

# MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE FIBROGENESIS EN LA PANCREATITIS CRONICA ALCOHOLICA\*

S. Navarro, R. Valderrama, J. M. López y \*\*L. Fernandez-Cruz

Servicio de Gastroenterología  
Hospital Clínic i Provincial (Barcelona)

## INTRODUCCION

En situaciones fisiológicas existe, en todos los órganos, una relación constante entre la masa celular y los componentes del tejido conjuntivo. A esta constante se la ha denominado relación "parénquima/estroma"<sup>1</sup>. Ésta no se modifica cuando tiene lugar la proliferación celular en condiciones normales, como en la hiperplasia e hipertrofia compensadora del riñón después de la nefrectomía unilateral<sup>2</sup>, o en el crecimiento uterino durante el embarazo<sup>3</sup>. Estos datos sugieren que la proliferación celular fisiológica se acompaña o va seguida de una producción aumentada de los componentes del tejido conjuntivo normal.

En otras situaciones puede ocurrir que la producción de tejido conjuntivo sea desmesurada; entonces el organismo posee mecanismos fisiológicos para la destrucción de este exceso. Esto se consigue a través de dos dispositivos, la intervención de una enzima, la colagenasa, y la acción de diversas proteasas inespecíficas que degradan el colágeno soluble<sup>4,5</sup>. Gracias a la acción de estos procesos la relación "parénquima/estroma" se mantiene constante.

En el páncreas, el efecto agresivo y continuado del alcohol provoca un proceso inflamatorio cuya consecuencia final es la aparición de importantes depósitos de tejido fibroso, que colapsan amplias zonas de parénquima y distorsionan los conductos

excretorios. Ello se traduce por la aparición de una alteración morfológica y funcional de la glándula que implica, clínicamente, la presentación de dolor e insuficiencia exocrina y endocrina, y que recibe el nombre de pancreatitis crónica (PC).

A pesar de conocerse que la fibrosis es la alteración morfológica más importante que aparece en la PC y cuales son sus consecuencias clínicas, no se sabe con exactitud los mecanismos que favorecen su desmesurado depósito. Parece lógico pensar que en el páncreas, al igual que en otros órganos, cuando existe un aumento de la fibrosis es debido al incremento de la actividad fibrogenética del tejido, que propicia un depósito excesivo de colágeno en el mismo. Sin embargo, se sospecha que este proceso no es tan simple y en él podrían intervenir otros mecanismos, que actuarían de forma independiente o podrían estar relacionados entre sí. Éstos serían la existencia de un fallo en los procesos de destrucción del colágeno, por un déficit de colagenasa o de otras proteasas inespecíficas, o bien un posible aumento de la estabilidad del colágeno hístico, que impediría su degradación y provocarían un desequilibrio en la relación "parénquima/estroma".

Para intentar esclarecer parte de estos hechos se realizó un estudio con el objetivo de analizar el papel de la colagenasa

\*Estudio realizado mediante la ayuda de la Beca del FISs 89/646.

\*\*Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital Clínic i Provincial.

pancreática en el desarrollo del proceso de fibrosis en las PC alcohólicas.

## PACIENTES Y METODO

Se estudiaron dos grupos de pacientes: 1) un grupo control formado por 11 donantes de órganos, sin antecedentes de ingesta alcohólica y con los marcadores analíticos de alcohol (VCM y GGT) dentro de los límites de normalidad. De ellos se obtuvieron tres fragmentos de páncreas de 2x2 cm cada uno, uno que se fijó en formol al 10%, para el estudio histológico, que mostró un páncreas normal, y los otros dos que se sumergieron en N<sub>2</sub> líquido, uno para realizar las determinaciones del estudio y otro para reserva. Y 2) 19 PC alcohólicas que habían tenido que ser sometidas a pancreatometomía por falta de respuesta al tratamiento médico del dolor. De la pieza operatoria se obtuvieron tres fragmentos que se distribuyeron del mismo modo que en el grupo control. El estudio histológico del páncreas confirmó la existencia de una PC.

