



ORIGINAL

## Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático

A. Sojo Aguirre<sup>a,\*</sup>, N. Martínez Ezquerro<sup>f</sup>, C. Bousoño García<sup>b</sup>, M.D. García Novo<sup>c</sup>, S. Heredia González<sup>d</sup>, J. Manzanares López-Manzanares<sup>e</sup>, F. Baranda García<sup>g</sup> y C. Vázquez Cordero<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Gastroenterología y Nutrición Infantil, Unidad de Fibrosis Quística, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

<sup>b</sup> Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>c</sup> Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid, España

<sup>d</sup> Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>e</sup> Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>f</sup> Neumología Infantil, Unidad de Fibrosis Quística, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

<sup>g</sup> Neumología, Unidad de Fibrosis Quística, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

Recibido el 9 de febrero de 2011; aceptado el 2 de junio de 2011

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2011

### PALABRAS CLAVE

Pancreatitis;  
Fibrosis quística;  
Gen CFTR

### Resumen

**Introducción:** La pancreatitis es una rara complicación en la evolución de pacientes con fibrosis quística (FQ). Puede presentarse en forma de episodios agudos, aislados o repetidos, o evolucionar a cronicidad con progresiva destrucción de la glándula. El objetivo de este estudio fue describir las características de una cohorte de pacientes que habían padecido pancreatitis, conocer su frecuencia e intentar encontrar posibles factores de riesgo asociados.

**Metodología:** Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes controlados en unidades de FQ de cinco hospitales españoles que habían padecido pancreatitis. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos, y relativos al estado pancreático y el genotipo.

**Resultados:** De 520 pacientes, 17 presentaron pancreatitis. Una prevalencia del 3,3%, superior a la descrita en la literatura. Analizando el estado pancreático, se observó que 8 de ellos eran insuficientes pancreáticos (47,06%), hecho que contrasta, en parte, con lo referido clásicamente al considerar esta complicación más típica de pacientes con cierto grado de reserva pancreática. No se encontraron factores de riesgo ni asociaciones significativas con la genética, edad, sexo u otras características.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la prevalencia de pancreatitis es superior a la descrita en la literatura, no tratándose de una complicación exclusiva de suficientes pancreáticos. Se produce más frecuentemente durante la adolescencia o en el inicio de la edad adulta. La enfermedad pulmonar es leve en la mayoría. La genética es variable, sin poder establecerse una clara relación

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amaia.sojoaguirre@osakidetza.net (A. Sojo Aguirre).

**KEYWORDS**

Pancreatitis;  
Cystic fibrosis;  
CFTR Gene

genotipo-fenotipo. Se debe observar a largo plazo la evolución de esta patología intercurrente y diseñar estudios más amplios para obtener resultados más significativos.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Pancreatitis in cystic fibrosis: association with genotype and pancreatic status

**Abstract**

*Introduction:* Pancreatitis is an uncommon complication of cystic fibrosis (CF). Either single or recurrent acute episodes can occur and it occasionally may follow a protracted course with relentless destruction of the pancreas. Moreover mild mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) have been found in many cases of idiopathic chronic pancreatitis. We describe a group of patients with CF who had one or more episodes of pancreatitis. We have estimated its prevalence in a large population of patients with CF across Spain.

*Methods:* A retrospective descriptive study was conducted by collecting the demographic, clinical and laboratory data, pancreatic status and genotype of CF patients who attended the CF Units in 5 Spanish hospitals.

*Results:* The overall number of CF patients under follow-up in the five centres was 520, of which 17 cases with pancreatitis were identified. The prevalence of pancreatitis in this population was 3.3%, higher than previously reported. Noticeably eight of the 17 patients (47.06%) had pancreatic insufficiency. This appears to be, partly, in contrast with that classically found, as this complication is usually associated with patients with a certain level of pancreatic reserve. No associations with genotype, age, gender or other factors were found.

