



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances en pancreatitis crónica

J. Enrique Domínguez-Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis crónica;
Insuficiencia
pancreática exocrina;
Pancreatitis
autoinmune;
Antioxidantes

Resumen Los avances más recientes con impacto en la práctica clínica de los pacientes con pancreatitis crónica se centran en el conocimiento etiopatogénico de la enfermedad, en el tratamiento farmacológico del dolor y en el conocimiento de la historia natural de la pancreatitis autoinmune. Mientras que se confirma el papel relativamente menos relevante del consumo de alcohol en la etiopatogenia de la pancreatitis crónica, se han descrito los mecanismos a través de los cuales el tabaco es capaz de desencadenar los procesos que conllevan el desarrollo de la enfermedad. Además se han propuesto factores que se asocian a un resultado genético positivo en pacientes con pancreatitis crónica idiopática, lo cual ayuda a la selección de los pacientes para este tipo de estudios. En el tratamiento del dolor, la administración oral de antioxidantes es eficaz, aunque queda por demostrar la combinación y dosis óptima de antioxidantes. Por último, el desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina es muy frecuente en la historia natural de la pancreatitis autoinmune, en cuyo desarrollo juega igualmente un papel significativo el hábito tabáquico.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic pancreatitis;
Exocrine pancreatic
insufficiency;
Autoimmune
pancreatitis;
Antioxidants

Latest advances in chronic pancreatitis

Abstract This article summarizes some of the recent and clinically relevant advances in chronic pancreatitis. These advances mainly concern knowledge of the etiopathogenesis of the disease, the pharmacological treatment of pain, and knowledge of the natural history of autoimmune pancreatitis. New evidence supports the relatively low prevalence of chronic alcoholic pancreatitis, and the role of tobacco in triggering the etiopathogenic mechanisms of chronic pancreatitis is better understood. Some studies have identified certain factors that are associated with having a positive genetic test in adults with chronic idiopathic pancreatitis, which should help to select those patients who should undergo genetic studies. Antioxidant therapy has been shown to be effective in reducing pain secondary to chronic pancreatitis, although the type and optimal dose of antioxidants remains to be elucidated. Finally, the development of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency is a very common finding during the long-term follow-up of patients with autoimmune pancreatitis. Smoking also seems to play a role in this type of pancreatitis.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico del páncreas que se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, activación de células estrelladas pancreáticas con producción de fibrosis parenquimatosa y pérdida progresiva de células acinares y, en menor medida, islotes de Langerhans.

Actualmente se considera la pancreatitis crónica como un proceso multifactorial, en el que la presencia de 1 o más factores de riesgo condiciona el desarrollo de la enfermedad. Entre estos factores se incluyen los tóxicos (alcohol y tabaco), metabólicos (hipercalcemia), genéticos (mutaciones en los genes *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* y *CTCR*, entre otros), inmunológicos (pancreatitis autoinmune), inflamatorios (pancreatitis aguda) y obstructivos (cualquier proceso anatómico, inflamatorio o tumoral que condicione obstrucción del conducto pancreático a cualquier nivel)¹. A medida que aumenta nuestro conocimiento etiopatogénico de la pancreatitis crónica, mayor es la prevalencia de la enfermedad por diagnóstico de un mayor número de casos y menor es el papel relativo que juega el alcohol en su desarrollo².

Un diagnóstico precoz de la enfermedad, el tratamiento del propio proceso inflamatorio pancreático con el fin de modificar su historia natural, así como el tratamiento de sus manifestaciones clínicas y complicaciones son los principales retos que se nos plantean en la práctica clínica. En este sentido, diversos estudios presentados en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología aportan información relevante. Entre ellos cabe destacar nuevos datos sobre las causas de la pancreatitis crónica, el efecto del tabaco sobre los mecanismos patogénicos que desencadenan la enfermedad, el diagnóstico de la enfermedad y sus complicaciones, como la insuficiencia pancreática exocrina y el papel de los antioxidantes en el tratamiento del dolor. Por último, la pancreatitis autoinmune, por sus especiales características etiopatogénicas y clínicas, merece una consideración aparte y, en este sentido, se han presentado nuevos datos que aportan luz al conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

Avances en la epidemiología y el conocimiento etiológico de la pancreatitis crónica

Como se ha comentado anteriormente, el conocimiento etiológico de la pancreatitis crónica que surge básicamente como consecuencia del descubrimiento de sus bases genéticas está teniendo como consecuencia cambios relevantes en la epidemiología de la enfermedad^{1,2}.

