

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Tesis Doctoral

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE LA
SOMATOSTATINA-14 Y SU ANALOGO SMS 201-995
EN UN MODELO EXPERIMENTAL
DE PANCREATITIS NECRO-HEMORRAGICA**

Autor:

D. Fernando Sánchez-Bustos Cobaleda

Directores:

Prof. D. José Luis Balibrea Cantero

Prof. D. José Ignacio Landa García

Madrid, 1992

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis Doctoral "Estudio comparativo de los efectos de la Somatostatina-14 y su análogo SMS 201-995 en un modelo experimental de pancreatitis necro-hemorrágica", reúne las condiciones de contenido y forma, para ser presentada ante el Tribunal Calificador.



Madrid, 7 de Julio de 1.992

Fdo.: Prof. J.I. Landa García

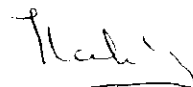
V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____

(fecha y firma)

N.I.F.:



Fdo.: Prof. J. L. Balibrea

(fecha y firma)

N.I.F.: 2.011.048 C

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "Estudio comparativo de los efectos de la Somatostatina-14 y su análogo SMS 201-995 en un modelo experimental de pancreatitis necro-hemorrágica", realizada por D. Fernando Sanchez-Bustos Cobaleda, se ha considerado por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento

13 de Julio 1.992

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. J.L. Balibrea

(fecha y firma)

28 de Julio 1.992

A mi mujer y a mi hija.

AGRADECIMIENTOS

A los Profs. D. José Luis Balibrea Cantero y D. José Ignacio Landa García, por la dirección de este trabajo y por la ayuda y estímulo constantes, que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Prof. D. Jesús Fernández-Tresguerres Hernández y demás miembros del Departamento de Fisiología que han colaborado realizando las determinaciones analíticas de TAP necesarias para este trabajo.

Al Dr. D. Luis Ortega Medina del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos, por los estudio histológicos realizados.

A todo el personal del Centro de Investigación del Hospital 12 de Octubre, que con su trabajo diario y apoyo han permitido la realización de esta Tesis Doctoral.

A D. Pedro Herrero Calvo, por su ayuda en el manejo de diferentes publicaciones consultadas para la realización del presente trabajo.

Al Dr. D. Juan Alcalde Escribano, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo "A" del Hospital 12 de Octubre, cuya ayuda y estímulo han resultado imprescindibles.

Al Prof. D. Felipe de la Cruz Caro, Catedrático de Patología Quirúrgica de la Universidad Complutense y Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital 12 de Octubre, y a todos los demás miembros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo "A" por su ayuda y consejo, tanto en el trabajo diario como en la realización de esta Tesis Doctoral.

A mi familia, por su indulgencia y colaboración durante el tiempo dedicado a este trabajo.

INDICE

I - INTRODUCCION	2
- OBJETIVOS	8
- ESTADO ACTUAL DE LA PANCREATITIS AGUDA	10
- RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL DEL PANCREAS DEL PERRO	48
- MODELOS EXPERIMENTALES DE PANCREATITIS AGUDA.....	54
- SOMATOSTATINA 14	61
- ANALOGOS DE SOMATOSTATINA.....	72
II- MATERIAL Y METODO	78
III- RESULTADOS	90
IV- DISCUSION	103
V- CONCLUSIONES	120
VI- RESUMEN	122
VII- BIBLIOGRAFIA	125

INTRODUCCION

La Pancreatitis Aguda (P.A.) es una enfermedad de creciente incidencia, calculándose entre 48 y 281 casos por millón de habitantes y año según diferentes publicaciones, que supone entre el 0'5 y el 1'5% de los ingresos hospitalarios, y con una mortalidad entre el 5 y el 17%¹⁻¹⁰.

Desde que en 1882 Balser hiciera la primera descripción patológica de P.A.¹¹, y en 1889 Reginald Fitz publicase la primera descripción clínica de la enfermedad¹², han sido múltiples los estudios encaminados a mejorar tanto el diagnóstico y la comprensión fisiopatogénica, como el pronóstico y el tratamiento de la P.A.

A pesar de ello continúan sin ser bien conocidos los mecanismos del inicio de la P.A. y su posterior desarrollo, y carecemos de criterios pronósticos realmente efectivos y precoces para determinar que pacientes desarrollarán una P.A. edematosa, leve, y cuales evolucionarán hacia las formas graves necro-hemorrágicas, que continúan teniendo elevadas tasas de mortalidad, por encima del 20%^{13,14}.

Los criterios pronósticos multifactoriales utilizados, como los de RANSON o los del grupo de GLASGOW (IMRIE, OSBORNE y BLAMEY) necesitan 48 horas para tener valor predictivo, y para entonces ya se ha instaurado la necrosis pancreática. La Tomografía Axial Computarizada con contraste intravenoso detecta el 90% de las P.A. necróticas, pero

necesita 36-48 horas de evolución de la P.A. para ser efectiva¹⁵⁻¹⁷, desempeñando un papel fundamental en las decisiones quirúrgicas.

Actualmente tienen gran interés los llamados marcadores biológicos. La elastasa polimorfonuclear (E-PMN) puede utilizarse mas precozmente, ya que su aumento se hace evidente a la pocas horas de iniciarse la P.A., y alcanza el nivel máximo a las 24 horas. Alcanza un valor predictivo positivo de gravedad del 79'4% al ingreso y del 99'3% a las 24 horas^{18,19}.

Recientemente han sido publicados estudios clínicos y experimentales en los que se han relacionado los niveles en orina de péptidos de activación del tripsinógeno intrapancreático (TAP) con la gravedad de la P.A. En una serie de 55 pacientes, GUDGEON et al²⁰ encontraron que los niveles de TAP en orina a las 12 horas de su ingreso guardaba relación con la gravedad de la P.A., detectando con este método un 87% de pancreatitis graves.

De confirmarse estos resultados en estudios clínicos más amplios, este podría ser un buen método para la predicción de gravedad de la P.A., ya que se podría utilizar precozmente y tiene un alto valor predictivo.

Se han realizado grandes avances en el tratamiento de

la P.A. en cuanto a las medidas generales de sostén que han mejorado la supervivencia, pero no se ha encontrado un tratamiento específico frente al proceso que desencadena la P.A. y la posterior autodigestión pancreática, a pesar de las múltiples pautas propuestas para conseguir este objetivo.

En este sentido se acepta clásicamente, dejar el páncreas en reposo mediante dieta absoluta y aspiración del contenido gástrico con SNG, y se han empleado varios tratamientos encaminados a disminuir las secreciones pancreáticas, sin resultados positivos en cuanto a una mejor supervivencia, como el uso de anticolinérgicos^{21,22}, glucagón^{23,24}, calcitonina²⁵, bloqueadores H₂ de histamina para inhibir la producción de secretina al disminuir la acidez gástrica y duodenal²⁶⁻²⁸. Estos últimos se siguen empleando como profilaxis de la hemorragia por estrés, aunque no se ha demostrado su eficacia para mejorar el curso de la enfermedad. También se ha empleado terapéutica antienzimática para neutralizar el efecto autodigestivo de los enzimas pancreáticos. Entre estos fármacos el más empleado ha sido la aprotinina, no evidenciándose efectos beneficiosos²⁹.

Actualmente se están empleando la Somatostatina-14 (SS) y alguno de sus análogos, el Octreótide o SMS-201-995 (SMS) como terapéutica específica frente al desarrollo de la P.A.

con resultados alentadores aunque discutibles, tanto en estudios clínicos como experimentales.

En modelos experimentales de P.A. se ha conseguido mejorar la evolución en cuanto a supervivencia y grado de necrosis pancreática cuando estas drogas se utilizan precozmente³⁰⁻³⁵. Sin embargo, en otros trabajos no se ha apreciado mejoría en los resultados con su administración³⁶.

La utilización de la SS y la SMS en la P.A. clínica ha tenido resultados contradictorios³⁷⁻⁴¹, y sus posibilidades reales no han sido demostradas hasta la fecha. Estos resultados desiguales podrían deberse al tratamiento en estadios muy evolucionados de la pancreatitis, y a la falta de criterios homogéneos⁴².

Contamos con un modelo de P.A. experimental en perros³⁵ inducida mediante perfusión retrógrada del conducto pancreático con una solución de cloruro cálcico al 20%, con control del volumen y flujo de la solución a perfundir, produciéndose una P.A. necrohemorrágica en todos los casos, con una mortalidad del 100% en la primera semana.

En este modelo se administró pretratamiento con SS en un grupo de animales, apreciándose un incremento significativo de la supervivencia y de los niveles de PGE₂ en sangre portal respecto al grupo no tratado. Estos resultados

sugieren que el efecto beneficioso de la SS sobre la supervivencia podría ser, al menos en parte, mediado por la PGE_2 ⁴³⁻⁴⁶.

Posteriormente, utilizando el mismo modelo experimental⁴⁷, se determinaron los niveles de TAP en orina en diferentes momentos evolutivos de la P.A., encontrándose que el valor máximo se producía a las 12 horas de la inducción de la pancreatitis. Se encontró una relación directa entre los niveles de TAP en orina a las 12 horas y el porcentaje de necrosis pancreática a las 72 horas de la perfusión ductal con cloruro cálcico. También se encontró una relación inversa entre el porcentaje de necrosis pancreática y el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático, que sugiere un inicio multifocal de la necrosis pancreática con confluencia de los focos a medida que aumenta el grado de la misma.

Considerando estos hechos y la importancia que tendría el contar con un tratamiento efectivo y un parámetro predictivo precoz para la P.A., hemos realizado el presente trabajo experimental en el modelo de P.A. necrohemorrágica en el perro.

OBJETIVOS

- Conocer el efecto de la Somatostatina-14 y de uno de sus análogos, el Octreótide (SMS 201-995), sobre la determinación de péptidos de activación del tripsinógeno en orina a las 12 horas de iniciado un cuadro de pancreatitis aguda necrohemorrágica en perros.

- Determinar el efecto de ambas drogas sobre las lesiones histológicas que se producen a las 72 horas en el modelo de pancreatitis aguda necrohemorrágica.

ESTADO ACTUAL
DE LA
PANCREATITIS AGUDA

CLASIFICACION

En la Reunión Internacional celebrada en Marsella en 1963⁴⁸ se estableció una clasificación de la Pancreatitis, ampliamente aceptada, en la que se contemplan cuatro tipos de Pancreatitis:

- Pancreatitis Aguda (Episodio único).
- Pancreatitis Aguda Recidivante (Múltiples episodios).
- Pancreatitis Crónica. (Lesión permanente y progresiva).
- Pancreatitis Crónica Recidivante. (Con episodios agudos en el seno de una Pancreatitis crónica).

