

Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística

L. Guarner

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes en la raza caucásica. Desde 1989 se conoce el gen causante de la enfermedad, situado en el brazo largo del cromosoma 7 y denominado *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*)¹. Este gen está organizado en 27 exones y actualmente se conocen cerca de 1.000 mutaciones que dan lugar a diferentes formas de enfermedad.

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva y su incidencia en la raza caucásica es aproximadamente de 1 caso por cada 2.500-3.500 nacidos vivos. En Cataluña, datos recientes estiman su incidencia en 1 de cada 5.300 nacimientos².

FIBROSIS QUÍSTICA CLÁSICA

Los criterios que definen la FQ clásica son los consensuados y publicados en 1998 por el Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel³ y se basan en: presencia de una o más de las siguientes características fenotípicas (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones gastrointestinales y nutricionales, síndromes por pérdida de sal y azoospermia obstructiva por agenesia bilateral de los conductos deferentes), historia de FQ en un hermano o cribado neonatal positivo más una prueba de laboratorio que evidencie disfunción de la proteína CFTR (concentración elevada de cloro en la prueba de sudor, identificación de 2 mutaciones reconocidas de FQ o diferencia de potencial nasal transepitelial alterado).

Las formas atípicas de la enfermedad generalmente se deben a la existencia de una mutación leve, y la manifestación clínica es la de azoospermia aislada por agenesia bilateral de los conductos deferentes⁴, varias enfermedades

pulmonares (bronquiectasias diseminadas, panbronquiolitis difusa, aspergilosis) y otras manifestaciones digestivas, como la colangitis esclerosante y la pancreatitis crónica. Actualmente diversos estudios han demostrado la existencia de mutaciones del *CFTR* en pacientes con pancreatitis crónica⁵, y se observan mutaciones en el 30-38% de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática⁶⁻⁸ y en el 4-40% de los pacientes con pancreatitis crónica alcohólica⁸⁻¹⁰. El riesgo estimado de desarrollar una pancreatitis en los pacientes con 2 mutaciones del *CFTR* es mucho más alto que en la población general, se incrementa de forma extraordinaria cuando, además, se asocia a alguna mutación del gen inhibidor de la serinproteasa, Kazal tipo I (SPINK I)¹¹.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

La proteína CFTR es un regulador transmembrana del transporte de cloro que se incluye en la familia de transportadores *ATP-binding cassette* (ABC). La CFTR se localiza en la membrana apical de las células epiteliales del organismo, por lo que su disfunción afecta principalmente a las glándulas exocrinas: sudoríparas, respiratorias, páncreas, hígado y vía biliar, intestino y sistema reproductor (sobre todo en el varón). La CFTR puede actuar reabsorbiendo o secretando iones de cloro, dependiendo de la glándula en la que se localice. Además, también interviene en la regulación de otras proteínas de transporte iónico, como el bicarbonato, el sodio, el potasio, etc. En el páncreas la proteína CFTR se expresa en la membrana apical de las células ductales proximales¹², la alteración de su función se traduce en la disminución de la secreción ductal de cloro con la consiguiente falta de activación del intercambio cloro-bicarbonato, de manera que en el jugo pancreático la concentración de cloro, bicarbonato y agua es baja. Las células acinares siguen produciendo enzimas y el resultado final es un jugo pancreático pobre en volumen y muy rico en proteínas, por lo que se forman precipitados proteicos que obstruyen los conductos pancreáticos.

Correspondencia: Dra. L. Guarner.
Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: lguarner@vhebron.net

cos¹³. Secundariamente a la obstrucción ductal se produce una autólisis de las células acinares y una sustitución progresiva del parénquima pancreático por tejido fibroso, lo que da lugar a una insuficiencia pancreática exocrina.

Existe una buena correlación genotipo-fenotipo y función pancreática. Así, la existencia de 2 mutaciones graves dará lugar a insuficiencia pancreática en la mayoría de los pacientes, mientras que un genotipo con 1 o 2 mutaciones leves dará lugar, en la mayoría de los casos, a un páncreas con la función conservada.

El 80-90% de los pacientes diagnosticados en la infancia de FQ presentan insuficiencia pancreática; sin embargo, este porcentaje disminuye hasta el 16% cuando el diagnóstico de la enfermedad se realiza ya en la edad adulta¹⁴.

