

Pancreatitis Autoinmune

Autoimmune Pancreatitis

Karolina González Houdelath¹ ✉, Natalia Salazar Campos², Luis Daniel Espinosa Sánchez³, Iris Brenes Cubero⁴, William Piedra Carvajal⁵.

Filiación:

¹ Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

² Área de Salud Coronado, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

³ Hospital San Rafael de Alajuela, Caja Costarricense de Seguro Social, Alajuela, Costa Rica.

⁴ Medicina Empresarial, Heredia, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

⁵ Servicio de Gastroenterología, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

Correspondencia: ✉ Karolina González Houdelath. Correo electrónico: kgh_cr@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno

Conflictos de Interés:

Ninguno

Forma de citar: González Houdelath K, Salazar Campos N, Espinosa Sánchez D, Brenes Cubero I, Piedra Carvajal W. Pancreatitis autoinmune. Rev Ter. 2020;14(2): 86-97

Abreviaturas: AC, anhidrasa carbónica II; ALTC-4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; ANA, anticuerpos antinúcleo; CKNA-3, canal de potasio inducido por voltaje 3; FNTa, factor de necrosis tumoral α ; IgG4, inmunoglobulina G tipo 4; ITSP, inhibidor de la tripsina secretora pancreática; LF, lactoferrina; PAI, pancreatitis autoinmune; PELP, pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica; R α Fc3: receptor Fc tipo 3, RTFQ: regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Fecha de recepción: 12 de junio del 2020.

Fecha de aceptación: 30 de junio del 2020.

Resumen

Introducción: La pancreatitis autoinmune (PAI), es una enfermedad crónica inflamatoria, de etiología incierta, que se presenta principalmente en adultos entre los 50 y 70 años de edad. Se caracteriza por presentar ictericia obstructiva e hipergammaglobulinemia (IgG4). El diagnóstico se sospecha ante hallazgos clínicos característicos y se confirma mediante criterios de imagen y serologías específicas. Se puede clasificar en dos subtipos, PAI tipo 1 y tipo 2, según el patrón histológico y presentación clínica asociada. El tratamiento se basa en uso de esteroides, y comprende dos etapas, la inducción de la remisión y el mantenimiento, presenta buen pronóstico si responde al tratamiento. **Objetivo:** Describir la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la PAI, una patología poco frecuente en la práctica clínica. **Metodología:** Estudio descriptivo cualitativo de revisión bibliográfica de artículos obtenidos de las bases de datos de ScienceDirect, Elsevier y Google Scholar, bajo la búsqueda con las palabras clave "PAI" e "hipergammaglobulinemia", se seleccionan un total de 21 artículos, todos publicados en los últimos cinco años, incluyendo principalmente los artículos que engloban la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la PAI. Se excluyen aquellos artículos publicados antes del año 2015, además de aquellos que se centran en la biología molecular de la patología o los referentes a la presentación de la PAI en población pediátrica. **Resultados:** Del total de los artículos, según su nivel de evidencia de acuerdo a Sackett, fueron: 10 (47%) de nivel 1, 4 (20%) de nivel 2, 5 (23%) de nivel 3 y 2 guías clínicas (10%). La PAI se ha documentado como una patología cuya incidencia ha ido en aumento, en especial debido a un incremento en su diagnóstico. Su presentación clínica es variable e inespecífica, lo cual le confiere múltiples diagnósticos diferenciales. Su fisiopatología, esta se basa fundamentalmente en mecanismos inmunológicos, especialmente en la inmunidad celular. El diagnóstico se realiza por medio de estudios de imagen y serologías, además de biopsia del tejido. **Conclusiones:** La PAI sigue siendo un reto diagnóstico, sin embargo, en la actualidad

se han introducido cada vez más modalidades de tratamiento, lo cual mejora considerablemente el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: pancreatitis, enfermedades autoinmunes, hipergammaglobulinemia, terapéutica.

Abstract

Introduction: Autoimmune pancreatitis (AIP) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, which affects mainly adults between 50 and 70 years old. It is characterized by presenting obstructive jaundice and hypergammaglobulinemia (IgG4). The diagnosis is suspected due to clinical findings and is confirmed by imaging criteria and specific serologies. It can be classified into two subtypes, type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis, according to the histological pattern and associated clinical presentation. Treatment is based on steroids, and comprises two stages, induction of remission and maintenance, it has a good prognosis if it responds to treatment.

