

## Estado actual y perspectivas futuras en la modulación de la respuesta inmune en la pancreatitis aguda grave

M. Álvarez de Mon

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Servicio de Enfermedades Inmunes y Oncología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

La pancreatitis aguda (PA) es una de las situaciones clínicas más claras en las que la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) puede condicionar la evolución del paciente hacia un desenlace fatal. De hecho, un reciente original vuelve a insistir en la excelente correlación que en la PA grave existe entre la intensidad del fallo multiorgánico (FMO) y la mortalidad, equiparable a la observada mediante el clásico sistema APACHE II<sup>1</sup>. En este estudio, sobre 178 casos de PA grave, la mortalidad global fue del 26%, falleciendo 41 de los 47 no supervivientes en el contexto de FMO, lo que da idea de la importancia de este problema. Más aún, impresiona que la mortalidad para aquellos que presentaron fallo de dos órganos oscilara entre el 50 y el 91%, cifra esta última referida al fallo combinado hepatorenal.

Ante un panorama tan desalentador, es razonable que los esfuerzos terapéuticos deban dirigirse fundamentalmente al control de este SRIS, actuando, en la medida de lo posible, de forma preventiva. Aunque el motivo de la presente exposición no es establecer pautas o recomendaciones generales, sino abordar el papel que en este sentido pueda tener ahora, o en el futuro, la modulación de la respuesta inmune, es muy importante dejar sentadas dos grandes premisas como principio, directamente relacionadas con el control de este síndrome.

La primera de estas premisas es que un reconocimiento temprano de los casos graves es fundamental para a su vez poder iniciar tratamientos tempranos. Precisamente una de las líneas más activas en el diagnóstico temprano de la gravedad de la PA, aunque todavía no haya dado resultados universalmente aceptados, es la de la monitorización de la respuesta inflamatoria. Aunque la proteína C reactiva es el parámetro más ampliamente difundido<sup>2</sup>, su relativamente tardía elevación lo hace menos útil en las primeras horas tras el inicio del episodio. Miembros de nuestro grupo, entre otros autores, describieron ya hace cierto tiempo una mayor precocidad y rendimiento en la elevación de una proteasa leucocitaria, la elastasa PMN<sup>3</sup>,

pero el hecho de que tenga que determinarse en plasma y la falta de disponibilidad de monokits comerciales han limitado el uso habitual de este parámetro. Otros candidatos posibles son la interleucina (IL) 6<sup>4</sup>, así como el péptido activador del tripsinógeno medido en orina<sup>5</sup>. La saga sigue, y entre los parámetros más recientemente descritos se encuentran la procalcitonina<sup>6</sup> y el amiloide sérico A<sup>7</sup>. Dentro de los tratamientos a instaurar tras del diagnóstico de gravedad caben tanto los específicos dirigidos al control de la respuesta inflamatoria, que se describirán más adelante, como, de forma especial, los cuidados generales que van a evitar el agravamiento de la misma por simple incapacidad de reconocer las fases iniciales del FMO, oponiéndose a su progresión con vigilancia y tratamientos intensivos.

La segunda de las premisas es que evitar la infección secundaria de la necrosis es la mejor garantía de disminución de la mortalidad. La bibliografía ha demostrado ya de forma fehaciente que la profilaxis antibiótica es eficaz en este sentido<sup>8</sup>. Datos menos abundantes, aunque consistentes, apoyan la idea que de igual forma parece eficaz evitar la traslocación bacteriana, bien administrando descontaminantes orales<sup>9</sup>, bien ofreciendo nutrición enteral<sup>10</sup>. En este mismo campo, un reciente e interesante trabajo comunica una disminución significativa del número de sepsis en los pacientes que recibieron, además de nutrición enteral temprana, un suplemento de *Lactobacillus plantarum* 299, frente al grupo de nutrición enteral temprana sin suplemento<sup>11</sup>.

La información disponible sobre cómo establecer la predicción de sepsis es mucho más limitada que la disponible sobre la gravedad en general, pero existen trabajos como el de Satoh et al, en el que se señala que un bajo porcentaje de monocitos que expresen HLA-DR se relaciona con un alto riesgo de sepsis en PA<sup>12</sup>. Este tipo de datos, además de su potencial capacidad predictora, resultan reveladores acerca del protagonismo de la respuesta inmune y su variabilidad interindividual en la evolución

de los pacientes bajo la amenaza de un SRIS en general, y de la PA grave en particular.

Históricamente la primera forma de intentar un tratamiento específico limitador de la respuesta inflamatoria en la PA fue la administración de inhibidores de las proteasas. El primer fármaco de este tipo que se probó en humanos fue la aprotinina, pero sin que los resultados obtenidos fueran adecuados, con 4 de 5 ensayos negativos, tal como recogen Steinberg y Schlesselman en una clásica revisión<sup>13</sup>. La duda sobre la utilidad de los antiproteásicos se ha mantenido hasta nuestros días, pues se siguen publicando argumentos a favor del uso del gabexato mesilato. Este inhibidor de las proteasas de bajo peso molecular ha demostrado ser efectivo en la profilaxis de la PA tras la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)<sup>14</sup>, pero no en estudios individuales en el tratamiento de la PA, aunque en los metaanálisis se advierte la tendencia a demostrar un número menor de complicaciones pero sin disminución de la mortalidad<sup>15</sup>.