En los dos primeros grupos se produciría una recuperación morfológica y funcional del páncreas si la causa etiológica es eliminada, en tanto que en las Pancreatitis Crónicas existiría una lesión persistente.

Posteriormente, en las Reuniones de Cambridge en 1983⁴⁹ y Marsella en 1984⁵⁰, se establecieron nuevas clasificaciones basándose en criterios clínicos y anatomopatológicos:

Pancreatitis Aguda (P.A.): se caracteriza por el inicio agudo de dolor abdominal y aumento de actividad de enzimas pancreáticos en sangre u orina, y deben objetivarse las alteraciones pancreáticas mediante laparotomía, necropsia o por métodos de diagnóstico por imagen (ultrasonido o T.A.C.). Generalmente la evolución es buena, resolviéndose

el cuadro en pocos días (P.A. leve), pero en algunos casos pueden aparecer shock, fracaso renal, insuficiencia respiratoria, o complicaciones locales como pseudoquistes o abscesos pancreáticos, que pueden provocar la muerte del paciente (P.A. grave).

Las alteraciones anatomopatológicas consisten en edema intersticial y áreas de necrosis grasa (P.A. edematosa), pero también pueden aparecer áreas de necrosis grasa peri e intrapancreáticas extensas, necrosis parenquimatosa y hemorragia (P.A. necrohemorrágica).

Si se elimina la causa de la P.A. y se solucionan las complicaciones, se evitarán los episodios recurrentes y se producirá la restitución de la estructura y función pancreática.

Por otra parte la Pancreatitis Crónica (P.C.) se caracteriza por episodios de dolor abdominal crónico o recurrente, aunque puede haber P.C. sin dolor, e insuficiencia pancreática endocrina y exocrina (diabetes m., malaabsorción).

Los cambios anatomopatológicos consisten en esclerosis con pérdida de elementos exocrinos, de forma focal, segmentaria o difusa. Hay dilatación de conductos en relación con áreas de estenosis o cálculos de material

proteínaceo, y pueden aparecer quistes o pseudoquistes. Pueden encontrarse también zonas con diferentes grados de edema y necrosis. Estos cambios son persistentes, incluso después de eliminar la causa de P.C.

También se estableció en la Reunión de Marsella otro tipo de P.C., la forma obstructiva, en la que ocurre dilatación de conductos y atrofia del parenquima proximal a la obstrucción por tumor, cicatriz, etc. No se aprecian cálculos generalmente, y las alteraciones suelen mejorar una vez eliminada la obstrucción.

ETIOLOGIA

Son múltiples los factores que se han considerado como responsables de P.A., si bien no está establecido en todos los casos el modo de acción, y sigue existiendo un cierto número de pacientes, entre un 7 y un 22%¹⁻¹⁰, en los que no se encuentra ninguna de las causas conocidas de P.A., por lo que se las etiqueta de **idiopáticas**. Los factores etiológicos que se relacionan con P.A. son:

- **Litiasis biliar.** Desde hace muchos años se reconoce esta patología como causante de P.A., y ya en 1901 Opie realizó la descripción de dos pacientes fallecidos por P.A., y en cuyas necropsias se evidenció coledocolitiasis con cálculos impactados en el colédoco terminal⁵¹. Suponen entre el 40 y el 66% de todas las P.A.¹⁻¹⁰, y se estima que el 5% de

los pacientes con litiasis biliar desarrollan P.A.⁵². Es mas frecuente en las litiasis con cálculos de pequeño tamaño⁵³.

- **Etilismo.** Es el segundo factor en frecuencia después de la litiasis biliar, estimándose que a esta causa se deben entre el 10 y el 30% de las P.A.⁵⁴, y se calcula que entre el 0'9 y el 9'5% de los alcohólicos crónicos presentan algún episodio de P.A.⁵⁵. El etilismo se asocia al 75% de las pancreatitis crónicas⁵⁶

- **Otros factores:** además de las de etiología litiasica, alcohólica e idiopaticas, que suponen la mayoría de las P.A., existe entre un 10 y un 15% que están asociadas a otros múltiples factores etiológicos⁵⁷:

- Postoperatorio de cirugía pancreática o de órganos vecinos, como vía biliar, estómago y duodeno, o extradigestiva como el trasplante cardíaco o renal. Se caracterizan por una elevada mortalidad, entre el 20 y el 60%

- La C.P.R.E. se complica con P.A. entre un 1 y un 3'5% de los casos, relacionándose la cantidad de contraste inyectado y la presión del mismo con la incidencia de una manera directa⁵⁸.

- **Traumatismo abdominal:** puede producirse una P.A.

después de heridas penetrantes o traumatismos cerrados, siendo la causa mas frecuente de estos últimos el golpe contra el volante en los accidentes de tráfico. Representan según distintas series entre el 0'2 y el 6% de todas las P.A., y frecuentemente se complican con pseudoquistes y fistulas pancreáticas, cifrandose su mortalidad en un 20%^{59,60}.

- El ulcus péptico penetrante se ha descrito como causa de P.A.⁶¹.

- Obstrucción y estenosis duodenal causadas por páncreas anular, tumores duodenales y obstrucción de asa aferente han sido relacionadas con P.A., y se piensa que la causa sería el reflujo del contenido duodenal hacia el conducto pancreático⁵⁷.

- El carcinoma de páncreas y de la ampolla de Vater también pueden causar P.A. debido a la obstrucción del conducto pancreático.

- Hiperlipidemia: está demostrada una mayor incidencia de P.A. en pacientes con hiperlipoproteinemias tipo I, IV y V⁶². También hay que señalar que durante las P.A. se produce una hiperlipemia transitoria.

- Hiperparatiroidismo. Un 1'5% de los pacientes afectos

de hiperparatiroidismo desarrollan P.A. y también tienen una alta incidencia de pancreatitis crónica⁶³.

- Enfermedades infecciosas: pueden causar P.A., generalmente leves, algunos procesos infecciosos, como los causados por el virus de la parotiditis y la mononucleosis infecciosa.

- Fármacos y toxinas. Pueden causar P.A. diversos fármacos, como diuréticos tiacídicos, metildopa, furosemida, azatiopirina, estrógenos y tetraciclina⁶⁴. También pueden causarla algunos insecticidas⁶⁵ y la picadura de escorpión⁶⁶.

PATOGENIA

Las enzimas proteolíticas (tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasa y elastasa) y la fosfolipasa A, potencialmente capaces de lesionar las estructuras pancreáticas, son sintetizadas en estado inactivo, y almacenadas como gránulos de zimógeno, aislados por una membrana fosfolipídica. Esta membrana se fusiona con la membrana celular, y mediante exocitosis son secretados los gránulos que contiene hacia los conductos. Una vez que llegan al duodeno en el jugo pancreático, la enterocinasa activa al tripsinógeno, y la tripsina activa al resto de los zimógenos inactivos. Otras enzimas como la amilasa, lipasa y nucleasa se encuentran en la célula de forma activa. Estas últimas carecen de capacidad para lesionar los acines y

canalículos pancreáticos. Esto, junto con la presencia de inhibidores de las proteasas en el tejido y jugo pancreáticos y en el suero, evita que en condiciones fisiológicas el páncreas pueda ser dañado por sus propias enzimas.

En algún momento este proceso puede ser alterado dando lugar a una P.A., y aunque no son bien conocidos los mecanismos por los que múltiples causas pueden provocarla, sabemos que en todos los casos hay lesión celular acinar, con edema pancreático. El cuadro puede autolimitarse con posterior normalización funcional y morfológica del páncreas, o bien continuar, produciéndose activación de las enzimas en el interior del páncreas, iniciándose un proceso de autodigestión con necrosis grasa, parenquimatosa y hemorragia.

Son múltiples las hipótesis y los ensayos clínicos y experimentales encaminados a conocer los mecanismos por los que se produce la P.A. y su relación con los factores etiológicos. A continuación señalamos algunas de las teorías y observaciones que en el momento actual se consideran a la hora de explicar la patogénia de la P.A.

Reflujo biliar. Ya en 1901 OPIE⁵¹ propuso la teoría de la formación de un canal común por impactación de un cálculo en la ampolla de Water, que daría lugar al reflujo biliar

hacia el conducto pancreático. Posteriormente se ha demostrado que el paso de cálculos biliares a través de la ampolla, provocando una obstrucción parcial, se asocia frecuentemente con P.A., y así se han encontrado cálculos en heces en el 94% de los pacientes con P.A. de origen biliar, frente a un 15% en pacientes con colelitiasis sintomática pero sin P.A.⁶⁷. Se supone que el paso de estos cálculos daría lugar a obstrucción transitoria y reflujo biliar. Se ha demostrado en numerosos estudios experimentales que la perfusión en el conducto pancreático de bilis o de ácidos biliares a elevada presión da lugar a P.A.⁶⁸. Se supone que la bilis a presión elevada produciría lesión del epitelio y secundariamente activación de las enzimas pancreáticas.

Isquemia pancreática. La P.A. edematosa puede evolucionar a P.A. necrohemorrágica si se ocluye temporalmente el aporte sanguíneo⁶⁹, pero la oclusión temporal del flujo sanguíneo no produce P.A. en el páncreas normal, lo que sugiere que la isquemia podría potenciar los efectos de los enzimas activados. El edema pancreático produce alteraciones en la microcirculación, con disminución del flujo e hipoxia tisular que favorece la lesión de la célula pancreática. Además, en situación de isquemia los inhibidores de la tripsina pancreática se consumirían rápidamente y no se recibiría aporte de inhibidores circulantes, por lo que la tripsina activada de forma anómala en el interior del páncreas activaría al resto de

enzimas proteolíticas y a la fosfolipasa A. En el mismo sentido actúa la hipotensión debida al shock.

