

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Patogenia de la pancreatitis aguda



Dr. Antonio Rollán Rodríguez
Instructor de Medicina
Departamento de Gastroenterología

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad de causa desconocida. En todo el mundo la litiasis biliar y el consumo exagerado de alcohol son las dos condiciones que con mayor frecuencia se asocian a PA, pero existen muchas otras, como hiperlipidemias, drogas, agentes virales, etcétera. Por otra parte, en un 30% de los casos no es posible identificar alguna.

En Chile y en muchos otros lugares, la mayor parte de los casos de PA se asocian a litiasis biliar. En dos series diferentes de pacientes con PA, estudiadas en nuestro hospital en 1984 (1) y 1990 (2), la colelitiasis estuvo presente en 63 % y 64% de los casos, respectivamente. En el estudio más reciente (2) incluimos el examen microscópico de bilis obtenida por sondeo duodenal o punción vesicular de los pacientes con ecotomografía negativa, y pudimos comprobar que un porcentaje mayoritario de estos enfermos presenta colesterosis o microlitiasis, no detectable mediante los estudios de imágenes habituales. Esto elevó la prevalencia de patología biliar concomitante hasta el 80% del grupo total. Esta cifra es representativa de la situación general en nuestro país, en la que la PA y la pancreatitis crónica, asociadas al consumo de alcohol, constituyen una rareza.

LITIASIS BILIAR Y PANCREATITIS AGUDA

Además de la alta frecuencia de asociación entre PA y litiasis biliar, existen importantes argumentos clínicos y epidemiológicos que permiten relacionar el riesgo de desarrollar una PA con la presencia de litiasis biliar (3):

1. El riesgo relativo de desarrollar una PA es 25 a 30 veces mayor en pacientes con colelitiasis que en la población general.
2. Después de un primer episodio de PA, el riesgo de repetirlo alcanza a un 50%, cifra que disminuye a 0 si todos los cálculos son removidos.
3. El trabajo ya clásico de Acosta y Ledesma (4) demostró que si se tamizan las deposiciones de pacientes con colelitiasis, es posible recuperar pequeños cálculos en el 90% de los que están cursando un PA y sólo en 12% de aquellos sin esta última condición.

Estos argumentos, sin embargo, no nos permiten establecer una relación causa-efecto entre ambas condiciones. Al analizar grandes series de pacientes intervenidos por colelitiasis, es posible apreciar que la PA está presente en no más de un 5% de los casos. En un estudio reciente de 819 colecistectomías realizadas en un año en el Hospital Dr. Sótero del Río, la PA estuvo presente en 45 pacientes, lo que corresponde al 5,5% de los casos (5). Es posible argumentar que esto no debiera sorprender, puesto que el grupo con mayor riesgo está formado por los pacientes en los cuales los cálculos pasan a la vía biliar y atraviesan la ampolla de Vater. Si aplicamos los porcentajes comunicados por Acosta y Ledesma a un grupo importante de pacientes con colelitiasis, hipotéticamente estudiados mediante tamizado de deposiciones, e incorporamos los datos de prevalencia de PA que hemos analizado, vemos que el valor predictivo positivo del paso de cálculos a través de la ampolla con respecto al desarrollo de una PA alcanza sólo al 32%. Es decir, la gran mayoría de aquellos que presentan la condición supuestamente causal no desarrollan una PA.

Los datos analizados pueden resumirse en los siguientes conceptos:

- La presencia de litiasis biliar definitivamente significa un mayor riesgo de desarrollar una PA.
- Los pacientes con pequeños cálculos que pasan a través de la ampolla de Vater constituyen un subgrupo con riesgo aún mayor, pero la mayoría de éstos no desarrollará la enfermedad.
- Debe aceptarse la existencia de otros factores causales aún no identificados que, coexistiendo con el anterior, justifiquen el gran segmento del riesgo para el cual no tenemos explicación.