Objective: To describe the clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis, a rare pathology in clinical practice. **Methodology:** A qualitative descriptive study of bibliographic review of articles obtained from the databases of ScienceDirect, Elsevier and Google Scholar, under the search with the keywords “autoimmune pancreatitis” and “hypergammaglobulinemia”, a total of 21 articles were selected, all published in the last five years, mainly including articles that encompass the clinical presentation, diagnosis and treatment of AIP. Articles published before 2015 are excluded, in addition to those that focus on the molecular biology of the disease or those referring to the presentation of the AIP in the pediatric population. **Results:** Of the whole articles, based on the level of evidence, they were: 10 (47%) of level 1, 4 (20%) of level 2, 5 (23%) of level 3 and 2 clinical guidelines (10%). AIP has been documented as a disease whose incidence has been increasing, especially due to an increase in its diagnosis. Its clinical presentation is variable and nonspecific, which confers multiple differential diagnoses. Its pathophysiology is fundamentally based on immunological mechanisms, especially on cellular immunity. The diagnosis is made through imaging studies and serologies, in addition to tissue biopsy. **Conclusions:** Autoimmune pancreatitis is still a diagnosis challenge, but currently, more and more treatment modalities have been introduced, which considerably improves the prognosis of these patients.

Keywords: pancreatitis, autoimmune diseases, hypergammaglobulinemia, therapeutics.

Introducción

La pancreatitis autoinmune (PAI) corresponde a una patología benigna crónica con un componente fibrótico e inflamatorio¹. Se describe inicialmente por Sarles en 1961 como una pancreatitis crónica idiopática que se caracteriza por presentar ictericia obstructiva e hipergammaglobulinemia; posteriormente, en el año 1995, Yoshida et al, introducen propiamente el término de PAI². Actualmente, se clasifica la PAI en 2 subtipos, con sus respectivas características clínicas e histológicas; corresponde a un diagnóstico de exclusión, que se

basa en las características clínicas, histológicas, serológicas, así como técnicas de imagen. Al ser una entidad que aún se encuentra en estudio, se realizan actualizaciones periódicas de los criterios de diagnóstico y manejo. Además, posee especial importancia en investigaciones recientes, por tratarse del principal diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas³.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir esta patología no tan conocida en la práctica médica diaria, su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Metodología

Para la elaboración de este artículo, se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de Science Direct, Elsevier y Google Scholar, bajo la búsqueda con las palabras clave “pancreatitis autoinmune” e “hipergammaglobulinemia”, se obtuvo un total de 32 artículos, publicados en inglés y español, de los cuales fueron seleccionados 21 artículos, posterior a su lectura completa. Se incluyeron los artículos publicados en los últimos cinco años, incluyendo revisiones sistemáticas, cohortes, estudios de casos y controles, reportes de caso y metaanálisis, cuyo enfoque se basa en la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la PAI. Además, se decidió excluir aquellos que fueron publicados antes del año 2015, que se centraban en la biología molecular de la patología y los que abordan PAI en población pediátrica.

Resultados

Se incluyeron un total de 21 artículos; de acuerdo con los niveles de evidencia según Sackett, los artículos incluidos fueron: 10 (47%) de nivel 1, 4 (20%) de nivel 2 y 5 (23%) de nivel 3. Además, se incluyeron 2 guías clínicas (10%). A continuación, se exponen los resultados obtenidos en relación con la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y el pronóstico.

Epidemiología

La PAI es una entidad rara, representa un dos por ciento del total de la patología crónica del páncreas¹. Inicialmente fue reportada en Japón y posteriormente se documenta su existencia en occidente, y actualmente se considera una condición sin delimitación geográfica, con edad de presentación promedio a los 64 años, con

predominio en el sexo masculino².

En Asia y Europa se describe la PAI tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica), como una patología que afecta principalmente a adultos mayores del sexo masculino. En Europa y Estados Unidos se describe otra patología, denominada PAI tipo 2 o pancreatitis crónica centro ductal idiopática (lesiones epiteliales granulocíticas), la cual afecta a ambos sexos por igual⁴.

La PAI tipo 1, es la más prevalente a nivel mundial, y representa casi la totalidad de los casos de Japón y Korea, así como un 80% de los casos de Europa y Estados Unidos. Presenta un pico de incidencia entre los 60 y 70 años, con una relación hombre: mujer de 2:1. La PAI tipo 2 afecta a una población más joven, con un pico de incidencia entre los 50-60 años (aproximadamente una década antes que la Tipo 1), sin distinción de sexo⁴.

Múltiples ensayos internacionales resaltan la peculiaridad de la asociación regional y étnica de los hallazgos patológicos y clínicos, así como el perfil de presentación, que describe marcadas diferencias entre la PAI de tipo 1 y 2⁵.

