

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**FENOTIPOS DEL DOLOR EN PACIENTES CON PANCREATITIS CRÓNICA EN EL HOSPITAL**

**GENERAL UNIVERSITARIO DOCTOR BALMIS DE ALICANTE**

**AUTORA:** Ortiz Satorre, Mar

**TUTOR:** De Madaria Pascual, Enrique

**COTUTORA:** Garay Montiel, María Belén

**Departamento y área:** Departamento de Medicina Clínica

**Curso académico:** 2023-2024

**Convocatoria de Junio de 2024**

## ÍNDICE

1. Resumen .....	3
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	7
Generalidades .....	7
Dolor en pancreatitis crónica.....	8
Tratamiento del dolor .....	9
4. Objetivos.....	11
5. Material y métodos.....	12
Diseño del estudio.....	12
Población a estudio.....	12
Variables a estudio.....	12
Análisis estadístico .....	14
Consideraciones éticas.....	14
6. Resultados.....	15
7. Discusión.....	20
Generalidades de los pacientes con PC .....	20
Dolor en pancreatitis crónica.....	22
Tratamiento de la PC.....	22
8. Conclusiones .....	25
9. Referencias bibliográficas .....	27
10. Anexo.....	30

## 1. Resumen

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad con baja prevalencia actual en España, pero con un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Se trata de una enfermedad causada, en la mayor parte de los casos, por el consumo de tóxicos, especialmente el alcohol, y normalmente se presenta con mayor frecuencia en hombres.

En cuanto a la clínica, el principal síntoma que padecen los pacientes con PC es el dolor abdominal crónico. Este dolor suele estar presente en, aproximadamente, la mitad de los pacientes, siendo el principal condicionante de su calidad de vida. Se trata de un dolor localizado normalmente, a nivel de epigastrio, que puede irradiarse en cinturón.

Cabe destacar que no todos los pacientes con PC presentan el mismo fenotipo de dolor. Existen pacientes con dolor crónico continuo, con dolor continuo y periodos de menor dolor, con dolor continuo con exacerbaciones de mayor dolor o con dolor intermitente.

En la actualidad, no existe un protocolo de tratamiento estandarizado en estos pacientes. Se utilizan terapias tanto farmacológicas como invasivas, que suelen ser insuficientes.

Con el objetivo de mejorar el tratamiento de esta patología, e intentando dirigirlo con mayor especificidad, se están realizando numerosos estudios a nivel internacional que tratan de identificar el fenotipo de dolor de cada paciente, siendo el principal factor predictivo su procesamiento predominantemente periférico o central.

Por ello, se ha realizado un estudio transversal retrospectivo, en el que se han incluido 76 pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica en seguimiento en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (HGUA). Se han incluido los pacientes con diferentes tipos de dolor, así como los pacientes asintomáticos, que han sido valorados en consultas externas de medicina digestiva del HGUA.

Se ha visto que, en el HGUA, la mayoría de los pacientes con PC son hombres, con una mediana de edad de 62 años, consumidores de tóxicos, y asintomáticos. Cabe destacar que, entre los pacientes con dolor, siendo aproximadamente un 50%, la mayoría de ellos presenta dolor de tipo intermitente.

En cuanto a los tratamientos, se ha observado que menos de un tercio de los pacientes en seguimiento han requerido ingreso hospitalario para control del dolor o cambio en el tratamiento farmacológico en el último año.

De esta forma, podemos decir que, la caracterización de los pacientes con PC de nuestro medio permite asentar la base para la realización de futuros estudios que podrían revelar la terapéutica necesaria para el tratamiento del dolor en estos pacientes, que sigue siendo el principal síntoma que padecen.

**Palabras clave:** Pancreatitis crónica; Dolor crónico; Fenotipos de dolor; Tratamiento del dolor; P-QST; Sensibilización central; Sensibilización periférica.

## 2. Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is a disease with currently low prevalence in Spain, but with a very important impact on the quality of life of patients who suffer from it.

It is a disease caused, in most cases, by the consumption of toxic substances, especially alcohol, and normally occurs in men.

Regarding the clinical symptoms, the main symptom suffered by patients with CP is chronic abdominal pain. This pain occurs in approximately half of the patients, being the main determinant of their quality of life. It is normally an epigastric located pain, which can radiate like a belt.

It should be noted that not all patients with CP have the same pain phenotype. There are patients with continuous chronic pain, with continuous pain and periods of less pain, with continuous pain with exacerbations of greater pain or with intermittent pain.

Currently, there is no standardized treatment protocol in these patients. Both pharmacological and invasive therapies are used, which are usually insufficient.

With the aim of improving the treatment of this pathology, and trying to focus it with greater specificity, numerous studies are being carried out, and they are trying to identify the pain phenotype of each patient, with the main predictive factor being its predominantly peripheral or central processing.

