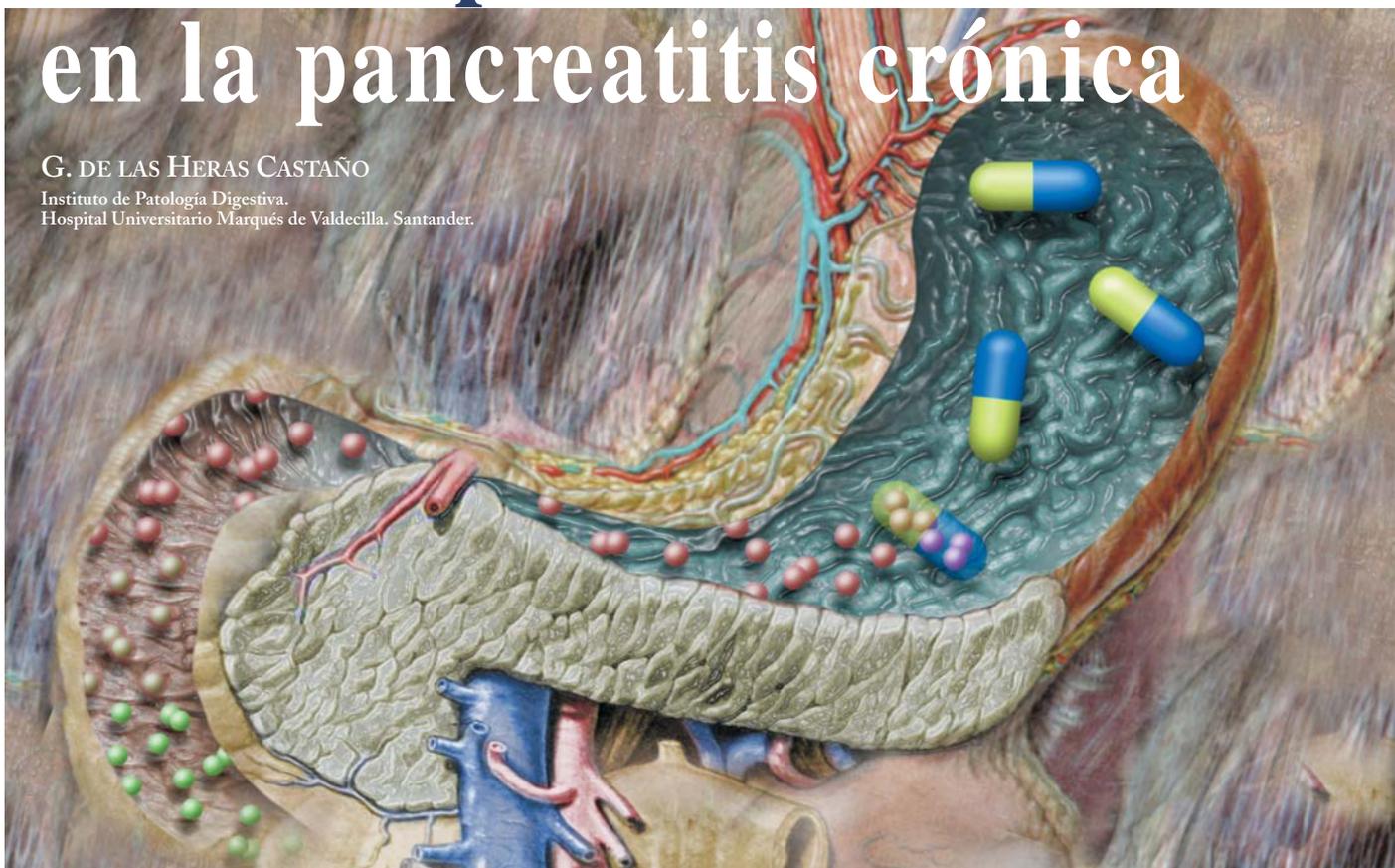


Enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica

G. DE LAS HERAS CASTAÑO

Instituto de Patología Digestiva.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.