*Conclusions:* The prevalence of pancreatitis in our CF patients was higher than that found in other CF populations, and was not limited to patients with pancreatic sufficiency. It occurred mostly in teenagers and young adults often with mild pulmonary disease. The CF genotype was variable. The course of the patients should be carefully monitored, and further information on the long-term outcome of larger cohorts of patients is needed.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria monogénica letal más frecuente en la población de ascendencia europea, con prevalencia estimada de 1/2.000-1/4.000 recién nacidos vivos (RNV) y gran variabilidad interregional. Se produce por herencia autosómica recesiva de la mutación del gen cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) localizado en el cromosoma 7<sup>1,2</sup>. Las mutaciones denominadas graves (clases I-III y VI) suponen el 92% y generalmente se asocian a insuficiencia pancreática exocrina (IPE)<sup>3,4</sup>. Las mutaciones leves (clases IV-V) se manifiestan de diversas maneras y suelen cursar con suficiencia pancreática. En la actualidad, se han descrito más de 1.600 mutaciones<sup>5,6</sup>. Recientemente, se ha conocido la existencia de genes moduladores<sup>7-9</sup> que podrían influir en la expresión clínica de la enfermedad y colaborar, de esta manera, a su amplia variabilidad fenotípica<sup>10</sup>, así como influir en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes a largo plazo.

En el páncreas<sup>7,11</sup>, la disfunción CFTR produce secreciones viscosas deficitarias en agua y bicarbonato, que forman fácilmente tapones en los ductos intralobulares y conducen finalmente a la digestión retrógrada de la glándula, con desaparición de los acini, que se reemplazan por tejido fibroso rodeado de zonas quísticas. Progresivamente, la glándula se va atrofiando.

En los pacientes con FQ, pueden desarrollarse episodios agudos, aislados o repetidos de pancreatitis<sup>12-14</sup> o, incluso, ser estos la forma de presentación de la enfermedad, ya que, actualmente, debido a un mayor conocimiento estamos asistiendo a un incremento en el diagnóstico de las llamadas formas atípicas<sup>11</sup>. Éstas se caracterizan por la presencia de mutaciones leves, con escasa afectación de la función pulmonar, suficiencia pancreática y sintomatología en otros órganos, que es la que, finalmente, conduce al diagnóstico<sup>6,11,15-17</sup>. En este grupo, la media de edad, en general, es superior a la de la forma clásica de la enfermedad, de inicio en la infancia. También se ha documentado que en el trasfondo de muchas pancreatitis crónicas idiopáticas se encuentran mutaciones leves del gen CFTR<sup>6,18,19</sup>. Estos episodios se presentan en forma de dolor abdominal severo, acompañado de náuseas, vómitos y afectación del estado general junto con elevación de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas y alteración glandular en las pruebas de imagen<sup>20</sup>. Preferentemente, tienen lugar en la adolescencia o en el adulto joven, sin haberse encontrado una clara correlación fenotipo-genotipo<sup>21,22</sup>. En la literatura, se describe una prevalencia de pancreatitis en la FQ inferior al 2%<sup>12,13,23</sup>. También se ha señalado que este tipo de eventos ocurren con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con suficiencia pancreática, es decir, aquellos que conservan cierta reserva de síntesis enzimática, aunque más

recientemente se ha comunicado una serie con un número elevado de insuficientes pancreáticos<sup>23</sup>.

El objetivo de este estudio era conocer las características de un grupo de pacientes que habían padecido pancreatitis, durante su seguimiento en unidades de FQ de varios hospitales españoles, estimar su prevalencia, aclarar si el estado pancreático es o no un determinante para su padecimiento e intentar identificar factores de riesgo asociados, así como, descubrir la posible asociación de determinadas mutaciones del CFTR.

## Metodología

En este estudio participaron las unidades de FQ de 6 hospitales (Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Miguel Servet de Zaragoza, Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid, Hospital 12 de Octubre de Madrid y Hospital de Cruces de Barakaldo) que comprenden en su seguimiento a 520 pacientes.

Se elaboró una encuesta para los pacientes que hubieran padecido algún episodio de pancreatitis, en la que se recogían datos relativos a edad, sexo, edad al diagnóstico, forma de presentación de la enfermedad, estado clínico (función pulmonar, insuficiencia pancreática, estado nutricional, hepatopatía, etc.) y genotipo. En cuanto a los episodios de pancreatitis, se analizaron aspectos relacionados con la clínica, la edad de presentación del episodio, el número de episodios, los niveles enzimáticos en plasma alcanzados, los desencadenantes, los hallazgos ecográficos y los estudios complementarios, y la evolución del cuadro.