For this reason, a retrospective cross-sectional study has been carried out, which has included 76 patients with a diagnosis of chronic pancreatitis under follow-up at the Dr. Balmis General University Hospital of Alicante (HGUA). Patients with different types of pain have been included, as well as asymptomatic patients, who have been evaluated in the digestive medicine consultation of the HGUA.

It has been seen that, in the HGUA, the majority of patients with CP are men, with an average age of 62 years, toxic users, and asymptomatic. It should be noted that, among patients with pain, approximately 50%, the majority of them, have intermittent pain.

Regarding treatments, it has been seen that less than a third of the patients under follow-up have required hospital admission for pain control or a change in pharmacological treatment in the last year.

In this way, we can say that the characterization of patients with CP in our environment allows us to lay the foundation for carrying out future studies that could reveal the necessary therapy for the treatment of pain in these patients, which continues to be the main symptom that they suffer.

**Keywords:** Chronic pancreatitis; Chronic pain; Pain phenotypes; Pain treatment; P-QST; Central sensitization; Peripheral sensitization.

### 3. Introducción

#### Generalidades

La pancreatitis crónica (PC) se puede definir como una enfermedad caracterizada por fibrosis y alteración morfológica pancreática irreversible, que se manifiesta principalmente por dolor abdominal, acompañado o no de pérdida de función endocrina y exocrina de esta glándula. (1)

Se trata de una enfermedad importante, con una prevalencia estimada menor a 200.000 casos en EEUU, siendo la incidencia en España de 5.5/100000 habitantes/año. (2) (3) En cuanto a su etiología, se considera el abuso de alcohol como el principal factor determinante para la aparición de PC en países industrializados. Se ha estimado que, aproximadamente, el 80% de las PC se producen en pacientes alcohólicos, con un consumo continuado de unos 60 gramos diarios durante más de 10 años. (1) (4) (5)

Acompañando al alcohol, como factor coadyuvante de PC, se encuentra el tabaco, considerado un tóxico de consumo concomitante al primero, de manera habitual. No obstante, el tabaco también actúa como causa única en la génesis de la PC. (6)

Dentro de las causas menos frecuentes de PC, podemos encontrar alteraciones genéticas, la fibrosis quística, la PC autoinmune, causas obstructivas y PC idiopática. (1)

## Dolor en pancreatitis crónica

El dolor abdominal crónico, como ya hemos señalado, es la principal manifestación clínica, y estará presente en el 60-94% de los pacientes (4), siendo el principal determinante de calidad de vida de los pacientes y de los costes de hospitalización. (7) (8). En cuanto a sus características, normalmente, se trata de un dolor localizado a nivel de epigastrio, irradiado hacia la espalda, en cinturón, pudiendo manifestar gran variabilidad en su presentación. (2)

Se cree que el dolor está provocado por la alteración de la morfología normal del páncreas, por la destrucción de células acinares o la obstrucción del conducto de Wirsung, que conduce a una isquemia del parénquima pancreático. (2) La isquemia provoca una inflamación de la glándula y una elevada estimulación nociceptiva de los nervios peripancreáticos. Por otro lado, esta estimulación repetitiva, por vía del ganglio dorsal, puede conllevar una reorganización permanente de la corteza cerebral, provocando una sensibilización central, siendo esto responsable del dolor neuropático presente en pacientes con PC, pese haber eliminado completamente el estímulo que causaba dolor (pancreatectomía radical). (9) (10)

Los primeros artículos que describieron los diferentes fenotipos de dolor en PC, fueron publicados en 1948 en EEUU. (4) En la actualidad, se toman como referencia cinco fenotipos distintos que han sido descritos en pacientes con PC. Entre ellos, encontramos: pacientes asintomáticos, pacientes con dolor intermitente, pacientes con dolor crónico, pacientes con dolor crónico acompañado de exacerbaciones y pacientes con dolor crónico y episodios de menos dolor. (7) (4)



## Tratamiento del dolor

El dolor crónico es un síntoma limitante en la mayor parte de los pacientes; es por ello, que en los últimos años se ha empezado a estudiar este en pacientes con PC. Con el objetivo de mejorar la calidad de vida, estos estudios han introducido nuevas formas de objetivar este dolor, con intención de dirigir los tratamientos. (9) (10)

En este contexto surge el test P-QST, dada la necesidad de captar la complejidad del dolor visceral en estos pacientes, que resultaba imposible con los cuestionarios del dolor, como el cuestionario COMPAT. Este test es utilizado, tanto para la valoración del dolor, como para caracterizar el procesamiento sensorial del dolor. (9)