Hipertensión ductal pancreática. Se han realizado estudios experimentales en los que se ha provocado una P.A. mediante la ligadura del conducto pancreático y estimulación de la secreción con secretina o alimentación normal. Esto da lugar a un aumento de la presión intraductal con edema intersticial, extravasación enzimática y autodigestión del páncreas . Con estos modelos se ha tratado de crear condiciones semejantes a las que dan lugar a la P.A. alcohólica, en la que se piensa hay un aumento de la secreción pancreática debido a que el alcohol estimula la secreción de ácido clorhídrico gástrico que a su vez daría lugar a la liberación de secretina, y esta estimularía la secreción pancreática. Esto, unido a que el alcohol puede producir una duodenitis, que por inflamación o espasmo a nivel de la papila daría lugar a una obstrucción del conducto pancreático, provocaría un aumento de la presión ductal. En P.A. experimentales inducidas mediante la administración intravenosa de ceruleína, análogo de la colecistoquinina⁷⁰, y por obstrucción del conducto pancreático⁷¹, se ha observado que no se altera la síntesis de enzimas ni su transporte hacia los gránulos de zimógeno, pero si se inhibe su secreción desde las células acinares, y se forman grandes vacuolas conteniendo tanto enzimas digestivas como lisosómicas. Este fenómeno, llamado

colocalización, podría ser el responsable de la activación de las enzimas pancreáticas, ya que la catepsina B, presente en los lisosomas, es capaz de activar el tripsinógeno^{72,73}

Pancreatitis inducida por dieta. Se ha informado que en la P.A. necrohemorrágica inducida mediante dieta deficiente en colina y suplementada con 0'5% de etionina, se producen los mismos cambios descritos anteriormente: fusión de los gránulos de zimógeno con los lisosomas⁷². Estos cambios que ocurren en modelos experimentales muy diferentes, sugieren que la activación enzimática por este mecanismo podría jugar un papel importante en la instauración de la P.A.

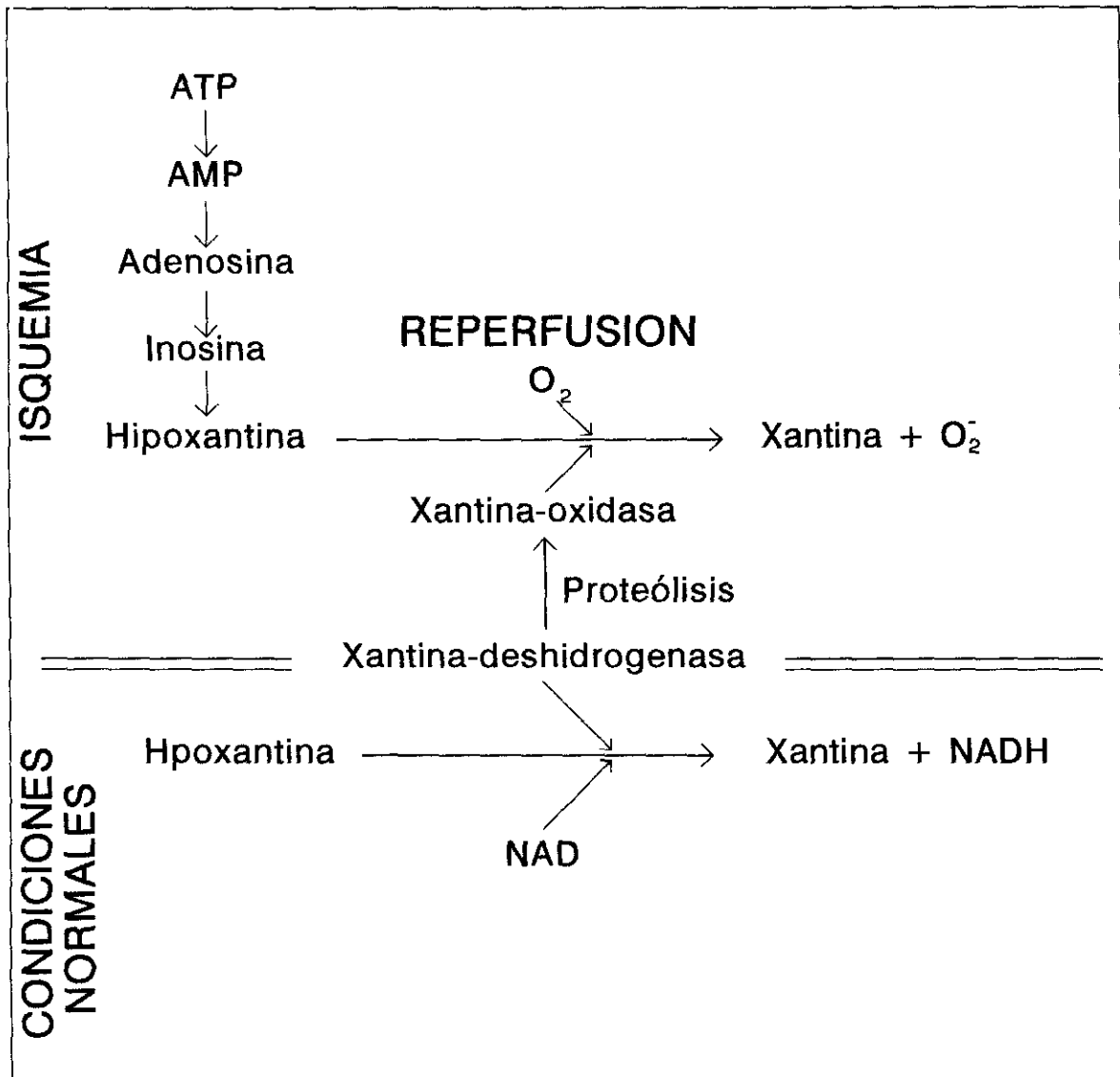
Radicales libres de oxígeno. Habitualmente el oxígeno se encuentra en forma estable, pero en determinadas situaciones se pueden producir moléculas altamente reactivas por tener un electrón desapareado, es decir un número impar de electrones en su órbita más periférica. Son los llamados radicales libres de oxígeno (RLO), que tienen una gran capacidad para reaccionar como oxidantes o como reductores.

En condiciones normales solo una pequeña parte del oxígeno molecular se encuentra en forma de RLO, como son el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo ($OH\cdot$) y el peróxido de nitrógeno (H_2O_2). Estos radicales son transformados en el interior de la célula en sustancias no tóxicas mediante antioxidantes (scavengers), como la

superoxidodismutasa (SOD) que cataliza el paso del superóxido a oxígeno y peróxido de hidrógeno⁷⁴. Las catalasas y peroxidadasas reducen el peróxido de hidrógeno, formándose agua y oxígeno⁷⁵.

Se sabe que en la reperfusión tras un período de isquemia se forman RLO en un proceso mediado por la xantinaoxidasa. En condiciones normales de oxigenación, la hipoxantina, producto de degradación del ATP, es oxidada a xantina por la xantinadeshidrogenasa. Durante la isquemia, la xantinadeshidrogenasa es convertida en xantinaoxidasa, y cuando se produce la reperfusión actúa sobre la hipoxantina y el oxígeno, dando lugar a xantina y radical superóxido (figura 1), que a su vez produce una serie de reacciones intracelulares con producción de otros RLO^{76,77}. Estos RLO producen aumento de la permeabilidad capilar y pueden lesionar, mediante la peroxidación de lípidos, la membrana fosfolipídica de los lisosomas y la membrana celular⁷⁵.

Se ha investigado el posible papel de los RLO en la P.A., y para ello se administraron *scavengers* (catalasa y SOD) antes de inducir P.A. en tres modelos experimentales distintos (infusión de ácidos grasos libres, obstrucción parcial del conducto y estimulación con secretina) en páncreas de perro aislado y perfundido. Se encontró una importante disminución, con respecto a los que no recibieron *scavengers*, del peso, edema, y niveles de amilasa en los

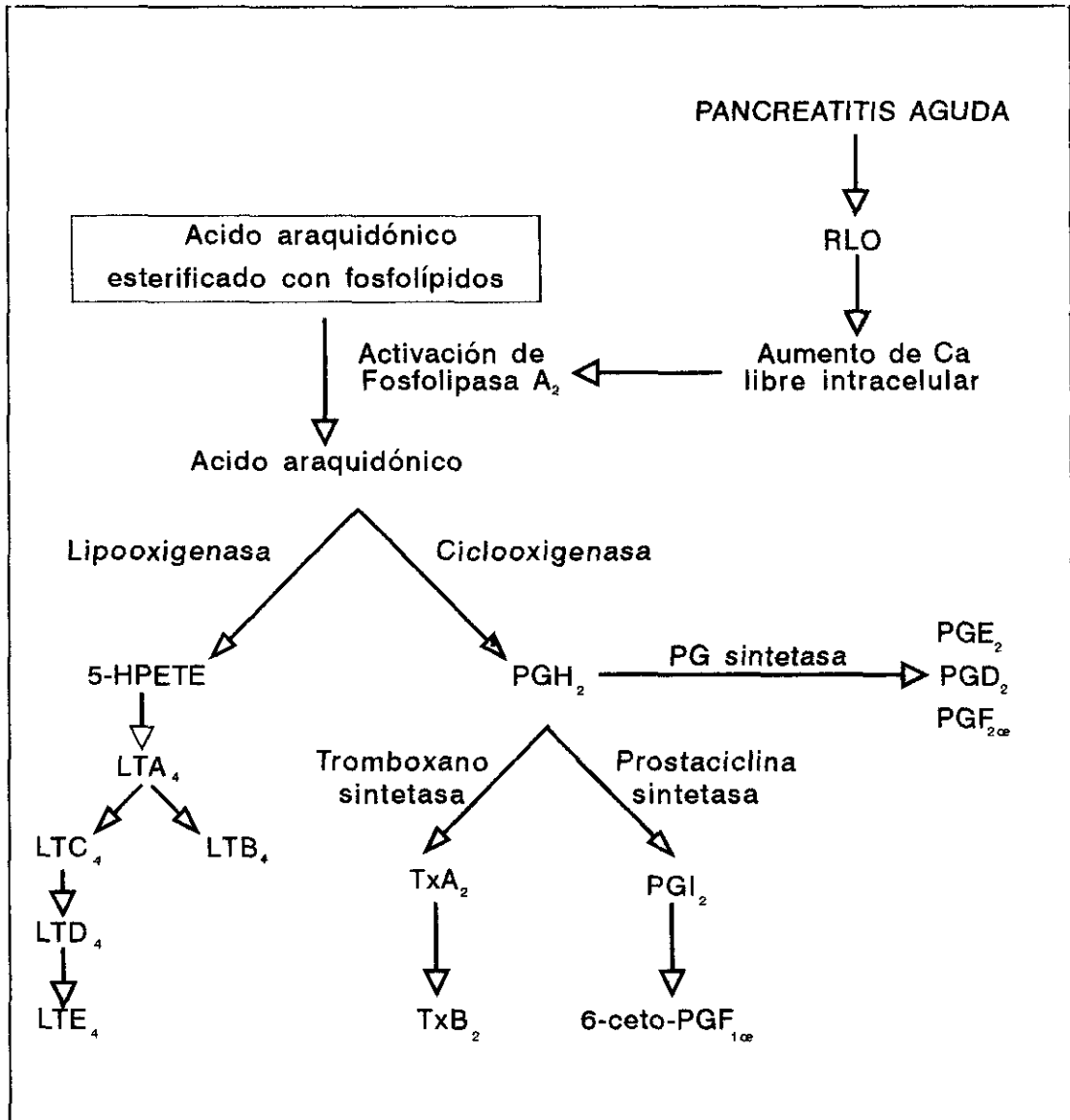


Esquema que ilustra el mecanismo de producción de RLO durante la secuencia isquemia-reperfusión. (De WELBOURN, modificado).