En este contexto, durante el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) se presentaron los datos epidemiológicos actuales de un amplio estudio multicéntrico de pancreatitis crónica en Estados Unidos³. En este estudio, en el que participaron 13 hospitales de tercer nivel y en el que se incluyeron un total de 521 pacientes con pancreatitis crónica, el consumo de alcohol fue la causa de la enfermedad en el 46% de los casos, fundamentalmente en varones, mientras que el tabaco se identificó como factor de riesgo en más del 50% de los pacientes. Por el contrario, las mujeres suelen presentar pancreatitis crónica idiopática u obstructiva. Por otra parte, la pancrea-

tis crónica de origen genético suele presentarse en pacientes jóvenes³.

La predisposición genética para el desarrollo de pancreatitis crónica incluye mutaciones en los genes del *CFTR*, *PRSS1*, *SPINK1* y *CTRC*. Una de las preguntas más frecuentes que nos hacemos en este contexto en la práctica clínica es: a qué pacientes realizar este estudio con el fin de limitarlo a aquellos con alta probabilidad de tener un resultado positivo. En la Digestive Diseases Week (DDW) de este año, se presentaron los resultados de un estudio que tenía como objetivo definir los factores asociados a un resultado genético positivo en pacientes con pancreatitis aguda recurrente idiopática o pancreatitis crónica idiopática de inicio en la edad adulta⁴. Estos factores fueron la presencia de páncreas divisum (*odds ratio* [OR]: 2,81), la historia personal de pancreatitis recurrente (OR: 3,46) y la historia familiar de pancreatitis aguda (OR: 2,82). Por lo tanto, pacientes adultos con pancreatitis recurrente o crónica que presenten estos datos deberían ser subsidiarios de estudio genético.

Avances en el conocimiento patogénico de la pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica es consecuencia de eventos celulares que involucran tanto a las células acinares como a las células estrelladas pancreáticas, entre ellos la activación intracelular de proteasas pancreáticas, la liberación de radicales libres de oxígeno (ROS), la toxicidad y muerte de células acinares, así como la proliferación y migración de células estrelladas para la producción de matriz extracelular y fibrosis. En el último congreso de la AGA se presentaron 2 estudios que demuestran el papel del tabaco en la patogenia de la pancreatitis crónica^{5,6}.

Se incubaron células acinares de ratón en cultivo primario con distintas concentraciones de alcohol y tabaco, tras lo que se cuantificó la secreción de amilasa, la producción de ROS, el grado de citotoxicidad y la inducción de apoptosis⁵. Este estudio demuestra que el tabaco, pero no el alcohol, es capaz de estimular la secreción de amilasa y la producción de ROS, así como de producir citotoxicidad sobre las células acinares y de inducir su apoptosis⁵.

Similarmente al estudio anterior, se incubaron células estrelladas de rata activadas en cultivo primario con distintas concentraciones de alcohol y tabaco, tras lo que se evaluó la migración y proliferación de dichas células, el grado de citotoxicidad y la inducción de muerte celular⁶. Este estudio demuestra que el tabaco a dosis altas induce citotoxicidad y muerte de las células estrelladas pancreáticas. En presencia de dosis no citotóxicas de tabaco, el alcohol es capaz de inducir un incremento dependiente de la dosis de la migración de las células estrelladas. En conclusión, el consumo combinado de alcohol y tabaco es capaz de inducir el proceso de fibrogénesis en la pancreatitis crónica.