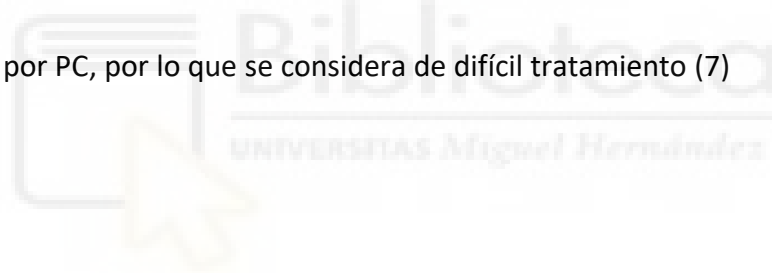
Los pacientes son sometidos a diferentes estimulaciones estandarizadas, que permiten evaluar la respuesta frente al dolor de forma objetiva a través de alteraciones en la piel. De esta forma, permite conocer si el sistema nervioso central del paciente está sensibilizado frente al dolor, o bien si el dolor es somático o visceral. (9) Así, divide a los pacientes según presenten hiperalgesia segmentaria, hiperalgesia generalizada o hipoalgesia. Con esta clasificación, se intenta dirigir el tratamiento y permitir un mejor control del síntoma. (9) (10) No obstante, son test recientes que se empiezan a aplicar en el momento actual.

En estos momentos, la mayor parte de los pacientes con dolor y diagnóstico de PC reciben tratamientos combinados, entre los que se encuentran medidas higiénico-dietéticas, terapias farmacológicas y tratamientos dirigidos, como la endoscopia o la cirugía. (2) (11)

En cuanto al tratamiento farmacológico, siguiendo las recomendaciones de la OMS, se establece la escala analgésica del dolor, que incluye fármacos como los AINEs, los opioides y los coadyuvantes (antidepresivos tricíclicos, ISRS, gabapentinoides...). (12)

Por otro lado, en cuanto a los tratamientos dirigidos, los pacientes pueden someterse a tratamiento endoscópico, incluyendo la colocación de *stents* y drenaje de pseudoquistes, o a varios tipos de cirugía pancreática, entre los que se incluyen las cirugías resectivas, derivativas o mixtas, que tendrán como objetivo ayudar al manejo de este síntoma. (13)

No obstante, estas combinaciones suelen mostrar una acción limitada en el control del dolor crónico por PC, por lo que se considera de difícil tratamiento (7)



## 4. Objetivos

En nuestro trabajo, hemos establecido la hipótesis que, el estudio del fenotipo del dolor en cada uno de los pacientes permitirá dirigir mejor los tratamientos y ayudar al correcto manejo clínico.

Por tanto, el objetivo principal de nuestro trabajo será describir la frecuencia de cada patrón del dolor en nuestro medio, tomando como referencia la población de pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica atendidos en el Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis.

Como objetivos secundarios, se han establecido:

- Caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con PC del HGUA
- Informar sobre las comorbilidades y las complicaciones derivadas de la PC en los pacientes del HGUA
- Averiguar las principales etiologías de la PC de los pacientes del HGUA

## 5. Material y métodos

### Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio de tipo descriptivo observacional transversal retrospectivo, sobre caracterización de fenotipos de dolor en pancreatitis crónica.

### Población a estudio

Se han incluido los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de pancreatitis crónica constatado en la historia clínica (HC), que acudieron a consultas externas del HGUA Dr. Balmis entre el 1 de noviembre 2022 y hasta el 31 octubre 2023. Se han obtenido datos de síntomas y tratamiento por medio de revisión de historias clínicas en el período de un año previo a la última consulta presente.

### Variables a estudio

En nuestro estudio, se han analizado las siguientes variables:

- **Antecedentes personales de paciente y basales de enfermedad pancreática:**  
Sexo al nacer; edad en años cumplidos al momento de la consulta; valor numérico correspondiente a Índice de comorbilidad de Charlson (14) como pronóstico de sobrevida a los 10 años; año de diagnóstico de PC (determinado como aquel año donde se objetivan cambios morfológicos irreversibles en estudios por imágenes o aquel constatado en HC en caso de ser realizados en otra institución); Etiología determinada por médico tratante incluyendo: Alcohol, Tabaco, Asociación entre alcohol y tabaco, Idiopática, Genética, Iatrogénica, Autoinmune, Alteración en vía biliar/Anatómica; Tabaquismo actual y pasado;

