Descargado el: 11-11-2026 ISSN 2221-2434

Artículos de revisión

Consideraciones etiopatogénicas del alcohol en la pancreatitis

Etiopathogenic Considerations of Alcohol in Pancreatitis

Leonardo Javier Pérez Ponce[1] Roberto Carlos Barletta Farías[1] Gabriela Castro Vega[1] Jorge Bárbaro Barletta Farías[1] Milagros Lisset León Regal[1] Lázaro Array Brito[2]

[1] Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100
[2] Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

Cómo citar este artículo:
Pérez-Ponce L, Barletta-Farías R, Castro-Vega G, Barletta-Farías J, León-Regal M, Array-Brito L. Consideraciones etiopatogénicas del alcohol en la pancreatitis. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2017 [citado 2026 Nov 11]; 7(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/467

Resumen

Existe una estrecha relación entre la ingestión de bebidas alcohólicas y sus efectos deletéreos en el páncreas. Si se consumen entre 80 y 100 gramos diarios de alcohol aproximadamente entre tres y cinco años se puede lesionar el páncreas, e incluso, inflamarlo. El presente trabajo tuvo como objetivo explicar los mecanismos de acción del alcohol en el páncreas, así como describir la fisiopatología de la pancreatitis aguda y crónica. Para ello se consultaron un total de 24 fuentes bibliográficas, entre ellas artículos de revistas, libros y otras, accedidas a través de los principales gestores de información. El páncreas puede degradar el alcohol tanto por vía oxidativa como no oxidativa, causando aumento de los radicales libres, edema pancreático, activación de la tripsina intracelular, y la inducción de factores de transcripción proinflamatorios, que estimulan a las células estrelladas, conduciendo a una respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica.

Palabras clave: pancreatitis alcohólica, pancreatitis crónica

Abstract

There is a close relation between alcohol intake and pancreas deleterious effects. Between 80 and 100 grams alcohol daily for more than three or 5 years may damage the pancreas and inflame it. This work was aimed at explaining the alcohol action mechanisms in the pancreas, so as describing the physiopathology of acute and chronic pancreatitis. For that, a total of 24 bibliographic sources were consulted, among them journal articles, books and others, accessed through the main information managers. It was concluded that the pancreas may brake down alcohol either via oxidative or non oxidative way, causing an increase of free radicals, pancreatic edema, intracellular trypsin activation, and the induction of proinflammatory transcription factors, which stimulate the stellate cells leading to a systemic inflammatory response and organic insufficiency.

Key words: pancreatitis alcoholic, pancreatitis chronic

Recibido: 2016-08-11 12:40:12
Aprobado: 2017-01-26 10:05:49

Correspondencia: Leonardo Javier Pérez Ponce. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. metdecanato@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El páncreas es una de las glándulas de mayor tamaño en el organismo, localizada retroperitonealmente en la cavidad abdominal.[1] Este órgano posee una compleja función tanto exocrina, con la secreción de enzimas que participan en la digestión, como endocrina con la secreción de hormonas que regulan el uso que el organismo hace de la glucosa.[2]

Se denomina pancreatitis a la inflamación del páncreas,[1] en la cual las enzimas de dicho órgano se activan masivamente, y provocan la autodigestión del propio tejido pancreático.[3] Dicha patología puede clasificarse en aguda y crónica, siendo la primera una inflamación aguda primaria del páncreas de carácter no bacteriano, y que puede resultar en una curación sin secuelas, o en lesiones irreversibles,[4] mientras que en la pancreatitis crónica el tejido glandular es sustituido progresivamente por matriz extracelular y fibrosis, con pérdida progresiva de las funciones endocrina y exocrina de la glándula.[5] Los síntomas principales son un dolor agudo del abdomen que puede durar horas, semanas o meses, y que va acompañado en la mayoría de los casos de fiebre, vómitos, náuseas y malestar general.[6]

La **pancreatitis** puede estar provocada por diferentes **causas.** En más de 80 % de los casos las causas están dadas por piedras biliares inadvertidas o abuso del alcohol; en los hombres, el alcohol es el **origen más frecuente de pancreatitis**; en las mujeres, la inflamación de la glándula pancreática la causan frecuentemente cálculos biliares.[7]

En 1878 N. Friedreich confirmó el papel del alcohol en la pancreatitis, fue quien propuso el término páncreas del alcohólico.[2] No fue hasta en 1917 en que el alcohol fue establecido como un importante factor patogénico, el cual es el responsable del 85 % de las pancreatitis crónicas. En la actualidad continúa la discusión, de si se puede considerar el consumo de esta sustancia, como potencial causa de pancreatitis aguda, o solo de crónica.[8,9]

En Estados Unidos se estima que hay unos 250000 casos anuales de pancreatitis aguda, en Europa unos 70000 y en España unos 15000.[10] El consumo de bebidas alcohólicas ocupa el segundo lugar en la frecuencia de dicho padecimiento (ya que el primer lugar lo constituyen las litiasis biliares), y explica del 15 al 30 % de los casos en Estados Unidos.[11] En el Reino Unido y Asia, las 2/3 partes de los casos son provocados por la ingestión de alcohol, mientras que en Latinoamérica predomina la etiología biliar.[4]

La pancreatitis aguda alcohólica es frecuente en Estados Unidos, África del Sur, algunas zonas de Brasil, y es rara en el sur de Francia, donde se observa la pancreatitis crónica con una mayor incidencia. En Estados Unidos y Europa Occidental alcanza el 35 %. En el norte de Europa y Escocia predomina la de causa etílica. En una revisión realizada por el cirujano cubano Piriz Momblant en 750 pacientes, la pancreatitis alcohólica osciló entre el 19 % y el 33,3 % y en su estudio encontró el 43,8 %.[2] La mortalidad global es del 5-10 %, elevándose al 25-30 % en las formas graves.[5]

La pancreatitis alcohólica crónica se presenta con una incidencia de cuatro pacientes por cada cien mil habitantes, en Brasil, México y Sudáfrica, pero también actualmente se lo considera como causa principal en Australia y Corea del Sur.[12] En Japón se informan 45,4 enfermos por cada cien mil habitantes, cifra más alta que en los países occidentales.[2]

En una serie estudiada en el Hospital Universitario General Calixto García de La Habana, se encontró una frecuencia anual baja, representando el 0,03 % de los ingresos al hospital y el 0,18 % de los ingresos en las salas de cirugía general.[4] En el año 2014, en Cuba, hubo un total de 209 defunciones causadas por enfermedades del páncreas, con una tasa cruda de mortalidad de 1,9 por cada 100000 habitantes.[13]

