

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA.

EL TABAQUISMO COMO MODULADOR DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE PANCREATITIS CRONICA

Tesis que presenta

Dr. Mario C. ^{esay} Peláez-Luna

Para obtener el título de especialista en Gastroenterología

Tutor y asesor de tesis.

Dr. Guillermo Robles-Díaz

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Experimental
Universidad Nacional Autónoma de México



INCMNSZ

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: MARIO C. PECAEZ LETA

FECHA: 6/2/99

FIRMA: 



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

~~Dr. Luis F. Uscanga Domínguez, México, D.F.~~

~~Director de Enseñanza.~~

~~Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.~~

Dr. Miguel Angel Valdovinos

Director del curso de posgrado en Gastroenterología

Universidad Nacional Autónoma de México y

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Guillermo Robles-Díaz

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán.

Departamento de Medicina Experimental

Universidad Nacional Autónoma de México



INDICE

I.	INTRODUCCION	1
	A. Marco histórico	1
	B. Definición	2
	C. Epidemiología	2
	D. Etiología y factores de riesgo	3
	E. Cuadro clínico	6
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	9
III.	HIPOTESIS	10
IV.	OBJETIVO PRINCIPAL	11
V.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
VI.	METODOLOGIA	12
	A. Definiciones operacionales	12
	B. Análisis estadístico	14
VII.	RESULTADOS	16
VIII.	DISCUSION	18
IX.	CONCLUSIONES	22
X.	GRAFICAS Y TLABLAS	23
XI.	BIBLIOGRAFIA	27

I. INTRODUCCION.

A. Marco Histórico.

El páncreas fue reconocido por primera vez por los rabinos babilónicos quienes se refirieron a él como el “dedo del hígado”. Fueron los primeros anatomistas quienes a pesar de no encontrar asociación de éste con alguna enfermedad le dieron el nombre en base a los vocablos griegos pan = todo y kreas =carne, debido a la ausencia de cartílagos o huesos (Rufus y Efesus 1000 DC).¹

Dada a su localización anatómica y dificultad para estudiar su fisiología, las condiciones patológicas del páncreas fueron y siguen siendo difíciles de caracterizar.

En 1880 los alemanes Friedreich y Claasen fueron los primeros en establecer la asociación entre alcohol y pancreatitis, Posteriormente, su alumno, Reginald Fitz definió los signos y síntomas de la pancreatitis y agregó las formas gangrenosas, hemorrágicas y supurativas a la clasificación ya existente basada en la temporalidad de la pancreatitis, que la definía como aguda, subaguda y crónica. Desde entonces se han realizado múltiples estudios que han tratado de explicar la fisiopatología de la pancreatitis aguda (PA) y pancreatitis crónica (PC).¹

Fue hasta 1946 cuando Comfort publicó los primeros resultados clínicos sobre las posibles etiologías, características clínicas y criterios diagnósticos de la PC. Durante los últimos 50 años, a pesar de los numerosos estudios sobre fisiología y fisiopatología pancreática y caracterización clínica de diversos grupos etiológicos y diferentes comportamientos de la PC, los mecanismos patológicos definitivos y su asociación con diferentes factores predisponentes son aún oscuros.

B. Definición

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria, degenerativa, progresiva e irreversible del páncreas, que provoca cambios estructurales acinares y ductales, además de trastornos funcionales endocrinos y exocrinos de forma permanente.²

C. Epidemiología

En adultos, la PC es la causa principal de insuficiencia exocrina del páncreas, su incidencia está aumentando principalmente de las formas alcohólicas, debido a un incremento en el consumo de alcohol, y/o por mejoría de los procedimientos diagnósticos.

En México, en 2 centros de referencia de tercer nivel de atención se realizó el diagnóstico de PC en casi 5% de las necropsias.

La edad promedio de inicio de la enfermedad es entre 42 y 43 años, con un predominio en hombres, que ha disminuido en las últimas décadas por el consumo más frecuente de alcohol por la población femenina.

En México al igual que en Europa y otros países occidentales, la causa más frecuente de PC es el alcoholismo (70% de los casos); la segunda forma más frecuente de PC, corresponde a causas idiopáticas (PI) que ocurren en 20% de los casos y el 10% restante se distribuye en aquellas de tipo hereditario (PH), metabólico (hipercalcemia, dislipidemia), autoinmune (PAI) y obstructiva como los casos secundarios a traumatismos y malformaciones congénitas (páncreas divisum, páncreas anular).³

La edad y el género están relacionados con la etiología de la PC. Las formas alcohólicas predominan en hombres entre la cuarta y quinta décadas de la vida,

mientras que los casos idiopáticos o de otras etiologías afectan por igual a ambos sexos y se presentan en promedio en la tercera década, habiéndose observado un segundo grupo de casos idiopáticos que se presentan alrededor de la sexta década. En los casos asociados con desnutrición y aquellos hereditarios, la edad de inicio es más temprana, manifestándose antes de los veinte años.²

D. Etiología y factores de riesgo

La fisiopatología de la PC es compleja debido a la interacción de diversos factores genéticos y ambientales, que pueden provocar su desarrollo así como modificar su evolución.