En los fragmentos de páncreas congelados en N<sub>2</sub> líquido se determinó: 1) la actividad fibrogenética, midiendo la concentración de prolilhidroxilasa (PH-asa), enzima que desempeña un importante papel en la síntesis intracelular de colágeno, al catalizar la hidroxilación de la prolina a hidroxiprolina<sup>6</sup>. Y 2) la concentración de la colagenasa, enzima que interviene en la degradación del colágeno.

Para cuantificar la PH-asa se utilizó el método de Hutton<sup>7</sup>, basado en la medición del agua tritiada obtenida tras la hidroxilación de la prolina marcada con H<sup>3</sup>, incor-

porada a una cadena polipeptídica.

Para medir la actividad colagenasa se empleó un equipo comercial "Collagenase assay system <sup>3</sup>H", que mide el porcentaje de digestión del tejido.

Análisis estadístico. Los resultados se expresaron como media ± desviación estándar (M ± DE). Para la comparación de las medias se empleó la prueba de la t de Student. Se realizaron, también, estudios de regresión lineal. Se consideraron significativos los valores de p < 0,05.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos se exponen en la tabla 1.

Se comprobó la existencia de una correlación entre la actividad PH-asa y la colagenasa pancreáticas en los individuos control (r=0,7; p=0,024), (fig. 1), pero no se comprobó correlación en el grupo de pacientes con PC.

## DISCUSION

En el páncreas normal se puede advertir, al observar una preparación histológica, la armónica distribución de las fibras de tejido conjuntivo, que forman la fina red de conductos, vasos y membranas basales, y las células del parénquima que se apoyan sobre este entramado. No obstante, en ciertas condiciones patológicas, determinadas noxas, como el alcohol, actúan sobre él y provocan el desarrollo de un proceso inflamatorio cuya consecuencia final es la aparición de diferentes grados de fibrosis.

La PH-asa es una enzima que interviene

**TABLA 1.** Resultados obtenidos en los grupos estudiados.

	Controles n=11	PC n=19	p
PH-asa (cpm/mg proteína)	405 ± 151	775 ± 258	<0,001
Colagenasa (% digestión/mg tejido)	18,0 ± 3,9	8,7 ± 3,5	<0,001

PC=Pancreatitis crónica. PH-asa=Prolilhidroxilasa.

en la fase intracelular de la síntesis de colágeno<sup>6</sup>. A nivel hepático se ha relacionado la actividad de esta enzima con este proceso<sup>8,9</sup>, habiéndose observado un paralelismo con el grado de fibrosis en los pacientes con hepatopatía alcohólica. A pesar de que algunos autores han comprobado en ratas que la administración prolongada de alcohol provoca un aumento del metabolismo del colágeno pancreático, medido por el incremento de la actividad PH-asa<sup>10</sup>, no existen publicaciones que hayan estudiado la actividad de esta enzima a nivel pancreático en el hombre. Por otro lado, en el momento actual, tampoco se conoce si el aumento de fibrosis en el páncreas humano es consecuencia únicamente del excesivo depósito de colágeno o si existe al mismo tiempo un fallo a nivel de los mecanismos de degradación del mismo.

En este estudio se ha comprobado que en la PC existe un incremento de la enzima PH-asa, lo que traduce la presencia de un aumento de la actividad fibrogenética del

tejido y por tanto de una mayor cantidad de fibra en la glándula pancreática. Al mismo tiempo se ha objetivado una disminución de la cantidad de colagenasa a nivel pancreático, lo que debe interpretarse como una incapacidad de este tejido para contrarrestar el exceso de producción de fibrosis. También se ha observado la existencia de una correlación entre las concentraciones históricas de ambas sustancias en el grupo control, y que esta relación desaparece en los pacientes afectados de PC. Se pierde así, la proporción constante que existe en condiciones normales entre la síntesis y la destrucción de la fibra colágena. De esta manera se puede concluir que en el desarrollo desmesurado de la fibrosis en la PC se ven implicados, además de un aumento de la actividad fibrogenética y una menor capacidad de degradación del colágeno, la pérdida del equilibrio que existe entre ambos mecanismos en situaciones fisiológicas.

