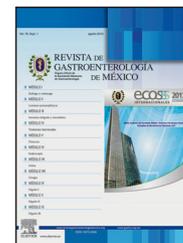


REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Pancreatitis crónica y pancreatitis autoinmune

Chronic pancreatitis and autoimmune pancreatitis

M. Peláez-Luna

Profesor Asociado de Medicina. Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM). Unidad de Medicina Experimental Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Recibido el 12 de junio de 2013; aceptado el 24 de junio de 2013

La pancreatitis crónica (PC) se caracteriza por cambios morfológicos y funcionales del páncreas, provocados por un proceso inflamatorio persistente e irreversible. A diferencia de la PC, en la pancreatitis aguda (PA) el páncreas recupera su estructura y función normales después del episodio agudo; sin embargo, 8.3% de los casos con un sólo episodio de PA grave con complicaciones ductales, pueden evolucionar a PC, según el reporte del seguimiento durante 11 años de 145 sujetos con un evento único de PA. No es claro el papel del tabaquismo y alcoholismo como factores agregados o causantes directos, pues 30% de la población fumaba y 45.5% ingería alcohol¹.

Etiopatología

Células estelares

La fibrosis pancreática es una característica de la PC. Las células estelares pancreáticas (CEP) tienen un papel fundamental en la fibrogénesis de la PC por lo que han sido ampliamente estudiadas como blanco terapéutico.

En un modelo de PC por alcohol en ratones, se comparó la fibrosis pancreática en ratones sanos y ratones con genotipo TLR4 *knockout* (KO), alimentados con y sin alcohol a los que posteriormente se les administró solución salina o lipopolisacáridos (LPS) y se evaluó el efecto de la inhibición de TLR4 sobre las CEP. Se concluyó que el alcohol y LPS tienen efectos sinérgicos en la activación de las CEP mediados por el receptor TLR4, que se convierte en un blanco terapéutico².

Las CEP, además de causar fibrosis acinar y lesionar el páncreas exocrino, parecen ser responsables del daño endocrino observado en algunos casos de PC, pues disminuyen la expresión de insulina e inducen apoptosis de las células beta pancreáticas³.

Mutaciones genéticas

Además de las mutaciones descritas en los genes del tripsinógeno catiónico, el inhibidor del tripsinógeno catiónico y el gen de fibrosis quística como factores de riesgo para el desarrollo de PC, recientemente se han descrito mutaciones en el gen del quimiotripsinógeno C (CTRC). Al igual que los

Autor de correspondencia: Dr. Balmis 148. Colonia Doctores, México D.F. C.P. 06726. Teléfono: 5081 8371. Correo electrónico: mariopl@prodigy.net.mx (M. Peláez-Luna)

otros genes, las mutaciones en este gen también varían entre poblaciones⁴. Un estudio de 168 casos de PC y 148 controles identificó que la variante p.G60G del CTSC es un factor de riesgo para PC especialmente en fumadores. Esta mutación parece alterar un sitio de unión nuclear, afectando mecanismos protectores durante inflamación y fibrogenesis⁵.

Los estudios genéticos son costosos y poco disponibles; deben realizarse en poblaciones seleccionadas. Un estudio retrospectivo sugiere que los casos con enfermedades pancreáticas con mayor probabilidad de tener alteraciones genéticas, y en quienes se justificarían estos estudios son aquellos con páncreas divisum, historia de PA recurrente e historia familiar de PA⁶.

PC y tabaquismo

La asociación entre tabaquismo y PC siempre ha sido causa de debate. Un estudio multicéntrico de 521 casos con PC, identificó al tabaquismo como factor de riesgo en 58% de los casos. Sin embargo, no fue posible clasificarlo como agente causal único ya que 30% de los casos estudiados tenían más de un factor de riesgo presente⁷. No obstante, un estudio *in vitro* demostró que concentraciones crecientes de tabaco tienen un efecto citotóxico en las CEP, aunque el uso de concentraciones bajas (no tóxicas) de tabaco y dosis crecientes de etanol incrementan la migración de CEP, no así cuando se administran solos. Esto sugiere que el consumo combinado de alcohol y tabaco es responsable del proceso fibrogénico en la PC⁸.