En vista que aproximadamente 80% de los casos de PC se presentan como brotes de pancreatitis aguda (PA) de repetición, está se ha tratado de asociar o proponer como su principal factor etiológico, sin embargo la gran mayoría de los casos de PA no evolucionan a PC. A favor de esta asociación se encuentran los reportes donde la PC se desarrolló en personas que presentaron PA de repetición desde edades tempranas debido a la presencia de mutaciones genéticas que tienen un papel fisiopatológico bien definido, sin embargo, estas mutaciones tienen penetrancia variable y no todos los individuos que las portan desarrollan PA ni PC, además que otros estudios han encontrado que la PA, a diferencia de la PC, no es progresiva.^{4,5}

Sin duda, el estudio de la PC y su fisiopatología son un reto para el investigador, pues la gran cantidad y diferentes tamices con los que se presentan los factores ambientales y genéticos que intervienen en su génesis,

impiden el cumplimiento de los criterios de causalidad. Así, la PC se considera un reto diagnóstico para el clínico, pues además del pobre conocimiento sobre sus mecanismos patogénicos, su presentación clínica es sumamente amplia, con un porcentaje considerable de pacientes asintomáticos en estados iniciales y la mayoría, recibe la atención médica en etapas avanzadas, cuando presentan complicaciones y/o manifestaciones clínicas evidentes (dolor abdominal y/o absorción intestinal deficiente).

D.1 Alcohol y PC.

La ingesta excesiva de alcohol por varios años, es el factor etiológico más común. Hay una correlación directa entre el consumo de alcohol y la incidencia de PC. No hay un umbral de toxicidad, sin embargo, con ingesta mayor de 80 gr./día se incrementa el riesgo de desarrollar PC. La duración promedio del alcoholismo, antes de la aparición clínica de la PC, es de 6 a 15 años, siendo más corto en mujeres.

Los resultados de la ingesta crónica de alcohol tiene varios efectos patogénicos que pueden explicar el daño pancreático.⁶

- Aumenta la viscosidad del jugo pancreático al incrementar la secreción de enzimas y disminuir la producción de agua y electrolitos
- Aumenta la respuesta a la estimulación por colecistocinina (CCK).
- Altera los mecanismos de transporte celular de enzimas y de lisosimas, lo que pudiera favorecer la activación enzimática intracelular y disparar el proceso de autodigestión.
- Estimula la producción de citocinas proinflamatorias, radicales libres de oxígeno, así como la activación de neutrófilos, macrófagos y linfocitos.

De esta forma, el alcohol no sólo tiene la capacidad de dañar directamente al tejido pancreático, además es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad acelerando y perpetuando clínicamente el daño pancreático si el consumo crónico y excesivo continúa o bien, al suspender la ingesta de alcohol, aunque la enfermedad no revierte, ésta sufre un aparente paro o enlentecimiento en su progresión.

Por otro lado conviene mencionar que no todos los alcohólicos desarrollan PC, por lo que se ha propuesto la participación de otros factores aditivos, genéticos o ambientales, necesarios en el desarrollo de la lesión observada en PC.

D.2 PC idiopática.

La segunda causa de PC es la idiopática (PCI), conformada por aquellos casos en que no se logra identificar un factor causante. En este subgrupo etiológico se ha propuesto la interacción de múltiples factores que culmina en daño directo al páncreas; algunos de estos factores pueden incluso modificar el curso de la enfermedad como su edad de inicio, manifestaciones clínicas e incluso su pronóstico y complicaciones.

D.3 Otras.

Otras causas de pancreatitis crónica aunque menos frecuentes no menos importantes son aquellas asociadas a alteraciones genéticas (PC hereditaria, fibrosis quística), factores ambientales y dietéticos (PC tropical), trastornos metabólicos (hipercalcemia, hipertrigliceridemia) y trastornos inmunológicos (PC autoinmune), entre otras.

En todos los casos, intervienen diversos factores que han sido asociados de manera independiente como causantes de daño directo al páncreas y otros sólo como co-factores, con la capacidad de incrementar el daño de los primeros o bien modificar la intensidad y progresión de la lesión pancreática, como son las mutaciones en los genes del tripsinógeno catiónico, el inhibidor del tripsina y el transductor transmembrana de la fibrosis quística, todas ellas, consideradas factores predisponentes al desarrollo de algunos casos de PA y PC.⁷

E. Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas en particular en etapas iniciales, solo apuntan hacia el diagnóstico de PC si el interrogatorio se hace con elevado índice de sospecha. Las características predominantes son dolor abdominal generalmente epigástrico, post-prandial y transfictivo, pérdida de peso, síntomas de malabsorción intestinal y diabetes mellitus.^{3, 8}

E.1 Dolor abdominal.

Es el síntoma principal en todos los estudios. Alrededor de la mitad de los pacientes lo describen como intenso, predominantemente en epigastrio, irradiado característicamente hacia la espalda en forma transfictiva o en hemicinturón izquierdo y que suelen aparecer o exacerbarse después de las comidas, así como 12 a 24 horas después de ingerir alcohol.

El dolor puede durar horas o días y los enfermos adoptan una posición antiálgica característica conocida como "en gatillo" (sentados con tronco

flexionado) o bien en decúbito ventral. En algunos casos, hay náusea y vómito durante la crisis.

La evolución del dolor en PC es peculiar, pues conforme avanza la enfermedad, tiende a disminuir o a desaparecer en la mayoría de los enfermos después de 8 a 12 años (antes en casos de alcoholismo) y generalmente la desaparición del dolor coincide con el inicio de las manifestaciones de insuficiencias exocrina y endocrina.

En 20% de los enfermos la pancreatitis es indolora, lo que ocurre con mayor frecuencia en casos idiopáticos o por desnutrición.

E.2 Malabsorción

Aparece en etapas tardías de la enfermedad, ya que el páncreas tiene gran reserva funcional y solo cuando se pierde el 90% de la función exocrina del páncreas se presenta SAID, de tal forma que por meses o años puede haber insuficiencia subclínica que en ocasiones se puede demostrar con pruebas de función pancreática.

Clínicamente, la malabsorción se presenta como diarrea crónica de tipo osmótico (ocurre en la tercera parte de los pacientes al diagnóstico). Como la secreción de lipasa pancreática es la que más rápidamente disminuye en comparación con la de enzimas proteolíticas, por lo que la esteatorrea es el síntoma de aparición más temprano. Cuando esta se presenta, la mayoría de los pacientes con PC tiene tolerancia anormal a la glucosa y 60% de ellos ya son diabéticos.