Figura 1

tres modelos⁷⁸. Esto hace pensar que existirían, además de la isquemia, otros mecanismos de producción de RLO en la P.A., y que su producción podría estar mediada por enzimas proteolíticos pancreáticos activados⁷⁹, especialmente la quimiotripsina, que tiene capacidad para transformar *in vitro*, mediante proteólisis, la xantinodeshidrogenasa en xantinaoxidasa⁸⁰

Los RLO aumentan considerablemente el Ca^{2+} libre intracelular, que a su vez puede activar la fosfolipasa A_2 de la membrana plasmática y la generación de productos del ácido araquidónico (figura 2). Este puede ser degradado por la lipooxigenasa o por la ciclooxigenasa, que dan lugar respectivamente, entre otros productos, al leucotrieno B_4 y al tromboxano A_2 , que son potentes quimioatrayentes de los neutrófilos^{81,82}. Además, también pueden activar a los neutrófilos para producir mas RLO y enzimas proteolíticas, entre las que destaca la elastasa por su capacidad de agresión, dando lugar a la lesión de la lámina elástica de los pequeños vasos por proteólisis de las proteínas estructurales como la elastina. Esto se traduce en aumento de la permeabilidad microvascular, hemorragia y trombosis⁸³⁻⁸⁵. El tromboxano A_2 produce vasoconstricción, pudiendo ser este otro mecanismo que influyese en el desarrollo de la lesión pancreática⁷⁷.



Esquema en el que se muestra la generación de productos del ácido araquidónico. LT: leucotrieno; Tx: tromboxano; PG: prostaglandina.

Figura 2

CLINICA Y DIAGNOSTICO

Puede presentarse en cualquier edad, pero es rara en niños y adultos jóvenes, relacionándose en estos grupos principalmente con infecciones, traumatismos y fármacos⁸⁶. Suele presentarse a partir de los 30 años, variando la incidencia según la etiología, así las de origen biliar son mas frecuentes en la sexta década de la vida y en mujeres, en tanto que las de origen alcohólico son mas frecuentes en la cuarta década y en varones⁵².

El dolor es un síntoma casi constante y precoz, generalmente de comienzo brusco, aumentando hasta hacerse muy intenso en pocas horas, y no cede con analgésicos. Se localiza en epigastrio, en hipocondrio derecho, especialmente en las de origen biliar, y en algunos casos se extiende a todo el abdomen de forma difusa. En la mitad de los casos se irradia a la espalda. El 90% de los pacientes presentan **nauseas y vómitos** persistentes. También puede aparecer distensión abdominal.

A la exploración física el paciente suele aparecer agitado, con **taquicardia y taquipnea**. Generalmente hay **hipotensión arterial**, aunque en un primer momento puede haber hipertensión transitoria. La palpación abdominal muestra dolor de forma difusa, mas acusado en hemiabdomen superior, con **defensa abdominal**, pero no suele haber

verdadera contractura. Con frecuencia se encuentra fiebre, y hay síntomas de shock en un 10-15% de los casos. Los signos de Grey-Turner y de Cullen, consistentes en la aparición de manchas equimóticas, azuladas o pardo-amarillentas, en los flancos y en la zona periumbilical respectivamente, aparecen con poca frecuencia, e indican la presencia de P.A. necrohemorrágica. Pueden aparecer raramente focos de necrosis grasa subcutánea, de aspecto similar al eritema nodoso.

En las determinaciones de laboratorio se aprecia hiperamilasemia por encima de cinco veces el valor normal en el 95% de los pacientes con P.A., siendo éste el parámetro más utilizado para el diagnóstico. No obstante valores normales de amilasa sérica no excluyen la existencia de P.A., y valores elevados también aparecen en otros procesos abdominales agudos como úlcera péptica perforada, colecistitis, obstrucción intestinal e isquemia aguda mesentérica. Los niveles de amilasa sérica no guardan relación con la severidad del cuadro, por lo que carecen de valor pronóstico. La rápida normalización de los niveles de amilasa sérica se interpretan como remisión de la P.A., o bien como necrosis pancreática total.

El aclaramiento de amilasa es de gran utilidad para el diagnóstico, estando elevado en la P.A., y puede permanecer aumentado durante una o dos semanas en los pacientes con

alteración en la función renal. La determinación de la relación entre el aclaramiento de amilasa y el de creatinina, que normalmente está por debajo del 4%, aparece aumentada, y permite el diagnóstico aun en presencia de insuficiencia renal, aunque la normalidad tampoco excluye la existencia de P.A.⁵⁵.

La lipasa sérica también aumenta en las P.A., y es algo más específica en cuanto al diagnóstico, pero tiene el inconveniente de necesitarse más tiempo para su determinación. La determinación de lipasa en orina se ha abandonado ya que no parece que tenga valor diagnóstico⁸⁷.

La determinación de amilasa en el líquido pleural y ascitis puede aportar datos para el diagnóstico, encontrándose cifras elevadas en ambos casos, pero también puede encontrarse elevada en el líquido pleural en pacientes con cáncer, y en la ascitis en caso de perforación de úlcera péptica.

Hay leucocitosis, hiperglucemia, aumento de hematocrito, bilirrubina, transaminasas, L.D.H., urea, creatinina y lípidos séricos, descenso de Ca y Mg, glucosuria, albuminuria y alteraciones de la coagulación. Todos estos hallazgos carecen de especificidad, pero son de utilidad para valorar el pronóstico y evolución de la enfermedad.

La radiología aporta solamente signos indirectos y es de escaso valor diagnóstico: íleo segmentario o "asa centinela" en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, dilatación de colon transverso y borramiento de los bordes del psoas. Puede apreciarse elevación del hemidiafragma izquierdo y derrame pleural. En presencia de absceso pancreático es posible observar gas ectópico. Los estudios con contraste hidrosoluble, aunque en principio no están indicados, pueden ser útiles en situaciones equívocas para descartar una obstrucción o perforación gastrointestinal alta.

La ultrasonografía es de gran utilidad cuando se visualiza el páncreas, pero frecuentemente no es posible debido a la presencia de abundante gas en tubo digestivo. Es útil para el diagnóstico diferencial con la colecistitis, y para evaluar la presencia de colelitiasis y el estado de la vía biliar.

La tomografía axial computarizada es de gran utilidad en el diagnóstico de la P.A., especialmente utilizando contraste intravenoso. Aparece el páncreas aumentado de tamaño, de densidad inhomogénea y contornos irregulares, con borramiento de los planos grasos peripancreáticos. También muestra la posible necrosis, que se manifiesta como zonas con poco o ningún contraste, y colecciones intra y extrapancreáticas. La presencia de un páncreas sin

alteraciones excluye una P.A. Es de gran valor en las decisiones quirúrgicas.

COMPLICACIONES

Pueden presentarse múltiples complicaciones en la evolución de la P.A., tanto locales como sistémicas, y a ellas se debe la elevada tasa de mortalidad:

- **Shock.** Es la causa principal de muerte precoz⁸⁸, y se debe a la pérdida de volumen intravascular por acumulación de líquido en el espacio intersticial del páncreas, tejido peripancreático y cavidad peritoneal, y a la hemorragia en el caso de las P.A. necrohemorrágicas, unido a vasodilatación periférica y disminución del gasto cardíaco en relación con la formación de quininas por enzimas pancreáticas.

- **Complicaciones respiratorias.** Tempranamente aparece hipoxemia arterial en un elevado número de pacientes⁸⁹, debido a disminución del volumen inspiratorio con menor distensibilidad pulmonar y capacidad de difusión. Algunos pacientes desarrollan una insuficiencia respiratoria severa con infiltrados y derrame pleural, relacionándose con su patogénia la elevación diafragmática por distensión abdominal, edema retroperitoneal, dolor abdominal, alteración del surfactante pulmonar por la fosfolipasa A circulante y la coagulación intravascular con tromboembolia pulmonar.

- **Insuficiencia renal aguda.** Puede ser debida a hipovolemia, pero también aparece en pacientes normovolemicos, y en la necropsia se ha observado deposito de fibrina y fibrinógeno en los glomérulos⁹⁰

- **Alteraciones de la coagulación.** Se observa coagulación intravascular con disminución de plaquetas y fibrinógeno atribuido a los efectos de enzimas pancreáticas proteolíticas. Mas tarde puede verse trombocitosis e hiperfibrinogenemia. Debido a estas alteraciones se pueden presentar hemorragias y trombosis fundamentalmente en tracto gastrointestinal y cavidad peritoneal.

- **Alteraciones del metabolismo del calcio y magnesio.** Se produce una disminución en los niveles de Ca y Mg. La hipocalcemia se atribuye a atrapamiento en las áreas de necrosis grasa.

- **Encefalopatía.** Aparecen estados psicóticos con relativa frecuencia, y han sido atribuidos a desmielinización, edema cerebral, hemorragia y necrosis focal, debidos a alteraciones en la microcirculación y a la acción de las enzimas pancreáticas.

- **Coma diabético.** Se da predominantemente en pacientes con diabetes melitus preexistente

- **Seudoquistes.** En los pacientes con P. A. se produce acumulación de líquido en la cavidad peritoneal y tejido peripancreático con frecuencia, pero solo se producen seudoquistes crónicos persistentes en un 1% de los casos, y pueden dar lugar a hemorragia o romperse hacia estómago, duodeno, colon o cavidad peritoneal. Suelen localizarse en las proximidades del páncreas, pero también pueden aparecer en mediastino y en abdomen inferior.

- **Abscesos.** Por infección de colecciones y tejido necrótico pancreático y peripancreático. Los gérmenes encontrados son entéricos

- **Perforación colónica.** Puede producirse por extensión de la necrosis hasta la pared colónica, generalmente en el colon transversal o ángulo esplénico cólico.

- **Trombosis mesentérica o portal.** En relación con el proceso inflamatorio, dada la proximidad, y con las alteraciones de la coagulación.

