



Seminario: Diagnóstico etiológico de la pancreatitis crónica

Autor: Juan Armando Rodríguez

La pancreatitis crónica (PC) actualmente es bien conocida como una enfermedad inflamatoria-fibrótica crónica compleja que se desarrolla en personas con factores de riesgos genéticos, ambientales u otros, los cuales interaccionan desarrollando una respuesta inflamatoria persistente.

Hasta el año 2000, la mayor parte de estudios epidemiológicos sobre la PC establecían al alcohol como responsable del 60% de casos, siendo un 30% etiquetados de causa no alcohólica (idiopática) y en el 10% restante se incluían múltiples causas minoritarias, pero con el avance de la ciencia y un mejor entendimiento de la fisiopatología de la PC se ha dejado esta visión simplista, habiendo clasificaciones como M-ANNHEIM y TIGAR-O V1 sobre la etiología y factores de riesgo de esta enfermedad causando una redistribución de estos porcentajes etiológicos. Actualmente, el sistema la más utilizado es la clasificación TIGAR-O V2, esto es un acrónimo de las siglas en inglés: Tóxico-metabólico (T), idiopático (I), genético (G), autoinmune (A), pancreatitis aguda recurrente - pancreatitis aguda severa (R) y causa obstructiva (O). Es importante aclarar, que la PC está causada por uno o múltiples factores que actúan sobre individuos con predisposición individual, siendo raro que una sola causa sea la causante de esta enfermedad.

La importancia de una correcta identificación de la etiología de la pancreatitis crónica radica en identificar factores modificables (la eliminación de estos podría frenar la progresión de la enfermedad), evitando tratamientos innecesarios, prever la evolución de la enfermedad y poder ofrecer seguimientos personalizados, así como dar respuestas al paciente del porqué está enfermo.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Dentro de las causas tóxico-metabólicas se incluyen: Alcohol, tabaco, hipercalcemia, hiperlipidemia, toxinas (insuficiencia crónica, estrés oxidativo, otras) y otras causas metabólicas (Diabetes Mellitus, dieta, obesidad).

El alcohol (OH) incrementa el riesgo de PC de manera dosis y tiempo dependiente. Es importante establecer el tipo de bebida alcohólica consumida, la edad de inicio de consumo y el patrón de consumo, ya que esto nos permitirá establecer la cantidad de gramos de OH que ha consumido el paciente y tiempo estratificando así su riesgo. El número de bebidas/día se ha relacionado con el riesgo de desarrollar PC de la siguiente manera: <1 bebida/día - riesgo nulo, 1 a 2 bebidas/día - riesgo bajo, 3 a 4 bebidas/día - riesgo medio y > 5 bebidas/día - riesgo alto; habiéndose establecido como punto de corte de riesgo alto de desarrollar PC el consumo de $\geq 40\text{gr/día}$ (≥ 5 bebidas/día o $\geq 4\text{UBE/día}$). Sin embargo, establecer el OH como causante único de PC es una posición simplista, ya que sólo el 2-3% de bebedores de esta cantidad de riesgo desarrollan PC, lo cual indica la necesidad de otros factores que aumenten la posibilidad de desarrollar esta enfermedad (ejemplo: Fumar, mutaciones del gen CFTR o del gen CLDN2 como veremos más adelante). De otro lado, el OH es un importante factor de riesgo de progresión de la enfermedad, la persistencia de su consumo tras un episodio de PA facilita recurrencias, en cuyo caso con los episodios de PA de repetición si mantiene dicho consumo se asocia a un 80% de desarrollo de PC, mientras que un 50% de las PA que mantienen el consumo de OH desarrollarán PC sin necesidad de recurrencias.

Respecto al consumo de tabaco, es otro factor de riesgo independiente de PC, siendo su riesgo también dosis y tiempo dependiente. Es importante establecer el número de paquetes/año (número de paquetes de cigarros consumidos por día x número de años fumando). El riesgo relativo (RR) de desarrollar PC en los fumadores es de 3 comparados con los no fumadores, mientras que para los exfumadores el riesgo persiste, aunque menos que los fumadores activos (RR: 1.27 vs 2.72).

Otros de los factores de riesgo clasificados en la categoría tóxico metabólica son: Hipercalcemia (calcio $\geq 12\text{mg/dl}$) siendo la mayor parte de veces secundario a



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

hiperparatiroidismo primario; la hipertrigliceridemia (se menciona valores $> 300\text{mg/dl}$); medicación, siendo los de riesgo conocido: azatioprina, fenofibrato, estrógenos, ácido valproico; toxinas, que incluye la insuficiencia renal crónica en estadio 5 con $\text{FG} < 15\text{mg/dl}$ y factores asociados a estrés oxidativo (toxicidad asociada a radioterapia o quimioterapia e isquemia vascular crónica). El mecanismo causal de todos estos para el desarrollo de PC parece ser el repetir episodios de PA grave.

