

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Patología Medica



TESIS DOCTORAL

**Pancreatitis aguda : estudio clínico prospectivo y
tratamiento controlado doble ciego "glucagon versus
anticolinérgico"**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, 2015

Carlos Pérez de Oteyza

TP
1980
082



* 5 3 0 9 8 5 3 3 6 7 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-53-074458-8

PANCREATITIS AGUDA. ESTUDIO CLINICO PROSPECTIVO
Y TRATAMIENTO CONTROLADO DOBLE CIEGO " GLUCAGON
VERSUS ANTICOLINERGICO "

Departamento de Patología Médica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1980



BIBLIOTECA

© Carlos Antonio Pérez de Oteyza
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1980
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-17182-1980

CLINICA MEDICA UNIVERSITARIA
PROF. V. GILSANZ

D. VICENTE GILSANZ GARCIA, CATEDRATICO DE PATOLOGIA MEDICA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICO: Que la presente Tesis Doctoral, titulada PANCREATITIS
AGUDA. ESTUDIO CLINICO PROSPECTIVO Y TRATAMIENTO CONTROLADO DOBLE CIEGO
GLUCAGON VERSUS ANTICOLINERGICO, ha sido realizada por D. Carlos PEREZ
DE OTEYZA, bajo mi dirección y supervisión constantes y la considero
apta para presentarla como tal Tesis Doctoral.

Y para que conste, expido el presente en

Madrid a 15 de Diciembre de 1978.



V. Gilsanz

Fdo. Prof.V.Gilsanz.

PANCREATITIS AGUDA.

ESTUDIO CLINICO PROSPECTIVO Y TRATAMIENTO CONTROLADO DOBLE CIEGO

"GLUCAGON VERSUS ANTICOLINERGICO"

TESIS DOCTORAL realizada por

Carlos PEREZ DE OTEYZA

Y dirigida por el Profesor V. GILSANZ.

PROLOGO

Esta tesis es el resultado de casi cinco años de esfuerzo personal, pero como todo trabajo de investigación es también fruto de la colaboración de varias personas. Su realización hubiera sido imposible sin la ayuda inestimable de numerosos médicos, enfermeras y auxiliares de casi todos los departamentos del Hospital Clínico. No siendo posible citarlos individualmente, agradezco colectivamente la colaboración de todos los que contribuyeron al estudio y tratamiento controlado de la pancreatitis aguda según el programa establecido.

Quiero hacer constar el agradecimiento a mi maestro el Prof. V. Gilsanz, quien a finales de 1973 me encomendó iniciar una investigación sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda con glucagon, animándome después para que realizara la tesis doctoral sobre el mismo tema. Sin la inspiración, dirección y acicate constantes del Prof. Gilsanz, no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

Así mismo debo resaltar la extraordinaria ayuda del Prof. Rebollar, amigo y maestro, pues juntos hicimos el protocolo inicial y establecimos los criterios para valorar la gravedad de la pancreatitis. Colaboración que se mantuvo durante la ejecución del programa, elaboración de los resultados y redacción del manuscrito.

Deseo también, hacer constar la valiosísima colaboración de los médicos del Servicio de Urgencia del Hospital Clínico, especialmente los Dres. Pérez y Pérez, Amarillas, Sicilia, Martínez Verano y Pinillos, pues me remitieron la mayoría de los

pacientes con pancreatitis aguda cierta o probable. Igualmente fué imprescindible y valiosa la ayuda del Laboratorio de Urgencia sin el cual hubiera sido imposible el control bioquímico de los enfermos estudiados.

Finalmente, quiero resaltar el constante aliento de mi mujer, mis hijos y mis padres. El cariño, comprensión y sacrificio de mi familia durante tan largo periodo impidieron que renunciara a concluir la tarea en los numerosos momentos de desánimo.

I N D I C E

	<u>Página</u>
Prólogo.	2
Índice por capítulos.	4
Relación de tablas gráficas y figuras.	5
CAPITULO I : Introducción. Propósito de la Tesis.	10
<u>Parte Primera: Revisión de la literatura.</u>	
CAPITULO II : Estructura y función del páncreas exocrino.	16
CAPITULO III: Etiopatogenia de la pancreatitis aguda.	47
CAPITULO IV : Clínica de la pancreatitis aguda.	88
CAPITULO V : Complicaciones, pronóstico y mortalidad de la pancreatitis.	130
CAPITULO VI : Tratamiento de la pancreatitis aguda.	158
<u>Parte Segunda : Estudio prospectivo y tratamiento controlado.</u>	
CAPITULO VII : Material y Métodos.	180
CAPITULO VIII: Resultados.	192
CAPITULO IX : Discusión.	279
CAPITULO X : Conclusiones.	325
BIBLIOGRAFIA.	332

RELACION DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS.

Parte Primera:

Tabla 1 : Electrolitos del jugo pancreático.

- 2 : Posibles etiologías de la pancreatitis aguda.
- 3 : Incidencia de las diversas etiologías según los autores.
- 4 : Incidencia de alteraciones pleuropulmonares en la literatura.
- 5 : Principales complicaciones de la pancreatitis aguda.
- 6 : Signos precoces de gravedad en la pancreatitis aguda según RANSON.

Parte Segunda:

Tabla 1 : Clave del doble ciego : randomización.

- 2 : Edad y sexo de los pacientes.
- 3 : Factores etiológicos grupo A.
- 4 : " " " B.
- 5 : Resumen factores etiológicos.
- 6 : Rasgos clínicos (síntomas) grupo A.
- 7 : " " " " B.
- 8 : " " (signos)
- 9 : Alteraciones cutáneas grupo A.
- 10 : " " " B.
- 11 : Resumen rasgos clínicos.
- 12 : Temperaturas grupo A.
- 13 : " " B.

Tabla 14 : Presión arterial sistólica grupo A.

15 : " " " " B.

16 : Valor hematocrito.

17 : Leucocitos.

18 : Amilasemia grupo A.

19 : " " B.

20 : Amilasuria grupo A.

21 : " " B.

22 : Calcemia grupo A.

23 : " " B.

24 : Sodio grupo A.

25 : " " B.

26 : Potasio grupo A.

27 : " " B.

28 : Cloro grupo A.

29 : " " B.

30 : Bicarbonato plasmático grupo A.

31 : " " " " B.

32 : Glucemia grupo A.

33 : " " B.

34 : Volúmen de aspiración gástrica.

Tabla 35 : Alteraciones del ECG grupo A.

- 36 : Alteraciones del ECG grupo B.
- 37 : Alteraciones de la repolarización ventricular.
- 38 : Relación de las alteraciones de la repolarización.
- 39 : Alteraciones radiológicas del tórax grupo A.
- 40 : " " " " " B.
- 41 : Radiografía simple de abdomen.
- 42 : Afectación pleuropulmonar.
- 43 : Colecistografía oral.
- 44 : Exploración radiológica gastroduodenal.
- 45 : Evolución grupo A.
- 46 : " " B.
- 47 : Incidencia de complicaciones.
- 48 : Valoración de gravedad.
- 49 : Resumen valoración de gravedad.
- 50 : Comparación estadística. Datos iniciales.
- 51 : " " . Resultados finales.
- 52 : Resumen evolución medias de amilasa, calcio y glucosa.
- 53 : Mortalidad según diversas alteraciones.
- 54 : Calificación definitiva de la gravedad.

Gráfica 1 : Leucocitosis.

- 2 : Descenso del hematocrito.
- 3 : Descenso de la amilasemia.
- 4 : Relación entre amilasa sérica y urinaria.
- 5 : Efecto del tratamiento sobre la calcemia.

Figura 1 : Isquemia anterolateral.

- 2 : Lesión subendocárdica.
- 3 : Lesión subepicárdica.
- 4 : Atelectasias pulmonares laminares.
- 5 : Atelectasias, derrame pleural y condensación pulmonar.
- 6 : " " " " "
- 7 : Derrame pleural izquierdo.
- 8 : " " "
- 9 : Edema pulmonar intersticial.
- 10 : Colón cortado y asa centinela.
- 11 : Neumoperitoneo.
- 12 : Absceso retroperitoneal.
- 13 : Flemón pancreático.
- 14 : Pseudoquiste pancreático y litiasis biliar.
- 15 : " " absceso subfrénico.
- 16 : " " " "

Figura 17 : Desplazamiento del colon por un pseudoquiste pancreático.

18 : Absceso pancreático.

19 : Esteatonecrosis osteoarticular : hombro

20 : " " : caderas

21 : " " : rodillas

22 : Pancreatitis necrótico hemorrágica : autopsia

23 : Lesiones pancreáticas y de órganos vecinos.

24 : Trombosis de la vena esplénica.

CAPITULO I : INTRODUCCION

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad que centra el interés de internistas y cirujanos por lo dramático de su cuadro clínico, los problemas que plantea para diferenciarla de otros abdomenes agudos y la inseguridad de los métodos terapéuticos disponibles. Además, existen numerosos interrogantes sobre la patogenia de este proceso sobre la incidencia relativa de algunos de los rasgos clínicos más llamativos y su fisiopatología.

Por otra parte, no existe en la actualidad un criterio uniforme sobre cual es el tratamiento farmacológico más adecuado en la P.A. (1) Podemos separar en dos grandes grupos los diversos fármacos propuestos : antiseoretos e inhibidores enzimáticos. Los primeros intentan provocar el reposo de la glándula frenando la secreción pancreática exocrina. Por el contrario, los fármacos del segundo grupo se administran con el fin de inactivar o inhibir los fermentos pancreáticos "descarrilados". El objetivo de ambos métodos terapéuticos es impedir la digestión enzimática de la glándula por sus propios fermentos, autodigestión que es la base del proceso patológico en la pancreatitis aguda (37).

A nivel de experimentación animal está demostrada la eficacia de los dos sistemas de tratamiento. Pero en lo relativo a su aplicación clínica existe gran disparidad en los resultados, cualquiera que sea el fármaco ensayado. Esta controversia se refleja en numerosas publicaciones de la literatura mundial, así, pueden encontrarse traba-

jos de ensayo clínico con resultados a favor o en contra de cada uno de los productos reseñados (51, 263, 282). Todo esto provoca una inseguridad terapéutica y un dilema para el clínico preocupado por el manejo de los pacientes de PA, lo cual motiva posturas de prudente eclecticismo o bien una actitud escéptica (67).

En realidad la inseguridad terapéutica en la PA se explica si analizamos las características de la enfermedad. Se trata de un proceso de autodigestión en el que el páncreas, y en ocasiones las estructuras vecinas, resultan destruidos por los enzimas pancreáticos. El mecanismo exacto que desencadena este proceso continúa siendo desconocido, pero sabemos que puede ser provocado por múltiples causas. Las variadas etiologías de la PA inciden además sobre la posterior evolución de la enfermedad. Así, no tienen igual gravedad la pancreatitis secundaria a litiasis biliar que la postraumática o la inducida por corticosteroides (262).

El diagnóstico de la PA es fundamentalmente clínico, aún cuando no existe en ella ningún rasgo patognomónico y a la vez constante. No es un diagnóstico de laboratorio, a pesar del papel importantísimo que representan las determinaciones enzimáticas como apoyo de la sospecha clínica. De hecho el diagnóstico de la PA depende habitualmente del hallazgo de una amilasa sérica elevada en un enfermo con dolor abdominal alto, vómitos, fiebre, taquicardia y leucocitosis. Sin embargo estas alteraciones clínicas y enzimáticas se encuentran también en otros abdómenes agudos, como la perforación gástrica, infarto mesentérico y obstrucción intestinal. Pero con la gran diferencia de que en estos otros procesos el tratamiento es esencialmente quirúrgico, lo cual obliga

al médico a excluirlos durante el diagnóstico diferencial y esto no siempre puede hacerse con absoluta garantía. Por este motivo no es raro que, salvo en los casos en los cuales se confirma la PA en el curso de una laparatomía o en los que el fallecimiento permite realizar la necropsia, el clínico mantenga la duda sobre si realmente su enfermo padece una PA, durante toda la evolución del proceso.

Además de los rasgos mencionados, la PA tiene otras peculiaridades: se trata de un proceso cuya evolución natural es de características caprichosas e imprevisibles. En efecto, el enfermo que inicialmente padecía una pancreatitis de carácter leve en apariencia, puede bruscamente agravarse y morir en el curso de pocas horas. En cambio, no es raro encontrar pacientes que tras ingresar en el hospital con un cuadro espectacular mejoran con rapidez, a veces incluso durante el periodo de tregua en que se barajan los posibles diagnósticos diferenciales y aún no se ha iniciado la terapéutica.

Debemos señalar también los problemas planteados para valorar el efecto terapéutico de un fármaco, durante su ensayo clínico en la PA. Los criterios habitualmente empleados son el alivio del dolor abdominal, la rápida normalización de la amilasemia y la mejoría del estado general. El valor de todos ellos es discutible por ser muy subjetivos, es más seguro atender a la reducción de la mortalidad y a la disminución en la incidencia de complicaciones graves.

La siguiente cita textual de TRAPNELL (262), autor con gran experiencia en el tratamiento de la PA, puede resultar sumamente aclaratoria de cuanto hemos mencionado: "La mortalidad de la pancreatitis aguda aún es, en la crisis inicial, del 20 %. Apar-

te de los casos con un desenlace fatal, la enfermedad evoluciona de forma leve y benigna en aproximadamente la mitad de los casos. El dolor espontáneo y a la presión remiten por lo general con rapidez, si bien la desaparición de este síntoma no indica necesariamente una mejoría de la inflamación subyacente. Complicaciones tales como un absceso o la formación de pseudoquistes, hematemesis o una oclusión duodenal, pueden desarrollarse posteriormente en aquellos enfermos cuya glándula está gravemente lesionada. Debe subrayarse que una pancreatitis no sólo puede confundirse con otros cuadros patológicos, sino que también es impredecible en su evolución. Así, un dolor intenso y totalmente imposible de resistir puede desaparecer de forma dramática, y la gravedad de la crisis no es necesariamente una indicación del desenlace que tendrá lugar".

Es preciso destacar estos aspectos de la PA pues al introducir nuevas formas de tratamiento existe el peligro de que una mejoría del paciente se atribuya a algún medicamento, cuando en realidad puede expresar la evolución natural de la enfermedad, o simplemente representar la respuesta de un paciente deshidratado a la adecuada reposición de líquidos.

Como se deduce de lo anteriormente expuesto, es difícil valorar la respuesta al tratamiento en la PA. Dificultad motivada por la diferente gravedad de la enfermedad según las diversas etiologías, lo impreciso del diagnóstico clínico, el carácter imprevisible de su evolución natural y, finalmente, la falta de datos objetivos que permitan determinar el grado de mejoría del enfermo. Esta dificultad para valorar la respuesta a la terapéutica nos permite comprender la disparidad en los resultados publicados sobre el tratamiento de la PA. Por ello, podemos afirmar que la terapéutica farmacológica de la

PA todavía es objeto de controversia (67, 71, 282, 257, 4).

El propósito inicial de nuestra tesis es valorar, desde el punto de vista clínico la eficacia de un fármaco en el tratamiento médico de la PA. El producto elegido es el GLUCAGON, por ser el último fármaco propuesto para tratar esta enfermedad.

En efecto, a partir de 1968 diversos investigadores han observado que el glucagon tiene influencia inhibitoria sobre la secreción gástrica ácida (162) y disminuye el volúmen de secreción del jugo pancreático, así como la concentración de enzimas, proteínas y bicarbonato en el mismo (65). CONDON, KNIGHT y DAY publicaron en 1973 el resultado del tratamiento con glucagon en 30 enfermos de PA (90). Observaron en ellos rápida mejoría clínica, con alivio del dolor y caída de la amilasa sérica, la mortalidad en este grupo fué de 7 por ciento.

El ensayo de CONDON y cols. tiene el grave inconveniente de no confrontar sus resultados con un grupo testigo, por ello se vieron obligados a comparar la mortalidad obtenida en su serie con los datos publicados por otros autores anglosajones referentes a series muy amplias de PA y de bastantes años antes. Además no mencionan la etiología de las pancreatitis tratadas, lo cual es imprescindible para juzgar la gravedad de los casos estudiados.

Con estos antecedentes nos propusimos comprobar el efecto terapéutico del glucagón en la pancreatitis aguda. Para lo cual hemos empleado el método doble ciego valorando el glucagon frente a un producto de efectos sobradamente conocidos, como son los anticolinérgicos. El empleo de estos fármacos en la PA viene realizándose desde

hace bastantes años como sustitutivos de la atropina. Hemos escogido el OXIFENONIO (antrenil) por ser un anticolinérgico cuyo uso está muy extendido en nuestro medio hospitalario, y del que tenemos amplia experiencia personal en esta y otras enfermedades.

En resumen, el propósito de esta tesis es :

1º) Averiguar si existen diferencias significativas, desde el punto de vista clínico, entre el empleo del GLUCAGON y el OXIFENONIO en la pancreatitis aguda.

2º) Establecer unos criterios clínicos objetivos que permitan al médico valorar inicialmente la gravedad de un caso particular de pancreatitis aguda, dada la imposibilidad que existe en la práctica para establecer una correlación anatomo-clínica en esta enfermedad, ya que el páncreas no permite realizar punciones biopsicas. Dichos criterios clínicos deben permitir señalar diferencias cualitativas en la gravedad de los pacientes antes y después del tratamiento.

3º) Obtener datos estadísticos sobre la PA de nuestro medio en el momento actual, que nos den idea de la importancia real de los diversos factores etiopatogénicos, de la incidencia de las complicaciones más frecuentes y de las principales alteraciones fisiopatológicas que se producen en esta enfermedad.

Con el fin de comprender mejor las teorías patogénicas y las bases terapéuticas de la pancreatitis aguda, nos pareció conveniente revisar la literatura relativa al control de la secreción pancreática exocrina y a la activación de los fermentos pancreáticos. Esta revisión figura como un capítulo más de la introducción, junto a los dedicados a la etiopatogenia, clínica, complicaciones y tratamiento de la pancreatitis aguda.

CAPITULO II : ESTRUCTURA Y FUNCION DEL PANCREAS EXOCRINO.

A) ANATOMIA, HISTOLOGIA Y ULTRAESTRUCTURA

El páncreas es la segunda glándula digestiva accesoria y sigue en importancia al hígado. Se trata de una glándula mixta, exocrina y endocrina, de forma alargada y que se extiende a través de la pared posterior del abdomen entre el duodeno y el bazo.

La porción más importante de la masa glandular está constituida por el tejido exocrino, responsable de segregar el jugo pancreático en el duodeno. El tejido endocrino está integrado por pequeñísimos islotes esféricos y en conjunto representa sólomente el 1 % de la masa pancreática (195), aunque su función sea de extraordinaria importancia.

Anatomía macroscópica : el páncreas es un órgano blando y de aspecto abollonado, con una gran cabeza, un cuerpo alargado y una cola que disminuye gradualmente de volumen. La cabeza está situada en la concavidad del duodeno, por debajo y dentro de ella sale el proceso uncinado que pasa por detrás de los vasos mesentéricos superiores.

El cuerpo se extiende hacia la izquierda desde la parte superior de la cabeza, cruzando por delante de la columna vertebral y por encima del riñón izquierdo. A la altura de este último, la cola se dirige hacia delante por dentro del ligamento lienorrenal, terminando a nivel del hilio del bazo.

La cabeza y el cuerpo del páncreas son retroperitoneales y están directamente relacionadas por su cara posterior con estructuras importantes. Así, la cabeza pancreática reposa sobre el colédoco y la vena cava inferior, mientras que el cuello lo hace so-

bre el origen de la vena porta. El cuerpo se sitúa sobre la aorta y la suprarrenal, vena renal y riñón izquierdo. La vena esplénica es también una relación posterior del cuerpo del páncreas, mientras que la tortuosa arteria esplénica discurre a lo largo de su borde superior. La cola está rodeada por peritoneo ya que se encuentra en el ligamento lienorrenal.

Como el páncreas es retroperitoneal su cara anterior se encuentra cubierta por peritoneo, pero la raiz del mesocolon transversal está insertada horizontalmente a lo largo del borde anterior. Por encima de este borde el páncreas se relaciona con la transcavidad de los epiplones y el estómago, mientras que por debajo lo hace con el saco mayor del peritoneo, intestino delgado y mesocolon; cuando este último es poco profundo la relación se hace con el colon transversal.

A lo largo de la glándula se encuentra el conducto de Wirsung o conducto pancreático principal, que comienza a nivel de la cola y discurre hacia la cabeza, recibiendo a lo largo de su trayecto la desembocadura en oblicuo de los conductos interlobulares. Al llegar a la cabeza, el conducto pancreático principal gira primero en sentido caudal, para dirigirse luego hacia la derecha y unirse con el colédoco en la ampolla de Vater.

En la mayor parte de los casos la porción superior de la cabeza tiene un drenaje independiente, merced al conducto pancreático accesorio o de Santorini. Este último discurre horizontalmente y desemboca en el duodeno a un nivel más proximal que la ampolla de Vater.

Estructura microscópica : el páncreas exocrino es una glándula tubuloacinososa compuesta, rodeada por una cápsula fibrosa muy fina, de la que parten hacia el interior unos tabiques que dividen el órgano en lobulillos.

Cada lobulillo está constituido por numerosos acinis, cada uno de los cuales drena a través de un conducto (conducto intercalar). Las células acinosas son el mejor ejemplo de células serosas secretoras de enzimas, como veremos más adelante, encontrándose agrupadas alrededor de la luz en la que vierten sus gránulos secretorios. La luz se encuentra ocupada frecuentemente por una o más células de citoplasma claro. Estas células centroacinosas son células epiteliales planas que pertenecen al comienzo del conducto intercalar pero se invaginan parcialmente en la luz acinar.

La unión de varios conductos intercalares dá origen a los conductos intralobulillares, estos terminan por unirse y formar los conductos interlobulillares que recorren los tabiques junto a los vasos y nervios. Los conductos interlobulillares mayores desembocan en el conducto pancreático principal en forma oblícua, semejando las espinas de un pescado. El epitelio de los conductos aumenta de altura a medida que el calibre de estos se hace mayor, de forma que en el conducto principal existe ya un epitelio cilíndrico alto con pocas glándulas mucosas (195).

La células pancreática : pertenece al tipo de células de secreción serosa zimógena, llamadas así por producir una secreción proteica rica en enzimas. En estado de reposo la célula pancreática presenta una polarización típica de sus componentes, que es visible con el microscopio óptico

Así, en la base de la célula se encuentran el núcleo, la sustancia basófila compuesta por ribonucleoproteínas y las mitocondrias, estas últimas orientadas según el eje vertical de la célula. La región apical de la célula, o porción excretora, está ocupada por gránulos refringentes que tienen una concentración elevada de proteínas. Entre el núcleo y los gránulos de zimógeno, en la región supranuclear, se encuentra el complejo de Golgi con aspecto reticular.

Con el microscopio electrónico se observa en la región basal el retículo endoplásmico, muy desarrollado y provisto de grandes cisternas, las cuales se orientan de forma paralela al eje de la célula. Estas cisternas están recubiertas de ribosomas adheridos a la membrana junto a otros que se encuentran libres en la matriz citoplásmica. La región supranuclear contiene las cisternas y vesículas del complejo de Golgi con su característica falta de ribosomas. Algunas de las vesículas más grandes, llamadas vacuolas condensantes, poseen un contenido claro que por condensación progresiva se transforma en gránulos de zimógeno a nivel de la región apical de la célula. Cada uno de estos gránulos está rodeado de una membrana proporcionada por el complejo de Golgi.

Tras la inyección de pilocarpina al animal, se produce una lisis de los gránulos de zimógeno y una rápida expulsión de su contenido. Posteriormente las células pancreáticas elaboran nuevos gránulos de secreción que se acumulan en el polo apical. Al cabo de varias horas las células han recuperado el mismo aspecto que tenían al principio del ciclo. Durante este proceso se produce una hipertrofia del complejo de Golgi, volviéndose intensamente osmiófilo, mientras que disminuye el contenido de

ácido ribonucleico de la sustancia basófila (58).

Significado de los gránulos de zimógeno : ya desde 1883 se consideró por HEIDENHAIN que los gránulos observados en la mayoría de las células glandulares representaban el producto de secreción. En los últimos años se pudo confirmar, gracias a los estudios de PALADE en 1963 (104), la correlación directa entre los gránulos de zimógeno y el contenido enzimático del páncreas. Para ello fué preciso el empleo de métodos de fraccionamiento celular y el examen con microscopio electrónico, de este modo se aislaron fracciones homogenizadas de gránulos de zimógeno con un contenido en proteína del 94 %.

Mediante estudios cromatográficos se aislaron en el lisado de estos gránulos las siguientes enzimas : tripsinógeno, quimotripsinógeno A, ribonucleasa, amilasa, quimotripsinógeno B, procarboxipeptidasa B, desoxirribonucleasa y procarboxipeptidasa B. La identidad entre la composición enzimática de los gránulos de zimógeno y la del jugo pancreático, proporciona la prueba más irrefutable de que estos gránulos representan los productos de la secreción pancreática exocrina (58).

Ultraestructura de la secreción pancreática : la observación mediante microscopía electrónica del proceso secretor de la célula pancreática, permitió confirmar la existencia de una relación funcional entre el retículo endoplásmico (RE) y el complejo de Golgi. El material sintetizado por los ribosomas se observa dentro de las cavidades del RE formando los gránulos intracisternales descritos por PALADE en 1956. Este material pasa rápidamente al complejo de Golgi donde se concentra y acumula, formando más tarde los gránulos de zimógeno.

Los estudios posteriores de CARO y PALADE en 1.964, (46), empleando leucina marcada con tritio y autorradiografías con microscópio electrónico, demostraron como a los pocos minutos de la inyección del aminoácido marcado con el isótopo, este se localiza en el RE de la región basal de la célula. Posteriormente la proteína allí sintetizada pasa al complejo de Golgi, donde se concentra progresivamente en gránulos de prozimógeno, también llamados vacuolas condensantes y rodeados de una membrana. Más tarde la proteína marcada se encuentra en los gránulos de zimógeno y en la luz de los acinos.

La liberación de los gránulos de zimógeno se produce por la fusión de sus membranas limitantes con la membrana celular. Este fenómeno ocurre en la superficie de la luz glandular, denominándose exocitosis. Es interesante destacar que todo el lapso de tiempo transcurrido, desde la incorporación del aminoácido marcado a la célula hasta la salida del zimógeno o profermento a la luz acinar, es tan sólo de 52.4 minutos en la rata.

RESUMEN : en la actualidad podemos resumir los conocimientos sobre la ultraestructura de la secreción pancreática exocrina, siguiendo a DE ROBERTIS (58), en cinco etapas bien delimitadas :

1.- Etapa ribosómica : las proteínas enzimáticas son sintetizadas en contacto directo con los polirribosomas existentes en la superficie del sistema vacuolar del retículo endoplásmico. Esta síntesis se realiza por la interacción del ARN mensajero, que transporta la información genética contenida en el ADN cromosómico, con el complejo aminoacil-ARN de transferencia. Este último coloca los aminoácidos en la secuencia a-

propiciada para su polimerización posterior al formar la molécula proteica. Toda esta etapa transcurre en segundos o escasos minutos.

2.- Etapa del retículo endoplásmico : la proteína sintetizada penetra rápidamente en las cisternas del retículo endoplásmico, emigrando después hacia la zona apical de la célula. Ocasionalmente este material se presenta como pequeños gránulos intracisternales, pero en la mayoría de los casos su aspecto es el de una solución diluida de proteína, en la que puede apreciarse material macromolecular.

3.- Etapa del complejo de Golgi : después de pocos minutos, la proteína elaborada en el RE alcanza la zona del complejo de Golgi a través de unas comunicaciones, permanentes o transitorias, que unen ambos organelos. En esta etapa la proteína se concentra progresivamente formando gránulos de prozímógeno, que se encuentran rodeados de una membrana del complejo de Golgi.

4.- Etapa del zimógeno : las enzimas emigran a la porción apical de la célula, mientras van concentrándose progresivamente. Al llegar a la superficie celular pueden ser liberados por exocitosis, previa adherencia de la membrana superficial del gránulo con la membrana celular. Esto ocurre, bajo determinados estímulos, a nivel de la superficie celular que limita la luz acinar.

5.- Etapa intraluminal : las enzimas se desplazan lentamente por la luz de los acinos y de los conductos. En su camino son diluidas por la secreción de agua y electrolitos provenientes de las células centroacinosas y ductales, hasta llegar a la cavidad intestinal donde son activadas.

B) FISILOGIA DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

1.- CARACTERÍSTICAS DEL JUGO PANCREÁTICO :

El volumen diario de la secreción de jugo pancreático en el hombre es de 25 ml/Kg de peso o 4.7 ml/min, lo que habitualmente representa de 1 a 3 litros al día. Este jugo es isoosmótico con el plasma y de aspecto acuoso. Su pH oscila entre 8.0 y 8.3 con lo que resulta uno de los líquidos más alcalinos del organismo. Esta alcalinidad característica se debe al elevado contenido en bicarbonato del jugo, mientras que por el contrario el cloro se encuentra recíprocamente disminuido, de forma que la suma de las concentraciones pancreáticas de ambos aniones es similar a la que suma de sus concentraciones en el plasma. Los cationes principales son el sodio y el potasio, que se encuentran en concentraciones aproximadas a las del plasma (Ver tabla 1), en cambio la concentración de calcio en el jugo pancreático es notablemente inferior a la plasmática.

=====

TABLA 1. ELECTROLITOS DEL JUGO PANCREÁTICO (mEq/l)

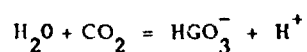
=====

Sodio	139 - 143 mEq/l
Potasio	6 - 9 "
Cloro	30 "
Bicarbonato	150 "
Volúmen	1 - 3 litros/día

Se cree que el agua y electrolitos proceden principalmente de la célula centro-acinosa, aunque las células de los conductos pueden desempeñar un papel importante

en el intercambio de bicarbonato y cloro (36).

Secreción de bicarbonato : se acepta en general que el agua y los electrolitos del jugo pancreático son secretados por la célula centroacinososa y las de los conductos intercalares. La producción del bicarbonato se realiza a partir de anhídrido carbónico y agua, en presencia de carbonicoanhidrasa, según la siguiente, reacción reversible:



Parte del anhídrido carbónico empleado en la síntesis del bicarbonato se obtiene de la sangre circulante, el resto proviene del metabolismo de la célula. Las técnicas histoquímicas han demostrado la existencia de carbonicoanhidrasa únicamente en el epitelio de los conductos intercalares.

La acetazolamida inhibe a la carbonicoanhidrasa, con lo cual reduce la secreción de agua y bicarbonato, sin llegar a suprimirla completamente. Pero cuando la secreción ha sido previamente estimulada con secretina, al administrar acetazolamida no se consigue disminuir la elevada concentración de bicarbonato del jugo pancreático. Por otra parte, la alcalosis metabólica incrementa la concentración de bicarbonato en el jugo, mientras que la acidosis metabólica dificulta su producción.

En las células de los conductos intercalares se han observado con microscopio electrónico, durante el proceso de secreción estimulado por secretina, unas vesículas apicales que parecen contener agua y electrolitos. El mecanismo secretor no ha sido dilucidado, sólo está claro que la secreción de bicarbonato precisa energía. No obstante

es posible que la célula centroacinososa y ductal segreguen una solución isotónica de bicarbonato cuya concentración se modificaría después, por intercambio iónico con el líquido intersticial, al atravesar los conductos colectores (36, 61).

Actividad enzimática : el contenido proteico del jugo pancreático es muy variable, ya que puede oscilar su concentración de 0.1 a 10 %, pero habitualmente se segregan unos 40 g diarios de proteínas. Los estudios electroforéticos del jugo pancreático demuestran la existencia de unos diez picos, que representan a los diferentes enzimas del mismo (30).

La secreción acinar contiene enzimas que digieren las tres grandes variedades de alimentos : proteínas, carbohidratos y grasas. Las enzimas proteolíticas (tripsina y quimotripsina) escinden las proteínas, la carboxipeptidasa actúa sobre los péptidos, la ribonucleasa y desoxirribonucleasa desdoblan los compuestos de ácidos nucleicos. La amilasa hidroliza el almidón, mientras que la lipasa y esterasa convierten las grasas en glicerina y ácidos grasos (271).

Lo que sintetiza la célula pancreática acinar son zimógenos, es decir, fermentos inactivos o profermentos carentes de poder enzimático. Sólo se activan después de llegar al tubo digestivo, de forma que el tripsinógeno es activado por una enzima llamada enterocinasa y liberada por la mucosa intestinal al contacto con el quimo.

Estos aspectos fisiológicos de la secreción pancreática tienen gran importancia, pues en la actualidad se considera que un buen número de pancreatitis agudas pueden explicarse por la activación prematura de las proteasas pancreáticas (285).

Por otra parte existen dudas de si los estudios efectuados en animales de experimentación, cuya dieta es muy distinta a la del hombre, son aplicables al ser humano. Por este motivo en los últimos años se han investigado las secreciones pancreáticas humanas, obtenidas por canulación del conducto pancreático durante intervenciones quirúrgicas de estómago, páncreas o vías biliares. Así como las secreciones pancreáticas obtenidas a través de fístulas postquirúrgicas.

Las muestras de jugo pancreático obtenidas durante el postoperatorio fueron analizadas electroforéticamente y bioquímicamente por diversos autores (285). Estos investigadores comprobaron que el jugo pancreático humano contiene los mismos tipos de enzimas identificados en otras especies : 3 a 6 amilasas, 1 lipasa, 2 ribonucleasas, 4 a 5 desoxirribonucleasas, 2 procarboxipeptidasas, 2 tripsinógenos, 2 quimotripsinógenos, 2 proelastinas y 2 inhibidores de la tripsina del jugo pancreático.

Pero en cambio, las enzimas humanas poseen propiedades distintas a las de los animales más estudiados : la vaca y el cerdo.

a) En el hombre, la tripsina activa se forma a partir del tripsinógeno mucho más rápidamente que en la vaca.

b) Los niveles del inhibidor de tripsina que existen en el jugo pancreático del hombre son más altos que en los animales.

c) El péptido liberado cuando el tripsinógeno humano se convierte en tripsina parece tener actividad humoral, y se piensa que tal vez inhiba la secreción gástrica.

d) El inhibidor de la tripsina pancreática humana fué aislado en forma de polipéptido por GREENE, quien ya había descubierto inhibidores de la tripsina en diversos animales. Este inhibidor pancreático de la tripsina es semejante a los inhibidores de otras proteasas parecidas: trombina y plasmina. Su estructura es similar a la del inhibidor de la Kalikreina, presente en la parótida y pulmón bovinos, el cual es capaz de inhibir también la quimotripsina y fibrinolisisina bacterianas (36, 285). Las implicaciones patológicas y terapéuticas de estos fenómenos se discutirán en capítulos sucesivos.

II.- ACTIVACION NORMAL DE LOS ZIMOGENOS :

Las enzimas pancreáticas proteolíticas se almacenan en la glándula en forma de precursores inactivos, llamados zimógenos. Este hecho se conoce desde finales del siglo pasado por los trabajos de HEIDENHAIN y KUHNE. Más tarde, en 1.900 SCHEPO-WALNIKOV descubrió que el jugo pancreático adquiría su actividad proteolítica después de ponerse en contacto con la mucosa o el jugo duodenal. Debido a la labilidad térmica de este fenómeno, el investigador ruso pensó que el factor de activación presente en la mucosa duodenal era una enzima y la denominó enterocinasa (112).

El mismo PAVLOV calificó a la enterocinasa como "enzima de enzimas" al recibir premio Nobel en 1.904. Esta denominación se justifica perfectamente puesto que la actividad proteolítica del jugo pancreático surge como consecuencia de la acción proteolítica de la enterocinasa.

KUNITZ, tras aislar el tripsinógeno en 1.936, demostró que la enterocinasa

actúa proteolíticamente sobre el tripsinógeno. Gracias a los trabajos de diversos investigadores recogidos por HADORN (112), en una magnífica revisión que estamos siguiendo, se tiene actualmente un conocimiento muy exacto del mecanismo de activación del tripsinógeno.

Mecanismo de activación del tripsinógeno : este proceso consiste en una "proteólisis limitada" de la cadena polipeptídica del tripsinógeno de forma que, mediante el desdoblamiento de un enlace Lisina-Isoleucina del extremo N-terminal, se libera un hexapéptido que contiene cuatro moléculas de ácido aspártico. A continuación se produce un cambio en la disposición de la molécula de tripsina situándose el centro de esta, con un residuo de serina y otro de histidina, en posición activa. De esta manera el zimógeno se transforma en enzima activo.

El primer paso de este proceso, el desdoblamiento del enlace de activación, puede realizarse tanto por acción de la enterocinasa como de la tripsina preexistente en el jugo. Este último mecanismo conocido como "activación autocatalítica", ha sido estudiado "in vitro" con tripsinógeno purificado demostrando se produce a pH alcalino y es estimulado por la presencia de iones calcio. Aunque la activación del tripsinógeno por acción de la enterocinasa intestinal estaba menos estudiada, la demostración de la existencia de una deficiencia congénita de enterocinasa en niños con trastornos graves de la digestión ha despertado el interés por conocer bien esta vía (43). Así se ha demostrado recientemente por MAROUX y otros (168), que la enterocinasa está mejor preparada que la propia tripsina para activar el tripsinógeno en el ser humano.

La mayor eficacia de la enterocinasa viene dada por el hexapéptido liberado al romperse el enlace de activación del tripsinógeno, el cual contiene cuatro residuos de aspartico que impiden la acción autocatalítica de la tripsina mediante un mecanismo electrostático. Por el contrario, estos cuatro residuos de ácido aspartico del tripsinógeno actúan como señal para que la enterocinasa ataque al enlace de activación (168).

La prueba definitiva de que la enterocinasa es la enzima clave de la activación de las proteinasas pancreáticas, viene dada por que estas no se activan en el duodeno de los enfermos con deficiencia de enterocinasa (112). Esto demuestra también que la autocatálisis por tripsina no ocurre "in vivo" en el ser humano, o al menos no ocurre en condiciones fisiológicas.

Tras la activación del tripsinógeno por la enterocinasa, la tripsina formada activa el quimotripsinógeno, procarboxipeptidasa, proelastasa y profosfolipasa por un mecanismo proteolítico en cascada. De este modo la activación de todos los fermentos proteolíticos pancreáticos en el ser humano, en condiciones fisiológicas, depende del sistema enterocinasa - tripsinógeno.

Inhibidores de la tripsina : otro aspecto interesante del mecanismo de activación de los zimógenos pancreáticos es el de la existencia de inhibidores de la tripsina en la secreción acinar.

El tripsinógeno humano es muy resistente a la activación por tripsina (168), es decir a la activación autocatalítica, a diferencia de lo que ocurre en algunos animales. En trabajos realizados sobre pacientes con déficit de enterocinasa, se ha comprobado

que al añadir tripsina bovina purificada al jugo pancreático o duodenal de estos sujetos no se forma tripsina adicional. Es decir, no se activa el tripsinógeno aunque se añada tripsina. Pero además, parte de la tripsina añadida resulta inmediatamente neutralizada (112). Todo esto es debido a la presencia de agentes inhibidores de la tripsina en el jugo pancreático y duodenal. Por el contrario, tan pronto como se añade enterocinasa al medio, se activa el tripsinógeno y desaparecen los inhibidores de la tripsina del jugo.

Como puede deducirse de todo lo anterior, la activación del tripsinógeno dentro de los conductos pancreáticos y del sistema acinar del hombre normal, está impedida por un doble mecanismo. De un lado la presencia de inhibidores de tripsina en la secreción acinar, y de otro la resistencia del tripsinógeno a la autoactivación por tripsina. Este doble mecanismo de seguridad es el que impide la digestión de la glándula por sus propios fermentos, autodigestión que constituye la base patogénica de la pancreatitis aguda, como veremos en otro capítulo.

Enterocinasa : Aunque ya hemos mencionado la acción fundamental de esta enzima, debemos señalar también algunas características sobre su localización y liberación, puesto que más adelante nos serán de utilidad para explicar la etiopatogenia de algunos casos de pancreatitis aguda.

La enterocinasa es una glucoproteína de peso molecular elevado (200.000) y con un 37 % de azúcar. Parece ser que el centro activo de la enterocinasa tiene algunas características semejantes al de la quimotripsina y tripsina. Existen pruebas concluyentes de que la enterocinasa se fija a la membrana del borde en cepillo de las células epitelia-

les del intestino. Esta unión de la enzima a la membrana es muy débil, de forma que tanto los ácidos biliares como los enzimas proteolíticos pueden liberarla del borde en cepillo. Todavía persisten dudas sobre la existencia de un mecanismo específico para la liberación de la enterocinasa, aunque se ha demostrado que la colecistokinina estimula la liberación de la enzima. Lo que es indudable es la existencia de enterocinasa en la luz intestinal en cantidad suficiente para activar rápida y completamente el tripsinógeno (93, 111, 112).

En resumen : la especificidad de la enterocinasa para el enlace de activación del tripsinógeno es muy elevada. Los cuatro residuos de ácido aspártico próximos al enlace de activación del tripsinógeno ejercen un efecto inhibitorio sobre la activación de este profermento por la tripsina, y en cambio facilitan la activación mediante la enterocinasa. Esta última en condiciones fisiológicas se encuentra unida a la membrana celular del epitelio intestinal, de donde puede ser liberada por los ácidos biliares, la colecistocinina y diversos fermentos proteolíticos, alcanzando concentraciones adecuadas para su acción en el jugo intestinal. Estos hechos, junto con la existencia de inhibidores de la tripsina en la secreción pancreática acinar, impiden normalmente que se produzca una activación intrapancreática de los zimógenos, evitando así la autodigestión del páncreas por sus propios fermentos proteolíticos (112).

III.- CONTROL DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA :

El páncreas exocrino produce jugo digestivo de forma continua; entre las comi-

das la secreción es lenta, pero tras la ingestión del alimento se hace más rápida. El incremento en la velocidad de secreción comienza a los pocos minutos de la comida, y alcanza su máximo una o dos horas después de ésta. En el hombre, las concentraciones más altas de enzimas (tripsina) se han registrado en el intestino delgado proximal a las dos o tres horas de la comida. La secreción regresa a sus valores de reposo tres a cinco horas después de comer, variando según la cantidad y composición del alimento ingerido (157).

Es indudable que el páncreas recibe información respecto al momento en que son necesarios sus productos para la digestión. Esta información llega a las células secretoras por dos conductos : los nervios autónomos y las hormonas gastrointestinales.

Ambos mecanismos de estimulación pueden funcionar con entera independiencia uno del otro, pero habitualmente son activados al mismo tiempo y ejercen su acción combinadamente. Sin embargo, desde el punto de vista clínico interesa conocer con exactitud el funcionamiento de cada uno de ellos, ya que tanto uno como otro pueden ser interferidos por procesos patológicos o por métodos terapéuticos.

A) CONTROL NERVIOSO :

1.- Inervación intrínseca : el parénquima pancreático tiene una inervación muy rica, constituida en su mayor parte por fibras amielínicas, que recorren los espacios interlobulares y acompañan a las arterias y arteriolas. En el interior del parénquima también se encuentran células ganglionares, cuyos axones se entremezclan con la red de fibras nerviosas que rodean los acinos, vasos e islotes de Langerhans. Esta dispo-

sición ha sido bien descrita por LENNINGER (157) en una excelente revisión sobre la inervación del páncreas exocrino.

Todas estas fibras nerviosas amielínicas se encuentran recubiertas por vainas de Schwann incompletas, que permiten un estrecho contacto entre el axón y las estructuras circundantes. Así, pueden observarse estas porciones desnudas de los axones en contacto con las células glandulares, la adventicia de los vasos sanguíneos, entre los acinos, alrededor de los conductos y en el interior de los islotes de Langerhans. En estas porciones desnudas los nervios presentan dilataciones, en forma de cuentas de rosario, con gran número de vesículas. Es de suponer que estas vesículas contienen los transmisores que activan las células blanco cuando son liberados por los impulsos nerviosos.

Las técnicas histoquímicas y el microscopio electrónico han revelado que estas fibras nerviosas, en su mayor parte, dan la reacción positiva para la acetilcolinesterasa, lo que indica que son colinérgicas. De modo que los acinis están inervados casi exclusivamente por fibras colinérgicas, y lo mismo ocurre con las células musculares de los conductos pancreáticos. Por el contrario los axones que se encuentran en íntima relación con los músculos lisos arteriolares y con los capilares, poseen vesículas que muestran la fluorescencia característica de las catecolaminas, lo que permite considerarlos como nervios adrenérgicos.

Como conclusión de los trabajos de COUPLAND, LEVER, WATARI y otros (157) podemos decir que los vasos pancreáticos tienen inervación adrenérgica, mientras que

los acinis y los conductos intercalares reciben fibras colinérgicas.

2.- Acción del nervio vago : la estimulación eléctrica del vago produce en el páncreas la expulsión de gránulos de zimógeno de las células acinosas y un aumento de la secreción de enzimas. Se observan unos efectos semejantes tras la inyección intravenosa de agentes parasimpaticomiméticos tales como la acetilcolina, pilocarpina y metacolina. La atropina en dosis de 0.1 - 0.2 mg/Kg , elimina estos efectos de la estimulación vagal y de los agentes parasimpaticomiméticos (156, 157).

Todos estos estudios farmacológicos indican que el estímulo vagal de la secreción enzimática del páncreas se realiza a través de las fibras colinérgicas que inervan los acinos.

El efecto vagal estimulante es semejante al producido humoralmente por la hormona colecistocinina-pancreozimina (que más adelante detallaremos). Sin embargo el estímulo hormonal no se bloquea por la inyección de atropina, lo cual indica que la acetilcolina y la colecistocinina actúan sobre diferentes receptores de las células acinares. Pero estos dos agentes, acetilcolina y colecistocinina, provocan la despolarización de las células acinares en el ratón, con entrada de iones sodio y calcio en la célula tras disminuir la resistencia de la membrana celular (57).

Así mismo, ambas sustancias facilitan la liberación del ión calcio de los depósitos intracelulares. Se supone que este aumento de la concentración de calcio intracelular es capaz de iniciar la secreción al provocar la interacción de los gránulos de zimógeno con la membrana celular, lo cual ocasiona la expulsión de los enzimas fuera de la célula. (47, 170).

La estimulación vagal de la secreción en el hombre puede desencadenarse por alimentos que estimulen el apetito, o por una comida ficticia en el animal de experimentación, lo que prueba la existencia de una fase cefálica de la secreción pancreática que depende exclusivamente de la acción del vago (210, 228). También existe una fase gástrica desencadenada por la distensión de la pared del cuerpo del estómago y suprimida por la vagotomía, lo que demuestra su carácter reflejo (283).

Además del efecto del vago sobre la secreción de enzimas (secreción ecbólica) debemos mencionar su efecto sobre la secreción de agua y electrolitos (secreción hidrolática). Los enzimas de la secreción acinar son diluidos y transportados en el agua secretada por los conductos pancreáticos. Al aumentar la secreción de enzimas se produce un aumento del volumen del jugo pancreático mediante un incremento de la secreción de agua y electrolitos (157).

Se han propuesto dos mecanismos para explicar este aumento de volumen del jugo pancreático tras el estímulo vagal. Uno sería la acción directa del neurotransmisor químico sobre la célula secretora. El otro consistiría en un aumento del flujo sanguíneo pancreático para conseguir un mayor aporte de hormonas gastrointestinales circulantes a la célula secretora (123).

Experimentos realizados en el cerdo y gato demuestran que se puede conseguir un incremento del volumen de jugo pancreático simplemente por estimulación vagal, sin necesidad de administrar secretina exógena. Esto indica una acción vagal directa sobre la secreción de agua y electrolitos. Pero el hecho de que este efecto no

resulte bloqueado por la administración de atropina y, por el contrario, la administración de vasodilatadores aumenta el flujo del jugo pancreático, indican que debe existir un componente vascular en la acción del vago (41, 123, 157).

Por otra parte, ya mencionamos anteriormente que las terminaciones nerviosas de los vasos sanguíneos pancreáticos parecen ser adrenérgicas. Es lógico por tanto pensar que el componente vascular de la acción vagal debe realizarse a través de alguna sustancia mediadora. Según HILTON (124), el estímulo vagal sobre la célula secretora provoca una serie de cambios metabólicos que terminan en la liberación de Kalicreína que formaría kinina a partir del plasma.

Es posible que sean estas sustancias vasodilatadoras las responsables del componente vascular del estímulo vagal sobre la secreción de agua y electrolitos.

Quizá el vago ejerza sus efectos de forma directa sobre la célula secretora e indirecta a través de mediadores hormonales. Esto explicaría el que los impulsos nerviosos y los estímulos hormonales puedan potenciarse. Pero es desde luego indudable la estrecha relación existente entre el influjo nervioso y las hormonas gastrointestinales, en la regulación de la secreción pancreática de enzimas, agua y electrolitos.

3.- Acción de los nervios esplácnicos : su influencia sobre la secreción pancreática ha sido mucho menos estudiada que la del vago. Esto se debe en parte a que la esplanctotomía es un método terapéutico rara vez utilizado y por ello su interés clínico es escaso.

De todos modos la importancia de los nervios esplácnicos es fisiológicamente me-

nor y podemos resumir diciendo que las fibras parasimpáticas de los mismos tienen un débil efecto estimulante sobre la secreción, mientras que las fibras simpáticas adrenérgicas inhiben la secreción pancreática exocrina por vasoconstricción o por inhibición ganglionar de las células secretoras (15).

B) CONTROL HORMONAL

El control de la secreción pancreática por las hormonas gastrointestinales es un aspecto muy interesante de la fisiología digestiva. Aún existen grandes lagunas sobre el mecanismo de acción de las hormonas intestinales y sobre las interrelaciones entre las mismas, pero nadie duda actualmente en considerar al intestino como un órgano endocrino. La existencia de varias de estas hormonas está perfectamente demostrada e incluso de alguna de ellas, como la gastrina, secretina y colecistokinina-pancreozimina, se conoce perfectamente la estructura molecular y se ha conseguido su síntesis.

En el presente capítulo vamos a seguir la magnífica revisión de F. KATZ (140) sobre las hormonas gastrointestinales, en un intento de clarificar la relación existente entre las diversas acciones de estas hormonas, así como sus conexiones con el sistema nervioso vegetativo.

Secretina : BAYLIS y STARLING observaron en 1902 que al instilar un ácido en la luz del duodeno denervado se producía un aumento del jugo pancreático. A la sustancia responsable de este hecho la denominaron secretina. Fué en este experimento donde se ideó el concepto fisiológico de hormona, calificando así a la sustancia activa tanto sobre un preparado denervado como al ser inyectada en la circulación (140).

La secretina es un polipéptido formado por 27 aminoácidos que tiene gran similitud estructural con el glucagón, pues 14 aminoácidos ocupan la misma posición en las dos moléculas, lo cual sugiere un origen común en la evolución a partir de una hormona única (126, 137).

La secretina se encuentra en concentraciones elevadas en la parte alta del intestino delgado, es secretada y almacenada en unas células del duodeno que poseen unas proyecciones apicales que penetran en la luz intestinal (208). Estas células se engloban actualmente en el grupo de células APUD, secretoras de otros péptidos intestinales con acción hormonal.

El estímulo más potente para la liberación de la secretina es la acidificación de la mucosa duodenal por el ácido clorhídrico y otros ácidos orgánicos o minerales (175), de modo que cuando el pH es superior a 4.5 en la luz duodenal cesa el estímulo liberador de secretina. Otros estímulos pueden ser los ácidos grasos y aminoácidos liberados por la digestión de grasas y proteínas, aún cuando los efectos observados pueden atribuirse a la secreción de colecistokinina.

La acción del vago tiene un papel poco importante en la liberación de secretina, no obstante la aplicación de anestésicos locales sobre la mucosa intestinal disminuye la respuesta del páncreas a los estímulos que habitualmente liberan secretina (140).

La secretina provoca en el páncreas la secreción de agua y electrolitos, siendo el volumen de jugo secretado proporcional a la dosis de secretina administrada. Al mismo tiempo que aumenta el volumen del jugo pancreático se produce un extraordinario in-

cremento de la concentración de bicarbonato en el mismo. De este modo la secreción pancreática provocada por la secretina alcanza la más alta concentración de bicarbonato de todos los líquidos corporales. La secretina, por el contrario, tiene poca acción sobre la secreción de enzimas, de modo que las células acinares no sufren desgranulación tras la administración de esta hormona. Incluso, el ligero aumento de secreción de enzimas observado, puede ser debido a una salida pasiva de estos al aumentar el flujo de líquido a través de los conductos pancreáticos. (140).

Otros efectos de esta hormona, como el bloqueo de la secreción gástrica ácida inducida por la gastrina o el estímulo de la secreción de una bilis rica en bicarbonato, tienen menos interés para nosotros.

Gastrina: EDKINS demostró en 1906 que la inyección en el gato de un extracto de mucosa antral estimulaba la secreción gástrica ácida. A la sustancia responsable de esta acción la llamó gastrina y fué la segunda hormona conocida, aún cuando se discutió su existencia hasta que fué aislada y purificada por GREGORY en 1966 (107).

Su principal acción es estimular la secreción gástrica ácida, pero tiene un papel importante en otras funciones gastrointestinales y nos interesa por su influencia sobre la secreción pancreática.

Estructuralmente la gastrina antral humana es un polipéptido de 17 aminoácidos, de los cuales los 4 últimos del extremo C-terminal son capaces de reproducir todas las acciones de la molécula completa (140). La fuente más abundante de gastrina es la región del antro, es decir la parte del estómago que no segrega ácido. La hormona se produce

en la célula de la mucosa antral, encontrándose en su interior como gránulos intracitoplasmáticos (172).

Los factores capaces de estimular la liberación de gastrina son : el pH alcalino del contenido gástrico, la distensión de la pared del antro, acetilcolina, estímulos vagales y algunos medicamentos. La secreción de ácido es capaz de inhibir todos los mecanismos anteriormente citados, sin intervención del sistema nervioso, de modo que el ácido actúa como un servomecanismo autorregulador de la liberación de gastrina. Esta liberación también resulta inhibida por la secretina y el glucagón (116).

La secreción de gastrina comienza a los 10 minutos de la comida por estímulo vagal, y alcanza un máximo a los 20-45 minutos. Diversos alimentos favorecen su liberación, los más potentes son las proteínas, carbohidratos, alcohol y calcio (149).

Otros efectos de esta hormona son el estímulo débil de la secreción de pepsinógeno y el incremento de la motilidad del antro gástrico (127). Sobre el páncreas la gastrina actúa estimulando energicamente la secreción de enzimas, al tiempo que provoca un ligero aumento de la secreción de agua y bicarbonato (106). También aumenta el flujo biliar y disminuye la presión en los conductos biliares, incrementa la motilidad intestinal y estimula la contracción del esfínter esofágico inferior (18, 246, 140).

Colecistokinina - pancreozimina (CCK) : durante algún tiempo se pensó que se trataba de dos hormonas diferentes, la colecistokinina estimularía la contracción biliar en tanto que la pancreozimina provocaría la liberación de enzimas pancreáticas.

Sin embargo, en 1968 JORPES (137) demostró que la colecistokinina-pancreozimina (CCK) es un compuesto químico único, de naturaleza polipéptica, integrado por 33 aminoácidos y que ha sido purificado a partir de la mucosa duodenal. De modo que sus efectos sobre vesícula y páncreas exocrino representan acciones complementarias de una misma hormona : la CCK .

El estímulo principal para la liberación de CCK es la presencia en el intestino delgado de algunos productos de la digestión. Se piensa que los más potentes en este sentido son los polipéptidos y grasas emulsionadas. Los aminoácidos estimulan la liberación de CCK con mayor potencia que los ácidos grasos, provocando una secreción sostenida de enzimas pancreáticos (80). En el hombre, a diferencia del gato y el perro, no parece que la acidificación del duodeno sea un estímulo eficaz para la liberación de la CCK. Además debe existir un factor nervioso, pues la secreción de CCK puede ser bloqueada mediante la aplicación tópica de anestésicos en la mucosa duodenal (22).

En cuanto a sus propiedades fisiológicas, la CCK actúa primariamente sobre el páncreas aumentando la secreción de enzimas. Este efecto se acompaña de una desgranulación de las células acinares, lo cual traduce morfológicamente la acción hormonal. La CCK es un poderoso estimulante de la contracción de la vesícula biliar y aumenta la transferencia de agua a través de la mucosa vesicular, con lo cual ocasiona un importante aumento del flujo biliar. Esta acción se vé facilitada por la relajación del esfínter de Oddi, que también es provocada por la hormona (140).

Glucagón y Enteroglucagón : durante mucho tiempo, el glucagón se consideró exclusivamente una hormona pancreática que solo actuaba como agente hiperglucemiante.

Sin embargo, a partir de 1964 MC INTYRE y cols. observaron en el hombre, que la administración intraduodenal de glucosa provocaba una elevación de los niveles de insulina plasmática muy superiores a los producidos una cantidad igual de glucosa administrada intravenosamente (173).

Este fenómeno reveló la existencia de un mecanismo intestinal estimulante de la secreción de insulina, lo cual motivó numerosas investigaciones sobre la potencia insulinotrópica de las hormonas gastrointestinales conocidas. Un resumen de las mismas puede verse en la revisión de BROWN (42).

De este modo UNGER en 1968 encontró un extracto de mucosa yeyunal capaz de provocar liberación de insulina. Como esta sustancia presentaba una inmunorreactividad similar a la del glucagón pancreático es conocida desde entonces bajo el nombre de "enteroglucagón" (269).

Las células con propiedades inmunorreactivas tipo glucagón se han encontrado en el fundus gástrico y yeyuno. Se incluyen actualmente dentro del interesante grupo de las células APUD, que están presentes en la mucosa del estómago, intestino e islotes pancreáticos, y se considera a estas células responsables de la secreción de los polipéptidos intestinales con acción hormonal, así como de aminas vasoactivas y otras sustancias no conocidas (53).

Así mismo, se cree que el enteroglucagón difiere del glucagón pancreático en cuanto al volumen molecular y algunas propiedades biológicas. También es posible que existan al menos dos tipos de enteroglucagón, uno con estructura y acción muy similar al

glucagón pancreático, y otro capaz de estimular la secreción de insulina al llegar la glucosa al intestino, lo cual puede explicar la hipoglucemia de los gastrectomizados al ingerir comidas ricas en carbohidratos, ya que el paso rápido de glucosa al intestino delgado estimularía la hipersecreción de enteroglucagón y la brusca liberación de insulina (42, 140, 269).

Otros efectos en que el enteroglucagón se parece al glucagón pancreático son: acción colerética, inhibición de la secreción gástrica ácida e inhibición de la motilidad del yeyuno (66, 147, 162). Pero el efecto más interesante para nosotros es el de la acción inhibitoria sobre la secreción pancreática exocrina.

En efecto, SALTER, DAVIDSON y BEST observaron en 1957 una acusada desgranulación y atrofia de las células acinares del páncreas de las ratas, tras inyecciones repetidas de glucagón durante más de una semana (224).

JARRET y LACY (132) comprobaron más tarde que esta desgranulación de la célula pancreática provocada por el glucagón no se evitaba con adrenalectomia, hipofisectomia o atropinización del animal de experimentación. También observaron que los homogenizados pancreáticos de ratas tratadas con glucagón contenían un 32 % menos de amilasa. Pero esta disminución del contenido enzimático glandular no se acompañaba de un aumento simultáneo de la concentración de amilasa en el jugo pancreático. Esto significa que la desgranulación de las células pancreáticas tras la administración de glucagón, se debe a inhibición de la síntesis de gránulos de zimógeno sin afectar la liberación de los gránulos preexistentes.

DYCK y cols (65) estudiaron en 1970, el efecto de la administración de glucagón sobre el páncreas exocrino de 7 seres humanos. Previamente administraron a sus pacientes secretina y pancreozomina, con el fin de mantener un flujo constante de secreción. A continuación infundieron glucagón (1 a 10 microg/Kg de peso) con lo cual observaron un descenso pronunciado del volúmen del jugo pancreático así como de la concentración de enzimas en el mismo.

El mecanismo de esta acción del glucagón sobre el páncreas exocrino no está claro. Dada la similitud estructural y funcional entre secretina y glucagón, se piensa que en el páncreas acinar existiría un receptor común para ambas hormonas y que el glucagón actuaría por inhibición competitiva de la secretina. No obstante, además de inhibir la secreción enzimática el glucagón también disminuye la secreción ductal de agua y bicarbonato, así como el intercambio de HCO_3^- y Cl^- a través de la membrana de la célula ductal, de forma semejante a la acetazolamida.

Para DYCK el enteroglucagón actuaría sobre el volúmen de agua y electrolitos de la secreción pancreática ductal, mientras que el glucagón pancreático regularía la secreción acinar de enzimas (66).

Es posible que estos efectos se deban en parte a una reducción del flujo sanguíneo visceral. En cualquier caso se cree que el mediador de la acción hormonal del glucagón, (como de otras muchas hormonas), es el 3'-5'-AMP cíclico, pues el glucagón acelera la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3'-5'-AMP cíclico (65).

Interacciones entre las hormonas gastrointestinales : ya hemos mencionado que entre las hormonas gastrointestinales existe una notable similitud estructural y que además actúan todas ellas sobre los mismos órganos blanco: estómago, vías biliares y páncreas.

Basado en este hecho, GROSSMAN planteó en 1970 la teoría del receptor común (109). Según ella el receptor tendría dos puntos de interacción, uno con afinidad para gastrina y CCK y el otro con afinidad para secretina y glucagón. El que la acción simultánea de dos hormonas tenga o no, efectos competitivos depende del punto de interacción del receptor sobre el que actúen.

De este modo, en el caso de que las dos hormonas que actúen al mismo tiempo tengan puntos diferentes de interacción sobre el receptor, su acción se potenciará si ambas tienen el mismo signo (estimulación o supresión). Por el contrario si son de signo opuesto (una estimula y la otra suprime) al actuar juntas predominará el efecto de la más potente; es decir, que la más débil resulta inhibida, pero no competitivamente.

Sin embargo, cuando actúan juntas dos hormonas con afinidad por el mismo lugar del receptor se produce competición entre ambas, de forma que sólo una puede actuar y la otra quedará inhibida competitivamente; esta inhibición es independiente del tipo de actividad de cada una de ellas (estimulación o supresión).

Un ejemplo interesante es lo que ocurre con la estimulación de la secreción gástrica ácida por la gastrina. La CCK tiene un pentapéptido C-terminal que es idéntico al de la gastrina, por ello puede unirse al receptor e impedir la acción de la gastrina. Con

lo cual, la secreción ácida del estómago es estimulada sólo debilmente por la CCK mientras que el intenso estímulo secretor de la gastrina queda inhibido competitivamente (140).

En cambio la secretina es un inhibidor del estímulo de la gastrina sobre la secreción ácida del estómago, pero no competitivo sino que actúa sobre el otro punto del receptor.

Sobre la secreción pancreática, la gastrina y CCK son estimulantes competitivos entre sí por actuar sobre el mismo punto del receptor, pero ninguna de ellas compite con el efecto estimulante de la secretina sino que lo potencian. Así, la actuación conjunta de la secretina con la gastrina o la CCK provoca un intenso estímulo de la secreción pancreática exocrina.

Por el contrario, el glucagón es un potente inhibidor competitivo del efecto estimulante de la secretina sobre el páncreas (109, 140).

CAPITULO III: ETIOPATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA.

Incidencia : se desconoce la incidencia real de la PA. Los datos más completos son los publicados por TRAPNELL en 1975 (266); este autor revisó los 590 casos de PA ocurridos en un área geográfica determinada (Bristol, Inglaterra) durante un periodo de 20 años. Según sus cálculos, la incidencia anual de PA en esta zona fué de 53.8 casos por millón de habitantes. De todos modos esta cifra es probablemente inferior a la real, ya que se producen muchos casos leves o moderados cuya inclusión como PA depende de los criterios diagnósticos empleados en cada centro hospitalario y de la frecuencia con que se determine la amilasa en los servicios de urgencia.

Si trasladamos a nuestro medio estas cifras de incidencia encontramos que, sólo para la ciudad de Madrid, corresponderían unos 200 casos anuales de PA. A este respecto tienen gran valor los datos publicados por ORTIZ VAZQUEZ referentes a los casos ingresados en el Servicio de Medicina Interna de "La Paz". Constituyen dos series de pacientes, la primera recoge 108 casos observados en el bienio de 1966-68 (188), y la segunda 80 nuevos casos vistos en el periodo de 1968-70 (190). En conjunto son 188 enfermos diagnosticados con un criterio uniforme; representan un 0.4 % de los ingresos de urgencia en "La Paz" y un 2.3 % de los casos de abdomen agudo estudiados en el Servicio de Admisión de dicho centro.

Este estudio es de gran valor pues, en la época en que se realizó, la mayoría de las urgencias de la población madrileña afiliada a la Seguridad Social, eran atendidas en "La Paz".

Como vemos, la PA es una enfermedad más frecuente de lo que suele pensarse, y digna de ser tenida en cuenta en el diagnóstico de todo cuadro agudo abdominal.

Factores etiológicos : la causa exacta de la pancreatitis aguda sigue sin conocerse. Por otra parte, la investigación experimental en animales y la observación clínica en el hombre han permitido conocer numerosos factores que predisponen al padecimiento de la enfermedad, son capaces de desencadenarla, o bien contribuyen a su progresión una vez que se ha puesto en marcha el mecanismo patológico (237).

En la tabla 2 se recogen los factores predisponentes, causantes o precipitantes de la enfermedad según los diversos autores (14, 37, 237). Algunos de estos factores etiológicos pueden actuar solos, pero otros lo hacen en forma combinada. Muchos son raros, poco frecuentes o de importancia dudosa. Por otra parte, algunos de ellos tienen importancia por imprimir a la enfermedad unas características especiales de evolución, que llegan a producir formas clínicas de PA bien definidas, como son : el alcoholismo, enfermedades de las vías biliares, intervenciones quirúrgicas, parotiditis vírica o hiperparatiroidismo.

En la experiencia de todos los autores destacan como etiologías más frecuentes de la PA la litiasis biliar y el alcoholismo crónico, junto a ellos se observa un amplio porcentaje de casos idiopáticos.

En la revisión de TRAPNELL (266), que es una de las más amplias de la literatura, el factor etiológico encontrado con mayor frecuencia es la enfermedad de las vías biliares: 53.6 % seguido del grupo idiopático: 34.4 %, encontrando solamente un 4.4 %

de casos atribuibles al alcoholismo crónico. Como puede apreciarse en la tabla 3, el conjunto de los restantes factores etiológicos son responsables solamente del 8 % de los casos de este autor.

En nuestro medio consideramos la serie de ORTIZ VAZQUEZ (188, 190) como la de mayor interés epidemiológico. Entre sus 188 pacientes también predominan las afecciones de la vía biliar, presentes en el 28 % de los casos, pero existe además un 9 % de enfermos con padecimientos gástricos.

La incidencia del alcoholismo crónico en las series de otros autores norteamericanos, australianos, sudafricanos y franceses (227, 262, 237) es bastante elevada y oscila entre 30 y 40 % de los casos. La diversa incidencia de PA de etiología alcohólica en la literatura puede ser debida a diferencias geográficas en el consumo de alcohol, pues varía incluso si los enfermos proceden de zonas rurales o urbanas, y es mayor en estas últimas (266).

Edad : la PA puede presentarse en cualquier edad, pero generalmente es una enfermedad propia de la madurez. La mayor parte de los pacientes tienen edades comprendidas entre los 30 y 60 años (190).

Entre los niños, predomina la parotiditis vírica como principal factor etiológico. Pero en algunas zonas, como Sudáfrica, la mayoría de los casos de PA infantil suelen atribuirse a parasitación por nematelmintos (ascaris). Actualmente, una causa frecuente de PA infantil es el tratamiento con esteroides (218).