MECANISMOS DE DAÑO PANCREÁTICO

La función principal del páncreas exocrino es la síntesis y secreción de enzimas hidrolíticas de la mayoría de las macromoléculas de nuestra dieta. El hecho de que las mismas también formen parte estructural del páncreas lleva a pensar en los eficientes mecanismos que evitan la autodigestión.

Los principales mecanismos protectores de la glándula pancreática son:

- La síntesis de enzimas en forma de zimógenos inactivos.
- La segregación de las enzimas digestivas del citoplasma celular en forma de gránulos rodeados por membranas.
- La síntesis de inhibidores específicos de proteasas.
- La baja concentración de Ca^{++} en el jugo pancreático, que favorece la degradación más que la activación del tripsinógeno, proteína clave por su capacidad de activar el resto de las enzimas.

Parece lógico esperar que uno de los hechos iniciales en la patogenia de la enfermedad, que podría caracterizarse como una "cascada autodigestiva" que culmina en una autólisis masiva, sea precisamente el mal funcionamiento de estos mecanismos protectores.

Sólo recientemente disponemos de alguna información proveniente de modelos experimentales en animales en los que la administración de alcohol y niveles altos de grasa y/o proteínas en la dieta provoca un aumento en el contenido de tripsinógeno y en la secreción de proteínas por el páncreas, con una disminución en la síntesis de inhibidores de tripsina (6). Estas alteraciones, que pueden caracterizarse como una hiperactividad de la célula acinar en respuesta al alcohol y modificaciones dietéticas, podrían conducir a un desbalance entre los niveles de proteasas y sus inhibidores, contribuyendo así a desencadenar la enfermedad.

Al menos en la PA asociada a litiasis biliar, generalmente se ha supuesto que la activación de las proteasas ocurre en los pequeños conductos o en el intersticio de la glándula. Recientemente Steer *et al.* (7) han desarrollado una atractiva hipótesis alternativa, que propone, a partir de observaciones realizadas en dos modelos experimentales en ratones y ratas, que los eventos iniciales de la PA no ocurren a nivel intersticial, sino en el interior de la célula acinar. El primer modelo estudiado fue el de la dieta pobre en colina y suplementada con metionina, que produce una pancreatitis necrótica en el ratón (8). Los autores encontraron que muy poco después de comenzar a administrar la dieta, se produce un bloqueo de la secreción de enzimas inducida por secretagogos, sin que se afecte la síntesis y el transporte intracelular de las enzimas. Esto provoca una acumulación de gránulos de zimógeno en el citoplasma, que en las 48 horas siguientes descargan su contenido hacia los lisosomas, un proceso empleado por otras células secretoras cuando esta función se bloquea, denominado crinofagia. El segundo modelo analizado fue el de la estimulación supramáxima con ceruleína, un análogo de la colecistoquinina, que produce una pancreatitis intersticial en la rata (9). También en este caso se comprueba una reducción en la secreción de enzimas digestivas y la aparición de grandes vacuolas intracitoplasmáticas en el área del retículo de Golgi, que parecen vacuolas condensantes, pero que, además de enzimas digestivas, contienen en su interior enzimas lisosomales (catepsina B). En ambos casos, las hidrolasas lisosomales, puestas en contacto con el tripsinógeno, son capaces de activarlo si el pH es adecuado, lo que conduciría al desencadenamiento del mecanismo autodigestivo.

Una vez que este mecanismo se ha puesto en marcha, la evolución posterior y los efectos locales y sistémicos subsiguientes pueden explicarse por la acción directa o indirecta de la activación secuencial de las proenzimas producidas por el páncreas. Sin embargo, los mecanismos iniciales que gatillan esta secuencia permanecen sin conocerse, como también si esta autodigestión está presente desde el comienzo mismo de la enfermedad. La información de los diversos modelos experimentales en animales es difícil de evaluar por las diferencias existentes entre éstos y la PA observada en seres humanos.