- Consumo de alcohol actual y pasado; Diagnóstico de Insuficiencia pancreática exocrina (IPE) definido por la presencia de elastasa fecal  $<100 \mu\text{g/g}$  en muestra aislada de heces; Diagnóstico de diabetes mellitus posterior a diagnóstico de PC.
- **Antecedentes de tratamiento del dolor secundario a PC previo a período de análisis:** Presencia o ausencia de endoscopia terapéutica (determinando su primera fecha de realización y número de endoscopias posteriores); Realización de cirugía pancreática (año de cirugía, cantidad de cirugías posteriores y tipo de cirugía (Derivativa, resectiva, mixta, drenaje o derivación de colección, denervación); Frecuencia de tratamiento con analgésicos leves, opioides débiles y fuertes, así como drogas coadyuvantes.
  - **Cambios morfológicos presentes en el año de seguimiento:** Presencia de nueva masa inflamatoria pancreática, presencia de colección pancreática, Wirsung  $\geq 5\text{mm}$ .
  - **Patrón actual del dolor**, definido como aquel presente en más de 6 meses de los 12 meses de seguimiento, correspondientes a: 1. Ausencia de dolor 2. Dolor intermitente 3. Dolor continuo sin cambios 4. Dolor continuo con exacerbaciones 5. Dolor continuo con períodos de menor dolor.
  - **Tratamiento del dolor en el último año:** necesidad de ingreso para tratamiento del dolor; necesidad de tratamiento endoscópico y frecuencia del mismo; necesidad de tratamiento quirúrgico, frecuencia del mismo y tipo de cirugía (Derivativa, resectiva, mixta, drenaje o derivación de colección, denervación).

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables determinando frecuencias absolutas y relativas de las mismas.

## Consideraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de Medicamentos (CEIM) del Hospital General Universitario Dr. Balmis el día 27 de septiembre de 2023; y por el Comité de Ética de la Oficina de Investigación responsable (COIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche el día 23 de noviembre de 2023, con el siguiente código de autorización: TFG.GME.EDMP.MOS.231116. *Anexo 1 y Anexo 2.*

Todos los datos incluidos en este estudio son anónimos, respetando el derecho de confidencialidad de los pacientes, y cumpliendo con la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018 del 5 de diciembre de 2018.

## 6. Resultados

Se obtiene una población total de 76 pacientes con diagnóstico de PC, de los cuales 59 (77.6%) corresponden al sexo masculino, con una mediana de edad de 62.891 (rango intercuartílico 53.922-67.895). *Tabla 1.*

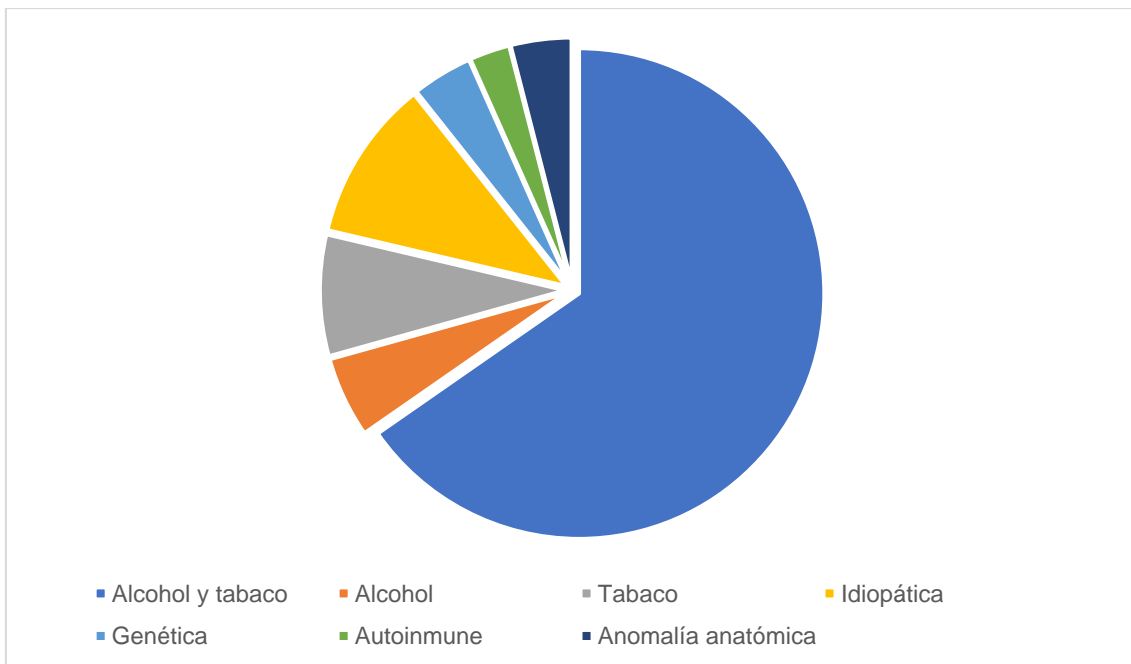
**Tabla 1. Descripción de población general con PC.**