La edad media de los sujetos con PA por alcoholismo crónico es inferior que la de los de etiología biliar, 40 y 50 años respectivamente, de forma que la importancia del alcohol como posible agente etiológico disminuye al aumentar la edad del enfermo.

Sexo: en la mayor parte de las estadísticas predomina el sexo femenino, y ello guarda relación con la preponderancia de la enfermedad biliar como causa de PA, ya que la litiasis biliar es más frecuente en la mujer.

Así, la proporción de mujeres es de 56 % en TRAPNEIL (266), 75 % en ORTIZ VAZQUEZ (190) y 40 % en SARLES (227).

Por el contrario la PA alcohólica es más frecuente en el hombre joven, aunque a partir de los 50 o 60 años disminuyen las diferencias entre ambos sexos, pues pierde importancia el alcoholismo y se iguala la incidencia de litiasis biliar en los varones (266).

TEORIAS SOBRE LA PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Como ya hemos visto son muy numerosos los agentes etiológicos capaces de producir esta enfermedad. Se considera que la PA es debida a la autodigestión de la glándula por los propios fermentos pancreáticos. Lo cual sería un modelo de respuesta unitario ante el insulto pancreático de los diversos agentes etiológicos, cuya acción consistiría en iniciar o desencadenar la activación intrapancreática de los zimógenos o profermentos inactivos, éstos últimos serían los verdaderos responsables de la lesión pancreática.

Basados en esta interpretación, estudiaremos seguidamente las principales teorías propuestas sobre el desencadenamiento de la enfermedad por un lado, y sobre la producción de la lesión por el otro.

A) DESENCADENAMIENTO DE LA PA :

Teoría de la obstrucción-hipersecreción : está muy extendida la creencia de que la PA se produce a consecuencia de la obstrucción del conducto pancreático durante una fase en que la glándula se encuentra en plena actividad secretoria (230).

Esta teoría permite explicar la frecuencia con que la PA se aparece tras un exceso de alimentación : la típica "comilona". Pero no existen evidencias clínicas ni experimentales que permitan apoyarla plenamente, así en la serie de SHADER (241) sólomente se encontró la obstrucción del conducto en un 3 % de los casos mortales. Por otra parte la ligadura del conducto pancreático ocasiona atrofia del páncreas, pero no inflamación. Si la ligadura va seguida de la administración de secretina, tampoco se produce pancreatitis, sólomente un edema reversible. Además, la estimulación mediante secretina en los enfermos de PA no parece agravar la enfermedad (37).

Estos datos contrastan con la importancia del mecanismo obstructivo en la producción de pancreatitis crónica, en la cual frecuentemente se encuentran cálculos y dilataciones de los conductos.

Teoría del canal común y el reflujo biliar : esta teoría fué propuesta por OPIE en 1901 (37) y ha tenido numerosos partidarios, con periodos de mayor y menor credibilidad.

Se parte en ella de la existencia de una misma desembocadura en el duodeno para las secreciones biliar y pancreática, lo que dá lugar a un trayecto o "canal común" para secreciones. De esta manera, la bilis y enzimas pancreáticos activados, podrían regu-

gitar por este canal común hasta el conducto pancreático y originar la PA. Con esta teoría podrían justificarse las pancreatitis asociadas a enfermedades de las vías biliares, impactaciones calculosas en la papila de Vater y alteraciones inflamatorias del esfínter de Oddi.

El inconveniente es que sólo en un 5 % de los casos de PA se encuentra el dispositivo del canal común terminal descrito por OPIE, necesario para que la impactación de un cálculo ocasione el reflujo de bilis hacia el páncreas (190).

Además, es preciso tener en cuenta que las presiones fisiológicas de secreción en el interior del conducto pancreático son, por lo menos, tan altas como en las vías biliares. El incremento artificial de presión en la vía biliar no ocasiona reflujo hacia el conducto pancreático. La realización de colangiografías a través del tubo en T, raramente tiene consecuencias nocivas y pocas veces permite visualizar el conducto pancreático. Pero aparte de esto, la inversión del flujo biliar hacia el conducto pancreático, a presión fisiológica, no ocasiona pancreatitis, pues de todos los fermentos pancreáticos sólo la lipasa es activada por la bilis (37).

Teoría del reflujo duodenal : el reflujo del contenido duodenal al interior del conducto pancreático se considera actualmente como uno de los principales responsables de la PA (171).

Esta teoría se basa en el conocimiento experimental de que los fermentos proteolíticos activos pueden causar PA hemorrágica pero estos fermentos sólo se activan cuando se ponen en contacto con la enterocinasa del jugo duodenal, como ya vimos en el

capítulo de fisiología.

El soporte de esta teoría es el incremento de muertes por PA que sigue a las gastroyeyunostomias, situación que favorece el reflujo del contenido duodenal hacia el conducto pancreático. Por el contrario, la gastroduodenostomía comporta una baja mortalidad por PA.

En éste sentido es muy significativa la producción experimental de PA hemorrágica, en el perro, mediante la creación de un asa duodenal cerrada (171). La lesión puede prevenirse si antes se liga el conducto pancreático, lo cual significa que el reflujo de tripsina activada, desde el duodeno al interior del páncreas, es el factor fundamental en este modelo experimental. Otros factores a tener en cuenta son: la isquemia provocada por la técnica quirúrgica, la proliferación bacteriana y el aumento progresivo de presión en el interior del asa, que facilita el reflujo del contenido duodenal hacia el páncreas a mayor presión de la fisiológica (14).

En cuanto a la composición del material que refluye, el contenido duodenal es una mezcla de enzimas pancreáticos activados por la enterocinasa, ácidos biliares, lisolecitina, grasa emulsionada y bacterias. Hay que tener en cuenta que algunos de estos productos son citotóxicos para el páncreas, como veremos más adelante, por lo que la interpretación de éste mecanismo patogénico es más compleja de lo supuesto inicialmente (237).

B) PRODUCCION DE LA LESION pancreática :

Como vimos en el capítulo precedente, el páncreas sintetiza y almacena en sus células acinares una gran variedad de enzimas digestivos inactivos, que son segregados

con el jugo pancreático y activados en el duodeno por la enterocinasa intestinal (excepto la lipasa que se activa por la bilis).

En condiciones patológicas, estos profermentos pueden ser activados en el interior del páncreas por alguno de los mecanismos desencadenantes que acabamos de analizar. También puede ocurrir que pierda su potencia alguno de los inhibidores enzimáticos presentes en el tejido y jugo pancreático, o incluso que por diferentes caminos lleguen al páncreas productos tóxicos.

El resultado de estos cambios será una lesión inflamatoria o necrótica que, en presencia de compromiso vascular (especialmente de la microcirculación), puede llegar a la total destrucción enzimática de la glándula, es decir a la "autofagia" del páncreas (14, 37, 237).

En principio, se consideró responsables de estas lesiones a todos los fermentos pancreáticos. Posteriormente, a la luz de los datos de experimentación animal, se fué centrando el interés en los enzimas proteolíticos, concretamente en la tripsina. En los últimos años se ha dado cada vez mayor importancia, en la patogenia y fisiopatología de la PA a la intervención de los péptidos vasoactivos y de los enzimas lipolíticos como la fosfolipasa. A continuación analizaremos cada uno de estos agentes.

1) Enzimas proteolíticos :

Tripsina : se puede producir experimentalmente una PA mediante la inyección de tripsina activa dentro del conducto pancreático, pero el efecto obtenido depende de la

dosis administrada, de la presión a que se inyecte y de la especie animal en que se realice el experimento (37, 237).

Si la dosis inyectada es pequeña, sólo se produce un edema intersticial pasajero, mientras que con dosis altas se provoca un cuadro muy intenso de edema, hemorragia, trombosis y lesiones vasculares. En cambio existe relativamente poca necrosis acinar, en contraste con lo que ocurre en la PA humana espontánea.

Esto último va de acuerdo con el hecho de que no se ha conseguido detectar tripsina activa en el páncreas humano durante la enfermedad. Así mismo, la experiencia clínica del tratamiento de la PA con inhibidores de la tripsina es bastante decepcionante como veremos en otro capítulo. Los efectos de la quimotripsina sobre el páncreas son muy semejantes, y únicamente en alguna ocasión se ha detectado quimotripsina activada durante la PA humana.

Se piensa actualmente que, la tripsina y quimotripsina, intervienen en la PA como eslabones iniciales de la cadena de activación intrapancreática de los zimógenos, más que como agentes productores de la autodigestión del páncreas. Así, basta la activación de mínimas cantidades de tripsina para inducir la activación de los otros zimógenos y provocar a través de ellos una PA (3).

Elastasa : la proelastasa requiere tripsina para su activación y, aparte de un efecto proteolítico inespecífico, tiene también la propiedad de digerir las fibras elásticas.

Según GEOKAS (88) la elastasa juega un papel importantísimo en la producción de

las lesiones vasculares de la PA. Su inyección intrapancreática origina unas alteraciones histológicas similares a las ocasionadas por la tripsina, pero con predominio de alteraciones vasculares y mayor afectación de la pared de aquellos vasos cuyo contenido en fibras elásticas es más alto. Así mismo, se ha demostrado disminución de proelastasa en muestras de tejido pancreático, en perros con PA experimental y en las autopsias de enfermos fallecidos por PA (14).

Kalikreina : se supone que la Kalikreina y el sistema de las Kininas juegan un importante papel en la patogénia y fisiopatología de la PA, pero el problema no ha sido aclarado todavía de forma definitiva (4, 37).

El interés por esta sustancia comenzó en 1926 al demostrar FREY que la inyección intravenosa de extractos pancreáticos provocaba hipotensión en los perros. Al principio activo responsable de éste fenómeno se le denominó Kalikreina, y se observó que actuaba liberando enzimáticamente una sustancia llamada Kalidina, a partir de un precursor plasmático (198).

Estudios posteriores demostraron que, tanto la tripsina como algunos venenos de serpientes, eran capaces de liberar un péptido hipotensor a partir de las globulinas plasmáticas. A éste péptido vasoactivo se le denominó Bradikinina y en 1960 se logró su aislamiento y síntesis. La Bradikinina es un nonapéptido, tanto la Kalidina como otras Kininas son muy semejantes a ella en cuanto a estructura y función, sólo se diferencian por tener algún aminoácido más (198).

En general, la Kalikreina actúa sobre substratos plasmáticos protéicos (kininógenos) liberando péptidos activos o kininas. Existen otras sustancias enzimáticas de éste tipo en plasma, orina, linfa, saliva, etc, con acción similar a la kalikreina pancreática, que por extensión también se denominan kalikreinas. La kalikreina plasmática es normalmente inactiva (kalikreinógeno) pero puede ser activada por diversos agentes, no obstante existen también en el plasma inhibidores específicos de la kalikreina (198).

Así mismo, existe relación entre el sistema kalikreina-bradikinina y los factores de la coagulación, pues el factor XII o de Hageman es capaz de inducir la formación de kininas mediante activación del kalikreinógeno plasmático. También en el plasma coexisten kininógenos fácilmente activables, junto a kininasas rápidamente inactivadoras de la kinina formada. El resultado de todo esto es que, por diversos mecanismos enzimáticos, pueden formarse péptidos activos circulantes o kininas, que a su vez son rápidamente inactivados por sistemas inhibidores, con lo cual su vida media es muy corta (198).

Entre las acciones de las kininas nos interesa fundamentalmente las de la bradikinina. Esta sustancia es uno de los vasodilatadores más potentes que se conocen. En el hombre su inyección intravenosa provoca hipotensión, broncoconstricción, ruborización, vasoconstricción pulmonar, aumento de la permeabilidad capilar y paresia intestinal. La inyección local origina edema, enrojecimiento, dolor e infiltración leucocitaria. Las acciones de la kalidina son idénticas a las descritas para la bradikinina.

No obstante, los intentos de provocar pancreatitis experimental, mediante la inyección de kalikreina en el conducto pancreático de la rata, sólo han conseguido producir

edema e infiltración leucocitaria transitorios, pero sin llegar a necrosis o hemorragia.

11) Enzimas lipolíticas :

El papel de éstos enzimas en la patogenia de la PA se mantuvo olvidado durante demasiado tiempo, dirigiéndose toda la atención de los investigadores hacia los fermentos proteolíticos. Es preciso tener en cuenta que los enzimas lipolíticos son activados por los ácidos biliares, por lo que su activación puede ocurrir al refluir bilis o contenido duodenal hacia el conducto pancreático (37).

Como veremos a continuación, estos fermentos tienen una gran capacidad para producir necrosis pancreática cuando han sido previamente activados.

Lipasa : desde antiguo se pensó que la lipasa era responsable de la esteatonecrosis que aparece en la PA, lo cual ha sido plenamente confirmado en la actualidad (237).

Los experimentos sobre la producción de PA mediante inyección de lipasa en el conducto pancreático son contradictorios, en general se deduce de ellos que la lipasa requiere el concurso de los ácidos biliares para lesionar los tejidos. La inyección de lipasa sólo en el tejido adiposo no provoca necrosis grasa (14).

El efecto detergente de los ácidos biliares permite el acceso de la lipasa activada hasta los triglicéridos almacenados en la célula adiposa. Tras su acción lipolítica se acumulan dentro de la célula grandes cantidades de ácidos grasos libres, que a su vez, tienen efecto detergente sobre la membrana celular lesionándola y dando lugar a la esteatonecrosis (237).

El efecto nocivo de la lipasa sobre el tejido pancreático es más confuso. Se piensa que serían los ácidos grasos, liberados por la lipólisis intra-acinar, los que tras acumularse dentro de la célula destruirían la membrana celular originando la necrosis pancreática.

También puede influir la difusión de grandes cantidades de ácidos grasos libres desde zonas de esteatonecrosis peripancreáticas. En general, parece que la lipasa contribuye a acelerar el proceso de necrosis del páncreas más que a iniciarlo, su mayor interés reside en la producción de lesiones esteatonecróticas a distancia, las llamadas metástasis enzimáticas.

Fosfolipasa A: el papel de éste fermento en la patogénia de la PA se considera en la actualidad importantísimo. Se ha observado que el contenido de fosfolipasa A del páncreas humano es muy superior al de otras especies animales. La fosfolipasa A, en presencia de ácidos biliares, transforma la lecitina y cefalina en lísolecitina y lísocefalina respectivamente. Ambos productos tienen un efecto citolítico, hemolítico y citotóxico por incorporarse a los fosfolípidos de la membrana celular convirtiéndose estos últimos en lísofosfolípidos, lo cual provoca la disolución de la membrana (37, 237).

Mediante fosfolipasa A, obtenida del veneno de la cobra Naja, se consigue a partir de Ovocitina purificada un preparado de lisolecitina capaz de originar lesiones experimentales en la mucosa gástrica del perro. Por el contrario, con la fosfolipasa A del jugo pancreático humano no se consigue este efecto, incluso añadiendo ácido taurocólico (56).

CREUTZFELDT y SCHMIDT (53, 235) demostraron como la inyección de lisolectina, a baja presión, en el conducto pancreático del perro provocaba una extensa necrosis del páncreas, incluso con afectación de todo el tejido adiposo de la cavidad abdominal. Si se repite este mismo experimento con fosfolipasa A purificada, en lugar de lisolectina, no se produce ninguna lesión. Pero si posteriormente se añade una pequeña cantidad de ácidos biliares, se logra una lesión semejante a la provocada por la lisolectina.

Los estudios realizados con páncreas necróticos, de animales o de humanos, demuestran una disminución del contenido de lecitina y cefalina con aumento del contenido de lisolectina. Por otra parte, se ha podido detectar un aumento de actividad fosfolipásica A en plasma y líquido ascítico de perros con PA experimental, mientras que no se pudo demostrar la existencia paralela de tripsina libre en dichos experimentos. Las lesiones histológicas de la pancreatitis necrótica humana son semejantes a las observadas en la PA experimental de perros y ratas cuando ésta se ha provocado por la inyección de fosfolipasa A.

La fosfolipasa A es activada por la tripsina y por los ácidos biliares. Así mismo, tanto la bilis como el jugo intestinal contienen los precursores necesarios para que, por acción de la fosfolipasa A se formen lisolectina y lisocefalina. En cambio no se conocen inhibidores de la fosfolipasa A. Además, parece que la fosfolipasa, en presencia de ácidos biliares o de kalikreina, es capaz de liberar histamina de los mástocitos, lo cual permite sospechar su intervención en los trastornos circulatorios de la PA (237).

Como hemos visto bastan pequeñas cantidades de tripsina o de ácidos biliares para activar intrapancreáticamente toda una gama de poderosos fermentos. Esto puede ocurrir tanto por reflujo de bilis como de jugo duodenal hacia el conducto pancreático. No obstante, debemos tener en cuenta que la fosfolipasa A no tiene las mismas propiedades en todas las especies animales. Así mismo no hay que olvidar que el contenido de lisolecitina del intestino humano, tras una comida grasa, es muy elevado y habitualmente no se produce ningún trastorno (37).

(11) Alteraciones vasculares y mecanismos inmunológicos :

La intervención de mecanismos vasculares en la patogenia de la PA parece indudable, aunque se discuta el grado de su participación en la producción de las lesiones. Mediante la inyección de pequeñas bolas inertes, en la circulación arterial del páncreas, se ha conseguido provocar PA. En cambio, cuando estas bolitas se introducen en el conducto pancreático, originan elevación de la amilasemia, pero no dan lugar a pancreatitis (203 , 204).

Por otra parte, los aspectos inmunológicos de la PA son más confusos. Se han preparado anticuerpos con especificidad de órgano y especie, contra el páncreas de diversos animales. Pueden aparecer anticuerpos contra el páncreas tras la inyección intrapancreática de exotoxina estafilocócica. Así mismo, se han detectado anticuerpos anti-páncreas en la sangre de pacientes con pancreopatías, particularmente en la pancreatitis crónica recurrente. En cambio, es raro encontrarlos en sujetos sin enfermedad pancreática. Como ocurre en otras enfermedades autoinmunes, no está claro el significado de los

anticuerpos anti-páncreas. No hay pruebas de que sean citotóxicos, o que los linfocitos de estos pacientes sean capaces de provocar alguna alteración. Por el momento es razonable suponer que estos anticuerpos son consecuencia de la enfermedad pancreática y no su causa (37).

Sin embargo, la asociación de mecanismos vasculares y autoinmunes permite explicar algunos casos de PA. Concretamente en los sujetos con anguitis necrotizante por hipersensibilidad a medicamentos (cuya lista va en aumento, como veremos más adelante) (49).

La obstrucción de la circulación linfática parece ser muy importante en la transformación de una pancreatitis edematosa en una forma hemorrágica. Así, en la PA experimental, puede observarse que en los linfáticos que drenan el intersticio pancreático aparece inicialmente un aumento del flujo, capaz de reducir la congestión tisular. Más adelante los linfáticos se obstruyen por hematies, lo cual incrementa el grado de inflamación intersticial. Este fenómeno puede observarse experimentalmente cuando se ligan los linfáticos del perro (278).

Por último, como consecuencia de una pancreatitis aguda severa, queda gravemente comprometida la perfusión arterial de algunas zonas del páncreas (6, 96). Esta isquemia tisular local impide la llegada de "inhibidores séricos de las proteinasas" a la zona pancreática lesionada, lo que unido a la pérdida de actividad de los inhibidores enzimáticos del propio tejido pancreático, facilita la extensión de la lesión (122).

Resumen de la patogenia de la pancreatitis aguda : en las páginas precedentes

hemos analizado las teorías propuestas para explicar la producción de esta enfermedad. Como suele ocurrir, ninguna de ellas es válida para todos los casos de pancreatitis. Sin embargo, cualquiera de ellas puede explicar algunos casos aislados. Probablemente, tanto el reflujo biliar y duodenal como la obstrucción del conducto con hipersecreción, jueguen un papel de importancia diversa en la patogenia de cada pancreatitis. Por otra parte, estos factores sólo intervienen como mecanismo desencadenante de la activación intrapancreática de los enzimas digestivos. En cambio, son éstos últimos los directamente responsables de la lesión y de las principales alteraciones fisiopatológicas.

En cuanto a cual de éstos es el más nocivo, es difícil precisarlo. Únicamente podemos excluir, por el momento, la intervención de la carboxipeptidasa y amilasa, pues no provocan alteraciones cuando refluyen hacia el páncreas. Se considera a la tripsina sóloamente como primer eslabón de la cadena de activación, pero actualmente se centra el interés sobre la fosfolipasa A y elastasa. La primera es posiblemente el principal responsable de la necrosis pancreática, mientras que la elastasa digiere la pared vascular y ocasiona la hemorragia.

Con respecto a otros mecanismos, como los inmunológicos, su intervención es mínima. Las alteraciones vasculares generalmente son secundarias y contribuyen a intensificar la lesión provocada por los enzimas. Sin embargo, la falta de aporte sanguíneo de sustancias inhibitoras de los enzimas pancreáticos, podría explicar algunos casos de pancreatitis aguda idiopática.

TABLA 2

CAUSAS PREDISPONENTES Y DESENCADENANTES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Enfermedades de las vías biliares: litiasis, colecistopatías, colangitis, tumores y quistes.

Obstrucción de los conductos pancreáticos: cálculos, carcinoma, pancreatografía retrograda.

Gastroduodenopatías: úlcus péptico, duodenitis, pólipos y divertículos.

Vasculopatías: arteriosclerosis, vasculitis, aneurisma aórtico, insuficiencia cardíaca congestiva, celiacografía.

Infecciones: víricas (hepatitis, parotiditis), bacterianas (tifoidea, escarlatina, sepsis, tuberculosis y sífilis), parasitarias (ascaris).

Alteraciones metabólicas: diabetes, coma diabético, coma hiperosmolar, hiperlipemia, uremia.

Alteraciones endocrinas: hiperparatiroidismo, embarazo y Cushing.

Factores nutricionales: desnutrición, deficiencia proteica, kwashiorkor.

Drogas: corticoides, diuréticos, sulfamidas, anticonceptivos, anticoagulantes, citostáticos, inmunosupresores, indometacina, amfetamina.

Tóxicos: veneno de escorpión, alcohol metílico, anticolinesterásicos.

Alergia: colagenosis, anguitis por hipersensibilidad, endotoxinas bacterianas.

Traumatismos abdominales.

Postoperatorio de intervenciones sobre el páncreas y órganos vecinos.

Pancreatitis hereditaria o familiar.

Pancreatitis idiopática o primaria.

TABLA 3

VARIACIONES GEOGRAFICAS DE LOS PRINCIPALES FACTORES ETIOLÓGICOS

<u>AUTOR, FECHA</u> <u>Y LUGAR</u>	<u>NºCASOS</u>	<u>LITIASIS</u>	<u>ALCOHOL</u>	<u>OTRAS</u>	<u>IDIOPÁTICA</u>
SCHMIDT (1973) Göttingen (Alemania)	110	63 %	11 %	11 %	16 %
TAPPELL (1972) Barnemouth (Inglaterra)	590	54 %	4 %	8 %	34 %
SARLES (1965) Marseille (Francia)	94	50 %	0 %	0 %	50 %
TASMAN (1971) Auckland (N.Zelanda)	62	44 %	13 %	27 %	16 %
RAGUIAR (1978) Madrid (España)	73	44 %	34 %	4 %	18 %
BANKS (1968) Capetown (S.Africa)	263	17 %	59 %	15 %	9 %
GLIEDMAN (1970) New York (E.Unidos)	2066	15 %	75 %	— 10 % —	

PRINCIPALES FACTORES ETIOLOGICOS ASOCIADOS A LA PA. SU MECANISMO DE ACCION.

Hasta ahora nos hemos ocupado de los mecanismos patogénicos de la pancreatitis aguda. A continuación vamos a comentar como los diversos agentes etiológicos ponen en marcha estos mecanismos.

D) ENFERMEDADES DE LAS VIAS BILIARES :

Aunque las afecciones biliares son el factor etiológico predominante en la mayoría de las series de PA publicados, en diversos países (tabla 3), su mecanismo de acción continúa sin esclarecer. Indudablemente PA y litiasis biliar se asocian con una frecuencia muy superior a la debida al azar, así WHITE (284) encuentra un 4.8 % de PA entre 17.717 pacientes operados por litiasis biliar. En éste sentido es demostrativa la elevada incidencia de PA entre las mujeres maduras, ya que este sector de población presenta el mayor número de colelitiasis. (37).

No obstante, a pesar de la frecuente asociación pancreatitis-colelitiasis, WHITE (284) sólo encuentra un 4.4 % de cálculos biliares impactados en el conducto final común entre 2.653 enfermos con PA de origen biliar. En cambio, el 30.6 de estos enfermos tenía el cálculo en algún otro punto de la vía biliar, entre la vesícula y la ampolla. Esto hizo pensar que quizá fuera el edema de la ampolla de Vater, producido por la migración del cálculo desde la vesícula al Intestino, el directamente responsable de la pancreatitis. De ésta manera podría explicarse la falta de hallazgos radiológicos en las exploraciones bi-

liares practicadas tras el ataque de PA, lo que ocurre en un porcentaje importante de enfermos que suelen etiquetarse como idiopáticos.

En éste sentido son muy interesante algunos estudios de los últimos años (1). Así KELLY (143), realizó un cribado de la deposición en busca de cálculos biliares en 45 casos de PA secundaria a colelitiasis, encontrándolos en las heces del 84 %, mientras que sólo aparecieron en el 11 % de los colelitíasicos que no habían sufrido PA. También pudo observar que los enfermos con PA colelitíásica experimentaron un importante alivio de sus síntomas, con disminución de la amilaseemia y colemia, previamente a la salida rectal del cálculo.

Así mismo, la colangiografía operatoria reveló la existencia de reflujo del contraste hacia el interior del conducto pancreático en el 67 % de los sujetos con PA colelitíásica, pero sólo en el 17 % de los controles (colelitiasis sin PA). En el 79 % de los colangiogramas, de los sujetos que expulsaron cálculos biliares por el recto, se observó un canal terminal común, pancreático y biliar. Lo cual permite explicar el episodio de PA de estos enfermos a través de la teoría del reflujo biliar, que sería más frecuente de lo que se supuso (ver al comienzo del capítulo), pues este estudio sugiere que la patogenia de la PA colelitíásica está ligada a la migración del cálculo a través de la vía biliar con impactación temporal en la ampolla de Vater (1, 143).

No debemos olvidar tampoco que la PA puede ser producida por otras afecciones biliares, como colecistitis, colangitis o estenosis inflamatoria de la papila. Lo cual obliga a pensar que, además de la obstrucción calculosa, debe ser importante la composición

de la bilis. En efecto, los sujetos con afecciones biliares presentan alteraciones tanto cualitativas como cuantitativas de la composición de la bilis; por ejemplo, los enfermos con cálculos tienen un metabolismo anormal de los ácidos biliares (163).

En la actualidad se considera que la bilis tiene dos componentes muy tóxicos para el páncreas: lisolecitina y ácidos biliares no conjugados. Los ácidos biliares libres proceden de la desconjugación bacteriana de las sales biliares; la lisolecitina se forma por acción de la fosfolipasa A sobre la lecitina biliar. Los ácidos biliares tienen un efecto deletéreo sobre las células pancreáticas, posiblemente por acción detergente, pero al mismo tiempo activan la lipasa y fosfolipasa A del jugo pancreático. Esta última transforma la lecitina biliar en lisolecitina que, como ya mencionamos al hablar de los enzimas lipolíticos, tiene una acción citolítica por disolver la membrana celular. Ambas sustancias, lisolecitina y ácidos biliares libres, juegan un papel importante en la patogenia de la PA y de hecho se encuentran a elevada concentración en la bilis de los pacientes que presentan colecistitis y pancreatitis asociadas (14, 37, 163).

A propósito de esto, es preciso destacar la importancia de la infección en la patogenia de la pancreatitis de origen biliar. En la bilis infectada es posible encontrar bacterias capaces de desconjugar las sales biliares liberando ácidos biliares, tales como *Bacterioides*, *Streptococcus fecalis* y *Clostridium* (97). No obstante, el germen encontrado más frecuentemente es el *Escherichia Coli* (240), que no puede desconjugar la bilis, pero si es capaz de destruir los conductos pancreáticos cuando refluye bilis infectada por él. Esta propiedad tiene tanta o más importancia que las antes mencionadas y se debe al poder mucolítico de la Beta-Glucuronidasa contenida en el *E. Coli*, la cual puede descon-

jugar la bilirrubina de la bilis dejando bilirrubina libre, que resulta tóxica cuando refluye hacia el páncreas (245).

Otro mecanismo de interés es la propagación, por vía linfática hacia el páncreas, del material tóxico o infectado. Se ha demostrado que la inyección de tinta china en los linfáticos de la vesícula biliar, para provocar colecistitis experimental, tiñe los espacios subacinares del tejido pancreático (278). Lo cual indica la existencia de vías linfáticas anastomóticas entre vesícula y páncreas. Así, la inyección de toxina estafilocócica en los linfáticos vesiculares del perro, puede provocar PA experimental en un porcentaje elevado de animales, efecto que se ve potenciado al ligar el conducto torácico (14, 37, 163).

En cambio, en la litiasis biliar que acompaña a las hemoglobinopatías, y en la que frecuentemente presentan los indios americanos, no se ha observado mayor incidencia de PA que en el resto de la población.

En resumen, podemos decir que en la patogenia de la PA de origen biliar juegan un papel importante diversos factores, tales como : migración del cálculo con impactación temporal en la papila, existencia de un canal terminal común, reflujo biliar, alteraciones en la composición química de la bilis, infección y anastomosis linfáticas entre vesícula biliar y páncreas.

2) ALCOHOL Y PANCREAS :

La intervención del alcohol en la etiopatogenia de la pancreatitis es indudable, y así como en la mujer predominan las afecciones biliares, en el hombre la causa más importante de pancreatitis es el alcoholismo crónico.

En general el alcohol tiene mayor importancia en la producción de pancreatitis crónica, con frecuencia calcificante, pero también juega un papel importante en la etiopatogenia de la pancreatitis aguda (237). De todos modos es raro que el alcoholismo crónico sufra únicamente un episodio aislado de pancreatitis aguda, salvo si abandona la bebida tras el primer ataque (37).

Puede afirmarse que la incidencia de alcoholismo crónico entre los pacientes de PA varía según las áreas geográficas, estrato social y tipo de clientela de cada hospital (Ver tabla 3). Así, en USA y Sudáfrica son muy frecuentes las formas graves de PA alcohólica, mientras que entre los alcohólicos del sur de Francia ésta afección es rara y por el contrario es común la pancreatitis calcificante crónica (229).

Se piensa que estas diferencias pueden atribuirse tanto al tipo de bebida (vino o licor) como a la forma de beber, pues no es igual el efecto de la ingestión constante de cantidades moderadas de alcohol que el de los excesos periódicos. En cualquier caso se precisa un consumo regular de alcohol, mantenido por encima de ciertas dosis y duración, es decir que exista alcoholismo crónico. Así, para SARLES (231), no existe prueba alguna de que el etilismo agudo esporádico pueda ocasionar pancreatitis.

Si bien no existe duda sobre la relación etiológica de alcohol y pancreatitis, el problema de la patogenia aún no ha sido completamente dilucidado. Parece ser que la acción patógena del alcohol sobre el páncreas puede realizarse de dos maneras: por un efecto tóxico directo sobre la célula pancreática y por alterar indirectamente la secreción pancreática exocrina.

Con respecto al primer mecanismo, se ha señalado que el alcohol puede resultar tóxico para las células acinar y ductal (37) y ocasionar cambios morfológicos y funcionales en ellas (56, 78, 123). Es posible que ocasione una disminución de la resistencia del tejido pancreático a las agresiones, por alterar el metabolismo y la actividad enzimática de la célula pancreática acinar, así como la estructura y función de los conductos (237). En éste sentido, es interesante la observación de que la administración prolongada de etanol a la rata, disminuye la incorporación de P^{32} a los fosfolípidos pancreáticos (186) y, al mismo tiempo, acelera el tránsito de proteínas desde el retículo endoplásmico a la luz del acini (231).

BANKS (14) considera que el alcohol produce PA mediante estimulación de la secreción pancreática, al mismo tiempo que origina obstrucción al flujo del jugo a través del conducto. La mayoría de los autores están de acuerdo con esta teoría, aunque discrepan sobre el mecanismo de la obstrucción.

Así, se hace hincapié en el efecto irritante del alcohol sobre la mucosa duodenal, lo que daría lugar a un aumento del tono del esfínter de Oddi con el consiguiente incremento de la presión intraductal (46). Por el mismo mecanismo se favorecería el reflujo de la bilis hacia el conducto pancreático. Esta hipótesis está apoyada por la observación de que la esfinterectomía reduce la incidencia de PA en los alcohólicos, aunque estos continúen bebiendo (136). Igualmente, la instilación intraduodenal de alcohol al 10 % provoca en el perro un incremento del tono del esfínter de Oddi (233).

Por otra parte, se piensa también que la bilis de los alcohólicos tiene una mayor

toxicidad sobre el páncreas que la bilis de los sujetos normales, pues al menos esto ocurre en las ratas alcohólicas cuando se inyecta su propia bilis en el conducto pancreático, lo que se atribuye a un mayor contenido en ácidos biliares libres (237). También se ha sugerido que el alcohol favorece el reflujo del contenido duodenal al interior del conducto pancreático, quizá por aumentar la presión intraduodenal durante los vómitos, pero esta afirmación no está bien documentada (37).

Pero, aparte de que se produzca o no obstrucción del conducto pancreático, lo cierto es que alcohol estimula la secreción pancreática exocrina. De modo que, tanto en el hombre como en el perro, la administración de una sola dosis de 150 ml de etanol al 40 % provoca un estímulo débil de la secreción pancreática. Pero como ha señalado SARLES, en el alcohólico crónico, el alcohol produce un incremento mucho más importante de la secreción acinar de proteínas, que en el perro llega a ser seis veces superior a lo normal (231).

Este incremento de la secreción pancreática es debido a un estímulo mediado por las hormonas gastrointestinales (14). Así, el alcohol estimula la secreción de las células parietales del estómago, la llegada de este ácido al duodeno favorece la liberación de secretina que a su vez estimula la secreción pancreática. Igualmente el alcohol estimula la liberación de gastrina que, además de facilitar la secreción ácida gástrica, incrementa la concentración de enzimas en el jugo pancreático (138). También se ha observado en el alcohólico crónico, mediante radioinmunoensayo, un aumento en los niveles de colecistocinina que puede estimular la secreción del páncreas exocrino (118).

El resultado de los estímulos humorales es la secreción de un jugo pancreático hiperconcentrado. Esto se debe a que el incremento de la secreción acinar de proteínas no se acompaña de un aumento paralelo de la secreción ductal de agua y electrolitos. Por ello, la excesiva concentración de proteínas en el jugo favorece su precipitación y da lugar a tapones protéicos, que obstruyen los conductos pancreáticos primero y finalmente los acinis. Por igual mecanismo se llega a producir la pancreatitis crónica calcificante en la cual una proteína denominada Lactoferrina induce la calcificación de los tapones de proteína que ocluyen los conductos del páncreas.

Pero, a pesar de todo lo anteriormente mencionado, continuamos ignorando el motivo de que en unos alcohólicos se produzca pancreatitis crónica, con o sin calcificaciones, y en otros pacientes aparezcan sólo formas agudas, aunque con frecuencia sean recurrentes. SARLES cree que el determinante de las formas agudas es la hipersecreción pancreática brusca en sujetos con obstrucción del conducto por tapones protéicos u otro obstáculo (231).

De todas formas no se comprende bien por qué generalmente los síntomas aparecen 24 o 48 horas después de que el paciente ha dejado de beber, y por qué raramente el ataque agudo se presenta durante los excesos alcohólicos. Por otra parte, los experimentos animales no son superponibles al ser humano pues emplean ratas alcohólicas desde la infancia que, además de alcohol, ingieren una dieta normal, lo cual es raro en el alcohólico humano frecuentemente desnutrido. Además, al extrapolar al hombre, las dosis de alcohol administradas son del orden de 700 a 2.800 g/día, lo que supone la ingestión de 1.4 a 5.6 litros diarios de licor o bien de 3.5 a 14 litros diarios de vino, cantidades muy

superiores a las que ingiere el alcohólico habitual (37).

3) PROCESOS GASTRICOS Y DUODENALES :

El ulcus péptico gástrico o duodenal, con penetración pancreática, es capaz de producir una clínica de pancreatitis. Pero la pancreatitis aguda, clínicamente manifiesta, es realmente excepcional en las úlceras pépticas penetradas. Lo más frecuente es que exista una lesión histológica de pancreatitis, localizada en la vecindad de éstas úlceras. Si la úlcera penetra a profundidad suficiente como para obstruir el conducto pancreático común, los enzimas séricos (amilasa y lipasa) pueden elevarse hasta los niveles habituales de la pancreatitis aguda (37).

Además del ulcus péptico, hay otras afecciones duodenales que pueden acompañarse de pancreatitis aguda, tales como: divertículos y pólipos periampulares, páncreas anular, estenosis duodenales tumorales o inflamatorias, compresión duodenal por la arteria mesentérica y obstrucción del asa aferente en los gastrectomizados. En todos éstos casos se piensa que el principal mecanismo patogénico es el reflujo duodenal (237).

Ya mencionamos al comienzo del capítulo, al hablar de ésta teoría, la PA experimental originada en el perro mediante la creación de un asa duodenal cerrada (171). La supresión previa de la flora bacteriana dentro del asa duodenal, reduce la incidencia de pancreatitis hemorrágica, pero no la evita por completo si persiste el compromiso vascular de la porción duodenal aislada. Esto indica que la presencia de bacterias es importante, pero no esencial, en la PA de los procesos que cursan con estasis duodenal (14).

4) ENFERMEDADES METABOLICAS :

a- Hiperparatiroidismo, calcio y cálculos pancreáticos :

Los enfermos con adenoma o carcinoma de paratiroides pueden desarrollar una pancreatitis. Aproximadamente un 7-19 % de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan evidencias clínicas de pancreatitis (13); algo similar ocurre en otras enfermedades que cursan con hipercalcemia, como mieloma múltiple, sarcoidosis e ingestión excesiva de vitamina D (37) y carcinomas no paratiroides, que pueden producir hipercalcemia al dar metástasis óseas o mediante liberación de péptidos con actividad similar a la PTH (94).

En todas estas enfermedades puede aparecer pancreatitis aguda crónica o recurrente, pero la forma aguda necrotizante a menudo termina fatalmente (237).

Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos para explicar la PA del hiperparatiroidismo primario y de los procesos que cursan con hipercalcemia. Fundamentalmente se atribuye a la obstrucción del conducto pancreático por cálculos, activación de la tripsina del jugo pancreático por el calcio y producción de vasculitis en los vasos de la glándula (13).

Se sabe que el incremento de la concentración de calcio en el jugo puede facilitar la activación de la tripsina y la precipitación del mismo calcio en un medio tan alcalino como es el jugo pancreático (46). En éste sentido debemos señalar que la concentración del calcio del jugo está aumentada en los pacientes de hiperparatiroidismo y en los animales con hipercalcemia experimental. En el perro, el incremento de la concentración de

calcio del jugo se asocia con un aumento de los niveles de tripsina en el mismo. Por otra parte, el incremento de la concentración de calcio en la secreción pancreática favorece la formación de cálculos intraductales, aunque éstos cálculos no parecen imprescindibles para que el hiperparatiroidismo presente PA. Así, sólo 25-45 % de los enfermos con pancreatitis aguda e hiperparatiroidismo, presentan calcificación parenquimatosa del páncreas o cálculos en los conductos (14).

Es posible que el páncreas lesionado segregue calcio en concentración superior a la normal, esto explicaría que enfermos de pancreatitis crónica, no asociada a hipercalcemia o hiperparatiroidismo, muestren concentraciones elevadas de calcio en el jugo pancreático basal (180). En general, podemos afirmar que la formación de cálculos intraductales es más frecuente en las pancreatitis asociadas con hiperparatiroidismo y alcoholismo, en la pancreatitis hereditaria y en las pancreatitis de algunas regiones (India); pero son raras en la PA de las afecciones biliares. En algunas formas de pancreatitis calcificante las células descamadas del epitelio ductal sirven como nido para la formación de cálculos. En otros casos la formación de tapones protéicos sirve de base para la calcificación. La hipercalcemia incrementa la secreción de proteínas pancreáticas, y SARKIS ha conseguido su precipitación en los conductos pancreáticos de perros a los que se administró calcio intravenoso. En éste sentido debe resaltarse la semejanza entre las calcificaciones pancreáticas del hiperparatiroidismo y la pancreatitis calcificante crónica del alcohólico (231), lo cual indica algún factor patogénico común.

La hipercalcemia actuaría provocando una hipersecreción pancreática, con proteínas muy concentradas, lo que unido a la elevada concentración de calcio en el jugo favo-

recería la formación de tapones protéicos y su posterior calcificación formando cálculos ductales. Se produciría por tanto, la PA de la hipercalcemia, a través del mecanismo de hipersecreción-obstrucción ya mencionado anteriormente.

b- Hiperlipidemia :

Existen bastantes datos sobre la asociación de hiperlipoproteinemia familiar y pancreatitis aguda (14, 37, 47). Esta última se presenta con mayor frecuencia en los tipos I, IV y V de la clasificación de FREDERICKSON que cursan con hiperlipemia, pero su patogenia continúa sin esclarecer.

Se supone que puede ocurrir embolización de los vasos pancreáticos por conglomerados lipídicos del suero, así como infiltración grasa aguda de las células acinares. También se ha sugerido que la concentración elevada de lipasa pancreática puede liberar grandes cantidades de ácidos grasos de los triglicéridos séricos. Esto puede ser causa de formación de microtrombos grasos localizados, capaces de lesionar la membrana capilar y producir pancreatitis (237).

La pancreatitis aguda causada por hiperlipemia es generalmente de gravedad media o moderada, con frecuencia cursa en forma de episodios recurrentes de dolor abdominal. A veces, después de múltiples ataques, llega a producirse una insuficiencia pancreática exocrina. No obstante, debe señalarse que los sujetos con hiperlipemia presentan ocasionalmente dolores abdominales recurrentes que no se deben a pancreatitis. Así mismo, otros sujetos que padecen pancreatitis hiperlipidémica recurrente no muestran hiperlipemia durante los intervalos asintomáticos (14).

Por otra parte, se puede encontrar una hiperlipidemia transitoria después de una pancreatitis aguda (como se verá en el capítulo siguiente), que quizá se deba a lipolisis del tejido adiposo que ha sufrido esteatonecrosis enzimática (105).

c- Diabetes:

Puede observarse ocasionalmente asociación entre coma diabético y pancreatitis aguda. Así mismo, se ha encontrado en estudios necrópsicos, que un 20 % de los casos de coma hiperosmolar presentaban signos de PA. Este fenómeno se ha intentado explicar por alteraciones de la circulación pancreática, secundarias a deshidratación y shock. También hay que tener en cuenta que los diabéticos tienen una mayor viscosidad del jugo pancreático (237). Pero a pesar de esto, la diabetes es con más frecuencia consecuencia de la enfermedad pancreática que causa de la misma.

d- Uremia :

En los estudios anatomopatológicos realizados en la uremia crónica se ha observado ocasionalmente afectación pancreática, pero generalmente es de tipo crónico y subclínico aún cuando raramente puede ocurrir algún caso agudo. Estos últimos pueden explicarse por los importantes trastornos metabólicos que se producen en la uremia, concretamente el hiperparatiroidismo secundario e hiperlipemia (2, 48).

e- Factores nutricionales :

Los desequilibrios nutritivos, además del alcoholismo crónico, pueden afectar al páncreas. Especialmente la deficiencia de proteínas de la dieta con malnutrición puede dar origen a la formación de cálculos, atrofia y fibrosis del páncreas (167, 232). Estos

factores tienen más importancia en la patogenia de la pancreatitis crónica, ya que los estudios efectuados no han demostrado diferencias significativas entre los sujetos con pancreatitis aguda y los controles, en lo relativo a ingestión de alimentos. No obstante, es conocido que una dieta rica en grasa favorece la aparición de pancreatitis aguda en el perro (113).

f- Embarazo:

Se han descrito más de un centenar de casos de pancreatitis aguda en relación con el embarazo, generalmente durante el tercer trimestre de la gestación y puerperio (14). Incluso parece que su incidencia va en aumento en la actualidad. No existe una explicación satisfactoria sobre su patogenia, posiblemente se deba a diversos factores, tales como: mayor incidencia de litiasis biliar durante la gestación, tendencia a desarrollar hiperlipemia, estasis duodenal por efecto mecánico y un empleo más frecuente de los diuréticos tiazídicos durante el embarazo. (237).

5) INFECCIONES :

En el curso de algunas infecciones puede producirse pancreatitis aguda aunque generalmente suele ser de intensidad moderada, frecuentemente subclínica, y desaparece al curar el proceso infeccioso. De los posibles agentes infectantes son los virus los más frecuentemente implicados y, de ellos el más característico es el de la parotiditis. Pero también se ha encontrado afectación pancreática en la mononucleosis infecciosa, hepatitis vírica e infecciones por Coxsackie B (237). En este sentido, tiene interés haber encontrado niveles altos de amilasa en un tercio de los pacientes con infecciones por Coxsackie B, durante un estudio epidemiológico (45). Así mismo se ha descrito la pancreatitis

como complicación de la infección por *Mycoplasma Pneumoniae*.

A pesar de lo mencionado, no parece que los virus sean una causa frecuente de pancreatitis humana y los estudios serológicos en busca de títulos elevados de anticuerpos víricos en los sujetos con PA no son concluyentes. En una serie de 54 casos de pancreatitis se encontraron títulos elevados de anticuerpos contra el Coxsackie B₃ y B₄ con una frecuencia significativamente mayor que en los controles, pero no hubo diferencia significativa con respecto a los Adenovirus, rubeola, parotiditis, herpes, etc (45).

Por otra parte puede ocurrir afectación del páncreas en el curso de la septicemia, especialmente en casos de salmonelosis e infecciones estreptocócicas. Las infecciones bacterianas de la vía biliar pueden transmitirse al páncreas a través de los linfáticos. Pero la infección primaria, específica y localizada del páncreas es muy rara, generalmente constituye un hallazgo de autopsia.

Mención aparte merece la obstrucción del conducto pancreático por *Ascaris Lumbricoides*, que pueden ser causa de pancreatitis aguda y hay que tener en cuenta en los niños (237). En estos últimos los ascaris, junto con la parotiditis y la administración de esteroides, son responsables de la mayor parte de los casos de pancreatitis aguda.

6) DROGAS Y TOXICOS :

Cada vez es mayor el número de medicamentos a los que se acusa de producir pancreatitis. El inconveniente es que la relación entre el fármaco y la lesión pancreática es muy difícil de probar, siendo con frecuencia una simple coincidencia. Mencionaremos pues solamente aquellos productos cuya acción patógena sobre el páncreas parece más fundada:

glucocorticoides, estrógenos y el grupo sulfonamida-tiazidas (14).

La intervención de los glucocorticoides en la producción de PA está suficientemente documentada por experimentos animales, autopsias de pacientes tratados con esteroides y series clínicas de pancreatitis inducidas por estas hormonas, como la de RIEMENSCHNEIDER (218).

En las ratas tratadas con cortisona se ha encontrado elevada frecuencia de lesiones pancreáticas acinares y necrosis grasa peripancreática, coincidiendo con hiperamilasemia, hiperlipidemia y glucosuria. Lesiones semejantes se encontraron en el 25 % de las autopsias de sujetos que antes de morir habían sido tratados con esteroides o ACTH (237).

Tanto en el hombre como en los animales, se produce un incremento de la viscosidad del jugo pancreático durante el tratamiento glucocorticoide y pueden encontrarse los conductos pancreáticos llenos de tapones de proteína, exactamente igual que en la pancreatitis crónica calcificante de los alcoholcos, con atrofia de los acinis y dilatación de los conductos (231). Otros factores que pueden intervenir en la pancreatitis esteroides son la hiperlipemia, alteraciones de líquidos y electrolitos y coagulación intravascular (237).

La administración de estrógenos en tratamientos anticonceptivos y en sujetos prostatectomizados o mujeres postmenopáusicas puede provocar pancreatitis aguda. El mecanismo patogénico parece basarse en la exacerbación de una hiperlipemia preexistente (73).

Sulfamidas y Tiazidas:

Se ha observado una mayor incidencia de pancreatitis aguda en sujetos tratados durante mucho tiempo con diuréticos como clorotiazida, clortalidona y furosemida (68), así como la aparición de cambios inflamatorios y necróticos en el páncreas de ratas que recibieron tiazidas durante varios meses.

También se han comunicado casos de PA provocados por la administración de salazosulfapiridina, empleada en el tratamiento de la enteritis regional (27). En general, parece claro que algunos derivados sulfonamídicos y tiazídicos son potencialmente pancreatotóxicos.

Otros productos como citostáticos e inmunosupresores, antiinflamatorios, anticoagulantes, etc, pueden originar PA en alguna ocasión, pero son causas raras de esta enfermedad (237). Es probable que su acción patógena se realice a través de una angitis necrotizante con compromiso de la circulación pancreática (49).

7) PANCREATITIS AGUDA IDIOPATICA :

En todas las series publicadas existe un importante porcentaje de pacientes, entre 10 y 50 % de los casos, en los cuales no se encuentra una causa aparente de enfermedad tras realizar las exploraciones complementarias habituales.

El número de estos casos varía naturalmente según los métodos de exploración empleados, pero siempre persiste con mayor o menor importancia. Se han barajado numerosas hipótesis para explicarlo sin encontrar ninguna satisfactoria, de todas formas

la tendencia actual es considerar estos casos como debidos a trastornos circulatorios, infecciones víricas y reacciones de hipersensibilidad no detectables con los métodos disponibles. Tampoco debe olvidarse lo mencionado con respecto a la migración de los cálculos biliares, cuyo paso al intestino puede explicar algunos casos idiopáticos de pancreatitis.

WHITE (285) cree que por algún motivo desconocido; quizá metabólico, puede disminuir la concentración de los inhibidores pancreáticos de los enzimas, facilitando su activación espontánea dentro de la glándula.

ANATOMIA PATOLOGICA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Las alteraciones anatomopatológicas encontradas en la pancreatitis aguda son independientes del agente etiológico, traducen solamente la intensidad de la enfermedad. A continuación expondremos esquemáticamente las principales alteraciones morfológicas que pueden observarse en esta enfermedad según BRANDBORG (37), el cual separa dos grandes grupos: pancreatitis aguda hemorrágica y no hemorrágica.

En la PA no hemorrágica incluye las formas edematosa, necrótica y supurada, así como el infarto pancreático causado por arteriopatía primaria. Dentro de la PA hemorrágica pueden distinguirse formas similares a las anteriores pero la lesión se acompaña de una hemorragia intersticial de intensidad variable.

PA edematosa :

Es una forma benigna generalmente , en la que el páncreas alcanza un tamaño doble

o triple de lo normal, con aspecto pálido, edematoso y endurecido. El estudio histológico muestra edema acinar e intralobulillar con infiltración moderada de leucocitos polimorfonucleares. Al microscopio óptico no se observan lesiones en las células acinares ni en las ductales. Los ganglios linfáticos adyacentes muestran hiperplasia reactiva.

PA necrótica :

Se produce también en esta forma un aumento del tamaño glandular con áreas de color pardo o negruzco que representan las zonas necróticas, pero su consistencia es blanda. Estas zonas necróticas sufren licuefacción al envejecer y pueden dar origen a quistes. Así mismo, es corriente encontrar amplias zonas de necrosis grasa.

En el estudio microscópico puede observarse una intensa destrucción de todos los elementos glandulares. Sin embargo, la infiltración leucocitaria en ésta forma de pancreatitis se produce tardíamente. En los casos más severos se produce una total destrucción del órgano.

PA supurada :

Este tipo de pancreatitis puede ser el resultado de la progresión de la forma edematosa o bien presentarse como alteración inicial. El páncreas aparece primero hiperémico e inflamado, con los conductos dilatados por un exudado purulento. Finalmente se forman pequeños abscesos que pueden confluír y afectar a las zonas vecinas.

Microscópicamente se caracteriza por la gran colección de leucocitos polimorfonucleares en los ductos, la presencia de abscesos y la frecuente necrosis grasa de aciniis,

ductos e islotes. Con frecuencia los cultivos realizados durante la intervención quirúrgica o la autopsia, a partir del pus de los abscesos, son estériles. En los casos más graves, tanto de la forma necrótica como de la supurada, la enfermedad puede progresar hasta la gangrena con destrucción y licuefacción total del páncreas.

Infarto pancreático :

Este tipo de lesión es mucho menos frecuente que las anteriores, cuando aparece es similar al infarto de otros órganos y habitualmente no se acompaña de pancreatitis. El infarto queda limitado al área irrigada por la arteria terminal ocluida y en el estudio histológico se observa necrosis por coagulación con la presencia de células fantasma.

PA hemorrágica :

Lo característico de esta forma es la existencia de una hemorragia intersticial de intensidad variable aunque raramente es masiva. En el aspecto microscópico la PA hemorrágica es similar a las formas descritas anteriormente, excepto que las áreas quísticas contienen eritrocitos o sangre hemolizada, pudiendo observarse extensas zonas necróticas.

Puede aparecer hemorragia intrapancreática, además de en la pancreatitis aguda, en traumatismos, ruptura de aneurismas, erosión neoplásica de la arteria pancreática, tromboflebitis de la porta o de alguna vena del páncreas, e incluso se ha observado en la insuficiencia cardíaca congestiva.

La propagación de la hemorragia pancreática a través de la cavidad abdominal o

del retroperitoneo da lugar a la aparición de una mancha equimótica, como signo clínico característico, en los flancos o alrededor del ombligo.

Esteatonecrosis :

La necrosis de la grasa es una lesión muy frecuente, de color blanco amarillento y aspecto opaco, deslustrado, que si está teñida por bilirrubina o biliverdina puede aparecer en color amarillo o verde oscuro.

Las zonas de esteatonecrosis asientan en el tejido adiposo adyacente, pero pueden aparecer lesiones de este tipo en áreas distantes : tejido subcutáneo, médula ósea, pericardio y sistema nervioso central. Estas placas de esteatonecrosis, al ser teñidas por hematoxilina eosina, aparecen repletas de material granuloso eosinófilo. Cuando el calcio precipita sobre esta sustancia se produce una intensa basofilia.

Si la lesión progresa, aparece una reacción inflamatoria con macrófagos que rodean la zona afectada. Posteriormente el área necrótica se licua y queda encapsulada por tejido conectivo, por lo que pueden formarse quistes. Algunas de estas zonas contienen células gigantes de cuerpo extraño.

Necrosis acinar :

La necrosis de las células acinares puede producirse por coagulación o citolisis. La diferencia estriba en que, si es por coagulación, persisten los restos fantasmas de las células, mientras que en el caso de la citolisis no queda ningún elemento celular reconocible. Cuando la pancreatitis aguda es muy extensa y de gran severidad, las células de los islotes pancreáticos sufren alteraciones similares a las de los acinis.

Alteraciones inespecíficas :

En la pancreatitis aguda se ha observado metaplasia escamosa del epitelio ductal, si bien este hallazgo es inespecífico pues también se encuentra en autopsias de sujetos que no sufrieron PA.

Los vasos pancreáticos frecuentemente muestran signos de vasculitis, trombosis o tromboflebitis, e incluso puede haber importante necrosis de la pared vascular. Pero a pesar de haberse encontrado arteritis, aterosclerosis y purpura trombocitopénica asociadas con pancreatitis aguda, su significado es incierto, pues también se han observado en pacientes de la misma edad que nunca tuvieron pancreatitis.

CAPITULO IV : CLINICA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Clásicamente se describe la PA como un proceso de aparición brusca tras una comida copiosa o un exceso alcohólico, que se caracteriza por un dolor epigástrico intenso generalmente irradiado hacia el hipocondrio izquierdo y espalda. En la mayoría de los casos este dolor se acompaña de náuseas y vómitos persistentes, fiebre, hipotensión, ictericia, etc, seguidos en los casos más graves de shock, hemorragias, abscesos y otras temibles complicaciones (4, 37, 91, 262).

Trataremos en el presente capítulo de estudiar con algún detalle los síntomas y signos más frecuentes en esta enfermedad, a la luz de los conocimientos fisiopatológicos más recientes.

Comienzo de los síntomas : efectivamente la PA puede ser desencadenada por un exceso en la comida o bebida. AMMANN encuentra, en las numerosas series por él revisadas, que un 45 y 20 % de los pacientes relacionaron su enfermedad con la comida o la bebida respectivamente. En los casos de etiología alcohólica los síntomas comenzaron a las 12 o 48 horas después de terminar de beber, es decir en la tarde que sigue a la noche del exceso (4).

Dolor abdominal : precedido o no de un exceso gastronómico o alcohólico, el ataque de PA suele iniciarse por dolor abdominal, habitualmente seguido de náuseas y vómitos (188).

El dolor está presente en el 95 % de los casos y es un síntoma cardinal de la enfermedad. Su intensidad puede variar entre una molestia ligera y uno de los cuadros do-

lorosos más intensos de la Patología; sin embargo, lo habitual es que sea un dolor severo y mal tolerado por el enfermo, quien se encuentra inquieto y cambia frecuentemente de postura buscando alivio. Su comienzo suele ser brusco, con incremento progresivo de intensidad hasta alcanzar su máximo a las pocas horas, a partir de ese momento ya varía muy poco pudiendo persistir durante 12 a 48 horas, a veces con una notable resistencia a los analgésicos (4, 37, 188).

En cuanto a su localización, es característico que el dolor asiente en el epigastrio y que se transmita directamente hacia la espalda, con carácter transfixiante, debido a la situación retroperitoneal del páncreas. Lo que puede variar es la irradiación del dolor, de modo que algunas veces permanece fijo, otras se irradia a ambos hipocondrios (dolor en barra) o a uno solo; con menor frecuencia lo hace a la región precordial, umbilical o a todo el abdomen, y en ocasiones el enfermo no puede precisar la localización.

En los enfermos con litiasis biliar el dolor se localiza frecuentemente en el cuadrante superior derecho del abdomen. Mientras que el dolor en el hipocondrio izquierdo, considerado como característico de la enfermedad, sólo se encuentra en un 5 a 20 % de los enfermos de BOCKUS (28). Un tercio de los casos sólo tiene dolor abdominal difuso y también se encuentra un pequeño porcentaje de enfermos en los que el dolor queda localizado en la parte baja del abdomen, hipogastrio y ambas fosas iliacas; la característica irradiación del dolor a la espalda sólo aparece en 40 a 50 % de los casos (4).

La intensidad y localización del dolor guardan relación con la localización del proceso inflamatorio y con su severidad, como demostró BLISS con su ya clásico experi-

mento (26). Este autor estudió la localización del dolor referido, mediante estimulación eléctrica, con electrodos implantados en diversos puntos del páncreas durante la cirugía biliar.

Cuando el estímulo eléctrico es leve, se produce dolor a la derecha del abdomen si el electrodo está implantado en la cabeza del páncreas, en el centro del epigastrio cuando aquel asienta en el cuerpo pancreático, y en el lado izquierdo del abdomen si el electrodo se encuentra en la cola del páncreas. Pero cuando la estimulación es muy intensa aparece dolor en barra localizado en la porción superior del abdomen, independientemente del lugar en que se encuentre situado el electrodo pancreático.

En la PA el dolor es debido a la distensión de la cápsula pancreática por edema e inflamación de la glándula. También se debe a extravasación de sangre, acúmulo de exudados inflamatorios y detritus pancreáticos en el área retroperitoneal; así como a la peritonitis química originada por los fermentos pancreáticos, y a la obstrucción y distensión de los conductos pancreáticos (37).

Naúseas y vómitos : constituyen el otro síntoma común de las pancreatitis, hasta el punto de que están presentes en el 82 a 89 % de los casos de ORTIZ VAZQUEZ (190) y en más del 90 % de los de otros autores (4).

Suelen iniciarse poco después de comenzar el dolor, lo que hace pensar que se deben al mismo proceso inflamatorio pancreático, aunque también pueden atribuirse a un exceso gastronómico o alcohólico previos, a una colecistitis o ulcus péptico concomitantes, etc. Más tarde las náuseas y vómitos persistentes traducen la existencia del ileo pa

ralfítico o la peritonitis (180).

No obstante, los vómitos constituyen un síntoma inespecífico que puede aparecer en cualquier paciente con dolor abdominal intenso. Se producen por una disminución de la motilidad gástrica, espasmo pilórico y relajación del esfínter esofágico (37).

En aproximadamente la mitad de los casos son vómitos copiosos (188), que pueden originar una pérdida hidrosalina importante, contribuyendo a la deshidratación y al shock.

Mucho más raro es la existencia de una hematemesis, que cuando se presenta puede atribuirse a ulcus péptico, gastritis erosiva, duodenitis u otra patología asociada, más que a la inflamación pancreática. TRAPNELL la encuentra en menos del 2 % de sus 590 casos (267).

Otro síntoma relativamente frecuente es el estreñimiento debido al íleo paralítico, que se acentúa con el empleo de espasmolíticos y opiáceos, siendo rara la existencia de diarrea.

SIGNOS FÍSICOS :

La exploración física al ingreso del enfermo es de gran interés, no sólo por los signos que revela sino por la ausencia de hallazgos sugestivos de otros procesos que cursan con abdomen agudo, con los que necesariamente debe hacerse el diagnóstico diferencial.

Esto hay que tenerlo presente, pues frecuentemente existe una discordancia entre la intensidad de los síntomas y la pobreza de los signos físicos. También es importante recordar que se produce un cambio en el patrón semiológico de la enfermedad según

aumenta su duración (262).

Dolor a la palpación abdominal : así como el dolor espontáneo representa el principal síntoma subjetivo, el dolor a la palpación del abdomen es el principal dato objetivo de la PA. La palpación abdominal en la PA no es tan inexpressiva como suele decirse, o lo es solamente si se compara con otros abdomenes agudos que desde un principio cursan con vientre en tabla. La sensibilidad a la palpación en el epigastrio, el dolor provocado al palpar cuidadosamente, raras veces falta incluso en los casos espontáneamente indoloros.

Por otra parte, es excepcional la defensa generalizada pero es frecuente una sensación de empastamiento epigástrico (5 y 37 % respectivamente para ORTIZ VAZQUEZ) (188). No obstante, existen grandes variaciones en la intensidad y extensión del dolor a la presión, así como de la contractura de la pared abdominal. Por este motivo la PA puede ser confundida con otras muchas enfermedades abdominales.

En la práctica, podemos considerar con TRAPNELL, que la intensidad del dolor a la palpación guarda relación con el tiempo transcurrido desde que comenzó la enfermedad hasta que se explora al enfermo (262). Así, en el estadio inicial, el dolor a la presión aún puede ser escaso y hallarse circunscrito a la región superior del abdomen, localizándose frecuentemente en el hipocondrio derecho por lo que se confunde con la colecistitis aguda. Más tarde, después de 6 a 12 horas de haberse iniciado el ataque, el dolor se extiende considerablemente y puede producirse contractura y defensa abdominal, que hace pensar al clínico en una perforación gástrica. Por último, cuando el ingreso en

el hospital se retrasa 2 o 3 días, la distensión abdominal y los vómitos son los rasgos más llamativos. Es en ésta fase, en que existe una sensibilidad dolorosa a la presión pero sin defensa, cuando el cuadro clínico semeja una obstrucción intestinal.

Así pues, los signos físicos siguen un patrón secuencial, y el enfermo plantea distintos diagnósticos diferenciales según el momento de la enfermedad en que es examinado. Y no debe olvidarse que, en aproximadamente un 5 % de los casos, el paciente no presenta dolor a la palpación en ninguna fase de la enfermedad (262).

Distensión abdominal : es un signo frecuente que puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad, aunque como dijimos antes es más evidente después de transcurrido el primero o segundo día. Se acompaña de abolición o disminución de los ruidos intestinales y traduce la existencia de un íleo paralítico (4). Inicialmente puede estar dilatada sólomente un asa intestinal próxima al páncreas, pero cuando la pancreatitis es severa todo el intestino está afectado.

El motivo del íleo paralítico en la PA, como en otros procesos abdominales, no está del todo claro. Por supuesto, se trata de una respuesta del intestino a la inflamación del peritoneo y del espacio retroperitoneal, pero además del efecto directo de la inflamación pueden contribuir otros factores. Así, las alteraciones de la inervación intestinal a través de los mesos, los cambios circulatorios generales y vasculares locales, y disturbios electrofíticos como hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia e hipocalcemia, deben jugar un papel de diversa importancia en cada caso (37).

Fiebre : aproximadamente un 60 % de los enfermos de PA tienen fiebre (58), aún cuando esta no suele superar los 39° (29). En la serie de ORTIZ VAZQUEZ, aproxima-

damente la mitad de los enfermos presentaban fiebre en el momento del ingreso, pero el 80 % de estos pacientes no pasaron de 38ª (190). En cuanto a su origen, la fiebre seguramente es debida a la destrucción tisular, pues en la mayoría de los pacientes de PA con fiebre no se consigue demostrar la presencia de infección. Sin embargo, la existencia de fiebre prolongada en estos enfermos es muy sugestiva de que se ha producido un absceso pancreático (37, 262).

Alteraciones circulatorias : el shock puede ser un acontecimiento inicial en la PA, pero es difícil precisar su incidencia real al comienzo de la enfermedad ya que los datos son contradictorios. Para AMMANN (4) el shock está presente en un 10 a 15 % de los enfermos, precisamente en aquellos con formas graves de PA de tipo necrótico. Por el contrario, BRANDBORG (262) considera el shock como el cuarto síntoma más común de la PA, que estaría presente en el 44 % de los pacientes. Entre los 188 enfermos de ORTIZ VAZQUEZ (190) 28 % tenían hipotensión a su ingreso, pero sólo la mitad de estos casos presentaban cuadro clínico del shock, los restantes eran hipotensiones pasajeras.

El mecanismo del shock inicial de la PA es complejo. Interviene la hipovolemia producida por exudación de plasma dentro del espacio retroperitoneal, el cual se comporta como una verdadera quemadura. Además, se reduce notablemente el volumen circulante por acúmulo de líquido en las asas intestinales, dilatadas por el íleo paralítico. Por otra parte, tanto la hemorragia como el secuestro de proteínas, en los tejidos afectados e intestino, contribuyen a favorecer la pérdida de líquido. En conjunto, todos estos factores pueden reducir el líquido circulante en un 30 % sin necesidad de que exista

una hemorragia apreciable (37).

A esta hipovolemia hay que añadir la vasodilatación periférica y las alteraciones de la permeabilidad vascular ocasionadas por la liberación pancreática de péptidos vasoactivos. Concretamente, el sistema de las kininas (Kalikrelina y Bradikinina) tiene gran importancia en las alteraciones fisiopatológicas de la circulación, por ser altamente vasoactivo (105, 223). Existe también un grupo de enzimas poco estudiado donde se han identificado algunos como el denominado "factor depresor del miocardio" y "factor del pulmón de shock". En conjunto son un grupo de péptidos de cadena corta liberados por el páncreas, fragmentos con elevado poder vasoactivo que conservan sus propiedades enzimáticas (264).

La actividad del sistema de las kininas y restantes péptidos vasoactivos puede estar aumentado tanto por su excesiva liberación pancreática, como por insuficiente inhibición periférica. Al aumentar la permeabilidad tisular, se incrementa el líquido acumulado en páncreas, tejidos peripancreáticos y cavidad peritoneal, que en casos severos puede pasar de 6 litros (7). La otra acción importante es que provocan vasodilatación periférica, como ya mencionamos en el capítulo anterior (ver Etiopatogenia), empeorando la insuficiencia circulatoria.

En resumen: la hipovolemia y vasodilatación periférica pueden explicar satisfactoriamente la aparición de shock en las fases iniciales de la PA.