Los siguientes son los mecanismos de daño pancreático más comúnmente mencionados, todos ellos teóricamente capaces de desencadenar la activación intrahepática de proteasas:

Obstrucción del flujo pancreático

La idea más aceptada sobre las fases iniciales de la PA se basa fundamentalmente en las observaciones de Acosta y Ledesma (4), que sostienen que la impactación de un cálculo o el edema y/o espasmo producido por el paso de éste a través de la ampolla de Vater, es responsable de la obstrucción al flujo y la hipertensión ductal consiguientes. Tiene el atractivo de que no sólo es aplicable a la PA biliar, sino también a otras condiciones asociadas menos comunes, como tumores pancreáticos y periampulares obstructivos, divertículo periampular, páncreas divisum, parasitosis y post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Se ha planteado que la hipertensión ductal produciría la rotura de pequeños conductos, con extravasación de jugo pancreático hacia el intersticio de la glándula. Debido a que las enzimas extravasadas se encuentran en forma de precursores inactivos y a la presencia de inhibidores de proteasas, esto no necesariamente conduce a desencadenar la enfermedad. De hecho, la ligadura completa del conducto pancreático en el animal de experimentación produce edema y atrofia de acinos, sin que se aprecie una PA hemorrágica (10), y en el ser humano incluso se ha usado como medida terapéutica en pancreatitis recurrente (11), con objeto de producir atrofia acinar conservando el páncreas endocrino.

Las observaciones clínicas demuestran que la gran mayoría de los pacientes con estas condiciones aparentemente obstructivas, incluida la litiasis biliar, jamás desarrollan una PA. Este hecho, junto a los datos experimentales resumidos previamente, sugieren que la hipertensión ductal no parece tener un papel muy importante en la génesis de la PA.

Reflujo biliopancreático

El papel del reflujo biliar al conducto pancreático ha sido estudiado desde que fue planteado por Opie (12) a comienzos de este siglo. La teoría propone que un cálculo impactado en la ampolla, un espasmo del esfínter de Oddi inducido por el alcohol, o ambos, crean un conducto común biliar y pancreático. Entonces, las sales biliares junto con enterocinasas presentes en la bilis (13) pueden desencadenar PA.

Hay pocas dudas sobre la posibilidad de producir PA mediante la inyección de una gran variedad de sustancias dentro del conducto pancreático, pero es muy cuestionable que alguno de estos modelos sea aplicable a la PA del ser humano. Existen algunas evidencias que se oponen a la teoría del reflujo biliopancreático:

- Un conducto común no es requisito para el desarrollo de la enfermedad, y cuando existe es habitualmente tan corto que la impactación de un cálculo bloquea simultáneamente ambos conductos.

- Normalmente la presión dentro del conducto pancreático es mayor que la de la vía biliar, lo que impide el reflujo de bilis (14), y aun cuando esto ocurra, bajo presiones fisiológicas la irrigación de bilis dentro del conducto pancreático no produce PA en el animal de experimentación (15).

Se ha postulado, sin embargo, que el proceso que culmina con la activación de proteasas podría realizarse en dos etapas. La obstrucción de la ampolla de Vater, si existen las condiciones anatómicas

que lo permitan, produciría un reflujo de jugo pancreático hacia la vía biliar, donde la enterokinasa biliar activaría el tripsinógeno a tripsina, que actuaría sobre la fosfolipasa A2, que a su vez liberaría lisolecitinas a partir de los fosfolípidos biliares (16). Si la obstrucción se mantiene, la presión dentro de la vía biliar terminaría por superar la presión del conducto pancreático y esta mezcla de lisolecitina y sales biliares sí podría llegar al páncreas y desencadenar pancreatitis. Existen pocas evidencias sólidas que confirmen esta secuencia, de modo que actualmente no existen bases clínicas ni experimentales firmes para atribuirle un papel importante al reflujo biliar en la génesis de la PA.

Reflujo duodenopancreático

Se ha comunicado la ocurrencia de PA asociada a obstrucción duodenal (17) y se ha postulado que ella es debida al reflujo de enzimas pancreáticas activadas a través de la papila. Es posible producir PA en perros creando un asa duodenal cerrada (18), excluyendo la bilis mediante ligadura del conducto biliar. La enfermedad puede evitarse si se liga simultáneamente el conducto pancreático. Se ha discutido si la pancreatitis es debida a alteraciones vasculares o a la hipertensión ductal. El rol de la proliferación bacteriana en este modelo ha sido discutido, pero puede descartarse, ya que la PA también ha sido producida mediante el mismo modelo en perros libres de gérmenes, con demostración de contenido estéril en el asa duodenal (19).

