

Tratamiento antioxidante en la pancreatitis crónica

GONZALO DE LAS HERAS CASTAÑO Y MARÍA TERESA ARIAS LOSTE
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

La pancreatitis crónica (PC) se caracteriza por el desarrollo de una serie de cambios inflamatorios que conlleva un daño permanente e irreversible, con fibrosis y destrucción del tejido pancreático. La incidencia estimada es de 10 casos/10⁵ habitantes/año. En España, en un estudio realizado en Cantabria entre 1981-1990, se obtuvo una incidencia de 14 casos/10⁵ habitantes/año y prevalencia de 18 casos/10⁵ habitantes. El dolor es el problema más frecuente e importante en el 80-90% de estos enfermos, y condiciona un notable deterioro de su calidad de vida pues dificulta la ingesta, lo que conlleva un agravamiento de la pérdida de peso y malnutrición, así como el riesgo añadido de adicción a analgésicos narcóticos.

Puntos clave

Los radicales libres de oxígeno (moléculas con un número impar de electrones) reaccionan con componentes celulares (membranas, ADN), lo que da lugar a alteraciones en la función de estos componentes y a lesión celular. Normalmente esto no se produce porque existe un equilibrio muy preciso en condiciones fisiológicas entre la producción de radicales libres de oxígeno y su neutralización.

El estrés oxidativo es la situación que se produce cuando se generan radicales libres de oxígeno que no se pueden neutralizar por los mecanismos antioxidantes que poseen las células, lo que provoca lesiones celulares y tisulares.

En el suero de las personas con pancreatitis crónica existe un incremento de los radicales libres de oxígeno y un estímulo de los mecanismos antioxidantes que acaban agotando la capacidad antioxidante de las células.

Los ensayos clínicos realizados hasta hoy apuntan a que los complejos antioxidantes compuestos por selenio, L-metionina, beta-caroteno, vitamina E y ácido ascórbico tienen un efecto beneficioso en el control del dolor de la pancreatitis crónica. Ante la ausencia de efectos secundarios asociados al uso de antioxidantes, parece razonable su utilización para tratar a los pacientes con pancreatitis crónica y dolor. Todavía queda por establecer qué combinación de antioxidantes es la más adecuada en estos pacientes.

Mecanismos del dolor en la pancreatitis crónica

Los mecanismos del dolor en la PC son multifactoriales y no del todo bien conocidos, lo que determina que en ocasiones los tratamientos sean empíricos y muchas veces insuficientes. Se han postulado diferentes factores fisiopatológicos en su desarrollo, tales como el aumento de la presión intrapancreática, inflamación y alteraciones en los nervios pancreáticos.

De todos estos mecanismos, es la inflamación del parénquima pancreático la que desempeña un papel fundamental, y en su génesis, el estrés oxidativo (EO). Esta inflamación conlleva una invasión perineural por células inflamatorias, lo que supone una exposición neural a citoquinas y otros mediadores nociceptivos responsables del estímulo doloroso. Como ejemplo se puede citar el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), un producto endógeno de la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana celular producido en respuesta al daño tisular, inflamación y EO. Se ha sugerido que el 4-HNE provoca la liberación del péptido relacionado con la calcitonina y la sustancia P en la médula y en las terminaciones sensitivas periféricas, implicadas en la transmisión del dolor. Esta y otras evidencias sugieren que la administración de antioxidantes pueda disminuir la inflamación perineural y por tanto la estimulación de los receptores nociceptivos, aliviando el dolor¹ (fig. 1).

Fibrosis pancreática y etanol

Los resultados de estudios tanto *in vivo* como *in vitro* sugieren que la fibrosis observada en el páncreas de enfermos con PC es el resultado de un desbalance entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular pancreática². En este fenómeno se postula que desempeña un papel fundamental la activación de las células estrelladas pancreáticas, fruto de una cascada inflamatoria en cuyo inicio se situaría la lesión de las células acinares, motivado, entre otras causas, por la exposición a xenobióticos como el alcohol y el tabaco.