Alteraciones cutáneas: es muy frecuente que estos enfermos presenten una rube-facción facial característica. Sorprendentemente este signo rara vez es señalado en la

literatura anglosajona, en cambio en las series de ORTIZ VAZQUEZ aparece en un 20% a 37 % de los casos (190). Suele atribuirse a vasodilatación provocada por liberación pancreática de sustancias vasoactivas del sistema kalikreina. Así, la infusión de bradikinina en el hombre dá lugar a una ruborización cutánea característica, es debida al aumento del flujo sanguíneo en la piel, y se produce con dosis demasiado pequeñas para producir cambios en cualquier otro lugar (198). Es un signo bastante valorable, ya que no aparece en otros abdómenes agudos.

Puede observarse franca ictericia es aproximadamente un 25 % de los casos de PA. En la mayoría de los pacientes traduce la existencia de una coledocolitiasis concomitante, pero también puede aparecer en PA de otras etiologías. En ellas hay que atribuirle a compresión de la vía biliar por edema de la cabeza pancreática, y su evolución suele ser paralela al proceso inflamatorio (4, 37, 190). Sin embargo la hipótesis reciente de ACOSTA (1), sobre la migración de los cálculos biliares como causa de PA, puede explicar perfectamente la aparición de ictericia durante el episodio agudo y que posteriormente no se encuentre litiasis biliar en las exploraciones complementarias. (ver etiopatogenia). Por otra parte, KELLY ha observado que la incidencia de ictericia durante el episodio de PA, en un grupo de pacientes con litiasis biliar demostrada, fué del 33 % (143).

La aparición de equimosis abdominal es bastante rara, en contra de lo que suele decirse, y tiene más valor como signo de mal pronóstico que como dato diagnóstico, pues aparece sólomente en el 3 % de los casos. Son manchas equimóticas o amarillentas, que se producen por el escape de jugo pancreático muy rico en enzimas y mezclado con sangre.

El cual, desde la glándula destruida o el peritoneo, alcanza la región periumbilical (signo de CULLEN), o bien difunde por el hiato costo-diafrágico a través de las fascias y llega a los flancos o a la espalda (signo de GREY-TURNER o de HALSTEAD). Cuando excepcionalmente aparece lo hace tardíamente, en general a partir del 2º o 4º día (190). Su aparición indica la existencia de una PA necrótico-hemorrágica extensa y severa, por ello se considera un signo de mal pronóstico (262).

Otro signo cutáneo poco frecuente es la paniculitis nodular o esteatonecrosis subcutánea, que semeja al eritema nodoso o a la enfermedad de WEBER-CHRISTIAN. Aparece preferentemente en las piernas y es debida a esteatonecrosis del tejido adiposo subcutáneo producida por la lipasa circulante (239). Es una de las llamadas "metástasis enzimáticas", que provocan lesiones a distancia por necrosis grasa en encéfalo, pulmón, médula ósea, mediastino, miocardio, etc. Según BARNARD están favorecidas por las alteraciones de la microcirculación y predominan en las zonas de éstasis vascular (21).

Además de los signos mencionados, es frecuente encontrar durante la exploración física de estos enfermos alteraciones pulmonares, generalmente signos de derrame pleural, condensación o atelectasia, que están presentes en 15 a 30 % de los casos, pero de ellos, así como de las masas abdominales inflamatorias y alteraciones de la conciencia, hablaremos en el capítulo de complicaciones.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A) ANALISIS DE LABORATORIO :

La semiología analítica de la PA es muy variada ya que a las alteraciones hematólogicas y bioquímicas del proceso necrótico-inflamatorio, se unen los importantes cambios metabólicos provocados por el fracaso de la función pancreática endocrina, y por repercutir la enfermedad sobre las funciones hepática, renal, circulatoria y respiratoria.

I.- ALTERACIONES HEMATOLOGICAS :

Aparece leucocitosis con desviación izquierda en la mayoría de los casos de PA, con valores generalmente comprendidos entre 10.000 y 30.000 células/mm³. En raras ocasiones pueden encontrarse reacciones leucemoides, con cifras de 60.000 leucocitos/mm³ (58). La leucocitosis es debida al proceso inflamatorio y está presente en el 95 % de los casos, pero en la mayor parte de los enfermos suele desaparecer durante la primera semana. En opinión de TRAPNELL no debe considerarse la cifra inicial de leucocitos, como indicador de severidad de la PA. No obstante, cuando persiste la elevación del recuento leucocitario durante el curso de la enfermedad, debe sospecharse la presencia de un absceso pancreático u otra complicación séptica (262).

Aunque la anemia es común en la PA hemorrágica y puede ser muy acusada, al comienzo de la enfermedad es corriente encontrar valores altos del hematocrito. Esta hemoconcentración traduce la importante pérdida de fluidos por vómitos, íleo y exudación retroperitoneal (103). Posteriormente es frecuente encontrar un descenso de la hemoglobina, aproximadamente 2,5 g/100 ml, sin que exista evidencia de pérdida de sangre al ex-

terior (4).

En algunos pacientes alcohólicos con hiperlipemia, ictericia y pancreatitis, puede aparecer anemia hemolítica aguda cuya causa es desconocida. Se considera una manifestación del Síndrome de Zieve (anemia hemolítica con hiperlipemia) (37). Esta anemia hemolítica es debida a un lípido anormal, posiblemente la lisolecitina, que altera la membrana y acorta la supervivencia del hematie facilitando su destrucción en el bazo (289).

Alteraciones de la coagulación : se han descrito diversas alteraciones de la coagulación sanguínea durante el curso de la PA, y se considera responsable de las mismas a los fermentos proteolíticos liberados por el páncreas. Las alteraciones más frecuentemente encontradas consisten en alargamiento del tiempo total de coagulación y del tiempo de trombina, junto con disminución del fibrinógeno y de los factores II, VII y IX, y elevación del título de antitrombina (99). La causa de estas alteraciones no está clara, se sabe que en la PA los niveles sanguíneos de tripsina y la actividad trípica del plasma son altos. Además la tripsina "in vitro" e "in vivo" puede producir digestión del fibrinógeno y de otros factores de la coagulación, al tiempo que activa el plasminógeno (106).

Por otra parte, algunos pacientes con afecciones pancreáticas, tales como carcinoma y pancreatitis aguda, tienen una tendencia acentuada a padecer trombosis. Estas trombosis a menudo se manifiestan como tromboflebitis y más raramente por una amplia formación de microtrombos. Se ha señalado que esto es debido a un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por hiperfibrinogenemia, aumento de factor V y VIII y disminución de la actividad fibrinolítica del plasma.

A pesar de todo esto, no es corriente encontrar evidencia clínica de hemorragias o trombosis importantes en los pacientes de P.A., pero en los casos severos puede aparecer un grave cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID), o un síndrome de desfibrinación, por el paso a la circulación de tripsina pancreática activada (15). En estos pacientes se encuentran los cambios característicos de la CID, es decir descenso del fibrinógeno, de las plaquetas y del factor VIII, con alargamiento del tiempo de trombina. Los hallazgos de autopsia confirman la existencia de microtrombos diseminados en pulmón, glomérulo, arteriolas renales, corazón e hígado. Con técnicas histoquímicas puede observarse en riñón y pulmón un incremento de la actividad fibrinolítica en el lugar de los microtrombos, lo cual indica que la fibrinólisis estaba en marcha.

Los experimentos de KWAAN (15) inyectando fermentos pancreáticos por vía intravenosa a los perros, demuestran que el responsable de la CID es la tripsina, mientras que la administración de lipasa o fosfolipasa A no produce el síndrome de desfibrinación. Por el contrario, la inyección de tripsina provoca una marcada trombocitopenia descenso del fibrinógeno y factores V y VIII, aumento del tiempo de trombina e incremento de la actividad fibrinolítica en forma de un activador del plasminógeno (éste activador es probablemente la misma tripsina). Sacrificado el animal a las 3 horas de la infusión de tripsina, se observan los microtrombos en pulmón y riñón.

Methemalbunina : la detección de methemalbúmina en el suero, líquido ascítico o derrame pleural ha sido considerado por algunos autores, como WISTONE, patognomónico de pancreatitis aguda hemorrágica (5-2).

La methemalbumina es una proteína derivada de la hemoglobina, que aparece "in vitro" después de incubar una muestra de sangre venosa humana con jugo pancreático activado. La hemoglobina resulta escindida por los enzimas pancreáticos (tanto la tripsina como la elastasa) y dá origen a Hemo y Globina. Esto pueden hacerlo también los enzimas tisulares cuando hay extravasación de sangre en los tejidos. La oxidación del hemo dá lugar a hematina, que después de pasar a la circulación se combina con albúmina y hemopexina y dá origen a methemalbumina y hemopexina-hemática. La methemalbumina aparece en el suero de los enfermos con PA hemorrágica 12 horas después de comenzar la enfermedad, alcanza su máximo entre el 4º y 6º día, para descender después en forma gradual (90).

Por otra parte, experimentos posteriores en humanos y animales demostraron que la presencia de methemalbumina en el suero no permite distinguir la PA hemorrágica de otros procesos agudos abdominales que cursan con necrosis y hemorragia (4, 14). Así, además de en la PA hemorrágica, la methemalbumina también puede aparecer en el suero o líquido ascítico de pacientes con: rotura de embarazo ectópico, obstrucción vascular mesentérica, obstrucción intestinal, algunas formas de anemia hemolítica, reacción post-transfusional, anemia perniciosa, infección por Clostridium Perfringens, hemorragias tisulares del escorbuto, hematoma intrahepático y retroperitoneal, traumatismo extenso, hemorragia intraabdominal postoperatoria. De todas estas enfermedades, las cuatro primeras pueden cursar además con amilasa sérica y urinaria elevada.

No obstante, aunque esté descartado su valor diagnóstico frente a otras enfermedades, algunos autores como GEOKAS (90) continúan insistiendo en el valor de la deter-

minación de methemalbumina, suero y líquido ascítico, para diferenciar las formas edematosas y hemorrágicas de P.A. En éste sentido proponen un método rápido de laboratorio, que en sus manos arroja resultados fiables al contrastarlos con los hallazgos de autopsia.

Sin embargo, en opinión de TRAPNELL un enfermo de P.A puede estar muy grave sin que se haya producido hemorragia en el páncreas. De acuerdo con él, la detección de methemalbumina sólo tendría valor en caso de positividad, indicando una forma hemorrágica, mientras que su negatividad no excluye que se trate de una forma grave de P.A (262).

II.- ALTERACIONES METABOLICAS :

Hiperglucemia y glucosuria : es frecuente encontrar en estos enfermos una hiperglucemia transitoria, presente en el 25 a 75 % de los casos; en cambio es menos frecuente la glucosuria, ya que sólo aparece en un 8 a 35 % de los pacientes según los diversos autores (4, 189). En general la tolerancia para la glucosa se normaliza después del episodio agudo, aunque en los casos severos de P.A persiste una franca diabetes. No obstante, es poco frecuente la aparición de coma y cetoacidosis diabética en el curso de la P.A (ver complicaciones).

La alteración del metabolismo hidrocarbonado se atribuyó clásicamente a un déficit en la secreción de insulina, pero cada vez se dá más importancia a un incremento de la liberación de glucagón por las células alfa de los islotes pancreáticos (14). DANOWITZ

y cols, determinaron en 1.975 el glucagón pancreático, en condiciones basales y tras la infusión de alanina, en enfermos con PA, pancreatitis crónica y sujetos normales (60). Estos autores demostraron que durante el episodio de PA el nivel basal de glucagón plasmático es nueve veces superior al de los controles. La magnitud de esta elevación del glucagón plasmático es semejante a la observada en pacientes con cetoacidosis diabética, infecciones agudas, grandes quemaduras y politraumatizados .

Es importante señalar que también se encontraron niveles altos de insulina plasmática durante la PA. Esto último sugiere que la hiperglucemia e intolerancia para la glucosa que frecuentemente acompaña a la PA se explica mejor por un exceso de glucagón que por un supuesto déficit de insulina (60). El mecanismo de la hipersecreción de glucagón es desconocido, pero el hecho de que se acompañe de hipersecreción de insulina (lo cual no ocurre en las infecciones ni en los traumatismos) hace suponer que es debido a la pancreatitis en sí más que a la situación de alarma .

El estudio de DANOWITZ demuestra que el nivel de glucagón es más alto en los episodios iniciales de PA, ya que las elevaciones encontradas en los sujetos que presentan ataques recurrentes de pancreatitis son cada vez menores, y finalmente en los enfermos con pancreatitis crónica el nivel de glucagón llega a ser más bajo que en los controles. Algo similar ocurre al estimular la secreción de glucagón mediante la administración de alanina o bien provocando hipoglucemia. Todo ello indica que los ataques repetidos de PA ocasionan un deterioro funcional de las células alfa de los islotes pancreáticos (60).

Esto explica muy bien la diabetes que aparece después de la recuperación de ataques muy graves de PA, o bien en la pancreatitis crónica. A la falta de insulina por des-

trucción de las células beta hay que unir la hipogluconemia por lesión de las células alfa. Con ello se justifica la observación clínica de que la diabetes secundaria a pancreatitis es muy lábil y con frecuencia aparecen episodios de hipoglucemia tras la administración de dosis moderadas de insulina. Lo cual no ocurriría si los islotes pancreáticos pudieran responder, como ocurre en el sujeto normal, con una hipersecreción de glucagón que amortiguara la hipoglucemia inducida por la insulina exógena.

La determinación de glucagón sérico también permite diferenciar la diabetes post-pancreatitis, en la cual está descendido, de la diabetes juvenil en la que se encuentra elevado (14).

Hipocalcemia : la hipocalcemia aparece con mucha frecuencia en los enfermos de PA, principalmente en las formas graves, resultando además bastante resistente a la administración parenteral de calcio (37). SWITZ encontró en 1.973 un 34 % de sujetos con calcio inferior a 9 mg/100 ml, en una serie de 102 PA (255). En general la cifra de calcio se mantiene alrededor de 8.5 mg/100 ml, según TRAPNELL su descenso es máximo hacia el quinto u octavo día comenzando a ser significativo al bajar de 8 mg/100 ml y es curioso que pocas veces se acompaña de tetania (4, 262). De lo dicho se deduce que cifras de calcio elevadas en el curso de una PA deben resultar sospechosas y obligan a investigar la existencia de un hiperparatiroidismo una vez que el sujeto se ha recuperado del ataque (37).

Por otra parte, la mayoría de los autores consideran la hipocalcemia un signo de grave pronóstico, hasta el punto de aceptar que el descenso del calcio sérico por debajo

de 7.5 mg/100 ml, después del segundo día de evolución, traduce la existencia de una forma necrótica de PA (4). Otros afirman que basta con encontrar niveles de calcio sérico inferiores a 7 mg/100 ml para considerar como grave una PA (37). La causa de esta hipocalcemia tan frecuente sigue sin aclararse, tras múltiples estudios, y son muy numerosas las teorías propuestas.

Así, EDMONSON en 1.944 llamó la atención sobre este fenómeno al encontrar en 50 casos de PA hemorrágica un 72 % de pacientes con hipocalcemia, y que todos los que tuvieron un calcio inferior a 7 mg/100 ml fallecieron (77). Este mismo autor sugirió que la hipocalcemia se debería a un depósito de calcio dentro y alrededor del tejido pancreático necrótico. Explicó este depósito mediante la hipótesis de que la lipasa pancreática libre transformaba las grasas neutras del tejido adiposo en ácidos grasos, y estos formaban jabones al unirse con el calcio. Llegó a calcular el contenido de calcio abdominal, en el cadáver de dos de sus pacientes, en 200 y 1,732 mg, y señaló que estos enfermos necesitaron dosis de calcio muy altas para normalizar la calcemia.

Se piensa actualmente que esta teoría, de la fijación del calcio en las zonas de esteatonecrosis por los ácidos grasos libres, solo explica en parte la magnitud de la hipocalcemia observada (279). Existen además múltiples datos sobre la intervención de otros factores, como glucagón, calcitonina, gastrina, déficit de magnesio e hipoparatiroidismo relativo, capaces de justificar la hipocalcemia de la PA (4, 199, 220, 279) y que analizaremos a continuación.

Que durante la PA existe una hipersecreción de glucagón y que la infusión intra-

venosa de esta hormona produce hipocalcemia, ya fué demostrado en 1.967 por PALOYAN en el perro (191). Posteriormente se demostró que la hipocalcemia inducida por el glucagón puede evitarse con la tiroidectomía. Con ello parecían claros los siguientes acontecimientos: en la PA la glándula libera gran cantidad de glucagón, el cual a su vez estimula la secreción tiroidea de calcitonina aumenta el depósito de calcio en el hueso y al mismo tiempo evita que la parathormona libere el calcio óseo. Ambos mecanismos disminuyen la concentración sérica de calcio (199). También se observó que la administración farmacológica de gastrina estimula la secreción de calcitonina, lo cual no es de extrañar dada la similitud estructural con el glucagón (ver capítulo de fisiología), pero no existe evidencia de que los niveles séricos fisiológicos de gastrina influyan en el metabolismo del calcio (279).

Los estudios más recientes han resultado contradictorios; así PEOPLES y cols, en un grupo de cerdos tiroidectomizados a los que provocaron PA hemorrágica, no encontraron diferencia en la magnitud de la hipocalcemia durante las primeras 24 horas con respecto a la observada en los controles. Por ello piensan que la tirocalcitonina tiene poca importancia en la hipocalcemia precoz de la PA (199). Un estudio realizado en 1.975 por WEIR y cols (279), en hombres con PA e hipocalcemia, mediante el radioinmunoensayo, no obtuvo resultados concluyentes. No encontraron elevación del glucagón, gastrina o calcitonina capaz de justificar la hipocalcemia observada, ni hubo una correlación estadística entre los niveles de estas hormonas y los del calcio sérico. Lo que sí se comprobó fué una elevación de la parathormona que guardaba correlación inversa con la cifra de calcio sérico, lo que sugiere una elevación de la parathormona secundaria a la hipo-

calcemia.

Por todo ello WEIR (279) piensa que la hipocalcemia no guarda relación con la hipersecreción de las tres hormonas mencionadas y que existe una alteración del metabolismo óseo, un fallo en el receptor de la parathormona, o posiblemente esta sea desnaturalizada por los fermentos proteolíticos circulantes y pierda su actividad.

Por último un reciente y completo estudio de ROBERTSON (220) sugiere que la hipocalcemia de la PA se debe a una respuesta insuficiente de las paratiroides, es decir a un hipoparatiroidismo relativo. Se basa en que sus pacientes, a pesar de la hipocalcemia existente, presentan cifras normales de parathormona circulante en vez de estar elevadas como sería de esperar. Por otra parte los receptores periféricos de la hormona estaban indemnes, pues los enfermos respondieron con elevación del calcio ionizado en sangre y del AMP cíclico en orina, cuando se les administró parenteralmente un extracto de paratiroides. Estos autores piensan que aunque el hipoparatiroidismo relativo pudiera estar causado por un déficit de magnesio (la hipomagnesemia disminuye la secreción paratiroidea), el déficit de este ión parece tener poca importancia en sus casos. Proponen como hipótesis más probable, que la respuesta paratiroidea inadecuada de la PA, está producida por los fermentos proteolíticos circulantes, los cuales lesionarían la superficie de la célula paratiroidea dificultando la secreción, o bien provocarían la degradación de la parathormona con pérdida de su actividad biológica e inmunológica (220).

En resumen, a pesar de todos estos estudios no está claro el mecanismo productor de la hipocalcemia en la PA, parece probable que todos los mecanismos mencionados

pueden actuar con mayor o menor importancia en cada enfermo. También, parece sensato explicar la correlación directa entre la gravedad de la enfermedad y la magnitud de la hipocalcemia, en función de la extensión de la esteatonecrosis. Así mismo, es lógico pensar que el déficit de magnesio y una respuesta insuficiente de algunas hormonas contribuyan a agravar la enfermedad al tiempo que incrementan paralelamente la hipocalcemia.

Hiperlipidemia : en aproximadamente un 5 a 10 % de los pacientes con PA se encuentra hiperlipemia, lo cual dá origen a un suero de aspecto lechoso (4). Como ya expusimos en el capítulo de Etiopatogenia, la hiperlipemia puede ser causa de la pancreatitis o bién una manifestación de la enfermedad: hiperlipemia secundaria a pancreatitis aguda.

La hipertrigliceridemia es la alteración más frecuente encontrada durante la PA (14), predominando generalmente el patrón del tipo I de hiperlipoproteinemia sobre los tipos IV y V de la clasificación de FREDRICKSON. En este sentido es interesante el trabajo de CAMERON y cols, los cuales estudiaron un grupo de pacientes que habían presentado hiperlipemia durante el episodio de PA (44). El estudio se realizó bastante tiempo después del brote agudo, cuando se consideró curado el proceso inflamatorio. En estas condiciones encontraron hipertrigliceridemia importante en el 72 % y un lipoproteínoograma anormal en el 77 %. Además la respuesta a la sobrecarga lipídica fué anormal en el 90 % de los pacientes, con niveles de triglicéridos superiores a 500-1.000 mg/100 ml. Este estudio sugiere que la mayoría de las hiperlipemias encontradas durante el ataque agudo de PA no son secundarias al proceso inflamatorio, sino que ya estaban presentes.

antes, quizá de forma latente, y persisten largo tiempo después de remitir la PA (44).

No está claro el mecanismo productor de la hiperlipemia pero parece deberse a un aclaramiento defectuoso de los lípidos dietéticos por una disminución de actividad de la lipoproteinlipasa (14). Es en los sujetos con PA de etiología alcoholica donde se produce una hiperlipemia más acentuada, pues el alcohol tiene un intenso efecto sobre el metabolismo lipídico. El alcohol disminuye la oxidación de los lípidos en el hígado, aumenta la movilización de la grasa de los depósitos periféricos e incrementa la lipogénesis hepática. Se produce así una hipertrigliceridemia, que aumenta tras la ingestión de grasa dietética y un aumento de lipoproteína pre-beta (179). En estos sujetos alcohólicos también se encuentra disminuída la actividad de la lipasa lipoproteínica (37).

III.- ALTERACIONES ENZIMATICAS :

Aamilasa sérica : La determinación de la amilasa sérica es indudablemente, a pesar de la falta de especificidad de este enzima, el método analítico más empleado en el diagnóstico de la PA. El nivel de amilasemia está elevado en el 90 % de los casos de PA, y en el 50 % la elevación es 5 veces superior a los valores normales (119).

Los métodos empleados en la determinación de la amilasa son numerosos y varían en cada centro hospitalario, en general los más usados son los de WOHLGEMUTH y SOMOGYI, cuyos valores normales son 3-10 u/100 ml y 70-200 u/100 ml respectivamente (12). Ambos métodos son imprecisos, frecuentemente dan resultados dispares por lo que se han propuesto numerosas modificaciones y se tiende a expresar los resultados en unidades in-

ternacionales. Un método útil es el de CARAWAY (43 bis), sencillo y de gran fiabilidad, que permite expresar el resultado en unidades convencionales o internacionales mediante un factor de corrección cuyo valor normal es :

60 - 160 u./100 ml (convencional)

135 - 360 U.I./100 ml (internacional)

La elevación de la amilasemia en la PA se produce habitualmente dentro de las primeras 24 horas de evolución de la enfermedad, incluso puede alcanzar su máximo nivel 1 a 3 horas después de comenzar el proceso. Los niveles observados suelen oscilar entre 3 y 5 veces los de la normalidad. La hiperamilasemia tiende a normalizarse durante los 3 o 4 primeros días, aunque puede persistir elevada en algunos casos complicados o descender bruscamente en pocas horas (4, 119).

No obstante, es preciso tener en cuenta que no existe un paralelismo entre la intensidad de la lesión pancreática y el grado de hiperamilasemia, ni entre la duración del proceso inflamatorio y la persistencia de la elevación enzimática (262). Así, la rápida normalización de la amilasa sérica puede igualmente significar tanto una rápida mejoría del proceso, como una necrosis masiva y total del páncreas. Por otra parte, no es raro encontrar casos de PA en los que no se observa elevación de la amilasa sérica. Esto ocurre en el 5 % de los casos de TRAPNELL (262) y hasta en el 20:42 % de la serie de KIRCHER (145). Estos casos de PA sin hiperamilasemia pueden explicarse por haber realizado la determinación después del tercero o cuarto día de comenzado el ataque, por la existencia de otros episodios anteriores que destruyeron previamente el tejido glandular,

o bien por estar en presencia de una destrucción masiva y brusca de todos los acinis pancreáticos (4).

La persistencia de una hiperamilasemia mantenida durante 10 o más días puede indicar la continuación del proceso inflamatorio, o el desarrollo de complicaciones como pseudoquistes, ascitis o derrame pleural (4). En general puede decirse que la evolución de la amilasemia depende del número de células acinares que permanecen intactas, de la continuación de la secreción pancreática en contra de la obstrucción ductal, de la presencia o ausencia de proteínas séricas capaces de unirse a la amilasa e inactivarla, y del aclaramiento renal para la amilasa (119). La gran variabilidad de todos estos factores explica perfectamente la versatilidad de la amilasemia.

Dijimos anteriormente que esta enzima carece de especificidad, esto significa que además del páncreas y las glándulas salivares otros tejidos pueden producir amilasa. Estos tejidos productores de isoamilasas son: músculo estriado, tejido adiposo, epitelio de las trompas de Falopio, hígado, riñón, intestino y corazón. De hecho en condiciones normales la mayor parte de la amilasa circulante procede del hígado, mientras que su elevación generalmente se debe a la amilasa pancreática (37).

El paso del enzima a la circulación durante la PA se hace a través del sistema venoso y linfático, así como por reabsorción en el peritoneo. Experimentalmente se ha demostrado que el incremento de la presión intraductal, unido a la hipersecreción enzimática, es capaz de elevar la amilasemia sin necesidad de producir lesión tisular (119).

La falta de especificidad de la hiperamilasemia con respecto a la PA se demuestra



al encontrar cifras elevadas del enzima en los siguientes procesos: ulcus péptico penetrante o perforado, obstrucción intestinal, administración de opiáceos, paperas, hepatitis, cirrosis y colecistitis, insuficiencia renal, anexitis y ruptura de embarazo tubárico, ceptoacidosis diabética, macroamilasemia, trombosis mesentérica, ruptura de aneurisma aórtico, etc (14, 37, 118, 262). Generalizando, puede decirse que la hiperamilasemia de todos estos procesos extrapancreáticos pocas veces alcanza valores cinco veces superiores a la normalidad, que en cambio son habituales en la PA (4).

Amilasa urinaria : durante la PA se produce un incremento de la eliminación urinaria de amilasa. Esta elevación traduce lo que ocurre en el suero, comienza generalmente poco después que la hiperamilasemia, pero alcanza grados muy superiores y se mantiene hasta 7 o 10 días después de haberse normalizado la amilasemia (4, 119).

Las cifras normales de amilasuria varían mucho según el método empleado, por lo que cada autor dá cifras distintas. Según BALCELLS (12), la amilasuria normal es de 2.900 u. SOMOGYI por 24 horas o de hasta 35 u. WOHLGEMUTH/100 ml. Con el método de CARAWAY (43 bis) los valores normales son :

895 u./100 ml	(convencional)
7.200 u/24 h.	"
2.050 U.I./100 ml	(internacional)
16.500 U.I./24 h.	"

La amilasa se elimina completamente por la orina, pues se filtra en el glomérulo y no se reabsorbe prácticamente en el túbulo renal. Por eso el aumento de amilasa

sérica, excepto en la insuficiencia renal. Basado en ello LEVITT (159) demostró que durante la PA el aclaramiento renal de amilasa está elevado, y que mediante esta prueba se puede diferenciar la hiperamilasemia de la PA de la que presentan los sujetos con insuficiencia renal o macroamilasemia.

El aclaramiento de amilasa en el sujeto normal es de 1-3 ml/min, pero tienen más interés relacionarlo con el aclaramiento de creatinina expresándolo en forma de porcentaje, de ésta manera el aclaramiento normal de amilasa es del 2.3 - 3.6 %. En el 95 % de las PA se producen elevaciones del aclaramiento de amilasa 3 veces superiores a la normalidad, con cifras que oscilan entre 7 y 10 %. (70)

LESSER ha conseguido con éste método diferenciar los casos de hiperamilasemia de los enfermos con PA y de los sujetos que tienen obstrucción calculosa del conducto biliar común sin PA; según este autor, una relación Acl. de amilasa/Acl. de creatinina superior a 5.5 % indica la existencia de una PA importante, mientras que si es inferior puede descartarse esta posibilidad a pesar de la hiperamilasemia (158). La fórmula empleada por LESSER es la siguiente :

$$\frac{\text{Acl. Amilasa}}{\text{Acl. Creatinina}} \times 100 = \frac{\frac{\text{amilasa urinaria}}{\text{amilasa sérica}} \times \text{Volúmen orina}}{\frac{\text{creatinina urinaria}}{\text{creatinina sérica}} \times \text{Volúmen orina}} \times 100$$
$$= \frac{\text{Amilasa orina}}{\text{Amilasa sangre}} \times \frac{\text{Creatinina suero}}{\text{Creatinina orina}} \times 100$$

Mayor valor adquiere esta prueba si lo que se determina es el aclaramiento de los isoenzimas de la amilasa, como hicieron LONG y GRIDER en 1.976 (163). Según ellos,

el aclaramiento de la isoamilasa pancreática fué de 3.0 ± 0.4 % en los sujetos normales, y de 7.29 ± 1.19 % en los enfermos de PA.

Este fenómeno del incremento del aclaramiento de amilasa, en relación con el aclaramiento de creatinina, durante la PA, puede interpretarse de forma diversa. Por una parte parece ser que la isoamilasa pancreática se aclara más rápidamente que la isoamilasa salivar. Por otra, es posible que las alteraciones circulatorias, provocadas por las sustancias vasoactivas del grupo de las kininas, alteren la función renal al incrementar la permeabilidad glomerular o disminuir la reabsorción tubular de amilasa (70, 158, 153).

En cualquier caso, el mayor interés de la determinación urinaria de amilasa es comprobar que la elevación sérica no es debida a una insuficiencia renal, además de que permite detectar elevaciones en sujetos con la amilasa sérica ya normalizada. Para que la hiperamilasuria permita diferenciar los otros procesos causantes de hiperamilasemia es preciso calcular la relación del aclaramiento de amilasa con el aclaramiento de creatinina. El significado de la prueba aumenta si los cálculos se realizan mediante la determinación de la isoenzima pancreática de la amilasa.

Lipasa: la determinación de este enzima es quizá algo más específica de la afección pancreática que la amilasa, pues la mayoría de la lipasa circulante en el sujeto normal procede del páncreas y del intestino delgado (119). Pero, a pesar de su mayor valor diagnóstico, la determinación de la lipasa se emplea mucho menos que la de amilasa, esto se debe a que requiere la incubación de la muestra durante 24 horas, con lo que pierde su utilidad en el diagnóstico de urgencia. Es posible que la simplificación de la técnica de

laboratorio facilite su empleo en el futuro.

En la PA el nivel de la lipasa sérica aumenta con frecuencia unas cinco veces por encima del valor normal, e incluso esta elevación puede ser proporcionalmente más alta que la experimentada por la amilasa y más duradera. Con técnicas de laboratorio más sensibles que las habituales puede encontrarse hiperlipasemia en el 90 % de los casos de PA. No obstante; también se produce hiperlipasemia en casi todos los procesos en que aumenta la amilasa: úlcus péptico perforado, colecistitis, obstrucción intestinal, etc, excepto en la parotiditis, hepatitis y macroamilasemia, aunque la elevación es generalmente inferior a la que ocurre en la PA (37, 119).

Por último, algunas investigaciones apuntan la posibilidad de que la lipasa circulante tenga diversas actividades lipolíticas, diversos substratos. En este sentido la actividad lipolítica del suero en la PA sería distinta (especificidad de substrato) de la desarrollada por la lipasa pancreática corriente, hasta el punto de distinguirse una lipasa pancreática y una lipasa de la pancreatitis (119). Aunque por el momento estas diferencias no están bien demostradas, por lo cual carecen de aplicación clínica.

Otros enzimas : se ha intentado determinar la actividad de los enzimas proteolíticos circulantes, que naturalmente están aumentados durante la PA. El inconveniente principal es la falta de un polipéptido que sirva como substrato adecuado para medir la actividad trípica del plasma. Algunos autores pretenden haberlo logrado con el substrato sintético Benzoil-Arginin-Amida (BAA), y en éste sentido la capacidad de hidrolizar la BAA indicaría la actividad proteolítica del plasma, pero por el momento este método no

ha sido aceptado (37, 119).

La determinación de tripsina, quimotripsina, etc, mediante el radioinmunoensayo carece de utilidad clínica en una enfermedad de las características de la PA.

Las transaminasas frecuentemente están aumentadas durante la PA, fundamentalmente en los casos asociados con ictericia, por ello se considera que su elevación traduce simplemente la afectación hepatobiliar concomitante. Algo semejante ocurre con la elevación de la leucinaminopeptidasa (LAP) y de la fosfatasa alcalina, ambas siguen una elevación paralela y tienen un significado similar, con la particularidad de que la última también puede traducir la afectación ósea (119).

Un mayor significado e interés diagnóstico y fisiopatológico, tiene la determinación de la fosfolipasa A, claramente elevada en el suero de los pacientes con PA y que sigue una evolución paralela a la de la amilasa y lipasa, pero pocos laboratorios disponen de la técnica adecuada para ello (37, 119).

*B) ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

En el curso de la PA pueden aparecer alteraciones que, aunque ocasionalmente pueden confundirse con el infarto de miocardio, lo más frecuente es que se trate de alteraciones en la fase de repolarización ventricular. Estas consisten generalmente en desplazamientos del segmento ST (descenso o elevación) e inversiones más o menos extensas de la onda T, que habitualmente desaparecen algunas semanas después durante la fase de convalecencia de la afección pancreática (4, 190).

Es sorprendente el escaso número de referencias bibliográficas sobre este aspecto de la PA, y la mayor parte de las existentes se limitan a comunicar algún caso aislado de ECG psudoinfartico, faltan pues estudios prospectivos en este sentido.

Uno de los primeros en llamar la atención sobre este problema fué GOTTESMAN (98), quien en 1.943 encontró cambios electrocardiográficos en los sujetos con PA, semejantes a los observados en pacientes con coronariopatias. Como estas alteraciones no aparecían en otros enfermos con shock o abdomen agudo, se pensó que podían atribuirse a la propia PA.

Más tarde LAMBERT (152), en 1.966, en 50 casos de PA estudiados sistemáticamente encontró 11 (22 %) con alteraciones de la repolarización.

Entre nosotros merece ser destacado el estudio retrospectivo realizado por PASCUAL MARCOS en 1.969 sobre 65 casos de PA (194). A todos los enfermos se les había practicado un ECG en las primeras 24 horas y 51 de ellos (78 %) presentaban alteraciones valorables de la fase de repolarización. Entre los casos en que se pudo realizar un segundo ECG durante la fase de convalecencia se observó una notable mejoría en el 77 %. El mayor intefes de este trabajo es que demostró una falta de correlación entre las alteraciones electrocardiográficas y las cifras de calcio o potasio séricos, así como la negatividad de las pruebas de esfuerzo en estos enfermos.

BARTOLOME y cols, encontraron en 1.977 diversas alteraciones en 22 ECG de 40 casos de PA (55 %). Después de dos meses realizaron un control y pudieron verificar que el 31 % de las alteraciones de la repolarización habían desaparecido (16).

El mecanismo responsable de estas alteraciones electrocardiográficas no ha sido aclarado. Por una parte es preciso tener en cuenta que también en otros procesos dolorosos abdominales, como la hernia hiatal y el cólico biliar, pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas. Por otra, son muy numerosos los factores que pueden estar implicados en la patogenia de estos cambios eléctricos (ver tabla), e incluso a veces es imposible excluir la existencia de una verdadera cardiopatía isquémica sin recurrir a la coronariografía.

Así, las frecuentes alteraciones electrolíticas provocadas por los vómitos, aspiración nasogástrica y reposición inadecuada de las pérdidas pueden explicar algunos de estos casos. Otras veces puede tratarse de alteraciones de la circulación coronaria inducidas por el shock, el dolor intenso y los reflejos vagales originados en la glándula inflamada (4).

En conjunto estos factores pueden explicar algunos de los casos observados, pero su intervención sólo puede ser fugaz y no hay que olvidar que la mayoría de las alteraciones encontradas en el ECG persisten durante varias semanas o meses.

En este sentido ha despertado más interés el posible papel de los fermentos pancreáticos. Así, LIEBERMAN provocó alteraciones en el ECG del conejo, mediante la inyección intravenosa de tripsina, al tiempo que aparecían cambios necróticos en el miocardio,(16). También por acción de fermentos pancreáticos lipolíticos pueden aparecer lesiones de esteatonecrosis en el pericardio, incluso con derrame (194), que pueden explicar muy bien los casos de PA que muestran elevación del segmento ST del tipo de la lesión subepicárdica.

Pero actualmente se da cada vez mayor importancia a los péptidos pancreáticos vasoactivos (264) y entre ellos al llamada por LEFER "factor depresor del miocardio" (155). Este factor depresor del miocardio o MDF es un péptido liberado por el páncreas en el curso de la PA hemorrágica, provocada experimentalmente en el perro por la inyección intravenosa de una mezcla de tripsina y bilis.

En estas condiciones la concentración de MDF aumenta progresivamente en la sangre del perro y alcanza su máximo nivel cuatro horas después de provocar la PA, coincide con un aumento paralelo de la amilasa sérica. El MDF origina una marcada disminución del rendimiento cardiaco, que al menos inicialmente no se acompaña de shock. Este efecto cardiodepresor o inotroplo negativo puede muy bien traducirse, en el sentir de TRAPNELL (264) por alteraciones electrocardiográficas semejantes a las de la cardiopatía isquémica.

Además de esto, la inyección de tripsina provoca la activación de la bradikinina que dá lugar (ver capítulo anterior) a vasodilatación, disminución de la volemia por incremento de la permeabilidad capilar, hemoconcentración y activación de los factores de la coagulación. El conjunto de estas alteraciones puede ocasionar, a través de una coagulación intravascular diseminada, la formación de microtrombos en las coronarias e incluso un verdadero infarto de miocardio (108, 151, 155, 198).

C) ALTERACIONES RADIOLOGICAS :

Algunos signos radiológicos permiten sospechar la existencia de pancreatitis

aguda pero ninguno de ellos es patognomónico de la enfermedad. Quizá el mayor interés de la exploración radiológica en la pancreatitis es que permite hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos que cursan con abdomen agudo y además sirve para detectar precozmente algunas complicaciones propias de esta enfermedad.

En este apartado sólo nos referiremos a las dos exploraciones radiológicas que habitualmente se realizan cuando estos enfermos son asistidos en los servicios hospitalarios de urgencia: radiografía de tórax y radiografía simple del abdomen.

Radiografía de Tórax :

La PA, igual que otros procesos que afectan a la región superior del abdomen, puede originar diversas alteraciones pleuropulmonares. Así, KAYE (141) encontró un 55% de casos con alteraciones en la radiografía de tórax durante la fase aguda de la enfermedad. Mientras que RANSON (214) demostró la presencia de complicaciones respiratorias, clínicas o radiológicas, en el 29 % de sus 114 pacientes. La incidencia de estas alteraciones varía en la literatura entre 14 y 59 % , según la insistencia con que fueron buscadas por los diversos autores.

Generalmente la radiografía del tórax en esta enfermedad suele mostrar la presencia de atelectasias laminares en ambas bases pulmonares, pero es más frecuente la aparición de un derrame pleural en el lado izquierdo. Estas alteraciones, en un enfermo con dolor abdominal y ausencia de patología cardiopulmonar previa, apoyan fuertemente la sospecha del clínico de que se encuentra ante una pancreatitis aguda (250). Otras anomalías aparecen con menor frecuencia: infiltrados y condensación pulmonares, atelectasias

TABLA 4

INCIDENCIA DE ALTERACIONES PLEUROPULMONARES

AUTOR	CASOS Nº	AFECTAC. PL.-PULM.		DERRAME PLEURAL		INFILTRADO PULMONAR		ATELECTASIA LAMINAR		HEMIDIAFRAGMA ELEVADO	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
ROSEMAN	228	65	(28 %)	15	(6 %)	-	-	20	(9 %)	20	(9 %)
ORTIZ VAZQUEZ	188	14	(7 %)	14	(7 %)	-	-	-	-	-	-
KAYE	58	34	(58 %)	21	(14 %)	-	-	10	(17 %)	20	(34 %)
RANSON	114	33	(29 %)	19	(16 %)	30	(26 %)	-	-	-	-

LOCALIZACION DE LAS LESIONES PLEUROPULMONARES (según KAYE)

TIPO DE LESION	DERECHA	IZQUIERDA	BILATERAL
Derrame pl.	4	13	4
Atelectasia lam.	3	4	3
Diafragma elevado	10	7	3
CASOS CON LESION :	9 (15 %)	13 (22 %)	12 (20 %)

(en 34 enfermos con radiografía patológica de entre 58 casos de pancreatitis aguda)

lobares y edema pulmonar, además de la simple elevación o inmovilización del hemidiafragma izquierdo (37, 244).

En cuanto a la frecuencia relativa de cada una de estas alteraciones hay gran disparidad en la literatura. Se nota la falta de estudios prospectivos en este sentido pues la mayoría de los datos publicados proceden de revisiones retrospectivas en las que muchos pacientes no fueron radiografiados sistemáticamente en el curso de la enfermedad. No obstante el conjunto de los datos publicados se resume en la tabla 4 (141, 110, 214, 221).

Como puede apreciarse en dicho cuadro la lesión más frecuente es el derrame pleural, cuya incidencia oscila entre el 6 y 36 %. Siguen en orden de frecuencia las atelectasias laminares y la elevación de un diafragma, mientras que existen muy pocos datos sobre la incidencia de infiltrados o condensación pulmonar. En cuanto a la localización de las lesiones hay una clara preferencia por el lado izquierdo, donde asientan 62% de los derrames pleurales de la PA, por el contrario las atelectasias pulmonares pueden aparecer en cualquiera de las bases pulmonares y a menudo son bilaterales. En conjunto podemos decir, siguiendo a KAYE (141), que un 22 % de los enfermos de pancreatitis aguda presentan alguna anomalía radiológica en la base pulmonar izquierda.

Se han barajado numerosas hipótesis para explicar las alteraciones pleuropulmonares que aparecen en el curso de la pancreatitis aguda. Clásicamente se atribuyeron a elevación y disminución de los movimientos diafragmáticos, consecuencia del dolor y distensión abdominal provocados por el edema o inflamación retroperitoneal (34).

Más adelante, al observar el elevado contenido enzimático de estos derrames pleurales, se atribuyeron al paso del líquido y exudado peripancreático al espacio pleural

a través de los hiatos naturales o de los linfáticos diafragmáticos (141).

No obstante cada vez se dá más importancia a los enzimas pancreáticos circulantes en la producción de las complicaciones respiratorias de la pancreatitis (142). Ya en 1.942 unos investigadores argentinos (288) observaron la aparición de derrame pleural tras la inyección intravenosa de jugo pancreático al animal de experimentación. Más recientemente se ha pensado que la lecitinasa, cuyos niveles séricos están elevados en la pancreatitis, podría afectar al surfactante pulmonar puesto que la lecitina es el componente fundamental del agente tensioactivo. Así MORGAN (177), tras inyectar en vena lecitinasa obtenida de veneno de cobra, consiguió provocar alteraciones respiratorias en el perro con modificación de la distensibilidad pulmonar.

RANSON (214) encuentra relación directa entre el grado de elevación inicial de la milasa sérica y el hallazgo de alteraciones respiratorias, lo cual sugiere que algún enzima pancreático (pero no la amilasa) sea el responsable de las lesiones pleuropulmonares de la pancreatitis.

Ya mencionamos en otros apartados de este capítulo la relación existente entre los factores de coagulación y algunos péptidos pancreáticos circulantes que poseen propiedades enzimáticas. Dentro de éste grupo de enzimas pancreáticas mal definidos, se ha señalado la existencia de un llamado "factor del pulmón de shock" o S.L.F. (264). Se piensa que la activación de algún factor de la coagulación por estos péptidos enzimáticos puede originar una coagulación intravascular, con tromboembolismo que alteraría la microcirculación pulmonar (25, 108, 151) y sería responsable de las complicaciones respi-

ratorias de la PA. En este sentido es importante resaltar que, tanto en el hombre como en el animal, se ha demostrado histológicamente el tromboembolismo pulmonar durante la pancreatitis aguda (214).

En resumen podemos afirmar que las alteraciones pleuropulmonares son un hallazgo frecuente en la pancreatitis aguda, fácilmente detectable mediante radiografía del tórax y son producidas por enzimas pancreáticas circulantes. Estos últimos parecen actuar por digestión y consumo del surfactante pulmonar o bien por inducir la formación de microtrombos en los capilares pulmonares, sin olvidar la vecindad del proceso inflamatorio infradiaphragmático.

Radiografía simple de abdomen :

El examen cuidadoso del gas del abdomen ofrece datos valiosos en la pancreatitis aguda. La placa simple de abdomen permite detectar o excluir la presencia de un neumoperitoneo, lo cual es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con la perforación gástrica o intestinal. Así mismo la observación del patrón gaseoso abdominal puede detectar la aparición de dos complicaciones propias de la pancreatitis aguda: íleo adinámico y absceso pancreático. Por otra parte la presencia de calcificaciones pancreáticas hace casi seguro el diagnóstico de pancreatitis crónica o recurrente (253).

La radiografía simple de abdomen muestra alteraciones en uno o dos tercios de los casos de pancreatitis aguda. Posiblemente el hallazgo más frecuente es la presencia de un íleo adinámico localizado, representado por la denominada "asa centinela". Con-

siste en la aparición de un asa intestinal aislada y repleta de aire, que puede acompañarse o no de nivel hidroaéreo. Tiene aspecto rígido y suele permanecer fija, localizada generalmente en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o bien en región epigástrica (250). Su frecuencia varía entre el 10 y 55 % según los autores y su localización depende de la porción inflamada del páncreas, de modo que la distensión del duodeno corresponde a la inflamación de la cabeza del páncreas. Este ileo adinámico localizado puede propagarse al resto del intestino y acompañarse de niveles hidroaéreos, semejando una obstrucción intestinal, si bien esto es menos frecuente (217).

Otro dato que refleja la inflamación localizada en el páncreas es el denominado signo del "colon cortado" o amputado (38), que consiste en la distensión gaseosa del colon transversal o del ángulo esplénico con colapso del colon descendente. Su frecuencia varía en la literatura entre 2 y 50 % de los casos de pancreatitis aguda (250). Se cree debido a la diseminación del exudado pancreático rico en enzimas, a lo largo del ligamento frenocólico, en dirección al ángulo esplénico. La irritación química provoca espasmo localizado del colon a nivel del ángulo esplénico o del descendente con dilatación secundaria del colon transversal (217).

También podemos encontrar en la PA signos de ascitis que, aunque son inespecíficos, explican la borrosidad o desaparición del borde del psoas izquierdo a consecuencia de edema local o líquido en la cavidad peritoneal. A veces incluso queda desdibujado todo el contorno del riñón izquierdo.

Cada vez se da mayor valor en la radiografía abdominal a los llamados por REEFET

(217) signos primarios de pancreatitis, que son el enfisema pancreático y el signo de esteatonecrosis. En ambos casos se trata de manchas radiotransparentes y a menudo resulta difícil diferenciarlas del aire intestinal.

El enfisema pancreático traduce la formación de un absceso difuso del páncreas. Se presenta en forma de múltiples burbujas gaseosas de pequeño tamaño, que ocasionalmente pueden confluír dar imágenes mayores con nivel hidroaéreo (250).

El signo de la esteatonecrosis fué descrito por BERENSON (20) como característico de la PA pero realmente es difícil visualizarlo sin una técnica radiológica muy depurada (lo que es raro en un servicio de urgencia). Consiste en un moteado radiotransparente, como migajas, disseminado por el abdomen. Representa la desnidad agua de la grasa hidrolizada y saponificada en las zonas de esteatonecrosis superpuesta a la densidad radiológica de la grasa normal (217, 250, 258).

También pueden observarse en la placa simple los desplazamientos del aire contenido en estómago o intestino, provocados por el crecimiento de una masa pancreática inflamatoria (flemón, pseudoquiste o absceso). Pero esto se aprecia mucho mejor en las exploraciones con papilla de bario, cuya realización es poco recomendable durante el episodio agudo.

De todo lo expuesto anteriormente se deduce que, aún cuando no existen signos radiológicos de PA, el exámen radiográfico del abdomen sin contraste y en diversas proyecciones (ortostatismo, decúbito supino o prono y decúbito lateral con rayo horizontal) es una exploración ineludible ante la simple sospecha de PA y durante la posterior evolución de la enfermedad.

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL :

Como ya dijimos en el primer capítulo de la introducción, el diagnóstico de la pancreatitis aguda es fundamentalmente clínico, sin que exista rasgo patognomónico alguno. El laboratorio y la radiología son de gran ayuda para confirmar la sospecha clínica y excluir otros procesos que pueden originar un cuadro semejante, pero tampoco pueden ofrecer una prueba diagnóstica específica. Sin duda la de mayor valor es la determinación de amilasa, con las limitaciones que ya hemos expuesto anteriormente (pag.).

Por todo ello es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad sospechar su existencia ante todo caso de dolor en el piso superior del abdomen, sobre todo cuando se insaura en sujetos con antecedentes de alcoholismo o litiasis biliar, o bien en obesos tras una comilona (9).

También conviene pensar en la pancreatitis aguda ante casos de shock o anuria con dolor abdominal, en los operados de estómago, duodeno o vías biliares que presentan fiebre, dolor abdominal y trastornos circulatorios, así como en sujetos con clínica de infarto de miocardio (4).

En la mayoría de los casos el cuadro clínico típico de dolor abdominal con cifras elevadas de amilasa, unido a la existencia de hipocalcemia, alteraciones pleuropulmonares o electrocardiográficas, en ausencia de neumoperitoneo o íleo mecánico, hacen fácil el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Sin embargo las dificultades diagnósticas de esta enfermedad tienen algunas características secuenciales. Así en las primeras dos o tres horas se plantea el diagnós-

tico diferencial con la colecistitis aguda. En cambio a las seis u ocho horas de evolución el cuadro se parece más a la úlcera péptica perforada por la extensión de los signos de irritación peritoneal. Finalmente cuando el íleo paralítico se ha establecido el proceso recuerda a la obstrucción intestinal (262).

Es importante recordar además que al menos un 5 % de pacientes con pancreatitis aguda no presentan dolor abdominal en ningún momento, y que en otro 5 % no se observan elevaciones de la amilasemia durante el proceso. Así se explica que TRAPNELL (262) en 590 casos sólo pudo realizar el diagnóstico clínico en un 70 % de los enfermos, mientras que en el 24 % fué preciso recurrir a la laparotomía y en el restante 6 % el diagnóstico se hizo en la sala de autopsias.

Un problema frecuente es saber cuando una colecistitis aguda se ha complicado con una pancreatitis. Es difícil establecer clínicamente la separación, puede ser un cambio en las características del dolor o tan solo una intensificación de los síntomas, en esta situación puede ser de utilidad el aclaramiento renal de amilasa (pag.).

La obstrucción intestinal puede excluirse generalmente por ser el íleo de la pancreatitis aguda de carácter adinámico. La exclusión del infarto mesentérico puede resultar más difícil y la existencia de fibrilación auricular, cardiopatía, aterosclerosis o sangre en la deposición permiten sospecharlo (91).

No obstante, en cualquier caso de difícil diagnóstico diferencial será preciso recurrir a la laparotomía exploradora, a la que ya haremos referencia más detallada al hablar del tratamiento quirúrgico (pag.). Aquí sólo mencionaremos que en la actua-

lidad se acepta que la **práctica de la misma no incrementa la gravedad de la pancreatitis**, por lo cual debe ser **realizada siempre que el diagnóstico diferencial con la perforación ulcerosa, la obstrucción intestinal o el infarto mesentérico no sean posibles clínicamente (4, 63, 190).**

CAPITULO V : COMPLICACIONES, PRONOSTICO Y MORTALIDAD DE LA PA.

COMPLICACIONES :

El conocimiento de las complicaciones de la PA es de extraordinaria importancia para la correcta asistencia a estos enfermos, ya que su aparición incrementa notablemente la gravedad de la enfermedad, pues son responsables de la mayoría de los fallecimientos (213). Precisamente por ello, la sospecha clínica y la búsqueda sistemática de las complicaciones más frecuentes, en cada fase de la evolución, reduce considerablemente la mortalidad de la pancreatitis, pues permite realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de cada una de ellas.

El tipo y frecuencia de estas complicaciones varía notablemente en la literatura, en primer lugar por que el criterio para considerar como complicación una determinada alteración es arbitrario. En segundo término por que hay publicados muy pocos estudios sistemáticos, prospectivos, sobre este tema. La mayoría de las publicaciones se limitan a comunicar algunos casos aislados de una determinada complicación.

En la **Tabla 5**, recogemos las principales complicaciones de la PA según diversos autores. El estudio más importante sobre este tema es el de TRAPNELL (262), quien recoge las complicaciones acaecidas en 590 enfermos de pancreatitis aguda y analiza la mortalidad de cada una de ellas. Distingue este autor (261) las causas de muerte precoz (1ª y 2ª semanas), la más frecuente, de las causas de muerte tardía (3ª a 5ª semanas). Encuentra así que de los 590 pacientes fallecieron 76 (13 % de mortalidad), de los cuales el 75 % murieron durante las dos primeras semanas, mientras el 25 % restante falle-

TABLA : 5

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Según AMMANN (4) :

Shock irreversible

Insuficiencia cardíaca

Insuficiencia respiratoria

Insuficiencia renal aguda

Hemorragia gastrointestinal masiva

Pseudoquiste y absceso

Septicemia

Diabetes mellitus y coma hiperosmolar

Esteatonecrosis subcutánea y osteoarticular

Trombosis mesentérica

Según TRAPNELL (262) en 590 casos :

<u>Complicación</u>	<u>Incidencia</u>	<u>Mortalidad</u>
Absceso	5.2 %	55 %
Pseudoquiste	3.0 %	28 %
Hematemesis	1.7 %	80 %
Ileo duodenal	1.7 %	40 %
Eventración	1.5 %	22 %
Psicosis tóxica	1.3 %	12 %
Otras	1.1 %	43 %

ció entre la 3ª y 5ª semanas de evolución.

Las alteraciones encontradas en la autopsia de los casos fallecidos durante las dos primeras semanas de enfermedad consistieron, fundamentalmente, en edema pancreático con focos aislados de hemorragia, lo cual no pareció motivo suficiente para explicar el fallecimiento, que en cambio sí pudo justificarse por alguna complicación precoz.

Por el contrario, entre el 25 % de pacientes fallecidos tardamente, la autopsia sí demostró claramente la existencia de necrosis y supuración del páncreas y tejidos peripancreáticos, lo cual se aceptó como causa fundamental de la muerte.

Basándonos en estos conceptos de TRAPNELL (261) intentaremos resumir a continuación las principales complicaciones de la PA, dividiéndolas en precoces y tardías.

A) COMPLICACIONES PRECOCES :

1.- Shock: es la causa más importante de mortalidad precoz en la PA y por ello debe considerarse como su complicación más temible, aunque al mismo tiempo sea la más fácil de evitar si se realiza una adecuada reposición de fluidos. Pues, como ya dijimos en el capítulo anterior, la hipovolemia es el principal factor responsable del shock de la pancreatitis. No obstante es indudable que la "toxemia", producida por acción de los fermentos pancreáticos activados y circulantes sobre los elementos de la sangre y los tejidos, juega un papel importante en la patogenia del shock (4).

2.- Insuficiencia respiratoria : la existencia de insuficiencia respiratoria, tra-

ducida por hipoxemia arterial leve, es relativamente frecuente en la PA pero no suele ocasionar problemas pues a menudo se mantiene subclínica (212). Sin embargo la insuficiencia respiratoria severa es una de las complicaciones más graves que pueden ocurrir en esta enfermedad, ya que se acompaña de una elevada mortalidad. Esta grave alteración puede aparecer al final de la primera semana de evolución, casi siempre en pancreatitis necróticas (4) y hasta hace unos años no se la había prestado la atención que merece. La aplicación de las técnicas de vigilancia intensiva a los enfermos de pancreatitis ha permitido profundizar en la fisiopatología de esta complicación.

Así, RANSON (214), realizó gasometrías arteriales seriadas durante las primeras 48 horas de evolución en 85 casos de PA, encontrando una presión parcial de oxígeno inferior a 76 mm Hg en 59 casos (69 %). Según el mismo autor, la hipoxemia fue inferior a 71 mm Hg en 52 % de los 85 enfermos, la mayoría de los cuales presentaron signos de hiperventilación con taquipnea y alcalosis respiratoria moderada. En realidad este tipo de insuficiencia respiratoria es prácticamente subclínica y sólo en un 10 % de estos casos hay signos radiológicos de afectación pleuropulmonar.

Más recientemente MURPHY y cols (178) han determinado diariamente los gases en sangre arterial de 129 casos de PA, que respiraban aire ambiente, encontrando hipoxemia severa (paO_2 menor de 60 mm Hg) en 56 (43 %), moderada (paO_2 entre 60 y 70 mm Hg) en 40 (31 %) y leve o insignificante (paO_2 entre 70 y 76 mm Hg) en 33 pacientes (26%).

La hipoxemia precoz, cuya frecuencia era hasta ahora insospechada, no indica un mal pronóstico, pues la mortalidad es semejante en estos enfermos y en los que tienen

una presión parcial de O_2 normal. Si la pancreatitis evoluciona satisfactoriamente, la hipoxemia precoz desaparece hacia el 5º o 7º día del tratamiento sin precisar nada más que la simple oxigenoterapia.

Por el contrario cuando aparecen alteraciones respiratorias clínicamente detectables, es decir insuficiencia respiratoria evidente y alteraciones pleuropulmonares, la PA debe considerarse grave y el pronóstico muy sombrío. Así, en la serie de RANSON (214), el 76 % de los enfermos con complicaciones respiratorias clínica o radiológicamente detectables precisaron cuidados intensivos o ventilación asistida durante una semana, y el 39 % fallecieron. De igual forma en estos enfermos se observó una relación directa entre las alteraciones respiratorias y la existencia de hipocalcemia, hipovolemia y edad avanzada, lo cual confirma la gravedad de todos estos signos.

En la serie de MURPHY (178) la mortalidad fué notablemente inferior : 7.5 % en los casos con hipoxia moderada y 14.3 % en los pacientes con hipoxemia severa.

El cuadro de insuficiencia respiratoria severa de la PA consiste generalmente en la aparición de disnea o hipoxemia arterial inferior a 60 mm Hg, que no se corrigen por la administración de oxígeno mediante mascarilla o cateter nasal, por lo cual suelen requerir intubación y ventilación asistida con presión positiva al final de la espiración con flujo de oxígeno muy elevado. Esta situación se conoce también entre los intensivistas como "distress respiratorio del adulto" y "edema pulmonar agudo no cardiogéno" (102). Sin embargo no es algo específico de la PA, ya que puede aparecer en el postoperatorio de otros procesos (133). En realidad se trata de un síndrome en el cual intervienen

los siguientes factores: aumento de permeabilidad capilar pulmonar con edema intersticial primero y alveolar después, colapso de alveolos por disminución de la tensión superficial como consecuencia de la alteración del surfactante. Estas alteraciones originan un trastorno de la difusión gaseosa y un efecto shunt veno-arterial por la existencia de alveolos bien perfundidos pero mal ventilados. La suma de ambas alteraciones explica la hipoxemia arterial no susceptible de corrección mediante oxigenoterapia simple. Así, MURPHY (178) observó en cuarenta casos de pancreatitis aguda detalladamente estudiadas, que la hipoxemia se debía a efectos shunt y este oscilaba entre 8 y 28 % del volumen minuto cardíaco.

La mortalidad de las pancreatitis con este síndrome puede ser muy alta, en la serie de GRANGE DAVIES (102) alcanza el 100 %.

La patogenia de las complicaciones respiratorias de la PA ya fué expuesta en el capítulo anterior. Unicamente interesa resaltar que el llamado "edema agudo de pulmón no cardiogénico" se detecta fundamentalmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, a los que se infunden grandes cantidades de líquido en las primeras horas. Esto se comprueba por la relación directa que existe entre la magnitud del "sequestrado de fluidos" (balance hídrico positivo) y la presentación de esta complicación. Lo cual puede atribuirse a la mayor gravedad de los enfermos sometidos a este régimen, pero no hay que desdeñar la posibilidad de que exista una verdadera insuficiencia cardíaca, motivada por la sobrecarga de volumen y la intervención del factor depresor del miocardio (MDF), del que ya hemos hablado con anterioridad (Capítulo IV).

3.- Insuficiencia renal : en la PA puede aparecer franca insuficiencia renal, debida a necrosis tubular (4). La aparición del fracaso renal agudo incrementa extraordinariamente la mortalidad de la pancreatitis (254) y suele atribuirse a hipotensión, alteraciones del volúmen sanguíneo circulante y posiblemente a paso a la circulación de algunos fermentos pancreáticos activados (coagulación intravascular).

Sin embargo la presentación de oliguria y uremia de causa prerrenal es más frecuente que el fracaso renal agudo, y suele obedecer a la adecuada reposición de líquidos (262), lo cual demuestra su estrecha relación con la hipovolemia.

En una serie de 100 pacientes con PA, RANSON (213) observó un 10 % de casos con insuficiencia renal de los que fallecieron la mayoría (60 %). Sin embargo la causa de muerte no fué exclusivamente el fracaso renal sino el conjunto de alteraciones sufridas. Por ello considera este autor que el aumento del nitrógeno ureico durante las primeras 48 horas de tratamiento debe ser considerado un signo de grave pronóstico.

4.- Delirio pancreático : en el curso de la PA pueden aparecer alteraciones mentales, generalmente son más frecuentes en alcohólicos (delirium tremens) pero también pueden presentarse en pacientes sin historia previa de alteraciones mentales ni hábito etílico.

El cuadro consiste generalmente en un episodio de confusión mental, que aparece 48 o 72 horas después de iniciada la pancreatitis, de forma brusca y a menudo por la noche. El enfermo suele presentar desorientación con alucinaciones visuales y a veces acústicas que le provocan gran inquietud. Todo esto dá lugar a una situación de for-

cejeo y agitación psicomotriz que complica extraordinariamente el manejo del enfermo, cuyo control resulta difícil durante 3 o 4 días, pasado este periodo el paciente suele tranquilizarse espontáneamente y volverse colaborador (262).

TRAPNELL (264) considera este cuadro como una psicosis tóxica, que no deja secuelas ni predispone a otras alteraciones mentales. En la práctica el cuadro es muy similar al delirium tremens de los alcohólicos, siendo a menudo indistinguible y sólo resulta sospechoso cuando aparece en un abstemio.

No obstante ya en 1941 ROTHERMICH (222) describió la llamada encefalopatía pancreática, cuadro similar al referido pero con un sustrato anatomopatológico consistente en desmielinización lipofítica del sistema nervioso central (242). Posiblemente la psicosis tóxica de la pancreatitis aguda sea una forma menor de la encefalopatía pancreática. Según BENOS (19), quien ha revisado este problema recientemente, además del cuadro ya descrito de alucinaciones, delirio y agitación, pueden aparecer también: signos meníngicos, convulsiones, movimientos coreotetósicos, nistagmus, hipertonia muscular semejante a la rigidez de descerebración e incluso coma.

El EEG se encuentra casi siempre alterado pero con cambios inespecíficos consistentes en ondas lentas, que traducen el sufrimiento cerebral difuso. El LCR suele ser normal o a lo sumo presenta aumentos ligeros de células y proteínas.

La frecuencia del delirio pancreático es muy variable en las diversas series, entre 4 y 53 % de las PA, TRAPNELL (262) lo encuentra solamente en 8 de sus 590 casos (1.3%)

Los estudios necrópsicos han demostrado diversas alteraciones, la más constan-

te son los focos de desmielinización que afectan preferentemente a la sustancia gris con cromatolisis. Pero pueden encontrarse hemorragias petequiales, focos de encemalomalacia, gliosis hipertrófica e incluso embolias grasas intravasculares (19).

Con respecto a la patogenia del delirio pancreático se han barajado numerosas hipótesis: alcohol, uremia, hipocalcemia, disturbio hidroelectrolítico, hipoxémia, isquemia cerebral, aterosclerosis, etc, cada una de las cuales sin duda permite explicar algunos casos aislados. Pero naturalmente se piensa que la encefalopatía pancreática es debida a la acción de los fermentos pancreáticos.

Así VOGEL provocó encefalopatía en el animal de experimentación al inyectar en la circulación tripsina y lipasa. Pudo observar que la lipasa produce desmielinización focal y gliosis moderada, así mismo puede ocasionar destrucción neuronal con reacción inflamatoria de grado y extensión variable.

El problema más frecuente es la diferenciación entre el delirio pancreático y el delirium tremens de los alcohólicos con pancreatitis, que clínicamente resulta imposible. Desde hace poco tiempo ESTRADA y cols (82), investigan la existencia de elevación de la lipasa en el I.C.R. de estos enfermos, lo cual pudiera ser útil para resolver este problema.

5.- Diabetes : durante el episodio agudo de pancreatitis es corriente que exista una cierta disminución de la tolerancia a los carbohidratos, pero la diabetes mellitus francamente desarrollada es más bien una complicación tardía de la enfermedad. Así, HERRERA (121) al revisar una serie de 38 P.A. vistas en la Fundación Jiménez Díaz, en-

cuentra intolerancia a los carbohidratos en el 50 % (21 % diabetes química y 29 % diabetes clínica), de los que en sólo 15 % la alteración había desaparecido tras la curación clínica de la PA.

Por otra parte los sujetos con diabetes previa pueden presentar coma diabético asociado a la pancreatitis aguda (4). Incluso es llamativa la observación de HALHOS (114), quien afirma que un 20 % de los casos de coma diabético hiperosmolar, no cetoacídótico, comienzan tras una pancreatitis aguda. Así mismo, la amilasa sérica puede estar elevada en pacientes con coma diabético que posteriormente no presentan signos de pancreatitis aguda en la autopsia (85).

Pero independientemente de estas situaciones, la instauración de un coma diabético cetoacídótico en el curso de una pancreatitis aguda, en un paciente que previamente no era diabético, supone naturalmente que se ha producido una gravísima destrucción del páncreas, incluidos los islotes de Langerhans.

B) COMPLICACIONES TARDIAS :

1.- Masas pancreáticas inflamatorias : bajo este epígrafe incluiremos el estudio de las diversas masas abdominales que pueden surgir tras un episodio agudo de pancreatitis. El principal problema que se plantea es el conceptual, pues existe la tendencia de considerar como pseudoquiste toda tumoración abdominal que aparezca después de una pancreatitis, con lo cual se produce una disparidad entre la apreciación clínica y la confirmación quirúrgica o necrópsica, lo que hace confusa la interpretación de las estadísticas publicadas.

La naturaleza no siempre quística de estas masas y la posibilidad de su remisión espontánea (54), siempre negada por los cirujanos, ha podido ser precisada merced al progreso de las técnicas angiográficas y sobre todo a la generalización de la ultrasonografía abdominal. Gracias a esto el problema se ha clarificado notablemente y en la actualidad podemos distinguir, siguiendo a WARSHAW (273), tres tipos fundamentales de masas inflamatorias subsiguientes a la pancreatitis : flemón, pseudoquistes y absceso. Cada una de ellas tiene peculiaridades clínicas y terapéuticas que es preciso conocer.

Flemón pancreático :

Se emplea el término de flemón para hacer referencia a una masa pancreática sólida, constituida por páncreas indurado y tejido retroperitoneal de la vecindad. El aumento de tamaño o hinchazón es debido a edema, infiltración por células inflamatorias y a cierto grado de necrosis tisular (273). Esta masa puede apreciarse por palpación pocos días después de iniciado el ataque agudo, habitualmente es dolorosa, está situada en epigastrio y suele acompañarse de otros signos de inflamación pancreática : fiebre, leucocitosis e hiperamilasemia.