La enfermedad se manifiesta entre los diez a veinte años del consumo de alcohol. La máxima incidencia se sitúa entre los 35-50 años de edad, etapa en que se es joven, hay mayor actividad laboral, socio-cultural y sexual, aunque puede surgir a cualquier edad con un predominio del sexo masculino sobre el femenino de tres a uno, debido a que este ingiere con mayor periodicidad, tiene mayor tolerancia y mayor consumo que la mujer.[4] Un 5 % de los alcohólicos presentan pancreatitis.[10]

El constante aumento de la incidencia de enfermedades del páncreas de origen alcohólico a nivel mundial, constituye una preocupación para toda la comunidad científica, ya que no se sabe a ciencia cierta cómo el alcohol produce el daño en los tejidos pancreáticos, hasta la

actualidad solo existen teorías de dicha acción, por lo difícil que se hace el estudio del páncreas debido a su localización en el cuerpo humano. En los últimos años la producción intelectual al respecto ha sido copiosa, pero existe la necesidad de disponer de un artículo que partiendo del análisis profundo, sea capaz de integrar y sistematizar los últimos descubrimientos sobre esta materia que repercute cada año en el cuadro de salud mundial y nacional. Atendiendo a ello responderemos las siguientes interrogantes científicas: ¿cómo los metabolitos derivados del alcohol afectan a los acinos pancreáticos?, ¿cómo se comportan estos factores causantes tanto en la pancreatitis aguda como en la pancreatitis crónica? El presente trabajo pretende responderlas teniendo en cuenta los conocimientos más recientes sobre el tema, por lo que contempla como objetivos, explicar la influencia del alcohol en la pérdida de las funciones del páncreas, así como, describir la fisiopatología de la pancreatitis aguda y crónica; de manera que quede a disposición del estudiante de las Ciencias Médicas, y de todo profesional interesado, contribuyendo a la vinculación básico-clínica del estudiante de medicina y a la formación integral del futuro egresado, para lo cual fue consultada la literatura nacional e internacional más actualizada, relacionada con esta temática.

DESARROLLO

Características anatomofuncionales del páncreas

El páncreas es un órgano sólido e impar. Es alargado de derecha a izquierda, aplanado de delante hacia atrás, poco móvil, y situado profundamente en la cavidad abdominal, por delante de la columna vertebral, entre la primera y la segunda vértebra lumbar. Se extiende de manera transversal, desde la concavidad de la segunda porción del duodeno hasta el bazo, que lo limitan. Mide entre quince y veinte centímetros de largo, unos tres de ancho, y entre uno y uno y medio de grosor; su peso oscila entre los 75 y 125 gramos. Por delante tiene el estómago, y por detrás, la aorta, la vena cava inferior, los vasos renales derecho e izquierdo, los vasos mesentéricos superiores, la porta, los vasos esplénicos, el plexo celíaco, el conducto torácico y los pilares del diafragma.[2]

El páncreas se divide en cinco partes: la cabeza, el proceso uncinado o gancho, el cuello o istmo, el cuerpo y la cola. Posee dos conductos: el principal o de Wirsung, y el accesorio o de Santorini.[2]

La profunda localización del páncreas en la cavidad abdominal, retroperitonealmente, determina que el estudio de dicha glándula se dificulte debido a su complicada accesibilidad. La función endocrina del páncreas reside en que su secreción es hormonal y se vierte en la circulación sanguínea produciendo tres hormonas: insulina, glucagón y somatostatina que regulan el metabolismo de la glucosa en el organismo.[1]

El páncreas exocrino produce una gran variedad y cantidad de enzimas, entre ellas un grupo muy importante, las enzimas proteolíticas (tripsina, quimotripsina). Estas enzimas potentes digieren las proteínas de la comida, pero también son capaces de digerir cualquier componente proteico del propio organismo, y del páncreas mismo. Una vez activas y en el espacio intersticial, desencadenan una autodigestión del tejido pancreático, por otra parte, activan las otras proenzimas inactivas, generando una reacción en cadena, progresiva.[9]

Sin embargo, en condiciones fisiológicas este fenómeno no ocurre, dado que el páncreas dispone de múltiples sistemas de autoprotección:[9,14]

1. Las enzimas proteolíticas se producen, almacenan y secretan en forma de proenzimas inactivas (tripsinógeno, quimotripsinógeno).
2. Estas proenzimas se almacenan en los cimógenos, separadas de las enzimas lisosomales que podrían activarlas y también separarlas del citoplasma, el cual podría ser el sustrato de las enzimas proteolíticas activas.
3. Se produce y se almacena en los cimógenos, juntos con las proenzimas proteolíticas antitripsina, que son capaces de neutralizar la tripsina activa.
4. Las células acinares producen inhibidores de tripsina como la serina proteasa inhibidor Kazal tipo 1 (SPINK1), que se une e inactiva cerca del 20 % de la actividad de tripsina.
5. Las enzimas se transportan a través del polo apical de la célula acinar hacia el lumen de pequeños conductillos, luego

hacia los conductos mayores.
6. El gradiente de presión favorece el flujo de jugo pancreático hacia el duodeno.
7. El epitelio de los conductos representa una barrera, ni las enzimas activas la atraviesan hacia el parénquima.
8. La enzima que activa los cimógenos se encuentra fuera del páncreas (enteroquinasa duodenal)
9. Las bajas concentraciones de calcio ionizado intracelular.