	<b>GLOBAL (N=76)</b>	<b>HOMBRES (N=59)</b>
<b>EDAD</b>	62.9 (53.9-67.9)	62.57 (53.4-67.1)
<b>ÍNDICE DE CHARLSON</b>	2 (1-3)	2 (1-3)
<b>AÑOS DESDE EL DIAGNÓSTICO DE PC</b>	7.9 (3.8-15.0)	8.90 (4.2-16.1)
<b>CONSUMO ACTUAL DE ALCOHOL</b>	17 (22.4%)	59 (100%)
<b>CONSUMO ACTUAL DE TABACO</b>	43 (56.6%)	58 (98.3%)
<b>IPE</b>	42 (55.3%)	59 (100%)
<b>DM</b>	37 (48.7%)	58 (98.3%)

IPE: insuficiencia Pancreática Exocrina

DM: Diabetes Mellitus

**Figura 1. Etiología de pancreatitis crónica.**



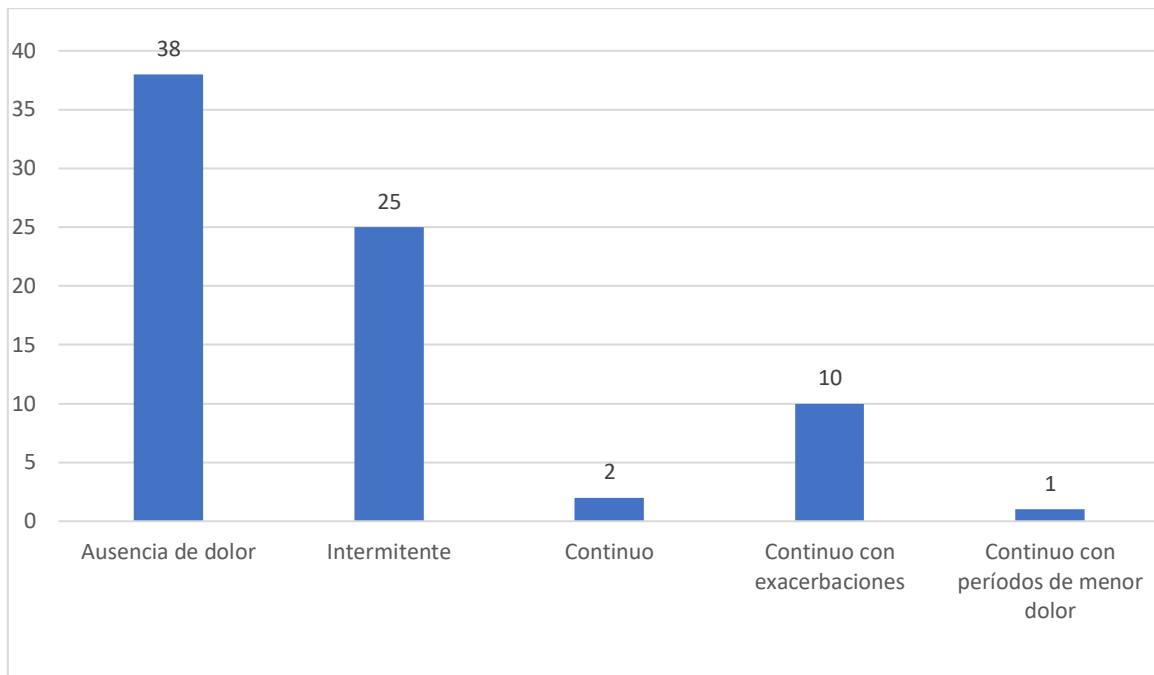
La etiología más frecuente asociada a PC corresponde al consumo simultáneo de alcohol y tabaco, encontrándose en 49 (64.5%) pacientes. *Figura 1.*

Entre la población global, 43 (56.6 %) refieren tabaquismo activo, mientras que 21 (27.6%) presentan consumo pasado. El consumo de alcohol actual se presenta en 17 (22.4%) pacientes, en contraste a 43 (56.6%) con consumo diario pasado. *Tabla 1.*

Posterior al diagnóstico de PC, 42 (55.3%) pacientes presentan diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina mientras que 48.7 (50%) presentan diagnóstico de diabetes mellitus. *Tabla 1.*



**Figura 2. Patrones de dolor en pancreatitis crónica.**



Al analizar los patrones del dolor, 50% de los pacientes no presentan dolor en el último año. Entre los pacientes con dolor, 32.9% presentan episodios de dolor intermitente, 13.2% refieren dolor continuo basal con episodios de exacerbaciones, 2.6% dolor continuo sin cambios y 1.3% dolor continuo con períodos de menor intensidad. *Figura 2.*

**Tabla 2. Tratamiento invasivo de dolor.**

TRATAMIENTO INVASIVO		
<b>ENDOSCOPIA</b>	Total	30 (39.5%)
	Total	15 (100%)
	Derivativa	5 (33.3%)
<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	Resectiva	7 (46.7%)
	Neurólisis	2 (13.3%)
	Mixta	1 (6.7%)