Recientemente Keynes (20) ha planteado la hipótesis de que el reflujo duodenal, más que la obstrucción ductal, sería responsable del inicio de la PA en el ser humano. Este se vería favorecido por incompetencia del esfínter de Oddi debida, por ejemplo, al paso de un cálculo o a la acción de la CCK. La presencia de lisolecitinas bacterianas en el contenido refluído sería capaz de desencadenar la pancreatitis. Este modelo, presentado como "herético" por su autor, replantea la importancia de las bacterias en la patogenia de la enfermedad, que desde los tiempos de Opie han sido consideradas como agentes agresores que se implantan tardíamente en un tejido alterado por el daño químico, y permite prescindir del factor autodigestivo como mecanismo patogénico inicial.

Argumentos en contra del papel del reflujo duodenal son el gran gradiente de presión que existe normalmente entre el duodeno y el conducto pancreático (12-18 mmHg), la demostración de que éste se mantiene en la gran mayoría de los pacientes con PA recurrente y, especialmente, la demostración de que la esfinterotomía del Oddi, quirúrgica o endoscópica, no se asocia a crisis de PA.

Efecto tóxico-metabólico

Se ha planteado un efecto tóxico directo del alcohol sobre la célula acinar del páncreas, manifestado por depósito de grasa intracelular, en forma análoga a lo que sucede en la célula hepática (21).

En el daño pancreático asociado a alcohol, los mecanismos patogénicos sugeridos han sido la localización conjunta de enzimas digestivas y lisosomales, el daño mediado por radicales libres de O₂ y la peroxidación de lípidos (22). Entre los segundos mensajeros que participan en la respuesta secretora de la célula destacan Ca⁺⁺ y fosfatidilinositol. Se ha comprobado que la administración prolongada de dietas ricas en alcohol y grasas en la rata disminuye la concentración intracelular de araquidonilfosfoinositol (23), lo que podría disminuir la producción de PG, especialmente PGE₂, que parece proteger contra la PA inducida por etionina (24). Ambas alteraciones favorecerían un bloqueo secretor que culminaría en la fusión de los gránulos de zimógeno con lisosomas. En relación con la peroxidación de lípidos, en años recientes se han publicado varios

estudios en torno al papel del estrés oxidativo, oxidantes dietéticos y déficit de antioxidantes en la génesis de la pancreatitis, principalmente en la forma crónica asociada al consumo de alcohol (22, 25).

Por último, el efecto del alcohol, al disminuir la actividad inhibitoria de tripsina en el tejido pancreático de rata y aumentar la de las enzimas proteolíticas y lisosomales (6, 26), vuelve a replantear la activación prematura de proenzimas como mecanismo patogénico involucrado.

Los mecanismos discutidos parecen tener mayor relevancia en la pancreatitis alcohólica y especialmente en su forma crónica. Ya anotamos que la incidencia de pancreatitis alcohólica en nuestro medio es muy baja y no guarda relación con la alta prevalencia de alcoholismo y daño hepático crónico por alcohol. Es probable que esta discordancia sea explicada por desbalances dietéticos en nuestros pacientes y que los alcohólicos mejor nutridos presenten un mayor riesgo de desarrollar una pancreatitis (27), pero en todo caso resulta discutible trasladar estos conceptos a la PA relacionada con la litiasis biliar, que es la que nos toca enfrentar a diario.