Diagnóstico

Las dificultades en el diagnóstico y la escasa sospecha explican la baja incidencia de PC. Un ejemplo es el estudio en el que 6.3% de 111 sujetos con SII-D por ROMA III, tuvieron niveles anormales de elastasa 1 fecal. Esto sugiere que en un porcentaje de pacientes con SII-D los síntomas pueden atribuirse a una alteración orgánica como la insuficiencia pancreática exocrina⁹.

El diagnóstico temprano de PC permite cambiar el estilo de vida e implementar métodos de vigilancia específicos. La prueba endoscópica de estimulación con secretina y el ultrasonido endoscópico (USE) son los métodos más utilizados para diagnosticar PC en etapas iniciales.

Considerando que la PC es un proceso inflamatorio que sobreexpresa COX-2 y que la PGE2 regula la actividad profibrótica de las CEP, se evaluaron 40 sujetos con sospecha de PC a quienes se realizó USE y prueba endoscópica de función pancreática. Se recolectó HCO₃ y PGE2 de jugo pancreático. Los pacientes se clasificaron en grupos con PC improbable, PC sospechosa y PC establecida. La asociación entre los criterios de USE y los niveles de PGE2 fue lineal y directamente proporcional, e incrementó la precisión diagnóstica de la prueba endoscópica de función pancreática de 62% a 72%. Así, los niveles de PGE2 en jugo pancreático pueden mejorar el diagnóstico de PC de cambios mínimos y sugieren que el uso de inhibidores COX2 puede modificar la enfermedad en etapas tempranas¹⁰.

Un estudio de 115 pacientes con PC comparó y correlacionó la elastografía por USE con los resultados de la prueba de aliento de triglicéridos y encontró que el grado de fibrosis

documentado por elastografía correlaciona adecuadamente con el grado de insuficiencia pancreática determinada por la prueba de aliento. Así, la elastografía por USE puede detectar aquellos pacientes que se beneficiarán de iniciar terapia de reemplazo enzimática en forma temprana¹¹.

Tratamiento

El tratamiento de PC se basa en el manejo de las manifestaciones clínicas y complicaciones e incluye principalmente enzimas pancreáticas, analgésicos y complementos nutricionales. Considerando que la PC es un proceso inflamatorio en el que el estrés oxidativo tiene un papel primordial se ha estudiado el uso de antioxidantes en su manejo.

Un meta-análisis de 8 estudios sobre la utilidad de los antioxidantes en el manejo del dolor en PC, encontró una disminución de riesgo de 23% comparado con controles, demostrando que los antioxidantes tienen un efecto benéfico en el manejo de dolor¹².

Pancreatitis autoinmune (PAI)

La PAI es una forma de PC con características clínicas, histológicas y morfológicas únicas; de acuerdo a su evolución y manifestaciones se clasifica como tipo 1 o 2. La PAI se considera la manifestación pancreática de un trastorno fibroinflamatorio sistémico denominado enfermedad asociada a IgG4.

Con relación a su fisiopatología, se conoce poco. Un estudio reportó que pacientes con PAI tipo 1 tienen niveles incrementados de linfocitos B reguladores comparados con pacientes con PC, cáncer de páncreas y sujetos sanos, sugiriendo que estas células están involucradas en la fisiopatología¹³.

Recientemente se publicaron los Criterios Diagnósticos del Consenso Internacional de PAI¹⁴. Un par de estudios evaluaron: 1) la correlación entre los criterios diagnósticos con el diagnóstico histológico¹⁵ y 2) las características clínicas de los subtipos de PAI¹⁶. Los criterios internacionales, en ausencia de histología, no diagnosticaron PAI en 17% de los casos pero lograron detectar los diferentes perfiles clínicos y pronósticos de la PAI; sin embargo la categoría de PAI indeterminada está compuesta por casos atípicos de PAI tipo 1 y 2, esto sugiere un síndrome de superposición o una evolución entre los subtipos.