Reto diagnóstico: ¿puede la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a pancreatitis crónica simular un síndrome de intestino irritable?

Un estudio inglés reciente había llamado la atención con el hecho de que más de un 6% de los pacientes que cumplen

criterios de Roma II de síndrome de intestino irritable (SII) con predominio de diarrea tienen realmente una pancreatitis crónica avanzada con insuficiencia pancreática exocrina⁷. De esta forma, el diagnóstico de esta enfermedad del páncreas supone un importante reto diagnóstico, a la vez que pone en tela de juicio la especificidad de los criterios de Roma para el diagnóstico del SII. En este contexto, un nuevo estudio sueco presentado en la última DDW confirma estos datos aplicando criterios de Roma III para el diagnóstico de SII⁸. En este estudio, un 6,3% de los pacientes que cumplen criterios de SII presenta concentraciones anormalmente bajas de elastasa pancreática en heces. Para complicar aún más el tema, las características del hábito intestinal no permitieron predecir los pacientes con clínica compatible con SII que presentaban insuficiencia pancreática exocrina⁸. No obstante, este estudio llama la atención sobre la escasa reproducibilidad del test de elastasa fecal en este contexto, por lo que otros tests serían necesarios en el ámbito clínico para la evaluación de la función pancreática en pacientes que cumplen criterios de SII.

Tratamiento del dolor en pancreatitis crónica: ¿es eficaz el tratamiento con antioxidantes?

Dada la variedad de factores potencialmente implicados en la aparición de dolor en la pancreatitis crónica (inflamación perineural, obstrucción pancreática, inflamación o complicaciones locales), el tratamiento del dolor en estos pacientes debe ir dirigido, en la medida de lo posible, a su causa. No obstante, y de manera genérica, los algoritmos de tratamiento de dolor en la pancreatitis crónica incluyen un primer escalón de tratamiento analgésico y un segundo escalón de descompresión endoscópica o quirúrgica de la glándula.

Como se comentó anteriormente, la pancreatitis crónica se caracteriza por la existencia de estrés oxidativo celular. A ello se asocia frecuentemente una capacidad antioxidante reducida en estos pacientes como consecuencia de déficits dietéticos de antioxidantes como metionina, vitamina C y selenio. Dado que el estrés oxidativo celular podría explicar el dolor en la pancreatitis crónica, en los últimos años se han publicado diversos ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia analgésica del tratamiento con altas dosis de antioxidantes, pero sus resultados son controvertidos. De hecho, el tratamiento antioxidante no está generalmente aceptado en esta enfermedad. En este contexto, en el último congreso de la AGA se presentó un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados previamente sobre tratamiento antioxidante para el dolor en la pancreatitis crónica⁹. Dos autores revisaron de manera independiente diversas bases de datos de publicaciones científicas y publicaciones de comunicaciones a congresos desde 1980 a 2012 sin restricciones de idioma. Identificaron un total de 8 estudios que incluyeron en total 1.550 pacientes (784 en tratamiento antioxidante y 766 en grupo control). En conjunto, los pacientes con pancreatitis crónica que recibieron tratamiento antioxidante refirieron una reducción significativa del dolor en comparación con el grupo control, con una reducción relativa del riesgo del 23% (intervalo de confianza del 95%, 5-37; $p = 0,02$). Los estudios que mostraron un

efecto beneficioso fueron los que incluyeron selenio, beta-caroteno, vitamina C, vitamina E y metionina en el tratamiento antioxidante⁹. Aunque son necesarios nuevos estudios controlados, aleatorizados, doble ciego para evaluar la utilidad de este abordaje terapéutico en la pancreatitis crónica, incluyendo diferentes combinaciones y dosis de antioxidantes, este metaanálisis apoya el empleo de esta terapia en el algoritmo terapéutico del dolor en estos pacientes.

