



Clase magistral: Definición, epidemiología, etiología y fisiopatología de la pancreatitis crónica.

Autora: Judith Millastre Bocos.

Definición de Pancreatitis Crónica (PC).

La PC es una enfermedad progresiva del páncreas, ocasionada por episodios inflamatorios recurrentes de intensidad y duración variable, que condicionan la sustitución irreversible del parénquima normal por tejido conectivo fibroso, y que acaban conduciendo al desarrollo de una insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y endocrina. El páncreas de estos pacientes presenta características morfológicas “típicas” e identificables en pruebas de imagen como son **atrofia y fibrosis** parenquimatosa, **estenosis y distorsión** de los ductos pancreáticos y presencia de **calcificaciones**. Es una enfermedad **heterogénea**, que puede ser consecuencia de mecanismos fisiopatológicos muy diferentes, y presentarse con patrones clínicos muy variables, que van del dolor crónico e impredecible que deteriora gravemente la calidad de vida, a formas silentes en las que la desnutrición y la diabetes son los síntomas predominantes. En todos los casos existe un riesgo aumentado de AdenoCa pancreático, siendo claramente superior es los casos de PC hereditaria (RA de hasta 40%).

Esta definición clásica de la PC se basa en hallazgos presentes en estadios avanzados, lo que dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad en estadios “potencialmente reversibles”. Por ello, en los últimos años, se ha desarrollado el concepto de EARLY CHRONIC PANCREATITIS (PC Precoz) que se define como “síndrome patológico fibroinflamatorio del páncreas, que aparece en individuos con factores de riesgo genéticos, medioambientales o de otro tipo, que desarrollan una respuesta patológica persistente al daño/stress parenquimatoso”. En este síndrome la función pancreática está preservada (tejido pancreático “viable”) y por tanto el daño funcional sería “potencialmente reversible” con un tratamiento adecuado, aunque la evidencia disponible con los ensayos terapéuticos actuales es todavía escasa). Sin embargo, su



diagnóstico no es posible con las pruebas de imagen actuales, debiendo basarse en la combinación de factores como la presencia de factores de riesgo, escasa posibilidad de confusión con otras patologías de sintomatología similar, contexto clínico adecuado y pruebas diagnósticas congruentes (funcionales, endoscópicas y de imagen)

Epidemiología de la Pancreatitis Crónica.

No existe un conocimiento preciso de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Existen pocos estudios poblacionales, con criterios de inclusión no sistematizados y, en muchos casos, basados en datos administrativos limitados por falta de verificación diagnóstica. No obstante, su **incidencia** está en aumento en países occidentales, aunque con importante variabilidad. En **Europa** se publican 4 casos/100.000 hab/año en Reino Unido frente a 13.4 casos/100.000 hab/año en Finlandia, reflejando la baja calidad de los datos. La **prevalencia** estimada en Europa también es muy variable: de 13.5- 52.4 casos/100.000 hab. En EEUU se han publicado datos de Incidencia en torno a 5-8 casos /100.000 hab./año y Prevalencia de 42-73/ 100.000 habitantes. Otros países como Japón, China o India presentan Prevalencias de 36-125/100.000 habitantes, siendo la mayor la de India. En **España** se estima una incidencia 5,5 casos/100.000 hab./año (IC 95%; 5,4-5,6) con una prevalencia de 50 casos/100.000 habitantes, aunque es muy probable que estos datos infravaloren la situación.

En cuanto a las **características demográficas** de los pacientes, la edad media de diagnóstico son los 46-55 años, con mayor incidencia en varones (66%), aparente mayor riesgo en la raza negra (causa desconocida) y en estrecha relación con la concurrencia de factores de riesgo como el consumo de Alcohol (42-77%) y Tabaco (>60%). Hasta en un 28% se desconoce la etiología (idiopática) y en un 10% se demuestran mutaciones genéticas, aunque pueden existir diferencias entre las distintas razas.



Etiología de la Pancreatitis Crónica.