El páncreas puede degradar el alcohol tanto por metabolismo oxidativo como por metabolismo no oxidativo, sintetizando acetaldehído y ácidos grasos, ésteres de alcohol por cada vía, respectivamente. Estos ácidos grasos causan edema pancreático, activación de tripsina intracelular, y la inducción de factores de transcripción proinflamatorios, que son los que conducen a una respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica.[15]

El riesgo de pancreatitis aguda alcohólica se eleva con la cantidad ingerida de alcohol, no con la frecuencia de su consumo. Solo un 15 % de las personas con alcoholismo crónico padecerán pancreatitis aguda.[15]

Metabolismo del alcohol

Se conoce como alcohol al compuesto químico etanol, también nombrado alcohol etílico y bebida alcohólica. Se trata de un líquido incoloro, volátil, de olor peculiar, soluble en el agua en proporción variable y menos densa que ella, inflamable a 13^{0}C, y su punto de ebullición es a los 78,4^{0}C. El alcohol etílico es una droga psicoactiva. Las membranas celulares son permeables al alcohol, una vez que este se halla en la circulación sanguínea puede encontrarse en casi todos los tejidos del cuerpo humano.[2]

El alcohol se absorbe en el estómago y en el intestino delgado, no se puede almacenar en el organismo y más del 90 % se metaboliza por oxidación en el hígado.[2]

El primer producto de degradación es el acetaldehído, que se sintetiza por tres rutas enzimáticas: la alcohol deshidrogenasa (responsable del 80 % del metabolismo), el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), y la catalasa.[2]

La acetaldehído se transforma en acetato, y este a su vez en dióxido de carbono y agua, por la aldehído deshidrogenasa mitocondrial. El consumo crónico de alcohol estimula la formación de acetato. Este proceso genera hidrógeno, que convierte el dinucleótido en nicotinamida y adenina (NDA) en su forma reducida (NADH), aumentando el potencial redox del hígado.[2]

El alcohol es eliminado del cuerpo a una velocidad de 0,1 o 0,15 g/h, y una persona saludable no puede metabolizar más de 160-180 gramos por día.[2]

Mecanismo de acción del alcohol en la pancreatitis aguda

Existe una estrecha relación entre la ingestión de bebidas alcohólicas y sus efectos deletéreos en el páncreas. Si se consumen entre 80 y 100 gramos diarios de alcohol aproximadamente entre tres y cinco años se puede lesionar el páncreas, e incluso, inflamarlo. El mecanismo de acción del alcohol en el páncreas todavía no está bien esclarecido.[12]

Existen diferentes hipótesis sobre cómo el uso excesivo de alcohol produce la **pancreatitis aguda**:

1. El alcohol aumenta las secreciones gástricas y produce inflamación del duodeno, con obstrucción parcial o total del orificio común de salida, localizado en el duodeno, de las secreciones biliares y pancreáticas hacia este.[2]
2. El incremento en la acidez gástrica de forma secundaria mediante la acción de la secretina causa un aumento en la secreción pancreática;[16] y por acción directa provoca un aumento de presión en el conducto pancreático por espasmo o edema del esfínter de Oddi e incluso por la obstrucción debida a precipitados proteicos.[9] Estos mecanismos causan la rotura de los pequeños conductos pancreáticos y la salida de enzimas activadas al tejido glandular.[12] Esto llevó a proponer la teoría de la obstrucción-hipersecreción en la génesis de la pancreatitis.[17]
3. El etanol o sus metabolitos,

fundamentalmente el acetaldehído, actúan por acción tóxica directa sobre las células pancreáticas.[12]

4. Las alteraciones de los lípidos secundarias al alcoholismo dan lugar a altas concentraciones en el páncreas de ácidos grasos libres que lesionan las células por acción tóxica directa.[12] Varias teorías se han propuesto explicar los mecanismos mediante los cuales los triglicéridos séricos predisponen la aparición de la pancreatitis: la lipoproteinlipasa, presente en altas concentraciones en los capilares linfáticos pancreáticos, puede producir una rápida hidrólisis de los triglicéridos. Esto conduciría a altas concentraciones de ácidos grasos libres, que se precipitarían en forma de microtrombos en los capilares pancreáticos, ocasionando isquemia o ejerciendo efecto tóxico directo sobre las células acinares.[17]
5. La ingestión prolongada de alcohol, origina una alteración de la secreción pancreática en su calidad, por un incremento en la producción de proteínas con tendencia a la formación de trombos proteicos en el sistema ductal. Estos trombos se calcifican dando origen a minicálculos en los ductos secundarios y terciarios que van a lesionar su epitelio y el de los acinos, proceso que cursa en forma asintomática, hasta que se presenta el primer episodio de pancreatitis aguda, de manera tal que a pesar de ser este clínicamente agudo, la entidad es histológicamente crónica.[17]

La acción tóxica del alcohol a nivel pancreático se daría en tres niveles:

1. Motricidad.

- Aumenta el tono del esfínter de Oddi, altera la motilidad gastroduodenal favorece el reflujo duodeno pancreático.[8]

2. Metabolismo celular pancreático.

- A nivel del metabolismo celular sus metabolitos producirían citotoxicidad a nivel estructural, fundamentalmente alteración de los microtúbulos intracitoplasmáticos. Producción de radicales libres, lo que provoca disminución de la síntesis de fosfolípidos determinando una fragilidad de la membrana.[8] Estudios recientes con de ratas de laboratorio demostraron que se producirían fenómenos de fusión entre los gránulos de cimógeno y los lisosomas lo que activaría de forma precoz e intracelular al tripsinógeno. Así como también se ha demostrado que el alcohol a nivel de la microcirculación pancreática disminuye sensiblemente el flujo sanguíneo favoreciendo la anoxia tisular.[18]

3. Secreción.

- Son la traducción de la hiperestimulación de la célula acinar por el alcohol mediante el intermedio del aumento del tono colinérgico y/o de un aumento de la sensibilidad del páncreas al estímulo hormonal. Se produciría un aumento de la concentración de proteínas en el jugo pancreático fundamentalmente el tripsinógeno, así como un aumento del rango tripsina/inhibidores de la tripsina, así como de la concentración de ciertas enzimas lisosomales (catepsina B la cual activa al tripsinógeno). Alteraciones de la permeabilidad del epitelio canalicular dejando pasar macromoléculas mediante retrodifusión de enzimas activadas al intersticio.[8]

Fisiopatología de la pancreatitis aguda

El síndrome de pancreatitis aguda representa una serie de acontecimientos patológicos, caracterizado por la inflamación aguda primaria del páncreas de carácter no bacteriano, que por lo general asienta sobre una glándula anteriormente sana y que puede resultar en una curación sin secuelas, o (según el grado de destrucción que ha sufrido el páncreas) en lesiones irreversibles, tanto morfológicas como funcionales; causada por una actividad no regulada de la tripsina dentro de la célula acinar pancreática o el conducto pancreático; tras una falla en los mecanismos protectores, que lleva a la activación de los cimógenos y liberación de mediadores proinflamatorios (interleuquinas) y proapoptóticos que resultan en la autodigestión e inflamación del páncreas por las enzimas que

secreta el propio órgano.[4] Se caracteriza por dolor abdominal, aumento de enzimas pancreáticas en la sangre y la orina. La pancreatitis se clasifica en: leve, moderada y severa según la revisión en 2013 de los criterios de Atlanta.[12]