La incidencia de flemones puede ser de hasta 18 % en casos graves de pancreatitis; el empleo sistemático y precoz de la exploración gastroduodenal con bario permite detectar numerosos casos, en los que el ultrasonido puede diferenciar si su consistencia es sólida o líquida. Es importante resaltar que los flemones suelen resolverse espontáneamente en pocas semanas, después del tratamiento médico de la PA, siempre que

se inicie con gran cautela la realimentación oral con dietas apropiadas y progresivas.

El conocimiento de la existencia del flemón pancreático como entidad diferenciada permite evitar intentos infructuosos de drenar quirúrgicamente "pseudoquistes agudos" inexistentes (273). Por ello se ha denominado al flemón pancreático "tumefacción indolente del páncreas" o "pseudo-pseudoquiste" (79).

Por el contrario la persistencia de un flemón más de tres semanas, o el incremento de los signos inflamatorios, suele indicar la existencia de otra complicación: cálculo biliar impactado en la ampolla, pseudoquiste, absceso o recidiva de la pancreatitis por una dieta inadecuada. Es conveniente tener presente que los vasos que atraviesan el flemón pueden trombosarse y provocar necrosis del colon o del delgado (50).

Pseudoquiste pancreático :

El término pseudoquiste hace referencia a una colección líquida de restos tisulares necróticos, sangre parcialmente digerida ("vieja") y jugo pancreático, que han escurrido de la glándula lesionada. Inicialmente el pseudoquiste no tiene pared propia, de ahí su nombre, está limitado por tejidos y órganos vecinos. Además, el jugo pancreático del pseudoquiste contiene todos los enzimas pancreáticos en forma activa, es decir, conservando su capacidad lipo y proteolítica, y en concentración elevada. Así, el contenido de amilasa en el líquido del pseudoquiste es de hasta cincuenta veces el valor normal del suero, lo cual puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial. Aunque el contenido de bicarbonato es alto suele estar neutralizado por el exudado seroso, con lo cual el pH es normal (79). La potente actividad enzimática del jugo contenido en el pseudo-

quiste hace que éste pueda formar celdillas o acúmulos en la transcavidad de los epiploones o bien extenderse, disecando los tejidos circundantes, por el espacio retroperitoneal (273). En ocasiones pueden abrirse camino hasta el mediastino (130), cuello (256) e incluso hasta la región inguinal (225).

Posteriormente se produce encapsulamiento gradual de este corrosivo líquido gracias a la reacción inflamatoria, que primero forma un tejido de granulación y después termina por construir una pared fibrosa firme, aunque puede reblandecerse en algunas zonas por la existencia de áreas de necrosis grasa o infección. Lo importante es resaltar la ausencia de endotelio secretor que permite diferenciarlo de los quistes verdaderos (79). Todo este proceso se conoce como "maduración del pseudoquiste", su conocimiento es fundamental para el tratamiento quirúrgico del mismo y han de transcurrir de cuatro a seis semanas antes de que se produzca (273, 275).

El jugo pancreático del pseudoquiste es secretado por las células acinares del páncreas. Proviene del conducto pancreático principal, del que escurre a través de alguna pequeña rotura provocada por la necrosis del parénquima circundante. Esta comunicación entre el pseudoquiste y el conducto pancreático es difícil de localizar, pero puede demostrarse durante la intervención quirúrgica inyectando contraste a través del tubo de drenaje del quiste (79).

Todavía puede crecer el pseudoquiste después de la maduración, pues se produce un incremento de la presión oncótica en su interior, secundariamente a la digestión de los restos tisulares en él contenidos, lo cual dá lugar a un flujo osmótico de líquido

que provoca su hinchazón (273).

En el plano experimental WARREN (275) consiguió provocar pseudoquistes en perros, para lo cual fué imprescindible crear primero una cavidad cerrada. Según KARLAN para crear un pseudoquiste típico es necesario: una rotura del conducto pancreático que comunique con un espacio potencial, secreción pancreática con fermentos activados y, por último, obstrucción de la vía normal del drenaje pancreático. Estas condiciones se cumplen, después de la pancreatitis aguda humana, en el interior de la cápsula pancreática y en la transcavidad de los epiplones cuando el hiato de Winslow se encuentra obliterado por la inflamación (79).

Clínicamente el pseudoquiste pancreático se comporta como un proceso inflamatorio activo, con síntomas similares a los de la pancreatitis: dolor abdominal, vómitos y fiebre, leucocitosis e hiperamilasemia. El dolor puede aparecer o intensificarse sólo después de las comidas, e incluso no guardar relación con las mismas. En general la persistencia de síntomas de pancreatitis, junto a la aparición de una masa abdominal palpable, que comprime órganos vecinos, permite sospechar esta complicación (262).

Evolución del pseudoquiste: existe gran confusión sobre cual pueda ser la evolución natural de los pseudoquistes pancreáticos, seguramente por la imprecisa diferenciación entre flemón, pseudoquiste y absceso (79). Confusión que incluso hace difícil saber la incidencia real de pseudoquistes tras el episodio agudo de pancreatitis. Esta incidencia parece que oscila entre 3 y 25 % de los casos de PA, según la serie y el método de detección empleado. Pero la mayoría de los datos publicados se refieren a pseudo-

quistes complicados, ignorándose según WARSHAW (273) cuantos pseudoquistes asintomáticos pasan desapercibidos.

En la actualidad el empleo combinado de ultrasonidos y colangiopancreatografía retrógrada, mediante endoscopia, ha permitido aumentar el número de casos detectados de pseudoquistes únicos, múltiples y multiloculares. Con los métodos citados IMRIE (129) ha encontrado un 20 % de pseudoquistes entre 190 enfermos con pancreatitis aguda. Este porcentaje es muy superior al 3 % que habían señalado otros autores (75).

Los métodos ultrasónicos también han permitido aclarar la vieja cuestión de si los pseudoquistes pueden o no, resolverse espontáneamente. Así, BRADLEY (34) pudo predecir, mediante ecografía preoperatoria, los hallazgos quirúrgicos de formaciones quísticas o tejido sólido edematoso en el 97 % de 35 casos de pancreatitis con masa abdominal. En un estudio posterior, este mismo autor (35) demostró la posibilidad, siempre discutida, de resolución espontánea en 5 casos de pseudoquiste previamente diagnosticados con ayuda de ultrasonidos, radiología y por la clínica. BRADLEY cree que la desaparición espontánea de un pseudoquiste puede explicarse, además de por perforación como veremos más adelante, por drenaje a través del conducto pancreático, siempre que desaparezca temporalmente la obstrucción previa del mismo. Comunicaciones posteriores (76) señalan la posibilidad de resolución espontánea hasta un 20-40 % de los pseudoquistes previamente diagnosticados por ultrasonografía.

Además de los síntomas mencionados anteriormente, los pseudoquistes pueden dar lugar a otras manifestaciones. Así, los que asientan en la cabeza del páncreas ocasionan con frecuencia ictericia obstructiva y obstrucción duodenal por compresión-me-

cánica del coledoco y duodeno, respectivamente. Pueden perforarse en cavidad peritoneal dando lugar a peritonitis, en forma similar a la perforación de un ulcus péptico, o bien un cuadro de ascitis masiva rebelde a los lavados peritoneales (192).

La perforación de un pseudoquiste en colédoco, duodeno o colon transverso, suele acompañarse además, de hemorragia grave por erosión de una arteria importante, la cual puede verter su sangre al interior del pseudoquiste. Así mismo puede disecar el bazo, romper la arteria esplénica o provocar su trombosis y la de la porta, esto último puede ser causa de hiperesplenisismo y varices esofágicas (273). Por último la infección secundaria transforma el pseudoquiste en absceso.

Absceso pancreático:

Los abscesos pancreáticos son colecciones de pus y tejido necrótico localizadas en el parénquima pancreático, o que se han propagado fuera del mismo hacia la transcavidad de los epiplones y a lo largo de los planos retroperitoneales. Se producen a consecuencia de infección secundaria del tejido retroperitoneal y del páncreas necrosado. La infección secundaria de un pseudoquiste transforma este en un absceso (273).

Existen diversas teorías sobre la patogenia de la infección bacteriana según las cuales la contaminación se produce a partir de la bilis infectada, diseminación hematogena, a través de los linfáticos desde la vesícula biliar o el colon, o por vía transmural desde el colon transverso. No es raro encontrar múltiples gérmenes en el pus de estos abscesos, predominando claramente los gérmenes entéricos gramnegativos y anaerobios.

En una amplia revisión de más de mil casos de pancreatitis, atendidos durante 11 años en un Hospital General, GRAVE (99) encontró 20 casos de absceso pancreático. Los que los gérmenes cultivados fueron: colibacilo, klebsiella, aerobacter, bacterioides subtilis, pseudomona aeruginosa, estreptococo anaerobio y enterococo. Es importante señalar que en todos los casos el enfermo había sido previamente tratado con alguno de los siguientes antibióticos: penicilina, ampicilina, clindamicina, gentamicina, kanamicina y cloramfenicol, sin con seguir evitar la infección.

Se producen abscesos en cerca del 4 % de las pancreatitis según WARSAW (272) y la frecuencia es del 1 al 5 % de los casos para MASON (169), pero la incidencia es superior en las pancreatitis graves hasta el punto de encontrar abscesos en 50 a 70 % de los casos mortales (219). La mayoría de los abscesos se localizan en el lugar de mayor necrosis tisular, por lo que asientan fundamentalmente en el páncreas y en la transcavidad de los eplones, donde escurren las secreciones y detritus pancreáticos. Desde este punto la infección puede propagarse al espacio subfrénico izquierdo o abrirse camino por el espacio retroperitoneal hasta mediastino, mesocolon transversal, mesenterio del intestino delgado, psoas, pelvis menor e incluso atravesar el conducto inguinal y perforar el escroto (249, 273).

Desde el punto de vista clínico los abscesos son generalmente complicaciones más tardías que los flemones y pseudoquistes, incluso pueden ser consecuencia de la infección de aquellos. Suelen manifestarse por un empeoramiento del enfermo hacia la tercera semana de convalecencia, con dolor abdominal, náuseas, vómitos, postración y

fiebre elevada en forma de agujas. En la mayoría de los pacientes se aprecia por palpación una masa abdominal. Existe leucocitosis de 15 a 20.000 y el hemocultivo puede ser positivo (262), éste último dato es de capital importancia para diferenciar el absceso del pseudoquisté estéril. Frecuentemente el absceso se acompaña de alteraciones radiológicas en el tórax y en la radiografía simple del abdomen, como ya describimos en el capítulo anterior. La exploración gastroduodenal y el enema opaco, así como la ultrasonografía abdominal muestran signos semejantes a los del pseudoquiste; la única diferencia es la positividad del hemocultivo y la evolución fatal del absceso.

Efectivamente, el absceso pancreático no drenado busca la salida espontánea, lo cual se produce por perforación a una víscera hueca, cavidad peritoneal o por fístula cutánea al exterior. De esta manera se producen fístulas que comunican con estómago, duodeno, intestino delgado, espacio pleural y cavidad peritoneal libre. Quizá el punto más frecuente en que fistulizan los abscesos pancreáticos sea el colon transverso a nivel de la flexura esplénica (169).

En este sentido es ilustrativo el caso comunicado por HENDERSON (120) de una mujer que fué diagnosticada de pancreatitis aguda hemorrágica por laparotomía. A los nueve meses de la operación presentó un pseudoquiste de páncreas, el cual fué drenado mediante cistogastrostomía. Tres semanas después de la última intervención apareció un cuadro séptico muy grave y al realizar un enema de bario se observó el escape del contraste por la flexura esplénica, con paso a una cavidad que a su vez comunicaba con el intestino delgado. Por drenaje quirúrgico se obtuvieron 400 ml de pus amarillento y

el enema realizado a las pocas semanas fué normal.

Estas perforaciones suelen acompañarse de hemorragia masiva por erosión de una arteria importante: esplénica, gastroduodenal o gastroepiploica, o por ulceraciones del estómago, duodeno o colon transversal (249). La perforación a la cavidad peritoneal es casi siempre mortal y la perforación a la cavidad torácica puede dar lugar a un empiema o una fístula pancreático-bronco-pleural (273). Debe sospecharse la fistulización de un absceso cuando en el curso de la pancreatitis se produce bruscamente la desaparición de la masa pancreática, o bien cuando aparece una hemorragia gastrointestinal importante (169).

Un dato que conviene tener presente es que, según WARSHAW (273) los abscesos pancreáticos tienden a ser múltiples y recurrentes. Si tras el drenaje quirúrgico persiste el cuadro séptico debe sospecharse la recurrencia del absceso y reexplorar quirúrgicamente cuanto antes al paciente. A veces esta recurrencia no es más que la manifestación de un absceso de otra localización que no fué drenado. Los abscesos empeoran con el tiempo, deben drenarse cuando son diagnosticados ya que sin operación es rara la supervivencia, pues el enfermo suele fallecer por hemorragia o sepsis (79).

MASON (169) considera que la mortalidad del absceso pancreático, con o sin fistulización espontánea, es prácticamente del 100 % si no se realiza el drenaje quirúrgico. La fistulización espontánea no elimina por tanto la necesidad del drenaje quirúrgico.

En la serie de GRAVE (99) la mortalidad tras el drenaje quirúrgico fué de 20 %, siendo más elevada en los abscesos pancreáticos postquirúrgicos que en los primarios.

Estos porcentajes de mortalidad son muy inferiores a los señalados por otros autores pero no indican una menor gravedad de los casos tratados, sino unos mejores cuidados postoperatorios, ya que la mayoría de estos enfermos necesitaron una prolongada manifestación (dos meses) después del drenaje. Los casos fallecidos lo fueron por insuficiencia renal, respiratoria o hepática secundarias a sepsis prolongada.

Diagnóstico diferencial de las masas abdominales surgidas después de la pancreatitis aguda :

Como ya hemos visto, la aparición de una tumoración abdominal en el curso de la pancreatitis aguda o después de la misma no indica necesariamente la existencia de un pseudoquiste pancreático, pues también puede ser un flemón o un absceso.

La necesidad de diferenciarlos radica en que la evolución y el tratamiento de cada una de estas masas es distinta. El flemón es el de aparición más precoz y suele reabsorberse espontáneamente con el tratamiento médico de la pancreatitis. El pseudoquiste precisa drenaje quirúrgico pero antes es preciso dejar transcurrir unas 4 a 6 semanas para que se produzca la "maduración" y sea posible hacer un drenaje interno. Finalmente, el absceso es el de aparición más tardía pero ante él no es posible demorar la intervención quirúrgica, siendo necesario el drenaje en cuanto es diagnosticado (79, 273).

El estudio radiológico del estómago, duodeno y colon con bario permite precisar el tamaño y situación de las masas pancreáticas en 70 a 80 % de los pacientes que las presentan, aunque no su naturaleza. Algunos signos como irritabilidad y espasmo del

duodeno, o edema de los pliegues mucosos gástricos y duodenales, son inespecíficos y sólo traducen la vecindad de la inflamación del páncreas (37). El "signo de la papila", defecto de repleción en curvatura menor del marco duodenal, está producido por el engrosamiento por edema o inflamación de la papila de Vater y no guarda relación con las masas pancreáticas (250).

La masa comprime y empuja el estómago y duodeno en distintas direcciones, según el punto donde se localicen. Las masas que asientan en la cabeza del páncreas abren el marco duodenal y comprimen el antro gástrico, donde ocasionan el signo del "cojinetes" o "almohadilla" (250). Las del cuerpo del páncreas pueden comprimir el estómago en curvatura mayor o menor, pero siempre desplazándolo de abajo hacia arriba y de atrás hacia delante. Por último, las que se localizan en la cola del páncreas suelen provocar una muesca en la parte alta de la curvatura mayor gástrica (79).

El empleo de la duodenografía hipotónica puede facilitar la apreciación de estos signos. Igualmente es conveniente realizar un enema opaco para comprobar el descenso del colon transversal y del ángulo esplénico. También la pielografía intravenosa puede mostrar la afectación del riñón izquierdo desplazado y rotado (37).

La arteriografía selectiva del páncreas, permite además de mostrar la distorsión de los vasos pancreáticos, distinguir entre las masas pancreáticas avasculares como el pseudoquistes y las muy vascularizadas como el cáncer, aunque en el tumor los vasos pueden estar obstruidos por trombos neoplásicos (17).

La colangiopancreatografía retrógrada realizada mediante endoscopia es un mé-

todo actualmente en boga (129), pero cuyo empleo puede desencadenar una pancreatitis aguda, o la infección de la masa, por lo que su empleo rutinario no es aconsejable (273).

El empleo de ultrasonidos ha permitido simplificar notablemente el estudio de las masas pancreáticas inflamatorias quísticas y sólidas. La ultrasonografía pancreática detecta, en buenas manos, el 90 % de los pseudoquistes de tamaño superior a 2 cm. Puede haber un 8 % de falsos positivos por la dificultad para distinguir entre quistes pequeños y algunas zonas de necrosis (76). Con este método, en la experiencia de HIRSH (129), la frecuencia de pseudoquiste llega al 20 % de los ataques de pancreatitis aguda y se demuestra su posible resolución espontánea.

Los órganos normales y los quistes homogéneos llenos de líquido producen pocos ecos, excepto en sus bordes. Por el contrario la inflamación pancreática y el cáncer, dan lugar a ecos abundantes, mientras el páncreas normal no suele delimitarse. Esto permite distinguir entre masas pancreáticas quísticas y sólidas con mayor garantía que las técnicas antes mencionadas, incluso que la arteriografía. En algunos casos puede ser necesario llegar a la laparotomía diagnóstica, pues sin ultrasonografía pancreática, arteriografía selectiva o exploración quirúrgica no es posible saber si una masa es sólida o líquida (79).

Con relación a los signos biológicos y clínicos, la fiebre suele ser más alta en el absceso pancreático que en el pseudoquiste, acompañándose de íleo prolongado, leucocitosis más alta, anemia progresiva, y estado séptico. Además en el absceso pueden obtenerse hemocultivos positivos si se realizan varias extracciones, lo cual no ocurre

en el flemón ni en el pseudoquiste pancreáticos (79).

En resumen : los ultrasonidos permiten distinguir el flemón pancreático del pseudoquiste mientras que la clínica de sepsis con hemocultivo positivo son diagnosticados de absceso pancreático.

2.- Hemorragia gastrointestinal :

La hemorragia gastrointestinal masiva es otra de las complicaciones graves de la pancreatitis aguda, puede ocurrir precozmente o en cualquier fase de la evolución. Su frecuencia oscila entre 1.7 y 9.7 % (262) y en la experiencia de TRAPNELL precede a la muerte en pocas horas o días. En estos casos los hallazgos postmortem demostraron una intensa destrucción del páncreas y tejido retroperitoneal circundante, con presencia de abscesos en la mayoría.

En algunos casos no pudo localizarse el punto sangrante que en la mayoría fué una úlcera péptica aguda del estómago y en otros la existencia de múltiples erosiones de la mucosa gástrica. Incluso, como vimos en el apartado anterior, puede producirse por perforación hacia el estómago de un pseudoquiste o absceso, cuyo exudado inflamatorio rico en enzimas haya erosionado los vasos que lo atraviesan. En estos casos la operación pocas veces consigue detener la hemorragia, pues resulta difícil determinar el punto sangrante o bien este es inaccesible. Las alteraciones de la coagulación, descritas en el capítulo anterior pueden contribuir al difícil control de estas hemorragias.

3.- Obstrucción duodenal :

Es una complicación poco conocida que suele presentarse en pacientes que en

aparición se habían recuperado de un ataque severo de PA, generalmente con íleo paralítico prolongado durante seis o siete días. Sin embargo 10 o 15 días después reaparecen los vómitos y el enfermo presenta intolerancia para la alimentación oral, sin signos de íleo paralítico o afectación peritoneal. El cuadro se explica por la persistencia de un proceso inflamatorio localizado en la cabeza del páncreas, que a menudo requiere drenaje quirúrgico (50 %) por constituir un absceso o un pseudoquistes (262).

PRONOSTICO Y MORTALIDAD :

La mortalidad de la pancreatitis necrótico-hemorrágica es del 50 % aproximadamente en la mayoría de las series, aunque puede disminuir algo con un tratamiento médico intensivo. En cambio la mortalidad de la forma edematosa de pancreatitis aguda está situada entre 3 y 10 %. Es muy importante por tanto distinguir ambos tipos de pancreatitis aguda, a la hora de establecer el pronóstico, ya que se encuentran irregularmente mezclados en las series publicadas (4).

El primer problema es cómo diferenciar clínicamente una forma de pancreatitis de la otra, pues si incluso la existencia de pancreatitis aguda sólo puede establecerse de forma indudable por laparotomía o necropsia (215), aun es más difícil saber si esta es edematosa o necrótico-hemorrágica. Por ello es de mayor utilidad para el clínico hablar de formas severas o graves de pancreatitis aguda, en contraposición a las formas moderadas o benignas.

El segundo problema es decidir qué criterios pueden ser utilizados para consi-

derar benigna o severa una pancreatitis aguda. Para lo cual es preciso establecer unos factores de gravedad.

En este sentido se acepta unánimemente que la mortalidad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 años se duplica según la mayoría de los autores (190, 213, 266). De igual forma la existencia previa de diabetes o afecciones cardiovasculares incrementa notablemente la mortalidad (261, 262).

Así mismo la mortalidad varía según la etiología de la pancreatitis, de modo que las tasas más altas corresponden a las postoperatorias mientras que la producida en la parotiditis es la más benigna. Igualmente las recurrencias de la pancreatitis alcohólica desencadenadas por un exceso etílico suelen tener baja mortalidad (262); lo mismo ocurre con las formas recurrentes de cualquier otra etiología. En general se acepta que la pancreatitis aguda alcohólica es menos severa que la pancreatitis aguda de origen biliar, aunque cuando los alcohólicos presentan complicaciones éstas son muy graves (delirium tremens, hemorragias e infecciones) (201).

En cuanto a la clínica y el laboratorio son pocos los datos con valor pronóstico. Así los casos que cursan con shock tienen una mortalidad muy alta; la duración del íleo paralítico traduce bastante bien la intensidad y gravedad del proceso inflamatorio retroperitoneal; y los signos de Grey-Turner y Cullen son de mal pronóstico pues indican la existencia de necrosis hemorrágica, aún cuando aparecen rara vez y tardíamente (4).

La persistencia de algunas alteraciones como fiebre, leucocitosis, elevaciones enzimáticas y signos de colestasis durante más de una semana, indica el desarrollo de

alguna complicación local (pseudoquistes o abscesos) y por tanto ensombrece el pronóstico.

La hipocalcemia, con niveles de calcio sérico inferiores a 7.0 mg por 100 ml es aceptada por todos como signo de pancreatitis severa (199, 279). Igual ocurre con el descenso de la hemoglobina sin hemorragia gastrointestinal perceptible, o con la detección de Methemalbúmina en el suero, que son indicios de pancreatitis necrótico-hemorrágica de mal pronóstico (90, 213). Ya hemos mencionado anteriormente la gravedad de las masas pancreáticas inflamatorias, especialmente la alta mortalidad del absceso pancreático que frecuentemente ocasiona la muerte por hemorragia o sepsis.

También hicimos referencia al momento en que ocurre el fallecimiento. Según TRAPPNELL (261) es más frecuente la mortalidad precoz (75 %), durante la primera y segunda semana de evolución, y dentro de éste periodo la mayoría de las muertes (58 %) se producen durante las primeras 48 horas por shock o insuficiencia respiratoria. En cambio la mortalidad tardía (25 %), entre la tercera y quinta semanas, suele ocurrir por complicaciones locales de las masas inflamatorias: perforación, hemorragia o sepsis.

Como hemos expuesto, mediante observación cuidadosa del paciente y algunas exploraciones analíticas poco sofisticadas podemos establecer una valoración clínica de la gravedad inicial del proceso. Esta valoración suele correlacionarse bien con la evolución posterior y con los índices de mortalidad, pero no por ello la pancreatitis aguda ha perdido el carácter "imprevisible" en que tanto insisten autores de gran experiencia, como TRAPPNELL (262).

Recientemente RANSON y cols (89,213) han realizado un magnífico esfuerzo para

seleccionar los factores de gravedad más significativos. Este autor se propuso identificar los signos objetivos de gravedad que permitieran al clínico seleccionar, al comienzo de la enfermedad, pacientes con pancreatitis aguda severa, con vistas a realizar estudios terapéuticos prospectivos. Para ello analizó retrospectivamente 100 casos de PA relacionando la mortalidad con 43 parámetros objetivos previamente determinados. La mayoría de los parámetros utilizados eran datos de laboratorio, bioquímicos o biológicos, recogidos unos en el momento de ingresar el paciente y otros referidos a variaciones experimentadas durante las primeras 48 horas de evolución.

Tras el correspondiente estudio estadístico, RANSON selecciona once parámetros con significación pronóstica de gravedad (ver tabla 266), de forma que la mortalidad entre los 72 enfermos que presentaban inicialmente 3 o más signos de gravedad fué del 62 %, mientras entre los 21 pacientes con menos de tres signos la mortalidad sólo fué de 2.5 % (213). Parece pues que estos datos tienen una utilidad pronóstica indudable (215) y sería deseable la unificación general de criterios a este respecto.

TABLA 6

SIGNOS PRECOCES DE GRAVEDAD EN LA PANCREATITIS AGUDA (según RANSON).

Al ingresar:

Edad superior a 55 años

Leucocitosis superior a 16.000 / mm³

Glucemia superior a 200 mg / 100 ml

Lactodeshidrogenasa sérica superior a 350 u. l./l

Transaminasa glutamicooxalacética sérica superior a 250 u. Sigma Frankel / 100 ml.

Durante las primeras 48 horas :

Descenso del valor Hematocrito superior a 10 puntos

Elevación del nitrógeno uréico superior a 5 mg / 100 ml

Calcio sérico inferior a 8 mg / 100 ml

Presión arterial de oxígeno inferior a 60 mm de Hg

Déficit de base superior a 4 mEq/l

Secuestro de fluidos superior a 6 litros

CAPITULO VI : TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA

Desde hace varias décadas se acepta, casi unánimemente, que el tratamiento de la pancreatitis aguda debe ser fundamentalmente médico. La razón principal estriba en la altísima mortalidad que presentaban los pacientes operados por pancreatitis aguda hacia finales de los años treinta, con las técnicas quirúrgicas de la época y que era aproximadamente del 56 % (238). Por otra parte las dificultades diagnósticas de este proceso y la pobreza del arsenal terapéutico motivaron una postura fatalista de los clínicos ante esta enfermedad.

La simplificación y generalización de las determinaciones enzimáticas, la fácil disponibilidad de métodos radiológicos en los servicios de urgencia, junto a la hospitalización precoz y al extraordinario avance de las técnicas de asistencia al enfermo grave, han logrado en los últimos años una notable reducción de la mortalidad por pancreatitis aguda. Por estos motivos se llegó a considerar la enfermedad como un abdomen agudo no quirúrgico, en el que estaría contraindicada la operación, al menos en principio (9).

Actualmente la pancreatitis aguda continúa siendo una enfermedad médica, pero la cirugía juega un papel indudable en casos de diagnóstico dudoso y cuando surgen complicaciones locales (pseudoquistes, absceso, perforación, hemorragia, etc), así como para evitar recurrencias por cálculos biliares (4, 37).

A) TRATAMIENTO MEDICO :

Clásicamente el tratamiento de la pancreatitis aguda se cifra en suprimir el

lor, reponer los fluidos y "dejar el páncreas en reposo" intentando inhibir su secreción. Esto último se basa en el convencimiento teórico de que la enfermedad es debida a la autodigestión de la glándula por sus propios enzimas, aunque ya vimos en el capítulo correspondiente como quedan sin esclarecer muchos aspectos de la patogenia y fisiopatología de la pancreatitis. Por ello no es de extrañar la gran cantidad de sistemas propuestos para inhibir la secreción, algunos de carácter completamente empírico (4, 37, 262).

1.- Alivio del dolor:

Esta debe ser una de las primeras medidas del tratamiento pues el dolor intenso es capaz de provocar alteraciones cardiocirculatorias o empeorar las existentes, como vimos en capítulos anteriores. A su vez el empeoramiento de la circulación puede aumentar la intensidad de la lesión pancreática. La mayoría de los autores aconsejan el empleo de Petidina o Meperidina (Dolantina, Demerol, etc) por considerar que con un poder analgésico similar a la morfina produce menos hipertonía del esfínter de Oddi y duodeno que esta, e incluso recomiendan asociarla con atropina. Las dosis usuales son de 100 - 150 mg de Petidina más 0.5 - 1 mg de atropina cada 4 horas por vía i.m. (4).

No obstante algunos médicos temen emplear analgésicos potentes en la pancreatitis, basados en que la administración de opiáceos causa elevación de la amilasaemia en sujetos normales. Sin embargo, no se ha demostrado que esto pueda perjudicar al enfermo que ya padece una pancreatitis, pues incluso hay quien afirma que la administración de acetilcolina seguida del estímulo con secretina no empeora la enfermedad (37).

Esto tampoco quiere decir que sea obligatorio emplear analgésicos mayores en todo caso de pancreatitis aguda, pues a menudo el dolor cede espontáneamente o al instaurar la aspiración gástrica. Otras veces los espasmolíticos habituales bastan para aliviar el dolor.

En algunos casos se ha utilizado la perfusión continua de procaina al 1 % diluida con suero salado, sin sobrepasar los 2 g diarios, aunque puede provocar una reacción anafiláctica grave. Así mismo puede emplearse el bloqueo simpático, esplácnico o epidural para conseguir la analgesia en casos rebeldes. De estos métodos el más eficaz es la anestesia epidural que puede mantenerse algunos días mediante un catéter (4).

2.- Reposición de fluidos:

a) Mantenimiento de la circulación y tratamiento del shock:

Ya hemos resaltado anteriormente que una de las consecuencias fisiopatológicas más importantes de la pancreatitis aguda es la gran deplección del volumen sanguíneo circulante. Esta enfermedad suele equipararse gráficamente con una "quemadura retroperitoneal", lo que unido a las alteraciones vasculares originadas por las kininas y demás sustancias vasoactivas ocasiona la rápida sustracción de grandes cantidades de líquido del compartimento intravascular. Por éste motivo la adecuada reposición de líquidos es esencial para mantener una circulación y diuresis adecuadas, reposición que ha de ser mucho más intensa en casos con shock u oliguria.

Se ha calculado que en algunos casos la reducción del volumen circulatorio es

del 30 %, siendo preciso **infundir un promedio de cuatro litros de líquido** para solucionar el shock (4). Cuando el enfermo presenta taquicardia, hipotensión postural y descenso de la presión venosa central debe **infundirse rápidamente grandes cantidades de líquido** sin esperar a que aparezcan oliguria y signos típicos de shock.

TRAPNELL (262) ha calculado que los casos con pancreatitis de gravedad media o moderada **almacenan al menos dos litros de líquido** en el interior del páncreas y tejidos circundantes, mientras que los casos graves pueden tener un escape de líquido mucho mayor. Además es preciso tener en cuenta las pérdidas por vómitos, aspiración, íleo y acúmulo de sangre en el lecho vascular esplácnico. Así pues, con frecuencia los casos severos de pancreatitis pueden necesitar seis, ocho o más litros para restaurar el volumen circulante.

Como en el shock hipovolémico de otras etiologías el líquido infundido en la pancreatitis puede ser plasma, sangre total, albúmina, dextrano o solución salina, siendo aconsejable controlar la velocidad de infusión mediante monitorización de la presión venosa central para evitar el edema pulmonar. Cada autor siente predilección por algún tipo determinado de líquido pero en la práctica suele bastar con solución salina y dextrano. Sólo es necesario el empleo de sangre total cuando existen signos de anemia aguda; a este respecto es conveniente recordar que el hematocrito de estos pacientes suele estar anormalmente elevado por la hemoconcentración inicial y sólo alcanza un valor real tras la adecuada rehidratación. Ante un caso aislado puede ser difícil establecer la cantidad exacta del líquido que es preciso reponer, pero conviene tener presente que hasta hace poco estos pacientes solían quedar hipoperfundidos.

En algunos pocos casos en que el shock persiste después de reponer adecuadamente la volemia puede ser necesario el empleo de vasoconstrictores como noradrenalina o isoproterenol (37). El empleo de corticosteroides, en los casos de shock refractario a la terapéutica convencional, ha sido muy discutido. Por una parte la administración de esteroides en animales de experimentación con PA disminuye el secuestro de fluidos y reduce la mortalidad. Pero no hay que olvidar que una de las posibles etiologías de la PA es precisamente la terapéutica esteroidea. Además, su empleo rutinario en las pancreatitis con shock puede dar una falsa sensación de seguridad (262) y omitir la correcta reposición de la volemia. No obstante, la administración de esteroides puede estar justificada en algunos casos aislados de pancreatitis, sobre todo si se piensa que existe insuficiencia suprarrenal (91).

b) Mantenimiento de la función renal y tratamiento de la oliguria :

En la mayoría de los enfermos que presentan un flujo urinario bajo (10-20 ml/ h) el restablecimiento de la volemia va seguido de la normalización de la diuresis alcanzando un débito urinario óptimo (50 - 60 ml/ h). En los pocos casos que esto no ocurre debe considerarse que han sufrido un fracaso renal agudo (necrosis tubular renal), padecían previamente una nefropatía crónica o tienen una trombosis de la vena renal. Es fundamental reconocer la existencia de la necrosis tubular aguda (baja osmolaridad de la orina con elevada concentración urinaria de sodio y aclaramiento de creatinina disminuido) para instaurar las medidas apropiadas. Inicialmente, ante una oliguria rebelde a la reposición de líquidos, es imprescindible un intento de forzar la diuresis con la infusión rápida de 25 o 50 g de Manitol y hasta 500 mg de furosemida. Posteriormente, si

no hay respuesta diurética y el volúmen circulante ya se había repuesto adecuadamente, es preciso ajustar el volúmen diario del líquido administrado. Esta cantidad debe ser igual a la suma del volúmen urinario, volúmen del líquido aspirado del estómago y pérdida insensible (que en estos casos suele fijarse en 500 ml/día, al descontar la producción de agua endógena). Si a pesar de este tratamiento la oliguria persiste varios días y el potasio aumenta peligrosamente está indicada la diálisis peritoneal o la hemodiálisis (37).

c) Regulación hidroelectrolítica y metabólica :

Durante los primeros días de la enfermedad es preciso realizar un balance diario y cuidadoso de pérdidas e ingresos de agua y electrolitos, para lo cual hay que tener en cuenta la composición de cloro y sodio del jugo gástrico aspirado, así como el potasio del jugo intestinal acumulado en las asas intestinales distendidas y paralizadas. Por este motivo es conveniente hacer estimaciones frecuentes de sodio, potasio, cloro, bicarbonato y pII, adaptando las soluciones y suplementos de potasio a los déficits observados.

La hipocalcemia tan frecuente en la PA pocas veces se acompaña de tetania, pero debe corregirse mediante la infusión de gluconato cálcico al 10 %.

La hiperglucemia leve es habitual en la PA y suele requerir pequeñas dosis de insulina, aproximadamente 1 unidad de insulina por cada 3-5 g de glucosa infundida (71). En caso de franca hiperglucemia es preciso ser cuidadosos con las cantidades de insulina evitando la hipoglucemia, que además de sus habituales efectos nocivos estimula la

secreción pancreática (190) al provocar un aumento de la acidez gástrica capaz de estimular la liberación de secretina.

3.- Reposo del páncreas :

Tradicionalmente se emplean un conjunto de medidas encaminadas a suprimir todo lo que pueda estimular la secreción pancreática exocrina, con el fin de mantener la glándula en reposo; gráficamente a este proceder se ha denominado "entablillado del páncreas" (4). Aunque algunas de estas medidas tenga un carácter empírico su empleo se justifica como un intento de disminuir la producción de enzimas pancreáticos, ya que en definitiva ellos son los responsables de la digestión del páncreas.

Por otra parte estas medidas son razonables si tenemos en cuenta la situación clínica de náuseas, vómitos e ileo en que suele encontrarse el paciente. En resumen, las medidas se reducen a la supresión absoluta de la ingesta sólida o líquida, aspiración del contenido gástrico y empleo de fármacos antiseoretos.

a) Dieta y aspiración gástrica :

Durante la fase aguda debe evitarse por completo la ingestión oral de cualquier alimento sólido o líquido pues además de la habitual existencia de intolerancia oral, el alimento suele empeorar el dolor abdominal del enfermo pancreático. Por otra parte, como vimos en el capítulo de fisiología, es un estímulo para la liberación de hormonas gastrointestinales capaces de estimular la secreción pancreática.

Así mismo debe instaurarse desde el primer momento la aspiración del contenido

gástrico a través de una sonda nasogástrica, conectada a un aparato de aspiración continua intermitente. Con esto se consigue evitar que la mayor parte del ácido gástrico llegue al duodeno, de modo que disminuya el estímulo para la secreción secretina y CCK. La aspiración gástrica también evita el paso de aire y líquido al intestino delgado, aire que empeoraría la distensión de las asas intestinales afectadas por el íleo. Así mismo con la aspiración se consigue la supresión de náuseas y vómitos, y con mucha frecuencia la instauración de esta medida consigue la desaparición del dolor abdominal (37).

Es aconsejable mantener la aspiración un mínimo de 48 horas, por lo menos hasta que se resuelva el íleo y desaparezcan las náuseas; el volumen del líquido aspirado debe ser tenido en cuenta para la adecuada reposición de fluidos y electrolitos (190). Tras suspender la aspiración se debe iniciar la realimentación oral con mucha precaución, pues una ingesta inadecuada puede acarrear la recidiva de los vómitos y el dolor obligando a reinstaurar la aspiración. Por ello es aconsejable probar la tolerancia oral con agua y posteriormente iniciar una dieta hidrocarbonada de pocos residuos y fácil absorción, que después se varía con progresivos incrementos de calidad y cantidad. Naturalmente quedan prohibidos los alimentos grasos e irritantes y el alcohol.

Los pacientes que no son capaces de alimentarse por vía oral después de una semana de evolución son susceptibles de hipernutrición parenteral. Esta técnica ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, con ella se evitan las gastrostomías y demás intervenciones como la "triple ostomía": gastrostomía, yeyunostomía y colecistostomía) empleadas antes para alimentar a estos enfermos (274). Mediante la infusión de glucosa hipertónica y aminoácidos a través de una vena central (subclavia) se consigue un balance nitrogenado positivo y el aporte de 2000 a 3000 calorías diarias.

Con el empleo combinado de hipernutrición parenteral y secuestrectomía tardía WHITE (286) ha conseguido una notable reducción de la mortalidad (20 %) en un grupo de 30 casos de pancreatitis hemorrágica confirmada. La adecuada utilización de la alimentación parenteral permite realizar este tipo de operaciones selectivas en pacientes con buen estado nutritivo, en lugar de intervenciones incompletas en sujetos depauperados.

b) Inhibición de la secreción pancreática; fármacos antisecretores :

Al hablar del control de la secreción pancreática (Capit. 11) ya expusimos detenidamente la influencia del nervio vago y de las hormonas gastrointestinales. Vimos entonces como los acinis pancreáticos están inervados casi exclusivamente por fibras colinérgicas del nervio vago. Nervio que al ser estimulado eléctricamente da lugar a la expulsión de gránulos de zimógeno por las células acinares, con aumento de la secreción enzimática del páncreas exocrino. La inyección intravenosa de sustancias parasimpaticomiméticas: acetilcolina, pilocarpina y metacolina, tiene efecto similar. En cambio la administración de atropina en dosis de 0.1 - 0.2 mg por Kg suprime el efecto de aquellos agentes y de la estimulación vagal (157).

No es pues de extrañar que desde hace mucho tiempo se utilicen los fármacos anticolinérgicos para inhibir la secreción pancreática (91, 182), aunque en los últimos años su empleo haya sido discutido (14). Los anticolinérgicos reducen la secreción gástrica y pancreática basal en el animal de experimentación, pero su acción sobre el páncreas humano inflamado es desconocida. En realidad no conocemos las características de la secreción pancreática durante el episodio agudo de pancreatitis (14, 37), y menos la

influencia de los anticolinérgicos a las dosis habitualmente empleadas. No obstante, desde el punto de vista clínico, gozan de gran popularidad. Inicialmente se empleó la atropina (0.5 a 1 mg varias veces al día), pero posteriormente fué desplazada por los anticolinérgicos sintéticos, más concretamente por los que tienen amonio cuaternario. Estos últimos tienen una acción gangliopléjica más intensa sobre los ganglios parasimpáticos viscerales, con potente efecto antisecretor y espasmolítico, pero menor acción atropínica general (164).

Dentro de este grupo los productos más utilizados son la Propantelina (Proban-tina) entre los anglosajones (4) y el Oxifenónio (Antrenil), que goza de más popularidad en nuestro país. La dosis habitualmente empleada es de 30 mg/8 horas para la propante-lina y 1 mg/6-8 horas para el oxifenonío, por vía i.v. o i.m.

Los efectos secundarios de los anticolinérgicos son de tipo atropínico: midria-sis, taquicardia, retención urinaria y paresia intestinal, por lo cual están contraindi-cados en glaucoma e hipertrofia prostática y debe tenerse en cuenta que prolongan la du-ración del íleo paralítico (37).

Más reciente es el empleo del Glucagón en la pancreatitis aguda. Ya expusimos en el capítulo de fisiología las influencias del glucagón sobre la secreción pancreática y su interacción con las restantes hormonas gastrointestinales. Sólo recordaremos aquí que DYCK (65) demostró que la infusión de glucagón en el hombre disminuye el volúmen del jugo pancreático, así como la concentración de enzimas y bicarbonato en el mismo. Según GROSSMAN (109) esta acción puede realizarse por inhibición competitiva con la

secretina. Previamente SALTER y cols (224) habian señalado en 1957 que la administración repetida de glucagón provocaba desgranulación y atrofia de las células acinares pancreáticas en la rata. JARRET y LACY (132) observaron en 1962 un descenso del 32 % en el contenido de amilasas del páncreas de las ratas tratadas con glucagón.

Basándose en estos experimentos KNIGHT, CONDON y SMITH (146) propusieron en 1971 el uso del glucagón en la pancreatitis aguda, publicando CONDON, KNIGHT y DAY en 1973 el primer estudio prospectivo sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda con glucagón (51). Estos autores administraron intravenosamente glucagón, en dosis de 1 a 1.5 mg cada 4 horas durante 24 a 96 horas, en treinta enfermos de pancreatitis aguda. Diez de estos pacientes tenían pancreatitis severa, calificada así por la presencia de shock, calcio sérico inferior a 7.0 mg/100 ml, methemalbuminemia positiva o por el hallazgo de necrosis hemorrágica del páncreas durante la laparotomía. La mortalidad en esta serie fué de 7 %, lo cual se consideró un éxito al compararla con las mortalidades de 22 a 26 % publicadas por otros autores. Así mismo observaron un rápido descenso de la amilasa sérica con alivio precoz del dolor y mejoría del estado general de sus pacientes. Como efecto secundario señalaron un descenso del calcio sérico de aproximadamente 1 mg/100 ml y la aparición esporádica de náuseas o vómitos.

A raíz de la publicación del trabajo de estos autores, internistas y cirujanos de diversos países comenzaron a investigar la eficacia del glucagón en la pancreatitis aguda (69, 71, 86, 236, 253, 279), ello dió lugar al comienzo de nuestras investigaciones cuyos resultados preliminares fueron presentados en 1974 al XI Congreso Nacional de Medicina Interna (200).

Durante la pasada década se emplearon diversos fármacos con el fin de suprimir la secreción pancreática, pero su uso no llegó a generalizarse pues los resultados obtenidos pronto fueron puestos en duda. Nos referimos al propiltiouracilo, medicación antitiroidea con efecto antioxidante que disminuye la actividad glandular del páncreas, por lo cual THOMPSON (259) propuso en 1964 su empleo en la PA. Otro producto empleado fué la acetazolamida que al inhibir la carbonicoanhidrasa consigue, además de un efecto diurético, bloquear la formación de ácido carbónico y bicarbonato a partir del CO_2 y H_2O . Se pensó que también disminuiría el bicarbonato del jugo pancreático y con ello la alcalinidad del mismo, dificultando así la acción enzimática, y por ello se utilizó en el tratamiento de la PA (91), aunque sin éxito (4).

c) Inhibición de los enzimas pancreáticos ; antienzimas :

En 1950 FREY (87) obtuvo de la parótida bovina una sustancia antienzimática activa frente a Kalikreina y tripsina, que posteriormente fué comercializada por BAYER bajo el nombre de Trasylo1 (165), también conocido como aprotinina.

La aprotinina es un polipéptido básico hidrosoluble, con un peso molecular de 6.500, que se prepara comercialmente a partir de pulmones bovinos. Además de inhibir la Kalikreina y Tripsina tiene actividad antifibrinolítica y bloquea la formación de tromboplastina, por lo cual puede emplearse en el tratamiento de la fibrinólisis patológica sin riesgo de provocar una trombosis intratable (196). La dosis habitualmente empleada para el tratamiento de la fibrinólisis es de 50.000 a 100.000 u. en infusión venosa lenta repetida cada hora. Experimentalmente evita las acciones vasculares de la bradikinina (197).

Como es lógico se pensó que la aplicación de este producto en la pancreatitis aguda evitaría la toxemia pancreática provocada por el descarrilamiento de los fermentos pancreáticos activados (190) y la necrosis progresiva del páncreas. Los primeros estudios experimentales en perros parecieron confirmar esta hipótesis; el trasylol protegía contra la pancreatitis aguda provocada por inyección de tripsina activada (91). Por ello a finales de la década de los cincuenta comenzó a emplearse en la pancreatitis aguda humana y en cirugía como profiláctico de la pancreatitis operatoria.

Pronto empezaron a publicarse entusiastas comunicaciones sobre la eficacia terapéutica del trasylol, la mayoría en la literatura alemana, indicando una reducción importante de la tasa de mortalidad en las pancreatitis agudas tratadas con Trasylol. Posteriormente, a mediados de los años sesenta, aparecieron algunos estudios clínicos prospectivos con resultados discordantes. Así, autores como GROZINGER (110) y otros, afirmaban que con el trasylol había descendido la mortalidad de la PA durante las primeras 48 horas del 80 al 50 % ; mientras que BODEN (31) negaba su eficacia.

No vamos a desenterrar la vieja y apasionada polémica sobre la eficacia del trasylol, recientemente reavivada por TRAPNELL (16) a pesar de haber sido uno de los primeros en negar la utilidad del producto. Efectivamente, este autor comparó la administración de aprotinina en la PA a "cerrar la puerta del establo después de que se ha escapado el caballo" (14). ORTIZ VAZQUEZ (190) ha resumido muy bien la cuestión con las siguientes palabras: "... Tan atractivo fundamento teórico y pruebas experimentales animadoras hicieron que su aplicación clínica se acogiera con entusiasmo, sin advertir

que los descensos de mortalidad de la pancreatitis que se cargaban en su haber, habían sido ya obtenidos sin antienzimáticos por otros autores, al generalizarse la profilaxis antibiótica y la corrección activa de los trastornos del equilibrio hidrosalino".

Por otra parte no debe extrañar la aceptada inutilidad de la aprotinina (4, 37, (3, 71) pues ya dijimos en el capítulo de etiopatogenia que la intervención de la tripsina en la patogenia de la pancreatitis es bastante dudosa y actualmente se le atribuye un papel secundario. Por el contrario, la fosfolipasa A y la elastasa tienen una importancia mucho mayor en dicha patogenia y en cambio no son inhibidas por la aprotinina. Además esta sustancia es rápidamente inactivada, siendo preciso administrar grandes cantidades en perfusión continua o inyectarla justo al comienzo de la pancreatitis experimental (31).

Sin embargo aún quedan defensores del tratamiento antienzimático, generalmente cirujanos, quienes emplean el Trasylol en dosis de hasta 200.000 u. cada 6 horas i.v. durante 5 días. Otros como DURAN SACRISTAN y Cols (63) administran un millón de unidades en perfusión continua durante las primeras 24 horas, para ir disminuyendo progresivamente la dosis en los días siguientes hasta que remiten los síntomas. No obstante el precio extraordinariamente elevado de este producto y su dudosa utilidad justifican que su empleo haya decaído notablemente.

4.- Profilaxis de la infección ; antibióticos :

La PA puede progresar rápidamente hacia la supuración si se produce el anidamiento de bacterias intestinales en el tejido necrótico. Aunque está demostrado que los

antibióticos reducen la mortalidad en la pancreatitis experimental (268), el valor del tratamiento antibiótico profiláctico en la pancreatitis humana es dudoso. No obstante, la mayoría de los clínicos utilizan antibióticos de amplio espectro desde el comienzo del tratamiento, sin esperar que existan signos evidentes de infección bacteriana (4).

BRANDBORG (37) considera que, aunque la fiebre es un signo frecuente en la pancreatitis aguda, si la temperatura es 2° C superior a la normal probablemente existe infección y es aconsejable iniciar el tratamiento antibiótico, previa recogida de muestras de sangre, orina y esputo para cultivo. En cambio si la fiebre se prolonga, especialmente con temperaturas de 40°, es probable que exista un absceso pancreático o una colangitis, sobre todo si la bilirrubina es superior a 4-6 mg % . En estos casos el mencionado autor piensa que el tratamiento antibiótico suele ser ineficaz y está indicada la intervención quirúrgica seguida del antibiótico de elección.

En este sentido TRAPNELL (262, 264) considera rutinario el tratamiento antibiótico en la pancreatitis aguda, pues no cree que con él se reduzca la tasa de mortalidad ni se evite la formación del absceso pancreático. A juicio de este autor, la única razón válida para usar antibióticos sistemáticamente en la pancreatitis es la posibilidad de que exista una colecistitis subyacente, lo que ocurriría en el 15 % de los casos.

Uno de los antibióticos más usados durante la última década en la PA ha sido la Ampicilina (37). Sin embargo algunos trabajos retrospectivos señalaron que la incidencia de complicaciones infecciosas en esta enfermedad fué similar en los que fueron tratados profilácticamente con antibióticos y en los que no los recibieron (148). Por este mo-

tivo GRAIG y Cols (52) han realizado un estudio prospectivo, dobel ciego, comparando el uso profiláctico de ampicilina en la PA con un placebo. No encuentran diferencia entre ambos grupos en relación con la duración e intensidad del dolor abdominal, leucocitosis e hiperamilasemia o fiebre; en los casos que hubo infección esta fué por gérmenes resistentes a la ampicilina. Como conclusión señalan que la ampicilina es ineficaz como profiláctico de la infecciones bacterianas en la pancreatitis aguda. Posiblemente lo mismo se puede decir con respecto al resto de los antibióticos disponibles.

Lo que nadie duda es que cuando existen signos clínicos de infección bacteriana ha de emplearse algún antibiótico. En estos casos debiera seguirse la política antibiótica del centro en que se encuentre el paciente. En el momento actual suelen emplearse las Cefalosporinas y los aminoglicosidos del tipo Gentamicina y Tobramicina, igual que antes se emplearon Penicilina, Estreptomina y Cloranfenicol o Ampicilina y Kanamicina. En general se trata de cubrir el espectro de los cocos y de los gramnegativos intestinales. Con el fin de evitar infecciones por gérmenes anaerobios, que suelen ser causantes de algunos abscesos pancreáticos, se ha empleado la Clindamicina (263).

5.- Diálisis peritoneal :

Además de su utilidad cuando surge una insuficiencia renal aguda, en los últimos años se ha preconizado (257) el empleo de la diálisis peritoneal como un método eficaz para eliminar el acúmulo peritoneal de exudado pancreático. Las experiencias clínicas de BOLOOKI (32) y GEOKAS (89) sugieren que el lavado peritoneal puede disminuir la morbilidad y mortalidad de los enfermos con pancreatitis. Se cree que mediante la diálisis se evita que las kininas del exudado pancreático liberen histamina y otras sus-

tancias vaso-activas a partir de los mastocitos de la serosa intestinal (4).

En general se aconseja reservar esta técnica para los casos graves de pancreatitis en que el rápido deterioro durante el tratamiento convencional hace esperar una elevada mortalidad (286). Recientemente RANSON y Cols (215), valorando la gravedad del ataque de pancreatitis con los criterios ya mencionados (ver tabla), seleccionaron un grupo de enfermos con alto riesgo a los que trataron mediante diálisis peritoneal. Estos autores observaron que no sólo se producían menos alteraciones bioquímicas, sino que los enfermos así tratados mejoraban rápidamente. El volumen de líquido peritoneal extraído durante las primeras 24 horas en dicho estudio, excedió en un litro al del líquido infundido para la diálisis, pero en los días sucesivos los volúmenes fueron igualándose.

En el curso de la diálisis peritoneal del enfermo pancreatítico pueden aparecer algunas complicaciones, tales como lesiones vasculares o viscerales producidas por la punta del catéter o del trocar empleado en su introducción, pérdida excesiva de albúmina a través del peritoneo inflamado, dificultades respiratorias por hiperdistensión de la cavidad abdominal, empeoramiento del metabolismo hidrocarbonado por la glucosa hipertónica contenida en el líquido de diálisis, etc (215). No obstante en manos experimentadas y con la adecuada vigilancia del enfermo la incidencia de dichas complicaciones puede reducirse a un mínimo.

Algunos autores aconsejan situar quirúrgicamente el catéter de diálisis en la transcavidad peritoneal para lavar directamente la superficie de la glándula y extraer

mayor cantidad de enzimas activados, dándolos menos tiempo para actuar. Incluso se ha recomendado infundir Trasylol por esta vía (264).

B) TRATAMIENTO QUIRURGICO :

Como ya mencionamos al comienzo del capítulo, entre 1.920 y 1.940 se operaban la mayoría de las pancreatitis agudas, con resultados fatales. Es probable, como sugiere TRAPNELL (264), que las tremendas escisiones del páncreas realizadas con la intención de facilitar el drenaje de la glándula enferma fueran las responsables de tan alta mortalidad.

DURAN SACRISTAN, y cols (63), que revisaron recientemente el problema, recogen cifras de mortalidad relativas a aquella época (1.929-48) que oscilan entre 56 y 86 % según los autores. Pronto se observó que la operación era peor remedio que la enfermedad, así WALZEL en 1.929 consiguió reducir la mortalidad del 86 % al 28 % con sólo no operar a sus pacientes. Con lo cual se llegó a establecer el principio de que la pancreatitis aguda no debe ser operada, incluso se pensó que el mero acto quirúrgico agravaba notablemente el proceso, hasta el punto de ser operados sólo los casos erróneamente diagnosticados.

Esto último fué cuestionado más tarde por TRAPNELL (262), quien demostró que la simple laparotomía no aumentaba la mortalidad de la pancreatitis aguda. En efecto, este autor obtuvo en 590 enfermos una mortalidad de 20 y 21 % respectivamente entre los casos tratados conservadoramente y los que previamente fueron laparotomizados.

Cirugía durante la fase aguda :

a) Laparotomía diagnóstica.

Como hemos visto está definitivamente establecido en la actualidad que no hay que tener ningún reparo en laparotomizar los casos de diagnóstico dudoso, pues es mucho mayor el riesgo que se corre dejando sin tratamiento un abdomen agudo quirúrgico que al operar un paciente con pancreatitis aguda, siempre que previamente se realice la adecuada reposición de fluidos (4, 63).

En cambio aún no ha sido dilucidado cual es la conducta a seguir cuando en el curso de la laparotomía se encuentra una pancreatitis aguda. En esta situación algunos cirujanos se limitan a cerrar inmediatamente una vez confirmada la naturaleza del proceso. Otros prefieren aprovechar la intervención para revisar las vías biliares y practicar colecistostomía, colecistectomía o drenaje del colédoco (63). Algunos aconsejan realizar una colangiografía peroperatoria, previa aspiración de la bilis para no incrementar la presión en el árbol biliar, actuando en cada caso según el estado general del enfermo y la experiencia del operador, pero evitando siempre lesionar la región de la ampolla de Vater (262).

Se admite en general que si no existen cálculos la operación sobre la vía biliar no tiene razón de ser y desde luego la mayoría de los cirujanos creen que están contraindicados el drenaje y desbridamiento glandular durante la fase aguda por la alta mortalidad que ocasionan.

b) Pancreatectomía :

A pesar de lo que acabamos de referir algunos autores como LAWSON (153) y NORTON (181) han preconizado recientemente la pancreatectomía total o subtotal en fase precoz para los casos severos de pancreatitis necrótico-hemorrágica. Se fundan en que así se suprime el órgano enfermo y la fuente de productos tóxicos que ocasionan las alteraciones sistémicas, es decir se suprime quirúrgicamente la enfermedad. Estos y otros autores han llevado a la práctica sus teorías y ya existen unos doscientos casos operados con cifras de mortalidad próximas al 30-40 % (286).

Así mismo se ha propuesto el drenaje del conducto torácico para evitar el paso a la circulación general de la linfa que viene del peritoneo, por su alto contenido en fermentos pancreáticos activados y sustancias vasoactivas (264).

Es probable que los actuales métodos de anestesia y reanimación postoperatoria hagan prosperar estas nuevas técnicas quirúrgicas. No obstante todavía han de reservarse para casos escogidos por su mayor gravedad, es decir para aquellos que empeoran rápidamente a pesar del tratamiento conservador, pues son los que presentan una mortalidad superior al 50 %.

2.- Tratamiento de las complicaciones :

Algunas complicaciones locales como pseudoquistes, abscesos, obstrucción duodenal y hemorragias requieren la intervención quirúrgica para su resolución. La mayoría de estas alteraciones aparecen después de la fase aguda, habitualmente tras

dos o tres semanas de enfermedad, y ya fueron expuestas con relativa amplitud en el capítulo anterior. Tampoco vamos a entrar en detalles sobre las diversas técnicas quirúrgicas empleadas, pues se sale de nuestro campo, pero sí haremos unas consideraciones generales.

Resumiendo podemos decir que el drenaje quirúrgico es fundamental para los pacientes con abscesos pancreáticos o retroperitoneales. La determinación del momento adecuado para intervenir puede ser difícil, pero ya vimos que si el absceso no es drenado adecuadamente el paciente fallece irremediablemente por sepsis o perforación (79).

Los enfermos con íleo u obstrucción duodenal morían hace años por inanición si no se instauraba una gastroyeyunostomía para alimentarles. A menudo esta técnica se combinaba con la colecistostomía y constituía la llamada "triple ostomía" (274). Sin embargo en la actualidad los avances en nutrición parenteral hacen innecesarias estas técnicas. Así WHITE (286) mediante hipernutrición intravenosa ha conseguido realizar secuestrectomías tardías con pacientes en perfectas condiciones nutricias, obteniendo una mortalidad del 20 % .

Cuando se desarrolla un pseudoquistes la cirugía es menos urgente y se debe seguir una conducta conservadora durante algunas semanas. Como indicó WARREN (275) hace ya varios años, el engrosamiento o maduración de la cápsula del pseudoquistes, hasta ser capaz de resistir las suturas, requiere de cuatro a seis semanas. Esto es necesario para realizar un drenaje interno del pseudoquistes pancreático mediante anastómo-

sis a una víscera hueca : estómago, duodeno o yeyuno. Cuando la pared no tiene la consistencia precisa o es muy delgada no hay más remedio que hacer un drenaje externo mediante drenes y tubos de caucho que descompriman eficazmente la cavidad, aunque suelen ocasionar fístulas pancreáticas de mal pronóstico (273).

3.- Prevención de las recurrencias :

La cirugía durante la fase de convalecencia es una de las maneras más eficaces de prevenir las recurrencias de la pancreatitis. Normalmente la erradicación de las enfermedades del tracto biliar evita nuevos episodios de pancreatitis. Por ello si se ha demostrado la existencia de colelitiasis debe realizarse una colecistectomía con colangiografía peroperatoria.

Sin embargo es aconsejable retrasar la colecistografía hasta pasado un mes del comienzo de la enfermedad, pues en ese periodo puede observarse que algunas vesículas radiológicamente excluidas son normales en la intervención (262). El intervalo de espera para la operación, en los casos no complicados de ictericia obstructiva, se aconseja que sea de cuatro a seis semanas como mínimo (63).

En los pocos casos que se demuestre la existencia de un adenoma paratiroideo como cuasante de la pancreatitis, su extirpación evitará las posibles recurrencias.

CAPITULO VII : MATERIAL Y METODOS

A primeros de 1.974, por indicación del Prof. GILSANZ, comenzamos un estudio prospectivo sobre la pancreatitis aguda para valorar la eficacia terapéutica del glucagón frente a un anticolinérgico (oxifenonio), según el método "doble ciego".

El primer problema que nos planteamos fué conseguir un material de la mayor homogeneidad posible, para lograrlo establecimos unos criterios que nos permitieran seleccionar los enfermos y valorar su gravedad de manera uniforme. Así mismo programamos una conducta terapéutica común para todos los pacientes, pero que pudiera adaptarse a las necesidades individuales de cada enfermo respetando algunas normas. Con dichos criterios elaboramos un protocolo que se mantuvo vigente, con escasas variaciones, durante dos años consecutivos; de esta manera pudimos estudiar personalmente sesenta y dos casos de pancreatitis aguda. En el presente capítulo sólomente expondremos el método seguido, el protocolo, pues las características de los pacientes : edad, sexo, etiología, etc, están recogidos en el capítulo de resultados (ver tablas 1 a 10 y siguientes

1.- Selección de los enfermos, criterio diagnóstico:

Todos los casos incluidos en el estudio fueron seleccionados entre los enfermos atendidos en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico de San Carlos, donde se recogen la mayoría de las urgencias del sector suroeste de Madrid y poblaciones limítrofes. Los criterios empleados para diagnosticar la pancreatitis aguda y decidir su inclusión en nuestro programa se mantuvieron invariables a lo largo de los dos años que duró el estudio. Básicamente el diagnóstico se hizo por la existencia de un cuadro clínico típico de

dolor abdominal con una franca elevación de la amilasemia, en ausencia de otro proceso que pudiera explicar ambas alteraciones.

El único síntoma que se consideró imprescindible fué la existencia de dolor abdominal, sin precisar una localización, o irradiación determinadas, ni la existencia de otras alteraciones propias de la enfermedad y que ya fueron descritas en los capítulos precedentes. Naturalmente, se valoraron todas las características del dolor abdominal y síntomas acompañantes a fin de precisar el diagnóstico diferencial con el resto de los procesos dolorosos del abdomen.

La determinación de amilasa sérica fué realizada en todos los casos por el Laboratorio de Urgencia del Hospital, empleando el método WOHLGEMUTH (valor normal en dicho laboratorio: hasta 32 u. por 100 ml). Se consideraron como casos muy probables de PA aquellos que presentaban cifras de 512 unidades o un valor superior. En cambio los pacientes que presentaban un cuadro clínico típico, pero con elevaciones menores de la amilasemia (128 - 256 u.) fueron considerados como casos sospechosos o posibles. Para decidir la inclusión de estos últimos en el estudio exigimos que tuvieran una elevación de la amilasa urinaria (orina de una micción) igual o superior a 512 u. Wohlgemuth por 100 ml. de orina (valor normal en el laboratorio hasta 64 u/100 ml.)

Por último, antes de incluir a un paciente en el programa se hizo el diagnóstico diferencial con otros procesos capaces de provocar dolor abdominal, vómitos e hiperamilasemia. Especialmente se procuró excluir la existencia de apendicitis aguda, perforación gástrica o intestinal, obstrucción intestinal, infarto mesentérico y administración de epia

ceos. En la mayoría de los casos la exclusión se pudo realizar por la exploración clínica y la radiografía simple del abdomen y del tórax, al descartar la presencia de neumoperitoneo, niveles hidroaéreos múltiples con ruidos intestinales de lucha e la existencia de un vientre en tabla. En algunos enfermos de difícil diagnóstico diferencial se hizo paracentesis exploradora con aguja, determinando amilasa en el líquido peritoneal así como la presencia de sangre o bilirrubina.

Los casos de diagnóstico dudoso, en que se descubrió la pancreatitis en el curso de una laparotomía exploradora, no fueron incluidos en el estudio. Por otra parte tampoco se incluyeron enfermos con pancreatitis aguda producida por traumatismo abdominal o intervención quirúrgica, ni sujetos que hubieran sufrido con anterioridad un episodio de pancreatitis aguda o estuvieran diagnosticados de pancreatitis crónica o recurrente. La razón de no incluir este tipo de pancreatitis fué conseguir una mayor homogeneidad en la gravedad, pues los casos postraumáticos o postoperatorios suelen ser extraordinariamente graves, mientras que las agudizaciones y recidivas de la pancreatitis crónica y recurrente son, en general, muy leves.

II.- Controles antes de comenzar el tratamiento:

Antes de comenzar el tratamiento se realizaron las siguientes exploraciones y determinaciones analíticas a los enfermos incluidos en el programa:

- Exploración clínica general del paciente
- Recogida de constantes biológicas: pulso, presión arterial y temperatura cutánea.
- Extracción de sangre para determinación de: recuento de leucocitos, hemograma y valor hematocrito; calcio y glucosa; sodio, potasio, cloro y bicarbonato.
- Electrocardiograma
- Radiografías posteroanterior y lateral del tórax; radiografía simple de abdomen en pie, o en decúbito lateral izquierdo con rayo horizontal cuando el estado del enfermo impidió la posición ortostática.

Estas exploraciones, junto con la determinación de amilasa y amilauria, sirvieron para el diagnóstico diferencial y como punto de referencia inicial para juzgar la gravedad y evolución de los casos estudiados.

III.- Valoración inicial de la gravedad:

Antes de comenzar el tratamiento se valoró la gravedad inicial del cuadro presentado por cada enfermo, en el momento de su inclusión en el programa, con el fin de poder apreciar la respuesta a la terapéutica. Dicha valoración se basó en los datos de exploración clínica y pruebas complementarias efectuadas como controles previos. Con estos datos se clasificaron los casos de pancreatitis aguda como "inicialmente moderados" o "inicialmente severos".

Fueron considerados como inicialmente severos o graves aquellos enfermos que presentaban alguna de las siguientes alteraciones:

- Signos clínicos de shock: hipotensión arterial (inferior a 70 mm de Hg de presión arterial sistólica), con piel fría y sudorosa, taquicardia con pulso débil y oliguria.
- Equimosis abdominal: periumbilical (signo de Cullen) o en flanco izquierdo (signo de Grey-Turner).
- Hipocalcemia: calcio sérico igual o menor de 7.0 mg/100 ml, independientemente de que se acompañara o no de tetania.
- Hiperglucemia: glucemia basal igual o superior a 200 mg/100 ml, en pacientes que no fueran diabéticos anteriormente.

Los restantes enfermos, que no presentaban ninguna de estas alteraciones antes de comenzar el tratamiento, fueron considerados como casos de pancreatitis aguda inicialmente moderados o benignos.

IV.- Tratamiento empleado:

Tras realizar las pruebas y exploraciones anteriormente mencionadas y valorar la gravedad de la enfermedad, todos los pacientes fueron sometidos al mismo régimen terapéutico:

1º). Aspiración gástrica: Se practicó el sondaje del estómago a través de un orificio nasal mediante una sonda blanda, que fué conectada a un aspirador automático intermitente. La aspiración se mantuvo durante cuatro días como mínimo, prolongándose en al-

gunos casos hasta restablecerse el tránsito intestinal.

2º). Fluidoterapia: A todos los enfermos se les administró por vía intravenosa soluciones salinas y glucosadas durante 96 horas, como mínimo, tiempo que se prolongó en aquellos pacientes que no toleraban la ingestión de líquidos después de ese período. El volumen de líquido infundido diariamente varió según las necesidades de cada paciente, administrando la cantidad necesaria para mantener una tensión arterial y un flujo urinario adecuados. Para ello se prescribieron un mínimo de 1.000 ml de solución salina fisiológica y 2.000 ml de glucosa al 10 % (800 calorías), cantidades que fueron incrementadas diariamente con un volumen de solución salina igual a la cuantía del líquido obtenido por aspiración gástrica, más la diferencia entre la diuresis del paciente y la diuresis óptima de 1.200 ml: $\text{Vol. de SSF} = 1.000 \text{ ml} + \text{Vol. aspirado gástrico} + (1.200 \text{ ml} - \text{diuresis})$.