PRONOSTICO

Desde hace años se han realizado esfuerzos encaminados a predecir que pacientes afectados de P.A. presentarán una forma leve de la enfermedad, con una mortalidad del 2%¹³, y cuales evolucionarán hacia una P.A. grave necroticohemorrágica, que se presenta en un 8 a 15% de los

casos^{13,91,92}, con mortalidad superior al 20%^{13,14}.

La posibilidad de un pronóstico precoz, incluso en el momento del ingreso, tendría gran importancia, para someter a estos pacientes a un tratamiento intensivo, incluyendo su ingreso en U.C.I., y medidas terapéuticas enérgicas y precoces encaminadas a evitar el desarrollo de formas graves y sus complicaciones.

Para valorar el pronóstico se han utilizado criterios clínicos, test multifactoriales, sistemas de evaluación de gravedad, paracentesis y lavado peritoneal, criterios radiológicos, y marcadores biológicos.

1.- **CRITERIOS CLINICOS.** Se han relacionado una serie de síntomas y signos clínicos con el pronóstico de la P.A., considerándose de mal pronóstico la aparición de fiebre, **masa abdominal palpable**, la presencia de líquido peritoneal, la ausencia de remisión del **dolor intenso**, y los signos de **Grey Turner** y de **Cullen**. Estos criterios tienen una escasa capacidad de predicción, y además tienen el inconveniente de no poder ser medidos objetivamente, y su presencia ocurre cuando ya está instaurada la lesión.

2.- **TEST MULTIFACTORIALES.** **RANSON** et al⁹³ publican en 1974 un estudio en el que correlacionan 43 parámetros clínicos y biológicos con la gravedad de la P.A., en una

serie de 100 pacientes. Encontraron que once de estos parámetros (tabla I) tenían valor predictivo, y consideraron graves a aquellos pacientes que tenían tres o más criterios positivos, y leves a los que presentaron menos de tres. Se clasificó adecuadamente, como graves, al 86'7% de los pacientes que fallecieron, y al 98'6% de los que presentaron formas leves. Posteriormente publican otra serie de 200 pacientes⁹⁴ en los que obtiene un valor predictivo de gravedad del 92'5%.

IMRIE et al⁹⁵ propusieron un sistema similar para la evaluación pronóstica de la P.A., posteriormente modificado por OSBORNE⁹⁶ y BLAMEY⁹⁷ (tabla II). La sensibilidad de estos sistemas del grupo de GLASGOW fue del 85'3%, 73'5% y 79'4% respectivamente, y mostraron una especificidad del 73'8%, 85'4% y 79'9%. En cuanto a predicciones correctas el mayor porcentaje corresponde al sistema propuesto por OSBORNE, con el 83'3%, seguido por el 79'8% del sistema de BLAMEY, y el 75'6% del original de IMRIE.

En un reciente estudio publicado por OLLER SALES et al⁹⁸, señalan un índice de predicción global del 71% para el test de RANSON, y del 71'7% para el de IMRIE. Denominan B7 a la escala que utiliza los siete parámetros comunes de las dos anteriores, y obtienen un índice de predicción del 73'2%, y añadiendo otros dos nuevos parámetros, la determinación del fibrinógeno y el test de quick, elaboran

**TABLA I. Criterios pronósticos en la pancreatitis aguda
según J.H.C. RANSON**

En el momento del ingreso:

Edad	> 55 años
Leucocitos	> 16.000/mm ₃
Glucemia	> 200 mg/dl
L.D.H.	> 350 U/l
G.O.T.	> 250 U Sigma Frankel/dl

A las 48 horas:

Descenso hematocrito	> 10%
Nitrógeno ureico sanguíneo	> 5 mg/dl
Calcemia	< 8 mg/dl
pO ₂	< 60 mmHg
Déficit de base	> 4 mEq/l
Secuestro de líquido	> 6 litros

TABLA II. Criterios de evaluación pronóstica de GLASGOW

	IMRIE	OSBORNE	BLAMEY
Leucocitos (/mm ³)	> 15.000	> 15.000	> 15.000
Glucemia (mg/dl)	> 200	> 200	> 200
Urea sérica (mmol/l)	> 16	> 16	> 16
pO ₂ (mmHg)	< 60	< 60	< 60
Calcio sérico (mg/dl)	< 8	< 8	< 8
Albúmina (gr/l)	< 32	< 32	< 32
L.D.H. (U/l)	> 600	> 600	> 600
G.O.T. (U/l)	> 100	> 200	———
Edad	> 55	———	> 55

una nueva escala, B9, y obtienen un 74'6% de predicción.

Todos estos sistemas multifactoriales adolecen de un mismo defecto: precisan de más de 48 horas para que sean efectivos, por lo que se pierde la posibilidad del pronóstico precoz que determine la actitud terapéutica antes de que la P.A. evolucione a la necrosis.

3.- SISTEMAS DE EVALUACION DE GRAVEDAD. Se ha utilizado para predecir la evolución de la P.A. el sistema **APACHE** (acute physiology and chronic health evaluation), utilizado en las unidades de cuidados intensivos para evaluar la gravedad de enfermos críticos, y que consta de 34 parámetros fisiológicos⁹⁹. Posteriormente se ha utilizado el sistema **APACHE II**¹⁰⁰, que utiliza 12 parámetros, y el **SAPS** (simplified acute physiology score)¹⁰¹, que consta de 13 variables más la edad. Todos estos sistemas obtienen unos resultados similares a los obtenidos con los sistemas multifactoriales a la hora de clasificar las P.A. en cuanto a su gravedad, y tienen sus mismas limitaciones.

4.- PARACENTESIS Y LAVADO PERITONEAL. La paracentesis y lavado peritoneal se emplean para determinar el pronóstico de la P.A., considerándose actualmente como de mal pronóstico los siguientes datos: más de 20 ml de líquido peritoneal; líquido peritoneal oscuro; líquido obtenido tras lavado más oscuro que una determinada tonalidad prefijada,

según una escala colorimétrica existente¹⁰². Tiene la ventaja de que puede realizarse precozmente, en el momento del ingreso, con un índice de predicción del 53%¹⁴. En contra tiene la incidencia de complicaciones que es del 1%, especialmente perforación de víscera hueca¹⁰², y la imposibilidad de realizarla en ocasiones, debido a contraindicaciones locales (cirugía previa), o por la negativa del paciente.

5.- CRITERIOS RADIOLOGICOS. La tomografía axial computarizada con bolos de contraste intravenoso detecta con gran precisión la necrosis pancreática y afectación peripancreática, lo que permite predecir el pronóstico. Detecta el 90% de las pancreatitis necróticas, sin falsos positivos¹⁵⁻¹⁷. Al igual que otros criterios pronósticos tiene el inconveniente de precisar 36-48 horas de evolución de la P.A. para ser efectiva. Es de gran valor en las decisiones quirúrgicas.

6.- MARCADORES BIOLOGICOS. Es posible determinar y cuantificar la presencia de una serie de sustancias que guardan relación con la intensidad del proceso inflamatorio, con la presencia de necrosis o hemorragia, o que están involucradas en la fisiopatología de la P.A. y sus complicaciones. Se persigue encontrar un marcador cuya determinación pueda realizarse en los primeros momentos de la enfermedad, cuya determinación no precise de métodos

complejos, y que posea una alta sensibilidad y especificidad. Se han empleado los marcadores biológico que a continuación se mencionan:

- **Proteína C reactiva.** Es uno de los llamados reactantes de fase aguda, e indica de forma no específica la intensidad de la inflamación. Comienza a elevarse a partir de las 24 horas de iniciada la P.A., alcanzando los máximos niveles a las 48-72 horas, para después comenzar a disminuir en los casos leves. El nivel alcanzado y la ausencia de descenso de sus valores guarda relación con la severidad de la P.A.^{18,103,104}.

- **Elastasa polimorfonuclear.** Se ha demostrado que los neutrófilos desempeñan un papel importante en la patogénia de la P.A. produciendo radicales libres de oxígeno y liberando proteasas, entre las que se encuentra la elastasa, que lesiona la lámina elástica de los pequeños vasos por lisis de la elastina, dando lugar a aumento de la permeabilidad, hemorragia y trombosis⁸³⁻⁸⁵. Es posible determinar los niveles de elastasa polimorfonuclear (E-PMN) con metodología sencilla, incluso en el laboratorio de urgencias, y su aumento se hace evidente a las pocas horas de iniciarse la pancreatitis, alcanzándose un pico a las 24 horas. Ofrece un valor predictivo positivo del 79'4% al ingreso, y del 99'3% a las 24 horas, y con índices de sensibilidad y especificidad en el momento del ingreso del

92'6% y 94% respectivamente, que aumentan al 92'9% y 99'3% a las 24 horas^{18,19}.

- Alfa-2-macroglobulina y alfa-1-antitripsina. Son antiproteasas que neutralizan las enzimas proteolíticas pancreáticas. En la P.A. la alfa-1-antitripsina aumenta de forma similar a como lo hace la proteína C reactiva, presentando cifras mas elevadas cuanto mas grave sea el cuadro. Por el contrario, la alfa-2-macroglobulina disminuye debido a su agotamiento al unirse a las proteasas para neutralizarlas. En las formas leves este descenso es moderado y se recupera a partir de las 24-48 horas. Precisan de 48-72 horas para poder predecir la gravedad de la P.A., y tienen un valor predictivo moderado (36'8% y 39'1%)¹⁹.

- Péptidos de activación del tripsinógeno. Se han relacionado los niveles de péptidos de activación del tripsinógeno intrapancreático (TAP) en orina con la gravedad de la P.A. Así A.M. GUDGEON et al²⁰ encontraron en una serie de 55 pacientes que los niveles elevados de TAP en orina a las 12 horas del ingreso guardaba relación con la gravedad de la P.A., detectando un 87% de pancreatitis graves. También se ha encontrado en un modelo experimental de P.A. necrohemorrágica en perros⁴⁷, una relación directa entre los niveles de TAP en orina a las 12 horas de inducir la pancreatitis y el porcentaje de necrosis pancreática a las 72 horas. Si estudios clínicos más amplios confirman estos

resultados , este podría ser un buen método para la predicción de la gravedad de la P.A. ya que puede ser utilizado precozmente.

- **Metahemalbúmina.** Es resultado de la unión de la albúmina circulante con productos de la lisis de la hemoglobina por las proteasas pancreáticas, durante la P.A. necrohemorrágica. Tiene escasa sensibilidad y especificidad.

