleva las catecolaminas que a su vez incrementan los niveles de insulina por insulinoresistencia. A tenor de todos estos datos, el diagnóstico precoz de la malnutrición es fundamental para mejorar el estado nutricional, la función física y mantener una dieta adecuada.

4.3. Valoración nutricional: abordaje multidisciplinar

La valoración nutricional del paciente con PC debería permitirnos detectar malnutrición, sarcopenia y déficits nutricionales, además de FR y síntomas que predispongan a la malnutrición. Por consiguiente, se necesita de un abordaje multidisciplinar (Figura 2) que englobe cambios en la dieta y estilo de vida, una valoración clínica y bioquímica, la evaluación de la composición corporal y funcional y el estudio de la función pancreática exocrina, endocrina y de la masa ósea. En la consulta evaluamos de una forma práctica el estado nutricional mediante las siguientes preguntas: 1) ha perdido más de 5 kg en los últimos tres meses, 2) ha disminuido la ingesta últimamente 3) ha disminuido la actividad física habitual. Y podemos medir la funcionalidad fácilmente mediante la fuerza de prensión de la mano o mediante la escala funcional ECOG de la OMS.

- *Estilo de vida.* La etiología de la PC incide directamente en la historia natural de la enfermedad, en su curso clínico y desarrollo de complicaciones. Por tanto, la detección de FR es clave para implementar factores correctores que incidan en la historia natural de la enfermedad. Los principales cambios en el estilo de vida del paciente son el abandono de los tóxicos (alcohol y tabaco). Sabemos que el tabaco es un factor independiente dosis-dependiente en el desarrollo de PA y PC. El daño pancreático inducido por el tabaco se potencia con el consumo concomitante de alcohol. El tabaco incrementa el riesgo de recurrencias y acelera la progresión (cambios morfológicos y funcionales) de la PC establecida. Evidencias indirectas sugieren que el cese del tabaco evita la progresión de la enfermedad. Por tanto, dejar de fumar es una estrategia ideal en prevención primaria para que los pacientes con FR no desarrollen la enfermedad y en secundaria-terciaria, para frenar la progresión, aliviar el dolor y evitar complicaciones.
- *Dieta.* La dieta en el paciente con PC debe ser saludable y debe estar bien balanceada. En caso de maldigestión no debe ser restrictiva ni rica en fibra⁷.
- *Parámetros antropométricos y de la composición corporal.* El peso por sí solo no sirve para evaluar el estado nutricional en la PC ya que se ha visto que el 26% de los pacientes tienen bajo peso y un 50% sobrepeso, pero todos ellos presentan una disminución significativa de la masa magra y de la funcionalidad en relación a un grupo control. También se ha visto que el IMC no permite detectar sarcopenia, ya que el 74% de los pacientes con PC y disminución de la masa magra tiene un IMC mayor de 18.5. La antropo-

metría evalúa el tamaño corporal y la proporción entre talla y peso. Igualmente, permite estimar de forma indirecta los distintos compartimentos corporales (agua, masa magra y masa grasa).

- *Valoración clínica.* El dolor incide muy negativamente sobre el estado nutricional del paciente; localizado en hemiabdomen superior y de intensidad variable, suele ser el primer motivo de consulta. El origen del dolor es diverso, ya que puede ser pancreático, secundario a una complicación relacionada con la enfermedad o a intervención, o deberse a otra enfermedad como la úlcera péptica. Clásicamente se ha descrito como un síntoma que en la fase inicial de la enfermedad es intermitente, se hace continuo e invalidante en la fase tardía y finalmente desaparece en el 50-80% de los pacientes en la fase avanzada, cuando la reserva funcional del páncreas se ha agotado. Sin embargo, la realidad es que la historia natural del dolor en la PC es muy variada y difícil de predecir. La causa más importante del dolor pancreático es la hipertensión intraductal generada por estenosis y/o cálculos que obstruyen el sistema ductal y provocan dolor durante la secreción pancreática. La pérdida de la distensibilidad del páncreas origina un síndrome compartimental, ya que la obstrucción de la secreción pancreática incrementa la presión intraductal y también la intersticial, provocando una reducción de la perfusión pancreática. El segundo mecanismo responsable del dolor pancreático es la neuritis.

El tratamiento del dolor en la PC de ducto pequeño es médico. En primer lugar hay que promover cambios en el estilo de vida de los pacientes; es fundamental abandonar el hábito enólico (el alcohol es un secretagogo y conduce a la formación de cálculos intraductales y/o estenosis) y tabáquico (el tabaco reduce la secreción del bicarbonato y produce calcificaciones) así como evitar transgresiones dietéticas (sobre todo grasas). Aunque el papel de los antioxidantes en la PC permanece sin aclarar y requiere una mayor investigación, se ha demostrado que un preparado con selenio, ácido ascórbico, beta caroteno, alfatocoferol y metionina, al ser administrado en pacientes con PC logra un incremento significativo del número de días libres de dolor al mes y una reducción significativa aunque pequeña en la escala visual analógica del dolor, con una tasa de efectos adversos del 16% (en su mayoría leves). La secreción pancreática está muy implicada en la etiopatogenia del dolor pancreático: en teoría, el TSE podría ejercer un efecto inhibitorio sobre la secreción pancreática que reduciría o incluso haría desaparecer el dolor. En la práctica clínica, hay pacientes que claramente responden a esta medida. Sin embargo, es im-

portante que tengamos en cuenta que los preparados enzimáticos comercializados en la actualidad no alcanzan una concentración de tripsina/quimotripsina duodenal lo suficientemente alta (1 mg/ml) como para inhibir el efecto estimulador de la CCK sobre la secreción enzimática del páncreas.

