

Fisiopatología de la pancreatitis crónica

Pathogenesis of Chronic Pancreatitis

Jorge Iván Lizarazo R., MD

RESUMEN

La pancreatitis crónica se caracteriza por un daño progresivo e irreversible de la glándula. Existen múltiples etiologías siendo la más frecuente la ingesta crónica de alcohol. En la actualidad se ha progresado en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del daño por el alcohol, así como en los de fibrogénesis pancreática y el papel que tienen las células estrelladas en la fibrosis que caracteriza esta entidad. Adicionalmente se han encontrado mutaciones en genes que participan en los procesos de activación/inactivación del tripsinógeno a nivel intrapancreático y otras mutaciones relacionadas con el regulador de conductancia de la fibrosis quística que afectan la secreción de bicarbonato. Es posible que algunas de estas mutaciones puedan estar relacionadas en muchos casos de pancreatitis crónicas conocidas como idiopáticas, alcohólicas y tropicales.

Palabras clave

Fisiopatología, pancreatitis crónica, revisión.

ABSTRACT

Chronic Pancreatitis is characterized by progressive and irreversible damage of the pancreas, many etiologies are known but chronic alcohol ingestion is the primary cause. Recently there have been important advances in knowledge of the pathogenesis of alcohol damage. Important advances have also been made in regard to the mechanisms of pancreatic fibrinogenesis and the role of the stellate cells in the fibrosis of this disease.

Genetic mutations involved in the process of activation/inactivation of trypsinogen in the pancreas, and other mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) that affect bicarbonate secretion, have been described as related to the development of chronic Pancreatitis of different etiologies such as idiopathic, alcoholic and tropical Pancreatitis.

Key Words

Pathophysiology, Chronic Pancreatitis, Review.

Con este artículo continuamos con el “Programa de Educación Médica Continuada”, una iniciativa del autor, que ha sido puesta en marcha por el Comité Editorial y que cuenta con el respaldo de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Gastroenterología. En cada número tendremos un tema seleccionado que será revisado en forma profunda y resumida con un enfoque didáctico. En el portal de la Asociación www.gastrocol.org el lector encontrará un cuestionario de evaluación, con preguntas relacionadas directamente con el texto publicado.

La pancreatitis crónica es una condición caracterizada por daño progresivo e irreversible de la glándula que afecta las funciones endocrinas y exocrinas. Tiene hallazgos histopatológicos comunes como son la fibrosis, la atrofia del acino pancreático, la inflamación crónica y la distorsión de los conductos pancreáticos con zonas de estenosis. En algunas formas se pueden presentar calcificaciones y en otras un infiltrado linfoplasmocitario extenso.

Desde el punto de vista clínico hay 3 componentes principales que son dolor, maldigestión y diabetes. El dolor generalmente es el síntoma que más afecta a los pacientes con la enfermedad, usualmente se localiza en epigastrio y se puede irradiar al dorso. El curso es poco predecible pero generalmente mejora o resuelve con el tiempo. En algunos casos, por su intratabilidad, requiere de manejos invasivos. La maldigestión se manifiesta por esteatorrea y pérdida de peso, este síntoma generalmente se presenta cuando la enfermedad está avanzada y la secreción de lipasa es menor al 10% de lo normal, la mala digestión de lípidos precede a la de proteínas y carbohidratos porque la secreción de lipasa disminuye más rápidamente que la de proteasas y amilasas. La diabetes mellitus se puede desarrollar a lo largo de la enfermedad, se clasifica como tipo III C de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes y se caracteriza por destrucción de células productoras de insulina y de células productoras de glucagón; la coexistencia de este daño aumenta el riesgo de hipoglicemia por la deficiencia concomitante en la síntesis de glucagón (3).

Existen múltiples etiologías que posiblemente por diferentes mecanismos conducen a pancreatitis crónica, con base en este hecho se propuso la clasificación TIGAR-O donde cada letra es la inicial de las diferentes etiologías Tóxica metabólica que es la más frecuente porque incluye el alcohol que es el 70-90%, adicionalmente, en este grupo están la hipercalcemia y algunos autores mencionan la falla renal crónica sin que sea claro su mecanismo; Idiopática: en algunas series alcanza el 10-30%, se han agrupado en una forma juvenil que se presenta en las primeras dos décadas de la vida y una forma tardía hacia la cuarta y quinta década; Genética:

se han descrito algunas mutaciones que se tratarán más adelante; Autoinmune es una entidad poco frecuente con hallazgos clínicos y paraclínicos definidos e histológicamente su característica es el extenso infiltrado linfoplasmocitario; Recurrente: en el que se incluyen pacientes que posiblemente debido a múltiples episodios de pancreatitis aguda pueden conducir a pancreatitis crónica, sin embargo, existe controversia sobre esta hipótesis y Obstructiva: plantea el daño primario sobre los conductos pancreáticos posiblemente por daño inmunológico sobre el epitelio, en forma similar a los que se observa en la colangitis esclerosante primaria, en algunos casos las dos entidades coexisten, y se han detectado anticuerpos antianhidrasa carbónica presentes en las células de los conductos pancreáticos; se propone que el daño afecta inicialmente a las células epiteliales de los conductos pancreáticos (4).