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

El diagnóstico de insuficiencia pancreática, que se sospecha por las deposiciones esteatorreicas de estos pacientes, se establece mediante la realización de una prueba de función pancreática. A pesar de que la prueba más sensible es el sondaje duodenal con estimulación de secretina-ceruleína, es una prueba invasiva y en estos pacientes, que generalmente son niños, es preferible la realización de una prueba no invasiva, como es la determinación de la elastasa fecal. Actualmente hay suficientes estudios publicados que demuestran una sensibilidad cercana al 100% cuando se trata de una insuficiencia pancreática grave¹⁵; la sensibilidad disminuye cuando la insuficiencia es moderada y, sobre todo, cuando es leve. En estos casos lo que nos interesa es diferenciar entre un páncreas con función pancreática conservada o con insuficiencia pancreática grave (débito inferior al 10% de la producción en sujetos sanos), que serán los pacientes que precisarán tratamiento. Otra prueba que se puede realizar es la cuantificación de grasa en heces de 72 h, aunque esta determinación podrá tener mayor utilidad en el seguimiento de estos pacientes para valorar la efectividad del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

En la infancia la mejoría del estado nutricional facilita el crecimiento y el desarrollo adecuados, disminuye las infecciones respiratorias y, en general, aumenta la esperanza de vida de estos pacientes. Por ello, el tratamiento de la insuficiencia pancreática tiene en los niños una especial importancia.

El tratamiento de la insuficiencia pancreática se basa en la administración de enzimas pancreáticas en forma de suplementos orales durante las comidas. El organismo suple en parte el déficit de amilasa y tripsina y, además, estas enzimas se encuentran de forma muy estable en los preparados comerciales que se utilizan y que provienen de páncreas de cerdo. Sin embargo, la lipasa es más difícil de sustituir; la producción de lipasa salival y gástrica es escasa y la lipasa de cerdo se inactiva de forma irreversible por la acción del ácido gástrico y duodenal, al igual que ocurre con la lipasa humana. También se ha demos-

trado que la lipasa de cerdo es hidrolizada en el intestino delgado por la acción de la tripsina y quimotripsina¹⁶.

Los pacientes con FQ tienen especialmente disminuida la producción de bicarbonato. De hecho, todos los pacientes con FQ presentan una secreción pancreática de bicarbonato disminuida en respuesta a la estimulación con secretina, independientemente de su función pancreática¹⁷. Hoy disponemos de unos preparados enzimáticos en forma de minimicroesferas < 1,2 mm, con lo que se facilita el vaciamiento gástrico juntamente con la comida. Las minimicroesferas tienen una cobertura entérica que sólo permite la liberación de las enzimas cuando el pH del medio es superior a 5,5. Estas modificaciones facilitan el trabajo de las enzimas pero, como hemos dicho antes, el pH duodenal en muchos pacientes con FQ sigue siendo ácido, por la falta de bicarbonato, con la consiguiente falta de liberación de las enzimas en el duodeno y zona proximal de yeyuno, que es donde se realizan los procesos de absorción. Así, vemos que también el retraso en la liberación de las enzimas puede contribuir a la mala digestión intraluminal¹⁸.

Debido a estas limitaciones, en ocasiones, cuando los valores de grasas en heces son muy altos, el tratamiento con enzimas pancreáticas consigue reducir la esteatorrea pero no abolirla. En esta situación no es de extrañar que en un intento por nutrir mejor a los pacientes, sobre todo los niños con FQ, se fueran incrementando las dosis de enzimas administradas en cada comida hasta que en 1994 se diagnosticaron los primeros casos de colonopatía fibrosante¹⁹.

COLONOPATÍA FIBROSANTE

La colonopatía fibrosante ha sido reconocida como una complicación iatrogénica en la FQ. Desde 1994 hasta la actualidad se han descrito más de 80 casos en todo el mundo, en principio limitados a la infancia aunque más recientemente ya se ha publicado algún caso en pacientes adultos²⁰.

Se trata de una entidad caracterizada clínicamente por dolores abdominales persistentes acompañados de suboclusión intestinal y, menos frecuentemente, deposiciones sanguinolentas o ascitis quillosa. El estudio radiológico del colon pone de manifiesto la existencia de estenosis cortas o largas, que en ocasiones pueden afectar a todo el colon e incluso al final del intestino delgado. El estudio anatomopatológico de las piezas resecaadas demostró que el diámetro externo del colon era normal pero la luz estaba estenosada debido a una extensa banda de fibrosis en la lámina propia y la submucosa, con pérdida de la *muscularis mucosa* e infiltración por células inflamatorias crónicas (en ocasiones eosinófilos) en la lámina propia (tabla I). En ningún caso se encontró granulomas ni fístulas o fisuras transmurales, como se encuentran en la enfermedad de Crohn.