Todos los pacientes cumplen los criterios de diagnóstico recogidos en el documento de consenso de la Fundación para la Fibrosis Quística<sup>24</sup>. El análisis del estado pancreático se realizó por métodos indirectos mediante la cuantificación de grasa en heces tras su recogida durante 72 h y posterior análisis por el método de Van de Kamer o mediante la absorción en el infrarrojo cercano<sup>25</sup>, así como por la determinación de elastasa<sup>26</sup> fecal. Definen la IPE como pérdidas de grasa superiores a 3-4 g/día en niños y de 6-7 g/día en adultos y/o niveles de elastasa inferiores a 200 µg/g.

La función pulmonar se clasificó en leve, moderada o severa, según el porcentaje de FEV1 alcanzado en el momento del episodio (siendo, respectivamente, > 91%, 50-90%, y < 49%).

El diagnóstico de pancreatitis<sup>20</sup> se definió por una clínica consistente fundamentalmente en dolor abdominal, vómitos y alteración del estado general, asociada a elevación de enzimas pancreáticas en plasma y alteración glandular en las pruebas de imagen.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa SPSS v15.0 para Windows. La comparación de medias entre dos grupos independientes, no paramétrica, se realizó por la prueba U de Mann-Whitney. La comparación de variables cualitativas en función de diversos parámetros se llevó a cabo mediante la prueba de la chi al cuadrado de Pearson. Cuando la frecuencia estimada en alguno de los grupos era inferior a 5, fue utilizado la prueba exacta de Fisher. Los resultados se expresan como media y desviación estándar, habiéndose fijado el nivel de significación estadística en 0,05.

## Resultados

Entre los 520 pacientes, se recogieron un total de 17 casos de pancreatitis, lo cual revela una prevalencia estimada del 3,3%, superior a la descrita por los estudios previos de de Boeck<sup>13</sup> y Durno<sup>12</sup> (1,84% y 1,76%, respectivamente), las series más extensas publicadas, e incluso que la más reciente de Gooding<sup>23</sup> (1,6%).

### Datos epidemiológicos de la muestra

De los 17 pacientes, el 58,8% eran varones. La mediana de edad de presentación del primer episodio fue de 13,5 años, con un rango entre 3 y 26 años. Actualmente, la mediana de edad de la muestra es de 23 años y 11 meses.

### Estado clínico de la muestra

La mediana de edad al diagnóstico de FQ en el grupo fue de 39,5 meses. Trece de los pacientes (76,5%) presentaban enfermedad pulmonar leve o nula (tabla 1). En cuanto al estado pancreático, 8 pacientes (47,1%) eran insuficientes pancreáticos en el momento del episodio de pancreatitis y solamente uno en su curso evolutivo pasó de suficiente a insuficiente pancreático, hecho ocurrido al año del episodio.

En cuanto a otros aspectos clínicos, cabe mencionar que el 35,6% presentó alcalosis metabólica. En el 11,8% apareció intolerancia a hidratos de carbono. El 17,6% había presentado íleo meconial o síndrome de obstrucción de intestino distal, y en el 29,4% aparecía afectación hepática en diversos grados. El 17,6% presentaba pólipos nasales y/o sinusitis.

Nutricionalmente, el 82,3% presenta un percentil de peso superior al P10 y el 76,5% un percentil superior al 10 para la talla (valores calculados en relación con las tablas normalizadas para la población infantil de referencia<sup>27</sup>). Los índices nutricionales de la serie se reflejan en la tabla 2.

### Pancreatitis. Clínica, desencadenantes y evolución

La pancreatitis, en este grupo, viene definida por la clínica habitual de dolor abdominal transfixiante, con mayor o menor grado de postración, vómitos, elevación de las enzimas pancreáticas en suero y alteraciones radiológicas compatibles. La mediana de amilasa sérica alcanzada en el episodio fue de 934,5 U/l (rango intercuartílico [IQ] 570-1.573,5 U/l) y la de lipasa fue de 320 U/l (IQ 149,75-1.437,75 U/l). El tratamiento administrado fue el habitual para este tipo de cuadros<sup>20</sup>.

El dolor se presentó de forma característica en el 100% de pacientes. El 52,9% presentó vómitos y el 23,5% afectación importante del estado general. En 4 casos hubo pérdida de peso y el 23,5% presentó distensión abdominal/abdomen agudo. Sólo un paciente precisó ingresar en la unidad de cuidados intensivos y requirió la administración de nutrición parenteral.