En la actualidad, el conocimiento de la fisiopatología de la pancreatitis crónica ha tenido importantes avances, especialmente en los mecanismos responsables del desarrollo de fibrosis por activación de las células estrelladas que soportan la hipótesis conocida como necrosis-fibrosis. Adicionalmente, se han descrito mutaciones genéticas relacionadas con los procesos de activación/inactivación del tripsinógeno a nivel intrapancreático y alteraciones la secreción del bicarbonato en la membrana apical. Sobre estos mecanismos se profundizará en la presente revisión.

FIBROGÉNESIS PANCREÁTICA

En la actualidad, uno de los mayores avances en la fisiopatología de la pancreatitis crónica es el descubrimiento del papel que tienen las células estrelladas (en inglés *stellate cells*) en la fibrosis pancreática.

Las células estrelladas derivan su nombre por su morfología en forma de estrella. También se encuentran en otros órganos como riñón, pulmón e hígado y se han relacionado con enfermedades que cursan con fibrosis como la cirrosis.

En el páncreas se localizan en la porción exocrina, especialmente los espacios periacinar, perivascular y periductal, en condiciones normales, por sus propie-

dades contráctiles ayudan a regular las presiones en estos compartimentos, además pueden contribuir a mantener la matriz extracelular y tienen capacidades limitadas de migración y proliferación (figura 1).

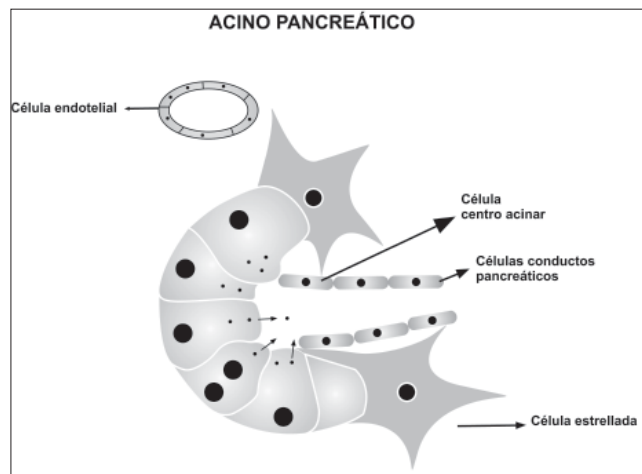


Figura 1. Acino pancreático.

En cuanto a su origen, algunos estudios sugieren que provienen de la médula ósea en un porcentaje importante, son células que tienen un estado basal de reposo y un potencial de transformación a células activadas similares a los miofibroblastos.

En condiciones basales tienen la propiedad de acumular grasa en su citoplasma, para su identificación inicialmente se utilizó vitamina A marcada que se fijaba en el citoplasma, posteriormente además se encontraron en su citoplasma filamentos de desmina y de proteína glial fibrilar ácida (en inglés GFAP), que permite distinguirlas de los fibroblastos. Al ser activadas pierden con contenido de grasa, adoptan una morfología similar a los miofibroblastos y expresan alfa SMA (alfa actina de músculo liso) y proteínas de matriz extracelular (colágeno tipo I, III y fibronectina) (2).

De acuerdo a la hipótesis conocida como necrosis-fibrosis, se plantea que la necrosis y la inflamación pancreática son procesos que activan las células estrelladas. Existen dos vías de activación, la primera, por factores liberados por otros tipos de células denominados paracrinos provenientes de las células acinarias, los leucocitos y las células endoteliales que liberan citoquinas como la Il 1, Il 6, Il 10, factores de necro-

sis tumoral alfa (5), angiotensina II, endotelina I y radicales de oxígeno en respuesta a la injuria pancreática (2). La segunda vía de activación es por las mismas células estrelladas por factores denominados autocrinos por medio de moléculas proinflamatorias que además aumentan la secreción de colágeno y la expresión de factor de crecimiento transformante B1 (TGF-B1) y endotelina que estimulan la migración, la contracción y la liberación de sustancias proinflamatorias, perpetuando sus efectos aun cuando el estímulo inicial haya terminado, favoreciendo el desarrollo progresivo de fibrosis (figura 2) (2).

En condiciones autolimitadas como la pancreatitis aguda, las células estrelladas contribuyen a la formación de la matriz provisional, facilitan la proliferación celular, la migración y el ensamblaje del parénquima pancreático. Los procesos de activación progresivamente desaparecen una vez cesa la injuria y las células sufren procesos de apoptosis o de inactivación permitiendo la normal reparación del tejido pancreático.

