Gastroenterol. latinoam 2010; Vol 21, Nº 4: 510-512

Pancreatología: Presente y futuro en Chile

Zoltán Berger F.[1]

[1]Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento Medicina.

Recibido: 24 de agosto de 2010
Aceptado: 09 de septiembre de 2010

Correspondencia a:
Zoltán Berger Fleiszig
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 9788350
Fax: 9788349
E-mail: berger.zoltan@gmail.com

Pancreatology: Present and future in Chile

The pancreas is a hidden organ. The level of our knowledge in the pancreatology is lower as compared to other issues of gastroenterology and hepatology. The history of pancreatology is rich in famous discoveries with considerable impact on the physiology and the medical sciences. However, pancreatic diseases nowadays have no specific treatment. The situation of pancreatology in Chile is even worse than in other parts of the world. In this paper, we share some reflections about current and future possibilities.
Key words: Pancreatology, formation, gastroenterology.

En algunos países, los residentes debutantes reciben 3 consejos básicos: 1. ¡Duerme cuando puedas! 2. ¡Come lo que encuentres! 3. ¡No te metas con el páncreas! Uno tiene la impresión que los médicos chilenos en su mayoría aceptan estos consejos, por lo menos, el tercero de ellos: sólo algunos pocos se interesan en las enfermedades pancreáticas e incluso pocos se dedican al estudio del páncreas.

¿Por qué este respeto exagerado al páncreas? Es un órgano escondido, los métodos de su estudio son complejos, su reacción frente a un mínimo daño es impredecible. Durante siglos, el páncreas fue considerado sólo como un órgano carnoso, amortiguador, protector de los vasos abdominales grandes[1]. Sin embargo, posteriormente la historia del páncreas y la investigación en pancreatología han estado íntimamente ligadas con grandes avances en la medicina. El experimento famoso de Bayliss y Starling[2], condujo al descubrimiento de una sustancia producida en la mucosa duodenal que estimula la secreción pancreática –y dio el paso más importante hacia el nacimiento de la endocrinología, introduciendo también el uso de la nueva palabra "hormona". La secretina y la colecistoquinina siguen con gran importancia en la fisiología humana. Von Mering y Minkowski[3], en sus trabajos clásicos con pancreatectomía, descubrieron el rol principal del páncreas en la regulación de la glicemia. Banting y Best[4], lograron posteriormente aislar la insulina, abriendo el camino al tratamiento de millones de diabéticos en el mundo entero. La gran actividad en síntesis de proteínas permitió la realización del trabajo clásico de Palade[5], que lo llevó al premio Nobel, describiendo el mecanismo subcelular de transmisión de información, síntesis y almacenamiento de proteínas. Esta gran actividad de síntesis de proteínas sigue en el centro de los problemas, ya que la activación intracelular de tripsinógeno a tripsina es la etapa clave en el desarrollo de la pancreatitis aguda. Descubrimientos relativamente recientes de Whitcomb[6], y su grupo permiten comprender más del mecanismo de esta autoactivación. Por otra parte, el reemplazo de las enzimas pancreáticas en pacientes con insuficiencia exocrina ha sido también objeto de décadas de investigación. Otra línea interesante en la investigación básica es la electrofisiología de células no excitables, cuya mayor parte fue desarrollada sobre la célula acinar del páncreas por Ole Petersen y su grupo, seguido también por la célula ductal, método *patch-clamp*[7,8], la importancia del calcio intracelular etc., y su atención se dirigió en los últimos años hacia los eventos celulares en la patología pancreática[9].

No sólo la fisiología fue extensamente estudiada, sino también las enfermedades pancreáticas, particularmente la pancreatitis aguda. Existen modelos experimentales relativamente recientes: la colecistoquinina en dosis > 1.000 veces superior que las dosis estimulantes, provoca pancreatitis por hiperestimulación. Este modelo permitió la descripción de eventos iniciales intracelulares. Otro modelo, la pancreatitis provocada por arginina, permitió también el estudio de diferentes factores en las fases precoces de la pancreatitis. Se conocen más precisamente las diferentes etapas de la activación intracelular del tripsinógeno, la formación de vesículas gigantes por fusión de lisosomas y zimógenos. Se identificó también la importancia del calcio intracelular en el inicio de estos eventos. Sin embargo, después de la descripción original de la enfermedad por Fitz en 1886[1], rápidamente se identi-

ficó la importancia de la tripsina activa en el mecanismo patológico, que sigue vigente después de más de un siglo. No conocemos ningún factor etiológico que cumpla con los postulados de Koch. Existir una asociación estrecha entre la litiasis biliar y la pancreatitis aguda –descrita ya por Opie en 1901[1]. Sin embargo, sólo en una minoría de individuos con colelitiasis se produce pancreatitis. Lo mismo es verdad en los casos de hipertrigliceridemia, hipercalcemia, anomalías congénitas del páncreas, sin hablar de consumo excesivo de alcohol. Aunque los eventos intrapancreáticos son cada vez más conocidos, no se ha logrado interferir eficientemente en ellos, a pesar de existir múltiples drogas promisorias. No hay tratamiento específico para la pancreatitis aguda, sólo se intenta controlar y tratar sus consecuencias locales y generales.