Axel Oliveres

La pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria del páncreas de causas muy variadas, aunque la más frecuente es la producida por el consumo de alcohol. En ella el tejido pancreático normal va siendo sustituido por tejido fibroso que altera la morfología de los conductos pancreáticos, dando lugar a estenosis, dilataciones y depósitos de aglomerados proteicos que, con el tiempo, se llegan a calcificar. La fibrosis acaba englobando el tejido acinar y desestructura la arquitectura normal de la glándula. Este proceso se desarrolla durante un largo período de tiempo, que puede alcanzar los 20 años¹.

En la historia natural de la pancreatitis crónica podemos distinguir dos períodos clínicos. En el primero, que suele abarcar los 5 a 10 primeros años desde el inicio de la enfermedad, el síntoma predominante es el dolor. Mientras que en el segundo, la destrucción del tejido glandular funcional provoca una disminución cada vez más intensa de la secreción pancreática exocrina, que se traduce en un síndrome de maldigestión, y también la destrucción del páncreas endocrino lo que da lugar a diabetes pancreatogena². En ambas fases de la enfermedad la enzimoterapia pancreática juega un papel que analizaremos a continuación.

Puntos clave

● Existe evidencia clínica de que en buen número de enfermos el dolor de la pancreatitis crónica guarda relación con la capacidad secretora del páncreas.

● Además del alcohol, trabajos recientes también atribuyen un papel muy importante al hábito tabáquico en la patogenia de la pancreatitis crónica.

● Cuando se ha desarrollado maldigestión es necesario administrar enzimas pancreáticas con alto contenido en lipasa, y controlar la esteatorrea para adecuar la dosis de enzimas según la respuesta al tratamiento. Los preparados galénicos más utilizados son las cápsulas con microesferas. Al no existir prácticamente efectos secundarios no hay grandes inconvenientes en incrementar la dosis de enzimas todo lo que se considere necesario.

● Cuando no haya una respuesta adecuada a la enzimoterapia sustitutiva es necesario descartar la existencia de patología asociada que coadyuve o sea causante de la maldigestión o malabsorción.

Utilidad de las enzimas pancreáticas en el tratamiento del dolor de la pancreatitis crónica

Los mecanismos responsables de la existencia de dolor en la pancreatitis crónica no están totalmente esclarecidos. Existen varias teorías, que no son excluyentes entre sí, e incluyen: 1) la existencia de pseudoquistes; 2) fenómenos inflamatorios persistentes en el tejido pancreático; 3) incremento de la presión en el interior de los conductos pancreáticos; 4) infiltración y atrapamiento en el tejido fibroinflamatorio de terminaciones nerviosas sensitivas, y 5) compresión de las estructuras vecinas retroperitoneales producida por el aumento de tamaño del páncreas³. La observación de que el dolor es más frecuente e intenso durante los primeros años de la enfermedad en los que la función exocrina pancreática se mantiene, que tiende a desaparecer cuando aparece el síndrome de maldigestión lo que indica una intensa disminución de la función exocrina pancreática, y de que muchos enfermos relacionan los episodios de dolor con la ingesta de alimentos, apoya la idea de que en un buen número de pacientes existe una relación entre el dolor y la reserva funcional del páncreas exocrino.

Regulación de la secreción pancreática. Eje enteropancreático

La llegada del quimo ácido al duodeno provoca la secreción de las enzimas pancreáticas a través de la colecistoquinina (CCK) liberada por la mucosa duodenal. El control de esta secreción está modulado por un mecanismo de retroalimentación negativo, en el que están involucradas las proteasas pancreáticas. La tripsina en la luz duodenal hidroliza un péptido liberador de CCK, lo que provoca a su vez una disminución en la estimulación secretora del páncreas⁴. En los pacientes con pancreatitis crónica, la disminución de la secreción de tripsina provoca una estimulación más persistente de la secreción pancreática, incre-

mentando la presión en unos conductos con obstrucción y estenosis, lo que a su vez genera dolor.