En condiciones como la pancreatitis crónica, el daño repetitivo o persistente lleva a una activación continua de las células estrelladas que finalmente conduce a fibrosis de la glándula. En la actualidad se considera que la activación de las células estrelladas tiene un papel fundamental en la extensa fibrosis que acompaña a la pancreatitis crónica y a la pérdida de sus funciones exocrinas (2).

Otra entidad que presenta con frecuencia extensa fibrosis es el adenocarcinoma pancreático, fenómeno conocido como reacción desmoplásica; algunos trabajos han encontrado similitud en los mecanismos que conducen a fibrosis por pancreatitis y el cáncer pancreático por activación de las células estrelladas, existe controversia sobre el papel que tienen las células estrelladas activadas como promotoras en la proliferación de este tumor a través de la liberación de factores de crecimiento y de soporte (2).

ACTIVACIÓN / INACTIVACIÓN DEL TRIPSINÓGENO A NIVEL INTRAPANCREÁTICO Y FORMAS GENÉTICAS DE PANCREATITIS CRÓNICA

En condiciones normales, la mayoría de las enzimas pancreáticas son secretadas en forma inactiva para

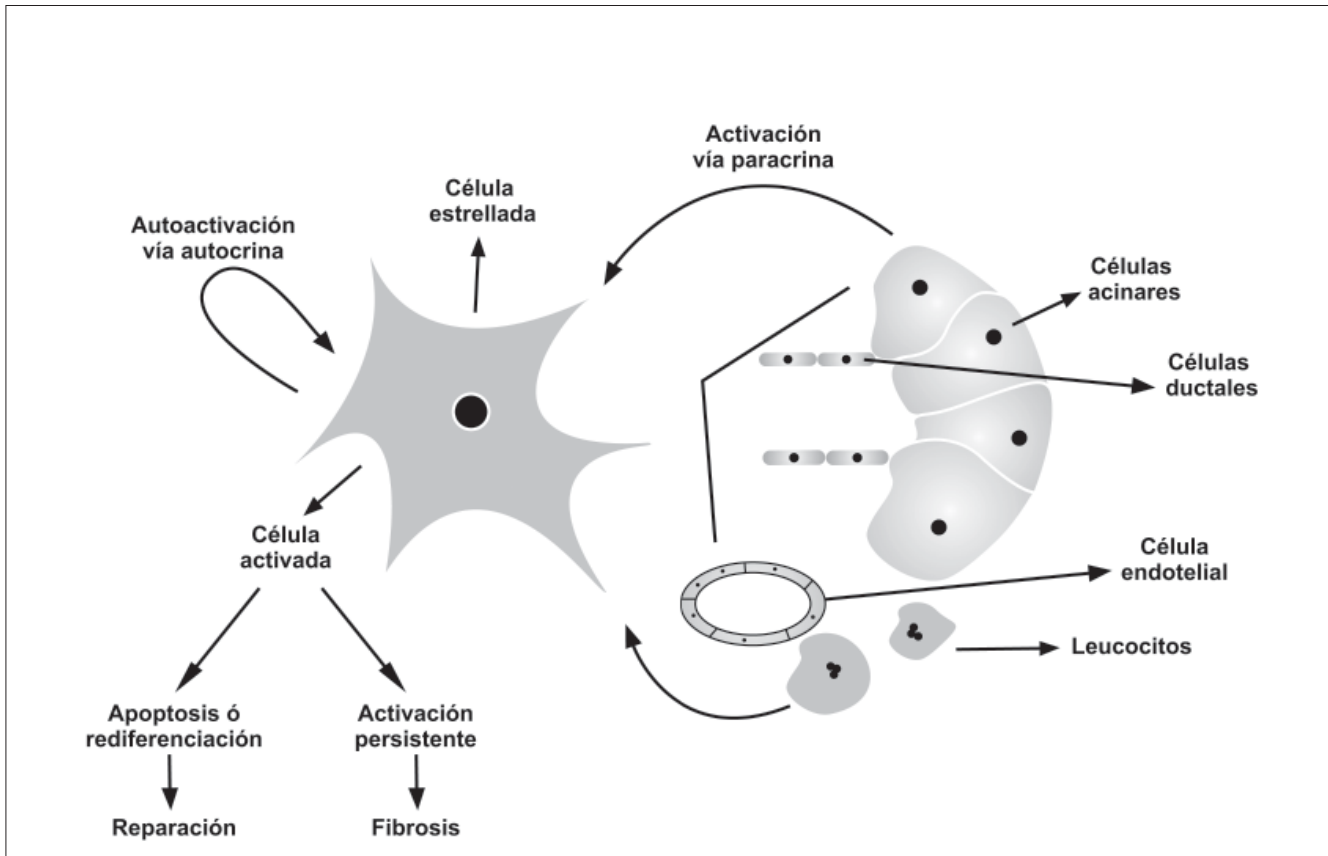


Figura 2. Mecanismos de activación de la célula estrellada.

ser activadas en la luz duodenal, sin embargo, una escasa cantidad del tripsinógeno humano se puede autoactivar lentamente a tripsina en el páncreas. Existen mecanismos protectores que evitan el desarrollo de pancreatitis.