Pancreatitis e hipertrigliceridemia (28)

La hipertrigliceridemia se asocia con PA en una forma que parece más predecible que la litiasis biliar o el alcohol. Cuando se superan niveles de 1000 mg% en el plasma, lo que se observa en ciertas hiperlipidemias primarias (tipo I y V de Fredrickson), la probabilidad de desarrollar una PA se hace muy alta, y los episodios de PA suelen repetirse hasta que se logran disminuir estos niveles. El mecanismo causal es desconocido, aunque la hipótesis más aceptada es que pequeñas cantidades de lipasa y fosfolipasa pancreática, al actuar sobre lipoproteínas, podrían generar ácidos libres y lisolecitinas que, por su acción detergente, dañarían las membranas celulares tanto de células intersticiales como acinares, activándose el proceso autodigestivo. En apoyo de esta teoría se ha mencionado el hecho de que en el perro la lipasa y colipasa se encuentran en forma activa en el lumen acinar, y también en el intersticio pancreático si existe un reflujo significativo.

Sin embargo, el papel de la hipertrigliceridemia en la génesis de la PA no sólo se ha planteado en relación con algunas hiperlipidemias primarias, sino también en otras circunstancias clínicas, tales como ingesta de alcohol, uso de estrógenos, insuficiencia renal crónica o hiperalimentación parenteral. En nuestro Departamento hemos desarrollado una línea de investigación destinada a precisar el papel de eventuales alteraciones en el metabolismo de los lípidos en la patogenia de la PA asociada a otras condiciones (1, 28, 29). Este aspecto se analiza en detalle en un capítulo posterior.

RESUMEN

La Figura 1 resume los aspectos principales de lo discutido en el presente artículo. Se postulan varias condiciones como de importancia "causal" en la PA. Las principales se anotan en la primera línea de la figura. Los hipotéticos mecanismos iniciales e intermedios que ellas ponen en juego parecen confluir en algunos mecanismos esenciales de daño celular, vale decir, la localización conjunta de enzimas digestivas y lisosomales (crinofagia) y el daño de membranas, que gatillarían el fenómeno autodigestivo. Existe una interrogante central en esta estructura patogénica, que procede de modelos experimentales que presentan alguna semejanza, pero también importantes diferencias, con lo que ocurre en el ser humano. Representa la situación actual del conocimiento en este campo, donde persisten importantes aspectos sin resolver.

Parece pertinente recalcar que mientras no se dilucidan los aspectos básicos relacionados con la etiología y la patogenia inicial de esta grave enfermedad, las medidas terapéuticas continuarán

siendo esencialmente inespecíficas y será prácticamente imposible implementar medidas preventivas realmente eficaces.