E.3 Pérdida de peso

Se presenta en aproximadamente 75% de los casos, su causa es multifactorial y puede deberse principalmente a disminución en la ingesta de alimentos durante las crisis dolorosas, así como a insuficiencia exocrina y endocrina que producen síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID), y diabetes mellitus respectivamente.

E.4 Diabetes mellitus

Se hace evidente clínicamente, después de haber perdido más del 80% de la función endocrina pancreática. Aunque el control metabólico suele ser más fácil que en la diabetes mellitus primaria, no parece haber diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de complicaciones crónicas.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La PC es una enfermedad con un comportamiento clínico amplio y heterogéneo que afecta a poblaciones en cualquier edad con manifestaciones y cursos clínicos que varían en su tipo e intensidad.

Hasta ahora se desconoce la forma en que ocurre así como el tipo de daño que ocasionan en el páncreas los diferentes factores genéticos y ambientales que llevan al desarrollo de PC.

A pesar de que el papel del alcohol como agente etiológico y modificador de la enfermedad en la PC está bien definido, la misma caracterización e identificación de cuales de los numerosos factores asociados a PC actúan como agentes de daño directo sobre el páncreas, y cuales solo como modificadores de la enfermedad no ha sido posible.

Un ejemplo es el tabaco, cuyo papel como factor de riesgo para PC es poco claro,^{9,10,11} debido a la incapacidad para separar sus posibles efectos nocivos sobre el páncreas de aquellos atribuidos al etanol, ya que ambos hábitos suelen presentarse de forma simultánea.

Aunque se ha documentado una asociación directa entre el tabaquismo y la presencia de lesión pancreática,¹² ésta solo se ha identificado en modelos animales, donde las condiciones en que ocurre el daño no son similares a aquellas que suceden en los seres humanos, por lo que tales hallazgos no han sido observados y reproducidos en estos últimos. Recientemente se reportó la asociación directa entre tabaquismo y el desarrollo de PA, sin embargo, no es posible considerar estos hallazgos de manera independiente del alcohol.¹³

El tabaco, más que un factor de riesgo, aparentemente se comporta como un modificador del curso de la PC como lo sugiere un estudio previo donde pacientes fumadores con PCI de inicio tardío presentaron con mayor frecuencia calcificaciones pancreáticas en comparación con aquellos fumadores con PCI de inicio temprano, sin embargo no se tiene una explicación clara para tales hallazgos y diferencias clínicas.¹⁴

El conocimiento sobre que factores se asocian directamente al desarrollo de PC y cuales son capaces de modificar su curso, ya sea mediante su aplicación o abstención, ayudará en la implementación de medidas terapéuticas que culminen en evitar el desarrollo de PC o bien mejorar la evolución y calidad de vida de los pacientes que la padezcan.

III. HIPOTESIS ALTERNAS

1. El tabaquismo modifica la historia natural y presentación clínica de la PC.
2. La intensidad, frecuencia y tiempo de fumar se asocian de manera inversamente proporcional con la edad de inicio y diagnóstico definitivo de la PC.

IV. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Investigar diferencias en la historia natural y presentación clínica de la PC en pacientes fumadores y no fumadores.
2. Caracterizar y describir la relación del tabaquismo con la historia natural y presentación clínica de la PC.

V. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la edad de presentación clínica y diagnóstico definitivo en pacientes fumadores y no fumadores con PC
2. Comparar la edad de presentación clínica y diagnóstico definitivo en pacientes fumadores y no fumadores con PCA y PCI.
3. Analizar la asociación y correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de inicio y edad de diagnóstico definitivo de PC
4. Analizar la asociación y correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de inicio y edad de diagnóstico definitivo en pacientes con PCA y PCI.

VI. METODOLOGIA

Mediante la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de PC atendidos en la clínica de páncreas y servicio de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, recolectamos datos demográficos, antecedentes de alcoholismo y tabaquismo (edad de inicio, frecuencia, intensidad), criterios diagnósticos de PCA y PCI, edad de aparición de los primeros síntomas relacionados a PC, edad a la que se hizo el diagnóstico definitivo de PC. Realizamos un seguimiento prospectivo a través del expediente y hasta la última visita a la consulta externa o ingreso hospitalario en nuestra institución, momento en que los datos recabados del expediente fueron confirmados y actualizados mediante entrevista directa con los pacientes.

A. Definiciones.

Pancreatitis crónica:

Se estableció en base a los criterios de Cambridge y Marsella.^{15, 16}

Pancreatitis crónica alcohólica:

Se consideró aquellos casos con diagnóstico de PC que tuvieran antecedente de ingerir aproximadamente ≥ 80 mg/d de alcohol durante los 5 años previos a la aparición de la primera manifestación clínica relacionada a PC o al diagnóstico definitivo de PC en ausencia de cualquier otro factor etiológico conocido.

Pancreatitis crónica idiopática:

Se diagnosticó en casos con diagnóstico de PC en ausencia de cualquier factor etiológico. Se incluyeron en este grupo los casos con cuadros repetidos de pancreatitis aguda idiopática, así como aquellos casos con PC y antecedentes de pancreatitis aguda biliar, pues no existe evidencia que apoye a la litiasis biliar como causa de PC.

Pancreatitis crónica idiopática temprana:

Pacientes con diagnóstico de PCI con edad de presentación y/o diagnóstico definitivo de ≤ 35 años.¹⁷

Pancreatitis crónica idiopática tardía:

Aquellos individuos con diagnóstico de PCI con edad de presentación y/o diagnóstico definitivo de > 35 años.

Excluimos pacientes con etiologías diferentes a PCA y PCI.

Tabaquismo e Intensidad de tabaquismo.