El episodio de pancreatitis apareció de forma aguda en 13 de los 17 pacientes, lo cual supone el 76,5%, y de forma recurrente/crónica en los 4 restantes. El número de episodios padecidos es variable, con un rango de 1 a 6. El 52,9% ha

**Tabla 1** Descripción de los pacientes según características clínicas y genotipaje en relación con el número de episodios de pancreatitis

	Sexo	Edad 1. <sup>er</sup> episodio	Enf. pulm.	IPE	Genotipo	Pancreatitis
Paciente 1	Varón	96 meses	Leve	Sí	Δ F508/-	Aguda: 2 episodios
Paciente 2	Mujer	36 meses	No	No	L206W/S549R	Recurrente: 4 episodios
Paciente 3	Mujer	102 meses	Leve	No	Δ F508/3272-26A > G	Aguda
Paciente 4	Varón	252 meses	Leve	No	Δ F508/-	Aguda
Paciente 5	Mujer	147 meses	Moderada	Sí	Δ F508 Homo	Aguda
Paciente 6	Varón	146 meses	Leve	Sí	Δ F508 Homo	Aguda: 2 episodios
Paciente 7	Mujer	145 meses	Leve	Sí	Δ F508/-	Aguda
Paciente 8	Mujer	162 meses	Leve	No	Δ F508/-	Aguda
Paciente 9	Varón	180 meses	Severa	Sí	Δ F508 Homo	Recurrente: 6 episodios
Paciente 10	Varón	225 meses	Leve	Sí	G542X/2789 + 5G > A	Aguda: 2 episodios
Paciente 11	Varón	312 meses	Leve	No	Δ F508/-	Aguda: 2 episodios
Paciente 12	Varón	252 meses	Leve	Sí	R347P/-	Aguda
Paciente 13	Varón	252 meses	Moderada	No	Δ F508/R347H	Aguda
Paciente 14	Varón	144 meses	Severa	Sí	Δ F508/G85E	Aguda: 2 episodios
Paciente 15	Varón	312 meses	Leve	No	Δ F508/R334W	Recurrente: 4 episodios
Paciente 16	Mujer	192 meses	Leve	No	Δ F508/I148N	Aguda
Paciente 17	Mujer	46 meses	Leve	No	H609R/H609R	Aguda

padecido un solo episodio hasta el momento actual. Cinco pacientes han presentado 2 episodios.

En cuanto a desencadenantes, solo se han podido identificar en 4 de los casos, (23,5%). En 3 de ellos se debió al tratamiento esteroideo en el curso de una aspergilosis broncopulmonar alérgica y en el cuarto caso por transgresiones dietéticas asociadas a una mala adhesión al tratamiento enzimático. Referente a la evolución del cuadro, fue satisfactoria en general. En 3 casos hubo complicaciones locales que se resolvieron sin incidencias ni secuelas posteriores.

## Genética

El genotipo del grupo de estudio es muy variable, sin que puedan establecerse relaciones significativas entre la mutación y la presencia o no de pancreatitis, como tampoco para la recurrencia o no de los episodios. Como dato reseñable que se debe destacar, el 76,5% presenta al menos en uno de los alelos la mutación F508 del.

Analizados diversos parámetros respecto a la presencia de al menos un F508 del en uno de los alelos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney) únicamente para el FEV<sub>1</sub>, que resultó ser significativamente peor para los portadores de dicha mutación (p = 0,009). También se estudiaron datos demográficos respecto a la presencia de esta mutación, sin resultados significativos (tablas 3 y 4).

## Análisis comparativo de datos en función del estado pancreático (tablas 3 y 4)

Se compararon diferentes datos clínicos-analíticos, ya que se consideró este un elemento fundamental en el desarrollo de la pancreatitis en el contexto de la FQ.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias, en función de la suficiencia pancreática, para la edad al diagnóstico de la

enfermedad y del episodio de pancreatitis, tampoco para los niveles de enzimas pancreáticas séricas, ni para el índice de masa corporal o el número de episodios padecido (U de Mann-Whitney para muestras independientes no paramétrica).