Basándose en este mecanismo fisiológico, la administración de enzimas pancreáticas podría mejorar la sintomatología dolorosa que provoca la hipertensión ductal al disminuir la liberación de la CCK.

Los ensayos clínicos sobre la eficacia de esta terapéutica son contradictorios. Mientras varios ensayos han observado alivio del dolor en algunos grupos de pacientes, no se han observado estos beneficios en otros, incluido un estudio multicéntrico⁵⁻⁷.

A pesar de que la utilización de enzimas no parece beneficiar, si es que lo hace, más que a un grupo de pacientes, debido a que prácticamente carece de efectos secundarios y a su bajo coste, es aconsejable que con estas sustancias se realice un intento terapéutico de 2 meses de duración siendo preferible el uso de preparados con elevado contenido en proteasas (tabla 1).

Modo de utilización y dosis de la enzimoterapia pancreática para el tratamiento del dolor

Su utilización tiene más probabilidades de éxito si se observan los siguientes puntos (fig. 1):

1. Pacientes que padezcan una pancreatitis leve o moderada –preferentemente de origen no alcohólico– valorada con el test de la secretina-CCK, o en su defecto, sin alteraciones graves en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, y pacientes con páncreas *divisum*.
2. Que se hayan descartado otras enfermedades asociadas que puedan provocar dolor abdominal (úlcera péptica, litiasis biliar, etc.).
3. Descartar mediante ultrasonografía o TC la existencia de masas o pseudoquistes pancreáticos.
4. Se deben elegir aquellos preparados galénicos con la concentración más alta de tripsina, cuya administración será al menos de 50.000 U con cada comida, y otra dosis al acostarse.

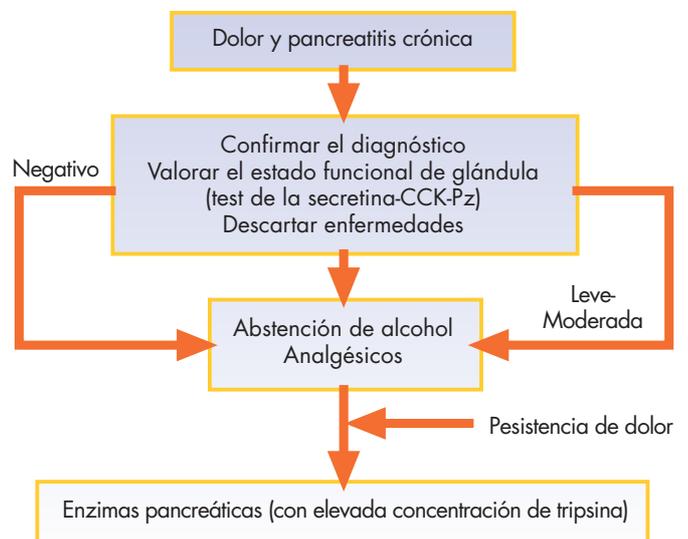
Duración del tratamiento: Como se ha referido anteriormente, debe probarse durante 2 meses y, si es eficaz, mantenerlo indefinidamente.

Tabla 2. Preparados comerciales y composición de enzimas pancreáticas existentes en España. Fuente "Vademecum Internacional. Edición Electrónica, 2001"

Nombre comercial	Composición	Forma galénica
Kreón 8.000	Lipasa 8.000 U FIP* Amilasa 9.000 U FIP** Proteasas 450 U FIP***	Cápsulas con cubierta ácido sensible y microesferas
Kreón 20.000	Lipasa 20.000 U FIP* Amilasa 22.500 U FIP** Proteasas 1.125 U FIP***	Sobres con microesferas sin cápsulas con cubierta ácido sensible
Pancrease	Lipasa 4.000 USP* Amilasa 20.000 USP** Proteasas 25.000 USP***	Cápsulas protección entérica

Nota: debe considerarse que distintos laboratorios emplean unidades diferentes, por lo que para comparar los diferentes preparados deben hacerse las conversiones pertinentes utilizando las equivalencias que se exponen a continuación.
*Lipasa 1 U FIP = 1 USP.
**Amilasa 1 U FIP = 4,15 USP.
***Proteasas 1 U FIP = 62,5 USP.