3º). Antibióticos: Sólo se administraron antibióticos a aquellos pacientes que presentaron en algún momento signos de infección, tales como fiebre elevada y leucocitosis persistente. En estos casos se comenzó con Ampicilina parenteral, 1 gr. cada 6 horas, modificando la prescripción según los resultados del estudio bacteriológico cuando fué posible.

4º). Calcio: Sólomente cuando la cifra de calcio sérico fué inferior a 5 mg/100 ml se añadió el tratamiento Gluconato Calcico al 10 %, por vía intravenosa, en dosis diaria de 3 a 6 gramos, hasta conseguir normalizar la calcemia.

5º). Potasio: Se añadió al líquido de perfusión Cloruro Potásico 2 H, en dosis de 40 - 80 mEq diarios, cuando el potasio sérico descendió por debajo de 3.5 mEq/l.

6º). Insulina: A los sujetos que presentaron cifras de glucemia superiores a los 200 mg/100 ml, se les añadió Insulina cristalina al goteo, en dosis de 1 u. de Insulina por cada 5 g de glucosa administrada.

Este tratamiento que acabamos de describir fué común a todos los enfermos incluidos en el estudio, se mantuvo como mínimo durante 96 horas seguidas, prolongándolo cuando fué preciso hasta que el paciente estuvo en condiciones de alimentarse por vía oral.

Además del tratamiento común a todos los enfermos, cada paciente recibió una ampolla del fármaco ensayado cada cuatro horas, por vía intravenosa, durante 96 horas consecutivas. Los dos fármacos ensayados se dispusieron en 62 lotes individuales, cada uno con 24 viales sin etiqueta comercial, y rotulados con la letra A o B (según el producto contenido) seguida de una numeración del 1 al 31.

La asignación del lote terapéutico a cada paciente se hizo mediante una colección de 62 sobres cerrados, numerados consecutivamente del 1 al 62; a cada paciente se le asignó un sobre siguiendo el orden de ingreso en el programa. Cada sobre contenía un protocolo terapéutico en el cual, además de figurar las instrucciones generales sobre el tratamiento común a todos los casos, se indicaba el lote individual que correspondía al enfermo.

La clave para identificar el tratamiento recibido por cada paciente y la composición de los viales A y B se guardó antes de comenzar el estudio y se mantuvo sellada du-

rante todo el tiempo que duró el mismo. Al terminar este periodo se abrió dicha clave, identificando el tratamiento recibido en cada caso y resultando que los viales del Grupo A contenían cada uno 1 mg de Clorhidrato de Glucagón, mientras que las ampollas del Grupo B eran de 1 mg de Bromometilato de Oxifenonio. Ambos productos se habían administrado intravenosamente a la dosis de 1 mg cada 4 horas durante 96 horas.

Los enfermos incluidos en este programa terapéutico permanecieron internados durante el mismo en la "Sala de Cuidados Intermedios", del Servicio de Medicina Interna del Prof. GILSANZ, en el Hospital Clínico de San Carlos. El equipo médico encargado de la asistencia a dichos enfermos realizó las adaptaciones del tratamiento necesarias para mantener en cada caso las funciones circulatoria, respiratoria y excretora en la mejor situación posible, así como la corrección precoz de cualquier desequilibrio electrolítico, según las instrucciones del protocolo terapéutico. Esta misión se cumplió sin saber si el paciente recibía producto A o B, lo cual sólo era conocido por las enfermeras responsables de la ejecución del tratamiento.

V. - Controles durante el tratamiento:

- Registro del pulso, presión arterial y temperatura cuatro veces al día.
- Recogida diaria de orina y del líquido obtenido por aspiración gástrica.
- Exploración clínica diaria observando especialmente la presencia o ausencia de dolor abdominal, espontáneo o provocado por palpación, así como la existencia de ruidos intestinales a la auscultación. También se insistió en el interrogatorio al paciente

te sobre la expulsión de gases, deposición, dificultad para orinar y sensación de mareo o cefalea.

- Extracción de sangre para efectuar el recuento de leucocitos, hemograma, valor hematocrito, amilasa, calcio, glucosa, sodio, potasio, cloro y bicarbonato. Las muestras de sangre se obtuvieron a las 12, 24, 48, 72 y 96 horas de tratamiento.

VI.- Controles después del tratamiento:

Después de transcurrir los cuatro días de tratamiento se realizó a cada paciente una nueva exploración y valoración clínicas, que fueron complementadas con:

- Electrocardiograma
- Radiografías posteroanterior y lateral del tórax y radiografía simple del abdomen, en pie o en decúbito lateral izquierdo con rayo horizontal.
- Exploración funcional del hígado y vía biliar mediante la determinación de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y proteinograma.
- Cuando el estado del enfermo lo permitió se realizaron colecistografía oral (doble dosis), estudio radiológico del esófago, estómago y duodeno, con papilla de bario, en busca de litiasis biliar, úlcus péptico y desplazamientos del estómago e duodeno sugerentes de la formación de masas pancreáticas inflamatorias (flemón, pseudoquistes o abscesos).
- A los pacientes que presentaron derrame pleural, detectado por la exploración física y confirmado radiológicamente, se les practicó toracocentesis, remitiendo el líquido para análisis bioquímico, citológico y bacteriológico.

- En algunos casos aislados se hicieron además otras exploraciones complementarias: (manejo renal del fósforo, enema opaco, arteriografía celiaca, ecografía abdominal, etc) con el fin de precisar la etiología de la enfermedad o la existencia y características de alguna complicación de la pancreatitis aguda.

- A todos los enfermos que presentaban litiasis biliar o exclusión radiológica de la vesícula biliar se les aconsejó la colecistectomía, en el curso de la cual (cuando se accedió a la intervención) se buscaron signos de afectación pancreática y restos de estenotomosis en el peritoneo.

- Los enfermos que desarrollaron un pseudoquiste o absceso pancreáticos fueron intervenidos quirúrgicamente, realizando el drenaje del mismo según las características de cada caso.

VII.- Valoración final de la gravedad:

Una vez terminado el tratamiento de la enfermedad y de sus complicaciones, y tras revisar todos los controles efectuados durante su evolución, se hizo una definitiva valoración de la gravedad del proceso. Según esta valoración definitiva se clasificó a los enfermos en moderados, severos o fallecidos.

Se consideró como casos severos a aquellos pacientes que en el curso de la pancreatitis aguda, ya fuera durante el tratamiento o después del mismo, hubieran presentado una o más de las siguientes alteraciones:

- Shock.
- Hemorragia digestiva, en forma de hematemesis o melena.

- Equimosis cutáneas abdominales
- Exudado pleural o peritoneal hemorrágico
- Hipocalcemia, con calcio sérico igual o inferior a 7.0 mg/100 ml
- Masa pancreática inflamatoria: flemón, pseudoquiste o absceso. Para determinar la presencia de una masa pancreática se atendió a la exploración clínica y radiológica, la naturaleza del pseudoquiste o absceso se precisó durante la intervención quirúrgica. Aquellos casos en que la masa pancreática desapareció espontáneamente, sin necesitar tratamiento quirúrgico, fueron considerados como flemón pancreático.

VIII.- Análisis de los resultados:

Los datos concernientes a los enfermos estudiados fueron agrupados en dos series (A y B) según el tratamiento recibido. Se calculó la media (\bar{x}), desviación típica (SD) y error típico de la media (SEM) de los parámetros cuantitativos (incidencia de síntomas, signos físicos, factores etiológicos, complicaciones, mortalidad, etc) aparecidos en cada grupo.

Posteriormente se realizó la comparación estadística de ambos grupos, A y B, bajo la hipótesis nula (H_0), es decir suponiendo que ambos grupos de enfermos eran iguales por pertenecer a una misma población estadística. Se rechazó la hipótesis H_0 al nivel de significación 0.05, lo que supone considerar que la diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa cuando $p = \hat{\alpha} < 0.05$ y altamente significativa cuando $p = \hat{\alpha} < 0.01$. Previamente al estudio se eligió el ensayo estadístico unimodal, o de una cola, para apreciar diferencias pequeñas entre los dos grupos.

Las comparaciones se realizaron mediante el empleo de los siguientes criterios estadísticos :

- t de STUDENT, para las medias de los parámetros cuantitativos (edad, calcemia, amilasemia, etc).

- CHI-CUADRADO (X^2), para comparar la frecuencia de los datos cualitativos (complicaciones, mortalidad, shock, etc).

El estudio estadístico fué realizado íntegramente por el autor de esta tesis mediante el empleo de una calculadora TEXAS INSTRUMENTS SR-II, en primer lugar y, completado posteriormente con una HEWLETT - PACKARD HP - 67. Los cálculos fueron realizados según fórmulas y métodos que figuran en los siguientes manuales:

LAMOTTE, M.: Estadística Biológica, principios fundamentales. Toray Masson S.A. Barcelona, 1.965

SPIEGEL, M.R.: Teoría y problemas de Estadística. Libros McGraw-Hill de Mexico S.A. Mexico 1.970

SNEDECOR, G.W., COCHRAN, W.C.: Métodos estadísticos. Compañía Editorial Continental S.A. México 1.971

GEIGY, J.R.: Tablas Científicas. Documenta Geigy. Barcelona 1.965.

CAPITULO VIII. RESULTADOS.

El programa descrito en el capítulo anterior se mantuvo vigente desde Enero de 1974 hasta Febrero de 1976. Durante esos dos años pudimos estudiar directamente, tras excluir los casos dudosos, sesenta y dos enfermos de pancreatitis aguda. En la tabla 1 figuran las iniciales del nombre de cada paciente junto al número de orden del protocolo y clave del tratamiento, indicando las letras A o B si el tratamiento recibido fué glucagón u oxifenonio, respectivamente.

A continuación presentamos los resultados del estudio en forma de tablas, en las que es posible identificar los datos de cada paciente por la clave del tratamiento. Los datos están agrupados en dos series independientes, A y B según el tratamiento recibido.

A-ETIOLOGIA Y RASGOS CLINICOS.

La tabla 2 contiene la edad y sexo de cada enfermo, figurando al final de cada serie la edad media (\bar{x}), desviación típica (SD) y error típico de la media (SEM). La edad media de nuestros enfermos es de 51.57 años con una desviación típica de 13.43, de modo que la mayoría de los pacientes están comprendidos entre 38 y 65 años ($\bar{x} \pm SD$), aunque el más joven tenía 24 años y 80 el más viejo. En cuanto al sexo, cuarenta y cuatro de los casos estudiados eran mujeres (71%) y dieciocho hombres (29%).

En las tablas 3 y 4 se recogen los factores etiológicos de cada pancreatitis: antecedentes de episodios de dolor abdominal, intervenciones quirúrgicas sobre el aparato digestivo, alcoholismo, enfermedades asociadas que pudieran relacionarse con la pancreatitis o bien dificultar su diagnóstico. Así mismo señalamos la causa desencadenante, comida o bebida, referida por el enfermo. Finalmente se expresa la etiología que nos pareció más probable para cada caso tras analizar cuidadosamente los datos y exploraciones efectuadas al paciente. En la tabla 5 figura un resumen de estos datos relativo a cada serie y al total de enfermos estudiados.

En las tablas 6 a 10 están reseñados los rasgos fundamentales del cuadro clínico presentado por cada enfermo al ser incluido en el programa. Así, en las tablas 6 y 7 figura la localización inicial del dolor y su zona de irradiación, señalándose además si el dolor se acompañaba de náuseas o vómitos y la intensidad de los mismos. La última columna expresa el tiempo transcurrido (días) desde el comienzo de los síntomas hasta que el enfermo fué incluido en el estudio; al pié de la misma figura la media, desviación típica y error típico de la media correspondiente a dicho periodo. La tabla 8 contiene los datos relativos a la exploración física del abdómen. El resultado de la palpación abdominal fué calificado de "blando" o "defensa" según la resistencia observada, considerándose como "empastado" aquellos casos en que se apreciaba una resistencia difusa a la palpación sin llegar a la defensa abdominal.

En las tablas 9 y 10 se recoge la existencia de algunas alteraciones cutáneas de interés diagnóstico o pronóstico: rubeosis facial, ictericia, cianosis central o periférica y manchas equimóticas en la pared del abdomen (signos de CUILEN o GREY-TURNER). Su presencia viene indicada por un número, 1 significa que la alteración estaba presente al hacer el diagnóstico de pancreatitis, mientras que 2 indica su aparición durante la evolución posterior de la enfermedad.

Finalmente en las tablas 5 y 11 está resumida la incidencia de los diversos factores etiológicos y rasgos clínicos en cada grupo y en el conjunto total de enfermos estudiados.

TABLA 1 CLAVE DEL DOBLE CIEGO ("RANDOMIZACION")

<u>PROTOCOLO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>PACIENTE</u>	<u>PROTOCOLO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>PACIENTE</u>
01	B-1	ABG	32	A-17	ACS
02	B-2	AAO	33	B-16	DGS
03	A-1	DGL	34	A-18	FGG
04	A-2	ACF	35	A-19	JGE
05	B-3	EFM	36	A-20	HDD
06	A-3	MBM	37	B-17	MSA
07	B-4	AGC	38	A-21	FVR
08	A-4	OCL	39	A-22	PSS
09	B-5	MVG	40	B-18	ABA
10	B-6	AMF	41	A-23	JHC
11	A-5	APM	42	A-24	KSS
12	B-7	ASJ	43	A-25	VAB
13	B-8	MCC	44	B-19	ERA
14	A-6	MFG	45	B-20	CPH
15	B-9	PLS	46	B-21	CBR
16	A-7	EFC	47	A-26	JCM
17	A-8	REC	48	B-22	PGD
18	B-10	ATM	49	B-23	AGL
19	A-9	LGR	50	B-24	TBP
20	B-11	ASB	51	A-27	JMT
21	B-12	JLM	52	B-25	JGS
22	B-13	CDM	53	B-26	ALF
23	A-10	FNR	54	B-27	ESF
24	A-11	CMA	55	A-28	EME
25	B-14	DRM	56	B-28	RMC
26	A-12	CFC	57	A-29	ALP
27	A-13	EGB	58	B-29	EPR
28	A-14	ILG	59	B-30	MLH
29	B-15	IMC	60	A-30	JGA
30	A-15	FGE	61	B-31	FGB
31	A-16	EBR	62	A-31	LHH

TABLA 2 EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES

<u>Grupo A (glucagón)</u>			<u>Grupo B (oxifenolio)</u>		
<u>CLAVE</u>	<u>EDAD</u>	<u>SEXO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>EDAD</u>	<u>SEXO</u>
A-1	58	H	B-1	44	H
A-2	65	H	B-2	32	H
A-3	53	H	B-3	44	H
A-4	73	H	B-4	54	H
A-5	41	V	B-5	33	H
A-6	51	H	B-6	80	H
A-7	43	H	B-7	45	H
A-8	37	H	B-8	63	H
A-9	64	H	B-9	36	H
A-10	60	V	B-10	64	H
A-11	30	H	B-11	62	H
A-12	37	H	B-12	41	V
A-13	67	H	B-13	58	H
A-14	64	H	B-14	40	H
A-15	40	H	B-15	70	H
A-16	52	H	B-16	50	H
A-17	46	H	B-17	56	V
A-18	74	V	B-18	61	V
A-19	55	V	B-19	48	H
A-20	41	V	B-20	45	H
A-21	31	H	B-21	63	H
A-22	34	V	B-22	40	H
A-23	26	V	B-23	45	H
A-24	59	H	B-24	49	H
A-25	60	H	B-25	59	V
A-26	80	H	B-26	24	V
A-27	44	V	B-27	71	H
A-28	50	H	B-28	40	V
A-29	54	V	B-29	54	H
A-30	76	V	B-30	47	H
A-31	75	H	B-31	35	V

\bar{x} = 52.9	\bar{x} = 50.2
SD = 14.6	SD = 12.6
SEM = 2.6	SEM = 2.3

Resultados

TABLA 3 FACTORES ETIOLOGICOS GRUPO A (Glucagón)

Clave	Antecedentes	Enfermedad asociada	Causa desencad.	Etiología probable
A-1	Gastrectomía	-	-	Idiopática
A-2	Epigastralgias	Artrosis	-	Corticoides
A-3	Colicos biliares	-	comida	Litiasis biliar
A-4	Colico biliar	Bronquitis	-	Litiasis biliar
A-5	Epigastralgias	-	-	Ulcus duodenal
A-6	Colicos biliares	Diabetes	-	Litiasis biliar
A-7	Epigastralgias	-	-	Idiopática
A-8	Epigastralgias	Nioma Ut.	-	Idiopática
A-9	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
A-10	Gastrectomía	-	bebida	Alcohol
A-11	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
A-12	-	Ulcus gastr.	-	Litiasis biliar
A-13	-	Bronquitis	-	Litiasis biliar
A-14	Epigastralgias	-	comida	Idiopática
A-15	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
A-16	Colicos biliares	Cardiopatía	comida	Litiasis biliar
A-17	Epigastralgias	-	-	Litiasis biliar
A-18	Epigastralgias	-	comida	Idiopática
A-19	Epigastralgias	-	comida	Litiasis biliar
A-20	Epigastralgias	-	-	Parotiditis
A-21	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
A-22	Alcoholismo	Ulcus duod.	-	Alcohol
A-23	Alcoholismo	Ulcus duod. y bronquitis	bebida	Alcohol
A-24	Colicos biliares	Ulcus duod.	-	Litiasis biliar
A-25	Colicos biliares	-	comida	Litiasis biliar
A-26	-	-	-	Idiopática
A-27	Alcoholismo	Ulcus duod. y bronquitis	-	Alcohol
A-28	Colecistectomía	Nod. Tiroideo	comida	Litiasis biliar (coled.)
A-29	Epigastralgias	Divertic. duod.	-	Idiopática
A-30	Epigastralgias	Hernia hiato	comida	Idiopática
A-31	Colicos biliares	Diabetes	-	Litiasis biliar

Resultados

TABLA 4 FACTORES ETIOLÓGICOS GRUPO B (oxifenonio)

Clave	Antecedentes	Enfermedad asociada	Causa desencad.	Etiología probable
B-1	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-2	Epigastralgias	-	comida	Idiopática
B-3	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-4	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-5	Epigastralgias	-	-	Idiopática
B-6	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-7	Epigastralgias	-	-	Ulcus duodenal
B-8	-	-	comida	Idiopática
B-9	-	Ulcus duod. y diabetes	-	Hiperlipemia IV
B-10	-	Cardiopatía	-	Idiopática
B-11	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-12	Gastrectomía y alcoholismo	Cirrosis	-	Alcohol
B-13	-	-	comida	Litiasis biliar
B-14	Colico biliar	-	comida	Litiasis biliar
B-15	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-16	Epigastralgias	Artrosis	-	Idiopática
B-17	Epigastralgias	Bronquitis	-	Alcohol
B-18	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-19	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-20	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-21	Epigastralgias	Asma bronq.	-	Litiasis biliar
B-22	Epigastralgia	-	-	Litiasis biliar
B-23	Epigastralgias	-	comida	Alcohol
B-24	Epigastralgias	-	-	Idiopática
B-25	Gastrectomía	Cardiopatía	-	Idiopática
B-26	Alcoholismo	Ulcus gastr.	-	Alcohol
B-27	-	Ulcus duod.	comida	Litiasis biliar
B-28	Epigastralgias	-	-	Alcohol
B-29	Colicos biliares	-	-	Litiasis biliar
B-30	-	Ulcus duod.	comida	Litiasis biliar
B-31	Epigastralgias	Duodenitis	-	Alcohol

TABLA 5 RESUMEN FACTORES ETIOLOGICOS

<u>ETIOLOGIA:</u>	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	
Litiasis biliar	16	16	32	52 %
Alcoholismo	4	6	10	16 %
Idiopatica	8	7	15	24 %
Otras etiologias:	3	2	5	8 %
corticoides	1	-	1	
hiperlipemia IV	-	1	1	
parotiditis	1	-	1	
ulcus duodenal	1	1	2	
<u>ENFERMEDAD ASOCIADA:</u>	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	
Ulcus péptico:	5	4	9	14 %
gástrico	1	1	2	
duodenal	4	3	7	
Bronquitis crónica	3	2	5	8 %
Cardiopatía	1	2	3	5 %
Diabetes	2	1	3	5 %
Artrosis	1	1	2	3 %
<u>ANTECEDENTES</u>	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	
Gastrectomia	2	2	4	6 %
Epigastralgias	11	11	22	35 %
Cólicos biliares	11	11	22	35 %
Alcoholismo	4	2	6	10 %

Resultados

TABLA 6 RASGOS CLINICOS (síntomas) GRUPO A (glucagón)

Clave	Localización del dolor		Náuseas	Vómitos	Duración previa de los síntomas
	Comienzo	Irradiación			
A-1	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	0.3 días
A-2	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	15
A-3	Hipoc.Dcho.	Epigast.	SI	Copiosos	0.5
A-4	Epigast.	Hipoc.Dcho.	SI	-	2
A-5	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	0.5
A-6	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	-	7
A-7	Dorso	Hipoc.Izdo.	SI	-	3
A-8	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	Escasos	3
A-9	Epigast.	Precordio	SI	Escasos	0.5
A-10	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	1
A-11	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	3
A-12	Hipoc.Dcho.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	1.5
A-13	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	0.5
A-14	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	Escasos	1
A-15	Hipoc.Dcho.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	1
A-16	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	4
A-17	Dorso	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	1
A-18	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	0.5
A-19	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	3
A-20	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	8
A-21	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	-	3
A-22	Epigast.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	2
A-23	Hipoc.Izdo.	-	-	-	1.2
A-24	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	0.3
A-25	Epigast.	-	SI	Copiosos	0.4
A-26	Generaliz.	-	SI	Copiosos	1
A-27	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	0.5
A-28	Epigast.	Fosa il.Dcha.	SI	Copiosos	0.3
A-29	Epigast.	Hipoc.Dcho.	SI	Escasos	0.3
A-30	Epigast.	Dorso	SI	Copiosos	0.3
A-31	Epigast.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	0.5

\bar{x} = 2.14
SD = 3.04
SEM = 0.5

Resultados

TABLA 7 RASGOS CLINICOS (síntomas) GRUPO B (oxifenacina)

Clave	Localización del dolor		Nauseas	Vomitos	Duración previa de los síntomas
	Comienzo	Irrradiación			
B-1	Epigastr.	Brazo Izdo.	SI	Copiosos	2 días
B-2	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	1
B-3	Epigastr.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	1
B-4	Hipoc.Dcho.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	1
B-5	Hipoc.Izdo.	Generaliz.	SI	Copiosos	1
B-6	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	3
B-7	Epigastr.	Hipoc.Izdo.	SI	Copiosos	8
B-8	Hipoc.Dcho.	Ambos Hipoc.	-	-	0.3
B-9	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	0.5
B-10	Hipoc.Izdo.	-	SI	-	3
B-11	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	1
B-12	Hipoc.Izdo.	Generaliz.	SI	Copiosos	2
B-13	Epigastr.	Dorso	SI	Copiosos	0.3
B-14	Epigastr.	Hipoc.Izdo.	SI	Escasos	0.3
B-15	Epigastr.	Generaliz.	SI	Escasos	1
B-16	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	1
B-17	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	0.7
B-18	Epigastr.	Hipoc.Dcho.	SI	Escasos	0.3
B-19	Dorso	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	0.3
B-20	Dorso	Ambos Hipoc.	-	-	1
B-21	Epigastr.	Hipoc.Dcho.	SI	Copiosos	0.3
B-22	Epigastr.	Dorso	SI	-	0.3
B-23	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	0.3
B-24	Epigastr.	Ambos Hipoc.	-	-	0.3
B-25	Epigastr.	Hipoc.Izdo.	SI	-	0.3
B-26	Epigastr.	Hipoc.Izdo.	SI	Escasos	1
B-27	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Copiosos	8
B-28	Hipoc.Izdo.	Dorso	SI	Escasos	0.5
B-29	Epigastr.	Ambos Hipoc.	SI	Escasos	2
B-30	Epigastr.	Dorso	SI	Escasos	0.3
B-31	Epigastr.	-	-	-	0.3

\bar{x} = 1.30
SD = 1.93
SEM = 0.3

TABLA 8 RASGOS CLINICOS (signos)

Grupo A (glucagón)			Grupo B (oxifenonío)		
<u>CLAVE</u>	<u>ABDOMEN</u>	<u>RUIDOS INTEST.</u>	<u>CLAVE</u>	<u>ABDOMEN</u>	<u>RUIDOS INTEST.</u>
A-1	blando	abolidos	B-1	blando	abolidos
A-2	defensa	abolidos	B-2	blando	conservados
A-3	blando	conservados	B-3	blando	abolidos
A-4	blando	conservados	B-4	blando	conservados
A-5	defensa	conservados	B-5	blando	conservados
A-6	empastado	conservados	B-6	empastado	abolidos
A-7	blando	conservados	B-7	blando	conservados
A-8	blando	conservados	B-8	blando	conservados
A-9	blando	conservados	B-9	blando	abolidos
A-10	empastado	abolidos	B-10	empastado	abolidos
A-11	blando	conservados	B-11	blando	abolidos
A-12	blando	abolidos	B-12	empastado	conservados
A-13	defensa	abolidos	B-13	blando	abolidos
A-14	blando	conservados	B-14	blando	conservados
A-15	blando	abolidos	B-15	defensa	abolidos
A-16	blando	abolidos	B-16	empastado	conservados
A-17	empastado	abolidos	B-17	defensa	conservados
A-18	blando	conservados	B-18	empastado	abolidos
A-19	empastado	abolidos	B-19	blando	conservados
A-20	blando	conservados	B-20	blando	conservados
A-21	blando	conservados	B-21	blando	conservados
A-22	blando	abolidos	B-22	blando	abolidos
A-23	empastado	conservado	B-23	defensa	conservados
A-24	defensa	conservados	B-24	blando	abolidos
A-25	blando	abolidos	B-25	blando	conservados
A-26	defensa	abolidos	B-26	defensa	conservados
A-27	empastado	abolidos	B-27	blando	conservados
A-28	blando	abolidos	B-28	blando	abolidos
A-29	defensa	conservados	B-29	blando	abolidos
A-30	blando	abolidos	B-30	blando	conservados
A-31	blando	conservados	B-31	blando	conservados

TABLA 9 ALTERACIONES CUTANEAS GRUPO A (glucuron)

<u>CLAVE</u>	<u>RUBEOSIS</u>	<u>ICTERICIA</u>	<u>CIANOSIS</u>	<u>EQUIMOSIS</u>
A-1	-	-	-	-
A-2	-	2	-	-
A-3	-	2	-	-
A-4	-	2	1,central	-
A-5	-	-	-	-
A-6	-	1	-	-
A-7	-	-	-	-
A-8	-	-	-	-
A-9	-	1	-	-
A-10	1	1	-	-
A-11	-	-	-	-
A-12	-	1	-	-
A-13	-	-	1,central	-
A-14	-	1	-	-
A-15	-	-	-	-
A-16	-	-	-	-
A-17	1	1	-	2
A-18	-	2	-	-
A-19	-	1	-	-
A-20	1	-	-	-
A-21	-	1	-	-
A-22	1	-	-	-
A-23	1	-	-	-
A-24	1	-	-	-
A-25	-	-	-	-
A-26	-	-	1,perifer.	-
A-27	-	-	1,perifer.	-
A-28	-	1	-	-
A-29	1	-	-	-
A-30	1	2	-	-
A-31	-	2	-	-

1 = signo presente al ingresar el enfermo

2 = aparición de la alteración durante los días siguientes

TABLA 10 ALTERACIONES CUTANEAS GRUPO D (oxifenonio)

<u>CLAVE</u>	<u>RUBEOISIS</u>	<u>ICTERICIA</u>	<u>CIANOSIS</u>	<u>ECUIMOSIS</u>
B-1	-	1	-	-
B-2	1	-	-	-
B-3	-	-	-	-
B-4	-	2	-	-
B-5	-	2	-	-
B-6	-	-	-	-
B-7	-	-	-	-
B-8	-	-	-	-
B-9	-	-	-	-
B-10	-	2	1,central	-
B-11	-	-	-	-
B-12	-	1	-	-
B-13	-	-	-	-
B-14	-	1	-	-
B-15	-	-	-	-
B-16	-	-	1,perifer.	2
B-17	-	-	-	-
B-18	-	1	-	-
B-19	-	-	-	-
B-20	-	-	-	-
B-21	-	1	-	-
B-22	-	-	-	-
B-23	-	-	-	-
B-24	-	-	-	-
B-25	1	-	-	-
B-26	1	2	-	-
B-27	-	-	-	-
B-28	-	-	-	-
B-29	1	2	-	-
B-30	1	-	-	-
B-31	1	-	-	-

1 = signo presente al ingresar el enfermo

2 = aparición de la alteración durante los días siguientes

TABLA 11 RESUMEN RASGOS CLINICOS

<u>LOCALIZACION DOLOR INICIAL:</u>	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	
Epigastrio	24	23	47	76 %
Hipocondrio derecho	3	2	5	8 %
Hipocondrio izquierdo	1	4	5	8 %
Dorso	2	2	4	6 %
Generalizado	1	-	1	2 %

IRRADIACION DEL DOLOR EPIGASTRICO (en 47 casos):

Hacia ambos hipocondrios	21	45 %
" hipocondrio izdo.	12	25 %
" hipocondrio dcho.	4	8 %
" región dorsal	4	8 %
Otras irradiaciones	6	13 %

	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	
NAUSEAS	29	27	56	90 %
VOMITOS	26	24	50	81 %

DURACION PREVIA SINTOMAS (dias):

media	2.14	1.36	1.75
SD	3.04	1.93	2.55

PALPACION ABDOMINAL:

Blando	19	22	41	66 %
Empastamiento	6	5	11	18 %
Defensa	6	4	10	16 %

RUIDOS INTESTINALES:

Conservados	16	18	34	55 %
Abolidos	15	13	28	45 %

RUBEOBIS FACIAL	8	5	13	21 %
ICTERICIA	15	9	24	39 %
CLAUOSIS	4	2	6	10 %
EMBLEOBIS ABDOMINAL	1	1	2	3 %

B- CONTROLES BIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS.

Las tablas 12 a 34 contienen los datos relativos a los controles biológicos y bioquímicos efectuados durante el estudio. Generalmente expresamos cada parámetro mediante seis columnas de valores que corresponden a las observaciones efectuadas en el momento de ingresar y a las 12, 24, 48, 72 y 96 horas de tratamiento. El lugar de las determinaciones que no fueron realizadas está señalado por un guión. Debajo de cada columna figura el número de casos en que se hizo la observación (n), además de la media (\bar{x}), desviación típica (SD) y error típico de la media (SEM). Algunas tablas, como las relativas al valor hematocrito y recuento de leucocitos (16 y 17), sólo contienen tres columnas ya que la determinación se hizo al ingresar, durante las primeras 48 horas del tratamiento y al final de éste.

Por el contrario, en la mayoría de las tablas hemos incluido una columna más en la cual figura el valor medio de las determinaciones efectuadas en cada caso, del parámetro observado, durante las 96 horas de tratamiento.

La evolución de algunos parámetros: hematocrito, leucocitos, amilasa y calcio, ha sido representada gráficamente para facilitar su interpretación (gráficas 1, 2, 3, 4 y 5).

Por último, la tabla 34 contiene el valor medio, en ml/hora, del líquido aspirado durante el periodo en que cada paciente estuvo sometido a la aspiración gástrica.

Leucocitos (tabla 17): La leucocitosis no fué muy elevada al ingresar, por término medio 12.000 leucocitos/mm³, encontrándose la mayoría de los valores ($\bar{x} \pm SD$) comprendido entre 7.500 y 17.000 leucocitos. El valor inicial aumentó ligeramente durante las primeras 48 horas, pero con gran dispersión pues aunque el promedio fué de 13.100, un 18 % de los pacientes presentaban leucocitosis de 20 a 25.000. La cifra de leucocitos tendió a normalizarse hacia el cuarto o quinto día del tratamiento en la mayoría de los enfermos (gráfica 1).

Hematocrito (tabla 16): El valor medio del hematocrito al ingresar fué de 45.8, encontrándose la mayoría de los valores ($\bar{x} \pm SD$) comprendidos entre el 40 y 51 %. A lo largo del tratamiento se produjo un sensible descenso del hematocrito (gráfica 2), que disminuyó hasta el 38.9 %, de modo que el descenso global fué de 6.9 puntos durante las 96 horas de tratamiento.

Amilasa (tablas 18 a 21): El valor promedio de la amilasemia inicial en los sesenta y dos enfermos estudiados fué de 1117 u. Wohlgemuth/100 ml (SD = 885). Naturalmente todos los pacientes presentaban hiperamilasemia, ya que era un requisito imprescindible para ser incluidos en el estudio. En la mayoría de los casos los valores de amilasemia al ingresar, estaban comprendidos entre 512 a 2048 u. Wohlgemuth. En nueve enfermos la amilasemia inicial era inferior al límite de 500 u. fijado al programar el estudio, a pesar de lo cual fueron incluidos, ya que más tarde superaron esta cifra o bien presentaban valores elevados de amilasa urinaria. En todos los

enfermos se produjo una rápida normalización de la amilasemia (gráfica 3), sin que se apreciaran diferencias atribuibles al tratamiento de cada serie (tabla 52).

La evolución de la amilasa urinaria sigue un curso paralelo al de la amilasemia, (gráfica 4) pero con valores más altos. Así, la amilasuria media de los cuarenta y siete pacientes en que se determinó fué de 3546 u. Wohlgemuth/100 ml (SD = 6085), más de tres veces superior a los valores del suero.

Calcemia (tablas 22 y 23): La hipocalcemia es una alteración muy frecuente en la pancreatitis aguda, en nuestra experiencia 38 de los 62 pacientes estudiados (61%) presentaron calcemias inferiores a 8 mg/100 ml. En general no se trata de una alteración precoz, pues en el momento de ingresar sólo la presentaban el 19 % de los casos en que se hizo la determinación. Además su aparición está relacionada con el tratamiento farmacológico, pues en los tratados con glucagón se produjo un brusco descenso de la calcemia durante las 12 primeras horas de su administración (gráfica 4). Este descenso de 0.98 mg en la calcemia media del grupo A es altamente significativo estadísticamente ($t = 3.5229$, $v = 33$, $p < 0.0025$), mientras que los 0.27 mg que disminuye la media del calcio sérico en el grupo B no son estadísticamente significativos ($t = 0.7874$, $v = 30$, $p > 0.20$); Ver tabla 52.

Sodio, potasio y cloro (tablas 24 a 29): hemos considerado que existía "disturbio electrolítico" al encontrar niveles séricos de Na, K ó Cl iguales o inferiores a 130, 3.0 ó 90 mEq/l, respectivamente. Según esta premisa la incidencia a lo lar-

go de la enfermedad de estas alteraciones fué la siguiente:

	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>Total</u>	<u>%</u>
Hipocloremia	11	11	22	35 %
Hipopotasemia	11	10	21	34 %
Hiponatremia	9	9	18	29 %
<u>Disturbio electrolítico (alguna alteración)</u>	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>36</u>	<u>58 %</u>

Bicarbonato (tablas 30 y 31): La anomalía más frecuente fué el descenso por debajo de 20 mEq/l, lo que ocurrió en 31 casos (50 %), mientras que un 21 % de los enfermos presentaron en algún momento de la enfermedad cifras superiores a 30 mEq/l.

Glucemia (tablas 32 y 33): 14 de los pacientes estudiados (23 %) presentaron en algún momento de la enfermedad cifras de glucosa iguales o superiores a 200 mg/100 ml, más de la mitad de estos enfermos ya presentaban la alteración en el momento de ingresar.

En los tratados con glucagón se produjo un descenso de la glucemia media del tratamiento con respecto al valor inicial. El descenso de 30.9 mg en los tratados con glucagón es estadísticamente significativo ($t = 2.905$, $v = 56$, $p < 0.005$) y casi tres veces mayor que en el grupo tratado con oxifenonio, donde la variación no fué significativa ($t = 0.3181$, $v = 48$, $p > 0.35$); ver tabla 52.

TABLA 12 TEMPERATURAS GRUPO A (glucagón)

<u>CLAVE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>12 h</u>	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>	<u>96 h</u>
A-1	37.1	37.5	36.8	37.8	37.5	37.9
A-2	36.8	36.8	36.8	36.9	36.8	37.5
A-3	-	-	37.5	36.5	36	36.5
A-4	36.8	36	37.5	36.5	37.5	37.2
A-5	36.9	36.5	36.9	36.2	38	38.5
A-6	37	36	36	37.2	36.5	37
A-7	36.9	38	38	37.5	37	36.5
A-8	37	37.5	37	38.6	37.9	38
A-9	37.5	-	37.5	37.5	37.5	39
A-10	36.5	-	36.8	37	37.5	36.5
A-11	36.9	37.2	37.5	37.5	37.5	38
A-12	37.7	38	38.5	38.8	38	38.8
A-13	37	36	37	37	37	38
A-14	36.9	38	38.5	37.5	37.8	38
A-15	38	38	39	37.2	37.8	37.2
A-16	-	37.5	38	37.2	37.5	37.2
A-17	36.5	36.5	36.5	38	37.5	39
A-18	36.5	36.5	37	37	37.3	37.1
A-19	36.5	37.5	37.5	38	39	39.5
A-20	36.5	37	37	-	37.8	37.5
A-21	37.3	36.5	37.1	37.5	37.8	37
A-22	36.8	36.8	-	36.5	-	37
A-23	37	38.2	38	38	37.6	38
A-24	36.5	36.1	36	39.4	36	39
A-25	36.8	37	36.8	36.4	36.8	37.8
A-26	36	36.8	36.8	37.4	37.2	-
A-27	36.5	-	37.2	36	-	-
A-28	38	37.3	37	37.3	36.8	37.5
A-29	35.8	37.2	37.3	37.2	36.9	37
A-30	36.3	-	37.6	37	37.5	37.7
<u>A-31</u>	<u>36.3</u>	<u>37.5</u>	<u>35</u>	<u>37.3</u>	<u>37.1</u>	<u>36.8</u>
n	29	26	30	30	29	29
\bar{x}	36.84	37.08	37.20	37.33	37.35	37.68
SD	0.52	0.68	0.80	0.75	0.62	0.82
SEM	0.09	0.13	0.14	0.13	0.11	0.15

TABLA 13 TEMPERATURAS GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
B-1	37.8	37.3	37.5	37.2	38.8	38.5
B-2	37.5	37.5	38.5	38	38.5	37.8
B-3	37.4	38.2	38.5	39	37.5	-
B-4	36.5	37.5	37.5	37.5	37	37
B-5	36.7	37.0	37.2	37.2	36.5	36.5
B-6	37	-	37.5	37.5	37.8	37.8
B-7	38	37.5	37.5	37.9	36.9	38
B-8	36.8	36.7	-	36.9	-	37.1
B-9	37.9	37.5	39.9	39	39	38
B-10	36.2	36.5	36.8	36.8	-	-
B-11	36.7	36.8	36.8	37.2	37.2	37
B-12	37.1	37.3	37.5	37.5	38.2	37.5
B-13	-	36.5	-	37.6	37.5	38.5
B-14	37.9	38.5	39	37.5	37.5	37.7
B-15	36.2	-	37.2	38	38.5	38
B-16	-	37.5	38	38	36.5	38.5
B-17	37.5	-	39	38	36.5	37
B-18	37	37.2	-	37.5	38.5	37.8
B-19	37.3	37.5	36.8	37.4	37.7	37.4
B-20	37	-	37	37.8	-	-
B-21	39	37.2	38.3	38	39.4	38
B-22	36.8	36.7	37	37	37	36.8
B-23	36.7	36.6	-	36.8	37.3	38
B-24	37.5	37.8	37.6	35.8	39	-
B-25	36	35.8	36	36	36.5	36.6
B-26	36.3	37.2	38.1	37.1	36.7	36.2
B-27	36.6	36.6	37.7	37.7	37.7	37.4
B-28	36.5	-	36.6	36.5	36.4	37.1
B-29	37.9	40	36.8	39	37	38.5
B-30	36.8	37	37.5	37	37.8	37.8
B-31	36.6	-	37.5	38.2	38	38.8
n	29	25	27	31	28	27
\bar{x}	37.09	37.28	37.60	37.52	37.60	37.59
SD	0.68	0.81	0.87	0.75	0.87	0.69
SEM	0.12	0.16	0.17	0.13	0.16	0.13

TABLA 14 PRESION ARTERIAL SISTOLICA (mm Hg) GRUPO A (glucagón)

<u>CLAYE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>12 h</u>	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>	<u>96 h</u>
A-1	127.5	120	115	110	115	110
A-2	120	160	120	120	130	140
A-3	-	-	100	-	110	110
A-4	150	150	150	150	150	160
A-5	147.5	120	120	140	110	130
A-6	120	130	140.5	140	140	130
A-7	130	-	100	110	120	110
A-8	120	140	120	125	120	110
A-9	140	-	120	140	120	120
A-10	170	-	160	145	140	140
A-11	130	100	125	130	140	120
A-12	120	120	90	120	115	110
A-13	205	165	165	135	130	160
A-14	152.5	180	180	200	160	190
A-15	135	120	115	120	105	105
A-16	95	110	95	110	110	100
A-17	110	120	120	125	110	120
A-18	150	130	140	150	-	-
A-19	140	130	130	120	120	120
A-20	-	-	100	90	110	100
A-21	105	100	100	110	110	115
A-22	130	135	120	130	130	130
A-23	150	130	145	155	150	150
A-24	135	140	165	125	140	155
A-25	120	140	150	130	160	140
A-26	150	160	140	110	90	0
A-27	130	-	-	120	0	-
A-28	135	140	130	125	105	110
A-29	105	100	100	100	110	100
A-30	150	130	115	120	140	100
A-31	150	120	140	150	140	150
n	29	25	30	30	30	29
\bar{x}	135.3	131.6	127.0	128.5	121.0	121.9
SD	21.8	20.4	23.2	20.7	28.9	32.4
SEM	4.1	4.2	4.3	3.8	5.3	6.1

TABLA 15 PRESION ARTERIAL SISTOLICA (mm Hg) GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
B-1	130	-	130	-	-	120
B-2	120	-	110	110	110	110
B-3	110	105	110	100	100	-
B-4	160	125	140	130	140	120
B-5	115	-	110	100	-	-
B-6	155	135	-	-	-	-
B-7	117.5	-	130	130	100	100
B-8	140	-	-	-	-	-
B-9	135	105	105	110	120	115
B-10	180	120	-	-	-	-
B-11	110	95	120	120	125	125
B-12	102.5	-	105	100	110	110
B-13	160	140	130	135	130	120
B-14	120	-	100	120	-	-
B-15	180	-	120	180	160	150
B-16	-	160	150	110	115	130
B-17	120	-	110	80	115	95
B-18	120	145	130	120	120	120
B-19	125	125	120	110	110	125
B-20	115	-	110	120	-	125
B-21	70	65	115	90	120	120
B-22	140	125	100	125	120	115
B-23	140	-	-	130	115	125
B-24	-	130	140	140	130	-
B-25	152.5	170	150	150	140	150
B-26	165	150	100	125	125	145
B-27	120	140	135	130	130	120
B-28	-	-	95	90	105	140
B-29	150	200	120	90	120	130
B-30	132.5	130	110	120	110	100
B-31	125	-	140	130	120	140
n	28	18	27	27	24	24
\bar{x}	132.5	131.4	119.8	118.3	120.4	122.9
SD	24.4	29.8	15.8	21.0	13.6	14.7
SEM	4.6	7.3	3.1	4.1	2.7	2.9

TABLA 16 VALOR HEMATOCRITO (%)

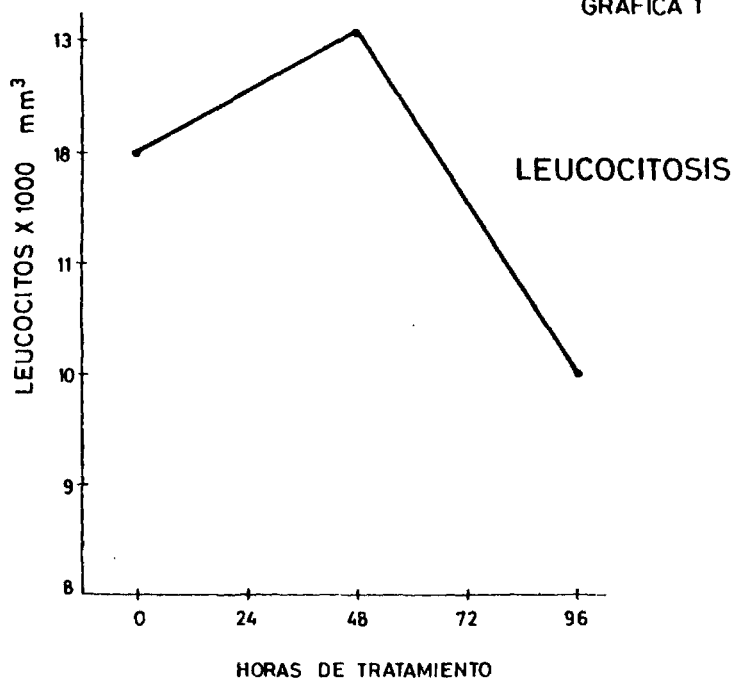
Grupo A (glucagón)				Grupo B (oxifenonio)			
CLAVE	INGRESO	48 h	96 h	CLAVE	INGRESO	48 h	96 h
A-1	39	38	35	B-1	-	38	38
A-2	50	48	41	B-2	-	-	35
A-3	40	-	35	B-3	-	43	35
A-4	49	43	43	B-4	44	37	-
A-5	49	-	43	B-5	45	44	-
A-6	-	40	36	B-6	47	39	-
A-7	43	41	38	B-7	45	-	-
A-8	44	40	39	B-8	41	41	-
A-9	47	-	47	B-9	45	40	38
A-10	50	45	39	B-10	44	-	44
A-11	38	-	37	B-11	50	49	43
A-12	52	44	38	B-12	32	-	-
A-13	53	43	-	B-13	55	-	-
A-14	52	-	-	B-14	46	-	41
A-15	45	41	-	B-15	49	39	-
A-16	-	-	40	B-16	45	36	32
A-17	50	47	31	B-17	54	41	40
A-18	40	38	-	B-18	51	41	37
A-19	-	46	-	B-19	49	40	31
A-20	48	47	-	B-20	45	42	40
A-21	-	35	-	B-21	41	37	37
A-22	50	47	46	B-22	44	40	42
A-23	44	35	39	B-23	47	45	44
A-24	45	43	38	B-24	42	42	35
A-25	45	41	38	B-25	53	46	39
A-26	48	47	40	B-26	47	42	43
A-27	43	44	-	B-27	41	40	38
A-28	41	41	44	B-28	42	40	41
A-29	-	46	42	B-29	36	29	28
A-30	56	50	50	B-30	45	-	34
A-31	42	41	40	B-31	44	-	40
\bar{n}	26	25	23	\bar{n}	28	23	22
\bar{x}	45.3	40.5	38.0	\bar{x}	46.3	42.8	39.9
SD	4.9	3.9	4.2	SD	4.7	3.9	4.2
SEM	0.9	0.8	0.9	SEM	0.9	0.8	0.9

TABLA 17 LEUCOCITOS (mil/mm³)

<u>Grupo A (glucagón)</u>				<u>Grupo B (oxifenonio)</u>			
CLAVE	INGRESO	48 h	96 h	CLAVE	INGRESO	48 h	96 h
A-1	11.7	9.9	9.3	B-1	-	18.0	7.9
A-2	18.4	24.8	24.8	B-2	14.1	-	9.4
A-3	7.4	-	12.0	B-3	16.0	22.7	-
A-4	6.7	9.8	7.2	B-4	6.8	7.0	-
A-5	8.5	-	10.0	B-5	7.9	8.3	-
A-6	5.2	-	7.3	B-6	8.8	10.7	-
A-7	11.6	14.0	5.1	B-7	8.9	-	-
A-8	10.8	7.2	7.1	B-8	11.7	12.4	-
A-9	13.8	12.5	12.5	B-9	15.4	13.0	12.3
A-10	10.5	11.8	11.8	B-10	10.6	29.0	14.2
A-11	4.5	-	4.5	B-11	8.8	10.1	11.0
A-12	20.6	17.4	18.4	B-12	9.8	-	-
A-13	14.9	20.9	-	B-13	13.8	14.6	11.8
A-14	23.0	-	-	B-14	8.0	-	8.3
A-15	7.0	9.1	-	B-15	16.0	20.1	-
A-16	5.4	-	13.7	B-16	14.0	15.0	8.0
A-17	12.8	11.7	6.4	B-17	9.9	7.6	5.5
A-18	18.2	21.4	-	B-18	20.0	8.4	14.0
A-19	19.8	20.4	-	B-19	6.8	7.7	6.7
A-20	11.8	10.4	-	B-20	10.0	10.0	6.1
A-21	12.4	5.0	-	B-21	15.0	13.0	8.0
A-22	12.9	19.0	13.4	B-22	7.4	7.0	9.4
A-23	10.5	9.6	9.8	B-23	14.0	6.0	7.3
A-24	9.9	8.8	5.5	B-24	8.2	9.4	6.8
A-25	11.3	7.0	10.0	B-25	20.0	-	12.0
A-26	13.0	20.6	13.4	B-26	12.2	10.0	6.3
A-27	10.4	-	-	B-27	9.6	9.9	9.1
A-28	3.9	13.9	15.0	B-28	13.0	9.0	7.8
A-29	13.5	17.5	9.6	B-29	4.5	10.4	9.8
A-30	10.6	9.6	15.4	B-30	12.6	-	9.4
A-31	18.5	18.6	8.8	B-31	16.9	21.2	20.0
n = 31	24	23		n = 30	25	23	
\bar{x} = 12.38	13.84	10.99		\bar{x} = 11.67	12.42	9.17	
SD = 4.4	5.6	4.8		SD = 3.9	5.7	2.5	
SEM = 0.8	1.2	1.0		SEM = 0.7	1.1	0.5	

GRAFICA 1

215



GRAFICA 2

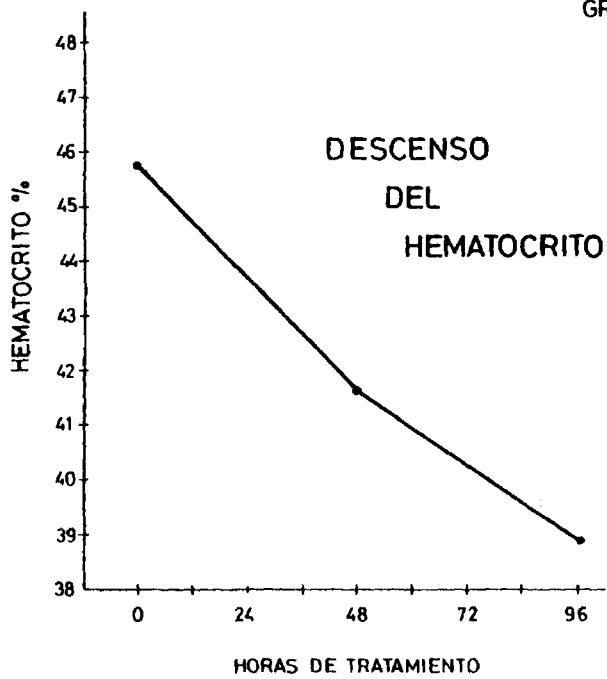


TABLA 18 AMILASEMIA GRUPO A (glucagón)
(u. Wohlgemuth)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
A-1	2048	512	56	-	32	32
A-2	768	768	64	32	32	-
A-3	2048	-	-	-	8	16
A-4	512	128	64	32	16	32
A-5	2048	512	256	128	32	-
A-6	1024	256	64	32	64	32
A-7	256	-	256	16	16	16
A-8	512	768	16	-	32	32
A-9	1024	512	-	64	64	64
A-10	4096	512	128	64	256	32
A-11	1024	64	32	-	-	32
A-12	768	512	-	32	64	256
A-13	512	256	32	32	-	-
A-14	256	-	256	512	16	-
A-15	1024	256	32	16	16	-
A-16	1024	768	512	-	16	-
A-17	1024	1024	-	32	-	32
A-18	1024	128	-	16	32	32
A-19	2048	-	-	96	32	16
A-20	128	128	256	256	512	-
A-21	512	-	256	16	-	-
A-22	4096	1024	64	32	-	16
A-23	512	128	64	128	64	32
A-24	2048	512	64	256	32	16
A-25	1024	256	256	32	16	4
A-26	2048	-	512	128	-	-
A-27	1024	-	-	256	-	-
A-28	256	512	32	64	32	32
A-29	256	512	128	-	-	32
A-30	1024	128	64	64	32	512
A-31	512	256	256	64	-	64
n	31	24	24	25	22	21
\bar{x}	1176.8	434.6	153.6	96.0	64.4	63.4
SD	988.4	277.1	142.0	112.5	109.5	112.1
SEM	179.7	57.8	29.6	23.0	23.9	25.0

TABLA 19 AMILASEMIA GRUPO B (oxifenonio)
(u.Wohlgemuth)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
B-1	768	-	-	-	-	64
B-2	1024	-	512	256	-	16
B-3	1024	-	128	32	-	-
B-4	256	1024	128	-	-	-
B-5	1024	64	-	-	-	-
B-6	2048	64	16	-	-	-
B-7	2048	-	64	-	512	56
B-8	512	128	32	-	32	-
B-9	2048	1024	-	32	32	32
B-10	2048	192	-	16	16	32
B-11	512	256	-	128	-	16
B-12	512	-	64	64	-	-
B-13	512	512	-	768	512	256
B-14	2048	-	128	-	32	32
B-15	3584	512	512	256	32	64
B-16	1024	512	128	128	128	64
B-17	1024	-	384	32	32	32
B-18	1536	-	-	256	32	16
B-19	512	-	512	128	32	16
B-20	1024	1024	768	32	32	32
B-21	512	256	256	128	16	96
B-22	1024	512	128	16	256	-
B-23	128	64	128	256	32	32
B-24	512	512	1024	-	64	64
B-25	1024	-	512	128	64	16
B-26	2048	32	32	64	-	32
B-27	512	-	64	32	32	16
B-28	1024	128	256	32	-	-
B-29	256	32	64	32	-	8
B-30	512	512	32	-	64	16
B-31	128	256	256	512	32	16
n	31	20	24	22	20	23
\bar{x}	1057.0	381.0	255.3	151.3	99.2	44.5
SD	780.6	323.8	256.9	179.4	147.2	50.2
SEM	142.7	74.4	53.6	39.1	33.8	10.7

GRAFICA 3

GLUCAGON ●—●—●—●—●
OXIFENONIO ●- - -●- - -●- - -●

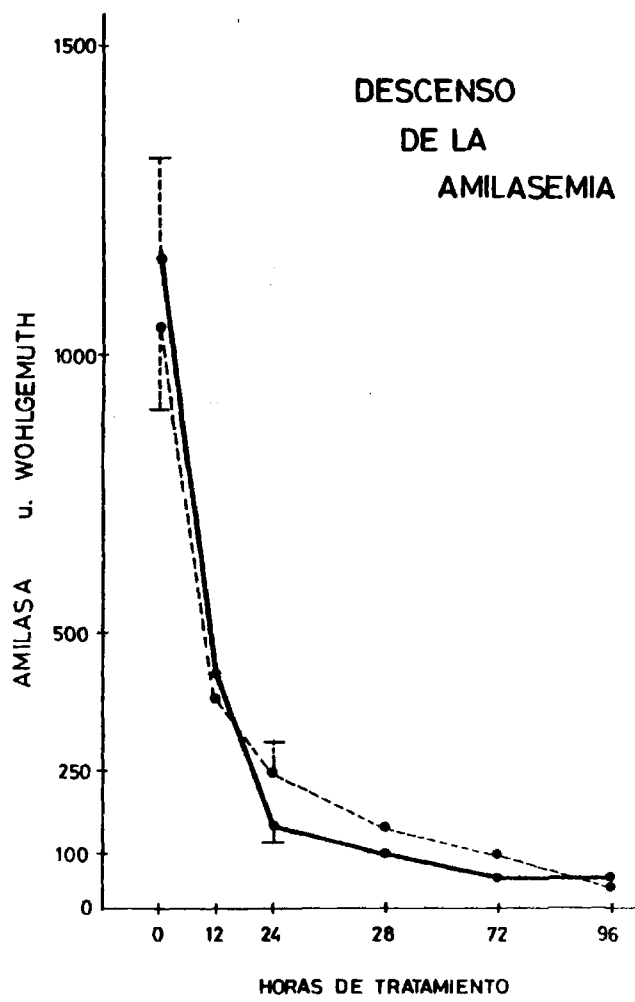


TABLA 20 AMILASURIA GRUPO A (glucagón)
(u. Wohlgemuth)

CLAVE	INGRESO	24 h	48 h	72 h	96 h
A-1	2048	256	-	64	128
A-2	2048	2048	2024	-	32
A-3	-	-	-	-	32
A-4	512	32	-	-	32
A-5	4096	2048	-	-	512
A-6	1024	96	-	-	128
A-7	2048	64	-	-	64
A-8	1024	-	-	-	-
A-9	8192	2048	-	-	256
A-10	8192	756	-	-	128
A-11	-	256	-	-	128
A-12	4096	-	512	-	-
A-13	-	2026	2000	1024	256
A-14	1500	-	-	-	16
A-15	2048	-	-	128	-
A-16	-	8	-	-	-
A-17	1024	-	64	-	64
A-18	1024	128	16	32	32
A-19	-	-	-	-	256
A-20	1024	-	-	-	256
A-21	1024	-	-	-	-
A-22	24540	-	-	264	128
A-23	1024	-	256	-	128
A-24	2048	1024	-	-	16
A-25	2048	-	256	-	32
A-26	2048	512	128	-	-
A-27	2048	-	-	-	-
A-28	1024	1024	-	-	32
A-29	512	-	-	-	32
A-30	2048	-	-	64	512
A-31	-	1024	-	-	16
n	25	16	8	6	24
\bar{x}	3130.6	835.6	657.0	262.7	134
SD	4889.9	805.7	849.9	382.1	142.9
SEM	999.9	208.2	321.9	171.3	29.8

TABLA 21

AMILASURIA

GRUPO B (oxifenonio)

(u.Wohlgemuth)

CLAVE	INGRESO	24 h	48 h	72 h	96 h
B-1	-	-	-	-	-
B-2	-	-	-	-	256
B-3	-	-	-	-	-
B-4	256	4096	-	-	-
B-5	-	-	-	-	-
B-6	4096	32	-	-	-
B-7	-	-	-	-	-
B-8	1024	128	-	-	-
B-9	8192	128	-	-	-
B-10	1024	-	16	-	-
B-11	1024	-	-	-	-
B-12	-	-	-	-	-
B-13	2048	-	-	-	-
B-14	-	-	-	256	-
B-15	2048	-	-	-	64
B-16	2400	-	-	-	512
B-17	-	512	-	-	32
B-18	-	-	-	-	-
B-19	2048	512	-	-	-
B-20	2048	-	32	-	32
B-21	2048	-	-	64	96
B-22	16384	-	-	-	-
B-23	512	-	-	256	-
B-24	1024	-	128	-	512
B-25	2048	-	-	-	32
B-26	32768	32	-	64	32
B-27	1024	-	32	32	32
B-28	2048	-	-	-	512
B-29	1024	256	-	-	-
B-30	2048	64	-	-	-
B-31	256	4096	512	-	-
n	22	10	5	5	11
\bar{x}	3972.4	985.6	144.0	134.4	192.0
SD	7318.9	1648.8	210.4	111.7	215.6
SEM	1590.0	549.3	105.2	55.8	68.2

GRAFICA 4

AMILASURIA ● ——— ●
AMILASEMIA ● ——— ●

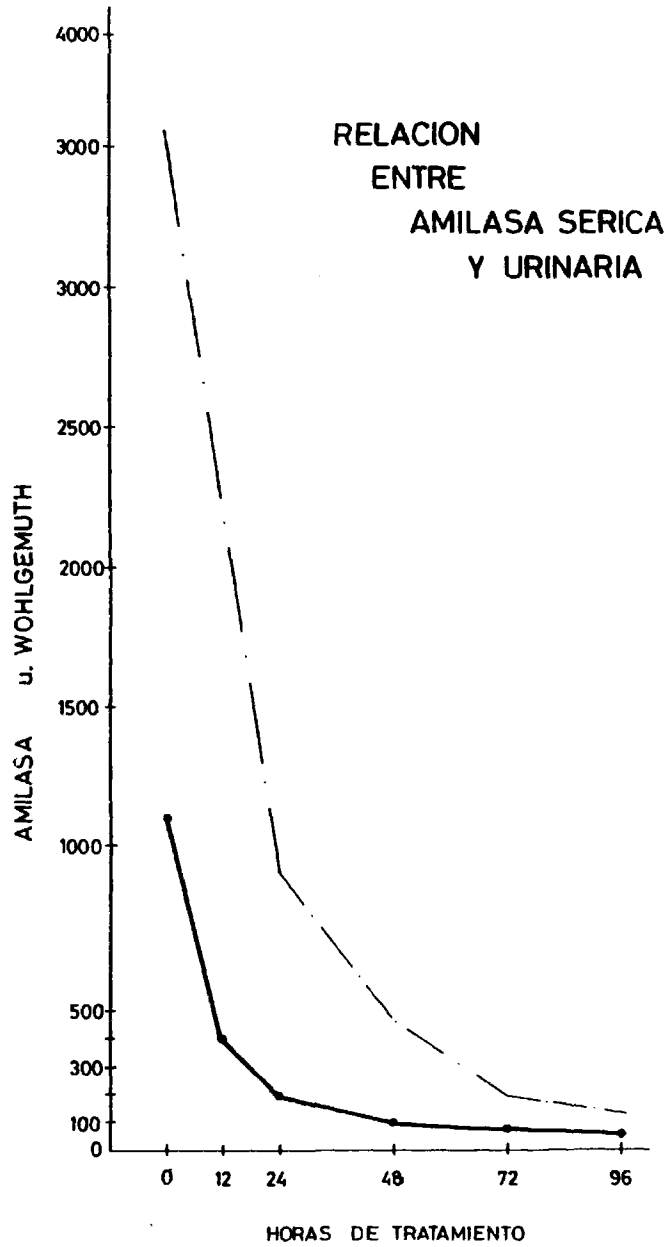


TABLA 22 CALCEMIA (mg / 100 ml) GRUPO A (glucagón)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA 24-96 h
A-1	8.2	-	8.2	8.2	8.9	8.6	8.5
A-2	8.6	-	8.1	7.7	8.1	7.8	7.9
A-3	-	-	-	9.3	-	9.6	9.45
A-4	-	8.0	9.2	8.0	8.8	7.8	8.4
A-5	9	-	9	8.6	-	8.7	8.8
A-6	-	-	9.4	8.8	8.2	8.8	8.8
A-7	-	-	8.8	8.0	7.5	8.2	8.1
A-8	-	8.0	8.1	-	7.8	8.2	8.0
A-9	7.0	8.0	-	8.7	-	8.4	8.1
A-10	9.4	-	-	-	6.2	9.0	7.6
A-11	8.2	-	8.7	8.2	-	8.0	8.3
A-12	-	7.4	-	8.1	7.2	8.1	7.7
A-13	-	6.2	8.1	8.5	7.5	7.7	7.6
A-14	7.6	-	10.6	-	-	-	10.6
A-15	-	7.6	9.1	9.5	8.6	-	8.7
A-16	-	8.4	7.8	-	8.5	-	8.2
A-17	-	6.8	-	6.6	-	8.7	7.4
A-18	8.0	-	-	8.9	8.5	-	8.7
A-19	11.2	8.4	-	7.0	7.8	7.6	7.7
A-20	-	7.8	8.8	10.1	9.4	-	9.0
A-21	8.2	-	8.2	8.9	-	10.4	9.2
A-22	9.4	-	8.5	8.6	-	9.2	8.8
A-23	8.8	7.0	6.8	9.4	8.0	8.7	8.0
A-24	9.0	7.4	8.1	9.6	9.2	8.5	8.5
A-25	9.2	7.6	8.2	8.7	8.6	9.7	8.6
A-26	8.6	-	8.0	7.2	-	-	7.6
A-27	8.4	-	-	-	-	-	-
A-28	8.2	8.4	8.7	9.0	9.0	8.9	8.8
A-29	-	7.0	8.0	-	8.8	-	7.9
A-30	-	7.2	7.5	8.1	-	8.1	7.7
A-31	8.0	8.6	8.8	-	9.2	7.4	8.5
n	18	17	23	24	20	23	30
\bar{x}	8.61	7.63	8.46	8.48	8.29	8.52	8.37
SD	0.88	0.69	0.75	0.84	0.79	0.73	1.21
SEM	0.21	0.17	0.15	0.17	0.14	0.15	0.33

TABLA 23 CALCEMIA (mg / 100 ml) GRUPO B (oxifenonio)

<u>CLAVE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>12 h</u>	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>	<u>96 h</u>	<u>MEDIA 24-96 h</u>
B-1	-	-	-	-	-	-	-
B-2	-	-	7.4	6.0	9.7	-	7.7
B-3	-	-	8.0	7.0	-	-	7.5
B-4	-	8.2	6.8	8.3	-	-	7.8
B-5	-	8.0	8.7	-	-	-	8.35
B-6	7.6	-	8.7	-	-	-	8.7
B-7	9.4	-	-	-	-	-	-
B-8	-	-	7.6	9.1	-	-	8.35
B-9	7.4	-	-	-	8.9	9.3	9.1
B-10	-	-	-	8.9	-	8.8	8.85
B-11	-	-	-	6.4	-	-	6.4
B-12	7.4	-	-	10.6	-	-	10.6
B-13	9.0	6.2	-	7.2	7.8	7.4	7.15
B-14	-	-	9.2	-	8.2	9.7	9.0
B-15	9.0	-	6.4	8.8	8.7	7.2	7.8
B-16	8.6	8.0	6.9	6.4	8.9	7.7	7.6
B-17	7.6	-	11.4	8.4	8.5	8.7	9.25
B-18	8.8	-	9.1	8.3	8.7	8.5	8.65
B-19	8.6	-	8.6	7.1	7.0	7.4	7.5
B-20	7.0	9.2	9.6	9.3	9.3	9.0	9.3
B-21	9.4	9.0	8.4	7.6	7.5	9.4	8.4
B-22	9.0	8.8	8.4	8.8	8.4	8.6	8.6
B-23	8.8	9.0	8.0	8.4	8.8	8.5	8.5
B-24	9.6	9.4	8.9	8.5	8.4	9.5	8.9
B-25	9.6	-	8.0	6.7	-	7.8	7.5
B-26	-	8.8	8.8	8.6	9.1	8.4	8.7
B-27	9.0	-	9.6	8.9	8.1	8.7	8.8
B-28	8.8	10.0	8.4	7.8	-	-	8.6
B-29	-	7.0	8.0	8.1	9.1	8.3	8.1
B-30	9.2	7.0	9.8	6.8	7.8	7.5	7.8
B-31	-	-	8.6	10.0	9.5	8.4	9.1
n	19	13	24	25	19	20	29
\bar{x}	8.62	8.35	8.47	8.08	8.54	8.44	8.36
SD	0.8	1.08	1.08	1.16	0.70	0.75	0.86
SEM	0.18	0.31	0.22	0.23	0.16	0.17	0.16