Analizados los aspectos relativos a la clínica durante episodio de pancreatitis en función del estado pancreático (chi al cuadrado de Pearson), no encontramos diferencias significativas entre suficientes pancreáticos e insuficientes pancreáticos, salvo para el decaimiento, que era más intenso en el grupo de insuficientes pancreáticos (p = 0,029).

Se estudiaron también otros datos clínico-demográficos relevantes para la enfermedad, en función del mismo parámetro, sin obtener resultados significativos.

## Discusión

La FQ es la causa más importante de pancreatitis recurrente en la infancia<sup>21</sup>. En nuestra serie de 520 pacientes, encontramos una prevalencia de pancreatitis del 3,3%, superior a otras descritas<sup>12,13,23</sup> y además esta intercurencia no está presente únicamente en el grupo de suficientes pancreáticos como clásicamente se ha referido<sup>12,13,21</sup>. Es posible que los pacientes con IPE presenten una mínima función pancreática residual, que si bien no es suficiente para llevar a cabo su función digestiva de forma adecuada, sí que lo es, en cambio, para desencadenar los episodios de dolor agudo y elevación de enzimas séricas<sup>20</sup>.

Comparando nuestra serie con otras anteriores<sup>12,13</sup>, observamos que no difieren en cuanto a edad media de presentación de los episodios, niveles enzimáticos alcanzados ni en la distribución por sexos, siendo, en cambio, superior tanto la prevalencia como la presencia de IP en nuestra muestra y que también es levemente superior la presencia de al menos un alelo con la mutación F508 del. No obstante, recientemente en otra serie<sup>23</sup>, en la que la población es fundamentalmente adulta, se encuentra una proporción mayor

**Tabla 2** Índices nutricionales de la muestra

Paciente	Edad episodio	Sexo	tablePeso episodio (kg)	Z-score p	Percentil P	tableTalla episodio (cm)	Z-score T	Percentil T	IMC	Z-score IMC	Percentil	IN (%)	Peso estándar (%)	Talla/ edad (%)
1	8 años	H	19,8	-1,097	P10-25	120	-0,885	P10-25	14	-1,138	P10-25	81,28	86,08	95,10
2	3 años	M	38,6	-	-	141,6	-	-	18,8	-	-	-	-	-
3	8,5 años	M	32	0,459	P50-75	127	-0,336	P25-50	19,9	0,815	P75-85	113,31	118,51	98,08
4	21 años	H	72	0,323	P50-75	181	0,922	P75-90	21	-0,144	P25-50	101,50	-	103,96
5	12 años 3 meses	M	33	-1,023	P10-25	144	-0,596	P10-25	15,94	-0,957	P10-25	80,06	85,71	96,62
6	12 años 2 meses	H	30	-1,282	P10	144	-0,282	P25-50	14,49	-1,345	P3-10	73,75	77,92	98,47
7	12 años 1 mes	M	35	-0,81	P10-25	144	-0,596	P25	16,9	-0,641	P25	84,96	90,90	96,62
8	13,5 años	M	48	-0,021	P50	153	-0,384	P25-50	20,51	0,137	P50-75	101,62	106,66	97,94
9	15 años	H	50	-0,671	P25	156	-1,489	P3-10	20,57	-0,067	P25-50	93,84	102,04	92,74
10	18a 9m	H	72,5	0,365	P50-75	165	-1,216	P10	32,2	2,842	> P97	112,27	131,81	94,77
11	26 años	H	87	1,595	P90-97	161	-1,751	P3	33,4	3,162	> P97	138,20	167,30	92,47
12	21 años	H	74,4	0,526	P50-75	180	0,788	P75-90	23,2	0,389	P50-75	105,71	-	103,38
13	21 años	H	69,9	0,145	P50-75	168	-0,815	P25	25	0,922	P75-85	106,41	122,63	96,49
14	12 años	H	55,5	1,535	P90-97	159	1,618	P90-97	22,2	1,011	P75-85	123,75	108,82	108,73
15	26 años	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	16 años	M	48,3	-0,688	P25	155 cm	-0,726	P25	20,12	-0,468	P25-50	90,14	103,87	96,47
17	3 años 10 meses	M	10,4	-1,425	P3-10	80 cm	-4,057	<P3	16,25	0,119	P50	85,52	94,54	81,85