Tampoco tenemos un modelo experimental adecuado para el estudio de la pancreatitis crónica. El descubrimiento de mutaciones precisas asociadas a la pancreatitis crónica hereditaria reforzó la teoría de necrosis-fibrosis, la transición de pancreatitis aguda recurrente hacia la pancreatitis crónica, muy similar a los descritos originalmente por Comfort en 1946[10]. No hay respuesta a la pregunta: ¿Por qué el consumo de alcohol produce pancreatitis crónica sólo en algunos alcohólicos y por qué no daña el páncreas de otros? Tenemos buenos preparados de enzimas pancreáticas para el tratamiento de la insuficiencia exocrina y las diferentes insulinas permiten excelente control individualizado de la insuficiencia endocrina. Por consiguiente, mantener el estado nutricional adecuado de los pacientes, es sólo cuestión de dinero y cooperación, aun en los casos más avanzados. Sin embargo, el dolor y las reagudizaciones no tienen verdadera solución. Existen métodos modernos endoscópicos, radiológicos, intervenciones guiadas por endosonografía y, finalmente, drenaje o resección quirúrgica. Todos tienen su espacio, pero ninguno de ellos proporciona una solución perfecta válida para todos los casos.

El cáncer de páncreas, sigue siendo una de las enfermedades malignas más devastadoras. Las cifras de incidencia y mortalidad anual son prácticamente idénticas y la sobrevida mayor a un año es casi de excepción.

Al mismo tiempo, otras ramas de la gastroenterología han experimentado un progreso espectacular. La tecnología de la endoscopia asegura una calidad y definición de imágenes incomparablemente superior, a lo que sucedía hace sólo 15-20 años. La biopsia virtual por endoscopia láser confocal ya es una realidad. La endosonografía permite ver más allá de la mucosa, aun fuera de la pared del tubo digestivo. Las posibilidades de la terapia endoscópica llegaron a un nivel nunca antes visto, y se resuelven patologías complejas con intervenciones mínimamente invasivas. El descubrimiento de antagonistas H_2, los inhibidores de bomba de protones, luego del *Helicobacter pylori*, cambiaron radicalmente el espectro y el pronóstico de las enfermedades pépticas.

La hepatología ha cambiado también en forma muy significativa. Ha sido siempre interesante la búsqueda de similitudes, analogías entre los dos órganos anexos del tubo digestivo. La presencia simultánea de bilis y del jugo pancreático en el lumen duodenal es la condición necesaria de una digestión adecuada. Los dos productos llegan al duodeno a través de la papila de Vater, compartiendo por lo menos un segmento del esfínter de Oddi. Varios mecanismos subcelulares de la secreción de la bilis y del jugo pancreático son idénticos o por lo menos similares. Los dos órganos son grandes "laboratorios" sintetizadores de proteínas. Sus enfermedades comparten también muchos factores. El consumo de alcohol produce acumulación de grasa, fibrosis por activación de las células estrelladas en ambos órganos. Sin embargo, la identificación de los virus B y C de la hepatitis en los últimos 30 años, las posibilidades más eficientes cada vez del tratamiento antiviral y, finalmente, el acceso más real al trasplante hepático cambiaron la práctica cotidiana de la hepatología. Mientras, en la pancreatología no ha llegado un descubrimiento de tal impacto, los pancreatólogos siguen con los mismos métodos, viendo con más claridad sus utilidades y sus limitaciones. Por consiguiente, la pancreatología resulta poco atractiva para un gastroenterólogo que esta iniciando su carrera profesional.

¿Y la situación en Chile? La realidad chilena es probablemente aun peor que la internacional. La investigación básica en fisiología y fisiopatología pancreática es rara, casi anecdótica. En la enseñanza universitaria el páncreas es el último capítulo de la gastroenterología, en un momento en que los alumnos ya se preparan para algunas pruebas grandes de otros ramos, otros sencillamente para las vacaciones, la playa, etc. En la práctica cotidiana clínica, la pancreatitis aguda severa se trata en unidades de cuidados intensivos o intermedios. El Consenso Nacional[11] ayudó a unificar algunos criterios, pero el respeto de sus recomendaciones no es general. La pancreatitis crónica está considerada como enfermedad rara en Chile, aunque con una tendencia de alza permanente en su diagnóstico y/o incidencia. Los pacientes portadores de fibrosis quística son principalmente tratados y controlados por pediatras, la sobrevida es inferior de lo esperable en países desarrollados, sólo esporádicamente llegan a las consultas de gastroenterólogos de adultos. Lo único positivo es que el costo del tratamiento con enzimas pancreáticas está cubierto actualmente por el Ministerio de Salud, ningún paciente debería estar desnutrido por falta de medicación. No ocurre así con la pancreatitis crónica: la dosis adecuada de terapia enzimática es prácticamente impagable para un indi-