Existen tres rutas metabólicas por las cuales el alcohol es degradado, que pueden estar implicadas en el inicio de este fenómeno en el páncreas. En primer lugar, el alcohol es oxidado a acetaldehído por la enzima ADH; en segundo lugar, es oxidado por el citocromo CYP2E1, y por último, es esterificado con ácidos grasos. Estos productos estimularían las células estrelladas,

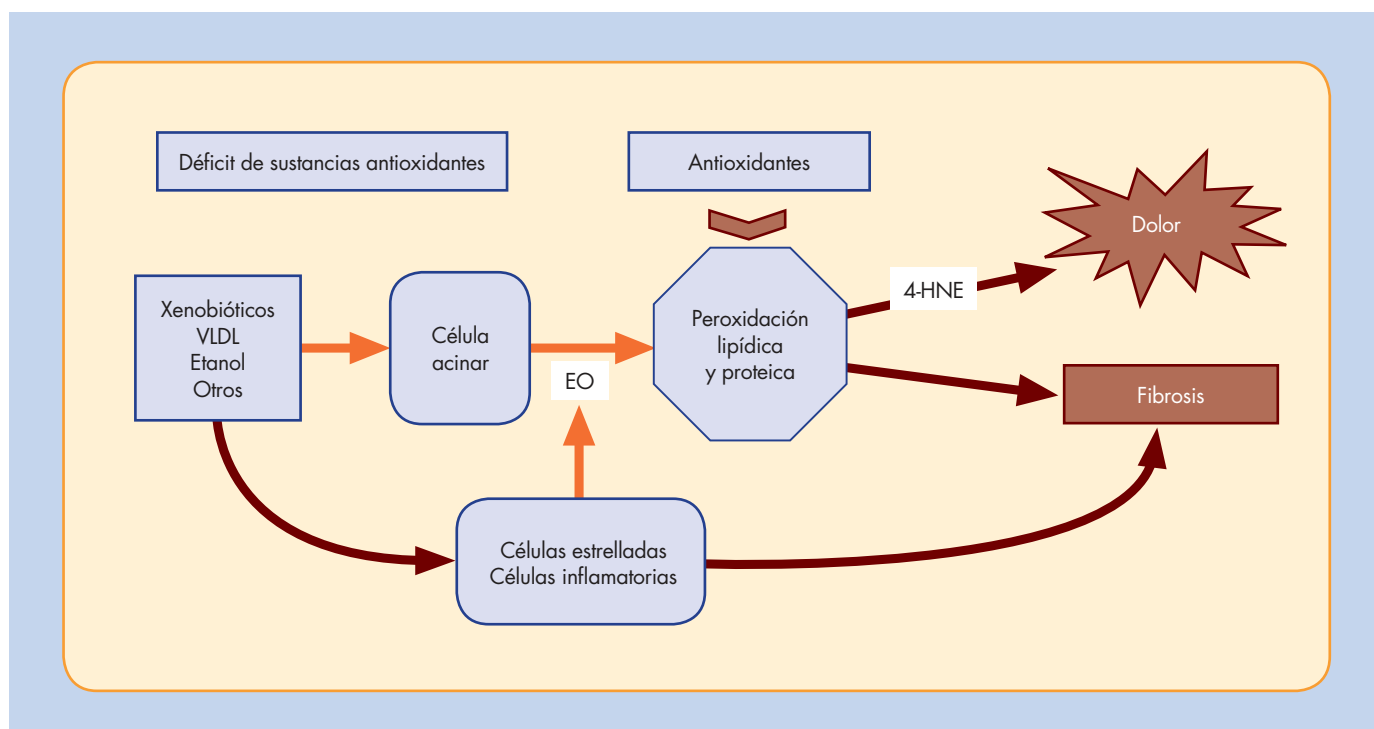


Figura 1. Hipótesis sobre la generación de estrés oxidativo (EO) pancreático en la pancreatitis crónica y sus consecuencias en el desarrollo de fibrosis pancreática y dolor. La exposición pancreática a xenobióticos como el alcohol y el tabaco en el páncreas supone una lesión a nivel de la célula acinar que genera toda una cascada de reacciones proinflamatorias. Así, la exposición perineural a diversas citoquinas, entre las que cabría destacar el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), es probablemente en parte la responsable de la génesis del estímulo doloroso. La exposición a estos xenobióticos se cree que es también responsable de la activación de las células estrelladas, elementos clave en la fibrogénesis pancreática.

generando con ello la síntesis por parte de éstas de colágeno tipo I y II, fibronectinas y metaloproteínas. En presencia de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el etanol induce EO en las células acinares, lo que conllevaría necrosis o apoptosis de dichas células y fibrosis³.

Es posible, por tanto, que los agentes antioxidantes puedan inhibir la lesión mediada por el alcohol y la grasa y verse reducida con ello la fibrosis pancreática, lo cual deberá ser demostrado en futuros estudios (fig. 1).

Estrés oxidativo

¿Qué son los radicales libres de oxígeno?