Desde el diagnóstico de PC, 30 pacientes (39.5%) requirieron tratamiento endoscópico para el dolor, mientras que 15 (19.7%) tratamiento quirúrgico. Dentro de ellos, se realizaron en mayor proporción cirugías derivativas en 5 (6.6%) de los casos. *Tabla 2.*

**Tabla 3. Tratamiento para el dolor en el último año.**

		GLOBAL (N=76)	HOMBRES (N=59)
<b>Ingresos por dolor</b>		18 (23.7%)	12 (20.3%)
<b>Endoscopia</b>		11 (14.5%)	8 (13.6%)
<b>Cirugía para tratamiento del dolor</b>	Total	2 (2.6%)	0 (0%)
	Resectiva	1 (1.3%)	
	Derivativa	1 (1.3%)	
<b>Cambio de analgésico</b>		11 (15.5%)	8 (13.6%)

En estudios por imágenes realizados en el último año 2 (2.6%) pacientes han presentado una nueva masa inflamatoria a nivel pancreático, 7 (9.2%) colecciones pancreáticas o peripancreáticas y 50 (65.8%) dilatación del conducto pancreático principal mayor a 5mm.

En la evolución de la PC en el último año 18 (14.5%) pacientes cursaron ingresos hospitalarios para tratamiento del dolor. Requirieron tratamiento invasivo 19 (25%) pacientes, siendo 11 (14.5%) casos de tratamiento endoscópicos y 2 (2.6%) tratamiento quirúrgico, correspondiendo a 1 cirugía resectiva y en 1 caso derivativa. *Tabla 3.*

Para el tratamiento del dolor 20 (23.6%) de los casos refieren consumo habitual de analgésicos débiles, 11 (14.5%) opioides leves, 4 (5.3 %) requieren opioides fuertes y 3 (3.9%) refieren toma de coadyuvantes para el tratamiento del dolor. Presentaron necesidad de cambio en el tratamiento ambulatorio del dolor 12 (15.8 %) de los pacientes, a predominio de incorporación de analgésicos no inflamatorios (AINES) en 5 de ellos (6.6%). *Tabla 3.*



## 7. Discusión

A través del estudio realizado con 76 pacientes pertenecientes al HGUA, hemos podido determinar las principales características de los pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica. Hemos obtenido una mayor incidencia de PC en pacientes de sexo masculino, con una edad media de 62.861 años, y normalmente, consumidores de tóxicos. En cuanto al fenotipo del dolor, el grupo mayoritario lo conforman los pacientes asintomáticos; no obstante, en aquellos que sí que presentan dolor, el más referido es el dolor tipo intermitente.

El conocimiento de la población diagnosticada de PC de nuestro medio permite asentar los futuros estudios en esta patología; además, permite dirigir la terapéutica contra el dolor de una forma más óptima, siguiendo lo publicado en los últimos años por grandes estudios internacionales.

### Generalidades de los pacientes con PC

Ya se ha mencionado que, en España, la incidencia de PC es de 5.5/100.000 habitantes/año. (3) Queda claro que la mayoría de los pacientes con PC pertenecen al sexo masculino. Esto ha sido objeto de estudio durante muchos años; recientemente se ha descubierto que existen alteraciones en el locus CLDN-2 del cromosoma X que podrían explicar esta distribución. (2) Además, existen múltiples estudios publicados en los que se pone de manifiesto la diferencia entre sexos; en el año 2022, *Mahdi et al.* estudiaron una muestra en la que participaron un 70% de hombres con PC, con una edad media de  $58 \pm 12$  años. (15)

Estos resultados concuerdan y son esperables con nuestra muestra, ya que, la principal etiología de la PC es el consumo de tóxicos, relacionada, de forma tradicional, con el sexo masculino. En un estudio publicado en el año 2009 por *Dhiraj et al.* se hablaba de que aproximadamente un 50% de los hombres con PC eran consumidores moderados o severos de alcohol; además, el consumo era mayor respecto a los pacientes con pancreatitis aguda. (5)

En la actualidad, el aumento del consumo de tóxicos en mujeres podría cambiar la distribución por sexos de la PC y de muchas otras patologías, por lo que los estudios futuros podrían arrojar nuevos datos.

Así, la variabilidad entre sexos viene sesgada, como ya hemos mencionado, por la etiología de la PC. Los resultados obtenidos en nuestro estudio reflejan un claro predominio de etiología tóxica, con respecto a otros factores causantes. El consumo concomitante de alcohol y tabaco han sido considerados como el factor etiológico mayoritario en los pacientes con PC del HGUA.