- **Ribonucleasa y desoxirribonucleasa.** Son enzimas intracelulares, y su elevación sérica indica muerte celular, por lo que se han utilizado como parámetros para determinar la necrosis pancreática. Tienen escasa especificidad y la metodología empleada para su determinación es compleja^{105,106}.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la P.A. es esencialmente médico, reservando las medidas quirúrgicas únicamente para aquellos casos con necrosis extensa, situaciones de duda diagnóstica por sospecha de posible infarto mesentérico, perforación intestinal o colecistitis gangrenosa, y para las complicaciones.

- Tratamiento médico:

1.- **Reposo pancreático.** Clásicamente se acepta que el reposo pancreático permitirá evitar los estímulos que aumenten las secreciones exocrinas y por tanto la

inflamación del páncreas, y aunque no está demostrado el beneficio de esta actitud terapéutica, sigue siendo aceptado universalmente. Para ello se han propuesto diferentes medidas:

- **Dieta absoluta y aspiración nasogástrica.** Con ello se eliminan los estímulos de la secreción pancreática tanto de la fase vagal, como de la fase gástrica. Además evita los vómitos y distensión abdominal debidos al ileo.

- **Bloqueo de la secreción gástrica.** Se ha intentado evitar el estímulo de la secreción ácida gástrica sobre la producción de secretina en el duodeno mediante la utilización I.V. de bloqueadores H₂ de histamina, pero no se han objetivado beneficios en cuanto a resultados²⁶⁻²⁸. Su utilidad se debe a la prevención de hemorragia debida a lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal.

- **Bloqueo de la secreción pancreática.** En la actualidad se están utilizando la somatostatina y sus análogos que producen inhibición de la secreción pancreática tanto endocrina como exocrina¹⁰⁷⁻¹¹². Se han obtenido buenos resultados en modelos experimentales de P.A.³⁰⁻³⁵, pero en la clínica los resultados son discutibles³⁷⁻⁴¹. Aun es pronto para establecer con exactitud cual será su lugar en el tratamiento de la P.A., continuando los estudios para valorar sus efectos beneficiosos. Se ha abandonado el uso de

anticolinérgicos^{21,22}, glucagón^{23,24} y calcitonina²⁵ por carecer de eficacia.

2.- **Tratamiento antienzimático.** Por ser las enzimas proteolíticas y lipolíticas las responsables del proceso de autodigestión pancreática, se han utilizado diversos preparados con el fin de neutralizar su efecto, y así limitar las lesiones en la P.A. La aprotinina ha sido la más utilizada, pero debido a la ausencia de buenos resultados en estudios clínicos no se emplea actualmente²⁹.

3.- **Tratamiento del dolor.** Es fundamental aliviar el dolor ya que por lo general es muy intenso, y puede provocar depresión hemodinámica con los consiguientes efectos adversos en la evolución de la P.A.. Se utilizan analgésicos potentes, e incluso se puede recurrir al bloqueo epidural. No se utilizan opiáceos puesto que podrían provocar espasmo del esfínter de Oddi con el consiguiente aumento de la presión intrapancreática y alteración del flujo biliar-pancreático.

4.- **Aporte hidroelectrolítico y nutricional.** Hay que mantener un buen estado de hidratación y compensar las alteraciones electrolíticas que puedan presentarse, con la administración de soluciones cristaloides y coloides. Existen grandes pérdidas de líquidos debido a los vómitos y/o aspiración gástrica, íleo, edema pancreático y

peripancreático, y ascitis, con tendencia al shock que agrava la evolución de la P.A. Por ello debe realizarse un aporte de líquidos precoz y energético, utilizando para su control el registro de la presión venosa central y diuresis. Se atenderá a compensar la posible hipocalcemia que pueda presentarse administrando gluconato cálcico intravenoso. Si la glucemia se sitúa por encima de 200 mg/dl, se administra insulina, con precaución para evitar crisis de hipoglucemia, que además de entrañar un peligro podrían estimular la secreción pancreática. En aquellos pacientes en los que se sospeche por criterios clínicos o biológicos que pueden desarrollar una P.A. grave, se procederá a realizar nutrición parenteral total, al igual que ante la aparición de complicaciones (shock, sepsis, insuficiencia renal).

5.- **Antibioterapia.** Sigue siendo discutida su utilización, y aunque algunos autores han recomendado su utilización de forma sistemática, se carece de estudios randomizados que muestren su utilidad¹¹³. En general no se emplean en las P.A. leves, reservándose su utilización para los casos en que hay obstrucción de la vía biliar, aparición de necrosis extensa, o se presentan complicaciones sépticas.

6.- **Tratamiento de las complicaciones.** Ante la aparición de complicaciones tales como insuficiencia renal, shock, insuficiencia respiratoria, sepsis, etc., se instaurará el tratamiento oportuno (hemodialisis, drogas

vasoactivas como dopamina y dobutamina, soporte respiratorio, antibioterapia adecuada, etc.), del mismo modo que se haría en cualquier otro proceso.

- Tratamiento quirúrgico

Como ya se ha señalado anteriormente, la cirugía se reserva para aquellos casos en los que hay dudas diagnósticas, para las P.A. con necrosis extensa, y para tratar las complicaciones.

1.- **Cirugía diagnóstica.** A pesar de que actualmente el diagnóstico de P.A. puede establecerse con precisión en base a la clínica, pruebas de laboratorio y técnicas de diagnóstico por imagen, especialmente TAC, existe un cierto número de casos en los que no es posible saber si se trata de una P.A., o de otro proceso abdominal agudo cuyo tratamiento es quirúrgico, como colecistitis gangrenosa, infarto mesentérico, aneurisma aortico fisurado y perforación de úlcera péptica. En otras ocasiones puede haberse diagnosticado la P.A., pero no se puede descartar que coexista con alguno de estos cuadros agudos. En estos casos en que al realizar una laparotomía diagnóstica encontramos una P.A., hay que tomar una decisión sobre la conducta a seguir. Si la P.A. es leve y no se encuentra otra patología hay que limitarse a dejar drenajes blandos en la transcavidad de los epiplones y pelvis, que eventualmente pueden ser utilizados para realizar lavado peritoneal. En

caso de que se aprecie colelitiasis, si la P.A. es leve, se procederá a realizar colecistectomía, colangiografía intraoperatoria, y si procede, exploración quirúrgica de la vía biliar. Si la P.A. es grave y hay colelitiasis, es discutida la actitud a tomar, pudiéndose realizar la colecistectomía y colocación de un tubo de Kehr, o simplemente realizar una colecistostomía.

2.- Cirugía de la P.A. necrosante. Los pacientes con necrosis extensa no sometidos a cirugía tienen una mortalidad de más del 60%, a pesar de un tratamiento intensivo¹³, pero en ocasiones es difícil determinar que pacientes se beneficiarán de la cirugía, especialmente cuando la necrosis no es muy extensa. El tratamiento quirúrgico está indicado en aquellos pacientes con pancreatitis necrótica comprobada, y que presentan sepsis, shock, insuficiencia respiratoria o fallo multiorgánico, y que no mejoran con tratamiento intensivo, y en los que presentan signos de abdomen agudo. La utilización de TAC con contraste, y la punción aspiración con aguja fina guiada por TAC para saber si el tejido necrótico está infectado, brindan una gran ayuda a la hora de tomar decisiones, y se consideran pacientes idóneos para cirugía aquellos que presentan necrosis infectada, y los que tienen necrosis extensa del parénquima pancreático, superior al 50%¹⁴.

Durante años se realizó resección pancreática por medio

de duodenopancreatectomía, tratando de eliminar todo el tejido enfermo, y así detener la enfermedad¹¹⁵, pero debido al alto número de complicaciones y elevada mortalidad ha sido abandonada como tratamiento de la P.A. necrotizante. En el momento actual se realiza necrosectomía conservando el tejido pancreático viable, y desbridamiento del retroperitoneo para evacuar las colecciones líquidas formadas. Después se procede a la colocación de al menos dos gruesos drenajes de doble luz en la transcavidad y retroperitoneo, para realizar lavados en el postoperatorio, y así ir eliminando los esfacelos y sustancias tóxicas. Otra alternativa es la laparostomía, para proceder en días sucesivos a la eliminación de esfacelos y limpieza de la zona afectada.

3.- Cirugía de las complicaciones. Se presentan abscesos pancreáticos en el 34% de los pacientes con P.A. grave¹¹⁶. El tratamiento consiste, además de antibioterapia adecuada, en el drenaje quirúrgico con desbridamiento amplio y colocación de gruesos drenajes de doble luz para lavados postoperatorios. Hay una elevada tasa de recurrencias de estos abscesos, en torno al 30%, y con frecuencia se presentan fistulas pancreáticas y hemorragia después de su drenaje^{117,118}. Debido a las frecuentes recurrencias en ocasiones es preciso intervenir varias veces a estos pacientes, por lo que se pueden emplear laparostomias que permiten realizar nuevos desbridamientos cada dos o tres

días. Se ha realizado drenaje percutáneo¹¹⁹ con control radiológico de estos abscesos, pero debido a que se trata de un material que incluye tejido necrotico, no puede evacuarse bien y no se obtienen buenos resultados.

El **seudogiste pancreático** puede tratarse mediante drenaje con catéter percutáneo con control radiológico, pero recidivan en un 70%¹²⁰. El tratamiento quirúrgico consiste en realizar una derivación interna, por medio de quistogastrostomia, quistoduodenotomia o quistoyeyunostomia, según su localización. En ocasiones pueden precisar drenaje externo, especialmente si están infectados.

La **necrosis colónica** precisa de resección del intestino afectado con colostomia y creación de una fistula mucosa.

**RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL
DEL PANCREAS DEL PERRO**

El páncreas se encuentra situado en el perro en la parte media de la región abdominal craneal, a nivel de las vértebras dorsales 11ª a 13ª, dentro del mesoduodeno y de la hoja visceral del mesogastrio dorsal. El duodeno y el páncreas del perro son órganos móviles, unidos a la pared abdominal posterior por el mesoduodeno, a diferencia de lo que ocurre en la especie humana, en la que están fijos en situación retroperitoneal. Tiene coloración rosa pálido, y forma de V invertida, con una rama horizontal, izquierda y otra vertical, derecha, unidas por el cuerpo pancreático.

La rama izquierda o transversal del páncreas se encuentra en el plano medio y a la derecha del estómago y del polo craneal del riñón izquierdo. Está unido al estómago mediante el ligamento gastropancreático. El cuerpo se encuentra fijo a la curvatura de la porción más craneal del duodeno donde es cruzado por la vena porta. La rama derecha o longitudinal se encuentra unida a la cara posteromedial duodenal, entre las hojas del mesoduodeno, y se extiende hasta la flexura duodenal caudal, por detrás del hígado y del diafragma.