Eventos en la célula acinar

Las células acinares pancreáticas forman aproximadamente el 95 % de la masa exocrina. En respuesta a injuria inicial, la célula acinar desencadena tres respuestas patológicas claves:

- Activación del cimógeno intracelular.
- Inhibición de la secreción pancreática.
- Generación y liberación de mediadores proinflamatorios y proapoptóticos.[12]

Activación del cimógeno intracelular y la inhibición de la secreción

La mayor parte de la enzimas digestivas pancreáticas, incluyendo las proteasas, son sintetizadas y almacenadas como proenzimas o cimógenos inactivos. En los primeros minutos o horas de desarrollada la pancreatitis aguda, los cimógenos comienzan a activarse dentro de la célula acinar pancreática. Posteriormente, los cimógenos que se han escapado en el intersticio también pueden ser activados.[12]

La activación de la tripsina (considerada enzima de enzimas) desempeña un papel central en el comienzo de muchos de los eventos patogénicos en la pancreatitis aguda.[4] La tripsina inicia una actividad autocatalítica desdoblando más tripsinógeno en tripsina y al mismo tiempo activando el resto de los ciminógenos pancreáticos como el quimotripsinógeno, la proelastasa, carboxipeptidasa, elastasa, quimiotripsina, profosfolipasa A2 y fosofolipasa A2.[19]

Los mecanismos celulares responsables de la activación de los cimógenos contenidos en la célula acinar no se han definido totalmente, sin embargo, existen modelos experimentales donde se han podido identificar varios de estos mecanismos:[12]

Hipótesis de colocalización: plantea que el evento inicial es el bloqueo de la excreción de los cimógenos. Debido a que la síntesis es continua al bloquearse su excreción hay una acumulación progresiva de cimógenos que finalmente trae como consecuencia la aproximación y la fusión entre los gránulos de cimógeno y las enzimas lisosomales en un proceso denominado colocalización, esto conduce a que las enzimas lisosomales como la catepsina B activen los cimógenos a tripsina. Esta enzima inicia el daño acinar pancreático. La retención de los gránulos de cimógeno posiblemente se debe a una alteración en la red de filamentos de actina que facilitan las funciones de secreción. Otras hipótesis diferentes a la colocalización de los cimógenos incluyen la activación de estos por los neutrófilos polimorfonucleares.[14]

Diversos mecanismos se han propuesto para explicar la activación del tripsinógeno por la catepsina B al mezclarse con esta. Primero, aunque las enzimas lisosomales son usualmente separadas de los cimógenos digestivos en el complejo de Golgi, cuando el páncreas secreta su contenido exocrino a través del compartimiento secretor, este siempre lleva en sí algunas enzimas lisosomales. En segundo lugar, los organelos contienen dos familias de enzimas que pueden fundirse dentro de estos.[12]

Sin embargo, este mecanismo de activación del tripsinógeno por las enzimas lisosomales por sí solo no explica el inicio del daño de la célula acinar, también se plantea la existencia de una disminuida secreción de proteínas por las células acinares, desde comienzos de la pancreatitis, lo que tiene una función crítica de la enfermedad. La secreción reducida de proteínas puede ser resultado de la altercación del citoesqueleto actino apical, lo que se explica porque, cuando las condiciones que originan la activación del cimógeno mantienen la secreción intacta de proteínas estas no originan lesión de la célula acinar o pancreatitis, lo que explica el efecto protector de la secreción proteica para mantener la integridad celular. Así, la activación de las enzimas y retención de estas en la célula acinar con disminución de la secreción proteica pueden ser mecanismos necesarios para iniciar la enfermedad.[12]

Otra hipótesis plantea que la inhibición de la secreción se debe a una alteración de los procesos de secreción, relacionada con proteínas denominadas SNARE localizadas en la membrana celular.[14]

La célula acinar tiene varios mecanismos de seguridad para evitar los efectos dañinos de las enzimas intracelulares activas. Dentro del gránulo de cimógeno está el inhibidor secretorio pancreático de tripsina.[19] La tripsina es inactivada

en la sangre por inhibidores circulantes como la alfa 1-antitripsina, el inhibidor de C1 estearasa y por una proteasa inhibidora (alfa 2-macroglobulina).[4] Cuando estos mecanismos protectores son saturados, las enzimas activas se liberan de los organelos unidos a las membranas, que degradan las proteínas celulares y causan la muerte de la célula. Este proceso se llama "autodigestión," que también involucra la liberación de muchas sustancias perjudiciales.[19]

Uno de los mecanismos propuestos viene dado por el incremento de calcio citoplasmático, el que actúa como cofactor o mediador de muchas de las reacciones fisiológicas en el interior de la célula acinar, para regular los estímulos neurohumorales.[12] Este se ha asociado a la activación de cimógenos, pero la base de esta asociación es desconocida. Una explicación posible es que el calcio excesivo origina fusión entre las diferentes clases de organelos y de esta manera genera nuevos organelos que soportan las condiciones para la activación del cimógeno.[14]

Generación y liberación de mediadores proinflamatorios y proapoptóticos. Generación de citoquinas y quimoquinas.

Dos características claves de la pancreatitis aguda son la inflamación y la muerte celular. La activación y la incorporación neutrofílica son características tempranas de la enfermedad y se correlacionan con la severidad de esta.[12]

La injuria inicial sobre las células acinares pancreáticas induce la síntesis y liberación de citoquinas que aumentan el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos que a su vez aumentan la injuria pancreática y aumentan la producción de sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y de interleuquinas (IL 1, IL2, IL6).[14]

El daño de la célula acinar es seguida de una cascada proinflamatoria que lleva a la necrosis pancreática, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y a la disfunción de órganos distantes. Las quimocinas ("chemokines": chemoattractant cytokines) se relacionan a citocinas altamente conservadas con propiedad de quimiotaxis que orquestan la migración de los leucocitos a sitios de inflamación. Durante la pancreatitis aguda experimental, las citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α), la interleucina 1β (IL-1β) y la quimocina proteína 1- quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) regulan a la alta su mRNA en el páncreas, mediante la vía de señalización intracelular p38MAPK (protein-cinasa activada por mitógeno p38) junto con el FN-kB (factor nuclear-kB) que se une al DNA para expresar el mRNA. Las principales células inmunes residentes en el páncreas son los macrófagos y en menor proporción los linfocitos T. La producción de citocinas y quimocinas en las células acinares activa a estas células inmunes, produciendo más interleucinas y quimocinas que atraen leucocitos polimorfonucleares (PMNs), monocitos y linfocitos, perpetuando así el daño local y la respuesta sistémica. Los linfocitos CD4 auxiliares (Th 1) producen las citocinas proinflamatorias que causan daño tanto a nivel local como sistémico. El D40 es un receptor que pertenece a la familia de receptores del FNT-α que se encuentra en los linfocitos T y que induce la producción de citocinas y quimocinas al unirse a su ligando CD40L. Además, su bloqueo ha demostrado que disminuye el daño pancreático.[20]