Figura 1. Utilización de la enzimoterapia pancreática para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica (ver texto).



Utilidad de las enzimas pancreáticas en el tratamiento de la maldigestión en la pancreatitis crónica

La maldigestión es la principal indicación de la enzimoterapia pancreática y la manifestación más importante en los estadios más avanzados de la pancreatitis crónica. Comienza a ser evidente cuando la capacidad secretora disminuye por debajo del 10% de la capacidad normal. En nuestra experiencia, el 50% de los pacientes con pancreatitis crónica alcohólica ha alcanzado esta situación a los 8 años del inicio de la enfermedad, y el 70% a los 15 años⁸. Aunque el déficit de enzimas afecta a los tres principios inmediatos, la esteatorrea es la manifestación más evidente debido a que: *a*) no existen otras enzimas que sustituyan la actividad de la lipasa pancreática (la actividad de la lipasa lingual y gástrica es despreciable), mientras que sí existen proteasas en el borde en cepillo de la mucosa intestinal que compensan notablemente la pérdida de la actividad de las proteasas pancreáticas. De igual forma los hidratos de carbono pueden ser digeridos por la amilasa salival y por las hidrolasas del borde en cepillo intestinal; *b*) la disminución de la síntesis y secreción de lipasa es más precoz e intensa; *c*) la lipasa es una enzima muy inestable, incluso en condiciones fisiológicas, pero además en la pancreatitis crónica el pH duodenal es más ácido debido a la disminución de la secreción de bicarbonato, y *d*) las proteasas pancreáticas hidrolizan la lipasa en la luz intestinal y la inactivan. No se debe olvidar que la maldigestión de las grasas se asocia a malabsorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

La necesidad mínima teórica de lipasa que debe llegar al duodeno para una digestión eficaz de la grasa es de 20.000 a 30.000 U por ingesta⁸⁻¹⁰, pero esta concentración no se alcanza con facilidad incluso mediante el empleo de preparados comerciales con alto contenido en lipasa¹¹. Esto se debe a que: *1*) la lipasa se destruye en el ambiente ácido del estómago; *2*) los alimentos pasan del estómago al duodeno asincrónicamente con las enzimas pancreáticas, lo que impide su correcta mezcla con el quimo; *3*) la lipasa es más inestable que las proteasas en la luz intestinal, y *4*) su utilización se retrasa a tramos más distales del intestino perdiéndose parte de su eficacia¹².

Para impedir que la lipasa se inactive antes de llegar a la luz intestinal se han intentado varias estrategias. La administración de alcalinos, que no contengan Ca⁺ o Mg⁺, o la administración de inhibidores de la secreción de CIH (inhibidores H-2 o inhibidores de la bomba de protones) que, junto con las enzimas, mejoran la actividad de la lipasa en el duodeno al disminuir su destrucción en el ambiente ácido del estómago. La administración de las enzimas en cápsulas de protección entérica, que no liberan su contenido hasta que el pH no sea superior a 4, tiene el inconveniente de que su tamaño hace que el paso al intestino no se realice hasta el siguiente complejo motor digestivo, impidiendo su mezcla con el contenido alimenticio.