La unión de los conductillos excretores da lugar a la formación del conducto pancreático principal o de Wirsung, que desemboca en el duodeno a nivel de la papila duodenal mayor, y al conducto pancreático accesorio o de Santorini, que desemboca en el duodeno a través de la papila menor,

situada un poco más caudalmente. Ambos conductos tienen comunicación entre sí dentro del parénquima pancreático. Esta es la disposición más frecuente, pero puede haber variaciones en la anatomía de los conductos¹²¹, distinguiendo cinco tipos en cuanto a su estructura. Así, ambos conductos pueden carecer de comunicación entre sí, pueden drenar al duodeno a través de un conducto único en la papila menor, o por el contrario pueden existir tres conductos de drenaje.

La vascularización arterial procede de ramas de la arteria esplénica y de la arteria hepática, que junto con la arteria gástrica izquierda nacen del tronco celíaco, y de la arteria mesentérica craneal:

1.- Ramas procedentes del tronco celíaco:

- A. gástrica izquierda. Irriga el cardias y la curvatura menor del estómago.

- A. esplénica. Da lugar a las ramas pancreáticas, esplénicas, gástricas menores y gastroepiploica izquierda.

- A. hepática. Antes de dividirse en arteria hepática derecha e izquierda da la arteria gástrica derecha y la arteria gastroduodenal. Esta se ramifica en a. gastroepiploica derecha, que se anastomosa con la a. gastroepiploica izquierda, y la a. pancreaticoduodenal craneal.

2.- Ramas de la arteria mesentérica craneal:

- Da origen a la a. pancreaticoduodenal caudal, que se anastomosa en el parenquima pancreático con la a. pancreaticoduodenal craneal. Posteriormente da las ramas yeyunales e ileales para terminar como a. ileocólica.

El drenaje venoso se realiza en el sistema portal a través de las siguientes venas:

- Vena pancreaticoduodenal caudal, que termina en la vena mesentérica craneal.

- Vena pancreaticoduodenal craneal, que llega a la vena gastroduodenal, y esta a su vez en la vena mesentérica común. Se anastomosa en el interior del parenquima pancreático con la vena pancreaticoduodenal caudal.

- Venas gastroepiploicas izquierda y derecha, que drenan en la vena esplénica y en la vena gastroduodenal respectivamente.

Existe un sistema portal islote-acinar, que comunica el tejido endocrino con el tejido acinar exocrino. Las arterias intralobulares que llegan a los islotes de Langerhans forman glomérulos capilares, de los que salen vasos eferentes portales ínsulo-acinares, que forman un lecho capilar periacinar. La sangre que llega a los islotes pasa a este lecho capilar de tal forma que las células acinares quedan bajo la influencia hormonal insular¹²².

Los linfáticos pancreáticos drenan en tres grupos ganglionares:

- Ganglios linfáticos portales. En ellos drenan los linfáticos del cuerpo y rama izquierda del páncreas.

- Ganglios linfáticos mesentéricos craneales. Recogen el drenaje de los linfáticos de la rama derecha y del cuerpo pancreático.

- Ganglios linfáticos duodenales. Hacia estos ganglios drenan los linfáticos de la rama derecha del páncreas.

El páncreas recibe ramas postganglionares del sistema nervioso simpático y del sistema nervioso parasimpático. La inervación simpática se realiza por ramas procedentes del ganglio simpático celiaco y del ganglio simpático mesentérico craneal, siguiendo las ramas de las arterias celiaca y mesentérica craneal. Las ramas ventral y dorsal del nervio vago proporcionan la inervación parasimpática¹²³. Existen también ganglios nerviosos intrapancreáticos distribuidos por el parénquima.

La unidad funcional es el lobulillo pancreático, delimitado por finos tabiques de tejido conjuntivo que salen de la cápsula pancreática. Cada lobulillo está formado por los conductos intralobulillares y los acinos pancreáticos. Los acinos son grupos de células secretoras de forma piramidal y dispuestas radialmente alrededor de la luz de la glándula, con el núcleo cerca de la base. El citoplasma

contiene gránulos de zimógeno. En los acinos también se encuentran algunas células parecidas a las de los conductos. Son las células centroacinares, a partir de las cuales se originan los conductos intralobulillares. Entre los acinos pancreáticos se encuentran acúmulos de células y capilares que corresponden a los islotes de Langerhans, que representan el 1-2% de la masa pancreática. Los conductos intralobulillares se unen para formar los conductos interlobulillares, que a su vez confluyen dando lugar a los conductos principal y accesorio

**MODELOS EXPERIMENTALES
DE PANCREATITIS AGUDA**

Con el objetivo de comprender los procesos que intervienen en el inicio y posterior desarrollo de la P.A., y de evaluar los efectos de las posibles medidas terapéuticas, se han realizado múltiples trabajos de investigación. La relativa inaccesibilidad del páncreas para la investigación clínica junto con las múltiples causas etiológicas y diferentes formas de la P.A. en cuanto a las lesiones histopatológicas, ha dado lugar a la creación de diferentes modelos experimentales de P.A., en los que poder realizar estos estudios. Ya en 1856 C. BERNARD informó de la provocación de P.A. mediante la perfusión retrógrada de bilis y aceite de oliva en el conducto pancreático¹²⁴.

En la Reunión Mundial celebrada en Chicago en 1984 se evaluaron los diferentes modelos experimentales de P.A. utilizados, con el fin de aunar criterios y establecer las condiciones mínimas que dichos modelos deben reunir para poder considerar válidos los resultados obtenidos. Según estos criterios, las lesiones locales y a distancia deben de ser similares a las apreciadas en la P.A. clínica: lesiones periductales inflamatorias, necrosis y alteración vascular, junto con secuelas de un posible shock hipovolémico o séptico. Otros criterios para seleccionar el modelo experimental serían la facilidad de ejecución, reproductibilidad de resultados, severidad de las lesiones y bajo coste¹²⁵.

Los distintos modelos utilizados se pueden agrupar según los siguientes tipos:

- **Asa duodenal cerrada.** Mediante el cierre de la luz del duodeno se produce aumento de la presión duodenal con el consiguiente reflujo de bilis y enzimas activados hacia el conducto pancreático. Fue desarrollado por PFEFFER¹²⁶ en 1957, e intenta reproducir el mecanismo de incompetencia del esfínter de Oddi. Se aprecian lesiones consistentes en necrosis grasa, edema y necrosis pancreática, y hemorragia. Se produce muerte del animal por necrosis duodenal y sepsis, por lo que no es útil para evaluar los efectos del tratamiento de la P.A. Son modelos invasivos con complejidad escasa o moderada, y de considerable relevancia clínica que los hace válidos para el estudio etiopatogénico de la P.A.

- **Perfusión ductal pancreática retrógrada.** Se ha empleado bilis sola^{127,128}, o con enzimas pancreáticos activados¹²⁹, taurocolato sódico¹³⁰, tripsina¹³¹, sales biliares⁶⁸, etc., para perfundir retrogradamente el conducto pancreático a través de una cánula. Se ha encontrado a las 12-24 horas edema, necrosis y hemorragia en el parénquima pancreático. La intensidad de las lesiones varía con la presión y la concentración empleadas. Estos modelos son útiles para el estudio de las alteraciones locales y a distancia (pseudoquistes, abscesos, necrosis grasa, distress respiratorio), y para evaluar los efectos terapéuticos. Son

de sencilla y rápida ejecución, y provocan lesiones similares a las observadas en la clínica. Se ha de controlar la presión de perfusión para tener resultados homogéneos.

- **Obstrucción-hipertensión ductal.** Se puede provocar una P.A. experimental mediante ligadura del conducto pancreático, o colocando una cánula en el conducto y elevando su extremo extraductal, consiguiendo así un aumento de la presión intraductal⁷¹. Se pretende con estos modelos crear una situación similar a la que ocurre en la obstrucción del conducto por un cálculo biliar impactado en la papila. Produce lesiones similares a las que aparecen en la clínica, con edema e infiltrado celular inflamatorio y necrosis grasa. A nivel celular se ha observado que no se altera la síntesis de enzimas ni el transporte intracelular, pero si se bloquea la secreción⁷¹.

- **Isquemia pancreática.** Se acepta que la isquemia desempeña un papel importante en la patogénia de la P.A. y se han desarrollado modelos experimentales en los que interviene la isquemia pancreática. En 1948 POPPER et al⁶⁹ demostraron en un modelo experimental, como la P.A. edematosa evolucionaba a la necrosis si se ocluía temporalmente el aporte sanguíneo. Se ha desarrollado P.A. en el perro mediante la inyección de microesferas de diferente tamaño, siendo las esferas de menor tamaño las que provocaban lesiones más severas¹³².

- **Inyección de sustancias irritantes en el parénquima pancreático.** Se ha provocado P.A. en ratas mediante la inyección intraparenquimatosas de tripsina¹³¹. Dada la falta de uniformidad en las lesiones obtenidas, su empleo es muy escaso.

- **Pancreatitis inducida por dieta.** La dieta deficiente en colina y suplementada con etionina provoca P.A. necrohemorrágica en la rata y otras especies animales^{133,134}. Las lesiones histológicas son edema, necrosis parenquimatosa y hemorragia, y a nivel celular se observa colocalización de gránulos de zimógeno y lisosomas, e inhibición de la secreción de las enzimas pancreáticas. Son modelos no invasivos, de fácil ejecución y bajo coste, y tienen como inconveniente los posibles efectos sistémicos y locales de la etionina y su escasa relevancia clínica. Son útiles para el estudio del desarrollo de la P.A. y las posibles medidas terapéuticas.

- **Hiperestimulación.** Puede inducirse P.A. edematosa no letal en ratas mediante la administración intravenosa de una dosis del análogo de la colecistocinina, ceruleína, mayor de la que se produce a un ritmo máximo de secreción de enzimas digestivas¹³⁵. También se han utilizado agonistas colinérgicos. Las lesiones histopatológicas consisten en edema intersticial y necrosis focal. A nivel celular se aprecian cambios precoces consistentes en la inhibición de

la secreción de enzimas digestivos sin alterarse su síntesis, y colocación de gránulos de zimógeno y enzimas lisosomales^{70,136}. Son modelos no invasivos, fácilmente reproducibles y de bajo coste. Son útiles para el estudio de la patogénia de la P.A., comportamiento de los enzimas digestivos en el parénquima pancreático, alteración de las membranas lisosomales y regeneración del tejido pancreático tras P.A., pero su relevancia clínica es escasa.