Existe un sistema de clasificación etiológica conocido con el acrónimo TIGAR-0:

- Tóxico-metabólica (70-90%): tóxicos como alcohol, tabaco, hipercalcemia, hipertrigliceridemia, insuficiencia renal crónica, medicamentos, stress oxidativo (RT/QT, insuficiencia vascular...) y alteraciones metabólicas como DM, Dieta (carne roja), Obesidad (IMC >30) y aumento grasa visceral.
- Idiopática (entre el 10-30% de casos): Juvenil (< 35 años), Tardía (> 35 años)
- Genética: PRSS1: Pancreatitis hereditaria, CFTR, SPINK1, CTRC, CPA1, CEL, Síndromes de Hipertrigliceridemia, y otros como Shwachman-Diamond, Johanson-Blizzard, Desórdenes Mitocondriales...
- Autoimmune: PAI tipo 1 (Ig G4): Pancreática aislada/ + órganos y PAI tipo 2.
- Recurrente y/o Asociada a PA Grave: Biliar, Post-CPRE, isquémica, traumática, infecciosa, idiopática.
- Obstructiva: anomalías congénitas: páncreas divisum (+/- factores de riesgo adicionales?), páncreas anular; estenosis ductales: ampulares, litiasis, post-traumáticas, LQP, AdenoCA; Disfunción del esfínter de Oddi, etc.

Fisiopatología general de la Pancreatitis Crónica.

El mecanismo fisiopatológico de la agresión pancreática no es bien conocido y puede diferir según la causa subyacente, la predisposición genética y factores ambientales. La **teoría** más aceptada en la actualidad es que, tras un primer episodio de "agresión pancreática", se pondrían en marcha mecanismos inmunitarios de reparación (activación de citoquinas proinflamatorias, PSC...), que podrían conducir a una reparación completa (quizá dejando una mayor susceptibilidad ante una nueva agresión), o bien a una inflamación crónica con desarrollo de fibrosis al perpetuarse la respuesta inflamatoria. En este proceso existe una célula cuya participación se considera clave: **la Pancreatic Stellate Cell (PSC)**, con las siguientes propiedades:



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

- Contractilidad: facilitan la secreción de las células acinares
- Secreción de proteínas de matriz extracelular (colágeno tipo I, III y fibronectina), que contribuyen al mantenimiento de la microarquitectura pancreática
- Migración y proliferación

Según la **hipótesis fisiopatológica de necrosis-fibrosis**, la inflamación conduciría a las necrosis/apoptosis de las células pancreáticas, produciéndose la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que conducirían a la activación de las PSC. La activación persistente de las mismas (perpetuación del fenómeno inflamatorio), favorecida por mecanismos paracrinos y autocrinos conduciría al depósito de colágeno y fibrosis pancreática, que provocaría finalmente el desarrollo de una PC

Fisiopatología: Alcohol, Tabaco.

El **alcohol** es el factor de riesgo independiente más importante, estando relacionado con el 45%-70% de casos de PC en los países industrializados. Se estima que se requiere un consumo medio de más de 80gr/día durante más de 6 años, aunque sólo el 25% de consumidores desarrolla PC, lo que indica la necesaria presencia de otros factores y subraya la importancia de la predisposición individual. En esta misma línea, se ha demostrado que un consumo inferior a 60g/día en individuos susceptibles, también podría ser de riesgo. Los estudios actuales confirman que la intensidad del consumo y su duración están directamente relacionados con el riesgo de PC y que en torno a la cuarta parte de los pacientes presentan una susceptibilidad individual, por lo que no se pueden establecer límites seguros de consumo. También se han observado diferentes susceptibilidades entre razas, todavía con datos poco sólidos, y se sabe que el sexo femenino presenta mayor susceptibilidad ante menores consumos.

Fisiopatológicamente, el alcohol interfiere el metabolismo celular por vía oxidativa y no oxidativa, provocando la síntesis de metabolitos tóxicos y apoptosis celular, aunque también se han descrito otros posibles mecanismos, como alteraciones



microcirculatorias (isquemia) o la capacidad de “sensibilizar” al páncreas frente a otros agresores, multiplicando el efecto lesivo de agentes como el tabaco, la dieta o determinadas mutaciones genéticas (SPINK 1, CFTR, Crom X (CLND2)).