Avances en el conocimiento de la historia natural de la pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune se caracteriza por la hipertrofia inflamatoria focal o difusa del páncreas de origen autoinmune. Se reconoce la existencia de 2 tipos, el tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, que se caracteriza por infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas, y el tipo 2 o pancreatitis ductocéntrica, que se caracteriza por la presencia de lesión granulocítico-epitelial pancreática. Ambas muestran una adecuada respuesta al tratamiento con corticoides. El diagnóstico de pancreatitis autoinmune se basa, fundamentalmente, en los criterios HISORt (histología, métodos de imagen, serología, órganos afectados y respuesta al tratamiento)¹⁰. Debido a que la positividad para IgG4 es uno de los criterios diagnósticos, los criterios HISORt no permiten diagnosticar la pancreatitis autoinmune tipo 2.

Mientras que el tratamiento agudo con corticoides de la pancreatitis autoinmune está ampliamente aceptado, el tratamiento de mantenimiento con estos fármacos es controvertido. De hecho, la historia natural de la enfermedad sin tratamiento y los factores que la modifican son desconocidos. En este sentido, mientras que el tabaco adquiere progresivamente mayor relevancia en la etiopatogenia de la pancreatitis crónica, el efecto del hábito tabáquico sobre la evolución de la pancreatitis autoinmune es desconocido. Es interesante tener en cuenta que la pancreatitis autoinmune tipo 2 se asocia frecuentemente a enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente a colitis ulcerosa, en la que el tabaco tiene un efecto protector. En el último congreso de la AGA se presentó un estudio que evaluó el efecto del tabaco en la historia natural de la pancreatitis autoinmune¹¹. Este estudio, que incluyó un total de 96 pacientes con pancreatitis autoinmune seguidos en el Hospital Beaujon de Clichy, demuestra que el consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de diabetes y cambios morfológicos persistentes pancreáticos en pacientes con pancreatitis autoinmune, así como a una mayor tendencia a presentar recidivas de la enfermedad e insuficiencia pancreática exocrina¹¹, pero no al tipo de síntomas, forma de presentación, afectación biliar y riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal asociada en estos pacientes. El mecanismo por el cual el tabaco modifica la historia natural de la pancreatitis autoinmune es desconocido y requiere de nuevos estudios.

Otro estudio presentado en el mismo congreso estudió la probabilidad de desarrollar insuficiencia pancreática exocrina y endocrina durante la evolución de la pancreatitis autoinmune¹². Este estudio, que incluyó un total de 70 pacientes con pancreatitis autoinmune, en los que se siguió la

función pancreática exocrina y endocrina durante al menos 2 años, demuestra que el desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina es muy frecuente en la evolución de la pancreatitis autoinmune, por lo que ambas funciones pancreáticas deben ser evaluadas regularmente en el seguimiento de estos pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
2. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009;169:1035-45.
3. Conwell DL, Yadav D, Banks PA, et al. Etiology and risk factors for chronic pancreatitis in the United States: A report of the North American Pancreas Study (NAPS2) Group. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S455-6.
4. Ballard DD, Flueckiger JR, Fogel EL, et al. Testing adults with pancreatic disease for genetic abnormalities: Factors associated with having a positive genetic test. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S460.
5. Luaces-Regueira M, Castiñeira M, Domínguez-Muñoz JE. Pancreatitis-associated alterations of pancreatic acinar cells in response to tobacco compared with alcohol. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S322.
6. Castiñeira M, Luaces-Regueira M, Domínguez-Muñoz JE. Effect of tobacco in the proliferation and migration of pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S477-8.
7. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, Simmonette A, Azadbakht N, Hoggard N, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:433-8.
8. Lindkvist B, Törnblom H, Simren M. The prevalence of pancreatic exocrine insufficiency in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S458-9.
9. Rustagi T, Njei B. Does antioxidant therapy reduce pain in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S454.
10. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1010-6.
11. Maire F, Rebours V, Vullierme MP, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S466.
12. Buijs J, Van Heerde MJ, Kuipers EJ, Van Buuren HR, Bruno MJ. Long-term outcome of pancreatic function in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S459.