Como la intención del análisis fue estudiar los efectos del tabaquismo sobre la historia natural de la PC, tabaquismo fue definido como el fumar >0 cajetillas/año.

La intensidad de tabaquismo se calculó con la fórmula de índice tabáquico (IT) siguiente:

$IT = [(número\ de\ cigarrillos\ fumados\ al\ día \times años\ fumando) / 20]$ y se expresa como cajetillas/año.

El número de años fumando considerado para calcular el IT fue:

- a) IT al momento de la primera manifestación: el período comprendido entre la edad a la que el paciente inició a fumar y la edad a la que apareció la primera manifestación relacionada con PC y
- b) (IT al diagnóstico definitivo: el período comprendido entre la edad a la que el paciente inició a fumar a la edad en que se realizó el diagnóstico definitivo de PC.

B. Análisis estadístico

Los pacientes incluidos fueron analizados en 2 etapas:

1. Primera etapa (Análisis general)

Independientemente de la etiología de la PC, todos los pacientes se clasificaron como fumadores y no fumadores. Se compararon las edades de aparición de la primera manifestación de PC y la edad al diagnóstico definitivo mediante prueba de t de Student entre ambos grupos. Calculamos la correlación entre la intensidad de tabaquismo al momento de aparición de la primera manifestación de PC así como al diagnóstico definitivo de PC, utilizando el índice de correlación de Pearson.

2. Segunda etapa (Estratificación por etiología)

De acuerdo a la etiología de la PC los pacientes se clasificaron como PCA y PCI y a su vez, cada grupo etiológico, se dividió en fumadores y no fumadores y realizamos el mismo análisis previamente descrito.

Posterior a los análisis previamente mencionados, considerando que se han descrito 2 formas de PCI: PCI temprana (aquella que se presenta antes de los 35 años de edad) y PCI tardía (ocurre después de los 35 años de edad) decidimos buscar posibles diferencias, sesgos o asociaciones espurias en relación a los hábitos de tabaquismo (edad de inicio e intensidad) entre ambos grupos etáneos que pudieran explicar los hallazgos.

De manera similar, considerando que el alcoholismo y tabaquismo son hábitos que suelen coexistir y que el papel del alcohol como agente etiológico y modificador del curso natural de la PC está bien establecido, buscamos diferencias en relación a la intensidad del alcoholismo (cantidad y años de ingesta) entre fumadores y no fumadores con PCA.

Consideramos un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

VII. RESULTADOS

Encontramos 119 pacientes con PC, sin embargo, solo en 101 fue posible obtener datos suficientes en relación a los hábitos de tabaquismo.

De los 101 casos de PC incluidos en el análisis, 74 (62%) fueron PCA y 45 (38%) PCI, los hábitos tabaquitos y características demográficas de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

El grupo de PCA tuvo una mayor frecuencia de hombres. Los pacientes con PCI fueron significativamente más jóvenes en comparación con los pacientes del grupo de PCA ($p < 0.001$). No encontramos diferencias significativas en relación con el tipo de manifestación inicial de PC entre ambos grupos etiológicos. (Tabla 1).

La primera manifestación y el diagnóstico definitivo de PC ocurrieron a edades más tardías independientemente de la etiología en el grupo de fumadores, comparados con los no fumadores (tabla 2). Esto hallazgos parecen estar directamente asociados con la intensidad del tabaquismo (IT) ya que indican que a mayor IT la aparición de síntomas y el diagnóstico definitivo de PC ocurre a edades mayores, según la correlación obtenida, que se muestra en las figuras 1A y 1B.

Después de estratificar por etiología a los grupos, las diferencias en cuanto a la edad de aparición de síntomas y de diagnóstico definitivo entre fumadores y no fumadores no fueron significativas en el grupo de PCA y solo mostraron tendencias en la PCI (Tabla 2). La correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de aparición de síntomas y diagnóstico definitivos persistió siendo significativa y directamente proporcional en ambas etiologías. (Figuras 2A-B y 3A-B, respectivamente).

Diferencias en la intensidad de tabaquismo en PCI temprana y tardía.

Después de comparar la intensidad de tabaquismo entre los subgrupos etéreos de PCI, encontramos que aquellos pacientes con PCI temprana tuvieron un IT significativamente menor que aquellos de inicio tardío (2 ± 1 vs. 25 ± 19 cajetillas/año; $p = 0.001$, respectivamente). No encontramos diferencias en los promedios de edad en que ambos grupos comenzaron a fumar (PCI temprana 17 ± 2.7 años de edad vs. PCI tardía 18 ± 3.5 años de edad; $p = 0.4$). De manera similar, al comparar la intensidad del tabaquismo mediante el número de cigarrillos al día, al comenzar a fumar, los pacientes con PCI temprana fumaban significativamente un menor número de cigarrillos por día en comparación con los pacientes con PCI tardía (5.5 ± 5.4 cigarrillos/d vs. PCI tardía 13 ± 7 cigarrillos/d respectivamente; $p = 0.04$). Por otra parte, encontramos que antes de que apareciera la primera manifestación asociada a PC, los pacientes con PCI temprana fumaron por un tiempo más breve en comparación con aquellos con PCI tardía (PCI temprana 9 ± 7 años fumando vs. PCI tardía 31 ± 18 años fumando; $p = 0.05$, respectivamente).

Intensidad de alcoholismo entre fumadores y no fumadores con PCA.

Tras comparar la intensidad de alcoholismo encontramos que los fumadores tenían una ingesta de alcohol significativamente mayor, en comparación con los no fumadores (254 ± 227 gr./d vs. 118 ± 41 gr./d; $p = 0.003$, respectivamente).