Aunque existen pocos estudios poblacionales, **el tabaco** es otro factor de riesgo independiente de PC, capaz de acelerar la progresión de la enfermedad. Como en el alcohol, el riesgo aumenta con la intensidad de la exposición al tabaco y el tiempo de consumo, siendo favorable el abandono del hábito, que puede frenar la progresión. Su efecto lesivo afecta a ambos sexos, siendo aparentemente mayor el riesgo en varones. El mecanismo fisiopatológico tampoco es bien conocido, pero en modelos animales se ha demostrado activación de PSC y fibrosis con la administración de nicotina, hidrocarburos, etc. Los fumadores que superan las los 15 paq-año presentan una media de diagnóstico más temprano, mientras que aquellos que superan los 20paq-año presentan mayor frecuencia de calcificaciones y cambios ductales (fibrosis).

La evidencia actual demuestra que el alcohol y el tabaco son factores sinérgicos, potenciando mutuamente su efecto lesivo. Aunque el mecanismo no está bien aclarado, estudios recientes sugieren que el tabaco facilita la apoptosis de las células acinares expuestas al etanol e incrementa la fibrosis.

Fisiopatología: Genética.

Las diferentes mutaciones genéticas implicadas que se conocen actúan mediante mecanismos fisiopatológicos diferentes. Las principales pueden clasificarse en 3 grupos:

- Activación precoz de las enzimas pancreáticas (PRSS1 (Pancreatitis Hereditaria), CTRC (gen modulador), SPINK 1 (gen modulador))
- Mecanismos de estrés a nivel del retículo endoplásmico (CPA1, CEL)
- Factores ductales: alteración de la secreción de bicarbonato en las células ductales (CFTR) o bien puede haber alteración en la secreción de bicarbonato por las células ductales(CFTR), etc.



La teoría más aceptada en la actualidad defiende que la mayoría de los pacientes con PC tienen Predisposición Genética a su desarrollo asociada a diferentes y muy variados polimorfismos genéticos, sobre la que actúan los diferentes factores de riesgo. De esta interacción entre la predisposición biológica (genética, anatómica e inmunológica) y los factores medioambientales (alcohol, tabaco, nutrición...), dependerá el desarrollo de la enfermedad en cada individuo.

Fisiopatología: Obstructiva

Cualquier causa que condicione una obstrucción al flujo de salida de la secreción pancreática puede acabar condicionando la aparición de una PC. El mecanismo fisiopatológico más aceptado es el aumento secundario de la presión intraductal con dilatación del conducto proximal a la obstrucción, que acaba produciendo compresión e inflamación de las células acinares. Dentro de las causas más habituales se encuentran los tumores pancreáticos o ampulares, las lesiones quísticas o las litiasis. Existe controversia en este sentido con respecto al pancreas divisum.

Fisiopatología: PC Autoinmune (PAI).

La PC Autoinmune supone el 5% del total, siendo un desafío clínico importante el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma pancreático. Su principal característica es la posibilidad de tratamiento con Corticoides, que puede conseguir la involución de las lesiones histológicas y la recuperación de la función pancreática perdida. El mecanismo de la agresión tiene origen autoinmune, y aunque la fisiopatología no es del todo conocida, si se ha constatado la implicación de factores inmunológicos como la infiltración linfoplasmocitaria y cels plasmáticas Ig G 4+ característica de la PAI tipo 1, la presencia de Ac IgG y autoAc en células acinares y suero, así como depósitos de complemento C3 e IgG en la membrana basal de células periductales y acinares.



Fisiopatología de causas infrecuentes.

Se desconoce la fisiopatología de la **PC Tropical**, con elevada prevalencia en países tropicales, que podría estar en relación con mutaciones (SPINK 1 ¿?), factores ambientales, dieta (teoría de la cassava, posteriormente desestimada...) Cursa con dolor abdominal y numerosas calcificaciones parenquimatosas o ductales.

En la **PC por hipercalcemia primaria** se cree que está involucrada la activación precoz de las proteasas, no estando bien aclarado tampoco el mecanismo fisiopatológico en el **hiperparatiroidismo** y en la **hiperlipidemia**.