Las moléculas de la mayor parte de las sustancias orgánicas poseen un número par de electrones que les otorga la estabilidad requerida para su existencia. En cambio, los radicales libres son moléculas con un número impar de electrones, lo que les confiere una gran reactividad, y las hace muy inestables y fugaces. Los radicales libres de oxígeno (RLO) se forman continuamente durante el metabolismo celular, y pueden reaccionar con componentes de la célula alterando su función y lesionando los tejidos. En condiciones fisiológicas estas sustancias no se acumulan en la célula debido a que existe un equilibrio muy preciso entre su producción y neutralización. La célula posee una serie de mecanismos antioxidantes que la defiende contra la acumulación de radicales libres, entre los cuales encontramos las vitaminas E y C, beta-caroteno, selenio y metionina, sustancias conocidas como secuestradores de radicales⁴.

Definición de estrés oxidativo

El EO es la situación que se produce cuando se genera una cantidad de RLO que no puede ser neutralizada por los mecanismos antioxidantes celulares, lo que conlleva el riesgo de daño de los componentes celulares, incluyendo lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

¿Cuándo y por qué se genera estrés oxidativo?

El predominio de las fuerzas celulares prooxidativas puede deberse a: a) un incremento absoluto de la carga oxidativa celular, bien de origen endógeno, bien de origen exógeno procedente del humo de los cigarrillos, la polución atmosférica, productos de la combustión de combustibles fósiles, etc. (xenobióticos), o b) a un déficit celular de sustancias antioxidantes, bien por un aporte dietético insuficiente, bien por una producción endógena inadecuada o por un consumo excesivo.

Estrés oxidativo en la pancreatitis crónica

La importancia clínica del EO en las pancreatitis fue sugerida por primera vez por Braganza et al al observar que aquel desempeña un importante papel en la patogenia de estas, independientemente de su etiología⁵.

La disminución de compuestos sulfhidrilos (glutación, cisteína, cisteinilglicina), encargados de detoxificar por conjugación los xenobióticos a través de la enzima glutación-S-transferasa, puede producir EO⁶.

Algunos estudios han observado que los pacientes con PC tienen un incremento de marcadores de peroxidación lipídica en el suero. Estos enfermos muestran también un déficit de sustancias antioxidantes, como vitaminas C y E, selenio y metionina, que podría ser explicado por modificaciones en la dieta provocadas por el dolor y la maldigestión^{7,8}. Por otra parte, la exposición continuada a xenobióticos (alcohol, tabaco) puede agotar la capacidad antioxidante del páncreas. La consecuencia final es el desequilibrio entre la generación de RLO y la reserva antioxidante, que conllevará el inicio y la perpetuación de la lesión pancreática.

Se ha observado que los neutrófilos no activados de la sangre periférica de los pacientes con PC alcohólica muestran un incremento de RLO, un aumento de las defensas antioxidantes y una disminución de la glutatión-peroxidasa respecto a los neutrófilos de individuos sanos, lo cual sugiere una situación de EO continuado que podría explicar el desarrollo de la peroxidación lipídica presente en estos pacientes⁹. Esa idea es reafirmada por otro estudio que describe una disminución de la capacidad antioxidante del suero en pacientes con PC y un aumento de productos derivados de la peroxidación lipídica y proteica¹⁰.

Evidencias experimentales sobre el papel de los antioxidantes en la fibrosis pancreática

Diversas evidencias experimentales demuestran que el EO desempeña un papel importante en el desarrollo de la fibrosis en la PC¹¹. En un modelo experimental de fibrosis pancreática en ratas provocado por la administración de ceruleína y ciclosporina¹², de las Heras et al observaron que las ratas a las que se les administró un compuesto antioxidante tuvieron un desarrollo de fibrosis significativamente menor y un incremento en la capacidad antioxidante total con respecto a los grupos que no recibieron antioxidantes¹³. En un trabajo previo, Gómez et al comunicaron que la vitamina E reduce el EO y el depósito de

colágeno en la PC experimental¹⁴. En un estudio realizado en ratas con fibrosis pancreática inducida químicamente, Mas et al demostraron que la administración del aminoácido taurina incrementa la actividad de la GPx y protege contra la peroxidación lipídica, disminuyendo la fibrosis pancreática y el EO¹⁵. Tasci et al también han descrito una disminución de la fibrosis pancreática en ratas tratadas con alopurinol¹⁶.