En el momento actual, el consumo de tóxicos, principalmente alcohol, se sigue posicionando en primer lugar como factor etiológico de la PC a nivel internacional. (1) Se conoce que más de la mitad de los pacientes con PC son consumidores de alcohol. (3) Además, se ha correlacionado el consumo de alcohol con el consumo de otros tóxicos, como el tabaco, que es en sí un factor de riesgo para el desarrollo de PC. (5)

Igualmente, el abuso de alcohol se ha identificado como una causa importante de aparición de dolor abdominal. (16) Esto fue publicado en el año 2020 por *Tjora et al.*, que resaltaban la importancia del abandono tabáquico y alcohólico en los pacientes con PC. (17)

### Dolor en pancreatitis crónica

Sin duda, y como ya hemos comentado, el principal síntoma que presentan los pacientes con PC es el dolor. Sin embargo, no está presente en todos ellos. En nuestra muestra, aproximadamente la mitad de los pacientes estaban asintomáticos en el último año, frente a un grupo de pacientes con dolor en el que predomina el fenotipo intermitente.

Algunos estudios publicados recientemente revelan que, entre un 5-50% de pacientes con PC permanecen asintomáticos desde el diagnóstico. (18)

No obstante, el dolor sigue siendo la principal causa de alteración de la calidad de vida de estos pacientes. (19) La literatura habla que, en los pacientes con dolor, éste se presenta mayoritariamente de forma intermitente, aunque produce mayor incapacidad el dolor tipo constante. (7) No obstante, el mecanismo fisiopatológico subyacente productor del dolor no se conoce con exactitud en la actualidad. (20)

### Tratamiento de la PC

Dado que el dolor es el mayor condicionante de la calidad de vida de los pacientes con PC, los tratamientos se dirigen hacia la mejoría de este síntoma. (21)

Durante muchos años, se ha pensado que el dolor en PC estaba producido únicamente por las alteraciones anatómicas presentes en el páncreas, como la estenosis del conducto de Wirsung o los pseudoquistes. No obstante, se ha demostrado que los procedimientos neuroablativos e incluso, la pancreatometomía total, no eliminan el síntoma en todos los pacientes. Es por ello, que en los últimos años se ha evidenciado la controversia que supone el uso de terapias invasivas para el control del dolor, y por tanto, la necesidad de individualizar el tratamiento en cada paciente (21)

En cuanto al tratamiento farmacológico, en el estudio comparativo publicado en 2022 por *Tuck et al.*, se describió que los pacientes con PC con dolor constante presentaban mayor tasa de uso de opioides más potentes, respecto a aquellos pacientes con dolor crónico primario. (7) Se estima que un 50% de pacientes con PC requieren el uso de analgésicos diariamente. (21)

Por otro lado, en 2019, *Drewes et al.*, publican un estudio sobre las terapias intensivas utilizadas en pacientes con PC cuando falla el cambio en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. En este, se estima que, más de un 60% de los pacientes con PC evidenciaba mejoría del dolor tras el tratamiento endoscópico, después de 1 y 5 años. En cuanto a la cirugía, se habla de adecuadas tasas de control de dolor, con fallo en aproximadamente un 10% de los pacientes. (21)

Así, se presupone como difícil el hecho de comparar varios estudios con respecto al tratamiento de la PC. Los diferentes recursos presentes en distintos países, así como la tendencia individual de cada facultativo a usar un fármaco o una técnica quirúrgica

distinta, podría sesgar el resultado de cada estudio. Esto pone en evidencia la necesidad de estandarizar el tratamiento de estos pacientes y de desarrollar nuevos estudios en este campo.





## 8. Conclusiones

El dolor es el principal síntoma que presentan los pacientes con pancreatitis crónica, cuya cronicidad, en la mayoría de las ocasiones, provoca grandes deterioros en la calidad de vida de estos pacientes. (8)

En nuestra muestra hemos podido observar que, al igual que en otros estudios publicados a nivel internacional, los pacientes asintomáticos siguen siendo aproximadamente la mitad de todos los pacientes con PC que acuden a consulta, dividiéndose la otra mitad en pacientes con diferentes fenotipos de dolor. Además, en este último grupo, hemos visto que predomina el fenotipo de dolor intermitente sobre el resto.

Las terapias para el dolor, en el momento actual, son limitadas, y no existe un protocolo estandarizado para todos los pacientes, considerándose un dolor abdominal crónico de difícil manejo. En nuestro estudio, pocos pacientes han requerido ingreso hospitalario con cambio de tratamiento para el dolor o uso terapias invasivas en el último año.

Durante los últimos años, grandes centros pioneros a nivel internacional están publicando numerosos avances en este campo. No obstante, en el momento actual, siguen siendo insuficientes en el control del dolor, y los pacientes siguen aquejándose de este síntoma.

De esta forma, el estudio de las características de los pacientes con esta patología podría ayudar a dirigir con mayor certeza el tratamiento y a garantizar mejores condiciones de

vida en ellos. Esto, junto con los avances en terapéutica publicados en los últimos años, podrían garantizar mejores condiciones a estos pacientes, y podrían llegar a controlar el dolor, que sigue siendo el síntoma más importante en esta enfermedad.