La primera línea de defensa contra la tripsina activada es una proteasa conocida como inhibidor intrapancreático de tripsina o como proteasa de serina inhibidora de tripsina Kazal tipo I (en inglés SPINK 1), inactiva la tripsina aunque solamente en forma transitoria debido a que el complejo tripsina-SPINK1 también sirve como sustrato para la tripsina con lo cual hay una degradación del SPINK1 y se restaura la actividad de la tripsina. Otro mecanismo de protección es la existencia de diferentes clases de tripsinógenos en el jugo pancreático. En la actualidad se conocen tres tipos de tripsinógeno que se clasifican de acuerdo su movilidad en la electroforesis como tripsinógeno catiónico también llamado proteasa de serina 1 (PRSSI), tripsinógeno aniónico

(PRSS2) y mesotripsinógeno (PRSS3); el tripsinógeno catiónico se autoactiva con mayor facilidad y es más resistente a la autólisis (figura 3) (3).

Inicialmente se encontraron mutaciones del gen productor del tripsinógeno catiónico, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q35). La mutación más frecuente es la R122H, y se han descrito varias mutaciones relacionadas con este gen, el listado se puede consultar en la página www.uni-leipzig.de/pancreasmutation/db.html. Estas mutaciones aumentan la activación intrapancreática del tripsinógeno y algunas también impiden la lisis de la tripsina activada, favoreciendo un daño por la tripsina activada. Esto conduce a un estado de inflamación crónica que estimula la fibrosis pancreática (3).

Esta mutación se ha encontrado presente en algunas familias con pancreatitis crónica, su relación con casos de pancreatitis idiopática o inducida por alcohol es más controversial (6).

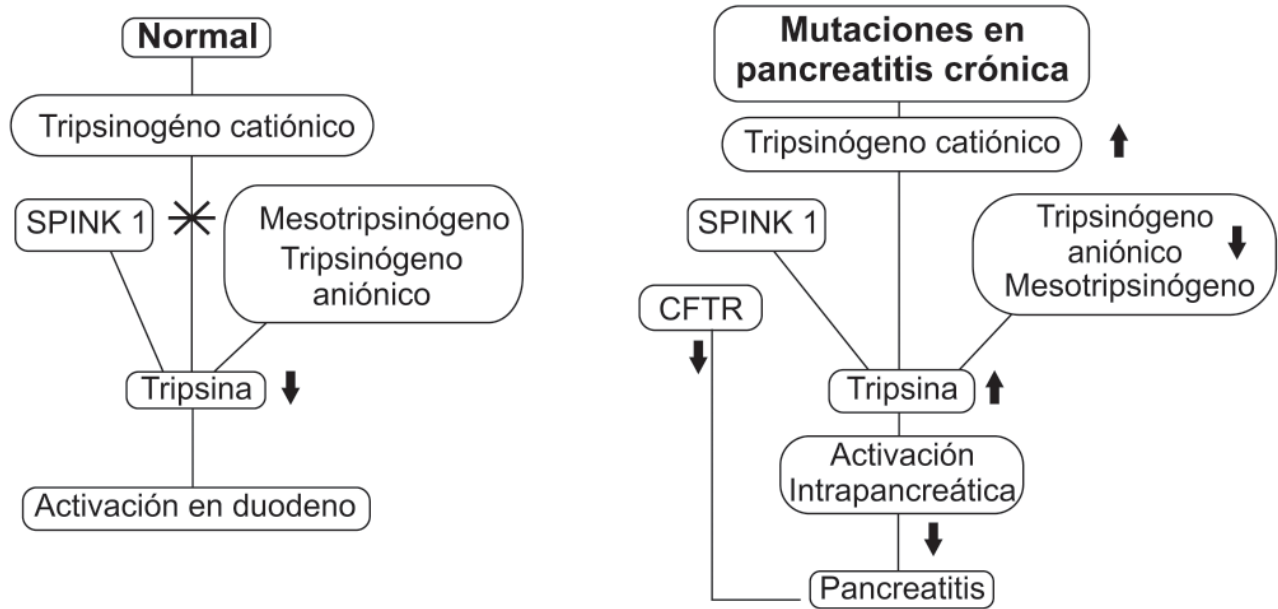


Figura 3. Activación intrapancreática del tripsinógeno.