Etiología

La fisiopatología exacta de PAI aún se desconoce, sin embargo, se ha caracterizado como una enfermedad inflamatoria y fibrosante, marcada por infiltración pancreática linfoplasmocitaria, lo que ha originado varias hipótesis, que se describen a continuación:

- Factores inmunogénicos

Se sugiere una hipótesis autoinmune debido a la adecuada respuesta de la PAI a la terapia con corticoesteroides, de igual forma, se ha observado la presencia de infiltrados pancreáticos de células inmunes que incluyen, linfocitos T CD4+, células plasmáticas productoras de IgG4 (en el Tipo 1),

y granulocitos (en el Tipo 2). Sumado a esto, se ha evidenciado la presencia de gran variedad de autoanticuerpos contra anhidrasa carbónica II (AC), lactoferrina (LF), e inhibidor de la tripsina secretora pancreática (ITSP), triptógenos PRSS1 y PRSS2, amilasa alfa 2A, y colágeno tipo IV, anticuerpos antinúcleo (ANA), anti factor reumatoide, a pesar de que ninguno de estos anticuerpos es exclusivo de PAI^{4,6,7}.

Todos los autoanticuerpos identificados en PAI están dirigidos contra de enzimas, lo que podría explicar el hecho de que los acinos pancreáticos estén más involucrados en el proceso inflamatorio que los conductos pancreáticos. A su vez, algunas de estas enzimas se expresan también en otros órganos exocrinos, lo que puede explicar la participación de otros órganos. Sin embargo, no se ha determinado si la producción de estos anticuerpos ocurre primaria o secundariamente a la inflamación, y no son completamente específicos para PAI⁷.

Se ha descrito que las concentraciones séricas de IgG4 en japoneses con PAI correlacionan significativamente con el número de alelos de genes susceptibles del receptor Fc3 (RcFc3) expresados en células B y con el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) expresado en células T CD4 + y CD8+ ^{6,8}. Además, IgG4 normalmente constituye la fracción más pequeña de IgG total en plasma (menos del 5%) y se ha observado una elevación sérica importante de ésta en algunas enfermedades autoinmunes y parasitarias. Sin embargo, se ha demostrado que los anticuerpos IgG4 no pueden activar la vía clásica del complemento y tienen unión limitada al receptor Fc-gamma, por lo que funcionalmente no puede unirse a antígenos y formar complejos inmunes, es por esto que la mayoría de los expertos no la consideran como causa de la PAI. Algunos estudios incluso sugieren

que pueden ser protectores ya que los niveles de IgG4 generalmente aumentan después de una exposición prolongada a un alérgeno particular y reducen el grado de inflamación crónica causada por el antígeno estimulante⁴.

Se ha observado que la concentración de linfocitos T reguladores disminuye significativamente, a la vez que los linfocitos T de memoria aumentan en sangre periférica, así como la presencia de infiltrados de T reguladores con regulación positiva de IL-10 en el hígado de pacientes con PAI tipo 1^{6,8}. En modelos animales, se sugiere que una etiología inmune mediada por linfocitos T, debido a que se observa beneficio del uso de agentes que aumentan la actividad y número de linfocitos T reguladores, tales como sirolimus o rapamycin^{4,6}.

- Predisposición genética

Se ha descrito la asociación de factores de susceptibilidad genética en la población japonesa, asociados al haplotipo de antígeno de clase II del complejo principal de histocompatibilidad serotipos HLA-DRB1 * 0405-DQB1 * 0401; así como un factor asociado a la recaída de la enfermedad en población la coreana, el haplotipo DQB1-57 sin ácido aspártico⁶⁻⁸.

En estudios se ha observado una asociación de PAI con polimorfismos de un solo nucleótido, en cuatro genes no HLA, que codifican por el antígeno 4 citotóxico asociado a linfocitos T citotóxicos (ALTC-4), factor de necrosis tumoral a (FNTa), RcFc3 y gen PRSS1 del tripsinógeno catiónico, así como evidencia de asociación del canal de potasio inducido por voltaje 3 (CKNA3) y variantes genéticas del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), a pesar de que sus funciones en la patogénesis de PAI no se han descrito^{6,7}.

- Factores medioambientales

Se ha planteado correlación con exposición ocupacional en pacientes con colangitis esclerosante relacionada con PAI y/o IgG4 (anteriormente conocida como colangitis asociada a IgG4) se ha observado que la exposición intensa y prolongada a solventes, polvo industrial, aceite industrial o polímeros pueden desempeñar un papel en el inicio de la PAI en personas susceptibles⁷.