GRAFICA 5

EFFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA CALCEMIA

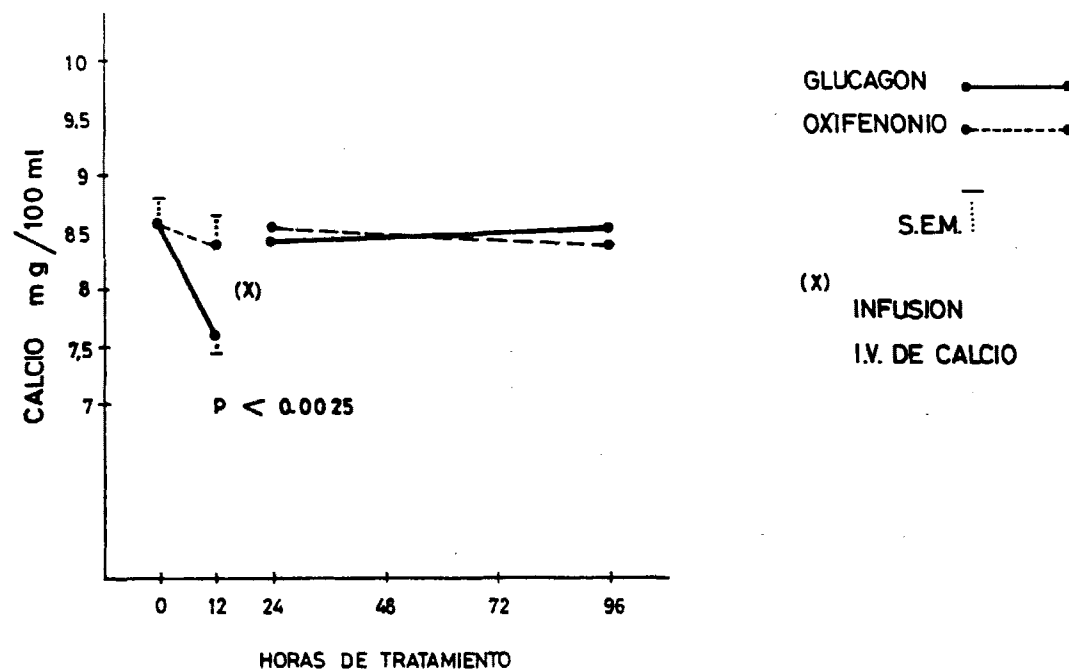


TABLA 24 SODIO SERICO (mEq / l) GRUPO A (glucagón)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA(12-96 h)
A-1	140	-	141	145	133	140	139.75
A-2	142	-	135	132	134	-	133.6
A-3	136	-	-	-	-	139	139
A-4	140	140	134	140	140	140	138.8
A-5	135	-	135	139	140	-	138
A-6	-	-	136	140	137	135	137
A-7	-	-	135	137	134	136	135.5
A-8	-	130	128	-	130	129	129.25
A-9	140	135	-	136	134	136	135.25
A-10	138	-	-	136	136	134	135.3
A-11	136.5	-	137	135	139	135	136.5
A-12	137	140	-	142	139	142	140.75
A-13	-	137	140	140	139	146	140.4
A-14	140	-	146	-	142	-	144
A-15	-	132	138	136	129	140	135
A-16	-	138	138	-	136	-	137.3
A-17	139	139	-	138	-	140	139
A-18	136	140	-	137	133	-	136.6
A-19	139	134	-	139	136	129	134.5
A-20	140	140	133	135	141	-	137.25
A-21	145	-	141	129	-	136	135.3
A-22	140	-	130	127	-	146	134.3
A-23	138	130	140	133	134	135	134.4
A-24	140	142	136	138	135	133	137
A-25	144	137	138	132	133	134	134.8
A-26	140	-	-	137	130	133	133.3
A-27	134	-	140	144	-	-	142
A-28	132	138	136	137	136	130	135.4
A-29	-	136	136	-	136	-	136
A-30	-	130	130	134	128	127	129.8
A-31	148	145	139	136	134	132	137.2
n	22	18	23	26	26	23	31
\bar{x}	139.07	136.83	136.61	136.69	135.31	135.96	136.52
SD	3.64	4.31	4.06	4.12	3.70	5.09	3.13
SEM	0.79	1.04	0.86	0.82	0.74	1.08	0.57

TABLA 25 SODIO SERICO (mEq / l) GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA(12-96 h)
B-1	-	-	-	-	-	-	-
B-2	-	-	140	136	137	141	138.5
B-3	-	-	-	140	-	-	140
B-4	-	141	136	-	-	-	138.5
B-5	-	-	131	-	-	-	131
B-6	134	-	137	-	-	-	137
B-7	-	-	-	-	-	138	138
B-8	-	-	136	-	-	-	136
B-9	136	128	-	135	134	135	133
B-10	-	133	-	138	136	136	135.75
B-11	-	136	-	132	-	142	136.6
B-12	142.5	-	136	-	130	-	133
B-13	134	130	-	142	139	141	138
B-14	-	-	140	-	140	137	139
B-15	144	-	140	138	135	140	138.25
B-16	141	138	133	134	140	143	137.6
B-17	138	-	133	132	130	124	130.5
B-18	135	-	-	121	124	133	126
B-19	142	-	138	137	137	134	136.5
B-20	141	135	142	-	136	143	139
B-21	141	136	142	137	138	138	138.2
B-22	140	143	140	139	139	136	139.4
B-23	-	130	130	140	132	136	133.6
B-24	132	136	128	134	140	136	134.8
B-25	136	-	137	132	136	132	138
B-26	-	136	138	140	144	132	136.25
B-27	144	-	141	140	132	132	136.6
B-28	141	136	140	135	136	136	132.4
B-29	-	136	132	128	134	132	134.25
B-30	136	136	120	-	134	133	130.75
B-31	-	-	136	138	135	138	136.75
n	17	15	23	21	23	24	30
\bar{x}	138.62	135.33	135.91	135.62	135.57	136.17	135.77
SD	3.76	3.94	5.23	4.83	4.23	4.39	3.26
SEM	0.94	1.05	1.11	1.08	0.90	0.91	0.60

TABLA 26 POTASIO SERICO GRUPO A (glucagón)
(mEq / L)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA(12-96 h)
A-1	4.1	-	3.9	3.8	3.8	4.0	3.8
A-2	3.3	-	3.0	4.0	4.1	-	3.7
A-3	3.2	-	-	-	-	4.0	4.0
A-4	4.3	4.1	3.1	3.5	4.1	3.5	3.66
A-5	2.9	-	4.1	3.9	4.6	-	4.2
A-6	-	-	3.1	3.1	3.0	3.2	3.1
A-7	-	-	3.4	3.8	3.8	4.0	3.75
A-8	-	2.6	3.8	-	4.0	4.6	3.75
A-9	2.9	2.3	-	4.2	4.4	4.1	3.75
A-10	3.0	-	-	3.2	3.2	4.4	3.6
A-11	3.5	-	3.5	3.2	3.2	3.6	3.37
A-12	3.4	4.1	-	3.4	3.5	3.6	3.65
A-13	-	3.6	2.6	3.0	3.2	4.3	3.34
A-14	4.0	-	4.2	-	2.8	-	3.5
A-15	-	3.2	3.5	3.8	4.0	4.3	3.76
A-16	-	3.9	3.7	-	3.3	-	3.63
A-17	3.8	3.5	-	3.4	-	3.4	3.43
A-18	3.8	4	-	4.4	5.1	-	4.5
A-19	3.6	3.2	-	3.5	3.7	3.1	3.37
A-20	-	4.3	3.9	4.0	4.2	-	4.1
A-21	4.1	-	4.0	3.9	-	3.5	3.8
A-22	3.3	-	3.6	3.1	-	4.2	3.63
A-23	2.7	3.3	3.1	2.8	4.2	4.1	3.5
A-24	3.9	3.6	3.6	3.3	3.7	3.9	3.6
A-25	4.0	3.7	3.3	3.5	4.0	4.0	3.74
A-26	3.5	-	3.6	3.2	4.5	-	3.76
A-27	3.0	-	2.8	4.4	-	-	3.6
A-28	2.8	3.5	3.1	3.6	3.7	3.4	3.46
A-29	-	3.8	3.9	-	3.8	-	3.83
A-30	-	3.4	3.6	3.7	3.8	4.3	3.76
A-31	3.4	3.3	3.3	3.1	4.3	3.7	3.54
n	22	18	24	26	26	22	31
\bar{x}	3.48	3.52	3.49	3.57	3.83	3.87	3.68
SD	0.47	0.51	0.42	0.43	0.54	0.41	0.27
SEM	0.10	0.12	0.08	0.08	0.10	0.08	0.05

TABLA 27 POTASIO SERICO GRUPO B (oxifenonio)
(mEq / L)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA(12-96 h)
B-1	-	-	-	-	-	-	-
B-2	-	-	3.4	3.5	2.8	3.4	3.27
B-3	-	-	-	3.0	-	-	3.0
B-4	-	3.4	3.1	-	-	-	3.25
B-5	-	-	3.7	-	-	-	3.7
B-6	3.2	-	3.6	-	-	-	3.6
B-7	-	-	-	-	-	-	3.3
B-8	-	-	3.9	-	-	-	3.9
B-9	3.4	3.2	-	4.2	4.3	4.6	4.07
B-10	-	4.5	-	3.6	3.8	4.1	4.0
B-11	-	3.4	-	3.0	-	3.2	3.2
B-12	3.0	-	3.0	-	3.1	-	3.05
B-13	4.4	3.4	-	5.7	5.6	4.3	4.75
B-14	-	-	3.8	-	3.4	4.1	3.76
B-15	3.7	-	3.5	2.8	3.2	3.3	3.2
B-16	3.3	3.6	4.4	4.2	4.2	4.0	4.08
B-17	4.1	-	3.8	4.2	4.0	4.3	4.07
B-18	3.9	-	-	3.7	3.2	3.8	3.56
B-19	3.6	-	3.2	3.8	3.7	3.8	3.62
B-20	3.7	3.2	3.9	-	4.3	4.5	3.97
B-21	2.6	3.8	4.8	3.8	3.7	3.5	3.92
B-22	3.6	4.3	3.8	3.4	3.6	3.6	3.74
B-23	4.1	3.4	2.9	4.2	3.6	3.5	3.52
B-24	3.5	3.5	3.0	3.8	3.8	4.4	3.7
B-25	-	3.4	3.1	3.5	4.3	3.8	3.62
B-26	3.7	-	3.1	3.5	3.0	3.4	3.25
B-27	4.4	3.4	3.8	3.6	3.6	3.4	3.56
B-28	-	3.9	3.4	3.3	3.8	4.1	3.7
B-29	3.9	-	4.9	3.9	4.1	3.3	4.05
B-30	3.2	4.3	2.5	-	3.1	3.6	3.37
B-31	-	-	3.3	3.6	3.8	3.6	3.57
n	18	15	23	21	23	24	30
\bar{x}	3.63	3.65	3.56	3.73	3.74	3.79	3.65
SD	0.47	0.42	0.59	0.60	0.60	0.43	0.38
SEM	0.11	0.11	0.12	0.13	0.12	0.08	0.07

TABLA 28 CLORO SANGUINEO (mEq / l) GRUPO A (glucagón)

<u>CLAVE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>12 h</u>	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>	<u>96 h</u>	<u>MEDIA(12-96 h)</u>
A-1	100	-	109	103	-	103	105
A-2	100	-	-	100	97	-	98.5
A-3	99	-	-	-	-	110	110
A-4	100	102	90	-	-	115	102.3
A-5	97	-	-	-	-	-	-
A-6	-	-	100	112	98	105	103.75
A-7	-	-	97	-	-	100	98.5
A-8	-	80	90	-	93	93	89
A-9	100	97	-	96	94	100	96.75
A-10	96	-	-	96	94	-	95
A-11	96	-	100	96	97	96	97.25
A-12	100	100	-	-	100	-	100
A-13	-	98	-	100	-	109	102.3
A-14	100	-	106	-	103	-	104.5
A-15	-	88	94	97	94	94	93.4
A-16	-	100	100	-	97	-	99
A-17	97	100	-	-	-	103	101.5
A-18	98	100	-	103	100	-	101
A-19	98	93	-	97	100	90	95
A-20	-	102	93	97	103	-	98.75
A-21	103	-	100	90	-	96	95.3
A-22	100	-	90	87	-	103	93.3
A-23	96	90	100	96	93	97	95.2
A-24	100	98	91	96	97	95	95.8
A-25	103	99	99	93	93	96	96
A-26	96	-	-	93	97	83	91
A-27	90	-	100	100	-	-	100
A-28	93	90	97	97	97	92	94.6
A-29	-	97	97	-	97	-	97
A-30	-	83	92	95	90	91	90.2
A-31	106	101	100	96	96	89	96.4
n	22	18	20	21	21	21	30
\bar{x}	98.5	95.4	97.2	97.1	96.7	98.1	97.9
SD	3.4	6.4	5.2	5.1	3.3	7.8	4.7
SEM	0.7	1.6	1.2	1.1	0.7	1.7	0.9

TABLA 29 CLORO SANGUINEO (mEq / l) GRUPO B (oxifenonio)

<u>CLAVE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>12 h</u>	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>	<u>96 h</u>	<u>MEDIA(12-96 h)</u>
B-1	-	-	-	-	-	-	-
B-2	-	-	-	98	-	-	98
B-3	-	-	-	100	-	-	100
B-4	-	101	97	-	-	-	99
B-5	-	-	-	-	-	-	-
B-6	94	-	94	-	-	-	94
B-7	-	-	-	-	-	100	100
B-8	-	-	-	-	-	-	-
B-9	98	90	-	-	91	97	92.6
B-10	-	90	-	-	108	103	100.3
B-11	-	97	-	84	-	-	90.5
B-12	96	-	97	-	90	-	93.5
B-13	95	89	-	-	-	-	89
B-14	-	-	100	-	100	100	100
B-15	100	-	100	100	96	98	98.5
B-16	99	97	93	93	100	103	97.2
B-17	96	-	100	93	90	84	91.75
B-18	96	-	-	87	84	93	88
B-19	100	-	96	97	97	96	96.5
B-20	100	97	101	-	97	103	99.5
B-21	100	94	100	95	100	100	97.8
B-22	100	99	100	100	100	97	99.2
B-23	-	91	87	100	94	97	93.8
B-24	90	94	88	93	103	97	95
B-25	98	-	94	93	97	93	98.6
B-26	-	97	100	100	103	93	96.5
B-27	95	-	100	100	93	93	97
B-28	100	93	100	97	98	97	93.6
B-29	-	93	93	91	97	94	94.25
B-30	96	93	90	-	95	96	93.5
B-31	-	-	95	90	97	100	95.5
n	17	15	20	18	21	21	28
\bar{x}	97.2	94.3	96.2	95.1	96.7	96.9	95.8
SD	2.8	3.6	4.4	4.9	5.3	4.4	3.5
SEM	0.2	0.9	1.0	1.2	1.2	1.0	0.7

TABLA 30 BICARBONATO PLASMÁTICO (mEq / l) GRUPO A (glucagón)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	ME DIA(12-96 h)
A-1	24.3	-	23.4	23.4	16.2	25.2	22.05
A-2	30	-	18.9	23.4	27.9	21.6	22.95
A-3	-	-	-	-	-	24.3	24.3
A-4	-	27	19.8	28.8	26.1	24.3	25.2
A-5	22.5	-	20.7	25.2	18.9	-	21.6
A-6	-	-	22.5	21.6	19.8	19.8	20.92
A-7	-	-	14.4	31.5	19.8	20.7	21.6
A-8	-	20.7	18	-	23.4	20.7	20.7
A-9	17.1	21.6	-	21.6	26.1	22.5	22.95
A-10	19	-	-	19.8	19.1	25.2	21.36
A-11	16.2	-	21.6	-	-	26.1	23.85
A-12	22.5	27	-	26.1	26.1	27	26.55
A-13	-	28.8	26.1	30	27.9	26.1	27.78
A-14	-	-	-	-	-	-	-
A-15	-	16.2	18.9	26.1	27	20.7	21.75
A-16	-	-	27	-	18.9	-	22.95
A-17	25.7	21.6	-	17.1	-	34	24.23
A-18	26.3	25.4	-	22.4	21.6	-	23.13
A-19	19.1	19.8	-	-	18	28.8	22.2
A-20	-	30	21.6	24.3	24.3	-	25.3
A-21	-	-	-	-	-	-	-
A-22	26.3	-	21.6	25.2	-	-	23.4
A-23	-	27	31.5	27.9	26.1	22.5	27
A-24	-	-	27.9	27.9	27	27.9	27.6
A-25	23.4	23.4	19.8	27	23.4	23.4	23.4
A-26	24.3	-	12.6	18	21.6	-	17.4
A-27	25.4	-	19.8	-	-	-	19.8
A-28	21.6	22.5	-	18	21.6	23.4	21.37
A-29	-	25.4	25.4	-	25.4	-	25.4
A-30	-	21.6	23.4	19.1	22.5	18	20.92
A-31	-	28.8	21.6	30	30.6	27	27.6
n	15	16	21	22	23	21	29
\bar{x}	22.9	24.2	21.7	24.3	23.3	24.2	23.28
SD	3.8	3.8	4.4	4.2	3.8	3.6	2.5
SEM	1.0	1.0	1.0	0.9	0.8	0.8	0.5

TABLA 31 BICARBONATO PLASMÁTICO (mEq / l) GRUPO B (oxifenonío)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA(12-96 h)
B-1	-	-	-	-	-	-	-
B-2	-	-	-	23.4	23.4	27.9	24.9
B-3	-	-	-	-	-	-	-
B-4	-	30	31.5	-	-	-	30.75
B-5	-	27.9	23.4	-	-	-	25.65
B-6	27	-	26.1	-	-	-	26.1
B-7	-	-	-	-	-	-	-
B-8	-	-	-	-	-	-	-
B-9	23.4	18	-	23.4	17.1	-	19.5
B-10	-	19.8	-	24.3	18.9	23.4	21.6
B-11	-	-	-	34.2	-	26.1	30.15
B-12	-	-	28.8	-	-	-	28.8
B-13	33	27	-	-	-	-	27
B-14	-	-	21.6	-	30	24.3	25.3
B-15	34	-	-	-	-	-	-
B-16	26.3	16.2	18.2	21.6	20.7	18.0	18.94
B-17	26.3	-	28.8	28.8	26.1	22.5	26.55
B-18	22.5	-	-	30.6	20.7	19.8	23.7
B-19	19.8	-	22.5	12.6	26.1	19.8	20.25
B-20	40	26.3	23.4	-	25.2	-	24.96
B-21	27	34.2	19.1	20.7	23.4	30	25.48
B-22	22.5	16.2	23.4	31.5	18	30.6	23.94
B-23	-	16.2	19.8	26.3	27	27	29.07
B-24	20.7	27	30	30.6	24.3	33.3	29.02
B-25	19.1	-	19.1	22.5	-	24.3	25.02
B-26	-	27.9	-	19.8	25.4	27	25.2
B-27	-	-	20.7	30.6	-	24.3	25.65
B-28	-	27.9	27	23.4	-	24.3	19.66
B-29	-	22.5	21.6	17.1	19.1	18	21.96
B-30	27	20.7	20.7	-	30	21.6	23.25
B-31	-	-	24.3	27	19.8	26.1	24.3
n	14	15	19	18	17	19	26
\bar{x}	26.3	23.8	23.7	24.9	23.2	24.6	24.8
SD	5.9	5.7	3.9	5.6	4.0	4.2	3.2
SEM	1.6	1.5	0.9	1.3	1.0	1.0	0.6

TABLA 32 GLUCEMIA (mg / 100 ml) GRUPO A (glucagón)

<u>CLAVE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>12 h</u>	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>	<u>96 h</u>	<u>MEDIA(12-96 h)</u>
A-1	196	-	91	118	69	-	92.6
A-2	134	-	-	-	100	-	100
A-3	196	-	-	-	140	146	143
A-4	138	-	110	60	115	111	99
A-5	180	-	97	70	115	75	89.2
A-6	216	-	216	92	224	173	176.2
A-7	75	-	92	56	63	71	70.5
A-8	-	-	-	-	-	82	82
A-9	208	100	-	60	71	-	77
A-10	150	-	-	115	120	137	124
A-11	110	-	82	91	155	83	102.7
A-12	130	83	-	112	141	104	110
A-13	150	146	100	115	137	207	141
A-14	105	-	120	-	100	-	110
A-15	105	-	80	143	104	88	103.7
A-16	-	-	89	-	86	-	87.5
A-17	172	116	-	86	-	73	91.6
A-18	163	80	104	115	-	-	99.6
A-19	115	166	-	117	128	109	130
A-20	118	-	-	79	-	-	79
A-21	89	-	-	98	-	208	153
A-22	120	-	82	90	-	-	86
A-23	100	-	86	100	114	85	96.2
A-24	142	95	120	100	138	103	111.2
A-25	169	-	150	100	133	114	124.2
A-26	200	-	272	267	191	-	243.3
A-27	200	-	163	176	-	-	169.5
A-28	155	146	92	161	105	209	142.6
A-29	-	80	146	114	82	-	105.5
A-30	-	138	144	-	98	157	134.2
<u>A-31</u>	<u>208</u>	<u>169</u>	<u>191</u>	<u>208</u>	<u>190</u>	<u>296</u>	<u>210.8</u>
n	27	11	20	25	25	20	31
\bar{x}	149.7	119.9	126.1	113.28	121.36	131.55	118.87
SD	40.54	34.36	21.0	47.80	38.92	60.33	39.56
SEM	7.96	10.87	4.82	9.77	7.78	13.86	7.23

TABLA 33 GLUCEMIA (mg / 100 ml) GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	INGRESO	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	MEDIA(12-96 h)
B-1	-	-	69	-	-	-	69
B-2	-	-	89	110	119	-	106
B-3	-	-	130	60	-	-	95
B-4	86	74	86	59	-	-	73
B-5	-	80	78	-	-	-	78
B-6	142	120	79	-	-	-	99.5
B-7	90	-	-	-	-	-	-
B-8	176	-	-	-	-	-	-
B-9	200	196	246	-	-	-	221
B-10	208	158	-	-	-	-	158
B-11	120	120	-	39	-	-	79.5
B-12	60	-	-	-	-	-	-
B-13	163	256	-	295	291	212	263.5
B-14	92	-	110	-	115	90	105
B-15	132	142	-	-	-	-	142
B-16	240	256	320	340	242	296	290.8
B-17	-	112	102	103	115	101	107.7
B-18	110	-	87	-	81	81	83
B-19	172	-	189	125	96	85	123.7
B-20	95	85	186	121	116	98	121.2
B-21	83	138	57	180	70	89	106.8
B-22	-	63	86	178	57	77	92.2
B-23	89	100	105	176	79	83	108.6
B-24	146	95	75	93	105	70	87.6
B-25	183	64	130	270	326	257	209.4
B-26	-	146	125	130	133	125	131.8
B-27	95	-	74	70	56	82	70.5
B-28	-	100	86	103	93	95	95.4
B-29	-	200	163	96	76	68	120.6
B-30	176	272	115	-	150	143	170
B-31	-	-	-	138	103	86	109
n	22	19	23	19	19	18	28
\bar{x}	136.73	140.26	121.61	141.37	127.53	118.78	125.65
SD	48.55	66.73	62.92	82.25	76.06	66.79	57.14
SEM	10.60	15.34	13.41	19.39	17.93	16.21	11.00

TABLA 34 VOLUMEN MEDIO DE ASPIRACION GASTRICA (ml / h)

GRUPO A (glucagon)		GRUPO B (oxifenonio)	
<u>CLAVE</u>	<u>ASPIRACION</u>	<u>CLAVE</u>	<u>ASPIRACION</u>
A-1	14.06	B-1	-
A-2	20.62	B-2	-
A-3	3.85	B-3	-
A-4	-	B-4	8.33
A-5	50.00	B-5	-
A-6	-	B-6	9.56
A-7	-	B-7	-
A-8	5.20	B-8	-
A-9	7.40	B-9	23.92
A-10	-	B-10	-
A-11	47.91	B-11	8.33
A-12	59.75	B-12	-
A-13	13.62	B-13	10.00
A-14	-	B-14	-
A-15	30.83	B-15	16.14
A-16	8.20	B-16	35.41
A-17	20.83	B-17	13.33
A-18	-	B-18	11.66
A-19	19.04	B-19	6.71
A-20	15.55	B-20	14.58
A-21	-	B-21	8.04
A-22	-	B-22	12.22
A-23	19.81	B-23	18.76
A-24	11.88	B-24	8.33
A-25	28.57	B-25	22.35
A-26	-	B-26	23.14
A-27	16.66	B-27	12.00
A-28	41.17	B-28	9.25
A-29	10.25	B-29	2.77
A-30	42.00	B-30	8.95
A-31	13.13	B-31	-
n	22	n	21
\bar{x}	22.74	\bar{x}	13.51
SD	15.90	SD	7.55
SEM	3.47	SEM	1.68

C- CONTROLES ELECTROCARDIOGRAFICOS Y RADIOLOGICOS.

en las tablas 35 y 36 hemos recogido el resultado de los electrocardiogramas realizados a cada enfermo al ingresar y después del tratamiento. Hemos prestado especial atención a las alteraciones de la repolarización ventricular, que han sido reseñadas como "isquemia" o "lesión" en el sentido exclusivamente descriptivo con que suelen emplearse desde el punto de vista electrocardiográfico, sin prejuzgar su base fisiopatológica. Así, con el término "isquemia" nos referimos a inversiones de la onda T y con el de "lesión" aludimos a los desplazamientos del segmento ST, según los patrones característicos de lesión subendocárdica o subepicárdica. Las figuras 1, 2 y 3 muestran ejemplos ilustrativos de estas alteraciones. La tabla 37 contiene un resumen de la incidencia de cada una de estas alteraciones en el conjunto de los enfermos estudiados.

En las tablas 39 y 40 hemos reseñado los resultados de las radiografías de tórax practicadas en el momento de ingresar y al final del tratamiento. Por razones de espacio hemos empleado algunos abreviaturas que indican la presencia de atelectasias laminares, derrame pleural o condensación de un lóbulo pulmonar. Estos calificativos, especialmente los de condensación y atelectasia laminar, han sido empleados con sentido descriptivo, tal como es habitual en radiología. Las figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9 muestran ejemplos típicos de cada una de las alteraciones señaladas. La tabla 42 contiene un resumen de la incidencia de estas alteraciones en

ambas series y en el conjunto total de enfermos estudiados.

Los resultados de las radiografías simples de abdomen realizadas a lo largo del tratamiento se presentan agrupados en la tabla 41 donde hemos señalado la existencia de alteraciones del patrón gaseoso normal del abdomen. Se ha buscado especialmente la aparición de "asa centinela" y del "cólon cortado". Con el primer término nos referimos a la presencia de un asa intestinal aislada y repleta de gas, con o sin nivel hidroaéreo, generalmente localizada en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o en epigástrico. Bajo la denominación "cólon cortado" aludimos a la distensión gaseosa del trasverso o del ángulo esplénico con colapso del cólon descendente. En la tabla 42 está resumida la incidencia de estas anomalías en el conjunto total de los enfermos estudiados y en cada una de las series. Las figuras 10, 11 y 12 ilustran estas definiciones.

El resultado de la exploración radiológica de las vías biliares se muestra en la tabla 43. En la mayor parte de los pacientes se practicó la colecistografía por vía oral, dando una segunda dosis de contraste cuando no se consiguió el relleno de la vesícula con la primera. Los casos en que, a pesar de la doble dosis de contraste, no fué posible visualizar la vesícula, figuran como "vesícula excluida". Por el contrario, aquellos en que había imágenes radiopacas o defectos de replección típicos en el interior de la vesícula, se incluyen como litiasis biliar.

El resultado de la exploración radiológica del estómago y duodeno me-

diante papilla de bario, figura en la tabla 44. Los casos con deformidad del bulbo duodenal sospechosa de ulcus, pero sin evidencia de nicho, los hemos señalado como "bulbo deformado", incluyendo como ulcus sólo aquellos pacientes en que era evidente el nicho ulceroso. Con el término "masa pancreática" indicamos la existencia de signos de compresión extrínseca y desplazamiento del estómago o duodeno por aumento de tamaño del páncreas en conjunto o de alguna de sus porciones. Las figuras 13 a 18 son ejemplos demostrativos de estas alteraciones.

TABLA 35 ALTERACIONES DEL ECG GRUPO A (glucaeón)

CLAVE	INGRESO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
A-1	Extrasist.suprav.	Normal
A-2	Normal	-
A-3	Isquemia post.diafragmat.	Isquemia post.diafragmat.
A-4	Normal	Isquemia difusa
A-5	Extrasist.suprav.; Isquemia post.diafragmat..	Isquemia post.diafragmat.
A-6	Isquemia difusa	Isquemia difusa
A-7	Normal	Normal
A-8	Normal	-
A-9	Isquemia difusa	Isquemia difusa
A-10	Normal	Normal
A-11	Normal	Isquemia difusa
A-12	Lesión subendocardica	Lesión subendocardica
A-13	Taquic.sin.	Lesión subendocardica
A-14	Normal	Extrasist.suprav.; Isquemia anteroseptal
A-15	Isquemia posterodiafragmat.	Normal
A-16	-	Extrasist.ventric.
A-17	Isquemia anterolateral	Taquic.sin.
A-18	Normal	-
A-19	Isquemia posterodiafragmat.	Normal
A-20	Normal	Normal
A-21	Normal	Normal
A-22	Lesión subepicardica	Lesión subepicardica
A-23	Normal	Lesión subepicardica
A-24	Hipopotasemia	Normal
A-25	Normal	Normal
A-26	Taquic.sin.	-
A-27	Taquic.sin.;Hipopotasemia	Isquemia difusa
A-28	Isquemia difusa	Normal
A-29	Normal	Isquemia posterodiafragmat.
A-30	Lesión subepicardica	Normal
A-31	Normal	Normal

TABLA 36 ALTERACIONES DEL ECG GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	INGRESO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
B-1	Taquic.sin.;Lesión suben- docardica	-
B-2	-	Normal
B-3	-	-
B-4	-	Normal
B-5	Isquemia difusa	Isquemia difusa
B-6	Necrosis antigua postero- diafragmat.	Necrosis antigua posterodiafrag - mat.
B-7	Normal	-
B-8	Isquemia difusa	-
B-9	Taquic.sin.;Isquemia difusa	Hipopotasemia
B-10	Fibril.auric.	Fibril.auric.;isquemia postero - diafragmat.
B-11	Normal	Bloq.rama dcha.
B-12	Hipopotasemia;Hipocalcemia	-
B-13	Normal	-
B-14	Normal	Normal
B-15	Taquic.sin.;Extrasist.ven- tric.;Hemibloqueo anterior	-
B-16	-	Taquic.sin.;Isquemia difusa
B-17	Normal	Normal
B-18	Isquemia posterodiafragmat. Bloq.rama dcha.	Bloq.rama dcha.
B-19	Lesión subepicardica	-
B-20	Normal	Normal
B-21	Isquemia posterodiafragmat.	Normal
B-22	-	-
B-23	Normal	Normal
B-24	Normal	Normal
B-25	Extrasist.suprav.;Isquemia difusa	Taquic.sin.;Extrasist.suprav. Isquemia difusa
B-26	Lesión subepicardica	Normal
B-27	Normal	Normal
B-28	Normal	Isquemia posterodiafragmat.
B-29	Isquemia difusa	Normal
B-30	Isquemia difusa	Isquemia difusa
B-31	Normal	-

TABLA 37 ALTERACIONES REPOLARIZACION VENTRICULAR

	<u>Nº casos</u>	<u>%</u>
ALTERACIONES REPOLARIZACION	32	51 %
ALTERACIONES RITMO Y CONDUCCION	16	26 %
ALGUNA ALTERACION	40	65 %

TIPO DE ALTERACION:

Inversión onda T	24	39 %
Desplazamiento segmento ST	8	13 %

MOENTO DE APARICION:

Grupo 1º (al ingresar)	22	35 %
Grupo 2º (final 1ª semana)	10	16 %
Grupo 3º (sin alteración)	30	48 %

RELACION CON LA ETIOLOGIA DE LA PANCREATITIS:

	<u>Grupo 1º</u>	<u>Grupo 2º</u>	<u>Grupo 3º</u>	<u>TOTAL</u>
Litiasis biliar	13	3	14	30
Alcoholismo	2	3	5	10
Ulcus peptico	2	-	1	3
Idiopatica	4	4	8	16
Otras causas	1	-	2	3

Diferencia: $\chi^2 = 7.238$, $v = 8$, $p > 0.50$

TABLA 38 ALTERACIONES REPOLARIZACION VENTRICULAR

RELACION CON EDAD Y SEXO:

	<u>Grupo 1º</u>	<u>Grupo 2º</u>	<u>Grupo 3º</u>
EDAD (años)			
$\bar{x} \pm SEM$	49.2 \pm 2.7	53.4 \pm 2.6	51.2 \pm 5.4
Diferencia:	p > 0.20		p > 0.60
SEXO			
hombres/mujeres	7/ 15	7/ 23	4/ 6
Diferencia	$\chi^2 = 1.058$, v = 2 , p > 0.50		

RELACION CON POTASIO, CALCIO Y PRESION ARTERIAL:

	<u>POTASIO</u> (mEq/l)	<u>CALCIO</u> (mg/100)	<u>PRESION SIST.</u> (mm Hg)
Al ingresar:			
($\bar{x} \pm SEM$)			
Grupo 1º	3.47 \pm 0.08	8.32 \pm 0.18	126.5 \pm 3.84
Grupo 3º	3.57 \pm 0.06	8.40 \pm 0.11	127.6 \pm 3.22
Diferencia:	p 0.70	p 0.60	p 0.80
Final tratamiento:			
($\bar{x} \pm SEM$)			
Grupo 2º	3.67 \pm 0.14	8.25 \pm 0.17	128.1 \pm 12.56
Grupo 3º	3.76 \pm 0.09	8.45 \pm 0.16	121.7 \pm 3.67
Diferencia:	p > 0.60	p > 0.10	p > 0.50

TABLA 39 ALTERACIONES RADIOLOGICAS DEL TORAX

CLAVE	GRUPO A (glucagón)	
	INGRESO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
A-1	Normal	Normal
A-2	Normal	Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.
A-3	Atelectasia lam.base dcha. Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.
A-4	Derrame pl.izdo.;Edema intersticial	Derrame pl.bilat.
A-5	Atelectasia lam.base izda.	Condensación lob.inf.izdo
A-6	Normal	Normal
A-7	Normal	Normal
A-8	Normal	Normal
A-9	Normal	Derrame pl.izdo.
A-10	Normal	Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.
A-11	Normal	Normal
A-12	Normal	Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.
A-13	Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.;Atelectasia lob.inf.izdo.
A-14	Elevación diafrag.bilat.	Elevación diafrag.bilat.
A-15	Normal	Normal
A-16	Edema intersticial	Atelectasia lam.base izda.
A-17	Atelectasia lam.base dcha. Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.
A-18	Normal	Normal
A-19	Normal	Atelectasia lam.base dcha. Derrame pl.izdo.
A-20	Normal	Normal
A-21	Normal	Normal
A-22	Normal	Normal
A-23	Elevación diafrag.izdo.	Elevación diafrag.izdo.
A-24	Normal	Normal
A-25	Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.
A-26	Derrame pl.izdo.;Atelectasia lam.bilat.	-
A-27	Normal	-
A-28	Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.
A-29	Normal	Normal
A-30	Atelectasia lam.base dcha.	Atelectasia lam.bilat.
A-31	Normal	Derrame pl.izdo.

TABLA 40 ALTERACIONES RADIOLOGICAS DEL TORAX
GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	INGRESO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
B-1	Normal	Normal
B-2	-	Derrame pl.bilat.
B-3	Normal	-
B-4	Derrame pl.izdo.	-
B-5	Normal	Normal
B-6	Derrame pl.izdo.	-
B-7	Normal	Normal
B-8	Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.
B-9	Normal	Normal
B-10	Derrame pl.izdo.;Edema intersticial	Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.
B-11	Normal	Normal
B-12	Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.	Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.
B-13	Atelectasia lam.base dcha. Derrame pl.izdo.	Atelectasia lam.base dcha.;Derrame pl.izdo.;Condensación lob.inf.izdo.
B-14	Normal	Normal
B-15	-	Normal
B-16	Normal	Atelectasia lam.bilat.;derrame pl. bilat.
B-17	Normal	Normal
B-18	Normal	Atelectasia lam.base dcha.;Derrame pl.bilat.
B-19	Normal	Atelectasia lam.bilat.;Derrame pl.izdo.
B-20	Normal	Normal
B-21	Atelectasia lam.bilat. Derrame pl.izdo.	Derrame pl.izdo.
B-22	Normal	Normal
B-23	Normal	Normal
B-24	Normal	Normal
B-25	Normal	Derrame pl.izdo.
B-26	Normal	Normal
B-27	Normal	Derrame pl.izdo.
B-28	Normal	Normal
B-29	Elevación diafrag.izdo.	Elevación diafrag.izdo.
B-30	Normal	Normal
B-31	Normal	Derrame pl.izdo.

TABLA 41 RADIOGRAFIA SIMPLE DE ABDOMEN

GRUPO A (glucaçón)	GRUPO B (oxifenonio)
<u>CLAVE</u>	<u>CLAVE</u>
A-1 Gas en delgado y colon	B-1 Dilatación gástrica
A-2 Niveles hidraer., colon cort.	Asa centinela, colon cortado
A-3 Gas en delgado y colon	B-2 Gas en delgado y colon
A-4 Asa centinela, colon cortado	B-3 Asa centinela, colon cortado
A-5 Hidatidosis hepat. calcf.	B-4 Asa centinela
A-6 Colon cortado	B-5 Normal
A-7 Asa centinela, colon cortado	B-6 Gas en delgado y colon
A-8 Colon cortado	B-7 Gas en delgado y colon
A-9 Gas en delgado y colon	B-8 Gas en delgado
A-10 Asa centinela con nivel	B-9 Gas en delgado y colon
A-11 Asa centinela, colon cortado	B-10 Dilatación gástrica
A-12 Asa centinela con nivel	Asa centinela, colon cortado
Colon cortado, litiasis ren.	B-11 Gas en colon
A-13 Normal	B-12 Ascitis, asa centinela
A-14 Gas en delgado, colon cort.	B-13 Normal
A-15 Gas en delgado y colon	B-14 Asa centinela, litiasis bil.
A-16 Gas en delgado y colon	B-15 Normal
A-17 Asa centinela, colon cortado	B-16 Asa centinela, colon cortado
A-18 Gas en colon	B-17 Normal
A-19 Niveles hidroaer., colon cort.	B-18 Asa centinela, colon cortado
A-20 Gas en colon	B-19 Niveles hidroaer., colon cortado
A-21 Gas en colon	B-20 Asa centinela, colon cortado
A-22 Asa centinela, colon cortado	B-21 Niveles hidroaer., colon cort.
A-23 Colon cortado	B-22 Litiasis biliar
A-24 Dilatación gástrica	B-23 Colon cortado
Gas en colon	B-24 Normal
A-25 Niveles hidroaer., colon cort.	B-25 Niveles hidroaereos
A-26 Gas en colon	B-26 Normal
A-27 Asa centinela	B-28 Asa centinela, colon cortado
A-28 Niveles hidroaereos	B-29 Niveles hidroaereos
A-29 Colon cortado	B-30 Gas en delgado y colon
A-30 Niveles hidroaereos	B-31 Asa centinela, colon cortado
A-31 Gas en delgado y colon	

TABLA 42 AFECTACION PLEUROPULMONAR

<u>TIPO DE LESION:</u>	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	<u>%</u>
Derrame pleural	13	14	27	44 %
Atelectasia	8	5	13	21 %
Condensación	4	3	7	11 %
Edema intersticial	2	1	3	5 %
Elevación diafragmatica	2	1	3	5 %
Alguna alteración al ingresar	13	11	24	39 %
Alguna alteración (todo el proceso)	18	15	33	53 %
Solo derrame,atelect. ó condens.	16	14	30	48 %

<u>LOCALIZACION DE LA LESION:</u>	<u>Derecha</u>	<u>Izqda.</u>	<u>Bilat.</u>	<u>TOTAL</u>
Derrame	-	24	3	27
Atelectasia laminar	6	4	3	13
Condensación	-	7	-	7
Elevación diafragmatica	-	2	1	3
Edema intersticial	-	-	3	3
Total	6	37	10	53
%	11 %	70 %	19 %	

RADIOGRAFIA SIMPLE DE ABDOMEN

<u>TIPO DE ALTERACION:</u>	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	<u>%</u>
Colon cortado	14	11	25	40 %
Asa centinela	8	11	19	31 %
Niveles hidroaereos	7	5	12	19 %
Gas intestinal sin patron tipico	12	7	19	31 %
Asa centinela + Colon cortado	7	8	15	24 %
Normal	1	6	7	11 %

TABLA 43

COLECISTOGRAFIA ORAL

GRUPO A (glucagón)		GRUPO B (oxifenonio)	
<u>CLAVE</u>		<u>CLAVE</u>	
A-1	Normal	B-1	Vesícula excluida
A-2	-	B-2	Normal
A-3	Litiasis biliar	B-3	Litiasis biliar
A-4	Litiasis biliar	B-4	Vesícula excluida
A-5	Normal	B-5	Normal
A-6	Vesícula excluida	B-6	Vesícula excluida
A-7	Normal	B-7	Normal
A-8	Normal	B-8	Normal
A-9	Vesícula excluida	B-9	Normal
A-10	Normal	B-10	-
A-11	Litiasis biliar	B-11	Vesícula excluida
A-12	Vesícula excluida	B-12	-
A-13	Litiasis biliar	B-13	Vesícula excluida
A-14	Normal	B-14	Litiasis biliar
A-15	Vesícula excluida	B-15	Vesícula excluida
A-16	Litiasis biliar	B-16	-
A-17	Litiasis biliar	B-17	Normal
A-18	Normal	B-18	Vesícula excluida
A-19	Vesícula excluida	B-19	Litiasis biliar
A-20	Normal	B-20	Vesícula excluida
A-21	Litiasis biliar	B-21	Vesícula excluida
A-22	Normal	B-22	Litiasis biliar
A-23	Normal	B-23	Normal
A-24	Litiasis biliar	B-24	Normal
A-25	Litiasis biliar	B-25	-
A-26	-	B-26	Normal
A-27	-	B-27	Litiasis biliar
A-28	Vesícula excluida	B-28	Normal
A-29	Normal	B-29	Vesícula excluida
A-30	Normal	B-30	Litiasis biliar
A-31	Vesícula excluida	B-31	-

TABLA 44 EXPLORACION RADIOLOGICA GASTRODUODENAL

GRUPO A (glucagón)		GRUPO B (oxifenonio)	
<u>CLAVE</u>		<u>CLAVE</u>	
A-1	Estómago resecaado	B-1	Masa pancreática
A-2	Masa pancreática	B-2	Normal
A-3	-	B-3	-
A-4	Normal	B-4	-
A-5	Bulbo deformado	B-5	Normal
A-6	Normal	B-6	Hernia del hiato
A-7	Normal	B-7	Ulcus duodenal
A-8	Normal	B-8	Normal
A-9	Hernia del hiato	B-9	Ulcus duodenal
A-10	Estómago resecaado	B-10	Masa pancreática
A-11	Normal	B-11	Edema pliegues duodenales
A-12	Ulcus gástrico	B-12	Estómago resecaado; edema plieg. yeyuno
A-13	Normal	B-13	Masa pancreática
A-14	Normal	A-14	Normal
A-15	Normal	B-15	-
A-16	Normal	B-16	-
A-17	Masa pancreática	B-17	Normal
A-18	-	B-18	Masa pancreática
A-19	Masa pancreática	B-19	Normal
A-20	Edema pliegues duodenales	B-20	Normal
A-21	Normal	B-21	Divertículo duodenal (2º porc.)
A-22	Ulcus pilórico	B-22	Normal
	Masa pancreática		
A-23	Ulcus duodenal	B-23	Normal
A-24	Ulcus duodenal	B-24	Normal
	Masa pancreática		
A-25	Normal	B-25	Estómago resecaado
			Masa pancreática
A-26	-	B-26	Ulcus prepilórico
A-27	-	B-27	Bulbo deformado
A-28	Normal	B-28	Normal
A-29	Divertículo duodenal (2ºp)	B-29	Normal
A-30	Hernia del hiato	B-30	Bulbo deformado
A-31	Normal	B-31	Masa pancreática

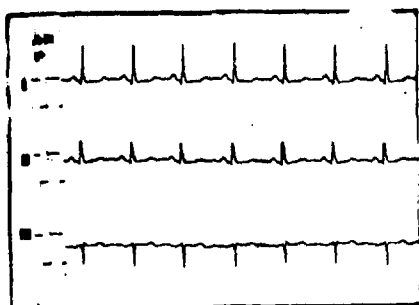


Figura 1.- (Caso A-17). ECG practicado al ingresar, se aprecia inversión de la onda T en todas las derivaciones precordiales y en AVL: "Isquemia anterolateral".

Al final del tratamiento la alteración había desaparecido.

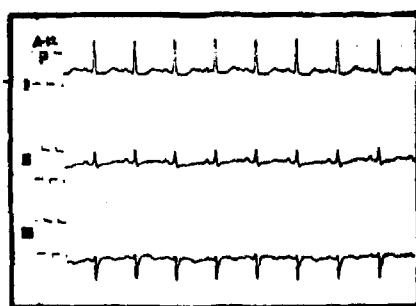
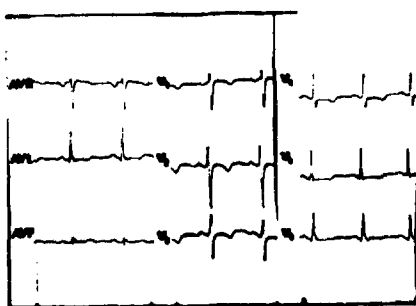
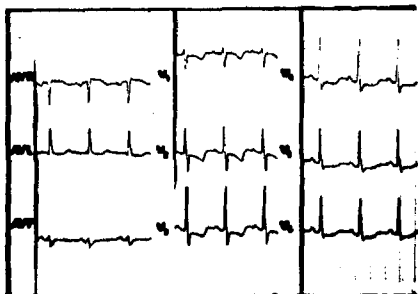


Figura 2.- (Caso A-12). Tanto en el ECG inicial como en el realizado al final del proceso se observa descenso del segmento ST, con inversión de la onda T, en todas las derivaciones precordiales: "lesión subendocárdica".

Puesto que se trataba de una mujer de 37 años, sin cardiopatía previa, hay que admitir que la alteración es debida a la pancreatitis aguda.



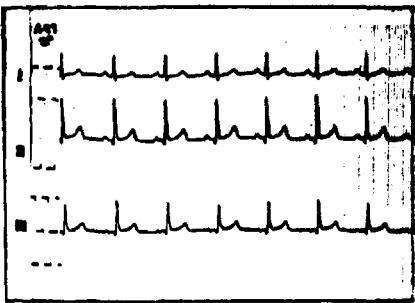


Figura 3.- (Caso A-23). Varón de 23 años cuyo ECG inicial era normal. Al final del proceso observamos elevación del segmento ST de concavidad superior en las derivaciones II, III y AVF: "lesión subepicárdica".

Esta alteración indica probablemente la existencia de estenocardiosis en el pericardio.

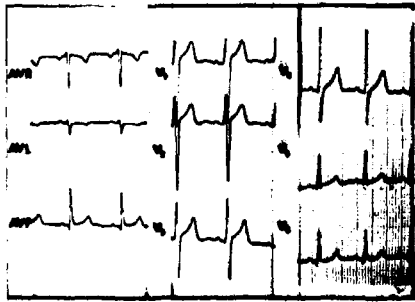


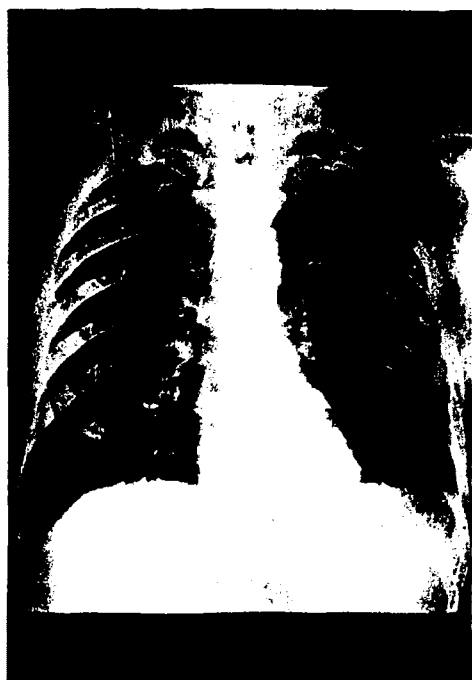
Figura 4.- (Caso A-19). Radiografía practicada al ingresar. Es un ejemplo típico de atelectasias pulmonares bilaterales en las bases. Esta imagen es de gran ayuda diagnóstica en los casos dudosos.





Figuras 5 y 6.- (Caso B-10). Enferma con pancreatitis aguda muy grave. Al ingresar apreciamos atelectasias laminares bilaterales y derrame pleural izquierdo, pero en la proyección lateral puede observarse que además existe condensación pulmonar del segmento posterior o dorsal del lobulo inferior izquierdo.





Figuras 7 y 8.- (Caso B-31). Radiografías practicadas al ingresar. En la proyección posteroanterior apenas se nota la ocupación del seno costofrénico izquierdo. Sin embargo, en la radiografía lateral puede apreciarse claramente un derrame pleural izquierdo. Esto demuestra la importancia de efectuar siempre las dos proyecciones.



Figura 9.- (Caso B-10).Ademas de las alteraciones descritas en las figuras 5 y 6 ,la enferma presentó edema pulmonar intersticial durante el tratamiento.El trastorno,más evidente en el pulmón derecho, remitió al administrar digital y diurcticos,lo que indica que era debido a insuficiencia cardiaca.



Figura 10.- (Caso B-18).Ejemplo típico de "colon cortado" a nivel del transverso y "asa cecinal" en yeyuno.

Entre las imágenes gaseosas de estómago,yeyuno y colon existe un vacío radiológico,de mayor densidad, que corresponde al pancreas aumentado de tamaño.

Sin embargo la evolución fue favorable,lo que indica que la masa era un flemón pancreático que se reabsorbió espontaneamente.



Figura 11.- (Caso B-25).Imagen gaseosa bajo la cúpula diafragmática derecha y derrame pleural izquierdo.Es un ejemplo típico de neumoperitoneo.La alteración se produjo al perforarse el colon transverso por un absceso pancreático y fue confirmado quirúrgicamente.

Figura 12.- (Caso B-25).Es una radiografía con bario del mismo paciente,realizada en decubito supino con rayo horizontal.Ademas del neumoperitoneo y del estómago resecaado,se aprecia la existencia de gas en el area pancreática producido por anaerobios del absceso.





Figura 13.- (Caso A-22). Notable aumento de la cabeza del páncreas que comprime la curvadura mayor del antro gástrico y ensancha considerablemente el marco duodenal.

En semanas sucesivas se fue reduciendo espontáneamente el tamaño de la masa pancreática y el enfermo evolucionó favorablemente sin operación, como corresponde a un hemón pancreático.



Figura 14.- (Caso A-17). Cálculos biliares y compresión de estómago y duodeno. La enferma evolucionó tórpidamente durante varios meses, por lo cual fue operada encontrando un pseudoquistes. Se practicó un drenaje interno, pero fue precisa la esplenectomía.

La enferma se recuperó tras la operación y no volvió a presentar más problemas en las revisiones efectuadas durante dos años consecutivos.



Figuras 15 y 16.- (Caso B-10). Enorme pseudociste de cuerpo y cola del pancreas. Comprime la curvadura mayor gástrica produciendo un gran defecto de replección, con doble impronta. Así mismo, obstruye el duodeno y distorsiona las asas del yeyuno, que aparecen edematosas y con los pliegues estirados.

Bajo la cupula diafragmática izquierda puede apreciarse el signo de un absceso subfrénico.

La enferma fue intervenida quirúrgicamente realizando un drenaje interno. A pesar de evolucionar favorablemente tras la intervención, falleció súbitamente por embolismo pulmonar.



Figura 17.- (Caso B-10). El mismo paciente de las imágenes anteriores.

Observese como el gran pseudoquistes empuja el colon transverso y desciende el ángulo esplénico.

Bajo el diafragma izquierdo el gas del absceso subfrenico por anaerobios.

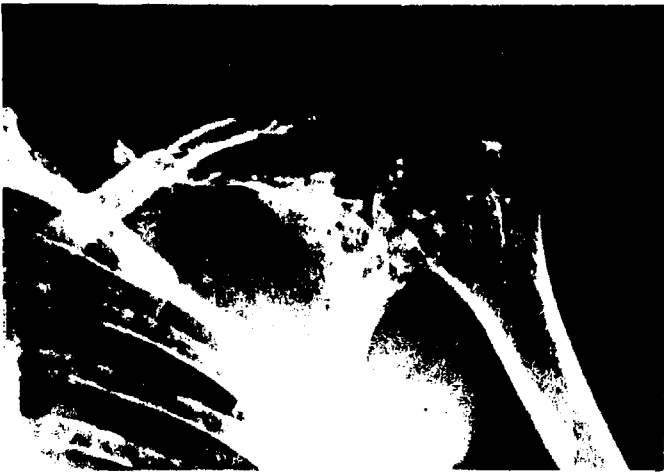
La zona ocupada por la masa inflamatoria tiene una mayor densidad radiológica.



Figura 18.- (Caso A-2). Masa pancreática supurada que comprime el antro gástrico y da lugar al signo del cojinete o almohadilla.

Así mismo, obstruye el duodeno que aparece dilatado y eufematoso. El ángulo de Treitz aparece descendido. En el área del páncreas y también bajo el diafragma izquierdo se observa gas indicativo de un absceso.

La paciente fue operada, pero falleció de hemorragia postoperatoria.



Figuras 19 y 20.- (Caso A-28). Imágenes de rarefacción ósea puxtaarticular aparecidas tras la pancreatitis aguda. Alternan lesiones osteolíticas con zonas de condensación y recalcificación. La imagen corresponde a necrosis grasa de la medula ósea por los enzimas lipolíticos o a infartos óseos por microtrombos de grasa.

La ausencia de engrosamiento de la cortical del hueso permite distinguirlo de la osteitis deformante o Paget. El estudio del manejo renal de calcio y fósforo permitió excluir la osteitis fibroquística del hiperratiroidismo. El estudio sistemático y la punción esternal descartaron la existencia de neoplasia metastásica.

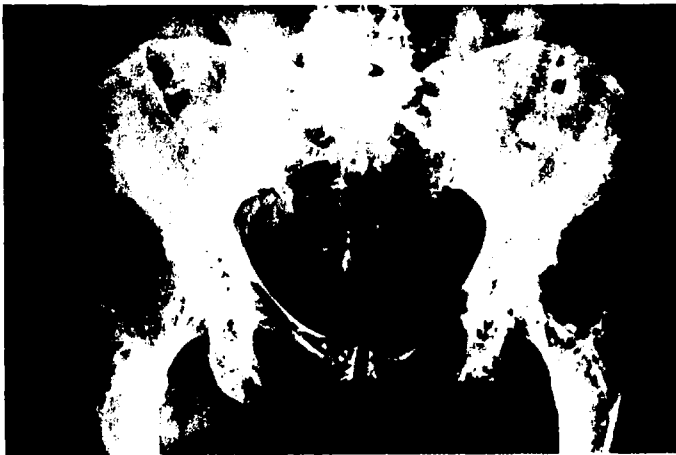




Figura 21.- (Caso A-28). Lesiones de esteatonecrosis osteoarticular en la misma enferma de las dos figuras anteriores. Coincidiendo con la aparición de estas lesiones la paciente experimentó un considerable aumento de tripliceridos plasmáticos.

Figura 22.- (Caso A-26). Paciente fallecida a las 72 horas de ingresar en situación de shock. La autopsia confirmó la existencia de una intensa necrosis hemorrágica del pancreas con numerosas lesiones de esteatonecrosis en peritoneo, pleura y zonas peripancreáticas.





Figuras 23 y 24.- (Caso A-26).Detalle de las visceras próximas al páncreas. la superficie de la glándula muestra un moteado blanquecino que corresponde a la necrosis grasa.

Al corte del páncreas puede apreciarse la vena esplénica troncal.



D-EVOLUCION, COMPLICACIONES Y MORTALIDAD.

Evolución:

En las tablas 45 y 46 hemos reseñado algunas de las principales características evolutivas de las pancreatitis estudiadas. El alivio del dolor viene determinado por el momento de la enfermedad en que, al explorar al paciente, ya no se observó dolor espontáneo o provocado por la palpación. Es decir, el dolor se alivió durante las primeras 12, 24, 48, 72 ó más horas de evolución, o bien no desapareció durante el tratamiento.

"Tolerancia oral" indica si el enfermo fué capaz de reanudar la alimentación por vía oral durante la primera semana de evolución, mediante una dieta blanda hidrocarbonada preparada especialmente, sin presentar náuseas, vómitos o dolor abdominal tras la ingesta.

También hemos señalado en las tablas la aparición de alguno de los efectos secundarios que generalmente se atribuyen a los fármacos empleados: cefalea y exantema para el glucagón, pues los efectos sobre la calcemia figuran aparte, y sequedad de boca o retención urinaria para el anticolinérgico oxifenonio.

El curso de la enfermedad lo hemos calificado como agudo en los enfermos con proceso de duración breve o fugaz, cuyo desenlace (curación o muerte) se produjo durante los seis u ocho primeros días de evolución. En cambio, los que presentaron un curso tórpido, con mejorías parciales y empeoramientos por suce-

sivas complicaciones, prolongándose la enfermedad más de diez o quince días, han sido considerados subagudos. Así mismo, hemos señalado aquellos casos que sufrieron recidivas de la enfermedad, entendiendo por recidiva un nuevo episodio de dolor abdominal con hiperamilasemia en sujetos que ya estaban clínicamente curados.

Por último hemos señalado los casos que sufrieron intervención quirúrgica tras el episodio de pancreatitis. Las operaciones practicadas fueron fundamentalmente colecistectomías, realizadas la mayoría de las veces uno o dos meses después del brote agudo, pero en cuatro pacientes fué necesario el drenaje quirúrgico de un absceso o pseudoquiste pancreático.

Complicaciones:

En la tabla 47 hemos resumido la incidencia de las principales complicaciones y alteraciones observadas en el conjunto de enfermos estudiados. Las alteraciones han sido seleccionadas por su interés clínico desde el punto de vista del diagnóstico, pronóstico o tratamiento.

Hipocalcemia : Pacientes que en algún momento de su enfermedad presentaron cifras de calcio sérico inferiores a 8.0 mg/100ml, tal como puede comprobarse en las tablas 22 y 23.

Disturbio electrolítico: Sujetos que en algún momento de su evolución presentaron cifras de Na, K o Cl iguales o inferiores a 130, 3.0 ó 90 mEq/l, tal

como figura en las tablas 24 a 29.

Sufrimiento miocárdico : Casos que presentaron alteraciones de la fase de repolarización ventricular en alguno de los ECG practicados a lo largo de la enfermedad, sin considerar como tal los trastornos del ritmo ni de la conducción. (Fig. 1-3).

Afectación pleuropulmonar: Pacientes que tuvieron derrame pleural , atelectasia o condensación pulmonar en alguna de las radiografías practicadas a lo largo de todo el proceso. (Fig. 4-9).

Hiper glucemia : Todos los enfermos que durante la pancreatitis aguda presentaron cifras de glucemia igual o superior a 200 mg / 100 ml, y que en su mayor parte necesitaron tratamiento con insulina.

Masas inflamatorias: Pacientes en los que se apreció clínica o radiológicamente la existencia de una masa abdominal surgida en el curso de la pancreatitis, generalmente ocasionando compresión o desplazamiento de estómago y duodeno. Estos casos fueron reseñados en la tabla 40 e ilustrados mediante las figuras 13-18. De los once pacientes que sufrieron esta complicación, los que evolucionaron favorablemente con desaparición de la masa abdominal, fueron considerados como casos de flemón pancreático, mientras que los restantes precisaron drenaje quirúrgico y figuran como pseudoquiste y absceso pancreático (casos: A-2, A-17, B-10 y B-25). En la tabla 49 figura la evolución de estos pacientes.

Ileo duodenal : Figuran como tal en la tabla de complicaciones los enfermos con intolerancia oral superior a una semana, según fué reseñado en la tabla 45.

Shock : A pesar de que las tablas 14 y 15 no se aprecia, en el curso de la pancreatitis hubo siete pacientes (casos : A-12, A-26, A-27, B-16, B-21, B-25 y B-29) que presentaron el cuadro clínico típico del shock, tal como fué referido en material y métodos.

Encefalopatía : Hemos incluido en este epígrafe a los pacientes que presentaron delirio, estupor o coma en el curso de la pancreatitis. En total son seis enfermos (casos : A-2, A-23, A-26, A-27, B-16 y B-31).

Hemorragia digestiva : Cinco casos (A-12, A-22, A-27, B-19 y B-23) presentaron hematemesis o aspirado gástrico hemorrágico, pero su intensidad fué moderada o leve pues ninguno de ellos precisó transfusión de sangre.

Esteatonecrosis ósea : Sólo un caso (A-28) presentó esta complicación en forma de lesiones osteolíticas con recalcificación parcial en los huesos de la cintura escapular y pelviana (Figuras 19-21).

Mortalidad :

Finalmente, la tabla 48 contiene el resultado de valorar la gravedad del proceso al ingresar el paciente en el estudio controlado y al final de la enfermedad, según los criterios establecidos en el capítulo de material y métodos. Según estos criterios los enfermos fueron clasificados al ingresar como moderados o se-

veros, mientras que al final de la enfermedad se catalogaron como moderados, severos o fallecidos. En la tabla 49 se resume el resultado de la valoración y la causa de la muerte de los seis casos que fallecieron; tres en cada grupo de 31 pa cientes: 10 % de mortalidad.

TABLA 45. EVOLUCION GRUPO A (glucagón)

CLAVE	ALIVIO DOLOR	TOLERANC. ORAL 1ºS	EFFECTOS SECUND.	CURSO	CIRUGIA	DESENLACE
A-1	12 h	si	cefalea	agudo	-	curación
A-2	NO	NO	-	subagudo	drenaje	MUERTE
A-3	24 h	si	-	agudo	colecisto.	curación
A-4	120 h	si	-	agudo	-	curación
A-5	48 h	si	-	recidiva	-	curación
A-6	24 h	si	-	agudo	colecisto.	curación
A-7	24 h	si	-	agudo	-	curación
A-8	12 h	si	-	agudo	-	curación
A-9	48 h	si	-	recidiva	colecisto.	curación
A-10	96 h	si	-	agudo	-	curación
A-11	24 h	si	cefalea	agudo	colecisto.	curación
A-12	12 h	NO	exantema	subagudo	-	curación
A-13	12 h	si	-	subagudo	-	curación
A-14	24 h	si	-	agudo	-	curación
A-15	12 h	si	-	agudo	colecisto.	curación
A-16	48 h	si	-	agudo	colecisto.	curación
A-17	72 h	si	-	subagudo	drenaje	curación
A-18	12 h	si	-	agudo	-	curación
A-19	24 h	NO	-	subagudo	-	curación
A-20	48 h	si	-	agudo	-	curación
A-21	12 h	si	-	agudo	colecisto.	curación
A-22	48 h	si	-	agudo	-	curación
A-23	12 h	si	-	agudo	-	curación
A-24	72 h	si	-	agudo	-	curación
A-25	24 h	si	-	agudo	colecisto.	curación
A-26	NO	-	-	agudo	-	MUERTE
A-27	24 h	-	-	agudo	-	MUERTE
A-28	96 h	si	-	agudo	-	curación
A-29	48 h	si	-	agudo	-	curación
A-30	NO	NO	-	subagudo	-	curación
A-31	24 h	si	-	agudo	-	curación

TABLA 46 EVOLUCION GRUPO B (oxifenonio)

CLAVE	ALIVIO DOLOR	TOLERANC. ORAL 1ºS	EFECTOS SECUND.	CURSO	CIRUGIA	DESENLACE
B-1	72 h	NO	-	subagudo	colecistc.	curación
B-2	48 h	si	ret.urin.	agudo	-	curación
B-3	48 h	NO	-	subagudo	colecistc.	curación
B-4	48 h	si	-	subagudo	-	curación
B-5	48 h	si	-	agudo	-	curación
B-6	48 h	si	ret.urin.	agudo	-	curación
B-7	96 h	si	-	agudo	-	curación
B-8	24 h	si	-	agudo	-	curación
B-9	24 h	si	sequedad	agudo	-	curación
B-10	48 h	NO	-	subagudo	drenaje	MUERTE
B-11	72 h	NO	sequedad	subagudo	colecistc.	curación
B-12	NO	NO	-	subagudo	-	curación
B-13	NO	NO	sequedad ret.urin.	subagudo	-	curación
B-14	48 h	si	sequedad	agudo	colecisto.	curación
B-15	72 h	si	sequedad ret.urin.	agudo	-	curación
B-16	NO	-	-	agudo	-	MUERTE
B-17	48 h	si	sequedad ret.urin.	recidiva	-	curación
B-18	72 h	si	sequedad	agudo	-	curación
B-19	48 h	si	sequedad	recidiva	colecistc.	curación
B-20	24 h	si	sequedad ret.urin.	agudo	colecistc.	curación
B-21	12 h	si	sequedad ret.urin.	agudo	colecistc.	curación
B-22	12 h	si	ret.urin.	agudo	-	curación
B-23	72 h	si	-	agudo	-	curación
B-24	12 h	si	-	agudo	-	curación
B-25	24 h	NO	sequedad ret.urin.	subagudo	drenaje	MUERTE
B-26	96 h	si	-	agudo	-	curación
B-27	24 h	si	-	agudo	-	curación
B-28	24 h	si	sequedad	agudo	-	curación
B-29	48 h	si	sequedad	agudo	-	curación
B-30	48 h	si	sequedad	agudo	-	curación
B-31	48 h	si	sequedad ret.urin.	subagudo	-	curación

TABLA 47 INCIDENCIA DE COMPLICACIONES

	<u>Grupo A</u>	<u>Grupo B</u>	<u>TOTAL</u>	<u>%</u>
Hipocalcemia (Ca \leq 8.0)	21	17	38	61 %
Disturbio electrolítico	18	18	36	58 %
Sufrimiento miocárdico	18	14	32	52 %
Afectac. pleuropulmonar	16	14	30	48 %
Ictericia	15	9	24	39 %
Hiper glucemia (\geq 200)	7	7	14	23 %
Masas inflamatorias	5	6	11	18 %
Ileo duodenal	4	7	11	18 %
Shock	3	4	7	11 %
Encefalopatía	4	2	6	10 %
Hemorragia digestiva	2	2	5	8 %
Esteatonecrosis osea	1	-	1	2 %

Otras alteraciones:

Descenso hematocrito ($= \delta > 7$)	9	13	22	35 %
Hipopotasemia (K $<$ 3.0)	11	10	21	34 %
Hipocalcemia (Ca \leq 7.0)	7	12	19	31 %
Leucocitosis ($>$ 15,000)	10	8	18	29 %
Rubeosis facial	8	5	13	21 %
Cianosis	4	2	6	10 %
Equimosis abdominal	1	1	2	3 %

TABLA 48 VALORACION DE GRAVEDAD

GRUPO A (glucagón)			GRUPO B (oxifenonio)		
CLAVE	GRAVEDAD		CLAVE	GRAVEDAD	
	INICIAL	FINAL		INICIAL	FINAL
A-1	Moderado	Moderado	B-1	Moderado	Severo
A-2	Moderado	FALLECIDO	B-2	Moderado	Severo
A-3	Moderado	Moderado	B-3	Moderado	Severo
A-4	Moderado	Moderado	B-4	Moderado	Severo
A-5	Moderado	Moderado	B-5	Moderado	Moderado
A-6	Moderado	Moderado	B-6	Moderado	Moderado
A-7	Moderado	Moderado	B-7	Moderado	Moderado
A-8	Moderado	Moderado	B-8	Moderado	Moderado
A-9	Severo	Moderado	B-9	Moderado	Moderado
A-10	Moderado	Severo	B-10	Severo	FALLECIDO
A-11	Moderado	Moderado	B-11	Moderado	Severo
A-12	Moderado	Severo	B-12	Moderado	Moderado
A-13	Moderado	Severo	B-13	Moderado	Severo
A-14	Moderado	Moderado	B-14	Moderado	Moderado
A-15	Moderado	Moderado	B-15	Moderado	Severo
A-16	Moderado	Moderado	B-16	Severo	FALLECIDO
A-17	Moderado	Severo	B-17	Moderado	Moderado
A-18	Moderado	Moderado	B-18	Moderado	Severo
A-19	Moderado	Severo	B-19	Moderado	Severo
A-20	Moderado	Moderado	B-20	Severo	Moderado
A-21	Moderado	Moderado	B-21	Moderado	Severo
A-22	Moderado	Severo	B-22	Moderado	Moderado
A-23	Moderado	Severo	B-23	Moderado	Severo
A-24	Moderado	Severo	B-24	Moderado	Moderado
A-25	Moderado	Moderado	B-25	Moderado	FALLECIDO
A-26	Severo	FALLECIDO	B-26	Moderado	Moderado
A-27	Severo	FALLECIDO	B-27	Moderado	Moderado
A-28	Moderado	Moderado	B-28	Moderado	Moderado
A-29	Moderado	Severo	B-29	Moderado	Severo
A-30	Moderado	Moderado	B-30	Moderado	Severo
A-31	Moderado	Moderado	B-31	Moderado	Severo

TABLA 49 RESUMEN VALORACION DE LA GRAVEDAD

	<u>MODERADOS</u>		<u>SEVEROS</u>		<u>FALLECIDOS</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
INICIAL	28	28	3	3	-	-
total	56		6		-	
FINAL	19	14	9	14	3	3
total	33		23		6	

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES FALLECIDOS

<u>CLAVE</u>	<u>EDAD</u>	<u>ETIOLOGIA</u>	<u>DURACION</u>	<u>CAUSA DE LA MUERTE</u>
A-2	65	corticoides	5 semanas	hemorragia postoperatoria
A-26	80	idiopática	3 dias	shock
A-27	44	alcoholismo	3 dias	shock
B-10	64	idiopática	5 semanas	embolia pulmonar postoperatoria
B-16	50	idiopática	5 dias	shock
B-25	59	idiopática	4 semanas	sepsis postoperatoria

HALLAZGOS NECROPSICOS DEL CASO A-26

- Pancreatitis aguda hemorrágica.
- Esteatonecrosis peripancreática, peritoneal, retroperitoneal y pleural.
- Ascitis grasa.
- Trombosis de la vena esplénica.
- Infarto intestinal hemorrágico por trombosis venosa microscópica.
- Infartos hemorrágicos y atelectasias en las bases pulmonares.