El factor activador plaquetario o PAF es producido por una variedad de células que incluyen los macrófagos, monocitos, PMNs, plaquetas y el endotelio. Recluta células inflamatorias que liberan citocinas, lo cual amplifica la reacción inflamatoria.[12]

La sustancia P tiene efectos inflamatorios al unirse a su receptor neurocinina-1 o NK1R, y en modelos experimentales en ratas se ha encontrado un aumento de la sustancia P en las células acinares, así como una mayor expresión del receptor NK1R. Estudios en ratas con deficiencia genética del receptor han mostrado una disminución en la agregación de PMNs y en el daño pulmonar asociado, por lo que se ha especulado que la sustancia P agrava el daño de la célula acinar con el subsiguiente incremento de mediadores proinflamatorios liberados desde el páncreas.[19]

Efectos sistémicos de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios

Después de la activación temprana del tripsinógeno con daño a la célula acinar y producción de citocinas por el páncreas, la pancreatitis puede evolucionar a la respuesta sistémica inflamatoria y disfunción orgánica múltiple que conlleva a una morbilidad y mortalidad alta. Debido a que la respuesta inflamatoria empieza en el páncreas y que se ha demostrado que la fosfolipasa A2 pancreática inicia la lesión pulmonar, se pensó que se trataba

de una respuesta sistémica diferente conocida como *Pancreatitis Inflammatory Response Syndrome* (PIRS). Sin embargo, se ha comprobado que esta respuesta no es diferente al de otras patologías.[20]

Papel de la fosfolipasa A2: entre las enzimas liberadas durante la pancreatitis aguda, la fosfolipasa es una de las de mayor relevancia. La tipo 1 se origina en el páncreas y la tipo 2 es un reactante de fase aguda. La fosfolipasa induce daño celular al convertir la lecitina de la membrana celular en lisolecitina, que es un compuesto más tóxico. Al actuar sobre los fosfolípidos daña el surfactante pulmonar, lo que produce la falla pulmonar observada en la pancreatitis.[20]

Mecanismos de muerte celular

En la pancreatitis aguda se han identificado dos mecanismos de muerte celular: la apoptosis y la necrosis. La apoptosis es denominada también como muerte celular programada, en condiciones fisiológicas controla la normal hemostasis de los tejidos, pero en condiciones patológicas como la pancreatitis aguda, este tipo de muerte celular también se puede presentar. Las células que inician este proceso son reconocidas y eliminadas por los macrófagos, proceso en el que no hay rompimiento ni liberación del contenido celular al espacio extracelular por lo cual induce mínima inflamación.[21]

La necrosis es el segundo mecanismo de muerte celular en la pancreatitis aguda, se presenta exclusivamente en condiciones patológicas, y produce disfunción mitocondrial severa, ruptura de la membrana plasmática y liberación de los constituyentes al espacio extracelular, se asocia con marcada respuesta inflamatoria; en la necrosis se encuentra una mayor disfunción mitocondrial manifestada por una mayor depleción de ATP.[21]

Un daño en las células acinares pancreáticas inducirían la liberación de mediadores químicos que aumentarían el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos hacia la zona lesionada, aumentando la injuria pancreática y la producción de sustancias proinflamatorias.

Eventos pancreáticos y peripancreáticos

Edema

La permeabilidad capilar aumentada y la presión oncótica del tejido potencialmente aumentada conducen temprano al edema pancreático. Tales cambios pueden contribuir a disminuir el flujo de sangre pancreático por la compresión de estructuras vasculares y el volumen intravascular decreciente.[12]

Cambios vasculares y generación de radicales libres

La lesión endotelial, el vasoespasmo y la trombosis vascular pueden ocurrir en la pancreatitis aguda. Los cambios en la perfusión pancreática pueden tener dos consecuencias fatales. El vasoespasmo a medida que se incrementa en la circulación conduce a la perfusión-lesión reperfusión y a la generación de radicales libres. La isquemia y la pérdida de la perfusión conducen a la muerte celular.[12] Los radicales libres de oxígeno se han implicado como un factor importante en la patogénesis y progresión de la pancreatitis aguda, al atacar directamente lípidos y proteínas de las membranas biológicas e indirectamente sobre la cascada del ácido araquidónico. Inducen la producción de tromboxano, el cual disminuye la circulación por sus efectos vasoconstrictores y de agregante plaquetario. También producen leucotrienoB4, el cual promueve la activación de leucocitos con descarga de enzimas lisosomales. Los marcadores de daño oxidativo incluyen: disminución del alfa-tocoferol, proteínas carbonilo que indican oxidación de proteínas, ácido tiobarbitúrico reactivo indicando oxidación de lípidos y la mieloperoxidasa de los neutrófilos. Estos marcadores también se han asociado a la gravedad de la pancreatitis.[20]

Cambios en la permeabilidad de la célula y paracelular

La pérdida de la estructura celular que forma sellos apretados, conocida como uniones cerradas, puede ocurrir en las células acinar y del conducto. Este acontecimiento temprano (primeros 30 min) está asociado con la ruptura del citoesqueleto de la actina, un ancla para las “uniones cerradas”. Estas disrupciones permiten el paso del contenido de los conductos pancreáticos al filtrarse hacia el espacio intersticial. Estos cambios contribuyen a un rápido incremento de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas y a la disminución rápida de la secreción pancreática observada a comienzos de la enfermedad. Además, los cimógenos que entran en el espacio intersticial pueden experimentar activación.[12]

Eventos sistémicos y locales

Dos procesos principales conducen a la muerte en la pancreatitis aguda: las muertes tempranas se deben al fallo multiorgánico y las muertes tardías por el fallo orgánico u olas necrosis infectadas.[12]