Clasificación

El perfil histológico y clínico adicional de pacientes con PAI revela 2 subtipos distintos. La PAI Tipo 1 es la forma clásica de la enfermedad, se reconoce como una manifestación pancreática de la enfermedad sistémica relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4). Según la descripción histológica la pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP) o PAI sin lesiones epiteliales de granulocitos, muestra 4 características: a) infiltración densa de células plasmáticas y linfocitos, particularmente periductal; b) fibrosis “tormentosa o remolinante” c) flebitis con linfocitos y células plasmáticas que a menudo conducen a obliteración de las venas afectadas; y d) abundante infiltración de células IgG4 positivas y plasma positivo para IgG4^{2,3,8}.

La PAI de Tipo 2, es una forma descrita recientemente, consiste en una pancreatitis idiopática con un patrón histológico con lesión epitelial granulocítica única (no relacionadas con IgG4) en los conductos interlobulares. La inflamación se centra en el sistema pancreático exocrino, con infiltración característica de neutrófilos y células plasmáticas en la luz y el epitelio de los conductos interlobulares, en ocasiones pueden llegar a observarse microabscesos u obliterar el conducto (menos que en la PELP)^{2,8}.

Presentación Clínica

La presentación clínica tiene dos formas de presentación principales, descritas a continuación:

- Presentación Aguda:

Es la forma de presentación que se observa con mayor frecuencia en ambos subtipos de PAI (tipo 1 y tipo 2). La sintomatología clínica más común en ambos es la ictericia obstructiva no dolorosa, o con dolor epigástrico leve. En la PAI Tipo 1 hay un curso fluctuante con resolución espontánea, con compromiso de otros órganos, las lesiones extra-pancreáticas incluyen, enfermedad biliar (colangitis esclerosante), sialoadenitis esclerosante, síndrome de Sjogren, nódulos pulmonares, nefritis túbulo intersticial, hipofisitis, tiroiditis crónica y prostatitis, fibrosis retroperitoneal, pseudotumor orbitario y linfadenopatía focal o difusa^{3,4,6,8}. Mientras que la PAI tipo 2, se presentan mayormente con síntomas de dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas hasta tres veces por encima del límite normal⁴.

- Presentación Subaguda:

Posterior al tratamiento inicial, en la fase subaguda se puede presentar atrofia pancreática, que conduce a esteatorrea, calcificación, dilatación ductal y características que imitan el patrón de pancreatitis crónica, sin embargo, es indolora, el paciente no se queja de dolor ni presenta pancreatitis recurrente. Clínicamente se puede observar diabetes mellitus o alteración de la glicemia en ayunas, hasta en un 50% de los casos, la cual remite drásticamente con el tratamiento con esteroides^{3,4,8}.

Otros síntomas raros, más asociados a cáncer pancreático que a PAI, incluyen pérdida de peso corporal (caquexia), fatiga, intolerancia de la vía oral y dolor severo que requiere uso de narcóticos^{3,6}.

Diagnóstico

A pesar de que la PAI es una patología descrita décadas atrás, dada su amplia variedad de presentación clínica y serológica, aún no existe una prueba diagnóstica única, y a nivel mundial existen variaciones significativas en los criterios diagnósticos^{1,4,8,9}. El diagnóstico se establece basado en un análisis cuidadoso de la combinación de características clínicas, serológicas, morfológicas y de hallazgos histopatológicos^{10,11}.

Según los criterios diagnóstico asiáticos, se deben cumplir al menos los siguientes criterios, presentar una serología con niveles altos en suero de IgG4 o anticuerpos^{1,6,8} y la presencia de hallazgos imagenológicos de PAI, tales como ensanchamiento del páncreas difuso o focal, atrofia o calcificaciones^{2,6,8,9,11}.

Según el Consenso Internacional de Criterios Diagnósticos, en primera instancia, se debe descartar la presencia de malignidad pancreatobiliar como diagnóstico diferencial^{4,8,9,12}.

Se han observado niveles aumentados de IgG4 en un 90% de pacientes con PAI y en menor frecuencia en pacientes con cáncer de páncreas, utilizando un rango de entre 130 y 140 mg/dl, por tanto los niveles de IgG4 constituyen un marcador serológico confiable para el diagnóstico diferencial entre PAI y malignidad pancreática, y son incluidos en los criterios diagnósticos, sin embargo se pueden encontrar niveles elevados de IgG4 en otras condiciones tales como dermatitis atópica, enfermedad parasitaria y pénfigo vulgar, por lo que se necesita de más criterios para el diagnóstico de PAI^{10,11}.