E-COMPARACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS.

En la tabla 45 hemos resumido los datos generales del conjunto de pancreatitis estudiadas, obtenidos antes de comenzar el tratamiento controlado. Figuran por separado los datos de cada grupo; los parámetros cuantitativos están representados por la media de las determinaciones realizadas al ingresar el paciente, mientras que la magnitud de los parámetros cualitativos viene expresada por el número de casos que presentaban en ese momento la correspondiente alteración. Junta a estos valores, en la columna de la derecha, hemos anotado el resultado de la comparación estadística, realizada con los criterios t de Student (t) y chi-cuadrado (X^2). Con la letra v hemos simbolizado el concepto estadístico "grados de libertad" y con la p expresamos la probabilidad de que la diferencia observada entre los dos grupos se deba al azar.

Como se puede apreciar en dicha tabla, para el nivel de significación $p = 0.05$, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los datos iniciales de ambos grupos, excepto con respecto a la temperatura media. Pero la diferencia térmica entre las dos series, que es de $0.25^{\circ} C$, carece de valor clínico a pesar de su significación estadística ($p < 0.01$). Según esto, ambos grupos de treinta y un pacientes pueden considerarse semejantes y pertenecientes a una misma población, ya que las diferencias observadas en cuanto a edad, sexo, etiología, gravedad inicial del proceso y demás parámetros, no son significativas.

Estos mismos parámetros, más algunos otros datos de la evolución de la enfermedad y respuesta a la terapéutica, fueron analizados tras recibir el tratamiento controlado. Como puede apreciarse en la tabla 46, al comparar estos resultados con los criterios t y X^2 , hemos observado algunas diferencias estadísticamente significativas ($p = \text{ó} < 0.05$):

1º. Entre los tratados con glucagón, fué mayor el número de casos que experimentaron alivio del dolor durante las primeras 24 horas de tratamiento. Por el contrario, el número de pacientes que sufrieron efectos secundarios fué menor en este grupo.

2º. Entre los tratados con glucagón fué más baja la cifra de bicarbonato que entre los que recibieron el anticolinérgico oxifenonio. En cambio estos últimos presentaron valores inferiores de cloro y menor volúmen de aspiración gástrica.

3º. Así mismo, el comportamiento del calcio sérico fué distinto en cada grupo, pues se produjo un brusco descenso de la calcemia durante las primeras 12 horas del tratamiento con glucagón.

4º. Algo parecido, aunque menos acentuado, sucedió con la glucemia, que sufrió un paradójico descenso a lo largo del tratamiento con glucagón.

Por el contrario, no hemos observado diferencias estadísticamente sig-

nificativas con respecto a los restantes parámetros analizados: temperatura, presión arterial, leucocitos, valor hematocrito, amilasemia, amilaturia, iones e incidencia de diversas complicaciones propias de la enfermedad.

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al curso general de la enfermedad: agudo, subagudo o recurrente; ni con respecto a la valoración final de la gravedad del proceso: moderado, severo y fallecido.

Todos estos aspectos serán comentados con detalle en el siguiente capítulo : discusión.

TABLA 50 COMPARACION ESTADISTICA

<u>DETONIFICABLES</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>	<u>DIFERENCIA</u>
Edad	52.9	50.2	t = 0.745 ; v = 60 ; p > 0.10
Sexo:			
hombres	10	8	$X^2 = 0.3131$; v = 1 ; p > 0.25
mujeres	21	23	
Etiologia:			
litiasis bil.	16	16	$X^2 = 0.64$; v = 3 ; p > 0.10
alcoholismo	4	6	
idiopatica	8	7	
otras causas	3	2	
Duración previa de los síntomas	2.14	1.36	t = 1.2 ; v = 60 ; p > 0.10
Temperatura	36.84	37.09	t = 2.5252; v = 56 ; p < 0.01
Presión arterial	135.3	132.5	t = 0.4542; v = 55 ; p > 0.30
Hematocrito	45.3	46.3	t = 0.7581; v = 52 ; p > 0.20
Leucocitos	12.38	11.67	t = 0.6610; v = 59 ; p > 0.25
Amilasaemia	1176.8	1057.0	t = 0.5210; v = 60 ; p > 0.30
Amilasuria	3130.6	3972.4	t = 0.4604; v = 45 ; p > 0.30
Calcemia	8.61	8.62	t = 0.0353; v = 35 ; p > 0.47
Sodio	139.07	138.62	t = 0.3679; v = 37 ; p > 0.35
Potasio	3.38	3.63	t = 0.986 ; v = 38 ; p > 0.15
Cloro	98.5	97.2	t = 1.240 ; v = 37 ; p > 0.10
Bicarbonato	22.9	26.3	t = 0.3358; v = 27 ; p > 0.35
Glucemia	149.7	136.73	t = 1.1417; v = 47 ; p > 0.10
Alterac.ECG repolarización	11	11	- - - -
Afectac.iX pleuropulmonar	13	11	$X^2 = 0.2719$; v = 1 ; p > 0.30
Valoracion de gravedad inicial:			
moderados	23	28	- - - -
severos	3	3	

TABLA 51 COMPARACION ESTADISTICA

<u>RESULTADOS FINALES</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>	<u>DIFERENCIA</u>
Alivio dolor 24 h	17	9	$X^2 = 4.2$; $v = 1$; $p < 0.025$
Efectos secundarios	3	18	$X^2 = 16.2$; $v = 1$; $p < 0.00025$
Curso de la enfermedad:			
agudo	23	20	
subagudo	6	9	$X^2 = 0.80$; $v = 2$; $p > 0.30$
recidiva	2	2	
Temperatura	37.68	37.59	$t = 0.4373$; $v = 54$; $p > 0.40$
Presión arterial	121.9	122.9	$t = 0.1386$; $v = 51$; $p > 0.40$
Hematocrito	38.0	39.9	$t = 1.494$; $v = 43$; $p > 0.05$
Leucocitos	10.99	9.14	$t = 1.6086$; $v = 44$; $p > 0.05$
Amilaseamia	63	45	$t = 0.6688$; $v = 42$; $p > 0.25$
Amilaturia	134.0	192.0	$t = 0.9223$; $v = 33$; $p > 0.15$
Sodio	136.52	135.77	$t = 0.8924$; $v = 59$; $p > 0.15$
Potasio	3.68	3.65	$t = 0.3658$; $v = 59$; $p > 0.58$
Cloro	97.9	95.8	$t = 3.2182$; $v = 56$; $p < 0.0025$
Bicarbonato	23.28	24.8	$t = 2.0229$; $v = 56$; $p < 0.0025$
Glucemia	118.87	125.65	$t = 0.5304$; $v = 57$; $p > 0.25$
Vol.aspir.gastrica	22.74	13.51	$t = 2.3727$; $v = 41$; $p < 0.0125$
Alterac.ECG repolar.	13	6	$X^2 = 3.7184$; $v = 1$; $p < 0.05$
Afect.RX pleuropulm.	17	13	$X^2 = 1.0333$; $v = 1$; $p > 0.15$
Encefalopatía	4	2	$X^2 = 0.0122$; $v = 1$; $p > 0.40$
Shock	3	4	$X^2 = 0.12$; $v = 1$; $p > 0.35$
Ileo duodenal	4	7	$X^2 = 0.9946$; $v = 1$; $p > 0.15$
Escasas inflamatorias:			
resolución espontanea	3	4	
drenaje quirurgico	2	2	$X^2 = 0.12$; $v = 2$; $p > 0.45$
Valoración gravedad:			
moderados	19	14	
severos	9	14	$X^2 = 1.84$; $v = 2$; $p > 0.15$
fallecidos	3	3	

TABLA 52 RESUMEN EVOLUCION MEDIAS DE AMILASA, CALCIO Y GLUCOSA

EVOLUCION DE LA AMILASEMIA:

<u>TIEMPO</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>	<u>DIFERENCIA</u>
0 h	1177	1057	t = 0.5210; v= 60; p > 0.30
12 h	435	381	t = 0.5825; v= 42; p > 0.25
24 h	154	255	t = 1.6532; v= 46; p > 0.05
48 h	96	151	t = 1.4012; v= 45; p > 0.05
72 h	64	99	t = 0.8607; v= 40; p > 0.15
96 h	63	45	t = 0.6688; v= 42; p > 0.25

EVOLUCION DE LA CALCEMIA:

<u>TIEMPO</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>	<u>DIFERENCIA</u>
0 h	8.61	8.62	t = 0.0353; v= 35; p > 0.475
12 h	7.63	8.35	t = 2.1428; v= 28; p > 0.025
Diferencia (0 - 12 h)	t = 3.5229 v = 33 p < 0.0025	t = 0.7874 v = 30 p > 0.20	
Media trat.	8.37	8.36	t = 0.0267; v= 57; p > 0.4875

EVOLUCION DE LA GLUCEMIA:

<u>TIEMPO</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>	<u>DIFERENCIA</u>
0 h	149.7	136.73	t = 1.1417; v= 47; p > 0.10
Media trat.	118.87	125.65	t = 0.5304; v= 57; p > 0.25
Diferencia (0 - M.Tr.)	t = 2.905; v = 56 p < 0.005	t = 0.3181 v = 48 p > 0.35	

TABLA 53 MORTALIDAD SEGUN DIVERSAS ALTERACIONES

ALTERACION	INCIDENCIA		MORTALIDAD		SIGNIFICACION (v = 1)
Edad 55	24	39 %	4	17 %	$\chi^2 = 2.1883$; $p > 0.05$
Leucocitosis:					
> 15.000	18	29 %	4	22 %	$\chi^2 = 4.5664$; $p < 0.025$
> 20.000	13	21 %	4	31 %	$\chi^2 = 8.3116$; $p < 0.0025$
Descenso Hctto.:					
≥ 7 puntos	22	35 %	4	18 %	$\chi^2 = 2.8215$; $p < 0.05$
≥ 10 "	11	18 %	2	18 %	$\chi^2 = 1.1064$; $p > 0.10$
Hipocalcemia:					
≤ 7.0 mg	19	31 %	2	11 %	$\chi^2 = 0.0225$; $p > 0.40$
≤ 8.0 mg	38	61 %	4	11 %	-
Hipopotasemia:					
< 3.0 mEq	21	34 %	2	10 %	$\chi^2 = 0.0008$; $p > 0.45$
Disturbio:					
electrolítico:	36	58 %	4	11 %	-
Bicarbonato	31	50 %	6	19 %	$\chi^2 = 6.6428$; $p < 0.005$
< 20 mEq					
Hiper glucemia					
> 200 mg	14	23 %	5	36 %	$\chi^2 = 14.0249$; $p < 0.00025$
Alter. ECG					
repolarización:	32	52 %	4	12 %	$\chi^2 = 0.6027$; $p > 0.20$
Afect. RX					
pleuropulmonar:	30	48 %	5	17 %	$\chi^2 = 3.2484$; $p < 0.05$
Cianosis	6	10 %	4	67 %	$\chi^2 = 24.6822$; $p < 0.00025$
Equimosis	2	3 %	1	57 %	$\chi^2 = 3.8442$; $p < 0.025$
Delirio-obnubil.	6	10 %	4	67 %	$\chi^2 = 24.6822$; $p < 0.00025$
Hemorrag.digest.	4	5 %	1	25 %	$\chi^2 = 1.1485$; $p > 0.10$
Shock	7	11 %	4	57 %	$\chi^2 = 20.3388$; $p < 0.00025$
Ileo duodenal	11	18 %	3	27 %	$\chi^2 = 17.5595$; $p < 0.00025$
Masas pancreaticas					
inflamatorias:					
en conjunto	11	18 %	3	27 %	$\chi^2 = 4.7364$; $p < 0.025$
operados	4	6 %	3	75 %	$\chi^2 = 20.8734$; $p < 0.00025$

TABLA 54 CALIFICACION DEFINITIVA DE LA GRAVEDAD

GRUPO A (glucagón)				GRUPO B (oxifenonio)			
CLAVE	PUNTOS	GRAVEDAD	DESENLACE	CLAVE	PUNTOS	GRAVEDAD	DESENLACE
A-1	1	moderado	curación	B-1	3	moderado	curación
A-2	7	severo	MUERTE	B-2	1	moderado	curación
A-3	1	moderado	curación	B-3	3	moderado	curación
A-4	3	moderado	curación	B-4	1	moderado	curación
A-5	2	moderado	curación	B-5	0	leve	curación
A-6	2	moderado	curación	B-6	2	moderado	curación
A-7	1	moderado	curación	B-7	0	leve	curación
A-8	1	moderado	curación	B-8	1	moderado	curación
A-9	3	moderado	curación	B-9	4	moderado	curación
A-10	3	moderado	curación	B-10	7	severo	MUERTE
A-11	1	moderado	curación	B-11	1	moderado	curación
A-12	5	severo	curación	B-12	2	moderado	curación
A-13	4	moderado	curación	B-13	4	moderado	curación
A-14	1	moderado	curación	B-14	0	leve	curación
A-15	1	moderado	curación	B-15	0	leve	curación
A-16	2	moderado	curación	B-16	8	severo	MUERTE
A-17	5	severo	curación	B-17	0	leve	curación
A-18	1	moderado	curación	B-18	5	severo	curación
A-19	6	severo	curación	B-19	3	moderado	curación
A-20	0	leve	curación	B-20	0	leve	curación
A-21	1	moderado	curación	B-21	3	moderado	curación
A-22	2	moderado	curación	B-22	1	moderado	curación
A-23	2	moderado	curación	B-23	1	moderado	curación
A-24	2	moderado	curación	B-24	0	leve	curación
A-25	3	moderado	curación	B-25	8	severo	MUERTE
A-26	8	severo	MUERTE	B-26	1	moderado	curación
A-27	5	severo	MUERTE	B-27	1	moderado	curación
A-28	3	moderado	curación	B-28	0	leve	curación
A-29	1	moderado	curación	B-29	4	moderado	curación
A-30	2	moderado	curación	B-30	1	moderado	curación
A-31	3	moderado	curación	B-31	4	moderado	curación
\bar{x} =	2.61			\bar{x} =	2.23		
SD =	1.99			SD =	2.35		

CAPITULO IX. DISCUSION

A-ETIOLOGIA Y RASGOS CLINICOS :

Etiología :

Los trabajos de experimentación animal realizados en los últimos años y la observación de la clínica humana, han permitido conocer mejor numerosos factores etiopatogénicos de la pancreatitis aguda (4, 37, 171, 190, 230). No obstante la causa exacta de la enfermedad continúa sin aclararse, aunque está claro que la mayoría de los casos son secundarios a otra enfermedad: litiasis biliar, alcoholismo, cirugía digestiva, infecciones, etc. La importancia de este hecho reside en que la enfermedad causante imprime características peculiares a la evolución de la pancreatitis. Lo cual es una razón más para explicar el confucionismo existente en la literatura sobre esta enfermedad y la disparidad de los resultados terapéuticos. A pesar de ello, todavía siguen publicándose trabajos sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda sin mencionar la etiología de los enfermos estudiados (51).

También por ésta razón no hemos incluido en nuestro programa casos de pancreatitis secundarios a traumatismos abdominales o cirugía digestiva, ni enfermos con pancreatitis recurrente. Los dos primeros tipos suelen ser extraordinariamente graves, precisamente por la influencia del proceso desencadenante, mientras que el brote agudo de pancreatitis recurrente generalmente es tan benigno que con frecuencia cede sin tratamiento (262).

Por otra parte, no siempre está clara la verdadera causa de un determinado caso de pancreatitis, de modo que no es raro encontrar enfermos con varios motivos para sufrir la enfermedad, p.ej.: alcoholismo y ulcus péptico duodenal. Este problema se planteó en el 15 % de nuestros pacientes, por lo que hemos preferido reseñar los principales factores etiológicos de cada caso, indicando la etiología que nos pareció más probable en cada uno de ellos (tablas 3 y 4).

En conjunto, la etiología dominante en nuestra experiencia ha sido la litiasis biliar, responsable de la mitad de los casos (52 %), seguida del alcoholismo (16 %). Sin embargo hay que resaltar que así como la mayoría de los pacientes (75 %) mencionaban antecedentes de haber sufrido cólicos biliares típicos, cifra superior a la de litiasis posteriormente demostrada, sólo el 10 % reconocía beber excesivamente y casi ninguno admitía tener dependencia del alcohol.

En cuanto a las restantes causas de pancreatitis aguda, su importancia práctica es escasa : pues son responsables sólomente del 8 % de los casos. En cambio, a pesar de haber realizado las exploraciones habituales, en la cuarta parte de los pacientes (22 %) no se encontró la causa de la enfermedad por lo que fueron considerados como pancreatitis aguda primaria o idiopática. Estos datos son bastante parecidos a los de otros autores (262), especialmente la incidencia de litiasis biliar.

Conviene llamar la atención sobre la frecuencia con que los pancreáticos padecen afecciones gastroduodenales, especialmente úlcus péptico. La mayoría de los autores no suelen incluir las gastroduodenopatías entre los factores etiológicos de sus pancreatitis, únicamente ORTIZ VAZQUEZ (188, 190) refiere un 9 % de enfermos con padecimientos gástricos. Experimentalmente está demostrado el papel del estasis duodenal en la producción de pancreatitis aguda (171), así como la existencia de alteraciones histológicas pancreáticas en la vecindad de las úlceras pépticas penetrantes (37), y es conocido que los divertículos duodenales y pólipos periampulares pueden producir algunos casos de pancreatitis.

No obstante, nos ha sorprendido la elevada incidencia de úlcus péptico en nuestra casuística (14 %), aunque tan sólo podamos atribuir claramente al úlcus la producción de dos casos de pancreatitis. La proporción de afecciones gastroduodenales resulta aún más elevada si, además del úlcus, incluimos los sujetos con divertículos duodenales, duodenitis, hernia del hiato o los que habían sido gastrectomizados; de esta manera encontramos un 29 % de gastroduodenopatías.

Atribuimos este fenómeno a que nosotros hemos realizado sistemáticamente, en todos los casos, una exploración radiológica gastroduodenal después del episodio agudo. Esta exploración, efectuada generalmente durante la tercera o cuarta semanas de evolución, nos permitió detectar alteraciones que muchas veces pasan desapercibidas y que en bastantes de nuestros casos fueron confirmadas endoscópicamente.

Edad y sexo :

La edad media de nuestros pacientes fué de 51 años, con un claro predominio de las mujeres (71 %) sobre los hombres. En ambos aspectos nuestros datos coinciden con la mayoría de las publicaciones (190, 227, 266, 292,293,).

Conviene tener en cuenta que la edad, sexo y etiología de la pancreatitis aguda están estrechamente relacionados. Así, las mujeres tienen una edad media superior a los varones y en ellas predomina la pancreatitis de origen biliar, mientras que los hombres presentan la enfermedad a edades más tempranas, pero casi siempre provocada por el alcohol (201).

Así se explican las diferencias observadas en la literatura, en cuanto a edad, sexo y etiología de la pancreatitis aguda, pues vienen determinadas por el tipo de clínica en que se realiza el estudio, es decir, según el estrato social de la población atendida, su procedencia urbana o rural y que sean jubilados o trabajadores en activo. Como nuestros datos han sido obtenidos en un Hospital Clínico, que funciona como Hospital General y atiende preferentemente trabajadores industriales y empleados de origen urbano, pero también jubilados y campesinos de los pueblos limítrofes, creemos que constituyen una muestra bastante aproximada a la población real.

Según esto, podemos afirmar que más de dos terceras partes de la pancreatitis agudas son mujeres postmenopáusicas, cuya enfermedad es debida a cole-

litiasis, mientras que sólo un tercio de los casos son varones próximos a los cuarenta años que beben cantidades excesivas de alcohol, aunque pocas veces tienen dependencia de él. En nuestra experiencia, la causa desencadenante del episodio agudo ha sido en la cuarta parte de los enfermos (24 %) una comida excesiva, mientras que sólo dos pacientes admitieron haber realizado un exceso alcohólico. Es decir, la relación del brote agudo con la ingesta parece menos evidente en nuestro grupo que en otras series (4).

Cuadro clínico.

El síntoma dominante en nuestros enfermos fué el dolor abdominal, lo que no es raro puesto que era un requisito indispensable para que un paciente fuera incluido en el programa. El dolor comenzó en el epigástrico en la mayoría de los pacientes (76 %), siendo poco frecuente que comenzara en el hipocondrio izquierdo (8 %), en contra de lo que suele afirmarse. Así mismo el dolor se irradió preferentemente hacia ambos hipocondrios (45 %), en cinturón, y sólo en la cuarta parte de los casos se localizó en el hipocondrio izquierdo. En casi la totalidad de los enfermos el dolor abdominal se acompañaba de náuseas (90 %) y vómitos (81 %), que en la mitad de los casos eran copiosos. En general todos estos datos sobre las características clínicas del dolor y síntomas acompañantes, coinciden con lo referido por los principales autores que se han ocupado del tema (4, 26, 28, 190, 292, 293).

Un aspecto que nos interesa señalar es el poco tiempo transcurrido desde que comenzaron los síntomas hasta que los enfermos ingresaron en el programa terapéutico, por término medio 42 horas (1.75 días), e incluso la mayoría de los pacientes (68 %) ingresaron durante las primeras 24 horas de evolución. Como se deduce de este dato, se trata de un grupo de pancreatitis aguda al que se ha instaurado el tratamiento muy precozmente, posiblemente esta sea una de las razones de la baja mortalidad observada.

La palpación abdominal fué normal en dos terceras partes de los pacientes, pero el resto de los enfermos presentaban un grado variable de resistencia a la palpación que hemos denominado empastamiento (18 %) e incluso en el 16 % llegó a observarse verdadera defensa abdominal. Por otra parte conviene señalar que prácticamente la mitad de los pacientes presentaban abolición de los ruidos intestinales. El silencio abdominal, junto con las náuseas y vómitos, traduce fielmente la existencia de un íleo adinámico, que es casi habitual en la pancreatitis aguda (4 , 37).

Alteraciones cutáneas.

Debemos llamar la atención sobre lo frecuente que son las alteraciones cutáneomucosas en el curso de la pancreatitis aguda. Más de la mitad de nuestros enfermos (60 %) presentaron cambios de coloración en algún momento de la enfermedad.

Dada la gran proporción de casos de litiasis biliar, no es de extrañar que la ictericia sea la alteración observada con más frecuencia : 39 % de los enfermos, la mitad de los cuales ya presentaban la ictericia cuando ingresaron mientras que en el resto apareció en los días siguientes.

La rubeosis o rubefacción facial, probablemente producida por la bradikinina (198), es un signo bastante frecuente que en nuestra experiencia aparece en el 21 % de los casos, porcentaje similar al observado por ORTIZ VAZQUEZ (190) y que otros autores no mencionan. En cambio, otras alteraciones como las equimosis abdominales y la cianosis son raras (3 y 10 % respectivamente), pero tienen importancia por el mal pronóstico que encierran. En efecto, la mortalidad entre los casos que presentaron estas alteraciones fué del 50 y 67 %, respectivamente, que comparada con la de los restantes enfermos es estadísticamente significativa ($p < 0.025$).

No es extraño que estos signos se acompañen de mayor mortalidad, pues ya hemos mencionado que los signos de Cullen y Grey-Turner traducen la existencia de una necrosis hemorrágica del páncreas (262). La cianosis, en cambio, es debida unas veces a insuficiencia respiratoria y otras a trastornos circulatorios, pero ambas situaciones son igualmente graves.

B-ALTERACIONES BIOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS.

Temperatura.

La fiebre es menos frecuente en nuestra experiencia de lo que suele afirmarse (29, 37, 190). En el momento de ingresar sólo un 6 % de los pacientes igualaban o superaban los 38° de temperatura, aunque el 53 % llegaron a tener fiebre en algún momento de la enfermedad, pero comenzó generalmente después de las primeras 24 ó 48 horas.

La mayoría de las veces la fiebre estuvo producida por infecciones urinarias, rinofaríngeas o tromboflebitis superficiales producidas por agujas, cateteres y sondas, que casi siempre cedieron con tratamiento antibiótico. En algunos pocos casos, por el contrario, la fiebre estaba relacionada con la formación de abscesos o pseudoquistes, como se verá más adelante.

Presión arterial.

Los datos sobre la incidencia real de shock en la pancreatitis aguda son contradictorios: algunos lo consideran como un signo habitual de la enfermedad (37), mientras que otros sólo lo encuentran en el 10 % de los enfermos (4).

La frecuencia del shock ha sido muy baja en nuestra serie, pues tan sólo el 11 % lo presentaron en el curso de la enfermedad. Todavía fué más rara su aparición al comienzo del proceso, ya que sólo uno de nuestros pacientes presentaba

el cuadro clínico del shock al ingresar en el hospital. En los restantes casos apareció más tarde, con carácter de grave complicación y mortalidad significativamente elevada (57 % , $p < 0.00025$).

Creemos que la baja incidencia de shock y la alta mortalidad del mismo, puede explicarse por las características de nuestro estudio. Ya hemos visto que la mayoría de los enfermos ingresaron poco tiempo después de comenzar los síntomas, así que la reposición de fluidos comenzó precozmente y las pérdidas hidrosalinas producidas por los vómitos, fleo, etc, se corrigieron rápidamente. Es decir, creemos que solo han presentado el cuadro del shock los enfermos más graves, con "quemadura retroperitoneal" de más intensidad o con mayor liberación de péptidos vasoactivos a partir del páncreas necrosado. En este tipo de pacientes la fluidoterapia establecida no fué suficiente para corregir las alteraciones circulatorias y el shock se manifestó, junto con otras complicaciones graves, acompañándose de la alta mortalidad observada.

Controles de laboratorio.

El laboratorio juega un papel importante en el diagnóstico de la pancreatitis, pero aún tiene mayor utilidad para controlar la evolución pues permite detectar numerosas alteraciones susceptibles de ser corregidas con la terapéutica adecuada. Por esta razón, al diseñar el programa del tratamiento controlado, establecimos controles frecuentes de un conjunto de parámetros que estimamos indispensables para una asistencia correcta.

Leucocitosis.

La leucocitosis inicial de nuestros pacientes ha sido poco importante: 12.000 por término medio y, aunque se elevó durante las primeras 48 horas, se normalizó en la mayoría de los pacientes hacia el cuarto o quinto día de evolución. (Gráfica 1.).

La persistencia de la leucocitosis o su incremento después de los primeros días de evolución obliga a sospechar la existencia de alguna complicación séptica: tromboflebitis, sinusitis, infección urinaria, absceso pancreático o bien la persistencia de la inflamación pancreática en forma de flemón o pseudoquiste.

Para algunos autores (262) la magnitud inicial de la leucocitosis no traduce la gravedad del proceso. Sin embargo nosotros hemos analizado la mortalidad de los pacientes que presentaron cifras de leucocitos iguales o superiores a 15 y 20.000, encontrando que en cuatro de los seis enfermos fallecidos, la leucocitosis superaba ambos niveles. Comparando estadísticamente la mortalidad de los que sobrepasaron estos límites, 22 y 31 % respectivamente, con la de los pacientes que se mantuvieron en límites inferiores, la diferencia fué significativa ($p < 0.025$), (tabla 53).

Es decir, según nuestra experiencia la magnitud de la leucocitosis sí guarda relación con la gravedad de la pancreatitis. De modo que las cifras próximas a los 20.000 leucocitos deben ser consideradas signos de mal pronóstico, y

aún tienen mayor importancia cuando la elevación es persistente o aparece tardíamente.

Valor hematocrito.

Ya dijimos que al principio de la enfermedad es frecuente la hemoconcentración, pero que más tarde desciende la cifra de hemoglobina y hematíes. Este descenso traduce el efecto de la reposición de líquidos, su magnitud guarda relación con la importancia de la pérdida hidrosalina. Por este motivo RANSON (213, 215) , considera que el descenso del hematocrito superior a 10 puntos en las primeras 48 horas de evolución es un signo grave.

En nuestra experiencia el valor hematocrito de la mayoría de los pacientes estaba comprendido entre 40 y 51 %, y el valor medio descendió 6.9 puntos durante el tratamiento (Gráfica 2). Hemos analizado la relación entre la mortalidad de la pancreatitis y esta disminución del hematocrito, observando que los pacientes en que el descenso fué de 7 ó más puntos, la mortalidad fué significativamente más elevada ($p < 0.05$), (tabla 53).

Es decir, según nuestra casuística, el descenso del valor hematocrito durante la reposición de fluidos debe ser considerado un signo de mal pronóstico cuando es igual o superior a 7 puntos.

Amilasa.

Como es lógico todos nuestros pacientes presentaban hiperamilasemia ,

pues era un requisito imprescindible para su inclusión en el programa terapéutico, y la mayoría tenían cifras de 512 a 2048 u. Wohlgemuth. Como puede observarse en la gráfica 3, el descenso de la amilasa sérica fue igual de rápido en los dos grupos de enfermos, de forma que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de amilasa de cada grupo en cada fase del tratamiento (tabla 52).

A la vista de estos resultados podría pensarse que tanto el glucagón como el oxifenonio son capaces de normalizar la amilasa sérica con la misma eficacia. Sin embargo nosotros creemos que la rápida caída de la amilasa sérica durante el tratamiento, es independiente del fármaco empleado. Es posible, incluso, que tampoco dependa de las restantes medidas terapéuticas, pues ya mencionamos en el capítulo IV que la rápida normalización de los niveles enzimáticos puede significar tanto una mejoría del proceso como la necrosis masiva y total del páncreas.

En este sentido coincidimos con TRAPNELL (262), al creer que no existe un paralelismo estricto entre la duración de proceso inflamatorio del páncreas y la persistencia de la hiperamilasemia. La evolución de los niveles de amilasa sérica depende del número de células pancreáticas que permanezcan intactas, de la persistencia de la secreción acinar frente a la obstrucción ductal, de la existencia de proteínas séricas capaces de unirse a la enzima y, por último, de las modificaciones que sufra el aclaramiento renal de amilasa (119).

Por ello, no es aceptable suponer que un paciente con pancreatitis ha me

orado porque su amilasa haya disminuido, y menos aún atribuir ésta normalización a la excelencia del tratamiento empleado. Tampoco creemos que la magnitud de la hiperamilasemia indique la severidad de la enfermedad. Al analizar la mortalidad de la pancreatitis aguda en relación con la máxima cifra de amilasemia alcanzada en cada caso, no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos que presentaron cifras de amilasa sérica igual o superior a 2048 y los que no alcanzaron este valor:

	Casos	Muertos	Diferencia
amilasemia = ó > 2048	15	2	$\chi^2 = 0.3025$, $v = 1$
amilasemia < 2048	47	4	$p > 0.25$

En cuanto a la evolución de la amilasuria, como puede apreciarse en la gráfica 4, es un reflejo exagerado de lo que ocurre en la sangre. El valor medio de la amilasa urinaria al ingresar es aproximadamente el triple del valor sérico. Además la elevación de la amilasuria es más duradera, de modo que mientras la amilasemia suele normalizarse durante las primeras 24 ó 48 horas de evolución, la elevación urinaria persiste hasta el cuarto o quinto día en nuestros pacientes. Esta característica de la amilasuria: valores más altos y sostenidos que en el suero, hace que la determinación urinaria del enzima sea de gran ayuda en los casos de diagnóstico dudoso.

Calcemia.

La hipocalcemia es una alteración frecuente en la pancreatitis aguda y ,

aunque su mecanismo de producción sigue sin aclararse, la mayoría de los autores piensan que existe una relación entre la magnitud de la hipocalcemia y la severidad de la necrosis pancreática (4, 37, 262).

En nuestro estudio hemos procurado vigilar estrechamente los niveles de calcio sérico mediante frecuentes determinaciones, observando que la hipocalcemia ha sido la alteración aparecida con mayor frecuencia en nuestros enfermos (tabla 47). Además hemos comprobado que la hipocalcemia guarda una clara relación con el tratamiento empleado, de modo que en los tratados con glucagón se produjo un brusco descenso de la calcemia durante las primeras 12 horas de tratamiento (Gráfica 5).

Es decir, partiendo de unos valores medios similares en la determinación inicial, la calcemia experimentó un significativo descenso ($p < 0.0025$) de aproximadamente 1 mg durante las primeras doce horas de tratamiento con glucagón. Por el contrario, en los tratados con oxifenonio, no ocurrió este fenómeno (tabla 52). Como puede apreciarse en la gráfica 5, la infusión intravenosa de calcio, realizada en todos los pacientes con valores séricos inferiores a 8.0 mg / 100 ml, consiguió que se igualaran las diferencias entre ambos grupos y se mantuviera la calcemia media dentro de unos límites aceptables.

Por otra parte, la relación entre la magnitud de la hipocalcemia y la severidad de la pancreatitis aguda, tan reiterada en la literatura, no ha sido confir-

mada en nuestro estudio. Al comparar la mortalidad de los sujetos con calcemias iguales o menores de 7.0 mg / 100 ml (2 de 19) y la de los pacientes que se mantuvieron con niveles superiores (4 de 43), no se aprecia diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 0.6027$, $v = 1$, $p > 0.20$) ; ver tabla 53.

Resumiendo, podemos decir que la hipocalcemia en nuestra experiencia, es la alteración metabólica observada con mayor frecuencia y su magnitud resulta claramente incrementada por la administración intravenosa del glucagón. En cambio no hemos observado, pese a lo que suele afirmarse, que la hipocalcemia se acompañe de mayor mortalidad y en nuestros pacientes nunca cursó con tetania.

El efecto hipocalcemiante que hemos observado con el glucagón ya fué señalado por PALOYAN (191) en el perro, y confirmado por CONDON y cols. (51) en sus pacientes de pancreatitis tratados con esta hormona. Se pensó que el glucagón estimularía la liberación tiroidea de calcitonina, la cual a su vez fijaría calcio en el hueso e impediría su extracción por la parathormona. La acción hipocalcemiante del glucagón puede evitarse experimentalmente por la tiroidectomía previa (199). Sin embargo, los estudios posteriores con radioinmunoensayo han resultado contradictorios, pues no se ha encontrado correlación estadística entre los niveles de glucagón, gastrina o calcitonina y los del calcio sérico, sino una elevación de la parathormona secundaria a la hipocalcemia.

Por esta razón WEIR (279) pensó que en la pancreatitis existiría un fa-

llo del receptor óseo para la parathormona, o bien que la hormona resultaría desnaturalizada por los fermentos proteolíticos y perdería su actividad. Más recientemente ROBERTSON (220) ha encontrado valores normales de parathormona en sus enfermos de pancreatitis, a pesar de la hipocalcemia, habiendo comprobado al mismo tiempo que los receptores periféricos de la hormona se mantenían indemnes.

La idea de ROBERTSON es que en la pancreatitis existe un hipoparatiroidismo relativo, con respuesta paratiroidea insuficiente al haber sido dañada la superficie de la célula paratiroidea por los fermentos proteolíticos circulantes.

Otra hipótesis es que los fermentos proteolíticos pancreáticos circulan-tes desnaturalicen las hormonas implicadas en la hipocalcemia de la pancreatitis aguda, impidiendo su acción biológica o su detección mediante radioinmunoensayo.

En cualquier caso, nuestro estudio demuestra claramente la relación existente entre la hipocalcemia de la pancreatitis aguda y la administración de glucagón. Así mismo resta importancia a la hipótesis de que la hipocalcemia es consecuencia del depósito de calcio en las zonas de necrosis grasas, pues la extensión de estas últimas sí es proporcional a la gravedad de la enfermedad, lo cual no ocurre con la hipocalcemia observada por nosotros.

Ionograma.

Es raro encontrar en la literatura referencias sobre las alteraciones hidroelectrolíticas en la pancreatitis aguda, salvo alguna alusión tangencial al

referirse a la insuficiencia renal aguda y a la reposición de fluidos (37, 254). Podría deducirse por ello, que el disturbio electrolítico es poco frecuente en esta enfermedad, pero hemos encontrado en nuestro estudio ionogramas patológicos en más de la mitad de los enfermos (tabla 47).

El mecanismo por el cual se producen estos trastornos es complejo y variado. Por una parte intervienen alteraciones circulatorias, respiratorias, renales y del metabolismo hidrocarbonado, que pueden dar lugar a la acidosis metabólica. De otro lado, una incorrecta fluidoterapia, reponiendo las pérdidas hidrosalinas (vómitos, fleo, aspiración gástrica, etc) mediante soluciones deficitarias en iones, provoca dilución del plasma y facilita la aparición del disturbio electrolítico. En conjunto, el 58 % de nuestros enfermos presentaron disturbio electrolítico, principalmente hipocloremia e hipopotasemia.

Con respecto al bicarbonato plasmático, el 71 % de nuestros enfermos presentaron alteraciones en algún momento de su enfermedad, predominando el descenso sobre la elevación. Esto sugiere que en la pancreatitis es más frecuente la acidosis metabólica que la alcalosis del mismo tipo. Pero en realidad esta suposición carece de base firme, pues no hicimos determinaciones sistemáticas del pH y pCO_2 de la sangre.

No obstante, podemos afirmar que más de dos tercios de nuestros pacientes presentaban cifras anormales de bicarbonato plasmático y que más de la mitad

de los casos estudiados, tenían ionogramas patológicos. Es decir, la mayoría de las pancreatitis agudas sufren disturbios electrolíticos y trastornos del estado ácido-básico del plasma, lo cual es de gran importancia y merece ser resaltado, pues ambas alteraciones están estrechamente ligadas y su rápida corrección sólo puede resultar beneficiosa para el enfermo. Creemos que es este uno de los aspectos del tratamiento que puede realmente modificar el curso de la enfermedad.

Por otra parte, el tratamiento farmacológico posiblemente influya en la aparición de alguno de estos trastornos. Sólomente así puede explicarse la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las dos series de pacientes con respecto a las cifras medias de cloro y bicarbonato durante el tratamiento, pues antes de comenzarlos los valores eran similares en ambos grupos. Pero este aspecto lo comentaremos más adelante.

Glucemia.

Ya comentamos en el capítulo V cómo en el curso de la pancreatitis aguda suele aparecer hiperglucemia, más raramente cetoacidosis e incluso algunas veces coma diabético hiperosmolar (4, 114, 121). Por otra parte, es sobradamente conocida la acción hiperglucemiante del glucagón, el cual estimula la glucogenolisis de los depósitos hepáticos.

Por estas razones, antes de comenzar nuestro estudio, temíamos que surgieran complicaciones de tipo diabético en los casos de pancreatitis tratados con

glucagón. Sin embargo no hay que olvidar que, además de su acción glucogenolítica, el glucagón es una potente hormona insulinogénica (capítulo II), por lo que su inyección a un sujeto normal, eleva rápidamente la concentración de insulina plasmática.

La capacidad insulinogénica del glucagón explica las diferencias que hemos encontrado, en el comportamiento de la glucemia, entre los enfermos tratados con glucagón y los que recibieron anticolinérgico. Efectivamente, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre las glucemias medias de los grupos A y B, ni antes de comenzar el tratamiento ni durante el mismo, al analizar cada grupo por separado hemos observado que se produjo un descenso significativo ($p < 0.005$) de la glucemia media durante el tratamiento con glucagón. La disminución fué de 30.9 mg / 100 ml, casi el triple que en el grupo que recibió el anticolinérgico (tabla 52).

Es probable que este paradójico efecto hipoglucemiante del glucagón, se deba al estímulo insulínico provocado por su brusca inyección intravenosa. Este poder insulinógeno del glucagón, podría haber sido potenciado por la administración simultánea de soluciones glucosadas, aproximadamente 200 g. diarios de glucosa intravenosa.

No obstante, en ningún caso se produjeron signos clínicos de hipoglucemia y sóloamente uno de los tratados con glucagón tuvo una glucemia inferior a 60

mg / 100 ml, mientras que tres de los pacientes que recibieron oxifenonio, presentaron cifras inferiores a dicho nivel.

Otro aspecto que es importante resaltar, es el del significado pronóstico de las cifras de glucemia excesivamente elevadas. RANSON (213, 215) considera las glucemias superiores a 200 mg / 100 ml, como un signo de gravedad. En nuestra serie, hubo catorce pacientes (23 %) que alcanzaron o superaron los 200 mg de glucemia, de los cuales cinco fallecieron. Comparando esta mortalidad (36 %) con el único fallecimiento producido entre los restantes enfermos, la diferencia es estadísticamente significativa ($X^2 = 14.0249$, $v = 1$, $p < 0.00025$).

Aspiración gástrica.

La aspiración gástrica es uno de los puntos básicos del tratamiento médico de la pancreatitis aguda (37), pues consigue aliviar las náuseas, vómitos, íleo o incluso muchas veces, suprime el dolor abdominal. Además de estos efectos beneficiosos, con la aspiración del estómago se pretende suprimir el estímulo del ácido clorhídrico sobre la secreción pancreática mediado por la secretina (140, 175). Su empleo está basado, pues, en motivos similares a los que justifican la utilización de los anticolinérgicos o el glucagón. Ambas medidas, aspiración gástrica y medicamentos antisecretores, tratan de poner la glándula a reposar, lo que se ha denominado "entablillado del páncreas" (4).

Nosotros no hemos estudiado directamente la acción de los fármacos so-

bre la secreción del páncreas exocrino, pero sí hemos podido observar su efecto sobre la secreción gástrica al medir el volúmen del jugo obtenido a través de la sonda de aspiración.

Teóricamente ambos fármacos: glucagón y oxifenonio, deben reducir la secreción del estómago (162, 164), además de su discutido efecto sobre el páncreas. Sin embargo, al comparar el volúmen medio de aspiración de cada una de las series, hemos observado que los tratados con el anticolinérgico oxifenonio, tuvieron un volúmen minuto de jugo aspirado inferior en un 40 % al de los que recibieron glucagón. La diferencia entre ambas series es estadísticamente significativa ($t = 2.3727$, $v = 41$, $p < 0.0125$). Se deduce claramente de este resultado que la potencia inhibidora del oxifenonio sobre el volúmen de secreción del estómago, es francamente superior al del glucagón.

Según DYCK (65 , 66), el glucagón disminuye la secreción ácida del estómago. Nosotros no hemos estudiado cualitativamente la secreción gástrica, pero ya comentamos al hablar del disturbio electrolítico, que habíamos observado diferencias entre los dos grupos A y B con respecto a las medias de cloro y bicarbonato plasmático correspondientes al período de tratamiento. En efecto, el cloro del grupo B es significativamente inferior al del grupo A, mientras que en este último es más bajo el nivel de bicarbonato, sin embargo el valor medio antes del tratamiento, era similar en ambos grupos.

Estas diferencias sugieren que los pacientes a los que se les administró oxifenonio (grupo B) tuvieron una mayor pérdida de cloro y de ácido que los tratados con glucagón (grupo A), aunque el volúmen de jugo gástrico fuera inferior en los primeros. Es difícil explicar esta diferencia paradójica, pero puede hacerse si admitimos que el glucagón sea capaz de reducir cualitativamente la concentración de ácido en el estómago sin apenas modificar el volúmen de jugo secretado. En cambio, siguiendo el razonamiento, el oxifenonio reduciría cuantitativamente el volúmen del jugo, pero afectando poco a la secreción de ácido clorhídrico que estaría más concentrado en el jugo.

Naturalmente, para poder afirmar esto es preciso estudiar la composición del jugo gástrico bajo el efecto de cada uno de los fármacos y comparar los resultados, lo cual no se ha realizado en este trabajo.

C-ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS Y RADIOLOGICAS.

Alteraciones electrocardiográficas.

La frecuencia de alteraciones electrocardiográficas en la pancreatitis aguda oscila entre el 20 y 80 % de los casos, según los autores (16, 152, 194). Tanta disparidad obedece, sin duda, a que en muchas series no hicieron ECG a todos los enfermos.

En nuestro estudio hicimos ECG a todos los pacientes y encontramos algún tipo de trastorno en el 65 %. Algunas de estas anomalías, como los trastornos del

ritmo, son difíciles de relacionar con la enfermedad pues en su producción pueden intervenir múltiples factores. Nosotros los hemos observado en el 26 %.

En cambio, es más probable que la pancreatitis sea responsable de las alteraciones que afectan a la fase de repolarización ventricular. Este tipo de trastorno lo presentaron, en algún momento de la enfermedad, el 52 % de nuestros pacientes. La alteración apareció con mayor frecuencia en forma de inversión de la onda T, (Fig. 1), pero la cuarta parte presentaban desplazamientos del segmento ST, y fueron considerados como "isquemia" o "lesión" respectivamente (Figs. 2 y 3).

Naturalmente, sólo es posible establecer una segura relación causal entre pancreatitis y cambios del ECG cuando se dispone de trazados previos normales. Como en la práctica esto es imposible, salvo casos aislados, hay autores (6) que únicamente atribuyen a la pancreatitis las alteraciones electrocardiográficas que tienen carácter transitorio. A nuestro juicio tal actitud es errónea, pues ya sabemos por los experimentos de LIEBERMAN (161) que los fermentos pancreáticos pueden provocar necrosis miocárdica. Según esto, atribuir a la pancreatitis sólo las alteraciones reversibles, resulta demasiado restrictivo.

Sin embargo, como nosotros hemos realizado un electrocardiograma al principio y otro al final de la enfermedad, hemos observado la aparición de alteraciones de la repolarización al final de la primera semana en algunos casos (nueve) que inicialmente no la tenían. De igual modo, durante dicho periodo vimos como desapareció

el trastorno en otros pacientes (diez) que lo presentaban al ingresar. Por ello podemos afirmar que en la mayoría (59 %) de nuestros enfermos con alteraciones de la repolarización; estas dependen estrechamente de la pancreatitis aguda pues aparecieron o desaparecieron en el curso de la enfermedad.

Se ha pretendido que las anomalías electrocardiográficas de la pancreatitis son debidas a trastornos electrolíticos y alteraciones de la circulación coronaria secundarias al shock. (4). Sin embargo, nuestra opinión es que ambos trastornos tienen poca importancia en la producción de las alteraciones de la repolarización que aparecen en la pancreatitis aguda (202).

Efectivamente, hemos separado los pacientes de nuestro estudio en tres grupos:

Grupo 1º , casos con ECG alterado al principio únicamente.

Grupo 2º , casos que sólo tenía alterado el ECG al final.

Grupo 3º , enfermos cuyo ECG fué normal en todo momento.

Al comparar estadísticamente estos tres grupos con respecto a edad, sexo, etiología de la enfermedad y medias de presión arterial, calcemia y potasio sérico no hemos encontrado diferencias significativas (ver tablas 37 y 38).

Por este motivo hay que admitir que las alteraciones electrocardiográficas, al menos las que afectan a la fase de repolarización ventricular, son debidas a la acción directa de los fermentos pancreáticos sobre el miocardio. Los cuales al provo-

car vasodilatación, aumento de permeabilidad capilar, hemoconcentración y coagulación intravascular pueden ocasionar la formación de microtrombos en las arterias coronarias e, incluso, un verdadero infarto de miocardio (108, 151, 155).

Está pues, justificado emplear el término "sufrimiento miocárdico" para aludir a las alteraciones de la repolarización ventricular que aparecen en el curso de la pancreatitis. De ésta forma, sin prejuzgar la patogenia exacta, expresamos la repercusión de la enfermedad pancreática sobre el corazón.

Por otra parte, los fermentos pancreáticos lipolíticos pueden producir lesiones esteatonecroticas en el pericardio (194), que explican perfectamente la aparición de imágenes del tipo "lesión subepicárdica" en el ECG. Nosotros hemos encontrado dicha imagen en cinco casos (8 %), dos de los cuales se normalizaron al final del proceso. No obstante , este tipo de alteración no suele ser mencionado en la literatura por lo cual creemos conveniente llamar la atención sobre él. (Fig. 3).

Alteraciones en la radiografía de tórax.

La incidencia de complicaciones respiratorias en la pancreatitis aguda , varía según los autores entre el 14 y 59 %, en función del criterio empleado y del afán con que son buscadas (141, 190, 214, 221, 292, 293).

Nosotros nos referimos exclusivamente a la presencia de alteraciones pleuropulmonares en la radiografía torácica, fundamentalmente atelectasias laminares, derrame pleural y condensación pulmonar. En el 48 % de nuestros pacientes

apareció alguna de estas alteraciones, pero el porcentaje aumenta si además incluimos los casos de edema pulmonar o elevación diafragmática (Figs. 4 - 9).

En la mayoría de los casos con afectación pleuropulmonar, la alteración radiológica ya estaba presente en el momento de ingresar (73 %), de modo que la radiografía torácica puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo. Por otra parte, la lesión más frecuente fué el derrame pleural (82 %) y las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en el lado izquierdo del tórax (70 %).

Es decir, según nuestra experiencia, un paciente con dolor abdominal y derrame pleural izquierdo, o atelectasias laminares en las bases del pulmón, resulta muy sugestivo de pancreatitis aguda, lo cual practicamente confirma el diagnóstico de los casos que son dudosos por presentar hiperamilasemia discreta.

En cuanto al mecanismo patogénico de estas lesiones, ya mencionamos como la distensión abdominal y el edema retroperitoneal pueden contribuir a elevar el diafragma (84). También a través de los linfáticos diafragmáticos puede llegar el líquido peripancreático hasta la cavidad pleural (141). Sin embargo, los enzimas pancreáticos circulantes parecen ser los principales responsables de las alteraciones pleuropulmonares que aparecen en el curso de la pancreatitis aguda (25, 142, 151, 177, 264, 288). Estos fermentos parecen actuar por digestión y consumo del surfactante pulmonar, o bien inducir la formación de microtrombos en los capilares pulmonares.

Por otra parte, queremos llamar la atención sobre la trascendencia de este

tipo de alteraciones respiratorias, pues la mortalidad de los pacientes con anomalías pleuropulmonares en la radiografía ha sido significativamente más alta que en los restantes enfermos ($p < 0.05$), (tabal 53).

Radiografía simple del abdomen.

La placa simple de abdomen es de gran ayuda en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. Además de excluir la existencia de neumoperitoneo (Fig. 11) permite observar el patrón gaseoso intestinal detectando la presencia de íleo paralítico y su extensión.

En nuestra experiencia la alteración encontrada con más frecuencia fué el "colon cortado" (40%), seguida del "asa centinela" (31%). Ambas alteraciones aparecieron juntas en el 24% de los pacientes estudiados y constituyen un dato sumamente característico de la enfermedad (38, 217, 250). (Fig. 10).

El colon cortado está producido por la irritación química que ocasiona el exudado pancreático al escurrir por el ligamento frenocólico, provocando un espasmo localizado del ángulo esplénico y colon descendente con distensión gaseosa del resto del intestino grueso. El asa centinela no es más que un íleo adinámico localizado en duodeno o primeras asas yeyunales, cuya precoz aparición es debida a la vecindad del proceso inflamatorio pancreático.

Además de estas alteraciones típicas, es frecuente encontrar cantidades

anormales de gas en intestino delgado y grueso sin un patrón definido, lo que ocurrió en el 31 % de nuestros pacientes. En cambio, el típico íleo generalizado con niveles hidroaéreos sólo lo observamos en el 19 % de los casos estudiados.

Otras alteraciones que pueden detectarse en la placa simple de abdómen: esteatonecrosis y gas de abscesos, son de muy difícil interpretación, pues se precisan radiografías de gran calidad en sujetos bien preparados, condiciones que no se reúnen en los servicios de urgencia. Salvo algún caso especialmente complicado, (Fig. 12) las imágenes de este tipo que nosotros hemos observado han sido de dudoso significado.

Colecistografía oral.

Pocos autores aconsejan la colangiografía intravenosa de urgencia al ingresar el paciente, en general sólo lo hacen los partidarios de la cirugía durante la fase aguda (262). La mayoría prefieren la colecistografía oral a las tres o cuatro semanas del brote agudo, con la advertencia de no considerar las vesículas excluidas como sinónimo de colecistopatía y aconsejando repetir en estos la exploración 2 ó 3 meses después (4, 36, 190).

Aunque se trata de una norma prudente, nosotros no estamos totalmente de acuerdo con ella. En nuestra experiencia todos los pacientes colecistectomizados por tener la vesícula excluida tenían cálculos en sus vías biliares. La operación se realizó en 16 pacientes, el 50 % de los sujetos con pancreatitis aguda colelitíásica.

La colecistografía oral se hizo siempre con doble dosis de contraste, salvo que se visualizara correctamente la vesícula con la primera dosis o existieran cálculos opacos visibles en la placa simple, y en la mayoría de los pacientes la exploración se efectuó durante la tercera o cuarta semanas de evolución.

Según esto, creemos que no es preciso retrasar la intervención de los pacientes con vesícula excluida cuando la exploración se ha realizado con técnica correcta, salvo que existan otros motivos para el aplazamiento o el paciente se niegue a la operación. El retraso de varios meses supone que algunos pacientes no regresaran para ser operados al encontrarse asintomáticos, mientras que otros volverán antes de lo previsto pero con una recidiva de la pancreatitis.

Exploración gastroduodenal.

El interés de esta exploración es muy grande, pues permite detectar lesiones posiblemente relacionadas con la etiopatogenia de la pancreatitis: ulcus péptico, divertículos duodenales y pólipos periampulares. También es útil para precisar el tamaño y situación de las masas pancreáticas, así como para descubrir signos de irritabilidad, espasmo y edema de la mucosa gastroduodenal que traducen la actividad del proceso inflamatorio vecino (37, 79, 250).

En nuestra experiencia la exploración radiológica gastroduodenal descubrió alteraciones en el 47 % de los pacientes estudiados. Once de los cuales (18 %) presentaban un aumento del tamaño del páncreas que desplazaba el estómago y duo-

deno, por lo cual fueron catalogados como portadores de una masa pancreática de origen inflamatorio, aspecto que se comentará más adelante. (Figs. 13 - 18).

D-EVOLUCION, COMPLICACIONES Y MORTALIDAD. PRONOSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA.

La evolución de la enfermedad ha sido favorable en casi todos nuestros casos. En la mayoría de los pacientes (71 %) el dolor cedió durante las primeras 48 horas de tratamiento y sólo en un pequeño porcentaje (6 %) persistió más de cuatro días. La desaparición del dolor fué más precoz en el grupo tratado con glucagón, pues el número de pacientes sin dolor a las veinticuatro horas de comenzar el tratamiento fué significativamente más alto ($p < 0.025$) entre estos que entre los que recibieron oxifenonio.

Así mismo, la mayoría de los enfermos (77 %) eran capaces de ingerir alimentos sin sufrir vómitos o dolor abdominal, al cabo de la primera semana de evolución. Sin embargo los sujetos con intolerancia prolongada para la alimentación oral siguieron un curso tórpido, con una mortalidad significativamente más elevada. ($p < 0.00025$) que los demás : 27 % frente a 6 %.

Como puede observarse comparando los resultados de las tablas 40, 41 y 42, gran parte de los pacientes con intolerancia para la realimentación presentaban compresión de estómago y duodeno por una masa pancreática inflamatoria. Este cuadro ha sido denominado por TRAPNELL (262) "obstrucción o íleo duodenal" y debe

ser considerado como una grave complicación de la enfermedad, que generalmente sólo aparece en el curso de pancreatitis severas en las que se ha desarrollado un pseudoquiste de gran tamaño, un absceso o bien persiste el proceso inflamatorio en forma de flemón pancreático: "falso pseudoquiste" (79, 272, 273). (Figs. 13 - 18).

En nuestra experiencia, el curso de la enfermedad de estos pacientes fué tórpido y prolongado en todos ellos, ocasionando una desnutrición importante. Por esta razón creemos que debe instaurarse precozmente la nutrición parenteral en los casos con intolerancia alimentaria tras el proceso agudo, pues probablemente precisarán una posterior intervención quirúrgica (274, 286).

Sin embargo el curso de la enfermedad fué generalmente breve pues en la mayoría de los enfermos (76 %) se produjo el desenlace del proceso durante la primera semana y sólo la cuarta parte de los casos presentaron un curso tórpido, prolongado, con sucesivos empeoramientos y recaídas por diversas complicaciones.

Por este motivo creemos que pueden distinguirse dos tipos clínicos de pancreatitis aguda: las de evolución breve o fugaz y las de curso tórpido o prolongado, que mejor sería denominar pancreatitis subaguda. Estas últimas son de mal pronóstico, pues su mayor duración es debida casi siempre a la sucesiva aparición de complicaciones graves: masas pancreáticas infecciones, trastornos respiratorios, etc, lo que acarrea una mortalidad más elevada (20 % frente a 6 %).

Complicaciones. La frecuencia de las diversas complicaciones de la pancreatitis aguda varía ampliamente en la literatura (4, 215, 262, 292, 293), igual ocurre con la gravedad de cada una de ellas, lo cual es debido a que cada autor emplea un criterio distinto para seleccionar como complicación alguna de las muchas alteraciones que aparecen en esta enfermedad. En la primera parte de esta tesis, hemos incluido una relación de las complicaciones más frecuentes (Capítulo V, tabla 5) .

Al analizar las complicaciones observadas en nuestro estudio nos han sorprendido varios hechos. En primer lugar la incidencia tan alta de algunas alteraciones, más elevada de lo que podría esperarse por la literatura. Así, la hipocalcemia y el disturbio electrolítico han sido los trastornos más frecuentes en nuestra experiencia, tal como ya fué comentado en este mismo capítulo. A continuación, por orden de frecuencia, figuran lo que hemos llamado sufrimiento miocárdico y afectación pleuro-pulmonar. La incidencia de todas estas alteraciones está próxima al 50 % (tabla 47), sin embargo la literatura relativa a ellas es sorprendentemente escasa. Creemos pues, que debe dárseles mayor importancia y que el clínico debe tenerlas siempre en cuenta para que pueda instaurar precozmente las medidas terapéuticas adecuadas.

Por otra parte, igualmente nos ha sorprendido que una complicación tan típica de la pancreatitis aguda como es el shock, aparezca sólo en el 11 % de nuestros casos. Como ya comentamos anteriormente, atribuimos la baja incidencia de tan

temible complicación a la reposición de fluidos efectuada precóz y enérgicamente en nuestro programa.

En cuanto a la incidencia de masas pancreáticas: 18 % de nuestros casos, puede parecer elevada a primera vista si se compara con la referida por otros autores. Pero si desglosamos los casos que evolucionaron hacia la resolución espontánea y fueron considerados como flemón pancreático (11 %), y los que precisaron drenaje quirúrgico por sufrir un pseudoquiste o un absceso (6 %), observaremos que la incidencia de estas alteraciones es en nuestra experiencia menor, incluso, que la señalada por TRAPNELL (262) y WARSHAW (273).

Mortalidad.

La mortalidad en nuestra experiencia ha sido del 10 %, pues fallecieron seis de los sesenta y dos enfermos estudiados. De estos seis casos, la mitad fallecieron en el curso de la primera semana de evolución a causa de shock. Uno de estos fué autopsiado, comprobándose la intensidad y extensión de las lesiones hemorrágicas y de la esteatonecrosis. En los otros tres casos el fallecimiento ocurrió después de tres ó cuatro semanas de evolución, tras ser intervenidos quirúrgicamente con motivo de un pseudoquiste o de un absceso pancreático. La causa de estas muertes tardías, fueron hemorragia postoperatoria, émbolismo pulmonar y sepsis, respectivamente (tabla 49).

Es decir, nuestra tasa de mortalidad ha sido inferior a la registrada en

las grandes series de la literatura (4, 262), lo cual es aún más valorable teniendo en cuenta que más de un tercio de los casos eran formas severas según los criterios previamente establecidos. La mortalidad precoz y tardía han sido iguales, y las causas del fallecimiento coinciden con las reflejadas por otros autores (261, 292, 293).

Queremos resaltar nuevamente el mal pronóstico de las pancreatitis de evolución tórpida o subaguda, pues su mortalidad llega en nuestra experiencia al 20 % frente al 6 % de las que evolucionaron de forma breve o fugaz, y aún cuando la diferencia no es estadísticamente significativa ($X^2 = 2.4121$, $v = 1$, $p > 0.05$) merece ser tomada en cuenta.

Pronóstico de la pancreatitis.

Al llegar a este punto se plantea nuevamente el problema de como distinguir clínicamente, al principio de la enfermedad, las formas severas de pancreatitis. Esta cuestión ya ha sido comentada en varios lugares de nuestra tesis, y ya dijimos que hay pocos datos con valor pronóstico.

Los criterios que previamente establecimos para valorar la gravedad inicial y final no nos satisfacen. Con su empleo sólo pudimos detectar seis casos severos en la valoración inicial, en cambio al final había veintinueve enfermos graves (47 %) Creemos que al principio se nos pasaron desapercibidos algunos casos severos, mientras que al final incluimos como tales a otros que no lo eran.

Preocupados por este motivo, hemos analizado la mortalidad observada en relación con la existencia de diversas complicaciones, alteraciones y signos, tal como figura en la tabla 53. Nos ha sorprendido que un signo como la hipocalcemia de 7.0 mg o menor, no se acompañe de un aumento significativo de la mortalidad, pues todos los autores (4, 77, 199, 215, 262, 279) han considerado siempre que es un indicio seguro de pancreatitis severa. De la misma manera, tampoco hemos observado que la hipopotasemia, y en general el disturbio electrolítico, la hemorragia digestiva y las alteraciones de la repolarización ventricular, se acompañen de una mortalidad significativamente mayor que la de los pacientes que cursan sin estos trastornos.

Por el contrario, hemos comprobado que la aparición de cualquiera de las siguientes alteraciones: shock, fleo duodenal, masas pancreáticas inflamatorias, alteraciones pleuropulmonares, alteraciones de conciencia, cianosis, equimosis abdominal, leucocitosis superior a 15.000, descenso del hematocrito en 7 o más unidades por debajo de su valor inicial, bicarbonato plasmático inferior a 20 mEq/l y glucemia igual o superior a 200 mg, se acompaña de una mortalidad significativamente más alta que la de los restantes pacientes en que esto no ocurre. La mortalidad de los sujetos que presentan alguna de estas alteraciones oscila entre el 17 y 67 % (tabla 53).

Todas estas alteraciones deben ser consideradas signos de mal pronóstico, la presencia de alguna de ellas en el curso de la enfermedad indica que nos encontra-

mos ante una pancreatitis grave o severa. En nuestra opinión, una valoración ideal de la gravedad de la pancreatitis debe incluir suficientes datos objetivos para evitar la influencia del ánimo del paciente o del observador sobre el resultado. Así mismo, para comparar la eficacia de los tratamientos es conveniente establecer una puntuación que permita cuantificar la gravedad del proceso, advertir que un caso es más severo que otro y detectar si la gravedad de un paciente determinado aumenta o disminuye.

Con este fin hemos establecido una puntuación simple, basada en los once parámetros cuyo significado de gravedad hemos comprobado personalmente, dando el valor de un punto a la presencia de cada uno de estos signos. De este modo hemos valorado de nuevo, retrospectivamente, a todos nuestros pacientes, encontrando que la gravedad media era de 2.42 puntos ($SD = 2.13$). A la vista de lo cual hemos considerado que los casos con puntuación igual o superior a 5 ($\bar{x} + SD = 4.53$) pueden calificarse de severos, los que tienen una puntuación de 1 a 4 son moderados, y aquellos que no presentan ningún signo de gravedad, evidentemente son leves.

Aplicando este esquema de calificación a nuestra serie, hemos observado un 15 % de casos leves, es decir, sin ningún signo de gravedad en todo el proceso, y un 16 % de pancreatitis severas. El resto (69 %) de los pacientes estudiados son casos moderados. La proporción de pancreatitis leves, moderadas y severas detectadas con éste sistema de valoración, resulta más acorde con los datos aportados por otros

autores (215, 262).

Esta forma de calificar la gravedad de la pancreatitis, es similar a la propuesta por RANSON (213), basada también en once parámetros objetivos, y que ya fué comentada en la primera parte (Capítulo V, tabla 6). Sin embargo algunos datos escogidos por este autor, no siempre pueden ser determinados en un servicio de urgencia (LDH, GOT) y otros (hipocalcemia) ya hemos visto que tienen poco valor pronóstico.

La mortalidad de nuestra serie, en relación a esta calificación definitiva de la gravedad, ha sido nula para los casos moderados y leves, siendo por el contrario del 60 % para los severos (6 de 10). El valor pronóstico de este sistema es evidente, pues todos los pacientes con 7 ó más puntos ($\bar{x} + 2 SD = 6.66$) fallecieron.

Signos objetivos de gravedad.

Leucocitosis = ó mayor de 15.000

Hiperglucemia = ó mayor de 200 mg

Descenso valor hematocrito = ó mayor de 7 u.

Bicarbonato plasmático menor de 20.0 mEq/l

Cianosis central o periférica

Equimosis abdominal

Alteraciones pleuropulmonares

Alteraciones de conciencia

Shock

Ileo duodenal (intolerancia oral superior a 7 días)

Masa pancreática inflamatoria.

E-TRATAMIENTO CONTROLADO DE LA PANCREATITIS AGUDA CON GLUCAGON.

El diagnóstico clínico impreciso y la evolución imprevisible de la pancreatitis aguda explican la gran disparidad que existe en los resultados de los numerosos ensayos terapéuticos realizados en esta enfermedad (51, 67, 69, 257, 263, 277).

El empleo de glucagón en la pancreatitis aguda propuesto por CONDON (51) parecía razonable pues se basaba en experiencia previas de DYCK (65), quien había demostrado como la infusión de esta hormona en el hombre disminuye la concentración de enzimas y bicarbonato en el jugo pancreático. Por otra parte el glucagón es un inhibidor competitivo de la secretina (109) e incluso de la pancreozimina (290). No es de extrañar por ello que la primera aplicación terapéutica sobre esta enfermedad fuera acogida sin reservas (67, 69, 71).