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica está asociado con la pancreatitis severa.[12] Esto puede conducir a una falla cardiocirculatoria con hipotensión y choque cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y fallo multiorgánico (FMO). Otras complicaciones sistémicas son las hemorragias digestivas, las alteraciones de la coagulación y el íleo paralítico.[18] Los pulmones son en particular sensibles a esta lesión y el desarrollo de síndrome de distress respiratorio del adulto a menudo indica enfermedad severa.[12]

Los locales corresponden a las complicaciones en el espacio retroperitoneal y cavidad abdominal. Ellas son: la obstrucción duodenal, la obstrucción de la vía biliar, y en particular las complicaciones de la necrosis pancreática.[18]

Mecanismo de acción del alcohol en la pancreatitis crónica

La historia natural de la pancreatitis crónica es difícil de caracterizar debido a su variabilidad de presentación y la inaccesibilidad relativa del páncreas para el estudio histológico. Los estudios sobre toxicidad inducida por alcohol en el hígado postulan que el alcohol puede ser metabolizado por las células pancreáticas para generar metabolitos que median cambios en los organelos.[12] El páncreas tiene la capacidad enzimática de metabolizar el alcohol de forma eficiente por dos vías. La principal vía metabólica en el páncreas es la no oxidativa que produce ésteres de colesterol y ésteres de ácidos grasos, que aumentan el estrés oxidativo y la fragilidad de las membranas lisosomales y de los gránulos de cimógeno facilitando la activación enzimática intracelular temprana. La segunda es la vía oxidativa, que produce acetaldehído el cual activa las células estrelladas conduciendo fibrosis. Adicionalmente el alcohol, el acetaldehído y los metabolitos de la vía no oxidativa aumentan los niveles de citoquinas que favorecen la necroinflamación y también estimulan las células estrelladas.[22]

El conocimiento de la patogénesis de la pancreatitis crónica ha tenido grandes avances en los últimos años, (el concepto de necrosis-fibrosis), respecto a la descripción de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la fibrosis (un rasgo constante de la pancreatitis crónica) que sigue a los repetidos ataques del proceso necroinflamatorio.[12]

Menos de 10 % de las personas que beben alcohol en exceso desarrolla pancreatitis. En conjunto, estos hallazgos sugieren que hay otros factores que interactúan para aumentar la toxicidad del etanol in vivo.[12]

Existen diferentes hipótesis sobre cómo el uso excesivo de alcohol produce la **pancreatitis crónica**:

1. El alcohol actúa directamente sobre las células pancreáticas, produciendo una activación prematura intracelular de las enzimas pancreáticas que provoca la autodigestión de la glándula.[2] En los modelos animales, las dosis pequeñas de etanol inducen el CYP2E1, lo que aumenta la toxicidad de otras sustancias químicas a las que está expuesto el animal. El CYP2E1 es la vía principal que metaboliza el etanol durante la ingestión excesiva crónica, pero esta vía libera radicales libres de oxígeno.[12]
2. El consumo de alcohol facilita la formación de tapones de proteínas debido al aumento total de concentración de proteínas del jugo pancreático en los alcohólicos. Estos tapones son el resultado del exceso de secreción de glucoproteína-2. (esta proteína tiene una propiedad única de agregación propia y es un importante constituyente de los tacos de proteínas). Los tapones de proteínas obstruyen los pequeños conductos pancreáticos, causando la rotura de estos y la salida de enzimas activadas al tejido glandular, produciéndose la inflamación y autodigestión de la glándula.[2]
3. También puede haber una deficiencia de litostatina, llamada también proteína cálculo pancreática (es de 14,000 Dalton) que es secretada por células acinares.

Esta proteína es capaz de inhibir la formación de cristales de carbonato de calcio, con una propensión a su precipitación por lo que puede predisponer al desarrollo de tapones y cálculos intraductales.[19]

4. Las células estrelladas del páncreas son activadas directamente por el alcohol, produciendo inflamación y necrosis del páncreas. Estas células estrelladas activadas, también son las responsables de la marcada fibrosis y la estrechez de los conductos pancreáticos.[2]
5. Las endotoxinas representan un factor más plausible y relevante como disparador de pancreatitis alcohólicas, esto se debe a:

- Aumento de la permeabilidad con traslocación de bacterias gramnegativas como la *Escherichia coli*, a través de la barrera mucosa tanto en animales de experimentación como en humanos.[12]
- Aumento de los plasmoliposacáridos (lipopolisacáridos una endotoxina que es componente de las células de la pared bacteriana) con niveles muy altos tanto en bebedores crónicos como después de una ingestión alcohólica, comparados con los no bebedores.[12]
- La endotoxemia es predictiva de la severidad de los derivados de la pancreatitis aguda (independiente de la causa). Son interesantes las observaciones de algunos autores sobre el importante efecto necroinflamatorio del páncreas por la inyección de lipopolisacáridos en ratas alimentadas con alcohol y más importante la aparición de daño progresivo con aparición de fibrosis en ratas bajo inyecciones repetidas de lipopolisacaridos.[12]

1. En estos mecanismos, también se invocan factores genéticos mutantes:

- Algunos estudios han encontrado en menor proporción otras mutaciones en el SPINK1 en pancreatitis crónica relacionada con alcohol).[22]
- Se han descrito diferentes mutaciones que pueden afectar la función del CFTR que alteran la formación del líquido pancreático, produciendo un líquido viscoso, con aumento de la formación de tapones proteicos y posteriormente de cálculos intraductales. Además, la baja concentración de bicarbonato disminuye el PH y favorece la activación enzimática que ocasiona daño pancreático. El CFTR es una proteína transmembrana para la secreción de cloro y bicarbonato que se localiza en la región centroacinar y región proximal de los conductos pancreáticos que permite la secreción de líquidos y electrolitos.[22]

Fisiopatología de la pancreatitis crónica

La clasificación de Marsella revisada en Roma 1984 y 1988 definió claramente el término de pancreatitis crónica desde el punto de vista clínico:[12]

La pancreatitis crónica se caracteriza por dolor abdominal recurrente o persistente aunque a veces puede ser indolora, signos de insuficiencia como esteatorrea o diabetes pueden estar presentes. Morfológicamente la pancreatitis crónica está caracterizada por una esclerosis irregular con destrucción y pérdida permanente del parénquima exocrino que puede ser focal, segmentario o difuso. Estos cambios se asocian con varios grados de dilatación de segmentos del sistema ductal. La dilatación del ducto principal (Wirsung) o sus ramas pueden ocurrir a la vez o independientemente. La causa de dilatación no es obvia, pero a menudo está asociada a estenosis u obstrucción por grumos de proteínas o calcificaciones. Puede haber todo tipo de células inflamatorias en diferentes grados, así como edema o necrosis focal, quistes o seudoquistes con o sin infección, comunicantes o no con los conductos. Comparados con la destrucción acinar, los islotes de Langerhans están relativamente conservados. Basados en los cuadros estructurales predominantes se puede utilizar estos términos descriptivos:[12]