La somatostatina tiene una eficacia similar a la del gabexato mesilato en la prevención de la PA post-CPRE<sup>14</sup>, pero, al contrario de lo que ocurre con este inhibidor de las proteasas, la hormona (así como su análogo, el octreótido) ha demostrado capacidad para disminuir la mortalidad de la PA grave en los metaanálisis realizados<sup>15,16</sup>. Las razones por las que este fármaco no ha conseguido demostrar esta misma eficacia en los ensayos individuales tiene que ver tanto con la falta de potencia de los ensayos como con la heterogeneidad de los diseños utilizados. La situación ideal de un ensayo con un número suficiente de casos, en el que el fármaco se administre tempranamente y en el adecuado ambiente de suficiente gravedad, no ha podido alcanzarse en ninguno de los estudios publicados. Aun así, es razonable asumir que, en ausencia de este tipo de resultados contundentes, la simple positividad de los metaanálisis carece de la fuerza práctica suficiente para cambiar la percepción de no eficacia que rodea a la somatostatina.

Una historia en paralelo, aunque más reciente y sin metaanálisis, es la protagonizada por el lexitafant. Este fármaco, de perfil inicialmente muy prometedor, es un antagonista del factor activador de las plaquetas. Dos estudios iniciales demostraron que tenía un efecto positivo en el tratamiento de la PA, incluyendo disminución de mortalidad si su administración era temprana<sup>17,18</sup>, por lo que se abordó un ensayo de mayor envergadura en fase III. Cuando los resultados de este ensayo estuvieron disponibles, llegó una nueva desilusión, ya que la mortalidad final no fue significativamente diferente en el grupo tratado (10%) respecto del control (15%)<sup>19</sup>. El ensayo había incluido a 290 pacientes con un APACHE II mayor de 6. La hipótesis primaria, y así lo recoge el título de la publicación, era de eficacia en la prevención y tratamiento del FMO en casos en los que se había establecido una predicción de pancreatitis grave. Sin embargo, al igual que había ocurrido con los ensayos de somatostatina, el tiempo máximo para empezar el tratamiento fue demasiado largo, pues se estableció en las 72 h posteriores al comienzo de los síntomas y resultó que en el momento de empezar

el tratamiento un 44% de los sujetos ya habían desarrollado FMO. Sólo un 14% adicional desarrolló un nuevo FMO tras el inicio del tratamiento. Los autores llegan a la conclusión, razonable, de que el lexitafant no es eficaz en la reducción de la mortalidad del FMO establecido. Pero ¿era de esperar un éxito de esta envergadura? Desde luego, han de concluir que su estudio es incapaz de responder a la pregunta de si el fármaco hubiera podido prevenir más muertes si se hubiera administrado antes de instaurarse el FMO. Lo que en cualquier caso queda en el aire es la notable diferencia de mortalidad que se observa dentro del grupo en el que el tratamiento se empezó en las primeras 48 h, que fue del 18% en el grupo placebo, frente al 8% en el grupo lexitafant ( $p = 0,034$ ). Es decir, un tratamiento temprano sí es eficaz en la reducción de mortalidad, con lo que de nuevo se ha descartado un tratamiento por su teórica ineffectiva basándose en nuestras dificultades para predecir muy tempranamente la gravedad, y tratar en consecuencia en las primeras horas, más que en la propia potencial utilidad del tratamiento.

Este, y no otro, es el talón de Aquiles en el progreso de la aplicación clínica de los grandes avances de conocimiento que se vienen realizando en el campo experimental. Por eso, ejemplos recientes de los avances en tratamiento planteado a partir de los modelos experimentales, como lo publicado por Paszkowski et al para el inhibidor de caspasa 1/enzima conversiva de IL-1 $\beta$  (ICE)<sup>20</sup>, o lo comunicado por Grise y McFadden para el péptido YY<sup>21</sup>, será difícil que tengan un correlato en clínica humana, a menos que podamos avanzar mejor en la selección de pacientes candidatos a este tipo de tratamientos. No obstante, estas dificultades, lejos de desanimarnos, deben ser un estímulo para nuevas y mejores investigaciones que ayuden tanto al diseño de dianas terapéuticas más específicas como a la mejor comprensión de los acontecimientos que definen la evolución de las PA graves. En uno y otro caso los laboratorios de inmunología clínica van a tener mucho que decir en el más inmediato futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Halonen KI, Pettilä V, Lepäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. Crit Care Med 2002;30: 1274-9.
2. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freney P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17(Suppl):15-39.
3. Domínguez E, Carballo F, García MJ, De Diego JM, Rábago L, Simón MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. Br J Surg 1991;78:1230-4.
4. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez E, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. Gut 1992;33:1264-7.
5. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. Lancet 2000;355:1955-60.
6. Kylianpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Poukkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. Br J Surg 2001;88: 222-7.

7. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:163-71.
8. Golub R, Siddiqi F, Pohl O. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2:496-593.
9. Luiten EJT, Hop WCJ, Jange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
10. Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
11. Oláh A, Belágóyi A, Issekutz ME, Gamal E, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *B J Surg* 2002;89:1103-7.
12. Satoh A, Miura T, Satoh K, Masamune A, Yamagawa T, Sakai Y, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:245-50.
13. Steinberg WE, Schlesselman SE. Treatment of acute pancreatitis: comparison of animal and human studies. *Gastroenterology* 1987;93:1420-7.
14. Andriulli A, Leandro G, Niro A, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
15. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Arnone V, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:237-45.
16. Carballo F, Domínguez E, Fernández L, Martínez C, García A, De la Morena J. Is somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis? A meta-analysis. *Digestion* 1991;49:12-3.
17. McKay CJ, Curran FJ, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997;84:1239-43.
18. Group BAPS. Early treatment with lexipafant, a platelet activating antagonist, reduces mortality in acute pancreatitis: a double blind, randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:A453.
19. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001;48:62-9.
20. Paszkowski AS, Rau, Mayer JM, Moller P, Beger HG. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1beta-converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 2002;235:68-76.
21. Grise KR, McFadden DW. Peptide YY improves local and systemic parameters and prevents death in lethal necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:90-5.