El dolor neuropático suele ser episódico y muy variado y debe ser tratado antes de que el estímulo nociceptivo continuo sobre el asta dorsal de la médula provoque una sensibilización central con alodinia e hiperalgesia de muy difícil control (alivio en el 40-60%). Para evitar esta complicación debemos usar precozmente pregabalina. Si este tratamiento no es eficaz hay que remitir al paciente a la unidad del dolor e instaurar medidas terapéuticas que eviten la administración crónica de morfínicos y el desarrollo de una disfunción intestinal por opioides (DIO). La DIO se caracteriza por la disminución de la motilidad y la secreción digestiva, con reducción del vaciamiento gástrico, retortijones, hinchazón, dificultad en el tránsito intestinal y endurecimiento excesivo de las heces, siendo el estreñimiento el síntoma más frecuente. El desarrollo de una DIO reduce considerablemente la calidad de vida del paciente y dificulta una adecuada alimentación.

El dolor en la PC de ducto grande puede ser extremadamente difícil de tratar, siendo la indicación más frecuente de Cirugía o de intervencionismo endoscópico. Se llevará a cabo tratamiento endoscópico si se demuestran cálculos y/o estenosis dominantes en el conducto pancreático principal (CPP) que justifiquen el dolor. En estos casos, la Cirugía es superior al tratamiento endoscópico en el alivio a corto y medio plazo del dolor, pero su indicación y momento deben ser debatidos en un comité multidisciplinar.

— *Valoración bioquímica.* En los pacientes con PC debe realizarse cribado bioquímico cada 12 meses, y en caso de enfermedad severa o malabsorción cada 6 meses. Para evaluar la proteína visceral se utilizan las proteínas de transporte sintetizadas por el hígado, albúmina, prealbúmina y proteína ligadora del retinol. Estas se usan para evaluar tanto el deterioro del estado nutricional como su recuperación. Sabemos que los pacientes con PC pueden desarrollar déficits nutricionales en micronutrientes implicados en procesos bioquímicos y metabólicos que se ven afectados antes incluso de provocar signos físicos aparentes de malnutrición, como las vitaminas liposolubles, vitaminas del complejo B (tiamina, fólico y cianocobalamina) o minerales (calcio, selenio, magnesio, zinc). El cribado rutinario también debe incluir estos micronutrientes para su detección y aporte exógeno precoz.

- *IPE*. La función exocrina se altera de forma progresiva a medida que avanza la enfermedad, siendo la PC la causa más frecuente de IPE. Esta pérdida gradual de tejido exocrino se asocia a la transdiferenciación de las células acinares en células ductales y/o a la pérdida de tejido exocrino y su sustitución por fibrosis. Sin embargo, como ya hemos visto con anterioridad la gran reserva funcional del páncreas exocrino hace que la digestión se altere cuando se ha perdido el 90% de la secreción de Ez. La IPE suele debutar a los 15 años del inicio de los síntomas tanto en la PC de etiología enólica como en la PC idiopática senil (PCIS), mientras que requiere de unos 25 años para desarrollarse en la PC idiopática de inicio precoz (PCIP).

La IPE es un FR independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con PC. Los síntomas clásicos que nos alertan de una posible IPE son la pérdida de peso y la esteatorrea. Sin embargo, estos no son parámetros útiles en la práctica clínica ya que son signos indicativos de enfermedad muy avanzada y la esteatorrea en concreto es un signo como ya hemos visto relativamente infrecuente.

En la actualidad no contamos con una prueba de función pancreática ideal «sencilla, económica, precisa, sensible y específica» para el diagnóstico de IPE en la PC. Los test directos de función pancreática son el patrón oro para evaluar la secreción pancreática, pero no están disponibles y además otros factores como el tabaco, el glucagón y los anticolinérgicos pueden reducir la secreción de bicarbonato. La elastasa fecal solo informa de la secreción pancreática y no de la digestión; en general, cuanto más bajo es el valor, menor va a ser la función residual pancreática, mientras que valores altos ($> 500 \mu\text{g/g}$ heces) la excluyen. En el estudio de Bennini et al, solo se halló esteatorrea en pacientes con PC con elastasa fecal menor de $15 \mu\text{g/g}$ heces. Por tanto, cuando la elastasa fecal muestra valores intermedios ($15\text{--}200 \mu\text{g/g}$ heces) tenemos que usar otros parámetros para estimar la probabilidad de IPE en la PC: marcadores bioquímicos de nutrición y signos ecográficos de PC. En este sentido se ha demostrado una asociación directa entre el número de parámetros nutricionales alterados y la probabilidad de IPE. La demostración de un magnesio menor de 2.05 mg/dL o un descenso de la hemoglobina, albúmina, prealbúmina, proteína ligadora del retinol, transferrina, vitaminas liposolubles, zinc y/o selenio, por debajo de los niveles normales, predice la probabilidad de IPE en pacientes con PC y proporciona una guía para la administración de TSE; así, cuando hay 3 de estos parámetros alterados la probabilidad de IPE es del