Recientemente también se ha encontrado una mutación relacionada con el tripsinógeno aniónico (PRSS2) denominada G191R, que al parecer induce una proteólisis de la tripsina y tiene un papel protector; es la primera evidencia de una variante genética protectora en pancreatitis crónica. Es una mutación poco frecuente con escaso impacto en la mayoría de los casos (3).

Inhibidor de proteasas de serina Kazal tipo I (SPINK1)

En muchos pacientes no se encuentra ninguna de las mutaciones relacionadas con el tripsinógeno catiónico (PRSS1), lo cual hizo pensar en mutaciones en otros genes. Recientemente se encontraron mutaciones en el SPINK1, la más frecuente es la mutación N34S, se demostró en el 25% de los pacientes con pancreatitis familiar, en el 16% de pancreatitis idiopática y en el 20 a 33% de los pacientes con pancreatitis tropical (6).

SECRECIÓN DE BICARBONATO Y EL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)

Los conductos pancreáticos tienen tres funciones principales:

1. Proveer soporte estructural para el tejido acinar pancreático
2. Transportar las enzimas producidas en el acino
3. Secretar líquido y bicarbonato a una concentración seis veces mayor a la concentración plasmática.

El páncreas humano produce alrededor de 2,5 litros de líquido diario que característicamente es isotónico, con una alta concentración de bicarbonato (HCO_3^-) de 140 mmol/L y una relativa baja concentración de Cl^- de 20 mmol/L y un PH 7,5-8,0. Su principal función es contrarrestar el ácido gástrico que ingresa al duodeno, además solubiliza macromoléculas previniendo la agregación de enzimas digestivas y mucí-

nas. El principal control en su secreción es por vía neurohormonal por estimulación vagal y por la hormona secretina liberada por las células duodenales en respuesta a la presencia de ácido (7).

El primer paso en la secreción del bicarbonato es el ingreso a la célula a través de la membrana basolateral, puede ingresar como bicarbonato (HCO_3^-) por un mecanismo de cotransporte con el sodio ($\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$) o también se puede formar a partir del ácido carbónico por la combinación de dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O) por medio de la enzima anhidrasa carbónica (figura 4).

El siguiente paso en la secreción del bicarbonato es la salida a través de la membrana apical hacia la luz de los conductos pancreáticos. Aún no se encuentran completamente dilucidados los mecanismos de la secreción de bicarbonato y de líquidos en el humano, existen varias hipótesis que explican su producción en contra de un gradiente de concentración. Los

conductos pancreáticos a diferencia de otros epitelios tiene la característica única de no absorber sodio Na^+ , este ión en el páncreas solamente es secretado por vía paracelular. La secreción de Cl^- es muy importante en conductos proximales por un receptor denominado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es un canal de transporte que depende de AMP cíclico, y que también puede transportar HCO_3^- .

EL CFTR es una proteína transmembrana para la secreción de cloro y bicarbonato que se localiza en la membrana apical que permite la secreción de líquidos y electrolitos especialmente en el sistema respiratorio y digestivo. En el páncreas se encuentra localizado en la región centroacinar y región proximal de los conductos pancreáticos (7).

Inicialmente la permeabilidad en el CFTR es menor para el bicarbonato con lo cual se favorece una mayor secreción de cloro y líquido. Para el HCO_3^- la per-