Sin embargo el trabajo de CONDON tenía un defecto fundamental: no era un estudio doble ciego, además no disponía de un grupo de pacientes que sirviera como control. Por este motivo los autores compararon la mortalidad obtenida por ellos (7%) con la de otras series británicas publicadas muchos años antes (22 a 25 %).

Estamos convencidos de que para solventar las diferencias es preciso seleccionar los pacientes con un criterio diagnóstico muy riguroso. También es imper-

tante consignar claramente la etiología de las pancreatitis estudiadas, así como realizar una valoración de la gravedad del proceso antes de comenzar el tratamiento de cada paciente.

Por otra parte es imprescindible que el producto farmacológico o el método terapéutico a ensayar se aplique del mismo modo a todo el conjunto de pacientes, procurando que existan las menores variaciones individuales posibles. Igualmente, es necesario disponer de un grupo testigo que permita contrastar los resultados obtenidos con el fármaco ensayado. Este grupo testigo puede recibir un placebo o bien un producto de eficacia probada o cuyo empleo esté generalmente admitido.

Por estas razones cuando decidimos comprobar la eficacia del glucagón en la pancreatitis, antes de comenzar el estudio, nos preocupamos de establecer unos criterios rigurosos para diagnosticar, seleccionar y valorar la gravedad de todos los enfermos. Además procuramos que estos criterios, basados en la literatura y en nuestra experiencia personal, pudieran adaptarse al centro hospitalario en que habíamos de desenvolvernos e interfirieran lo menos posible el funcionamiento de los restantes departamentos, especialmente el Laboratorio de Urgencia y el de Radiodiagnóstico. Motivo por el cual sólo se programaron como controles las determinaciones habitualmente empleadas en enfermos graves.

Escogimos el oxifenonio (antrenil) para tratar al grupo control por ser un anticolinérgico de uso generalizado, cuyo empleo en la pancreatitis aguda era tradi-

cional en nuestro medio hospitalario. Las restantes medidas terapéuticas: aspiración del estómago y fluidoterapia son las corrientes en el tratamiento de esta enfermedad. Unicamente intentamos normalizar el empleo de antibióticos, insulina y suplementos de calcio o potasio para evitar su uso indiscriminado por cada médico de guardia.

Finalmente ideamos un sistema doble ciego para impedir que la prescripción de glucagón u oxifenonio se viera influida por el estado del paciente, o cualquier factor subjetivo, y garantizar nuestra objetividad al valorar la evolución de cada paciente.

Cumplidos todos estos requisitos hemos estudiado sesenta y dos casos de pancreatitis aguda, agrupados en dos series de treinta y uno, cada una de las cuales recibió un fármaco distinto en la dosis señalada en el capítulo VII. Al analizar estadísticamente la composición de los dos grupos en cuanto a edad, sexo, etiología, gravedad y restantes datos clínicos-biológicos (tabla 50), hemos comprobado que las diferencias entre ambos no son estadísticamente significativas. Es decir, se trata de dos series que antes de comenzar el tratamiento son estadísticamente homogéneas y por tanto homólogas o semejantes. Por esta razón las diferencias estadísticamente significativas que aparecen más tarde, durante la evolución de la enfermedad o al final del tratamiento, deben ser atribuidas a la influencia del fármaco recibido pues en lo demás el régimen terapéutico es igual para todos los pacientes.

Otro aspecto de la cuestión es como valorar el efecto del tratamiento. En algunas publicaciones un producto es considerado eficaz basándose solamente en

impresiones clínicas o en un impreciso concepto de "mejoría". Semejante método es poco científico, y desde luego no es aplicable a una enfermedad tan versátil como la pancreatitis aguda. En este proceso los criterios habitualmente empleados para valorar la eficacia de un tratamiento son el alivio del dolor abdominal, la normalización de la amilasemia y la mejoría del estado general.;

Sin embargo, ya hemos visto como la rapidez con que desciende la amilasemia carece de valor pronóstico y el alivio del dolor abdominal aunque es un dato importante resulta muy subjetivo. Por esta razón hemos considerado más fiable atender a la reducción de mortalidad y disminución en la incidencia de complicaciones graves.

En este sentido los resultados terapéuticos han sido semejantes con glucagón y oxifenonio, pues la mortalidad fué igual en ambos grupos: 3 de 31 (10 %). Tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones graves, ni en la valoración final de la gravedad o en el curso de la enfermedad. Así mismo, el descenso de la amilasemia fué igual de rápido con ambos tratamientos.

No obstante, a pesar de que en los aspectos fundamentales lo mismo dá tratar una pancreatitis con anticolinérgicos que con glucagón, hemos observado algunas diferencias significativas entre los efectos de uno y otro fármaco (tablas 51 y 52).

En primer lugar, en el grupo tratado con glucagón, el dolor se alivió más precozmente que en los tratados con anticolinérgico, pues el número de casos sin dolor a las 24 horas de tratamiento fué significativamente menor entre los primeros

($p < 0.025$).

En segundo lugar, los enfermos tratados con glucagón sufrieron un descenso de la calcemia importante y significativo ($p < 0.0025$), aproximadamente 1 mg/100 ml durante las primeras 12 horas de tratamiento, que obligó a infundir gluconato cálcico hasta conseguir su normalización.

En tercer lugar, en los enfermos tratados con el anticolinérgico oxifenonio la secreción gástrica, estimada por el volúmen del líquido aspirado del estómago, fué significativamente menor ($p < 0.0125$) que en el grupo que recibió glucagón. Es decir, la acción inhibidora del oxifenonio sobre la secreción gástrica es más eficaz que la del glucagón, al menos en cuanto al volúmen del jugo. Sin embargo, las diferencias observadas entre los valores medios de cloro y bicarbonato plasmático de cada grupo, sugieren la posibilidad de que existan diferencias cualitativas entre fármacos con respecto a su acción inhibidora sobre la secreción del estómago. En este sentido, parece deducirse de nuestros resultados que el oxifenonio apenas modifica la secreción de ácido clorhídrico pues, a pesar de ser menor el volúmen del jugo aspirado, la pérdida de cloro y ácido es mayor que en los tratados con glucagón. Este último parece disminuir más la secreción ácida del estómago, aunque reduzca menos el volúmen del jugo aspirado. Pero esto es sólo una hipótesis que no hemos confirmado, ya que no hemos analizado el jugo gástrico.

En cuarto lugar, el poder insulínogénico del glucagón administrado junto

con soluciones glucosadas es muy superior al esperado efecto hipergluceante. Esto se traduce en niveles medios de glucemia más bajos entre los tratados con glucagón que entre los que recibieron oxifenonio, aunque sin hipoglucemias importantes.

Por último, la incidencia de efectos secundarios entre los tratados con el anticolinérgico: sequedad de boca y retención urinaria, fué significativamente más alta ($p < 0.00025$) que entre los que recibieron glucagón. En estos últimos, sólo hubo algún caso de cefalea y exantema.

Según hemos visto, los resultados obtenidos al tratar la pancreatitis aguda con glucagón no son mejores que los conseguidos con el empleo de un anticolinérgico como el oxifenonio, pues la mortalidad es igual con ambos productos, así como la incidencia de complicaciones graves. Por otra parte, alguna de las ventajas observadas, como el alivio más rápido del dolor, resultan contrarrestadas por su efecto hipocalcemiante. En cambio, en nuestra opinión, el mayor inconveniente de emplear anticolinérgicos como el oxifenonio es su tendencia a provocar retención de orina, pues esto obliga a sondar la vejiga y facilita las infecciones urinarias.

En realidad la mortalidad del 10 % que nosotros hemos obtenido, tanto con glucagón como con oxifenonio, no difiere significativamente de la de CONDON (51) con glucagón: 7 %, ni de la de TRAPNEIL (263) con trasilol: 7.5 %. Teniendo en cuenta que los criterios de selección y valoración de la gravedad empleados por estos autores y los nuestros son también semejantes, hay que admitir que actualmente

la mortalidad por pancreatitis aguda en los estudios programados oscila alrededor del 10 %.

En el último año, mientras redactábamos nuestra tesis, han sido publicados varios ensayos controlados, doble ciego, sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda con glucagón. El más importante es un estudio multicéntrico patrocinado por el "Medical Research Council" británico y realizado por WELBOURN y cols (282). Es un doble ciego de glucagón frente a trasilol y placebo que comprende 257 pacientes. La mortalidad global es del 11 %, sin que existan diferencias significativas entre las drogas ensayadas y el placebo. Esto confirma la sospecha que apuntábamos en el párrafo anterior y, que ya habíamos señalado en el XIII Congreso Internacional de Medicina Interna (Helsinki, 1976).

Más recientemente DURR (64), en un doble ciego glucagón versus placebo de 69 pacientes, ha obtenido un 12 % de mortalidad. OLAZABAL (291), en otro estudio similar sobre 26 casos moderados o leves de pancreatitis alcohólica, tampoco ha observado diferencias estadísticamente significativas entre los tratados con placebo y glucagón con respecto a doce parámetros clínicos y bioquímicos.

Según cuanto hemos referido, ahora está claro que el glucagón no presenta ninguna ventaja en el tratamiento médico de la pancreatitis aguda. Tampoco creemos que los anticolinérgicos ni el trasilol sean de utilidad en esta enfermedad, incluso algunos dudan de la validez de la aspiración gástrica al tiempo que se propone el

empleo de somatostatina o de cimetidina (257, 290, 293).

Es pues evidente, que el tratamiento de la pancreatitis aguda está en plena discusión. Nosotros creemos haber contribuido a clarificarlo y pensamos que los factores que más influyen para reducir la mortalidad de la pancreatitis aguda, son las medidas de mantenimiento y soporte general del enfermo, junto a una estrecha vigilancia del paciente, independientemente del tratamiento farmacológico empleado (92). Naturalmente, estas medidas son más extremadas y la asistencia es más cuidadosa cuando se ha programado un tratamiento doble ciego.

CAPITULO X. CONCLUSIONES

Hemos estudiado prospectivamente sesenta y dos enfermos de pancreatitis aguda, la mitad de los cuales fueron tratados con glucagón y los restantes con el anticolinérgico oxifenonio, según el método doble ciego. Después, tal como nos habíamos propuesto al comenzar nuestra tesis, hemos analizado con criterios estadísticos sus historias clínicas, evolución del proceso y resultados del tratamiento controlado llegando a las siguientes conclusiones:

A-VALOR DEL GLUCAGON EN EL TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA.

1º). El resultado de tratar la pancreatitis aguda con glucagón es similar en lo fundamental al que se obtiene con el anticolinérgico oxifenonio, pues la mortalidad es igual con ambos fármacos: 10 %.

2º). Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en cuanto a la incidencia de complicaciones graves propias de este padecimiento, ni en la forma de evolucionar la enfermedad o en la gravedad de los pacientes al final del proceso.

3º). Por el contrario, si existen diferencias estadísticamente significativas entre el glucagón y oxifenonio con respecto a algunos de sus efectos generales:

a).- Durante las primeras 24 horas del tratamiento es mayor el número de pacientes que experimentan alivio del dolor con glucagón que con oxifenonio ($p < 0.025$).

b).- En los enfermos tratados con glucagón se produce un significativo descenso de la calcemia ($p < 0.0025$), aproximadamente 1 mg/100 ml, durante las primeras 12 horas del tratamiento. Aunque no suele acompañarse de tetania, este efecto hipocalcemiante del glucagón obliga a infundir gluconato cálcico al 10 % por vía intravenosa.

Probablemente el glucagón incrementa la hipocalcemia habitual de la pancreatitis por estimular la liberación de calcitonina, que fijaría el calcio en los huesos. Pero es posible que intervengan otros mecanismos poco conocidos, como una respuesta paratiroidea insuficiente al haber resultado dañada la superficie de la célula paratiroidea por los fermentos pancreáticos proteolíticos.

c).- En contra de lo que podría esperarse los enfermos que reciben glucagón presentan a lo largo del tratamiento, un descenso significativo de la glucemia ($p < 0.005$), aproximadamente 40 mg, aunque sin llegar a la hipoglucemia. Sin duda este efecto hipoglucemiante del glucagón es debido a que su administración junto con soluciones glucosadas constituye un fuerte estímulo insulínico.

d).- La potencia inhibidora del oxifenonio sobre el volumen total de jugo gástrico es superior a la del glucagón ($p < 0.0125$), a pesar de que según la literatura, éste último reduce notablemente la secreción ácida del estómago.

e).- La incidencia de efectos secundarios entre los enfermos tratados con oxifenonio: sequedad de boca y retención urinaria, es bastante mayor que en los que

reciben glucagón ($p < 0.00025$), estos últimos sólo presentan ocasionalmente cefalea o exantema. La tendencia de los anticolinérgicos a provocar retención de orina es un serio obstáculo para su empleo en la pancreatitis, pues obliga a sondar la vejiga y favorece las infecciones urinarias por gérmenes hospitalarios.

4º). El tratar la pancreatitis aguda con glucagón no es mejor que hacerlo con un anticolinérgico como el oxifenonio, pues alguna de las ventajas aparentes, como el alivio más precoz del dolor, queda contrarrestada por la mayor intensidad de la hipocalcemia y el coste más elevado del producto.

5º). Es evidente que las medidas generales de asistencia al enfermo grave y la estrecha vigilancia del paciente por un personal capacitado son más eficaces, para reducir la mortalidad de la pancreatitis aguda, que cualquiera de los fármacos propuestos hasta la fecha.

B-CRITERIOS OBJETIVOS PARA VALORAR LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS.

1º.- Tras analizar estadísticamente la relación existente entre diversas alteraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas y la mortalidad de la pancreatitis aguda, hemos llegado a la conclusión de que cualquiera de los siguientes datos indica mal pronóstico:

- Leucocitosis igual o superior a 15.000
- Hiperglucemia igual o superior a 200 mg / 100 ml
- Descenso del valor hematocrito igual o mayor de 7 puntos, con respecto

al valor inicial.

- Cianosis
- Equimosis en la piel del abdómen.
- Alteraciones radiológicas pleuropulmonares: derrame, atelectasia o condensación.
- Alteraciones de conciencia : delirio u obnubilación.
- Shock
- Ileo duodenal o intolerancia para la alimentación oral durante más de una semana.
- Masa pancreática inflamatoria.

2º.- No todos estos signos encierran la misma gravedad, sin embargo los pacientes que en el curso de su enfermedad presentan al menos cinco de estas alteraciones son enfermos muy graves, que padecen una pancreatitis aguda severa . En ellos debe esperarse una mortalidad elevada , próxima al 60 %, por lo cual la vigilancia ha de ser extraordinaria y puede plantearse en cada caso el empleo de medidas radicales, como diálisis peritoneal, nutrición parenteral, respiración asistida y pancreatectomía.

C-CARACTERISTICAS GENERALES DE LA PANCREATITIS AGUDA DE NUESTRO MEDIO EN LA ACTUALIDAD.

1º.- En nuestro medio la etiología dominante en la pancreatitis aguda es la litiasis biliar, responsable de la mitad de los casos (52 %), seguida del alcohol-

lismo (16 %). La cuarta parte de los enfermos padecen pancreatitis aguda primaria o idiopática, mientras que las restantes etiologías posibles son bastante raras. Sin embargo, casi la tercera parte de los pacientes presentan afecciones gastroduodenales asociadas a la pancreatitis: ulcus péptico gástrico o duodenal, duodenitis, pólipos y divertículos duodenales.

2º.- Más de las dos terceras partes de los casos son mujeres postmenopáusicas, generalmente con litiasis biliar. Un tercio de los pacientes son hombres próximos a los cuarenta años que beben cantidades excesivas de alcohol, aunque pocas veces tienen dependencia de él.

3º.- Sólo la cuarta parte de las pancreatitis son desencadenadas por una comilona y únicamente el 20 % de los bebedores admiten haber realizado una ingestión excesiva de alcohol antes del cuadro agudo.

4º.- El síntoma dominante de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal, que en la mayoría de los enfermos (76 %) comienza en epigastrio y, en contra de lo que suele afirmarse, raramente lo hace en el hipocondrio izquierdo (8 %). Así mismo, la irradiación preferente del dolor epigástrico es hacia ambos hipocondrios (45%).

5º.- Los hallazgos clínicos más frecuentes en la exploración del enfermo con pancreatitis aguda son los cambios en la coloración cutáneo-mucosa (60 %), principalmente ictericia (39 %) y enrojecimiento de la cara (21 %), pues la equimosis abdominal es bastante rara (3%). Seguidos de abolición de los ruidos intesti-

nales (45 %) por íleo adinámico y un grado variable de resistencia muscular a la palpación del abdomen (34 %), que puede llegar a verdadera defensa abdominal (16 %).

6º.- Las complicaciones más frecuentes de la pancreatitis aguda son la hipocalcemia (61 %) y el disturbio electrolítico (58 %), seguidas de las alteraciones de la repolarización ventricular ("sufrimiento miocárdico"): 52 % y de la afectación pleuropulmonar (derrame pleural, atelectasias laminares y condensación pulmonar): 48 % .

7º.- Sin embargo, las complicaciones más graves son los pseudoquistes y abscesos pancreáticos (6 %), la aparición de cianosis (10 %) y los episodios de delirio u obnubilación de conciencia (10 %), pues se acompañan de una mortalidad de 67 a 75 % .

8º.- La mayoría de los enfermos de pancreatitis aguda, con el tratamiento médico adecuado, evolucionan favorablemente en menos de una semana, experimentando alivio del dolor abdominal, normalización de la amilasa, y restablecimiento del tránsito intestinal. No obstante, la cuarta parte de los pacientes siguen un curso tórpido o subagudo, pues en ellos surgen sucesivas complicaciones sin que sean capaces de reanudar la alimentación oral por presentar dolor abdominal, náuseas o vómitos.

9º.- La magnitud de las cifras de amilasa sérica o el tiempo que persis-

tan elevadas no guardan ninguna relación con la gravedad de la enfermedad, ni indican una evolución favorable o desfavorable del proceso agudo.

10ª.- Actualmente la mortalidad de la pancreatitis aguda en nuestro medio hospitalario está próxima al 10 % . La mitad de los fallecimientos se producen por shock y ocurren durante la primera semana de evolución, el resto fallecen en las semanas siguientes por sepsis o complicaciones postoperatorias.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACOSTA J.M. and LEDESMA, C.L.: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N. Engl. J. Med. 290:484, 1.974
- 2.- ALJAMA, P., PEREZ CANO, R., RODRIGUEZ PIÑERO, J, et al.: Alteraciones de los lípidos plasmáticos en la insuficiencia renal crónica. Rev. Clin. Esp. 147:577, 1.977
- 3.- ALLAN B, J., TOURNUT , R., WHITE, T.T.: Intraductal activation of human pancreatic zymogens. New. Eng. J. Med. 288:266, 1.973
- 4.- ANMANN, R.: Acute pancreatitis. Bockus H.L., Gastroenterology Vol. 3, cap. 137, p. 1020. Sanders. Philadelphia 1.976
- 5.- ANDERSON, M.C., NEEDLEMAN, S.B., GRAMATICA, L., et al.: Further inquiry into the pathogenesis of acute pancreatitis. Arch. Surg. 99:125, 1.969
- 6.- ANDERSON, M.C., SCHILLER, W.F.: Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas. Amer. J. Surg. 115:118, 1.968

- 7.- ANDERSON, M.C., SCHIENFELD, F.B., IAMS, W.B. and SUWA, H.:
Surg. Clin. N. Amer. 47:127, 1.967
- 8.- ARNESJO, et al.: Enterovirus infectious in acute pancreatitis a possible etiological connection. Scand. J. Gastroenterol. 11:645, 1.976
- 9.- ARNOLD, F., DOYLE, P.J., BELL, G.: Acute pancreatitis in a patient treated with cimetidine. Lancet 1:382, 1.978
- 10.- ARVANITAKIS, C., COOKE, A.B., GREENBERGER, N.J.: Laboratory aids in diagnosis of pancreatitis. Med. Clin. N. Am. 62:107, 1.978
- 11.- BAJKO, K., SZALAG, W.: Pancréatite aiguë expérimentale traitée par le glucagon. Etude histologique (1^a partie). Materia Medica Polona. 8: 404, 1.970
- 12.- BALCELLS, A.: La clínica y el laboratorio. 8^a Edición, Editorial Marín S.A., Barcelona, 1.972
- 13.- BANKS, P.A., JANOWITZ H.D.: Some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease. Gastroenterology 56:601, 1.969

- 14.- BANKS, P.A.: Acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 63:382, 1.971

- 15.- BARLOW, T.E., GREENWELL, J.R., HARPER, A.A. et al.: The influence of the splanchnic nerves on the external secretion, blood flow and electrical conductance of the cat pancreas. *J. Physiol*, 236:421, 1.974

- 16.- BARTOLOME, J., GARNACHO, A., FRISON, J.C., et al.: Alteraciones electrocardiográficas en la pancreatitis aguda. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 49:539, 1.977

- 17.- BAUM, S. and ATHANASOULIS, C.A.: Angiography of the pancreas. En Bockus, H.L. *Gastroenterology*, Vol. 3, cap. 134, p.987, Saunders, Philadelphia, 1.976

- 18.- BENNET, A.J., MISIEWICZ, J.J., WALLER, S.L.:
Gut. 8: 470, 1.967

- 19.- BENOS, J.: Psicosis funcionales en las pancreatitis. *Med. Klin.* 171:27, 1.975

- 20.- BERENSON, J.E., SPITZ, H.B., FELSON, B.: The abdominal fat necrosis sign. *Radiology* 100:567, 1.971

- 21.- BERNARD, A.: Nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y el tratamiento de la pancreatitis aguda. *Triangulo*, 7:170, 1.966
- 22.- BERRY, H., FLOWER, R. J.:
Gastroenterology 60:409, 1.971
- 23.- BLACKBURN, G.L., WILLIAMS, L.F., BISTRAN, B.R., et al.: New approaches to the management of severe acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 131:114, 1.976
- 24.- BLAIR, E.L., BROWN, J.C., HARPER, A.A. et al.: A gastric phase of pancreatic secretion. *J. Physiol.* 190:519, 1.967
- 25.- BLAISDELL, F.W., SCHLOBOHM, R.M.: The respiratory distress syndrome: a review. *Surgery* 74:251, 1.973
- 26.- BLISS, W.R. y Cols.: Localization of referred pancreatic pain induced by electric stimulation. *Gastroenterology*. 16:317, 1.950
- 27.- BLOCK, M.B., GENANT, H.K., KIRSNER, J.B.: Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine. *New. Eng. J. Med.* 283:1003, 1.970

- 28.- BOCKUS, H.L., KALSER, M.H., ROTH, J.L.A. et al.: Clinical features of acute inflammation of the pancreas. Arch. Intern. Med. 48:1, 1.955
- 29.- BOCKUS, H.L.: Acute inflammation of the pancreas. Gastroenterology 34:467, 1.958
- 30.- BOCKUS, H.L.: Pancreatitis aguda, en Bockus H.L. Gastroenterologia, Vol.3, cap. 125, p. 994, Salvat Editores S.A. Barcelona 1.968
- 31.- BODEN, H., JORDAL, K., LUND, F. and ZACHARINE, F.: Prophylactic and curative action of trasytol in pancreatitis. A double blind trial. Scand. J. Gastroenterol 4:291, 1.967
- 32.- BOLOOKI, H. and GLIEDMAN, M.L.: Peritoneal dialysis in treatment of acute pancreatitis. Surgery 64:466, 1.968
- 33.- BOURKE, J.B.: Variation in annual incidence of primary acute pancreatitis in Nottingham, 1.969-74. Lancet 2:967, 1.975
- 34.- BRADLEY, E.L. III., CLEMENTS, J.L. Jr.: Implications of diagnostic ultrasound in the surgical management of pancreatic pseudocysts. Am. J. Surg. 127:163, 1.974

- 35.- BRADLEY, E.L., CLEMENTS, L.J.: Spontaneous resolution of pancreatic pseudocysts (implications for timing of operative intervention). *Am. J. Surg.* 129:23, 1.975
- 36.- BRANDBORG, L.L.: Pancreatic physiology, en Sleisenger and Fordtran. *Gastrointestinal disease*. cap. 27, p. 359, W.B. Saunders, Philadelphia 1.973
- 37.- BRANDBORG, L.L.: Acute pancreatitis, en Sleisenger and Fordtran. *Gastrointestinal disease*, cap. 92, p. 1158, W.B. Saunders, Philadelphia 1.973
- 38.- BRASCHIO, D.J., REYNOLDS, N., ZARCA, A.: Radiographic, "colon cut-off sign" in acute pancreatitis. *Radiology* 79:763, 1.962
- 39.- BRAUNSTEINER, H.: Akute pankreatitis und hyperlipämie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 93:492, 1.968
- 40.- BROOKS, A.M., ISENBERG, J. y GROSSMAN, M.I.: *Gastroenterology* 57:159, 1.969
- 41.- BROWN, J.C., HARPER, A.A. and SCRATCHED, T.: Potentiation of secretin stimulation of the pancreas. *J. Physiol.* 190:519, 1.967

- 42.- BROWN, J.C.: Enterogastrona y otros nuevos peptidos intestinales. Med. Clin. N. Am. 58:1345, 1.974 (ed. española).
- 43.- CAMERON, J.L., CRISLER, C., MARGOLIS, S. et al.: Acute pancreatitis with hyperlipemia. Surgery 70:53, 1.971
- 43 bis.- CARAWAY, T.W.: A stable starch for the determination of amylasa in serum and other body fluids. Am. J. Clin. Path. 39:97, 1.959
- 44.- CAMERON, J.L., CAPUZEL, D.M., ZUIDEMA, G.D. and MARGOLIS, S.: Acute pancreatitis with hyperlipidemia. Am. J. Med. 56:482, 1.974
- 45.- CAPNER, P., LENDRUM, R., JEFFRIES, D.J. and WALKER, G.: Viral antibody studies in pancreatic disease. Gut 16:866, 1.975
- 46.- CARO, L., PALADE, G.E.: J. Cell. Biol. 20:473, 1.964
- 47.- CASE, R.M. and CLAUSEN, F.: The relationship between calcium exchange and enzyme secretion in the isolated rat pancreas. J. Physiol, 92:143, 1.973
- 48.- CEREZO MORALES, S., ASENSIO PEINADO, C.: Alteraciones de los hidratos de carbono y de los lípidos en la uremia. Rev. Clin. Esp. 148:13, 1.978

- 49.- CITRON, B.B., HALPERN, M., MC CARRON, M. et al.: Necrotizing angitis associated with drug abuse. *New. Engl. J. Med.* 283:1003, 1.970
- 50.- COLLINS, J.J., PETERSON, L.M., WILSON, R.E.: Small intestinal intarction as a complication of pancreatitis. *Ann. Surg.* 167:433, 1.968
- 51.- CONDON, J.R., KNIGHT, M., DAY, J.L.: Glucagon therapy in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 60:509, 1.973
- 52.- CRAIG, R.M., DORDAL, E., MYLES, I.: The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann. In. Med.* 83:831, 1.975
- 53.- CREUTZFELDB, W., SCHMIDT, H.: Aetiology and pathogenesis of pancreatitis. *Scand. J. Gastroent.* 5:47, 1.970
- 54.- CZAJA, A.J., FISHER, M., MARIN, G.A.: Spontaneous resolution of pancreatic masses (pseudocysts?) appearing after acute alcoholic pancreatitis. *Gastroent.* 64:714, 1.973
- 55.- DARLE, N., EKIHOLM, R., EDLUND, Y.: Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. *Gastroenterology* 58:62, 1.970

- 56.- DAVENPORT, H.W.: Effect of lyselecithin, digitonin and phospholipase A upon the dog's gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 59:505, 1.970
- 57.- DEAN, P.M. and MATTHEUWS, E.K.: Pancreatic acinar cells: measurement of membrane potential and miniature depolarization potentials. *J. Physiol*, 225:1, 1.972
- 58.- DE ROBERTIS, D.P., NOWINSKI, W.W., SAEZ, F.A.: *Biologia celular*. p. 459 (8ª edición). "El Ateneo", Buenos Aires, 1.976
- 59.- DIMBIOGLU, M.E., APPERT, H.E., HOWARD, J.M. et al.: The relative tolerance of the dog to intravenous infusion of pancreatic juice. *Surgery* 64:805, 1.968
- 60.- DONOWITZ, M., HENDLER, R., SPIRO, H.M. et al.: Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 83:778, 1.975
- 61.- DREILING, D.A. and JANOWITZ, H.D.: The secretion of electrolytes by the human pancreas. *Gastroenterology*, 30:382, 1.956
- 62.- DUJORNE, C.A., AZARNOFF, D.L.: Complicaciones clinicas de la terapeutica corticosteroide. *Med. Clin. N. Am.* 57:1321, 1.973

- 63.- DURAN SACRISTAN, H., ALVAREZ, J., REPRESA, F. y TORRIBUE ORIA, I.:
Pancreatitis agudas. Experiencia personal. Arch. Fac. Med. Madrid 22:365,
1.972
- 64.- DURR H.K., MAROSKE, D., ZELDER, O., BODE, J.Ch.: Glucagon therapy in
acute pancreatitis. Gut. 19:175, 1.978
- 65.- DYCK, W.P., TEXTER, E.C., LASATER, J.M., HIGHTOWER, N.C.: Influence
of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man. Gastroenterology 58:532,
1.970
- 66.- DYCK, W.P., JANOWITZ, H.D.: Gastroenterology 60: 400, 1.971
- 67.- EDITORIAL. Acute pancreatitis. Lancet 1:205, 1.975
- 68.- EDITORIAL.: Furosema. Induced pancreatitis. Br. Med. J. 1:133, 1.975
- 69.- EDITORIAL.: Glucagon therapy in acute pancreatitis. Br. Med. J. 4:503, 1.973
- 70.- EDITORIAL.: The kidney and changes in amylase clearance. Gastroenterology
71:702, 1.976

- 71.- EDITORIAL.: Management of acute pancreatitis. *Br. Med. J.* 4:488, 1.975
- 72.- EDITORIAL.: Pancreatitis. *Br. Med. J.* 1:255,1977
- 73.- EDITORIAL.: Pancreatitis por anticonceptivos orales. *Br. Med. J.* (5894):
688, 1.973
- 74.- EDITORIAL.: Pancreatitis aguda y glucagon. *Rev. Clin. Esp.* 127:1027, 1.972
- 75.- EDITORIAL.: Pseudoquistes. *Lancet.* 2:1097, 1.976
- 76.- EDITORIAL.: Ultrasonography of the pancreas. *Lancet.* 1212, 1.977
- 77.- EDMONSON, H.A., BERNE, C.J.: Calcium changes in acute pancreatic necrosis.
Surg. Gynecol. Obstet. 79:240, 1.944
- 78.- ELLIOT, D.W.: Pancreatitis aguda. *Tiempos Médicos*, p.11, 1.975
- 79.- ELLIOT, D.W.: Pseudoquistes pancreaticos. *Surg. Clin. Nor. Am.* 55:339, 1.975

- 80.- ERTHEM, A., BROOKS, F.P., OSTROW, J.D. y cols.: Gastroenterology
61:686, 1.971
- 81.- ESTRADA GONZALEZ, L.: El páncreas en la historia de la cirugía (Discurso
de ingreso en la R.A. de M. de Oviedo) Rev. Esp. Enf.Ap.Digest. 42:451,
1.974
- 82.- ESTRADA SAIZ, R.V., MARTINEZ DE ANTONIO, E., ROBERTO BOPAGA, I.:
Encefalopatía pancreática. Comunicación XII Reunión de la Sec. Esp. de Med.
Int. 1.977
- 83.- FINCH, W.F. et al.: A prospective study to determine the efficacy of antibiotics
in acute pancreatitis. Ann. Surg. 183:667, 1.976
- 84.- FINLEY, J.W.: Respiratory complications of acute pancreatitis. Am. Surg.
35:591, 1.969
- 85.- FINN, R., COPE, S.: The plasma amylase in diabetic coma. Diabetes 12:121, 1.963
- 86.- FLEISCHER, K., KASPER, H.: Zur behandlung der pankreatitis mit glucagon.
Verh.dt.Ges.inn.Med. 79:370, 1.973

- 87.- FREY, E.K., KRAUT, H. and WERLE, E.: Kallikrein (glumorin). Ferd. Enke 1.950
Stuttgart (citado por J.E. Trapnell).
- 88.- GEOKAS, M.C., RINDERKNECHT, H., SWANSON, V. and HAVERBECK, B.J.:
The role of elastase in acute hemorrhagic pancreatitis in man. Lab. Invest.
19:235, 1.968
- 89.- GEOKAS, M.C., OLSEN, H., BARBOUR, B. and RINDERKNECHT, H.: Perito-
neal lavage in the treatment of acute hemorrhagic pancreatitis. Gastroenterology
58:950, 1.970
- 90.- GEOKAS, M.C., RINDERKNECHT, H., WALBERG, C.B. and WEISSMAN, R.:
Methemalbumin in the Diagnosis of acute hemorrhagic pancreatitis. Ann. Int.
Med. 81:483, 1.974
- 91.- GILSANZ, V.: Pancreatitis aguda. Med. Int. Ap. Digest. p. 713, 1.967
- 92.- GILSANZ, V., OTEYZA, C.P., REBOLLAR, J.L.: Glucagon us anticholinergics
in the treatment of acute pancreatitis. Arch. Intern. Med. 138:535, 1.976
- 93.- GOETZE, H., ADELSON, J.W., HADORN, B. et al.: Hormone-elicited enzyme
release by the small intestinal wall. Gut. 13:471, 1.972

- 94.- GOLDBERG, L.D., HERSCHMANN, E.M.: Hypercalcemia and pancreatitis.
JAMA 236:1352, 1.976
- 95.- GONZALEZ, A.C., BRADLEY, E.L., CLEMENTS, J.L.: Pseudoquistes. Am. J.
Radiol. 127:315, 1.976
- 96.- GOODHEAD, B.: Acute pancreatitis and pancreatic blood flow. Surg. Gynec.
Obstet. 129:331, 1.969
- 97.- GORBACH, S.L., TABAGCHALI, S.: Bacteria, bile, and the small bowel. Gut.
10:963, 1.969
- 98.- GOTTESMAN, J., CASTEN, D., BELLER, A.J.: Changes in the electrocardio-
gram induced by acute pancreatitis. JAMA. 123:892, 1.943
- 99.- GRACE, S.G. and STATE, D.: Septic complications of pancreatitis. Br. J.
Surg. 63:229, 1.976
- 100.- GRAMATICA, L., TEYSSEDOU, C. y CEBALLOS, A.G.: Papel de la obstrucción
linfática en la progresión de los cambios inflamatorios agudos pancreáticos".
Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 43:129, 1.974

- 101.- GRAMATICA, L., BERGESIO, F., CENTARTI, R. y TEYSSEDON, C.:
Efecto inhibitor inducido por el glucagon en perfusión endovenosa sobre la
secreción exocrina del páncreas". Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.. 43:697,1.976
- 102.- GRANGE DAVIES, G., VAZQUEZ MATA, G., BONILLA RANDO, D. et al.:
Síndrome de distress respiratorio del adulto en la pancreatitis. Med. Clin.
70:164, 1.978
- 103.- GRAY, S.H., ROSENMAN, L.D.: Acute pancreatitis the significance of hemocon-
centration at admission to the hospital. Arch. Surg. 91:485, 1.965
- 104.- GREENE, I. J., HIRS, C.H.W., PALADE, G.E.: J. Biol. Chem. 238,2054,
1.963
- 105.- GREENBERG, N.J., HATCH, F.T., DRUMMEY, G.D. et al.: Pancreatitis and
hyperlipemia: a study of serum lipid alterations in 25 patients with acute pancrea-
titis. Medicine 45:161, 1.966
- 106.- GREGORY, R.A., TRACY, H.J.: Gut. 5:103, 1.964
- 107.- GREGORY, R.A.: Gastroenterology 51:953, 1.966

- 108.- GREIPP, P.R., BROWN, J.A., GRALNICK, H.R.: Defibrination in acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 76:73, 1.972
- 109.- GROSSMAN, M.I.: *Lancet* 1:1088, 1.970
- 110.- GROZINGER, K.H. et al.: Evaluation of trasylol in experimental acute pancreatitis. *Surgery*, 56:400, 1.964
- 111.- HADORN, B., STEINER, N., SUMIDA, C.: Intestinal enterokinase: mechanism of its "secretion" into the lumen of the small intestine. *Lancet* 1:165, 1.971
- 112.- HADORN, B.: Proteinasa pancreaticas: su activación y trastornos de este mecanismo en el hombre. *Med. Clin. N. Am.* 58:1313, 1.974 (ed. española)
- 113.- HAIG, T.H.B.: Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. *Surg. Gynecol. Obstet.* 131:914, 1.970
- 114.- HALMOS, P.B., NELSON, J.K., LOWRY, R.C.: Hyperosmolar, nonketoacidotic coma in diabetes, *Lancet* 1:675, 1.966
- 115.- HAND, B.H.: An anatomical study of the choledochoduodenal area. *Br. J. Surg.* 50:486, 1.963

- 116.- HANSKY, J.: Aspectos clínicos de la fisiología de la gastrina. Med. Clin. N.
Am. 58:1216, 1.974 (ed. española).
- 117.- HANSSON, K.: Experimental and clinical studies in aetiological role of bile
reflux in acute pancreatitis. Acta Chir. Scand. Suppl. 375, 1.967
- 118.- HARVEY, R.F., DOWSETT, L., HARTOG, M. et al.: A radioimmunoassay for
cholecystokinin pancreozymin. Lancet 2:826, 1.973
- 119.- HEVERBACK, B.J.: Diagnostic procedures in the study of pancreatic disorders.
Laboratory test en Bockus H.L., Gastroenterology Vol. 3, Cap. 135, p. 901
Sauders. Philadelphia, 1.976
- 120.- HENDERSON, J.M. and MACDONALD, J.A.E.: Fistula formation complicating
pancreatic abscess. Br. J. Surg. 63:233, 1.976
- 121.- HERPERA POMBO, J.L.: Etiología de la diabetes. Rev. Clin. Esp. 148:583, 1.976
- 122.- HEPVA, P.: Experimental biliary pancreatitis in dogs. Scand J. Gastroent.
suppl. 8, 5:1, 1.970

- 123.- HICKSON, J.C.D.: The secretion of pancreatic juice in response to stimulation of the vagus nerves in the pig. *J. Physiol.* 206:275, 1.970
- 124.- HILTON, S.M. and JONES, M.: The role of plasma kinin in functional vasodilatation in the pancreas. *J. Physiol.* 195:521, 1.968
- 125.- HILUB, K. und OM, P.: Glukagonbehandlung der akuten pankreatitis. *Zbl.Chir.* 99:748, 1.974
- 126.- HUBEL, K.A.: *Gastroenterology* 62:318, 1.972
- 127.- HUNT, J.N., RAMBBOTTOM, N.: *Brit. Med. J.* 4:386, 1.967
- 128.- IMRIE, C.W.: Idiopathic acute pancreatitis a myth?. *Br. Med. J.* 1:1019, 1.976
- 129.- IMRIE, C.W., DUNCAN, J.G., BLUMGART, L.H.: Pseudocyst ripe for drainage *Lancet* 2:1258, 1.976
- 130.- JAFFE, M.B., FERGUSON, T.B., HOLTZ, S., SHIELDS, J.B.: Mediastinal pancreatic pseudocysts. *Amer. J. Surg.* 124:600, 1.972

- 131.- JANOWITZ, H.D., BAYER, M.: Alcohol and pancreatitis. *Ann. Intern. Med.*
74:444, 1.971
- 132.- JARRETT, L., LACY, P.E.: Effect of glucagon on the acinar portion of the
páncreas. *Endocrinology* 70:867, 1.962
- 133.- JEDEIKIN, R.J.: Pathophysiology and treatment of acute respiratory failure in
the postoperative patient. *S. Afr. Med. J.* 48:1257, 1.974
- 134.- JOFFE, S.N., LEE, F.D.: Acute pancreatitis after cimetidine administration
in experimental duodenal ulcers. *Lancet* 1:383, 1.978
- 135.- JOHNSON, S.G., ELLIS, C.J., LEVITT, M.D.: Mechanism of increased renal
clearance of amylase/creatinine in acute pancreatitis. *New. Engl. J. Med.*
295:1214, 1.976
- 136.- JONES, S.A., STEEDMAN, R.A., KELLER, T.B. et al.: Transduodenal sphincter
replasty (not sphincterotomy) for biliary and pancreatic disease. *Amer. J. Surg.*
118:292, 1.969
- 137.- JORPES, J.E.: *Gastroenterology* 55:157, 1.968

- 138.- KALANT, H.: Alcohol, pancreatic secretion and pancreatitis. *Gastroenterology* 56:360, 1.969
- 139.- KASPER, H., FLEISCHER, K.: Influencia del glucagon sobre la actividad de la lipasa serica en la pancreatitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 97:1124, 1.972
- 140.- KATZ, J.: Hormonas gastrointestinales. *Med. Clin. N. Am.* 57:893, 1.973 (ed. española).
- 141.- KAYE, M.D.: Pleuropulmonary complications of pancreatitis. *Thorax* 23:297, 1.968
- 142.- KELLUM, J.M., DE MEESTER, T.R., ELKINGS, R.C. and ZUIDEMA, G.D.: Respiratory insufficiency secondary to acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 175:657, 1.972
- 143.- KELLY, T.P.: Gallstone pancreatitis: pathophysiology. *Surgery* 80:488, 1.976
- 144.- KESSEL, L.: Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in chronic alcoholics. *Am. J. Med.* 32:747, 1.962
- 145.- KIRCHNER, R.: Significado diagnostico de la determinación de la α -amilasa en suero y orina en la pancreatitis aguda y crónica. *Die Medizinische Welt* 3:31, 1.977 (ed. española).

- 146.- KNIGHT, M.J., CONDON, J.R., SMITH, R.: Possible use of glucagon in the treatment of pancreatitis. *Br. Med. J.* 2:440, 1.971
- 147.- KOCK, N.C., DARLE, N. y DOTEVALL, G.: *Gastroenterology* 58:88, 1.967
- 148.- KODESCH, R., DU PONT, H.L.: Infectious complications of acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 136:763, 1.973
- 149.- KORMAN, M.G., SOVENY, C., HANSKY, J.: *Gut.* 12:619, 1.971
- 150.- KOWLESSAR, O.D.: Enfermedades del páncreas en tratado de Medicina Interna de Beeson-McDermott. Vol.2, p.1481, Jéjico 1.977 Interamericana.
- 151.- KWAAN, H.C., ANDERSON, M.C. and GRAMATICA, L.: A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis. *Surgery* 69:663, 1.971
- 152.- LAMBERT, H.: Les alterations de l'electrocardiogramme dans le crise douloureuse de la pancreatite. Etude de 50 cases. *Cardiologia* 48:387, 1.966
- 153.- LAWSON, D.W., DAGGETT, W.D., CIVETTA, J.M. et al.: Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Ann. Surg.* 172:605, 1.970

- 154.- LEEVY, C.M., TAMBURRO, C.H., ZETTERMAN, R.: Enfermedades hepáticas del alcoholico. *Med. Clin.N. Am.* 58:911, 1.975 (ed. española).
- 155.- LEFER, A.M., GLENN, T.M., O'NEILL, T.J., et al.: Ionotropic influence of endogenous peptides in experimental hemorrhagic pancreatitis. *Surgery* 69:220, 1.971
- 156.- LENNINGER, S.: Effects of parasympathomimetic agents and vagal stimulation on the flow in the pancreatic duct of the cat. *Acta Physiol. Scand.* 82:345, 1.971
- 157.- LENNINGER, S.: Inervación autónoma del páncreas exocrino. *Med. Clin. N. Am.* 58:1310, 1.974 (ed. española).
- 158.- LESSER, P.B., WARSHAW, A.L.: Differentiation of pancreatitis from common bile duct obstruction with hyperamylasemia. *Gastroenterology* 68:636, 1.975
- 159.- LEVITT, M.D., RAPOPORT, M., COOPERBAUD, S.R.: The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia. *Ann. Intern. Med.* 71:919, 1.969
- 160.- LIEBER, C.S.: Hepatic and metabolic effects of alcohol. *Progr. Gastroent.* 50:119, 1.966

- 161.- LIEBERMAN, J.S., TAYLOR, A. y WRIGHT, I.S.: The effect of intravenous trypsin administration on the electrocardiogram of the rabbit. *Circulation* 10:338, 1.954
- 162.- LIN, T.M., SPRAY, G.F.: Effect of glucagon du gastric H Cl secretion. *Gastroenterology* 54:1254, 1.968
- 163.- LONG, W.B., GRIDER, J.R.: Amylase isoenzyme clearances in normal subjects and in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 71:589, 1.976
- 164.- LORENZO VELAZQUEZ, B.: Paralizantes del simpático (anticolinérgicos) en terapéutica. p. 478, cap. XXVI. Edit. Científico Médica 1.966, Barcelona.
- 166.- LORENS SALVANS, V., PEDREIRA ANDRADE, J.D.: La pancreatitis condicionada por el alcohol. *Medicina Clínica* 62:521, 1.974
- 165.- LORENZO VELAZQUEZ, B.: Medicamentos que actúan sobre el aparato digestivo en Terapéutica p.679, cap. XXXV, Edit. científico Médica, Barcelona 1.966
- 167.- MARKS, I.N., and BANK, S.: Chronic pancreatitis, Relapsing pancreatitis, Calcifications of the pancreas. Clinical aspecto en Bockus H.L. *Gastroenterology*. Vol. 3, cap.138, p.1052, Sanders, Philadelphia, 1.976

- 168.- MAROUX, S., BARATTI, J., DESNUELLE, P.: Purification and specificity of porcine enterokinase. *J. Biol. Chem.* 246:5031, 1.971
- 169.- NASON, H.D.W., FORGASH, A. and BALCH, H.: Intestinal fistula complicating pancreatic abscess. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140:39, 1.975
- 170.- MATTHEWS, E.K., and PETERSEN, O.H.: Pancreatic acinar cells: ionic dependence of the membrane potential and acetylcholine - induced depolarization. *J. Physiol.* 231:283, 1.973
- 171.- MCCUTCHEON, A.D.: A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. *Gut.* 9:296, 1.968
- 172.- MC GUIGAN, J.E., GREIDER, M.H., GRAWE, L.: *Gastroenterology* 62:959, 1.972
- 173.- MC INTYRE, N., HOLDSWORTH, C.D., TURNER, D.S.: New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 2:20, 1.964
- 174.- MC HAIION, M.J., WOODHEAD, J.S., and HAYWARD, R.D.: The nature of hypocalcaemia in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 63:663, 1.976

- 175.-MEYER, J.H., WAY, L.W. y GROSSMAN, M.L.: Amer. J. Physiol. 219:964, 1.970
- 176.- MEZEY, E., JOW, E., SLAVIN, R., TOBON, F.: Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. Gastroenterology 59:657, 1.970
- 177.- MORGAN, A.P., JENNY, M.E., HAESSLER, H.: Phospholipids acute pancreatitis and the Lungs: Effect of lecithinase infusion on pulmonary surface activity in dogs. Ann. Surg. 167:329, 1.968
- 178.- MURPHY, D., IMRIE, C.W., PACK, A. et al.: The mechanism of acute respiratory insufficiency in acute pancreatitis. Br. J. Surg. 63:669, 1.976
- 179.- MYERSON, R.H.: Aspectos metabolicos del alcohol y su significación biológica. Clin. Med. N. Am. 57:921, 1.973 (ed. española).
- 180.- NIMMO, J., FINLAYSON, N.D.C., SMITH, A.F. et al.: The production of calcium and magnesium during pancreatic function tests in health and disease. Gut. 11:163, 1.970
- 181.- HORBON, L., EISEMAN, B.: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. Am. J. Surg. 127:191, 1.974

- 182.- NUGENT, F.W.: Medical management of acute pancreatitis. *Med. Clin. N. Am.* 53:431, 1.969
- 183.- OFSTAD, E.: Formation and destruction of plasma kinins during experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Scand. J. Gastroent.* 5:1, 1.970
- 184.- OHLSSON, K., TEGNER, H.: Experimental pancreatitis in the dog. Demonstration of trypsin in ascitic fluid, lymph and plasma. *Scand. J. Gastroent.* 8:129, 1.973
- 185.- OPIE, E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 12:182, 1.901
- 186.- ORRECO-MATTE, H., NAVIA, E., FERES, A. et al.: Ethanol ingestion and incorporation of 32 p. into phospholipids of pancreas in the rat. *Gastroenterology* 56:280, 1.969
- 187.- ORTIZ VAZQUEZ, J., SILVA, J., OLMO, A., MURO, J.: El pseudociste pancreatico como complicación inmediata de la pancreatitis aguda: estudio clínico de 108 casos. *Rev. Clin. Esp.* 112:375, 1.969

- 188.- ORTIZ VAZQUEZ, J., SILVA POZO, J., MARTINEZ MARTINEZ, P., PASCUAL MARCOS, S.: Pancreatitis aguda: estudio clínico de 108 casos. Rev. Clin. Esp. 112:375, 1.969
- 189.- ORTIZ VAZQUEZ, J.: Pancreatitis aguda, en Lecciones de Patología Digestiva, p. 373, Liade, Madrid, 1.969
- 190.- ORTIZ VAZQUEZ, J., SILVA POZO, J., MARTINEZ MARTINEZ, P.: Pancreatitis aguda. Medicamenta 59:455, 1.972
- 191.- PALOYAN, E., PALOYAN, D. and HARPER, P.: The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. Surgery, 62:167, 1.967
- 192.- PALOYAN, D., SKINNER, D.B.: Clinica significance of pancreatic ascites. Am. J. Surg. 132 (1), 114, Jul. 1.976
- 193.- PALOYAN, D., SIMONOWITZ, D.: Diagnostic considerations in acute alcoholic and gallstone pancreatitis. Am. J. Surg. 132:329, 1.976
- 194.- PASCUAL, S., ORTIZ VAZQUEZ, J. y SILVA, J.: Las alteraciones electrocardiográficas en las pancreatitis agudas. Rev. Clin. Esp. 113:225, 1.969

- 195.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: Sistema gastrointestinal: pancreas, en tratado de enseñanza integrada de la medicina. Vol. 1., cap. 30, p. 932, 1.971
- 196.- PASSMORE, R., y ROBSON, J.S.: Inhibidores de la fibrinolisis, en tratado de enseñanza integrada de la medicina, Vol. 2, p. 195, Edit. Científico Médica Barcelona, 1.971
- 197.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: Acciones de los fármacos sobre el páncreas, en tratado de enseñanza integrada de la medicina. Vol. 2, p. 230, Edit. Científico Médica, Barcelona 1.971
- 198.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: Algunos polipeptidos con acción farmacológica. Tratado de enseñanza integrada de la Medicina, Vol. 2, cap. 17, p. 351, Edit. Científico Médica, Barcelona 1.971
- 199.- PEOPLES, J.B., WEBSTER, M.W., CAREY, L.C.: Mechanisms of hypocalcemia in acute hemorrhagic pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet. 141:724, 1.975
- 200.- PEREZ OTEYZA, C., REBOJILLAR, J., BARRIO, E., GILSANZ PICO, G. y GILSANZ, V.: El glucagon en el tratamiento de la pancreatitis aguda. Comunicación al XI Congr. Nac. de la Soc. Esp. Med. Int. Valencia, Octubre 1.974

- 201.- PEREZ OTEYZA, C., OREJAS, B., REBOLLAR, L., y GILSANZ, V.: Alcohol y pancreas. Ponencia XIII Cong. Nac. Soc. Esp. de Med. Int. Granada, Junio 1.978
- 202.- PEREZ OTEYZA, C., REBOLLAR, J.L., CHANTRES, M.T. y ESTELLA, J.: Alteraciones electrocardiográficas en la pancreatitis aguda. Rev. Clin. Esp. (en prensa).
- 203.- PERRIER, C.V. and JANOWITZ, H.D.: The pancreas. gastroenterology 44:481, 1.962
- 204.- PERRIER, C.V. and JANOWITZ, H.D.: The pancreas II. Gastroenterology, 44:493, 1.963
- 205.- PERSKY, SCHWEINBERG, F.B., JACOB, S. et al.: Ameonycin in experimental acute pancreatitis of dogs. Surgery 30:652, 1.951
- 206.- PINCUS, I.J.: Embriología, anatomía y fisiología del páncreas, en BOCKUS, H.L. Gastroenterología Vol. 3, cap. 121, pag.917, Salvat editores S.A., Barcelona 1.968

- 207.- PIROIA, R.C., TAYLOR, K.B., DAVIS, A.E.: Effects of ethanol, DL-ethionine, and protein deficiency on rat pancreas, *Amer. J. Dig. Dis.* 15:21, 1.970
- 208.- POLAK, J.M., BLOOM, S., COULLING, I. y col.: *Gut.* 12:605, 1.971
- 209.- PONSETI BOSCHI, J.M., CHACON CASTRO, P., MAGAÑA MORERA, P. et al.:
Relación de aclaramiento amilasa / creatinina en el diagnóstico de la p.a.
Med. Clin. 68:369, 1.977
- 210.- PRESHAW, R.M., COOKE, A.R., and GROSSMAN, M.I.: Sham feeding and pancreatic secretion in the dog. *Gastroenterology* 50:171, 1.966
- 212.- RANSON, J.H.C., ROSES, D.F., FINK, S.D.: Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 178:75, 1.973
- 213.- RANSON, J.H.C., RIFKINDS, K.M., ROSES, D.F. et al.: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynec. Obstet.* 139:69, 1.974
- 214.- RANSON, J.H.C., TURNER, J.W., ROSES, D.F. et al.: Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 179:557, 1.974

- 215.- RANSON, J.H., RIFKIND, K.M. and TURNER, J.W.: Pronostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 143:209, 1.976
- 216.- RAYFORD, P.L., MILLER, T.A. y THOMPSON, J.C.: Secretina, colecistoquinina y hormonas gastrointestinales recientes (1ª parte). *New. Engl. J. Med.* 10:23, 1.976 (ed. española)
- 217.- RENERT, W.A., PITT, M.J., CAPP, M.P.: Pancreatitis aguda, en *Abdomen Agudo*, Felson B. p. 135, Edic. Toray, Barcelona, 1.976
- 218.- RIEMENSCHNEIDER, T.A., WILSON, J.F., VERNIER, R.L.: Glucocorticoid-induced pancreatitis in children. *Pediatrics* 41:428, 1.968
- 219.- ROBERTS, N.J., BAGGENSTOSS, A.H., COMFORT, M.W.: Acute pancreatic necrosis a clinicopathologic study. *Amer. J. Clin. Pathol.* 20:742, 1.950
- 220.- ROBERTSON, G.M., MOORE, E.W., SWITZ, D.M. et al.: Inadequate parathyroid response in acute pancreatitis. *New. Engl. J. Med.* 10:9, 1.976 (ed. española)
- 221.- ROSEMAN, D.M., KOWLESSAR, O.D., SLEISENGER, M.H.: Pulmonary manifestations of pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 263:294, 1.960

- 222.- ROTHERMICH, N.O., HAAN, E.: Pancreatic encephalopathy. J. Clin. Endocr.
1:872, 1.941
- 223.- RYAN, J.W., MOFFAT, J.G. and THOMSON, A.G.: Ann. Surg. 91:14, 1.965
- 224.- SALTER, J.M., DAVIDSON, I.W.F. y BEST, C.H.: Diabetes 6:248, 1.957
- 225.- SALVO, A.F., NEMATOLAHI, H.: Distant dissection of a pancreatic pseudocyst
into right groin. Amer. J. Surg. 126:430, 1.973
- 226.- SARLES, H., MARTIN, M., CAMATTE, R., SARLES, J.C.: Le demembrement
des pancreatites: les pseudokystes des pancreatites aigues et des pancreatites
chroniques. Presse Med. 71:237, 1.963
- 227.- SARLES, H., SARLES, J.C., CAMATTE, R., et al.: Observations on 205 con-
firmed cases of acute pancreatitis, recurrin pancreatitis and chronic pancrea-
titis. Gut. 6:545, 1.965
- 228.- SARLES, H., DANI, Re., PREZELIN, G. et al.: Cephalic phase on pancreatic
secretion in man. Gut. 9:214, 1.968

- 229.- SARLES, H.: Alcoholism and pancreatitis. *Scand. J. Gastroent.* 6:193, 1.971
- 230.- SARLES, H., LEBRENIL, G., TUSSO, F.: A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. *Gut.* 12:377, 1.971
- 231.- SARLES, H., TISCORNIA, O.: Alcohol etílico y pancreatitis calcificante crónica. *Med. Clin. N. Am.* 58:1331, 1.974 (ed. española)
- 232.- SARLES, H., FAYAN, H., TASSO, F. y SAHEL, J.: Chronic pancreatitis relapsing pancreatitis, calcifications of the pancreas. *Pathology en Gastroenterology*, Bockus H.L. Vol. 3, cap. 138, p. 1020, Sanders. Philadelphia 1976
- 233.- SCHAPIRO, H., BRITT, L.G., WRUBLE, L.D.: The effect of chemical and mechanical stimulation on canine pancreatic sphincter pressure. *Amer. Surg.* 36:365, 1.970
- 234.- SCHEPPATTI, E. and VERNEGO, H.J.: El derrame pleural en las pancreatitis agudas. *Bol. Soc. Arg. Cir.* 30:1115, 1.946
- 235.- SCHMIDT, H., CREUTZFELDT, W.: The possible role of phospholipase a in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroent.* 4:39, 1.969

- 236.- SCHMIDT, H.A.: Glukagon in der bhandlung der akuten pankreatitis. Ein neues therapeutisches prinzip ?. Internist. 13:461, 1.972
- 237.- SCHMIDT, H. and CREUTZFELDT, W.: Etiology and pathogenesis of pancreatitis en Gastroenterology, Bockus H.L. Vol. 3, chap. 136, p. 1005, Sanders Philadelphia. 1.976
- 238.- SCHONBORN, H.: Abdomen agudo y hemorragias gastrointestinales en cuidades Intensivos en Medicina, Schölmerich, P., SCHUSTER, H.P., Schönborn, H. Baum P.P. p. 387, Ediciones Toray, Barcelona 1.977
- 239.- SCHRIER, R.W., MELMON, K.L. and FENSTER, L.F.: Subcutaneous nodular fat necrosis in pancreatitis. Arch. Intern. Med. 116:832, 1.965
- 240.- SCOTT, A.J., KHAN, G.A.: Origin of bacteria in bile duct bile. Lancet 2:790, 1.967
- 241.- SHADEP, A.E. and PAXTON, J.R.: Fatal pancreatitis. Amer. J. Surg. 111:369, 1.966

- 242.- SHARF, B., BENTAL, E.: Pancreatic encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 34:357, 1.971
- 243.- SHERWIN, R.S., FISHER, M., HENDLER, R., FELIG, P.: Glucagon and glucose regulation in normal obese and diabetic subjects. *New. Engl. J. Med.* 9:294, 1.976
- 244.- SILVA POZO, J.: El diagnostico radiologico en las pancreopatas. *Med. Clin.* 52:8, 1.969
- 245.- SHALL, D.M.: Gallstones. *New. Eng. J. Med.* 279:588, 1.968
- 246.- SMITH, A.N. y HOGG, D.: *Lancet* 1:403, 1.966
- 247.- STENCER, R.P., BRODY, K.R., LUTTERS, B.M.: Some effects of ethanol on the gastrointestinal tract. *Amer. J. Dig. Dis.* 9:599, 1.964
- 248.- STIPEO, H.H.: *Clinical gastroenterology*. Cap. 50, p. 1036, Macmillan Publishing Co. Inc. 1.977, New York.
- 249.- STEEDMAN, R.A., DOERING, R., CARTER, R.: Surgical aspects of pancreatic abscess. *Surg. Gynec. Obstet.* 125:757, 1.967

- 250.- STEIN, G.N. and LEPANTO, P.B.: Conventional Radiography. Diagnostic Procedures in the study of pancreatic disorders. Part. II, en Bockus H.L. Gastroenterology Vol. 3, cap. 135, p. 978, 1.976 Sanders. Philadelphia.
- 251.- STERLING, J.A.: Common channel for bile and pancreatic ducts. Surg. Gynec. Obstet. 98:420, 1.954
- 252.- STORCK, G., PETTERSSON, G. and EDLUND, Y.: A study of autopsies upon 116 patients with acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet. 143:241, 1.976
- 253.- STREMMEL, W.: Glukagon zur behandlung der pankreatitis. Münch. Med. Wschr. 116:69, 1.974
- 254.- SUSSMAN, H.M., REYES, E., VAN CANEGHEM, A. et al.: Renal and hepatic pathology in hemorrhagic pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 50:315, 1.968
- 255.- SWITZ, D.M.: Acute alcoholic pancreatitis: effect of clinical presentation and therapies on outcome at a V.A. hospital. Ann. Intern. Med. 78:316, 1.973
- 256.- SYBERS, H.D., SHELP, W.D., MORRISSEY, J.F.: Pseudocyst of the pancreas with fistulous extension into the neck. New. Eng. J. Med. 278:1058, 1.968

- 257.- TAYLOR, J.H.: The pancreas an aetiological and therapeutic review of acute pancreatitis. British Journal of Hospital Medicine. Dec. 1.977, p. 546
- 258.- TEPLICK, G., HASKIN, M.E.: Diagnostico radiologico. Vol. 2, p. 791, Interamericana, Mexico 1.972
- 259.- THOMPSON, B.W., LIPIN, R.J., CLARK, R.L.: Propylthiouracil in acute hemorrhagic pancreatitis. Arch. Surg. 88:966, 1.964
- 260.- THOMFORD, N.R., JESSEPH, J.E.: Pseudocyst of the pancreas. A review of fifty cases. Amer. J. Surg. 118:86, 1.969
- 261.- TRAPNELL, J.E.: The natural history and prognosis of acute pancreatitis. Ann. Roy. Coll. Surg. 38:265, 1.966
- 262.- TRAPNELL, J.E.: The natural history and management of acute pancreatitis, in the exocrine pancreas. Clin. Gastroenterology 1:147, 1.972
- 263.- TRAPNELL, J.E., RIGBY, C.C., TALBOT, C.H., DUNCAN, E.H.L.: A controlled trial of trasyolol in the treatment of acute pancreatitis. Br. J. Surg. 61:177, 1.974

- 264.- TRAPNELL, J.E.: Acute pancreatitis en truelove, S.C. and Goodman, M. J.
cap. 8, p. 117, topics in gastroenterology, Blackwell S.P. 1.975
- 265.- TRAPNELL, J.E.: Pancreatitis aguda. Br. J. Hosp. Med. Mayo 1.975, p. 290
(ed. española)
- 266.- TRAPNELL, J.E., DUNCAN, E.H.L.: Patterns of incidence in acute pancrea-
titis, Br. Med. J. 2:179,, 1.975
- 267.- TRAVERSO, L.W., DAMUS, P.S. and LONGMIRE, W.P.: Pancreatitis of unu-
sual origin. Surg. Gynecol. Obstet. 141:383,1.975
- 268.- ULIN, A.W., SOKOLIC, J.H.: Mortality factors in experimental hemorrhagic
pancreatitis. Gastroenterology 38:751, 1.960
- 269.- UNGER, R.H., OHNEDA, A., VALVERDE, I. et al.: Characterization of the
responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and
intravenous administration of glucose. J. Clin. Invest. 47:48, 1.968
- 270.- VILLAR CASO, J.- Pancreatitis aguda, Concepto y diagnostico . Rev. Esp. Enf.
Ap. Digest. 41:385, 1.973

- 271.- WALKER, R., MALLINSON, C.: Enfermedades del páncreas. *Medicine* 1:147 ,
1.975
- 272.- WARSHAW, A.L.: Pancreatic abscess. *New. Eng. J. Med.* 287:1234, 1.972
- 273.- WARSHAW, A.L.: Inflammatory masses following acute pancreatitis. Phlegman,
pseudocysts and abscess. *Surg. Clin. North. Am.* 54:621, 1.974
- 274.- WARSHAW, A.L., IMBEMBO, A.L., CIVETTA, J.M., DAGETT, W.M.: Sur-
gical intervention in acute necrotizing pancreatitis. *Am. J. Surg.* 127:484, 1.974
- 275.- WAPREN, W.D., MARSH, W.H., MULLER, W.H.: Experimental production of
pseudocysts of the pancreas with preliminary observations of internal drainage
Surg. Gynec. Obstet. 105:385, 1.957
- 276.- WATERWORTH, M.W., BARBEZAT, G.O., BANKS, S.: Glucagon in treatment
of acute pancreatitis. *Lancet* 1:1231, 1.974
- 277.- WATERWORTH, M.W., BARBEZAT, G.O., HICKMAN, R., TERBLANCHE, J.:
A controlled trial of glucagon in experimental pancreatitis. *Br. J. Surg.*
63:617, 1.976

- 278.- WEINER, S., GRAMATICA, L., VOEGLE, L.D. et al.: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas. *Amer. J. Surg.* 119:55, 1.970
- 279.- WEIR, G.C., LESSER, P.B., DROP, L.J., FISCHER, J.E. and WARSHAW, A.L.: The hypocalcemia of acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 83:185, 1.975
- 280.- WELBOURN, R.B., PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M., BLOOM, S.R., JOFFE, S.N.: Celulas APUD del tubo digestivo en salud y enfermedad. *Med. Clin. N. Am.* 58:1357, 1.974 (ed. española)
- 281.- WELBOURN, R.B., COX, A.G.: Glucagon therapy in acute pancreatitis. *Br. Med. J.* 1:244, 1.974
- 282.- WELBOURN, R.G., ARMITAGE, P., GILMORE, OJA, et al.: M.R.C. multicentre trial of glucagon and aprotinin. Death from acute pancreatitis. *Lancet*, 2:632, 1.977
- 283.- WHITE, T.T., LUNDH, G. and MAGEE, D.F.: Evidence for the existence of a gastropancreatic reflex. *Amer. J. Physiol.* 198:725, 1.960

- 284.- WHITE, T.T., MURAT, J.E., and MORGAN, A.: Pancreatitis I. Review of 733 cases of pancreatitis from three seattle hospitals. Northwest Med. 67:377, 1.968
- 285.- WHITE, T.T., ALLAN, B.J.: Activacion intrapancreatica de proteasas en la etiologia de la pancreatitis y del cancer de pancreas. Med. clin. N. Am. 58: 1304, 1.974 (ed. española).
- 286.- WHITE, T.T., HEINBACH, D.M.: Sequestrectomy and hyperalimentation in the treatment of hemorrhagic pancreatitis. Am. J. Surg. 132:270, 1.976
- 287.- WISTONE, N.E.: Methemalbumin in acute pancreatitis. Br. J. Surg. 52:804, 1.965
- 288.- ZIEVE, L., VOGEL, W.C.: Measurement of lecithinase A in serum and other body fluids. J. Lab. Clin. Med. 57:586, 1.961
- 289.- ZIEVE, L.: Relationship between acute pancreatitis and hyperlipemia. Med. Clin. N. Am. 52:1493, 1.968

290.- EDITORIAL.: Medical treatment of acute pancreatitis. What is the evidence ?.

Gastroenterology, 74 : 620, 1978

291.- OLAZABAL, A., FULLER, R.: Failure of glucagon in the treatment of alcoholic pancreatitis. Gastroenterology . 74 : 489, 1978

292.- GATELL ARTIGAS, J.M., GALINDO GALI, F., CAMP HERRERO, J. et al.:

Estudio retrospectivo de 49 casos consecutivos de pancreatitis aguda procedentes del área de Barcelona. Rev. Clin. Esp. 150 : 61 , 1978

293.- RUIZ DE AGUIAR, A., BARRIENTOS VEGA, R., VARA BARROSO, J.L.:

Pancreatitis aguda. Estudio basado en 73 historias clínicas. Rev. Clin.

Esp. 150 : 179, 1978