VIII. DISCUSION

La relación entre tabaquismo y PC ha sido sujeta a investigación continuamente, siempre con resultados controversiales y conclusiones poco sólidas. Recientemente, se informó en una cohorte de PA, un posible papel del tabaquismo como factor de riesgo para PA alcohólica e idiopática.¹³ Sin embargo en estos resultados como en muchos otros, no es posible considerar los efectos nocivos del tabaco sobre el páncreas de manera aislada de aquellos ocasionados por el alcohol, lo que sugiere que el tabaco o alguno de sus componentes juega un papel de agente modificador de la enfermedad con posibles efectos aditivos a los del alcohol sobre el páncreas y no de agente nocivo directo.

Los resultados del presente trabajo confirman la hipótesis de que el tabaco o alguno de sus componentes, es un modificador de la enfermedad pancreática y no un agresor directo como lo es el alcohol.

Los reportes sobre un efecto nocivo de la nicotina sobre el páncreas han sido originados en experimentos animales. Se ha observado que en ratas, la nicotina modifica la secreción pancreática normal. Induce disminuciones significativas en los niveles plasmáticos de glucosa y de insulina, así como pérdida ponderal, además de disminución en la producción y excreción de amilasa, efectos que son revertidos al suspender la administración de nicotina.¹⁸ Otros estudios encontraron que los cambios en la función pancreática exocrina provocados por la nicotina son secundarios a una retención de enzimas dentro de los acinos, posiblemente debida a las alteraciones en los mecanismos de transporte que ocurren normalmente posterior a la activación de receptores de membrana por enzimas estimulantes

de la secreción pancreática. A estos reportes siguieron otros en que se describió la asociación de estos trastornos funcionales con cambios estructurales pancreáticos, los cuales guardan una relación directa entre la dosis de nicotina y la gravedad del daño estructural, que se caracteriza por vacuolización, edema y picnocitosis acinar, cambios que desaparecen parcialmente al suspender la administración de nicotina.¹⁹ Estos hallazgos sugieren un posible papel nocivo sobre el páncreas por parte del tabaco o alguno de sus componentes y lo posicionan como un posible factor etiológico de PA y PC al ser capaz de incrementar los niveles intracelulares de enzimas pancreáticas que posteriormente pudieran ser liberadas dentro del acino y producir daño directo y ser responsable de fenómenos de inflamación aguda y crónica.

Sorprendentemente nuestros resultados son completamente opuestos a estas teorías surgidas de estudios experimentales en animales. Estos resultados pueden explicarse considerando que en experimentos animales se controla al máximo la exposición, dosis y frecuencia a los agentes tóxicos además que la variabilidad genética es mínima, mientras que en humanos, esto no sucede, pues agregado a la gran variabilidad genética, cada individuo está expuesto a diferentes agentes tóxicos de manera simultánea y con intensidades diversas, por lo que los efectos del cigarro o alguno de sus compuestos incluyendo la nicotina se combinan con los de otros agentes dando como resultado un retraso en la evolución fisiopatológica de la PC de manera tal que al parecer, entre mayor sea la intensidad y frecuencia de la exposición al cigarro, más tarde se desarrollará PC alcohólica o idiopática en aquellos individuos susceptibles.

Estos efectos parecen ser independientes de la ingesta de alcohol, pues como se observa en nuestros resultados, en el grupo de PCA, aquellos individuos con alcoholismo más intenso fueron también los que fumaba también con mayor intensidad y a pesar de esto, desarrollaron PC más tarde, en comparación con los alcohólicos no fumadores.

Podría sugerirse que los individuos que desarrollaron más tardíamente PC aunque fumaron por mayor tiempo, al iniciar a fumar, lo hicieron con intensidades diferentes o incluso menores que aquellos con PC temprana, sin embargo al analizar el grupo de PCI, observamos que aquellos individuos con PCI tardía al comenzar a fumar, lo hicieron con una intensidad mayor, fumando un número superior de cigarrillos al día en comparación con aquellos individuos con PCI temprana.

Estos hallazgos pueden explicarse en base a los estudios sobre los cambios en la secreción pancreática producidos por la exposición al cigarro o nicotina, realizados en animales y en humanos.

En los seres humanos, a diferencia que en modelos animales, aquellos individuos fumadores, posterior a la estimulación con secretina, presentan niveles séricos elevados de tripsinógeno catiónico y del inhibidor de la secreción de tripsina, pero no de amilasa en comparación con individuos no fumadores sometidos también a prueba de estimulación con secretina.²⁰ De forma similar de la nicotina demostró disminuir la secreción de jugo y bicarbonato pancreáticos posterior a estimulación con secretina.²¹ Sin embargo existen estudios que reportan que la exposición al cigarro, produce un

cambio de adaptación pancreática, caracterizado por una disminución progresiva de la secreción pancreática que depende directamente de la intensidad con que se fuma.²²

Posiblemente el tabaco, más que tener un efecto benéfico sobre la evolución de la PC, tiene un efecto fisiológico sobre la secreción pancreática que retrasa la aparición de síntomas.

Así podemos sugerir una hipótesis en la que el cigarro o alguno de sus componentes, realmente produce un daño directo al páncreas caracterizado por una disminución en su secreción de enzimas y bicarbonato, esto llevado a la clínica en individuos afectados con PC al existir menor secreción pancreática, existe menor presión intraductal, provocando menor dolor y posiblemente un retraso en la aparición de los síntomas, siendo que el dolor ocasionado por las alteraciones ductales en la PC es la primera manifestación.

Sin embargo esta teoría no explica las formas clínicas de PCI, ni nuestras observaciones, donde aquellos individuos con PCI temprana tuvieron una exposición significativamente menor al cigarro que aquellos con PCI tardía, por lo que posiblemente el cigarro o alguno de sus componentes realmente tenga un efecto benéfico, modulador sobre el daño pancreático aún desconocido (a nivel de respuesta inflamatoria, fibrogenesis, litogenesis o algún otro mecanismo) o bien interactúe con ciertos factores ambientales o genéticos también aún no caracterizados, resultando en un retraso de la progresión de la enfermedad como ocurre en algunas enfermedades inflamatorias crónicas, específicamente la colitis ulcerativa crónica inespecífica, donde el fumar,

demostró retrasar la progresión de la enfermedad, e incluso disminuye el riesgo de recaídas y reactivaciones graves.^{23,24}

Se necesitan estudios de seguimiento que busquen correlacionar los cambios estructurales y funcionales pancreáticos con las manifestaciones clínicas en individuos fumadores y no fumadores con PC o susceptibles a ésta.