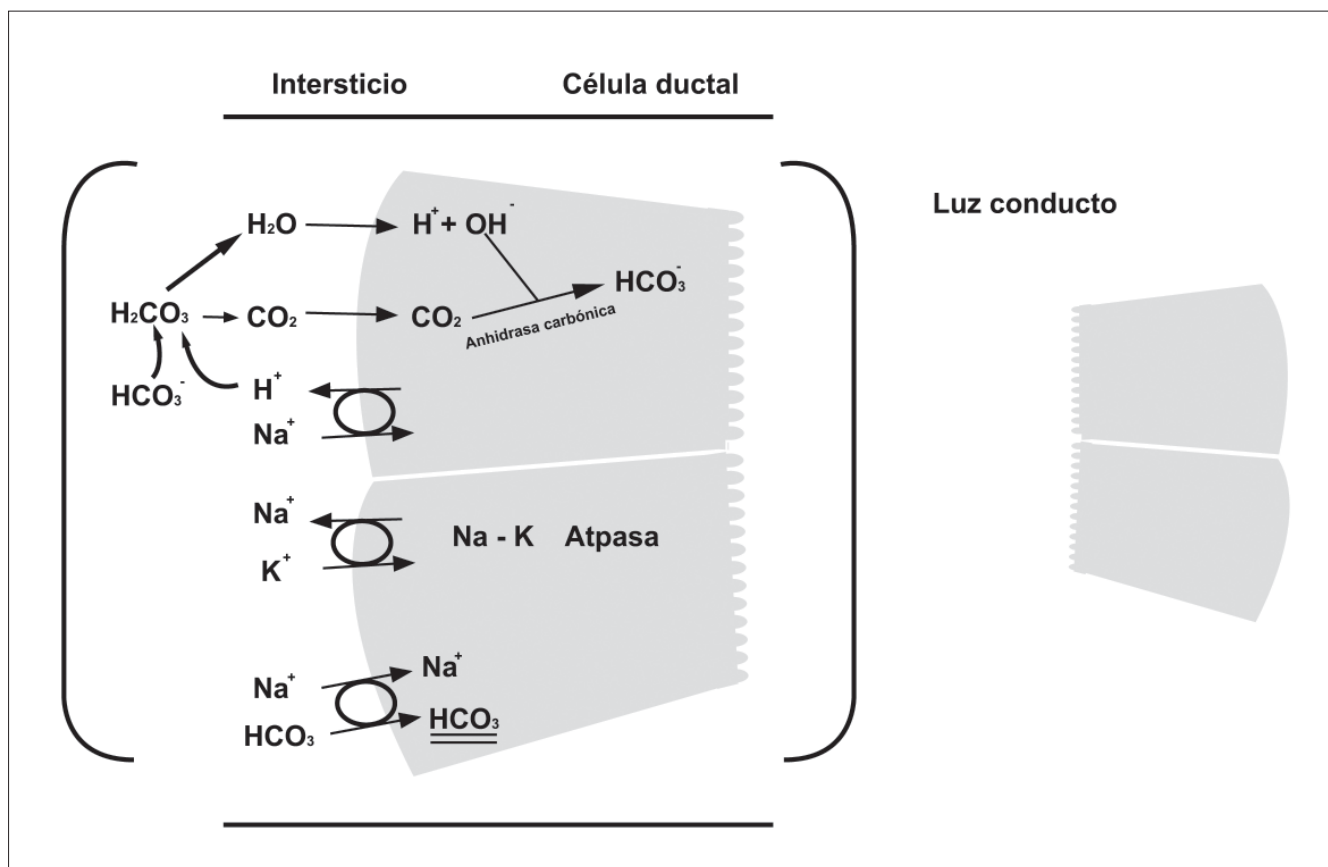


Figura 4. Mecanismos de ingreso y de producción de bicarbonato a través de la membrana basal a la célula ductal.

meabilidad del CFTR es dinámica y depende de la concentración intraluminal de Cl^- ; cuando la concentración intraluminal es menor de 20 mmol/L se produce un cambio en la permeabilidad del receptor y aumenta para el transporte de HCO_3^- . Recientemente, también se encontró otro mecanismo en la membrana apical de transporte de estos aniones conocido como SLC26 que intercambia Cl^- hacia el interior de la célula y HCO_3^- hacia los conductos. Estos dos mecanismos se interrelacionan y se potencian produciendo un líquido con altas concentraciones de bicarbonato y agua (figura 5) (1).

Se han descrito diferentes mutaciones que pueden afectar la función del CFTR que alteran la formación del líquido pancreático, produciendo un líquido viscoso, con aumento de la formación de tapones proteicos y posteriormente de cálculos intraductales. Además, la baja concentración de bicarbonato disminuye el PH y favorece la activación enzimática que ocasiona daño pancreático (1).

Las mutaciones más conocidas son de carácter recesivo que se caracterizan por disfunción pulmonar e insuficiencia pancreática denominada fibrosis quística.

Recientemente también se han encontrado algunas de estas mutaciones en pacientes con pancreatitis crónica de otras etiologías como pancreatitis crónica idiopática en la cual su frecuencia es 6 veces mayor de la estimada (6).

Algunos estudios que han analizado la totalidad de las mutaciones de los genes CFTR, el PRSS1 y el SPINK1 en pacientes con pancreatitis idiopática encontraron que el 25-30% tiene mutaciones del gen CFTR y solamente una minoría tiene mutaciones en los otros genes. Por esta razón se estima que la mayoría de las pancreatitis idiopáticas pueden corresponder a formas atípicas de fibrosis quística. También la mutación en el CFTR se ha encontrado presente en casos de pancreatitis relacionada con alcohol (3, 6).