Finalizando el grupo de causas tóxico metabólico, se ha incluido como causal otros factores de riesgo metabólicos dentro de lo que destaca la diabetes mellitus (DM). La PC inducida por la DM tiene un nombre propio: Pancreatopatía exocrina diabética, que no es más que cambios morfológicos, histológicos y funcionales del páncreas reportados en pacientes con DM1 y DM2 evolucionados. Dentro de los cambios morfológicos/histológicos destacan la atrofia pancreática asociada a fibrosis, pero sin la presencia de infiltrado inflamatorio ni de calcificaciones. La presencia de IPE ha sido reportada en un 26-74% en la DM1 y un 10-56% en la DM2, la mayor prevalencia de IPE en la DM1 se justifica por un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con menor volumen de parénquima pancreático funcionante. Además, se establece la obesidad visceral, definida como el perímetro de abdomen $\geq 102\text{cm}$ en hombres y $\geq 88\text{cm}$ en mujeres como factor de riesgo.

El grupo idiopático o de causa no conocida representan el 10-20% del total de las PC y se sub categorizan en presentación temprana (< 35 años) y presentación tardía (≥ 35 años).

Sobre la etiología genética, esta representa aproximadamente el 10% de causas de PC, siendo el área que mayor avance ha tenido en los últimos años, conociéndose diversas mutaciones y polimorfismos genéticos con diferentes mecanismos (la mayor parte como las mutaciones de los genes PRSS1, SPINK1, CTSC, CPA1 y CEL actúan a nivel acinar por la vía dependiente de la tripsina, generando o una mayor activación de la tripsina a nivel pancreático o una menor degradación de la tripsina activada prematuramente a nivel pancreático; la otra vía es a nivel ductal actuando a este nivel las mutaciones de los



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

genes CFTR que causa activación prematura de las enzimas digestivas inactivas a nivel ductal por fallo en la alcalinización ductal causando así la digestión de tejido pancreático adyacente y por ende pancreatitis, el gen CASR afectando la función del canal CFTR o generando formación de litiasis cálcica a nivel ductal típicamente asociado a PC de causa OH y el gen CLDN2 de manera similar). El patrón de herencia es muy variable también (siendo la mayor parte de casos de herencia no mendeliana): Herencia mendeliana autosómica dominante (gen PRSS1), herencia mendeliana autosómico recesiva (CFTR y SPINK1 variantes trans), genética compleja sin patrón mendeliano (CFTR y SPINK1 variantes cis así como CTRC, CASR y CPA1), presencia de genes modificadores (ciertos locus del PRSS1 y 2, CLDN2), síndromes con hipertrigliceridemia de causa genética (sd. de quilomicronemia familiar por mutación del gen de la lipoprotein lipasa y apolipoproteína C2) y síndromes asociados a variantes genéticas con afectación pancreática como el sd. Shwachman-Diamond, sd. Johanson-Blizzard y enfermedades mitocondriales.

Como se puede ver la amplitud de genes y mecanismos hace que sus penetrancias sean variables. En el extremo de estas, está las mutaciones del gen PRSS1 (las dos mutaciones más importantes son las R122H y N29I) responsable de la pancreatitis hereditaria (representan el 2-3% de las PC, presentándose como PA durante la infancia, se diagnóstica en casos de pancreatitis recurrente o PC en al menos 2 familiares de primer grado o en 3 o más familiares de segundo grado, en 2 o más generaciones, sin evidencia de otros factores precipitantes) esta mutación da más de 300 veces riesgo de desarrollar PC para variantes heterocigotas. Mutaciones de riesgo intermedio son las del gen SPINK1 (las más importantes son N34S, C.194+2T>C), CTRC (R254W, K427_R254del) y CPA1, representando un riesgo de 10-25 veces de desarrollar PC. Mientras que las mutaciones del gen CFTR (las más importantes son deltaF508 y p.R75Q) dan un riesgo bajo (RR: 3) de desarrollar PC, aunque esto dependerá del grado funcional residual de la proteína CFTR que está condicionado por la gravedad y tipo de mutaciones, por factores ambientales y por otros determinantes genéticos.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Así, las mutaciones del gen CFTR tendrán una gran variedad de expresión fenotípica, desde portadores asintomáticos hasta fibrosis quística (FQ). La FQ está generada por 2 mutaciones graves o de una grave y otra leve en alelos diferentes (trans), cursando con afectación de 2 o más órganos típicos (pulmón y páncreas los más frecuentes en forma de bronquiectasias difusas y atrofia pancreática o PA recurrente o PC respectivamente, la clínica de otros órganos afectados son infertilidad masculina, rinosinusitis crónica) y concentración de cloro en sudor $> 60\text{mM/L}$ (el test del sudor representa una forma indirecta de evaluar la función del CFTR, una concentración de cloro en el sudor $> 60\text{mM/L}$ es patológica y refleja una función residual del CFTR muy baja). Los pacientes con ciertas mutaciones de este gen (1 mutación severa aislada o cualquier otro tipo de mutación no grave), que tengan clínica en un solo órgano de los previamente comentados (en el caso del páncreas sería PA recurrente o PC) y con test de sudor típicamente borderline ($30\text{-}59\text{mM/L}$) aunque también pueden tener función normal sin que ello implique que la función de la proteína CFTR no esté alterada (esto se da cuando la mutación afecta exclusivamente a la secreción de cloro pero no la de bicarbonato como ocurre en la mutación p.R75Q) son el grupo llamado enfermedad relacionada con el gen CFTR. En los casos de portadores asintomáticos tendrán mutaciones leves aisladas o de significado incierto, que no afectará funcionalmente a la proteína CFTR por lo que no tendrá ninguna expresión clínica. Existe al día de hoy más de 2000 mutaciones conocidas asociadas al gen de CFTR, sin embargo, muchas de ellas son de significado incierto, por lo que, si identificamos una mutación no habitual, podremos revisar el significado de estas en la web: www.cftr2.org.