IX. CONCLUSIONES.

Existe una relación directamente proporcional entre la intensidad de tabaquismo y la edad de aparición de manifestaciones clínicas y diagnóstico definitivo de PC.

El tabaquismo retrasa la aparición de síntomas relacionados a PC así como su la edad de diagnóstico definitivo, principalmente en sujetos con PCI.

Estos efectos pueden estar relacionados con las alteraciones ejercidas por el tabaco o alguno de sus compuestos sobre la secreción pancreática.

X. Tablas y Gráficas.

Tabla 1. Características de los Pacientes.

	TOTAL	PC Alcohólica	PC idiopática
Número de pacientes	119	74	45
Hombres : Mujeres	97:22	70:4	27:18
Fumadores: No fumadores	68:33	52:12	16:21
Manifestaciones iniciales de PC			
Edad promedio [años(intervalo)]	41 (3 -78)	45 (14-78)	36 (12-74)
Dolor abdominal	67 (56%)	38 (51%)	29 (64%)
Diabetes	19 (16%)	14 (19%)	5 (11%)
Diarrea	14 (12%)	9 (12%)	5 (11%)
Dolor abdominal + Diabetes	5 (4%)	3 (4%)	2 (4%)
Diarrea + Diabetes	4 (3%)	2 (3%)	2 (4%)
Dolor abdominal + Diarrea	4 (3%)	3 (4%)	1 (3%)
Pérdida de peso	3 (2.5%)	3 (4%)	-----
Otros	3 (2.5%)	2 (3%)	1 (3%)

Tabla 2 Edad de inicio de síntomas y diagnóstico definitivo de PC (PCA y PCI) en fumadores y no fumadores.

	PC total		PC Alcohólica		PC Idiopática	
	Fumador (n=68)	No fumador (n=33)	Fumador (n=52)	No Fumador (n=12)	Fumador (n=16)	No Fumador (n=21)
	Edad promedio [años (±DS)]		Edad promedio [años (±DS)]			
Inicio de manifestaciones clínicas	43 (±15)a	33 (±18)	44 (±14)c	41 (±15)	37 (±16)e	29 (±18)
Diagnóstico definitivo	44 (±15) b	33 (±15)	46 (±13) d	42 (±15)	38 (±14) f	27 (±12)

T de Student.

PC total: a. $p < 0.001$ vs. No fumador b. $p < 0.001$ vs. No fumador
 PC Alcohólica: c. $p = 0.5$ vs. No fumador d. $p = 0.4$ vs. No fumador
 PC Idiopática: e. $p = 0.16$ vs. No fumador f. $p = 0.012$ vs. No fumador

Figura 1A.

Correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de aparición de la primera manifestación de PC en la muestra total.

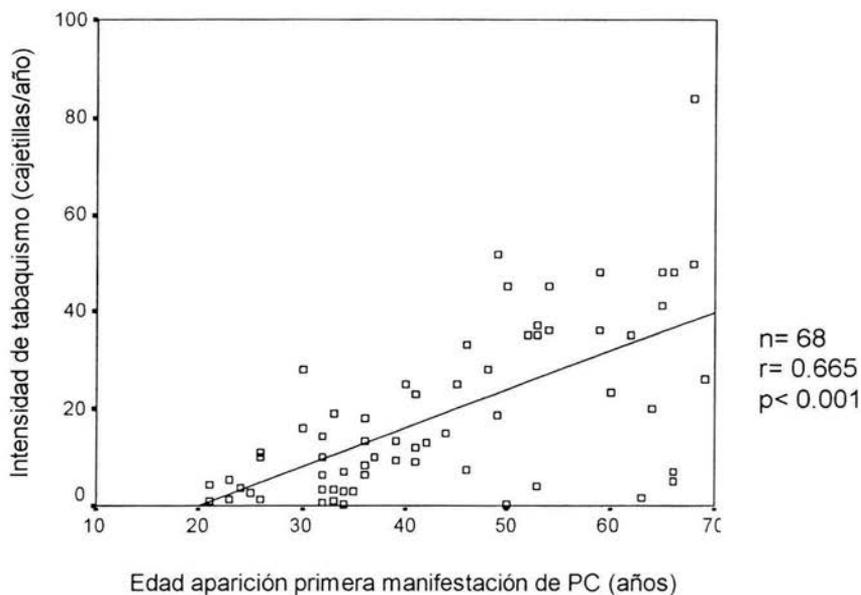


Figura 1B.

Correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de diagnóstico definitivo de PC en la muestra total.