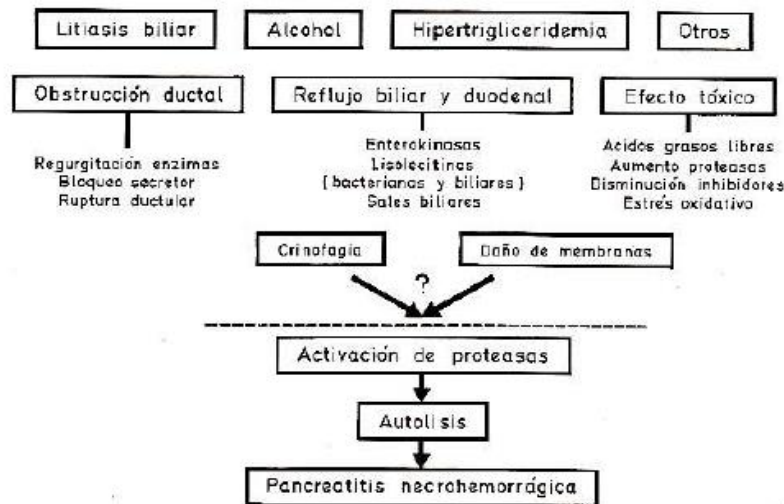


Figura 1. Conceptos actuales de la patogenia de la pancreatitis aguda. (Ver texto.)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Guzmán S, Nervi F, Llanos O et al. Impaired lipid clearance in patients with previous acute pancreatitis. *GUT*, 1985; 26:888-891.
- Miquel JF, Rollán A, Guzmán S et al. Colesterolosis microlitiasis: Condición asociada a pancreatitis aguda "Alitiásica". Presentado en el XVII Congreso Chileno de Gastroenterología, Pucón 17-20, Noviembre 1991.
- Steer ML. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. En: Go V, Gardner JD, Brooks FP et al. (eds): *The exocrine pancreas. Biology, Pathology and Diseases*. New York, Raven Press, 1986; 465-469.
- Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1974; 290:484-487.
- Glasinovic JC, González C, Mege RM, Marinovic I et al. Enfermedad biliar litiasica sintomática. Comparación entre hombres y mujeres sometidos a colecistectomía. *Rev Méd Chile*, 1991; 119:1361-1366.
- Singh M, LaSure MM, Bockman DE. Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet. *Gastroenterology*, 1982; 82:425-434.
- Steer ML, Meldolesi H. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med*, 1987; 316:144-150.
- Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am J Pathol*, 1985; 79:465-475.
- Lampel M, Kern H. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch (A)*, 1977; 373:107-117.
- Ohshio G, Saluja A, Steer ML. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology*, 1991; 100:196-202.
- Maddling GF, Kennedy PA. Chronic alcoholic pancreatitis. Treatment by ductal obstruction. *Am J Surg*, 1973; 125:536-541.
- Ople EL. The etiology of acute pancreatitis. *John Hopkins Hosp Bull*, 1901; 12:182-188.
- Grant DW. Acute necrotising pancreatitis - A role for enteroquinase. *Int J Pancreatol*, 1986; 1:167-184.
- Anderson MC, Hagstrom WJ. A comparison of pancreatic and biliary pressure recorded simultaneously in man. *Can J Surg*, 1962; 5:461-469.
- White TT, Magee DF. Perfusion of the dog pancreas with bile without production of pancreatitis. *Ann Surg*, 1960; 151:245-250.
- Grant DW, Terry TR, Hermon-Taylor J. Biliary secretion of enteroquinase in rats: Studies in alcoholic rats with fatty liver. *GUT*, 1983; 24:16-19.
- Dreiling DA, Kirchsner PA, Nemser H. Chronic duodenal obstruction: A mechano-valvular etiology of pancreatitis. I. Report of 6 cases illustrating this clinical variety. *Am J Dig Dis*, 1960; 5:991-1005.
- Pfeffer RB, Stasio O, Hinton JW. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Surg Forum*, 1957; 8:248-251.
- Williams LF, Byrne JJ. The role of bacteria in hemorrhagic pancreatitis. *Surgery*, 1968; 64:967-972.
- Keynes M. Heretical thoughts on the pathogenesis of acute pancreatitis. *GUT*, 1988; 29:1413-1423.
- Noronha M, Salgado A, Ferreira de Almeida MT et al. Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of animal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol*, 1981; 76:114-119.
- Braganza JM, Wickens DG, Cawood P et al. Lipid peroxidation (free radical oxidation) products in bile from patients with pancreatic disease. *Lancet*, 1983; 2:375-378.
- Cronholm T, Curstedt T. Pancrease in arachidonyl-containing phosphatidylinositols in pancreas of rats fed with ethanol containing diet. *Biochem Pharmacol*, 1984; 33:1105-1109.
- Manabe T, Steer ML. Protective effects of PGE2 on diet-induced acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 1980; 78:777-781.
- Braganza JM. Pancreatic disease: A casualty of hepatic detoxification? *Lancet*, 1983; 2:1000-1003.
- Pirola RC, Taylor KB, Davis AR et al. Effects of ethanol, DL-ethionine and protein deficiency on rat pancreas. *Am J Dig Dis*, 1970; 15:21-30.
- Korsten MA, Wilson JS, Saell J et al. Protein deficiency abolishes the stimulatory effect of ethanol on protein synthesis in rat pancreas. *Gastroenterology*, 1988; 94:A237.
- Rollán A, Guzmán S, Nervi F. Pancreatitis e hipertrigliceridemia. *Rev Méd Chile*, 1989; 117:315-321.
- Rollán A, Pimentel F, Guzmán S, Nervi F. Catabolism of chylomicron remnants in patients with previous acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1990; 98:1649-1654.