**Tabla 3** Clasificación y características según la función pancreática residual

Suficientes pancreáticos (n=9)	Insuficientes pancreáticos (n=8)
Varones (55,5%)	Varones (75%)
Edad media 12,3 ± 7,24 años	Edad media 13,8 ± 4,2 años
Enf. pulmonar ausente o leve: 88,8%	Enf. pulmonar leve: 62,5%
Genotipo:	Genotipo:
Δ F508 del homo: 3	Δ F508 del homo: 3
Δ F508 del/R347H: 1	Δ F508 del/-: 2
Δ F508 del/3272-26A > G: 1	Δ F508 del/G85E: 1
Δ F508 del/R334W: 1	G542X/2789 + 5G > A: 1
Δ F508 del/I148N: 1	R347P/-: 1
L206W/S549R: 1	
H609R/H609R: 1	

de pacientes con IPE y aparece la mutación R117H en varios casos (tabla 5). La limitación principal que ofrece nuestro estudio con respecto a los anteriores es, quizás, el tamaño muestral, y creemos, por tanto, que sería necesario llevar a cabo estudios más amplios para confirmar estos resultados. Por otro lado, la pancreatitis en la FQ es una patología sujeta a subestimación, ya que los dolores abdominales son relativamente frecuentes, por otros motivos, en estos pacientes. Por ello, en ocasiones, pueden no ser estudiados de forma adecuada y quedar sin ser diagnosticados.

La FQ ya no es la enfermedad clásica que se diagnosticaba en la infancia; cada vez más, se observa la heterogeneidad de síntomas que comprende y la presencia de formas leves que están conduciendo a diagnósticos en la edad adulta que suelen debutar como enfermedad de un solo órgano o multisistémica leve<sup>11,28-30</sup>. La suficiencia pancreática es más común y la afectación pulmonar suele ser leve<sup>32</sup>.

La pancreatitis puede ser una de las formas de presentación de la FQ. En el estudio de pacientes con pancreatitis crónica idiopática, se han encontrado mutaciones del gen CFTR con una frecuencia superior a la de la población general<sup>17,33-35</sup>, suponiendo, por tanto, un factor de riesgo para el desarrollo de la misma. Además, su presencia implica mayor riesgo de progresión hacia cronicidad<sup>15,16,31,36-39</sup> y mayor severidad en los estudios endoscópicos<sup>31,40</sup>. También se estudia la presencia de mutaciones en otros genes, como son el SPINK1 (codifica para la serinproteasa inhibidora que regula la actividad tripsina) y el PRSS1 (codifica para el tripsinógeno catiónico), que están implicados en la aparición de pancreatitis aguda idiopática recurrente, crónica y familiar<sup>7,19,31,36,40</sup>. Se ha postulado en algunos estudios la posibilidad de que existan interacciones gen-gen que incrementen el riesgo de padecer pancreatitis, pero este hecho aún está por esclarecer ya que hay más factores implicados.

Son dos los mecanismos por los que la disfunción del CFTR conduce a episodios de pancreatitis; por un lado, unas secreciones viscosas por déficit de agua y bicarbonato y, por otro, el fenómeno inflamatorio que la enfermedad lleva asociado. En ocasiones, la disfunción CFTR de forma aislada no es suficiente para ser la causante de los episodios de pancreatitis, pero sí cuando se asocia a la presencia de defectos en ciertos genes moduladores y

**Tabla 4** Contraste de diversos datos independientes no paramétricos respecto a la insuficiencia pancreática<sup>a</sup>

	SP	IP	U de Mann-Whitney	p <sup>*</sup>
Edad diagnóstico FQ (meses)	171,13 ± 192,876	57,25 ± 78,738	21,5	0,279
Edad episodio pancreatitis (meses)	185,11 ± 106,198	166,88 ± 50,218	29	0,541
N.º episodios pancreatitis	1,78 ± 1,302	2,13 ± 1,642	28	0,481
Lipasa sérica (U/l)	3.428,6 ± 5671,856	498,33 ± 504,497	7	0,177
Amilasa sérica (U/l)	1.426 ± 945,134	781,50 ± 650,309	9	0,18
FEV <sub>1</sub> (%)	87,14 ± 18,65	75,50 ± 27,964	25	0,779
IMC	21,8725 ± 5,25489	19,9375 ± 6,05531	25	0,505

(Datos expresados como media ± desviación típica.