Al principio se consideró que podían existir unos factores predisponentes de esta enfermedad, como eran el antecedente de íleo meconial, la cirugía previa, el tratamiento con corticoides, el tratamiento de la insuficiencia pan-

creática con cápsulas de alto contenido enzimático o la acción tóxica directa de la cubierta entérica de esas cápsulas²¹.

FitzSimmons et al²² realizaron un estudio de casos y controles en pacientes con FQ a los que se había practicado una resección de colon por estenosis entre 1990 y 1994; recogieron los datos de 114 centros de FQ en Estados Unidos; 29 pacientes fueron diagnosticados de colonopatía fibrosante (todos ellos con intervención quirúrgica) y se tomó como controles a 105 pacientes con FQ e insuficiencia pancreática pero sin síntomas de colonopatía. El estudio demostró que la dosis media de lipasa utilizada en el tratamiento de los pacientes fue 2,6 veces mayor que la utilizada en los controles. Durante los 12 meses previos al diagnóstico la dosis media en los pacientes intervenidos fue de 50.046 unidades de lipasa/kg/día (correspondientes a 12.512 unidades de lipasa por kg de peso por comida), mientras que la dosis media en los pacientes control fue de 18.985 unidades de lipasa/kg/día (correspondiente a 4.746 unidades de lipasa por kg de peso por comida); se observó una relación muy estrecha entre la dosis alta de lipasa y la colonopatía fibrosante. Estos datos se confirmaron en todos los demás pacientes diagnosticados y publicados en otros países.

RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

La dosificación de enzimas debe ser individualizada para cada paciente, pero es aconsejable como orientación inicial seguir las recomendaciones sugeridas en 1995 por la U.S. Cystic Fibrosis Foundation en una conferencia de consenso²³. Estas recomendaciones se basan, sobre todo, en la restricción de la dosis de lipasa; la dosis de lipasa aconsejada en los lactantes será de 2.000 a 4.000 U/120 ml de fórmula o toma de pecho; en niños menores de 4 años, 1.000 U/kg por comida, y en niños mayores de 4 años, 500 U/kg por comida. En las meriendas se utilizará la mitad de la dosis aconsejada en las comidas. Para los pacientes adultos, la dosis aproximada será como la recomendada a los niños mayores de 4 años, teniendo en cuenta que los adultos tienen mayor peso y, en general, ingieren una dieta con menor contenido en grasas que los niños.

Además, un punto muy importante es el de no sobrepasar nunca la dosis máxima de 2.500 U de lipasa por kg de peso por comida para evitar el desarrollo de la colonopatía fibrosante.

Respecto de la dosis de lipasa necesaria, Stevens et al²⁴ publicaron un estudio en el que a todos los niños que estaban controlando y que utilizaban más de 6.000 U de lipasa por kg por comida, sistemáticamente les redujeron la dosis de lipasa a 2.000 U. Durante 1 año controlaron la evolución clínica y el estado nutricional de estos pacientes. Con la reducción de la dosis de lipasa no se observaron cambios en la puntuación de talla y peso, lo que demostró que no son necesarias las dosis altas de lipasa para una nutrición y un desarrollo adecuados de los pacientes²⁴.

TABLA I. Características de la colonopatía fibrosante

Cuadro clínico: dolor abdominal persistente
Radiología: estenosis cortas o largas de colon
Anatomía patológica
Fibrosis submucosa grave
Pérdida de muscularis mucosa
Infiltración por células inflamatorias crónicas en la lámina propia
Tratamiento: quirúrgico

TABLA II. Causas de falta de respuesta al tratamiento

Mal cumplimiento
pH intraluminal bajo
Enfermedades concomitantes
Sobrecrecimiento bacteriano
Infección por parásitos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celíaca

Otro punto importante que se debe tener en cuenta es que no existen estudios que hayan demostrado un efecto beneficioso del tratamiento con enzimas pancreáticas en los pacientes con FQ sin insuficiencia pancreática, por lo que no está justificada su administración.

SEGUIMIENTO

La dosificación de enzimas se ajustará a la respuesta clínica y bioquímica, se aumentará la dosis (hasta los límites comentados) si se considera necesario. Se valorará la desaparición del malestar y la distensión abdominal, la disminución del número de deposiciones, el aumento de la consistencia de las deposiciones, el aumento de peso y en los niños o adolescentes, además, el aumento de la talla. El control bioquímico de la efectividad del tratamiento se basará en la determinación de los parámetros nutritivos (como la albúmina) y el estudio de grasas en heces con la cuantificación de la grasa excretada para poder calcular el coeficiente de absorción de grasa (grasa ingerida-grasa excretada/grasa ingerida \times 100).