viduo con ingreso promedio y –a pesar de reiterados intentos– el Ministerio de Salud hasta ahora no ha estado dispuesto a apoyar a algunos cientos de pacientes con esta patología. No tenemos datos fidedignos de la epidemiología de las enfermedades pancreáticas. Hay varios centros donde se intervienen quirúrgicamente pacientes con afecciones pancreáticas, otros donde se realizan intervenciones endoscópicas esporádicas, pero no hay una organización, o bien, centralización del manejo de estos pacientes. La endosonografía, que representa un avance importante en el diagnóstico y terapia de las enfermedades pancreáticas, sólo está disponible en algunos centros. Además, su accesibilidad está aun más limitada por razones económicas, la falta de incorporación del método, ya no tan reciente entre los códigos de FONASA, reiteradamente a pesar de múltiples intentos de la Sociedad Chilena de Gastroenterología.

En MEDLINE (PubMed), buscando las palabras clave y en relación con Chile, se encuentran 388 publicaciones relativas a endoscopia ("*endoscopy*"), 901 artículos sobre hepatología ("*liver*") y sólo 32 sobre la fisiología y las enfermedades del páncreas exocrino ("*pancreas*"). Dentro de las filiales de la Sociedad Chilena de Gastroenterología se formó un Club de Páncreas, que se mantiene, tiene actividades interesantes, y hasta algún impacto en la práctica cotidiana clínica, pero no se logra un crecimiento significativo. No se ha logrado juntar representantes de todas las especialidades interesadas en patología pancreática, en particular, prácticamente tampoco existe cooperación entre los diabetólogos y pancreatólogos.

¿Y el futuro? El atraso relativo en el desarrollo de la pancreatología, comparado con otras ramas de la gastroenterología y la difícil accesibilidad del páncreas son hechos indiscutibles de la medicina. Es esperable que dentro de un futuro mediano, aparezcan nuevos descubrimientos que cambien la rutina cotidiana. La tarea actual es manejar mejor nuestros recursos limitados, conocer la realidad en la pancreatología chilena, ayudar según lo posible a los pacientes y organizar una cooperación más estrecha de todos los especialistas interesados. Por otra parte, no desesperar y mantener la exigencia de formar pancreatólogos que puedan facilitar el progreso con su propio trabajo y estén atentos a aplicar los nuevos descubrimientos que esperamos en la pancreatología.

Resumen

El páncreas es un órgano de difícil acceso. El nivel de desarrollo de la pancreatología queda atrás comparando con otras ramas de la gastroenterología, como la hepatología y la endoscopia digestiva. La historia de la pancreatología esta ligada a grandes descubrimientos de la fisiología y de la medicina. Sin embargo, las enfermedades pancreáticas en la actualidad no tienen tratamiento específico. La situación de la pancreatología en Chile es aun más pobre que en el resto del mundo. Compartimos algunas reflexiones sobre las posibilidades actuales y futuras.

Palabras clave: Pancreatología, formación, gastroenterología.

Referencias

1.- Modlin IM, Kidd M. The paradox of the pancreas: from Wirsüng to Whipple. Ed: Modlin IM. Hannover: Solvay Pharmaceuticals; 2003.
2.- Modlin IM, Kidd M, Farhadi J. Bayliss and Starling and the nascence of endocrinology. Regul Pept 2000; 93: 109-23.
3.- von Mering J, Minkowski O. Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation. Arch Exp Pathol Pharmakol 1889; 26: 371-87.
4.- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. Can Med Assoc J 1922; 12: 141-6.
5.- Jamieson JD, Palade GE. Synthesis, intracellular transport, and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. J Cell Biol 1971; 50: 135-58.
6.- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141-5.
7.- Petersen OH, Ueda N. Pancreatic acinar cells: effect of acetylcholine, pancreozymin, gastrin and secretin on membrane potential and resistance in vivo and in vitro. J Physiol 1975; 247: 461-71.
8.- Petersen OH. Ion channels. Ten years of patch-clamp studies. Biochem Pharmacol 1992; 43: 1-3.
9.- Petersen OH. 'Now we have to use the skills we have developed in cell physiological studies to attack the most crucial problems in pancreatic pathology': an interview with Ole H. Petersen, Medical Research Council Professor of Physiology, University of Liverpool, UK. [Interviewed by Martín E Fernández-Zapico]. Pancreatology 2009; 9: 323-6.
10.- Comfort MW. Chronic relapsing pancreatitis; its clinical course, sequelae, diagnosis and medical treatment in cases in which disease of the biliary or gastro-intestinal tract did not coexist. Mayo Clin Proc 1947; 22: 548-52.
11.- Beltrán C, Berger Z, Biagini L, Gálvez S, Watkins G. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda. Medicina Intensiva 2001; 16: 100-13.