IP: insuficiente pancreático; SP: suficiente pancreático.

\* Nivel de significación estadística p < 0,05.

**Tabla 5** Tabla comparativa de series publicadas

	Muestra	Durno <sup>12</sup>	De Boeck <sup>13,a</sup>	Gooding <sup>23</sup>
Población total pacientes	520	1.075	3.306 (10.071)	1.154
Casos pancreatitis	17	19	61 (125)	16
Prevalencia pancreatitis	3,30%	1,76%	1,84% (1,24%)	1,6%
Género (hombre/mujer)	10/7	12/7	32/29	9/7
Suficiente pancreático (% total)	9 (52,94)	19 (100)	34 (55,7)	7 (43,75)
Insuficiente pancreático (% total)	8 (47,06)	0 (0)	15 (24,6)	9 (56,25)
SP ⇒ IP (% total)	1 (5,88)	-	8 (13,1)	5 (31,25)
Edad episodio pancreatitis (años) <sup>b</sup>	14,71 ± 6,89	22,7 ± 10,3	19,9 ± 1,8	28,8
Niveles amilasa (U/l) <sup>c</sup>	934,5 (570-1573,5)	-	746 (319-1.630)	-
Niveles lipasa (U/l) <sup>c</sup>	320 (149,75 - 1437,75)	-	577 (229-1.650)	-
Presencia al menos un alelo ΔF508	13 (76,5%)	13 (68,42%)	36 (59,01%)	14 (87,5%) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Entre paréntesis y en cursiva, aparece duplicación de datos haciendo referencia a la cohorte total a estudio con la prevalencia estimada de pancreatitis, el resto de los datos corresponden a la subcohorte analizada en el estudio en profundidad. Respecto al estado pancreático, hay 4 pacientes que no fueron clasificados, por lo que su aportación estadística comparativa se pierde.

<sup>b</sup> Expresada como media ± desviación estándar.

<sup>c</sup> Expresados como mediana y rango intercuartílico. En las series de Durno y Gooding, se realiza la apreciación de que los niveles de amilasa están elevados entre 3 y 100 veces el límite superior del rango de normalidad de referencia para su laboratorio (20-140 U/l), sin concretarse datos numéricos.

<sup>d</sup> En esta serie, 5 pacientes presentan la mutación R117H al menos en uno de sus alelos.

a factores extrínsecos ambientales-constitucionales (alcohol, anomalías anatómicas como el páncreas *divisum*<sup>26,38,41</sup>, deshidratación, diuréticos<sup>42,43</sup>, etc.). La alteración que principalmente conduce al desarrollo de pancreatitis es la modificación de la conductancia del bicarbonato CFTR guiada. Por ello, se ha sugerido que podrían existir mutaciones del gen que actuasen de forma preferente sobre esta vía, con la implicación clínica que ello supone<sup>31,40</sup>. También se han descrito, en grupos poblacionales específicos, mutaciones de riesgo para el desarrollo de pancreatitis en el contexto de la enfermedad<sup>44</sup>, hecho ocurrido en un solo paciente de nuestra serie, si bien no se ha conseguido establecer de forma clara la relación genotipo-fenotipo hasta el momento actual.

La FQ es una enfermedad en la que se ha conseguido una gran mejoría de la supervivencia<sup>45</sup> a causa de un mejor conocimiento del gen responsable<sup>1,2</sup> y a los avances llevados a cabo en el campo de la terapéutica. Una de las vías de investigación más importantes la constituyen los llamados genes moduladores, cuyo papel es clave en la patogénesis de la enfermedad junto con otros factores ambientales implicados<sup>8,9</sup>. Por la mejora de su conocimiento y la manera

de incidir terapéuticamente sobre ellos, se podrían mejorar el pronóstico y la evolución a largo plazo de estos enfermos.

En conclusión, en nuestra serie de 520 pacientes, 17 presentaron pancreatitis, con una prevalencia del 3,3%, superior a la descrita. También observamos que no es una complicación exclusiva de pacientes con suficiencia pancreática. La genética es muy variable, sin poder establecerse una clara relación genotipo-fenotipo. Es necesario diseñar estudios más amplios y con un seguimiento a largo plazo para obtener resultados significativos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-S, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066-73.

2. Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073-80.
3. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut*. 2003;52:1159-64.
4. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130:1441-7.
5. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67:117-33.
6. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic fibrosis mutation Database. Disponible en: [www.genet.sickkids.on.ca/cftr](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr).
7. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut*. 2003;52 Suppl II:i31-41.
8. Accurso FJ, Sontag MK. Gene modifiers in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2008;118:839-41.
9. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:559-66.
10. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): Comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:1-12.
11. Boyle MP. Nonclassic Cystic Fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:498-503.
12. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with Cystic Fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002;123:1857-64.
13. DeBoeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005;115:e463-9.
14. Krysa J, Luce P, Steger A. The relationship between cystic fibrosis and pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2005;5:101.
15. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:645-52.
16. Cohn J, Friedman K, Noone P, Knowles M, Silverman L, Jowell P. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:653-8.
17. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007;56:1153-63.
18. Keiles SMS, Kammesheidt A. Identification of CFTR PRSS1 and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas*. 2006;33:221-7.
19. Sobczyńska-Tomaszewska A, Bak D, Oralewska B, Oracz G, Norek A, Czarska K, et al. Analysis of CFTR, SPINK1 PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis. *JPGN*. 2006;43:299-306.
20. Nydegger A, Couper RTL, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:499-509.
21. Augarten A, Tov AB, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J, et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:164-8.
22. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:157-60.
23. Gooding I, Bradley E, Pulenston J, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Symptomatic pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1519-23.
24. Rosenstein RTL, Cutting GR for the Consensus Committee. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
25. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Stern M, Sinaasappel M, Dodge JA. Indirect pancreatic function test in children. *JPGN*. 2005;40:107-14.
26. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, et al. Use of fecal elastasa-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145:322-6.
27. Sobradillo B, Aguirre A, Uresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. (Growth charts and tables). Bilbao: Fundación Faustino Orbeagoiz Eizaguirre; 2004, 1-36.
28. Conklin L, Zeitlin PL, Cuffari C. Cystic fibrosis presenting as recurrent pancreatitis in a young child with a normal sweat test and pancreas *divisum*: a case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:176.
29. DeBoeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
30. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, Mayerle J, Dwomiczak B, Horst J, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut*. 2005;54:1456-60.
31. Alazmi WM, Fogel EL, Schmidt S, Watkins JL, McHenry L, Sherman S, et al. ERCP findings in idiopathic pancreatitis: patients who are cystic fibrosis gene positive and negative. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:234-9.
32. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, Massie J, McKay K, Gruca M, et al. Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child*. 2007;92:842-6.
33. Segal I, Yaakov Y, Adler SN, Blau H, Broide E, Santo M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ion channel function in recurrent acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:810-4.
34. Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, Ahmed N, Dupuis A, Martin S, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet*. 2005;118:372-81.
35. Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J, Yan J, Jiang Z, Greenhalf W, et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. *Human Mutation*. 2005;26:303-7.
36. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology*. 2001;121:1310-9.
37. Frulloni L, Castellani C, Bovo P, Vaona B, Calore B, Liani C, et al. Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig Liver Dis*. 2003;35:179-85.
38. Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S, Fogel E, Lehman GA. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1358-63.
39. Conway SP, Peckham DG, Chu CE, Ellis LA, Ahmed M, Taylor GR. Cystic fibrosis presenting as acute pancreatitis and obstructive azoospermia in a young adult male with a novel mutation in the CFTR gene. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:491-5.
40. Morinville V, Slivka A. Cystic fibrosis transmembrane regulator mutations and pancreatic disease: closing the gap between genotype and phenotype. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:240-2.
41. Geltrud A, Sheth S, Banerjee S, Weed D, Shea J, Chuttani R, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas *divisum* and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1557-62.

42. Obideen K, Wehbi M, Hoteit M, Cai Q. Nocturnal hydration –An effective modality to reduce recurrent abdominal pain and recurrent pancreatitis in patients with adult-onset cystic fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1744–8.
43. Munck A. Heat wave and acute pancreatitis: very unusual cystic fibrosis presentation. *Pediatrics.* 2004;113:1846.
44. Maisonneuve P, Campbell P, Durie P, Lowenfels AB. Pancreatitis in hispanic patients with cystic fibrosis carrying the R334W mutation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:504–9.
45. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology.* 2007;7:447–50.