En caso de mala respuesta al tratamiento se deberá descartar otras causas (tabla II)²⁵. El primer punto importante es confirmar el cumplimiento de la medicación, sobre todo cuando el paciente se encuentra en la adolescencia o no quiere aumentar de peso. En ocasiones, como hemos explicado anteriormente, existe una mayor acidez duodenal que impide la correcta apertura del preparado enzimático. Estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento concomitante con un inhibidor de la bomba de protones. Por último, otras enfermedades causan esteatorrea y se pueden encontrar asociadas a la FQ como son, por orden de frecuencia, el sobrecrecimiento bacteriano, la infección por parásitos (*Giardia lamblia*), la enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo, enfermedad de Crohn) o la enfermedad celíaca. La sospecha de una de estas enfermedades debe ser confirmada mediante una prueba del aliento de glucosa, el estudio de parásitos en heces, la práctica de una colonoscopia con ileoscopia o una biopsia yeyunal, respectivamente.

Para asegurar el buen estado nutricional de los pacientes debemos indicar una ingesta alimentaria adecuada, que

cubra el 120-150% de sus requerimientos diarios recomendados y con un 30-40% de las calorías que provengan de las grasas²⁶. Se realizarán controles periódicos de las concentraciones séricas de las vitaminas liposolubles, principalmente la A y la E, administrando suplementos cuando sean necesarios. En casos de desnutrición grave es recomendable el soporte nutricional mediante suplementos o la instauración de una nutrición enteral por sonda, recordando que conjuntamente también se tendrá que administrar enzimas pancreáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chacravarti A, et al. Identification of the Cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073-80.
2. Asensio O, Cobos N, Seculi JL, Casals T, Maya A, Marco MT, y el grupo de estudio de cribaje neonatal en Cataluña. Programa de cribaje neonatal para la Fibrosis Quística en Cataluña. VI Congreso Nacional de Fibrosis Quística, Granada, 2001.
3. Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
4. Casals T, Bassas L, Egozque S, Ramos MD, Gimenez J, Segura A, et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*. 2000;15:1476-83.
5. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:645-52.
6. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:653-8.
7. Ockenga J, Stuhmann M, Ballmann M, Teich N, Keim V, Dork T, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2061-7.
8. Casals T, Aparisi L, Martínez-Costa C, Giménez J, Ramos MD, Mora J, et al. Different mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2004;28:374-9.
9. Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX, for the PANKRAS II Study Group. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) (F508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. *Gut*. 2000;48:70-4.
10. Monaghan KG, Jackson CE, KuKuruga DL, Feldman GL. Mutation analysis of the cystic fibrosis and cationic trypsinogen genes in patients with alcohol-related pancreatitis. *Am J Med Genet*. 2000;94:120-4.
11. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology*. 2001;121:1310-9.
12. Marino CR, Matovcik LM, Gorelick FS, Cohn JA. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pancreas. *J Clin Invest*. 1991;88:712-6.
13. Kopelman H, Durie P, Gaskin K, Weizman Z, Forstner G. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1985;312:329-34.
14. Modolell I, Álvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada JR. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas*. 2001;22:395-9.
15. Carrocio A, Verghi F, Santini B, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1335-42.
16. Thiruvengadam R, Di Magno EP. Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol*. 1988;18:G476-81.
17. Gaskin KJ, Durie PR, Corey M, Wei P, Forstner GG. Evidence for a primary defect of pancreatic HCO₃ secretion in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1982;16:554-7.
18. Guarner L, Rodríguez R, Guarner F, Malagelada JR. Fate of oral enzymes in pancreatic insufficiency. *Gut*. 1993;34:708-12.
19. Smyth RL, Van Velzen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet*. 1994;343:85-6.
20. Bansil DS, Price A, Russell C, Sarner M. Fibrosing colonopathy in an adult owing to over use of pancreatic enzymes supplements. *Gut*. 2000;46:283-5.
21. Powell CJ. Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. *Lancet*. 1999;353:911-5.
22. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borovitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336:1283-9.
23. Borowitz DS, Grand RG, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995;127:681-4.
24. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SKF. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26:80-4.
25. Jackson R, Pencharz PB. Cystic fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:213-35.
26. Suárez L, Maiz L, Escobar H. Fibrosis quística. Tratamiento y pronóstico. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. *Tratado de páncreas exocrino*. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2002. p. 476-83.