Pancreatitis por alcohol

El alcohol es la etiología más frecuente de pancreatitis crónica, se encuentra relacionada con el nivel de consumo, solamente un pequeño porcentaje de alcohólicos desarrollan la enfermedad, lo cual sugiere

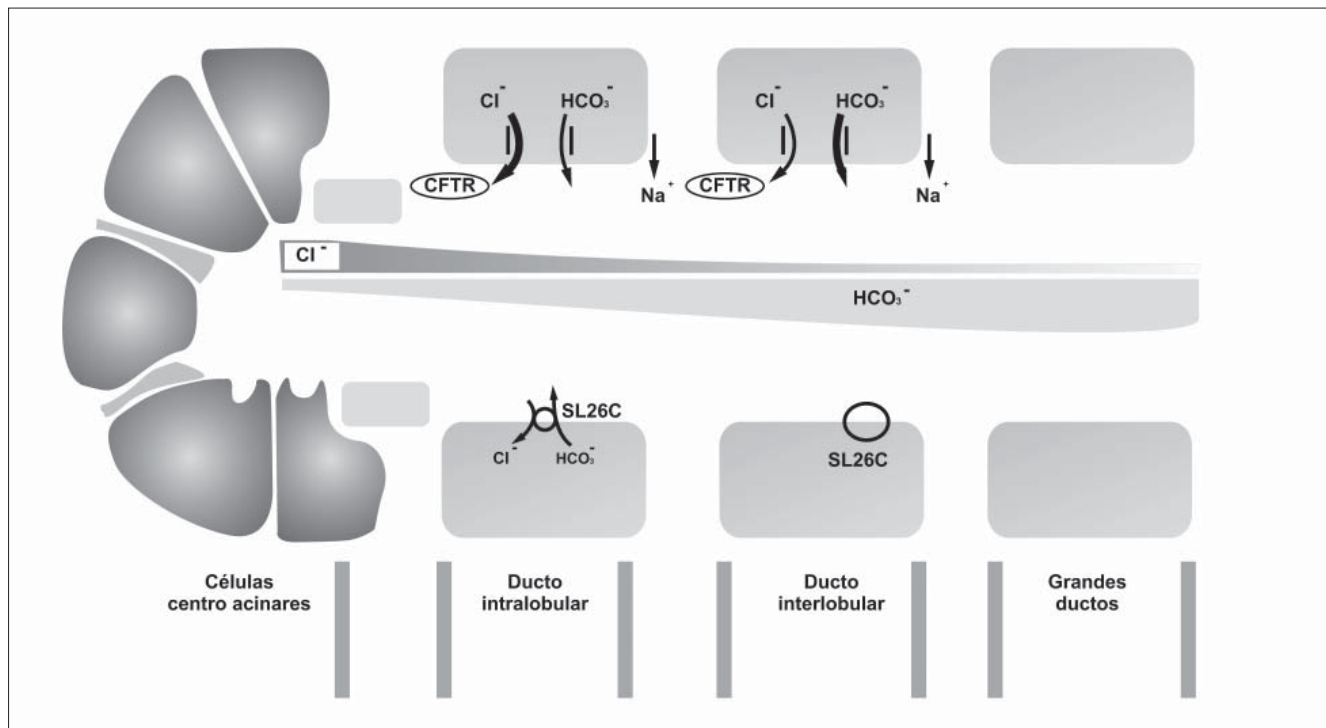


Figura 5. Modelo de secreción de bicarbonato y cloro en el páncreas en la membrana apical.

que se requiere de una susceptibilidad especial para su desarrollo.

Las teorías iniciales planteaban que el daño primario por alcohol estaba dirigido a los conductos pancreáticos; sin embargo, estudios recientes no lo confirman. Es probable que la ingesta crónica de licor ocasione disfunción del CFTR que conduce a la formación de un líquido pancreático proteico muy viscoso que puede producir obstrucción mecánica, interferir con la secreción enzimática y facilitar la activación intracelular de las enzimas pancreáticas. Algunos estudios han encontrado en menor proporción otras mutaciones en el SPINK1 en pancreatitis crónica relacionada con alcohol.

El páncreas tiene la capacidad enzimática de metabolizar el alcohol por dos vías. La principal vía metabólica en el páncreas es la vía no oxidativa que produce ésteres de colesterol y ésteres de ácidos grasos, que aumentan el estrés oxidativo y la fragilidad de las membranas lisosomales y de los gránulos de zimógeno facilitando la activación enzimática intracelular temprana. La segunda es la vía oxidativa, que produce acetaldehído el cual activa las células estrelladas conduciendo fibrosis. Adicionalmente el alcohol, el acetaldehído y los metabolitos de la vía no oxidativa aumentan los niveles de citoquinas que favorecen la necroinflamación y también estimulan las células estrelladas (figura 6).