Una vez descartada la presencia de patología maligna, se realizan estudios complementarios, si en los estudios de imagen se observan hallazgos típicos, como agrandamiento pancreático difuso con

realce tardío del parénquima, además de cualquier evidencia ductal colateral no imagenológica (como niveles elevados de IgG4 u otro órgano involucrado), se puede establecer el diagnóstico de PAI sin necesidad de realizar otros estudios para confirmar el diagnóstico, (prueba terapéutica con esteroides o biopsia pancreática)^{4,6}.

Si el estudio de imagen demuestra un agrandamiento pancreático focal o segmentario, particularmente en presencia de una imagen pancreática de baja densidad, se debe descartar la presencia de cáncer pancreático, a pesar de la presencia de hallazgos clínicos y serológicos sugestivos de PAI, por lo tanto, la biopsia confirmatoria es obligatoria para establecer el diagnóstico^{4,6}.

El Consenso Internacional de Criterios Diagnósticos para PAI tiene como objetivo el desarrollo de criterios diagnósticos globales unificados, que tomen en cuenta las diferencias entre los patrones clínicos de presentación. Se desarrolló a partir de la revisión de los criterios diagnóstico previos de Japan Pancreas Society (2002, 2006), de la Clínica Mayo o HISORt (2006, 2009), coreanos (2007), asiáticos (2008), Mannheim (2009) y los italianos (2003, 2009)³.

En estas guías se establecen los siguientes hallazgos, como guía para el diagnóstico, según sus 2 presentaciones clínicas principales, los cuales se presentan en el cuadro 1.

Tratamiento

Los glucocorticoides orales son el medicamento de elección para el tratamiento de la PAI^{6,14}. Se ha descrito que logran mejorar los síntomas clínicos, y revierten de forma eficaz, las alteraciones en los estudios de imagen y de laboratorio. Asimismo, disminuyen la reincidencia de pancreatitis, y

previenen la aparición de complicaciones a largo plazo, como colangitis esclerosante, estenosis del ducto biliar, y fibrosis retroperitoneal. El tratamiento cuenta de dos fases: fase de inducción de remisión y la fase de mantenimiento^{4,14}.

Se encuentra indicado el tratamiento en todo paciente sintomático, con afectación pancreática

evidenciada por ictericia obstructiva, dolor abdominal, y/o dorsalgia; así como, en pacientes con afectación extra pancreática expresada como fibrosis retroperitoneal, neumonía intersticial, nefritis tubulointersticial, o pseudotumores hepáticos o pulmonares^{14,15}.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de PAI tipo 1 y 2 según presentación clínica y de laboratorio

Características	PAI tipo 1	PAI tipo 2
Compartidas	Estudios de imagen del parénquima pancreático con agrandamiento difuso con un realce retardado.	
	Respuesta a esteroides: resolución en menos de 2 semanas, radiológicamente demostrable o una mejoría marcada en las manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticas.	
	Longitud (de más de 1/3 del ducto pancreático principal) o múltiples estenosis sin marcada dilatación en el trayecto superior.	
Diferenciales	Serologías: IgG4 de más del doble del límite superior normal.	Las serologías no corresponden a un criterio diagnóstico.
	Al menos tres de las siguientes características histológicas en órganos extrapancreáticos: infiltración linfoplasmocitaria marcada, con fibrosis y sin infiltración granulocítica, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa o abundantes células IgG4 positivas (más de 10 células por campo).	Afección de otros órganos: enfermedad inflamatoria intestinal.
	Al menos una de las siguientes características radiológicas: estenosis del ducto biliar segmentaria/múltiple proximal (hiliar/ intrahepático) o proximal y distal, y fibrosis retroperitoneal	No presenta estenosis ductales en los estudios radiológicos.
	Al menos tres de las siguientes características en la histología pancreática: infiltración linfoplasmocitaria periductal sin infiltración granulocítica, flebitis obliterativa, fibrosis estoriforme, abundantes células IgG4 positivas (más de 10 por campo).	Presencia de ambos criterios en la histología pancreática: pancreatitis centro ductal idiopática, infiltración granulocítica de la pared ductal con o sin inflamación acinar granulocítica y ausencia o escasas células IgG4 positivas (de 0 a 10 células por campo).

Fuente: Elaboración propia con base en referencias^{3,6,8,9,12,13}.