- Pancreatitis crónica con necrosis focal.
- Pancreatitis crónica con fibrosis segmentaria o difusa.
- Pancreatitis crónica con o sin calcificaciones.[12]

Fibrogénesis pancreática

En la actualidad, uno de los mayores avances en la fisiopatología de la pancreatitis crónica es el descubrimiento del papel que tienen las células estrelladas en la fibrosis pancreática. Las células estrelladas derivan su nombre por su morfología

en forma de estrella. También se encuentran en otros órganos como riñón, pulmón e hígado y se han relacionado con enfermedades que cursan con fibrosis como la cirrosis. En el páncreas se localizan en la porción exocrina, especialmente los espacios periacinar, perivascular y periductal, en condiciones normales, por sus propiedades contráctiles ayudan a regular las presiones en estos compartimentos, además pueden contribuir a mantener la matriz extracelular y tienen capacidades limitadas de migración y proliferación.[22]

En cuanto a su origen, algunos estudios sugieren que provienen de la médula ósea en un porcentaje importante, son células que tienen un estado basal de reposo y un potencial de trasformación a células activadas similares a los miofibroblastos.[22]

En condiciones basales tienen la propiedad de acumular grasa en su citoplasma. Al ser activadas pierden su contenido de grasa, adoptan una morfología similar a los miofibroblastos y expresan alfa SMA (alfa actina de músculo liso) y proteínas de matriz extracelular (colágeno tipo I, III y fibronectina).[22]

De acuerdo a la hipótesis conocida como necrosis-fibrosis, se plantea que la necrosis y la inflamación pancreática son procesos que activan las células estrelladas. Existen dos vías de activación, la primera, por factores liberados por otros tipos de células denominados sarracinos provenientes de las células acinares, los leucocitos y las células endoteliales que liberan citoquinas como la IL 1, IL 6, IL 10, factores de necrosis tumoral alfa, angiotensina II, endotelina I y radicales de oxígeno en respuesta a la injuria pancreática. La segunda vía de activación es por las mismas células estrelladas por factores denominados autocrinos por medio de moléculas proinflamatorias que además aumentan la secreción de colágeno y la expresión de factor de crecimiento transformante B1 (TGF-B1) y endotelina que estimulan la migración, la contracción y la liberación de sustancias proinflamatorias, perpetuando sus efectos aun cuando el estímulo inicial haya terminado, favoreciendo el desarrollo progresivo de fibrosis.[12]

En condiciones autolimitadas como la pancreatitis aguda, las células estrelladas contribuyen a la formación de la matriz provisional, facilitan la proliferación celular, la migración y el ensamblaje del parénquima pancreático. Los procesos de activación progresivamente desaparecen una vez que cesa la injuria y las células sufren procesos de apoptosis o de inactivación permitiendo la normal reparación del tejido pancreático. En condiciones como la pancreatitis crónica, el daño repetitivo o persistente lleva a una activación continua de las células estrelladas que finalmente conduce a fibrosis de la glándula. En la actualidad se considera que la activación de las células estrelladas tiene un papel fundamental en la extensa fibrosis que acompaña a la pancreatitis crónica y a la pérdida de sus funciones exocrinas.[23]

Variación de la calidad de la secreción pancreática

Los conductos pancreáticos tienen tres funciones principales:

1. Proveer soporte estructural para el tejido acinar pancreático.

2. Transportar las enzimas producidas en el acino.

3. Secretar líquido y bicarbonato a una concentración seis veces mayor a la concentración plasmática.[22]

El páncreas humano produce alrededor de 2,5 litros de líquido diario que característicamente es isotónico, con una alta concentración de bicarbonato (HCO3-) de 140 mmol/L y una relativa baja concentración de cloruro (CL-) de 20 mmol/L y un PH 7,5-8,0. Su principal función es contrarrestar el ácido gástrico que ingresa al duodeno, además solubiliza macromoléculas previniendo la agregación de enzimas digestivas y mucinas. El principal control en su secreción es por vía neurohormonal por estimulación vagal y por la hormona secretina liberada por las células duodenales en respuesta a la presencia de ácido.[24]

La secreción de cloruro es muy importante en conductos proximales por un receptor denominado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es un canal de transporte que depende de AMP cíclico, y que también puede transportar bicarbonato.[22]

La hipersecreción de proteínas de las células acinares en la ausencia de aumento de secreción de bicarbonato de las células del ductos es característica de la pancreatitis crónica. Tapones formados por la precipitación de proteínas en el

ductos interlobulares e intralobular son hallados tempranamente. Los tapones son inicialmente compuestos por degeneración celular, los cuales contienen múltiples proteínas incluyendo enzimas digestivas secretadas, glicoproteínas y mucopolisacáridos ácidos. La precipitación de calcio en el tapón resulta en la formación de cálculos intraductales.[19]

Se ha demostrado que la concentración de proteínas en el jugo pancreático en los pacientes con pancreatitis crónica inducida por alcohol y en aquellos con alto consumo de alcohol y sin pancreatitis es mayor que lo normal, mientras que la concentración de bicarbonato es menor.[19]

Eventos en las células acinares

La inmunocitoquímica da información valiosa sobre el desarrollo de la pancreatitis crónica. Las células acinares, que al principio de la enfermedad están hiperplásicas, expresan una gran cantidad de monooxigenasas del citocromo P450, al igual que los islotes de Langerhans proliferados y los hepatocitos. El citocromo P450 metaboliza los productos químicos lipofílicos (xenobióticos) del medio ambiente. En la primera fase, la enzima utiliza los radicales libres de oxígeno para hidroxilar el sustrato, el que, en general, luego se somete a las reacciones de conjugación de la segunda fase, a menudo con glutatión, y es catalizado por la glutatión transferasa. La denominada inducción enzimática puede estar acompañada por la expansión del retículo endoplásmico, para que, al menos inicialmente, la célula segregue más de sus productos normales. Sin embargo, esta reacción de defensa falla si el proceso de la primera fase (por ejemplo, CYP2E1, CYP1A e isoformas CYP3A1) produce un metabolito xenobiótico reactivo. Las lesiones de la célula dependen de si existen o no medios de defensa suficientes para los radicales libres de oxígeno y las especies reactivas xenobióticos: enzimas antioxidantes (incluida la glutatión peroxidasa selenio-dependiente), glutatión transferasa, glutatión y ácido ascórbico (la forma biológica activa de la vitamina C, que puede sustituir a la glutamina). La inmunoquímica muestra que estos mecanismos de defensa no son suficientes para satisfacer el aumento de la carga oxidante en las células acinares, por lo tanto, muestran signos de estrés electrofílico como el exceso de lipofuscina y la microvesiculación citoplasmático.[12]

El rasgo más sobresaliente en la pancreatitis crónica es la marcada fibrosis que se observa en la glándula, producida por la continua activación de las células estrelladas, lo que explica la hipótesis conocida como necrosis-fibrosis.