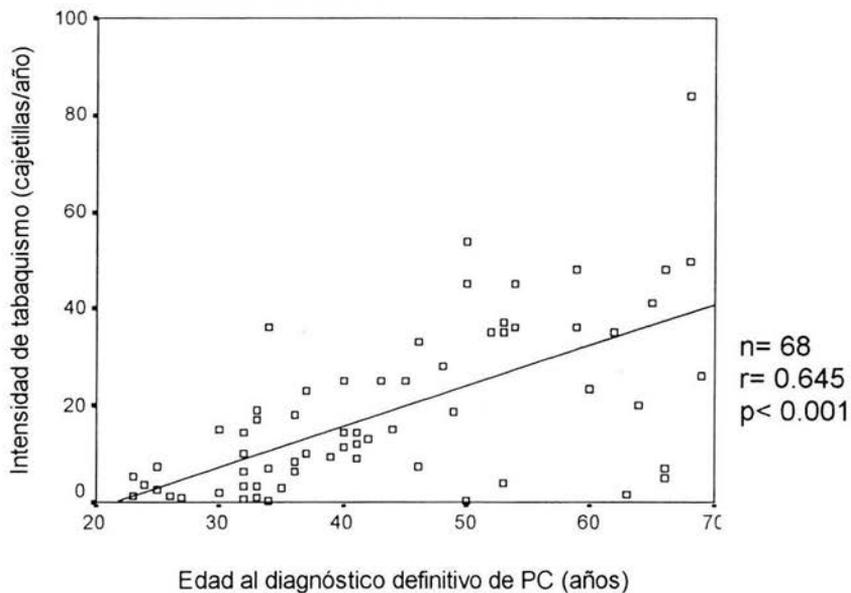


Figura 2A.

Correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de aparición de la primera manifestación de PCA

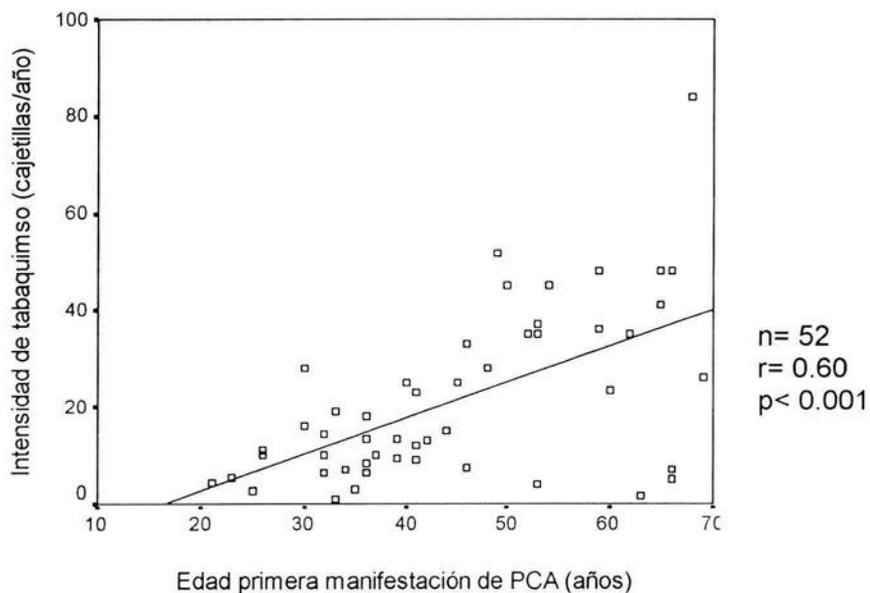


Figura 2B.

Correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de diagnóstico definitivo de PCA.

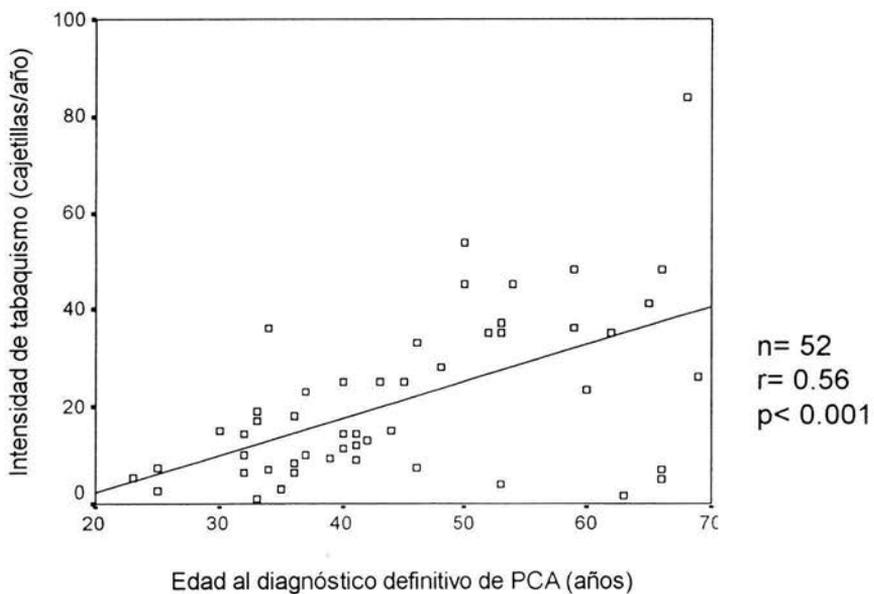


Figura 3A.

Correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de aparición de la primera manifestación de PCI