En pacientes asintomáticos, se indica tratamiento, si se evidencia una masa pancreática persistente en estudios de imagen o si se presentan pruebas de función hepática alteradas de forma persistente en un paciente con colangitis esclerosante asociada a IgG4¹⁵.

- Fase de inducción de remisión

Antes de iniciar la fase de inducción de remisión, se recomienda mantener un adecuado control glicémico en los pacientes diabéticos y realizar un drenaje biliar previo al inicio, en caso de presentar ictericia obstructiva severa o datos de infección, ya que permite disminuir el riesgo de infección, así como realizar un cepillado y citología de la vía biliar para descartar una etiología maligna, principalmente en casos de colangitis esclerosante asociada a IgG4^{6,14,15}.

El tratamiento inicial para la fase de inducción de remisión es prednisolona a dosis de 0,6 mg/kg/día o a dosis fija de 40 mg/día, por dos a cuatro semanas^{4,6,14}. La administración de dosis altas de glucocorticoides, logra alcanzar una rápida remisión, en más del 95% de los casos, y su administración temprana previene la aparición de complicaciones a largo plazo. Por lo anterior, se recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides de forma temprana, a dosis mínima de 20 mg/día, para alcanzar la remisión¹⁵.

En caso de contraindicación o resistencia al tratamiento con glucocorticoides, se puede utilizar Rituximab como agente de inducción de remisión, un anticuerpo monoclonal anti CD20 de linfocitos B. Otros agentes inmunomoduladores no esteroideos, como las tiopurinas, no han demostrado ser efectivas como monoterapia, en inducción de remisión^{6,15}.

Se debe evaluar la respuesta al tratamiento con glucocorticoides, mediante estudios de imagen, serologías, y monitoreo de manifestaciones

extrapancreáticas, en las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Si no existe mejoría, se debe sospechar de un diagnóstico diferente, el principal diagnóstico a descartar, es una neoplasia pancreática^{14,15}.

Posteriormente tras dos a cuatro semanas del inicio de inducción, se realiza el descenso gradual del medicamento, a una tasa de 5-10 mg/semana, hasta alcanzar una dosis de 2,5-5 mg/día, como tratamiento de mantenimiento. La duración total del tratamiento de inducción de remisión es de al menos doce semanas^{14,15}.

- Fase de mantenimiento

A pesar de que el tratamiento de mantenimiento disminuye significativamente la recurrencia, existen dos corrientes de pensamiento con respecto a su aplicación. En países asiáticos, principalmente Japón, se recomienda terapia de mantenimiento basada en prednisolona a bajas dosis (2,5-5 mg/día), por un máximo de tres años. En contraste, en países como Estados Unidos y Europa, se prefiere el tratamiento de mantenimiento libre de glucocorticoides, ya que su uso a largo plazo, trae más riesgos que beneficios, por lo que recomiendan una terapia de mantenimiento basada en inmunomoduladores como Azatioprina (a dosis de 2 mg/kg/día), Rituximab, o incluso, no utilizar ningún tratamiento, según el riesgo de recurrencia y respuesta al tratamiento previo del paciente^{4,14,15}.

En casos de recaída o casos refractarios durante el tratamiento con glucocorticoides, se puede administrar dos ciclos adicionales de metilprednisolona en bolo a 500 mg/día intravenoso, por tres días consecutivos, con cuatro días de separación entre ciclos. Otra alternativa terapéutica es el tratamiento concomitante con rituximab o inmunomoduladores como azatioprina a dosis de 1-2,5 mg/kg/día^{14,15}.

En caso de recurrencia, se debe reiniciar el tratamiento de remisión con glucocorticoides a una dosis de inducción más elevada, con duración del tratamiento más prolongada y/o descenso progresivo de dosis más lento. También es válido adjuntar posteriormente una terapia de mantenimiento basada en glucocorticoide, asociada a algún inmunomodulador como azatioprina a 2 mg/kg/día, mercaptopurina a 1 mg/kg/día, o micofenolato de mofetilo a 750 mg cada doce horas¹⁴⁻¹⁶.

Recientemente, inmunoterapias como los anticuerpos monoclonales contra la proteína 1 de la muerte celular programada PD1 y su ligando PD1L (Nivolumab), y contra la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos CTLA4 (Ipilimumab), representan un tratamiento efectivo para una variedad de tumores, incluido el melanoma metastásico. Desafortunadamente, la utilización de estos medicamentos genera efectos adversos en gran medida relacionados con la alteración inevitable del equilibrio de la tolerancia autóloga del sistema inmune, como por ejemplo PAI^{17,18}.