Los casos de PC en los que según recomendación de expertos se sugiere valorar la causa genética son:

- PC idiopática en menores de 35 años de edad.
- Episodios de PA recurrente o PC sin causa aparente.
- Episodios de PA sin explicación aparente durante la niñez.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

- Historia familiar de familiares de primer o segundo grado de PC idiopática, PA recurrente o pancreatitis aguda en edad pediátrica sin causa filiada.
- Paciente con familiares con mutaciones que sean conocidas y que se asocien con pancreatitis hereditaria.
- Paciente con síntomas de fibrosis quística (infertilidad masculina, rinosinusitis crónica, bronquiectasias diseminadas).

En el grupo autoinmune, está la pancreatitis autoinmune (PAI) tipo 1 y 2, dentro de estas la PAI tipo 2 no suele recurrir ni desarrollar PC por lo que sólo mencionaremos a la PAI tipo 1. Su diagnóstico se basa en función de 5 criterios: Serología (IgG4 > 2 veces el valor de normalidad), la afectación de otros órganos (glándulas salivales como sialoadenitis esclerosante; pseudotumores inflamatorios renales, hepático o pulmonares; fibrosis retroperitoneal; colangitis esclerosante), histología (infiltración linfoplasmocitaria, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa, infiltración por células IgG4), imagen (halo peripancreático, páncreas en “salchicha”, estenosis única o múltiple de wirsung típicamente sin dilatación retrograda, estenosis de la vía biliar proximal) y la respuesta de estas alteraciones al tratamiento con corticoides. Hasta en 40% de las PAI tipo 1 evolucionarán a PC con tendencia a desarrollar calcificaciones, siendo de manera general las IPE en estos estadios menos severos que las de otras causas de PC.

En el grupo de causalidad por PA recurrente y PA severa, se sabe que la recurrencia conlleva hasta en un 36% de evolución a PC independiente de la causa, siendo los factores de riesgo de progresión hacia esta enfermedad: El sexo masculino, el mantener el consumo de tabaco o alcohol y el presentar una necrosis pancreática >30%.

Finalmente, en el grupo de causa obstructiva, cualquier lesión o condición que genere una obstrucción al drenaje de la secreción pancreática tiene capacidad potencial de generar PC como por ejemplo: Estenosis ampular, litiasis ductal, estenosis de wirsung o una masa obstructiva (benigna o maligna). En este grupo también se menciona el páncreas divisum (PD) esto es una variación anatómica en la que el conducto dorsal y



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

ventral no se fusionan durante la embriogénesis, por lo que el drenaje de la mayor parte del páncreas drena por el conducto dorsal hacia la papila menor y el conducto ventral drena una pequeña parte del páncreas en la papila mayor, los métodos más habituales para su diagnóstico son la resonancia magnética de páncreas (de preferencia con secretina) o la ecoendoscopia. Dada su alta prevalencia en la población general (hasta un 10%) sin una afectación similar de la PC, se discute que sea causante de PC, aunque se podría considerar en casos asociados a PA recurrente o si hubiera cambios morfológicos de PC sólo asociado al páncreas dorsal. Además, dada su alta relación con mutaciones del gen CFTR, SPINK-1 y PRSS-1 en un 47, 16 y 16% respectivamente, se plantea que el PD pueda ser un cofactor para el desarrollo de PC mas no un causante por sí mismo y que estas mutaciones sean cofactores o un factor de confusión, está aún por aclarar.

Como hemos podido ver la PC es una enfermedad de etiología multifactorial, en la que interaccionan factores genéticos y medioambientales, por lo que el conocer e identificar estos podría ayudarnos a evitar la progresión de esta enfermedad así como realizar tratamientos específicos.