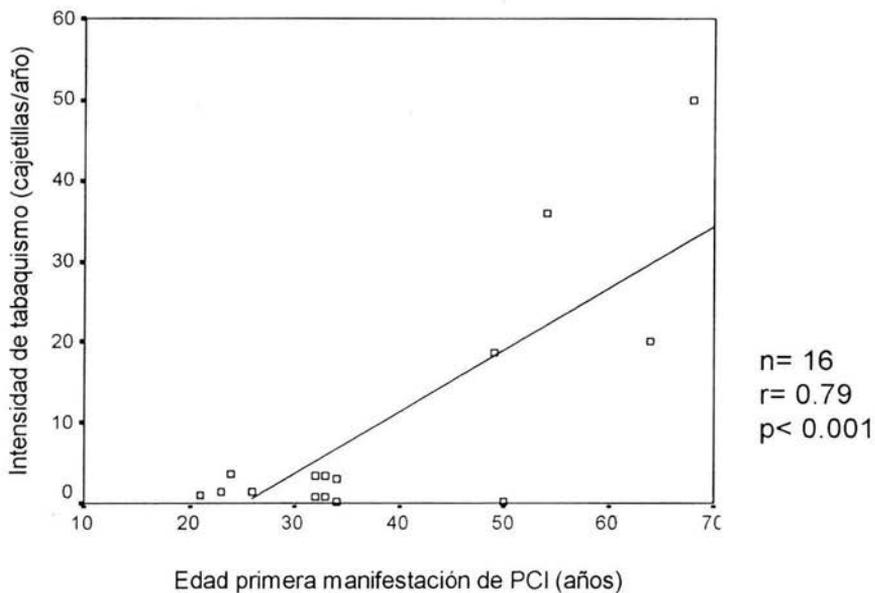
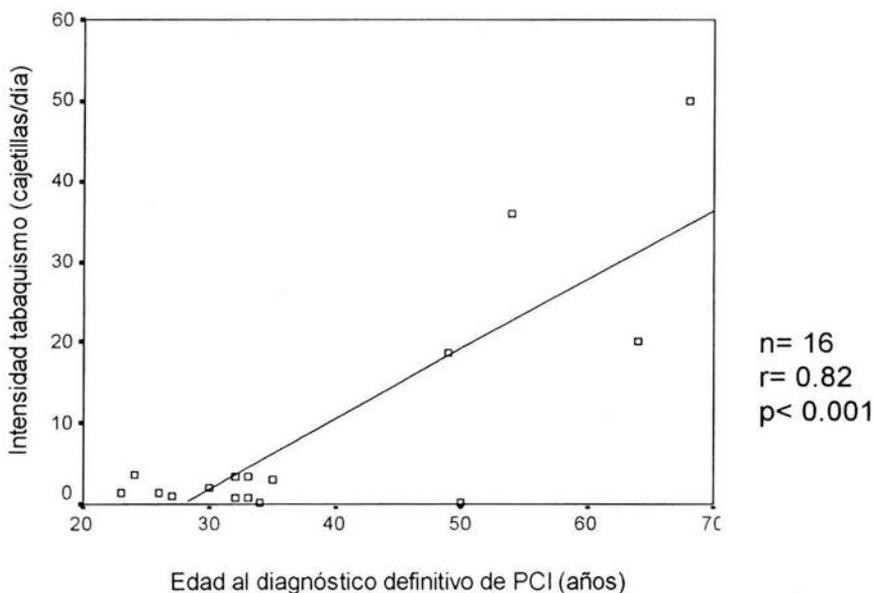


Figura 3B.

Correlación entre la intensidad de tabaquismo y la edad de diagnóstico definitivo de PCI.



XI. Bibliografía

- ¹ Modlin IM, Hules Ch, Kidd M, Hinoue T. A historical and critical appraisal of chronic pancreatitis. En *Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and therapy*. Editores. Buchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P. 1a edición. Blackwell 2002.
- ² Peláez-Luna M, Robles-Díaz G. Pancreatitis Crónica. En Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera M *Principios de Gastroenterología*. 2da Edición. Méndez Otero Editores. México 2004.
- ³ Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico city. *Páncreas* 1990;479-483
- ⁴ Etman B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis:Diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;682-707
- ⁵ Levy M, Geenen J. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;2540-2555
- ⁶ Gorelick FS, Robles-Díaz G. Alcohol and pancreatitis. En *Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and therapy*. Editores. Buchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P. 1a edición. Blackwell 2002.
- ⁷ Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H. Molecular understanding of chronic pancreatitis:a perspective on the future. *Mol Med Today* 1999; 493-499
- ⁸ Robles-Díaz G. Pancreatitis crónica. Etiología y manifestaciones clínicas. En Herrera, Uscanga, Robles-Díaz, Campuzano Fernández. *Páncreas 1 Edición McGraw Hill Interamericana México*. 2000.
- ⁹ Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1999;1303-1311
- ¹⁰ Levy P, Mathurin P, Roqueplo A, et al. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 231-238
- ¹¹ Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, et al Cigarette smoking as a risk factor of chronic pancreatitis: A case-control study in Japan. *Pancreas* 2000; 109-114.
- ¹² Chowdhury P, McLeod S, Udupa K, Rayford P. Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: An update. *Exp Biol Med*;2002: 445-454.
- ¹³ Morton C, Klatsky A, Udaltosva N. Smoking, coffee and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 1-8
- ¹⁴ Imoto M, Di Magno E. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000;115-119
- ¹⁵ Sarles H, Adler G, Dani R, et al. The pancreatitis classification of Marseilles, Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989;641-642
- ¹⁶ Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;756-759
- ¹⁷ Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 1481-1487
- ¹⁸ Chowdhury P, Hosotani R, Chang L, Rayford P. Metabolic and pathologic effects of nicotine on gastrointestinal tract and pancreas of rats. *Pancreas* 1990;222-229
- ¹⁹ Chowdhury P, Doi R, Tangoku A, Rayford P. Structural and functional changes of rat exocrine pancreas exposed to nicotine. *Int J Pancreatol* 1995; 257-264

²⁰ Balldin G, Borgstrom A, Eddeland A, Genell S, et al Elevated serum levels of Pancreatic secretory proteins in cigarette smokers after secretin stimulation. *J Clin Invest* 1980; 159-162

²¹ Murthy SNS, Dinoso VP, Clearfield HR, Chey WY. Simultaneous measurement of basal pancreatic, gastric acid secretion, plasma gastrin and secretin during smoking. *Gastroenterology* 1977;758-761.

²² Bynum TE, Solomon TE, Johnson K, Jacobson ED. Inhibition of Pancreatic secretion in man by cigarette smoking. *Gut* 1972; 361-365.

²³ Thomas GA, Rhodes J, Green J. Inflammatory bowel disease and smoking- A review. *Am J Gastroenterol* 1998; 144-149

²⁴ Boyko E, Koepsel TD, Perera D, INRI T. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Eng J Med*; 1987:707-710