El diagnóstico y tratamiento oportunos son indispensables, pues el retraso en éstos se asocia con el desarrollo de insuficiencia exocrina (83%) y endocrina (72%), por lo que se recomienda evaluar ambas funciones pancreáticas al momento del diagnóstico.¹⁷ Similar a otras patologías pancreáticas, el tabaco tiene efectos deletéreos pues perpetúa los cambios morfológicos y parece incrementar la aparición de DM.¹⁸

El seguimiento clínico y decisiones terapéuticas son difíciles, pues no existe un marcador de actividad o recurrencia específico. Un estudio sugiere que niveles séricos bajos de IgG4 al diagnóstico y una disminución mínima de éstos, posterior a tratamiento con esteroides se asocian a riesgo de recurrencia.¹⁹

Debido a su etiología inmunológica, la asociación de la PAI con neoplasias siempre ha sido cuestionada. Sin embargo, un estudio que vigiló durante 71 meses a 113 pacientes con enfermedad asociada a IgG4, 95 de ellos con PAI, concluyó

que la incidencia de neoplasias es similar a la población general y no existe una malignidad específica predominante.²⁰

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- 1 Cavestro GM, Zuppardo RA, Goni E, et al. Natural history following a single episode of acute pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013, mayo 18-21. Orlando, FL. Sa1365.
- 2 Xu Z, Shah S, Pirola RC, et al. Pancreatic fibrosis in alcohol fed LPS challenged mice is regulated by the TLR4 receptor. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013, mayo 18-21. Orlando, FL. Su1788.
- 3 Masamunew A, Kikuta K, Hamada S, et al. Pancreatic stellate cell induce B cell dysfunction and apoptosis - a novel mechanism of diabetes in diseased pancreas. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1787.
- 4 Nakano E, Masamune A, Kume K, et al. Mutational analysis of the chymotrypsin C (CTRC) and interferon regulatory factor 2 (IRF2) genes in Japanese patients with chronic pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1331.
- 5 LaRusch J, Lozano-Leon A, Stello K, et al. The impact and prevalence of chymotrypsinogen C (CTRC) gene variants in chronic pancreatitis in North America. Trabajo oral presentado en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. 881.
- 6 Ballard D, Flueckiger JR, Fogel EV, et al. Testing adults with pancreatic disease for genetic abnormalities: Factors associated with having a positive genetic test. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1333.
- 7 Conwell D, Yadav D, Banks PA, et al. Etiology and risk factors for chronic pancreatitis (CP) in the United States: A report of the North American Pancreas Study (NAPS2) Group. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su 1315.
- 8 Castineira M, Luaces-Regueira M, Dominguez-Munoz E. Effect of tobacco in the proliferation and migration of pancreatic stellate cells. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1792.
- 9 Lindkvist B, Törnblom H, Simren M. The prevalence of pancreatic exocrine insufficiency in patients fulfilling ROME III criteria for irritable bowel syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1327.
- 10 Abu BK, Bick BL, Buttar N, et al. Pancreatic juice prostatic glandin E2 levels are elevated in minimal change chronic pancreatitis and correlate with endoscopic ultrasound findings. Trabajo oral presentado en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. 818.
- 11 Dominguez-Munoz E, Castineira M, Luaces-Regueira M, et al. The degree of pancreatic fibrosis as measured by endoscopic ultrasound (EUS) guided elastography predicts pancreatic exocrine insufficiency (PEI) and need for pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in patients with chronic pancreatitis (CP). Trabajo oral presentado en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. 488.
- 12 Rustagi T, Njei B. Does antioxidant therapy reduce pain in patients with chronic pancreatitis? A meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1309.
- 13 Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, et al. Increases peripheral Cd19+CD2424HiCd38Hi regulatory B cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1786.
- 14 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40:352-8.
- 15 Ikeura T, Zamboni G, Detlefsen S, et al. Correlation between International Diagnostic Criteria (ICDC) and histological diagnosis in patients who underwent surgery for autoimmune pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1324.
- 16 Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G. et al. Classifications of an Italian series of autoimmune pancreatitis by International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC). Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1312.
- 17 Buijs J, Van Heerde MJ, Kuipers EJ, et al. Long-term outcomes of pancreatic function in patients with autoimmune pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1329.
- 18 Marie F, Robours V, Vullierme MP, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1314.
- 19 Junko T, Kyoki S, Masanori M, et al. Assessment of the rate of change in the serum IgG4 levels as a predictor of relapse of autoimmune pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1317.
- 20 Hirano K, Tada M, Isayam H, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4 related disease. Sesión de carteles presentada en: DDW 2013 mayo 18-21. Orlando, FL. Su1323.