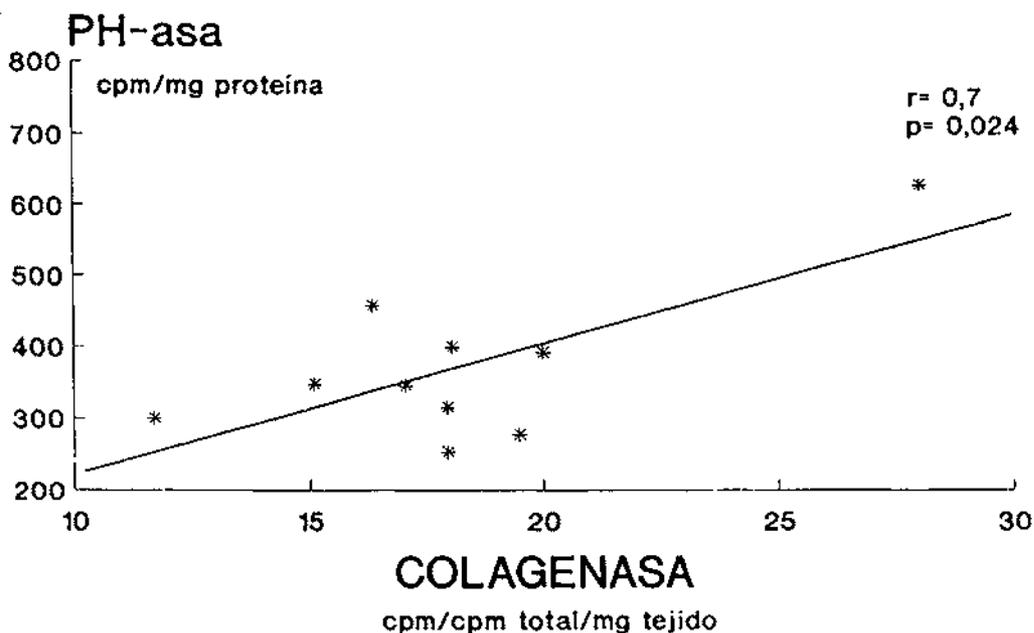


Fig. 1.— Correlación entre la actividad PH-asa y la colagenasa pancreáticas en los individuos control.

## BIBLIOGRAFIA

1. PÉREZ-TAMAYO R., MONTFORT I. Homeostasis of connective tissues. En: Thomas L., Uhr J. W., Grant L., eds. Injury, inflammation and immunity. Baltimore, Williams and Wilkins; 1964; 3-21.
2. MONFORT I., PÉREZ-TAMAYO R. The muscle/collagen ratio in normal and hypertrophic rat kidney: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962; 110: 731-737.
3. MORRIONE T., SEIFTER S. Alteration in the collagen content of the human uterus during pregnancy and postpartum involution. J. Exp. Med. 1962; 115: 357-364.
4. ROJKIND M., GIAMBRONE M. A., TAKAHASHI S. Collagen polymorphysm in normal and fibrotic liver. J. UOEH 1982; 4 (suppl.): 157.
5. PÉREZ-TAMAYO R. Pathology of collagen degradation. Am J. Pathol 1978; 92:509.
6. McGee J., PATRICK R. S., MARION C. R., LUTY C. M. Collagen proline hydroxylase activity and 35s sulphate uptake in human liver fibrosis. Gastroenterol JPN 1977; 12: 21-27.
7. HUTTON J. J., TRAPPEL A. L., UNDERFRIEND S. A rapid assay for collagen proline hydroxylase. Analyt Biochem 1966; 16: 384-394.
8. MANN S. W., FULLER G. C., RODIL J. V., VIDINS EI. Hepatic prolylhydroxylase and collagen synthesis in patients with alcoholic liver disease. Gut 1979; 20: 825-832.
9. TORRES-SALINAS M., JIMENEZ W, PARÉS A., et al. Actividad fibrogénica hepática en el alcoholismo crónico. Influencia de la lesión histológica. Gastroenterol y Hepatol 1985; 8: 431-436.
10. YAMADA M., MURAWAKI Y., HIRAGAMA Ch., Effects of ethanol feeding on collagen synthesizing and degrading enzymes in rat pancreas. Biochem Pharm. 1987; 36: 3.361-3.364.