La presente investigación pudo demostrar los mecanismos actuales que explican la etiopatogenia y fisiopatología en que se manifiesta la pancreatitis aguda y crónica causada por el alcoholismo. También se enunciaron los mecanismos bioquímicos y celulares implicados en la génesis de esta patología, que aunque estudiada, constituye un problema a resolver por el médico general.

CONCLUSIONES

Las células pancreáticas tienen varios mecanismos de seguridad, cuando estos son saturados, las enzimas intracelulares activadas se liberan y producen autodigestión del tejido pancreático. El páncreas degrada el alcohol tanto por metabolismo oxidativo como por metabolismo no oxidativo, sintetizando acetaldehído y ésteres de colesterol y de ácidos grasos por cada vía, respectivamente. El alcohol incrementa la secreción pancreática, produce espasmo o edema del esfínter de Oddi, además de estimular la formación de tapones proteicos, provocando un aumento de la presión en el conducto pancreático. Los productos finales del metabolismo del alcohol causan aumento de los radicales libres, edema pancreático, activación de la tripsina intracelular, y la inducción de factores de transcripción proinflamatorios, que estimulan a las células estrelladas conduciendo a una respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serrano R. Pancreatitis aguda, ocasionada por alcoholismo y puede costar la vida. Salud y Medicina [revista en Internet]. México: Grupo Multicolor; 2015 [citado 26 Dic 2016]; . Disponible en: http://www.saludymedicinas.com.mx/centros-de-salud/colesterol/articulos-relacionados/pancreatitis-aguda-ocasionada-por-alcoholismo-y-puede-costar-la-vida.html

2. Piriz A. Alcoholismo y pancreatitis. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2013

3. Johnson D, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. BMJ. 2014;349(1):4859

4. Caballero A. Terapia Intensiva. La Habana: ECIMED; 2009

5. Montoro MA, García JC. Manual de Emergencias en Gastroenterología y Hepatología. España: Editorial Jarpyo; 2010

6. Alcohol y pancreatitis, relación demostrada [Internet]. Navarra: Clínica Universitaria de Navarra; 2015 [citado 26 Dic 2016]. Disponible en: http://vidayestiloco.terra.com.co/salud/interna/0,,OI4284269-EI5481,00.html

7. Manterola C, Claros N, Matus S, Plana S. Calidad metodológica de un artículo de tratamiento sobre descompresión ductal temprana versus tratamiento conservador en pancreatitis de origen biliar con obstrucción ampular. Int J Med Surg Sci [revista en Internet]. 2014 [citado 16 Feb 2017];1(2):[aprox. 11p]. Disponible en: http://www.ijmss.org/wp-content/uploads/2015/05/art_4_13.pdf

8. Clemens DL, Wells MA, Schneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(3):147-57

9. Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(9):1339-48

10. Barranco F. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. España: Alhulia SL; 2014

11. Pratt DS, Kaplan MM. Estudio de la función hepática. En: Longo D, Fauci A. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18 ed. New York: McGraw-Hill; 2012

12. Paniagua ME, Piñol FN. Gastroenterología y hepatología clínica. La Habana: ECIMED; 2015

13. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2015 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2016 [citado Dic 2016]. Disponible en: http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/

14. Lizarazo JI. Fisiopatología de la pancreatitis crónica. Rev Col Gastroenterol [revista en Internet]. 2008 [citado 26 Ene 2017];23(3):[aprox. 6p]. Disponible en: http://www.gastrocol.com/file/Revista/v23n2a11.pdf

15. Ledesma JP, Arias J. Pancreatitis aguda. Med Int Mex [revista en Internet]. 2009 [citado 26 Ene 2017];25(4):[aprox. 10p]. Disponible en: http://cmim.org/boletin/pdf2009/MedIntContenido04_07.pdf

16. León ML, González LH, León A, De Armas JO, Urquiza A, Rodríguez G. Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol. Finlay [revista en Internet]. 2014 [citado 16 Feb 2017];4(1):[aprox. 14p]. Disponible en: http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/253/1257

17. Nieto JA. Fisiopatología de la pancreatitis aguda. Rev Colomb Cir. 1992;7(2):101-9

18. Ocampo C, Basso S. Diagnóstico de la pancreatitis aguda. Acta Gastroenterol Latinoam [revista en Internet]. 2016 [citado 16 Feb 2017];46(2):[aprox. 2p]. Disponible en: http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2016/Vol-46-N2/Vol46N2-PDF14.pdf

19. Sánchez AC, García JA. Pancreatitis aguda. Bol Med Hosp Infant Mex [revista en Internet]. 2012 [citado 16 Feb 2017];69(1):[aprox. 10p]. Disponible en: http://scielo.unam.mx/pdf/bmim/v69n1/v69n1a2.pdf

20. Gutiérrez I, Domínguez A, Acevedo J. Mecanismos fisiopatogénicos de la pancreatitis aguda. Cirujano General. 2003;25(2):1-15

21. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins. Patología humana + Student Consult. 9na. ed. España: Elsevier; 2013

22. Zhang LP, Kline RH, Deevska G, Ma F, Nikolova M, Westlund KN. Alcohol and high fat induced chronic pancreatitis: TRPV4 antagonist reduces hypersensitivity. Neuroscience. 2015;311(1):166-79

23. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31(5):395-9

24. Babinets´ LS, Halabits´ka IM, Botsiuk NIe, Riabokon´ SS. Pathogenetic grounds of trophological impact of chronic pancreatitis complex therapy. Lik Sprava. 2014;1(11):128-31