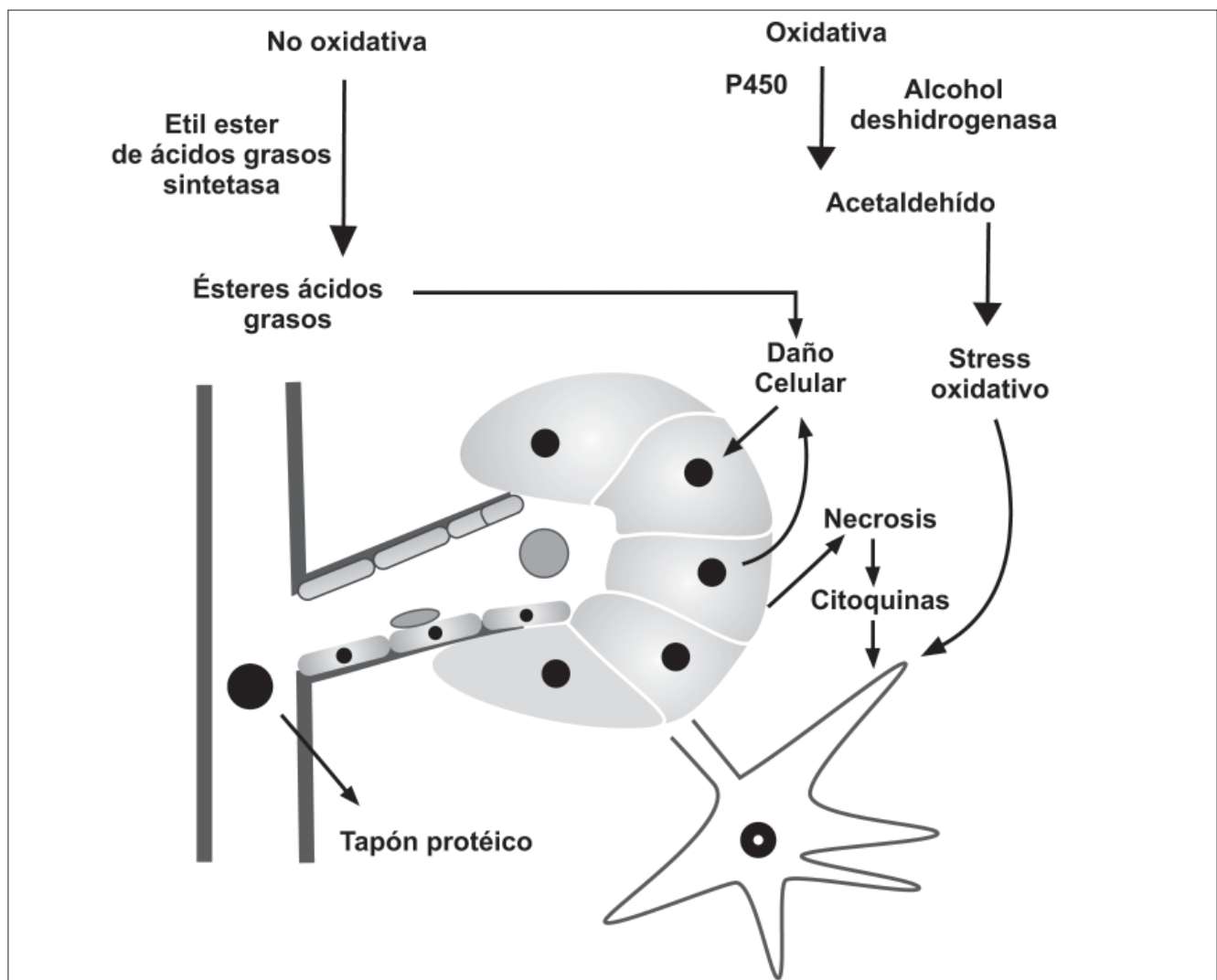


Figura 6. Fisiopatología de pancreatitis crónica por alcohol.

Algunos estudios también encuentran que el alcohol puede afectar la microcirculación pancreática.

En resumen, la pancreatitis crónica es una entidad relacionada con diferentes etiologías, es posible que el mejor entendimiento de los mecanismos de secreción pancreática, activación enzimática, la asociación con las alteraciones genéticas y los factores ambientales permitan en un futuro mejorar el entendimiento del desarrollo de esta enfermedad en muchos de los casos de pancreatitis crónica agrupadas actualmente como idiopáticas, alcohólicas y tropicales.

Referencias

1. Ishiguro H, Steward M, Naruse S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and SLC26 transporters in HCO_3^- secretion by pancreatic duct cells. *Acta Physiologica Sinica* 2007; 59(4): 465-476.
2. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117:50-59.
3. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573.
4. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence – Based Review of Past Theories and Recent Developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256-2270.
5. Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic Pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 535-541.
6. Draganov P, Toskes P. Pancreatitis crónica: controversias respecto a la etiología, el diagnóstico y el tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(9): 649-59.
7. Argent BE, Case RM. Pancreatic Ducts. Cellular mechanisms and control of bicarbonate secretion. En Johnson, Alpers, Christen, Jacobson, Walsh, eds. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol. 2. 3th Edition. Raven Press 1994. p. 1473-1497.