Se postula en estudios de metaanálisis que la utilización en combinación de Nivolumab e Ipilimumab podría aumentar el riesgo de elevación de la lipasa y amilasa de alto grado como evidencia de PAI. Así también, se ha descrito el caso de un paciente inicialmente asintomático con hallazgo incidental de afectación pancreática completa después de tratamiento con Nivolumab, en quien se evidenció aparición de diabetes que evolucionó rápidamente a insuficiencia pancreática terminal^{17,18}.

Para evitar el desarrollo de insuficiencia endocrina en estos pacientes se recomienda el seguimiento y monitoreo durante y posterior al tratamiento. De forma que, se identifique la necesidad de tratamiento dirigido temprano de la PAI, incluso en pacientes asintomáticos sin evidencia biológica de

enfermedad o en caso de aparición de diabetes^{17,18}.

La literatura reciente describe una correlación entre la PAI, principalmente de tipo 2 y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha evidenciado el caso de un paciente adolescente con PAI sin síntomas gastrointestinales con hallazgo endoscópico de pancolitis. Por lo que se recomienda, principalmente en población pediátrica y con PAI de tipo 2, la utilización de endoscopia para identificación de etapas tempranas de enfermedad inflamatoria intestinal subclínica asociada¹⁹.

Pronóstico

En general, el pronóstico de estos pacientes es bueno y las complicaciones a largo plazo son raras. Se han evidenciado casos de PAI que posteriormente desarrollan alguna neoplasia pancreática, sin embargo, no hay estudios sólidos que permitan establecer esta asociación^{6,14}.

Algunos predictores de riesgo de recaída son: niveles significativamente elevados de IgG4 previo al inicio de tratamiento, niveles séricos elevados de IgG4 persistentes posterior al tratamiento con glucocorticoides, crecimiento difuso del páncreas, colangitis esclerosante asociada a IgG4 de tipo proximal y afectación multiorgánica extensa. Además, el presentar un episodio de recurrencia incrementa el riesgo de desarrollar otro episodio, y es más común que ocurra reincidencia en PAI de tipo 1^{15,16}.

Las consecuencias a largo plazo se presentan principalmente en casos de recurrencia. Los pacientes pueden experimentar la formación de cálculos pancreáticos, atrofia pancreática, dilatación irregular del ducto pancreático, y/o disfunción progresiva de la glándula, lo que a largo plazo puede progresar a una pancreatitis crónica tanto morfológica como funcionalmente^{6,20,21}.

Entre los mecanismos propuestos para la progresión a pancreatitis crónica se indica que inflamación de la cabeza pancreática con estrechez de los conductos de Wirsung y Santorini; provoca estasis de jugos pancreáticos, por ende, incremento de la presión ductal intrapancreática y de la resistencia al estrechamiento del conducto pancreático principal que se presenta típicamente en la PAI a nivel del cuerpo de la glándula, todo esto llevando a una calcificación severa²¹.

Conclusiones

La PAI se ha documentado como una patología cuya incidencia ha ido en aumento, en especial debido a un incremento en su diagnóstico. Su presentación clínica es variable e inespecífica, lo cual le confiere múltiples diagnósticos diferenciales: PAI tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica, PAI tipo 2 o pancreatitis crónica ductal idiopática, malignidad pancreatobiliar.

Su fisiopatología, esta se basa fundamentalmente en mecanismos inmunológicos, especialmente en la inmunidad celular; la presencia de infiltrados pancreáticos de células inmunes que incluyen, linfocitos T CD4+, células plasmáticas productoras de IgG4 y granulocitos, además de gran cantidad de diferentes anticuerpos.

El diagnóstico se realiza por medio de estudios de imagen, en los cuales se evidencia ensanchamiento pancreático difuso o focal; serologías (niveles de IgG4), además de biopsia del tejido, con lo que se confirma el diagnóstico.

Los glucocorticoides orales administrados de forma temprana y en altas dosis son el medicamento de elección para el tratamiento de la PAI, ya que permiten una rápida remisión, disminuyen reincidencia y complicaciones a largo plazo.

Rituximab es el único agente no esteroideo que

ha demostrado ser efectiva como monoterapia en inducción de remisión.

El tratamiento de mantenimiento disminuye significativamente la recurrencia, sin embargo, se puede valorar su utilización según el riesgo de recurrencia, respuesta al tratamiento y riesgo de efectos secundarios al medicamento de cada paciente. Este se puede basar en Glucocorticoides o inmunomoduladores como Rituximab, Azatioprina, Mercaptopurina, o Micofenolato de Mofetilo.