Antioxidantes en el tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica

Existen evidencias clínicas cada vez más numerosas sobre el efecto beneficioso de la administración de antioxidantes en pacientes con PC. Ya en la década de los noventa se comenzó a barajar la efectividad del empleo de antioxidantes en pacientes con PC¹⁷, que quedó demostrada posteriormente en un estudio aleatorizado y doble ciego de Uden et al mediante el empleo de micronutrientes con potencial antioxidante como el selenio, el beta-caroteno, la metionina y las vitaminas C y E¹⁸.

También de forma experimental en ratas, aunque en casos de pancreatitis aguda inducidos farmacológicamente, Abdo et al, utilizando un potente antioxidante (N2-mercaptopropionilglutamina), observaron un potente efecto protector y preventivo de las lesiones pancreáticas¹⁹.

Un ensayo clínico antes-después no aleatorizado en 10 pacientes con PC observó una disminución significativa de la intensidad del dolor medido con una escala analógica visual, y una disminución en el número de ingresos hospitalarios al administrar un complejo antioxidante compuesto por selenio, L-metionina, beta-caroteno, vitamina E y ácido ascórbico²⁰.

La eficacia del tratamiento con antioxidantes respecto a la calidad de vida de los pacientes con PC, así como el dolor, fueron evaluados en 35 casos de PC mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se constató una reducción en la intensidad del dolor y una mejora en la calidad de vida median-

Tabla 1. Trabajos de investigación clínica que analizan la utilidad del tratamiento antioxidante en el tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica

Año	Autor	Tipo de estudio	Sustancia utilizada	Enfermedad	Resultado
1990	Sandilands et al ¹⁷	Casos clínicos	Complejo antioxidante	Pancreatitis crónica idiopática	Previno los brotes de dolor
1990	Uden et al ¹⁸	EC aleatorizado doble ciego	Complejo antioxidante	Pancreatitis crónica y aguda	Disminución del dolor y de los brotes
1997	Banks et al ²³	EC aleatorizado doble ciego	Alopurinol	Pancreatitis crónica	No disminución del dolor
2000	De las Heras Castaño et al ²⁰	EC no aleatorizado antes-después	Complejo antioxidante: selenio, L-metionina, beta-caroteno, vitamina E y ácido ascórbico	Pancreatitis crónica	Disminución del dolor y de la necesidad de ingresos hospitalarios
2006	Kirk et al ²¹	Aleatorizado doble ciego	Complejo antioxidante: selenio, beta-caroteno, L-metionina y vitaminas C y E	Pancreatitis crónica	Disminución del dolor
2009	Bhardwaj et al ²²	Aleatorizado doble ciego	Complejo antioxidante: selenio, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, metionina y beta-caroteno	Pancreatitis crónica	Disminución del dolor/mejora de la calidad de vida

EC: ensayo clínico.

te el empleo de una combinación de antioxidantes constituida por selenio, beta-caroteno, L-metionina y vitaminas C y E durante un total de 20 semanas²¹.

Una publicación más reciente parece confirmar los hallazgos anteriores, al demostrar, en un total de 147 pacientes con PC, una menor necesidad de analgésicos, una menor frecuencia de dolor, y una mayor proporción de pacientes que se vieron totalmente libres de dolor entre aquellos que recibieron un complejo antioxidante compuesto por selenio, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, metionina y beta-caroteno durante 6 meses frente a placebo. Además, se observó una disminución del EO y una mejoría en la capacidad antioxidante en el grupo tratado con antioxidantes²². El alopurinol, una molécula con capacidad antioxidante por inhibir la xantina-oxidasa, fue utilizado sin éxito en un grupo de 13 pacientes con PC, al no conseguir una mejora en el dolor ni en la calidad de vida comparado con placebo²³. La ineficacia de este estudio, sin embargo, debería ser analizada conjuntamente con la eficacia del alopurinol como fármaco antioxidante en estos pacientes.

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo europeo multicéntrico para evaluar la utilidad de los antioxidantes en el tratamiento del dolor de la PC.

En resumen, dados los buenos resultados de los estudios clínicos con antioxidantes hasta ahora disponibles (tabla 1), y la escasez de efectos secundarios, parece razonable intentar su utilización para tratar el dolor de la PC. El tema más controvertido y que todavía está por definir es qué combinación de antioxidantes es la más beneficiosa en estos pacientes.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. ●● Lieb JG 2nd, Forsmark E. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:706-19.
2. Haber PS, Keogh GW, Apte MV, Moran CS, Stewart NL, Crawford DH, et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol.* 1999;155:1087-95.

Bibliografía recomendada

Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136:149-59.