Para evitar las dificultades citadas (destrucción enzimática por el ácido gástrico y la falta de sincronización entre la liberación del quimo y las enzimas administradas) se diseñó una presentación galénica donde las enzimas estaban contenidas en microesferas revestidas de una capa que se disolvía a pH 6, y de un tamaño entre 1 y 2 mm; a su vez, estas microesferas se encontraban envasadas en una cápsula cuya pared se disolvía en

ambiente ácido. De esta forma la cápsula se disolvía en el estómago permitiendo la liberación de las microesferas, que se mezclan con la comida, y junto a ella, gracias a su pequeño tamaño, penetra en el intestino en donde se liberan las enzimas contenidas en las microesferas cuando se alcanza el pH adecuado. La eficacia superior de estas preparaciones comparadas con las preparaciones galénicas convencionales se ha demostrado en estudios controlados. Estudios dosis-respuesta sugieren que con esta formulación galénica la administración de 20.000-30.000 U de lipasa por ingesta reducen la esteatorrea de manera significativa⁹.

Indicación de la administración de enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica

Para el tratamiento de la maldigestión de la insuficiencia pancreática exocrina (tabla 2) se debe iniciar la administración de enzimas cuando el paciente tenga: esteatorrea ≥ 15 g/24 h (esteatorreas inferiores no suelen presentar problemas clínicos), y/o diarrea, y/o pérdida de peso, y/o flatulencia (meteorismo, distensión abdominal, borborismos).

Dosificación y momento de administración de las enzimas pancreáticas

Se deben administrar al menos 30.000 U de lipasa en mitad o, incluso mejor, inmediatamente antes de cada comida. Es preferible elegir un preparado que contenga alta concentración de lipasa y más baja de proteasas para evitar en lo posible la hidrólisis intraluminal de la lipasa por las proteasas (tabla 1).

Esta dosis de lipasa se suele alcanzar administrando 3 cápsulas con cada comida. La eficacia del tratamiento se puede monitorizar determinando la esteatorrea o, en caso de no disponer de ella, aunque más imperfecto, se puede evaluar su eficacia valorando la diarrea y el incremento del índice de masa corporal (peso/estatura en metros al cuadrado).

La determinación de la quimotripsina fecal puede utilizarse para controlar el cumplimiento del tratamiento.

En los pacientes en los que no se observe una respuesta satisfactoria a la administración de enzimas se puede incrementar la dosis, y en ocasiones es beneficioso disminuir el contenido de grasa de la dieta a menos de 60 g/día. Si a pesar de ello no se obtiene una respuesta adecuada, habrá que descartar otras enfermedades asociadas a la insuficiencia pancreática, la más fre-

Tabla 2. Indicación de las diferentes preparaciones galénicas en la maldigestión secundaria a pancreatitis crónica (ver texto)

Sintomatología	Alteraciones asociadas	Preparado galénico
Esteatorrea > 15 g/24 h	Ninguna	Cápsulas con microesferas
Diarrea	Gastrectomía	Sobres
Dispepsia	Gastroenterostomía	
Pérdida de peso	Aclorhidria	Cápsulas protección entérica o sobres

cuenta de las cuales es el síndrome de contaminación bacteriana intestinal.

A la hora de tratar a estos enfermos es necesario tener en cuenta algunas situaciones especiales. Debido a su enfermedad, estos pacientes frecuentemente han sufrido intervenciones quirúrgicas para tratar alguna complicación. Si se les ha realizado gastrectomías o gastroenterostomías, la administración de las enzimas se debe realizar con preparados dispensados en sobres, que contienen microesferas sin cápsula con cubierta ácido sensible.

Por último, en los pacientes que no respondan al tratamiento con microesferas se debe descartar la existencia de aclorhidria, ya que en estas situaciones es más eficaz administrar las enzimas contenidas en cápsulas de protección entérica o en sobres (tabla 1).

Duración del tratamiento: Se debe mantener indefinidamente.