El pronóstico de estos pacientes es bueno y las complicaciones a largo plazo son raras, sin embargo, se ha documentado en casos de recurrencia progresión a pancreatitis crónica.

Referencias Bibliográficas

1. Ennazk L, Mghari GE, Ansari NE. Association of newly diagnosed type 1 diabetes and autoimmune pancreatitis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:16-0047. doi: 10.1530/EDM-16-0047.
2. Chatterjee S, Oppong KW, Scott JS, Jones DE, Charnley RM, Manas DM, et al. Autoimmune Pancreatitis-Diagnosis, Management and Longterm Follow-up. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(2):179-185. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.232.sc1
3. Shimosegawa T, Chari S, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40(3):352-358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
4. Salem A, Hamouda D, Parian A. Review Article: Diagnosis and Management of Igg4 Autoimmune Pancreatitis. *J Pancreas.* 2015;16(4):326-334. Disponible en: <https://>

pancreas.imedpub.com/review-article-diagnosis-and-management-of-igg4-autoimmune-pancreatitis.pdf

5. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. *PLoS ONE*. 2017;12(4): e0174735. doi: 10.1371/journal.pone.0174735.
6. Cai O, Tan S. From pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3246459. doi: 10.1155/2017/3246459.
7. Hart P, Zen Y, Chari S. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):39-51. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.010.
8. O'Reilly D, Malde D, Duncan T, Rao M, Filobos R. Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(2):71-81. doi: 10.4291/wjgp.v5.i2.71.
9. Gómez AA, Sánchez CE, Gutiérrez JM, Fernández Ávila DG, Mallarino C, Beltrán A, et al. Autoimmune pancreatitis. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21(1):46-50. doi: 10.1016/S0121-8123(14)70147-1
10. Dai C, Cao Q, Jiang M, Sun M. Serum immunoglobulin G4 in discriminating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer: a diagnostic meta-analysis. *Pancreas*. 2018;47(3):280-284. doi: 10.1097/mpa.0000000000000994
11. Lian M, Liu S, Wu G, Liu S. Serum IgG4 and IgG for the diagnosis of autoimmune pancreatitis: A systematic review with meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;40(1):90-109. doi: 10.1016/j.clinre.2015.06.002
12. Fritz S, Bergmann F, Grenacher L, Sgroi M, Hinz U, Hackert T, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis types 1 and 2. *Br J Surg*. 2014;101(10):1257-1265. doi: 10.1002/bjs.9574
13. Rana S, Gupta R, Nada R, Gupta P, Basher R, Mittal B, et al. Clinical profile and treatment outcomes in autoimmune pancreatitis: a report from North India. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):506-512. doi: 10.20524/aog.2018.0267
14. Senosiain Lalastra C, Foruny Olcina JR. Pancreatitis autoinmune. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(9):549-555. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.01.006
15. Okazaki K, Chari S, Frulloni L, Lerch M, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(1):1-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003
16. Donet J, Czul F, Peña N, Barkin J. Type 1 autoimmune pancreatitis: case scenario and review of the disease. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(3):252-255. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgpv/v36n3/a10v36n3.pdf>
17. Su Q, Zhang X, Zhang C, Hou Y, Yao Y, Cao B. Risk of Immune-Related Pancreatitis in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Assessment with Meta-Analysis. *J Immunol Res*. 2018;2018:1027323. doi: 10.1155/2018/1027323

18. Dehghani L, Mikail N, Kramkimel N, Soyer P, Lebtahi R, Mallone R, et al. Autoimmune pancreatitis after nivolumab anti-programmed death receptor-1 treatment. *Eur J Cancer*. 2018;104:243-246. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.014
19. Kolasinski N, Johannsen M, Hollon J. Fifteen-Year-Old Male with Type 2 Autoimmune Pancreatitis: An Argument for Endoscopy. *Case Rep Gastroenterol*. 2017;11(2):329-334. doi: 10.1159/000453659
20. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):77-89. doi: 10.1186/1750-1172-9-77
21. Kitano Y, Imazawa M, Suzuki Y, Yamakita K, Iwamoto H, Takahashi K, et al. Our second autopsy case of autoimmune pancreatitis: A case report. *Ann Gastroenterol Dig Syst*. 2018;2(1):1010. Disponible en: <https://meddocsonline.org/annals-of-gastroenterology-and-the-digestive-system/our-second-autopsy-case-of-autoimmune-pancreatitis-a-case-report.pdf>