## 9. Referencias bibliográficas

1. Martínez J, Abad-González Á, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 1 (diagnóstico). *Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2013;36(5):326-39.
2. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol.* enero de 2020;115(1):49-55.
3. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Pancreatitis crónica. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* mayo de 2020;13(9):477-87.
4. Bhullar FA, Faghih M, Akshintala VS, Ahmed AI, Lobner K, Afghani E, et al. Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* enero de 2022;22(1):20-9.
5. Yadav D. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and the Risk of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis. *Arch Intern Med.* 8 de junio de 2009;169(11):1035.
6. Smoking as a Cofactor for Causation of Chronic Pancreatitis A Meta-Analysis Andriulli, Angelo MD\*; Botteri, Edoardo MSc†; Almasio, Piero L. MD‡; Vantini, Italo MD§; Uomo, Generoso MD // ; Maisonneuve, Patrick Eng† on behalf of an ad hoc committee of the Italian Association for the Study of the Pancre.
7. Tuck NL, Teo K, Kuhlmann L, Olesen SS, Johnson M, Bean DJ, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis and chronic primary pain. *Pancreatology.* junio de 2022;22(5):572-82.
8. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primer.* 7 de septiembre de 2017;3(1):17060.
9. Buscaglia JM, Chang L. Pain Phenotypes in Chronic Pancreatitis: Beginning to

Fine-tune Our Approach to Treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. enero de 2022;20(1):28-30.

10. Faghieh M, Phillips AE, Kuhlmann L, Afghani E, Drewes AM, Yadav D, et al. Pancreatic QST Differentiates Chronic Pancreatitis Patients into Distinct Pain Phenotypes Independent of Psychiatric Comorbidities. Clin Gastroenterol Hepatol. enero de 2022;20(1):153-161.e2.

11. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. J Gastroenterol. octubre de 2022;57(10):709-24.

12. Martínez AB, Muñoz L de A. Abordaje del dolor crónico no oncológico.

13. Parhiala M, Waage A, Ignatavičius P, Olesen SS, Poulsen JL, Trond E, et al. Surgical strategies for chronic pancreatitis in a 1,327- patient Scandinavian Baltic pancreatic Club (SBPC) register. Pancreatology. enero de 2023;23(1):28-34.

14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. enero de 1987;40(5):373-83.

15. Mahdi MB, Steinkohl E, Singh VK, Drewes AM, Frøkjær JB, Olesen SS. Clinical Course of Medically Managed Patients With Large and Small Duct Chronic Pancreatitis. Clin Transl Gastroenterol. enero de 2023;14(1):e00537.

16. Nordaas IK, Tjora E, Dimcevski G, Haldorsen IS, Olesen SS, Drewes AM, et al. Structural imaging findings are related to clinical complications in chronic pancreatitis. United Eur Gastroenterol J. mayo de 2022;10(4):385-95.

17. Tjora E, Dimcevski G, Haas SL, Erchinger F, Vujasinovic M, Löhr M, et al. Patient reported exposure to smoking and alcohol abuse are associated with pain and other

complications in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. julio de 2020;20(5):844-51.

18. Lühr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J*. marzo de 2017;5(2):153-99.

19. Bang UC, Benfield T, Hylstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen J. Mortality, Cancer, and Comorbidities Associated With Chronic Pancreatitis: A Danish Nationwide Matched-Cohort Study. *Gastroenterology*. abril de 2014;146(4):989-994.e1.

20. Demir IE, Tieftrunk E, Maak M, Friess H, Ceyhan GO. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. *Langenbecks Arch Surg*. febrero de 2011;396(2):151-60.

21. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. agosto de 2019;68(8):1343-51.

## 10. Anexo

### Anexo 1. Autorización COIR



#### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a

Nombre del tutor/a	Enrique de Madaria Pascual
Nombre del alumno/a	Mar Ortiz Satorre
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Fenotipo de dolor en pacientes con pancreatitis crónica en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231116130812
Código de autorización COIR	TFG.GME.EDMP.MOS.231116
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Fenotipo de dolor en pacientes con pancreatitis crónica en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas estén informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su persona; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



## Anexo 2. Autorización CEIM.



### COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante  
<http://www.dep19.san.gva.es>  
Teléfono: 965-913-921  
Correo electrónico: ceim\_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2023-093 - Ref. ISABIAL: 2023-0245

### INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 28 de junio de 2023 (Acta 2023-06), y una vez estudiada la documentación presentada por **D. Enrique de Madaria Pascual** del Servicio de digestivo del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Estudio observacional sobre caracterización de fenotipos de dolor en pancreatitis crónica - Proyecto INPAIN**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -  
21424371b el 27/09/2023 10:03:21

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco  
Secretario Técnico CEIm Departamento de  
Salud de Alicante - Hospital General