Bibliografía



- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Chronic pancreatitis: Pathology. En: Lankisch PG, Banks PA, editors. Pancreatitis. Berlin: Edit Springer-Verlag, 1998; p. 215-8.
- 2. Amman RW, Akobiantza A, Largaider F, Schueler G. Cause and outcome of chronic pancreatitis: Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820-8.
3. Greenberger NJ. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. *Gastroent Clin North Am* 1999;28:687-93.
4. Owyang C, Louie DS, Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion: Suppression of cholecystokinin release by trypsin. *J Clin Invest* 1986;77:2042-7.
5. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:763-4.
6. AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-76.
- 7. Brown A, Hughes M, Tener S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Am J Gastroent* 1997;92:2032-5.
8. De las Heras Castaño G. Historia Natural de la Pancreatitis Crónica Alcohólica. Estudio Clínico-Funcional. Tesis Doctoral. Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina 1991.
9. Layer P, Keller J. Enzyme therapy in chronic pancreatitis. En: Johnson CD, Imrie CW, editors. Pancreatitis Disease. Towards the year 2000. 2nd ed. Springer, 1998; p. 189-98.
10. De las Heras G, de la Peña J. Análisis *in vitro* de la potencia de los preparados comerciales de enzimas pancreáticas y su dosificación en la maldigestión por insuficiencia pancreática. *Gastroenterol Hepatol* 1984;7:242-5.
- 11. Delhaye M, Meuris S, Gohimont AC, Buedts K, Cremer M. Comparative evaluation of a high lipase pancreatic enzyme preparation and a standard pancreatic supplement for treating exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *European J Gastroenterol and Hepatol* 1996;8:699-703.
12. Guarnier L, Rodríguez R, Guarnier F, Malagelada J-R. Fate of oral enzymes in pancreatic insufficiency. *Gut* 1993;34:708-12.

Reacciones adversas de las enzimas pancreáticas

Son muy raras y poco frecuentes; las descritas son de naturaleza gastrointestinal e incluyen:

1. Náuseas, vómitos, meteorismo, retortijones, estreñimiento y diarrea.
2. Incremento del ácido úrico y gota con dosis muy elevadas.
3. Estenosis del colon (colopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que toman cantidades muy elevadas de preparados con enzimas pancreáticas. Sin embargo, esta complicación rara vez se ha descrito en adultos con pancreatitis crónica.

Bibliografía recomendada

AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-76.

Se revisan los métodos terapéuticos utilizables para controlar el dolor de la pancreatitis crónica. Tras analizar 8 ensayos clínicos y metaanálisis publicados, concluye que su papel en la disminución del dolor no está claro, por lo que se necesitan más estudios para establecer la eficacia y en qué situaciones se consideran más útiles.

O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:319-23.

Los autores investigan la influencia que un preparado de enzimas pancreáticas en microesferas tiene en el control de la glucemia en aquellos pacientes que habían desarrollado diabetes pancreopriva. La utilización de enzimas repercute sobre el control de la glucemia al observar cifras anormales de glucosa en 28 de 29 pacientes; además un enfermo tuvo episodios de hipoglucemia cuando estaba en tratamiento con placebo, y otro cetoacidosis cuando estaba en tratamiento con enzimas. Concluyen que el control de la glucemia debe ser muy estricto en los pacientes con pancreatitis crónica, diabetes insulino dependiente y que presenten malnutrición.

Guarnier L, Rodríguez R, Guarnier F, Malagelada J-R. Fate of oral enzymes in pancreatic insufficiency. *Gut* 1993;34:708-12.

En este estudio se analiza el destino de las enzimas pancreáticas administradas por vía oral. Observan que las enzimas orales administradas en forma de microesferas se liberan en segmentos intestinales más distales que fisiológicamente (íleon en vez de duodeno) y que, por tanto, su eficacia no sólo reside en la cantidad de enzimas que llegan al intestino, sino que también a qué nivel son liberadas.

Greenberger NJ. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:687-93.

En este trabajo se hace un análisis de las indicaciones de las enzimas pancreáticas, las bases fisiológicas de su utilización, las diferentes formas de administrarlas y los efectos secundarios.