En un ensayo controlado y doble ciego bien diseñado, se analizaron 147 pacientes con pancreatitis crónica de diferente etiología tratados con placebo o con un compuesto antioxidante. Se halló una disminución en la intensidad del dolor, la necesidad de analgésicos y el número de ingresos, así como un incremento en la capacidad antioxidante y una disminución del estrés oxidativo.

Lieb JG 2nd, Forsmark E. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:706-19.

Revisión exhaustiva de los mecanismos del dolor implicados en la pancreatitis crónica y de las diferentes estrategias disponibles para su control.

3. ●● Bacheem MG, Zhou Z, Zhou S, Siech M. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21 Suppl 3:S92-6.
4. Ballester M. Radicales libres de oxígeno. Un enfoque químico-orgánico-físico. *Med Clin.* 1996;107:509-15.
5. Braganza JM, Scott P, Bilton D, Schofield D, Chaloner C, Shiel N, et al. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. Clues for correction. *Int J Pancreatol.* 1995;17:69-81.
6. Houston JB. Cytochromes P450 in chronic pancreatitis. En: Braganza JM, editor. *The pathogenesis of pancreatitis.* Manchester University Press; 1991.
7. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1225-31.
8. Bhardwaj P, Thareja S, Prakash S, Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol.* 2004;25:69-72.
9. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefers-Szerszen M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas.* 2001;22:261-6.
10. Verlaan M, Roelofs HM, van-Schaik A, Wanten GJ, Jansen JB, Peters WH, et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5705-10.
11. ●● Vaquero-Raya EC, Molero-Richard X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:473-84.
12. Vaquero E, Molero X, Salas A, Malagelada JR. Myofibroblast proliferation, fibrosis, and defective pancreatic repair by cyclosporine in rats. *Gut.* 1999;45:269-77.
13. De las Heras-Castaño G, García-Unzueta MT, Domínguez-Diez A, Fernández-González MD, García-de la Paz AM, Mayorga-Fernández M, et al. Pancreatic fibrosis in rats and its response to antioxidant treatment. *JOP.* 2005;6:316-24.
14. Gómez JA, Molero X, Vaquero E, Alonso A, Salas A, Malagelada JR. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G162-9.
15. Mas MR, Isik AT, Yamanel L, Inal V, Tasci I, Deveci S, et al. Antioxidant treatment with taurine ameliorates chronic pancreatitis in an experimental rat model. *Pancreas.* 2006;33:73-81.
16. Tasci I, Deveci S, Isik AT, Comert B, Akay C, Mas N, et al. Allopurinol in rat chronic pancreatitis. Effects on pancreatic stellate cell activation. *Pancreas.* 2007;35:366-71.
17. Sandilands D, Jeffrey IJ, Haboubi NY, McLennan IAM, Braganza JM. Abnormal drug metabolism in chronic pancreatitis. Treatment with antioxidants. *Gastroenterology.* 1990;98:766-72.
18. ● Uden S, Bilton D, Nathan L, Hunt LP, Main C, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Therap.* 1990;4:357-71.
19. Abdo EE, Machado MC, Coelho AM, Sampietre SN, Molan NA, Pinotti HW. Antioxidative effect of N2-mercaptopyropionylglycine (N2MPG) in experimental acute pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1998;53:169-73.
20. De las Heras Castaño G, García de la Paz A, Fernández MD, Fernández Forcelledo JL. Utilización de antioxidantes en el tratamiento del dolor de la pancreatitis crónica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000;92:375-85.
21. Kirk GR, White JS, Stevenson M, Young Y, Clements WD, Rowlands BJ. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:499-503.
22. ● Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136:149-59.
23. Banks PA, Hughes M, Ferrante M, Noordhoek EC, Ramagopal V, Slivka A. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol.* 1997;22:171-6.

Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefers-Szerszen M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas.* 2001;22:261-6.

En este trabajo los autores hallaron que las células polimorfonucleares no activadas de pacientes con pancreatitis aguda y crónica producen una mayor cantidad de radicales libres de oxígeno. Además hallaron un incremento de la actividad antioxidante como indicador indirecto de estrés oxidativo en estas situaciones.

Vaquero-Raya EC, Molero-Richard X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:473-84.

Excelente revisión sobre el estrés oxidativo en la pancreatitis aguda y crónica. Los autores exponen la producción y el metabolismo de los radicales libres de oxígeno y aportan diversos argumentos sobre la posible contribución de estos en el desarrollo del dolor y de la fibrosis pancreática en la pancreatitis crónica. Por último dedica un apartado a la utilidad terapéutica de los antioxidantes.