- **Modelos inmunológicos.** Están basados en reacciones antígeno-anticuerpo. Existen varios tipos de modelos inmunológicos. Puede inducirse P.A. mediante la sensibilización con toxinas bacterianas (E. coli, meningococo), y la posterior administración por vía intravenosa, dando lugar a pancreatitis necrohemorrágica letal¹³⁷. Otros modelos se realizan administrando suero extraño, que provoca necrosis pancreática focal¹³⁸. Los más frecuentemente utilizados emplean suero inmune frente a componentes pancreáticos, y producen lesiones que recuerdan la P.A. o la pancreatitis crónica, cuya intensidad depende de la dosis de anticuerpos administrada¹³⁹. Su principal ventaja es la no invasividad, y la variación de las lesiones. En contra tienen el considerable tiempo y gasto elevado necesarios para preparar el antisuero, los posibles efectos no específicos, y la supuesta falta de relevancia clínica. Son poco utilizados.

- **Pancreatitis inducida por sustancias tóxicas.** Se han empleado insecticidas organofosforados para inducir P.A. experimental en perros. Estos insecticidas inhiben la acetil y butiril colinesterasa, y a altas dosis producen una pancreatitis letal. A dosis subletales (75 mg/kg) se produce edema pancreático intersticial, hiperamilasemia y vacuolización celular acinar. Es un modelo no invasivo, sencillo de ejecución, y por su desarrollo lento es útil para evaluar las medidas terapéuticas. Tiene escasa relevancia clínica y es poco utilizado.

SOMATOSTATINA

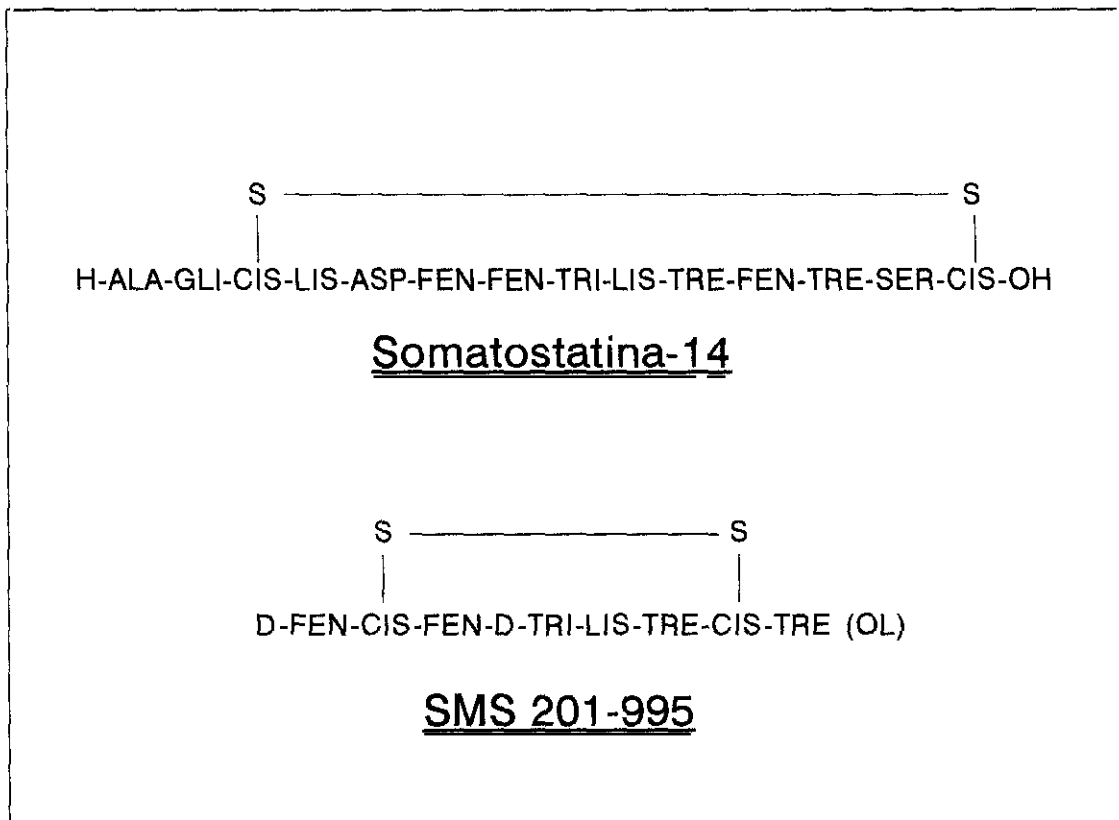
En el año 1973 BRAZEAU y otros¹⁴⁰ observaron que en extractos hipotalámicos de ovinos existía una sustancia capaz de inhibir la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Fue identificada como un tetradecapéptido que se denominó de dos diferentes formas: SRIF (Somatotropin Release Inhibiting Factor) y Somatostatina (SS). Posteriormente se estableció su estructura molecular y la secuencia de aminoácidos¹⁴¹, demostrando que se trata de un tetradecapeptido cíclico, con un puente disulfuro entre dos cistinas, de peso molecular 1.638 y cuya fórmula se muestra en la figura 3.

La SS ha sido sintetizada tanto en su forma cíclica u oxidada, como en la forma lineal o reducida. La SS lineal se convierte "in vitro" en SS cíclica, pero "in vivo" desaparece de la sangre antes de tener lugar esta transformación¹⁴², debido a su vida media corta.

En el organismo puede encontrarse, además de en el hipotálamo, en otros lugares, principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastroenteropancreático.

En núcleo arcuato y la eminencia media son los lugares del hipotálamo en que la SS se encuentra en mayor concentración, pudiéndose encontrar también en otras zonas del sistema nervioso central y en el sistema nervioso

Secuencia de aminoácidos de la somatostatina-14 y del análogo SMS 201-995 (Octreótide)



ALA:alanina; ASP:ac. aspártico; CIS:cistina;
FEN:fenilalanina; GLI:glicina; LIS:lisina;
SER:serina; TRE:treonina; TRI:triptófano.

Figura 3

autónomo, fundamentalmente el vago y los ganglios simpáticos¹⁴³⁻¹⁴⁷.

Se ha detectado la presencia de SS en las células D de los islotes pancreáticos mediante inmunoreactividad "Somatostatin-like" (SLI), en concentraciones similares a las encontradas en el núcleo arcuato^{145,148,149}.

En el estómago la SS se encuentra en células de las glándulas de la lámina propia¹⁵⁰, semejantes a las células D pancreáticas, y en un plexo nervioso a nivel también de la lámina propia¹⁵¹. En el antro la concentración de SS es más de dos veces superior a la del fundus¹⁵². En el duodeno presenta concentraciones elevadas pero menores que en el antro, y el resto del intestino contiene pequeñas cantidades de SS. La mayor parte de la SS, a nivel intestinal, se encuentra en células semejantes a las células D del páncreas^{153,148}.

También se ha detectado SLI en tiroides, suprarrenales, bazo, vejiga urinaria y glándulas salivares^{154,155}.

Se considera que de la SS corporal total, el 70% es de localización gastrointestinal, el 25% se encuentra en el cerebro y el 5% en el páncreas¹⁴⁵.

Se ha identificado una somatostatina-28 en el intestino

de cerdos, formada por una cadena de 28 aminoácidos¹⁵⁶, y se ha sugerido que podría influir en la absorción y utilización de nutrientes¹⁵⁷.

La SS tiene múltiples efectos, fundamentalmente a nivel endocrinológico y sobre el tracto gastrointestinal (Tabla III). También han sido descritas propiedades de citoprotección.

La SS es un potente inhibidor de la secreción de GH tanto "in vitro" como "in vivo", como se ha demostrado en animales de experimentación y en el hombre^{140,158,159}, y se ha utilizado en el tratamiento de la acromegalia¹⁶⁰. También disminuye la secreción de TSH y ACTH cuando estos niveles están elevados.

Sobre el páncreas endocrino produce una disminución de la secreción de insulina, tanto en sujetos sanos como en acromegálicos, y de glucagón. Esto se traduce por una ligera hipoglucemia, que pasadas 2-3 horas se transforma en una hiperglucemia moderada^{161,162}.

La SS produce un efecto inhibidor de la secreción de gastrina, tanto en individuos sanos como en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison¹⁶³⁻¹⁶⁵. También disminuye la secreción de pepsina, tanto en condiciones basales como en

TABLA III. Acciones de la somatostatina.*

Endocrinas

Produce inhibición de:

Hormona del crecimiento
 Tirotropina
 Corticotropina (síndrome de Nelson)
 Gastrina
 CCK-pancreozimina
 Secretina
 Péptido intestinal vasoactivo
 Polipéptido inhibidor gástrico
 Motilina
 Polipéptido pancreático
 Insulina
 Glucagón
 Glucagón like intestinal
 Renina

No endocrinas

Produce inhibición de:

Secreción ácida gástrica
 Vaciamiento gástrico
 Motilidad colecística y del esfinter de Oddi
 Función exocrina pancreática
 Flujo sanguíneo esplácnico
 Secreción amilasa salivar

Produce estimulación de:

Producción y liberación de moco gástrico

*(Modificado de Wass. 1982)

respuesta a la estimulación con pentagastrina^{166,167}, y la secreción de secretina estimulada por ClH¹⁶⁸.

La secreción gástrica de ClH es inhibida por la SS debido a su efecto inhibitorio sobre la gastrina, pero también por otro mecanismo, probablemente por acción directa sobre las células parietales gástricas, ya que inhibe en un 80-90% la secreción gástrica ácida estimulada por histamina, pentagastrina y ceruleína^{163,169}.

A nivel pancreático inhibe, además de la secreción endocrina, la secreción exocrina enzimática e hidroelectrolítica. Esta acción se debe a la inhibición de la secretina y de la colecistoquinina, y a una acción directa sobre las células acinares pancreáticas, ya que disminuye la secreción inducida por colecistoquinina y secretina¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

La SS inhibe también la secreción de pancreocimina¹⁷⁰, motilina¹⁷¹, enteroglucagón¹⁷², péptido intestinal vasoactivo (VIP)¹⁷³ y polipéptido inhibidor gástrico (GIP)¹⁷⁴.

La secreción de moco por la mucosa gástrica aumenta considerablemente con la administración de SS, efecto que podría ser un factor protector gástrico¹⁷⁵.

En cuanto a la motilidad gastrointestinal la SS provoca

disminución del peristaltismo intestinal, retraso en el vaciamiento gástrico, probablemente en relación con la inhibición de liberación de motilina postprandial^{171,176}, disminución de la contracción de la vesícula biliar, y relajación del esfínter de Oddi¹⁷⁷.

A nivel del territorio esplácnico, la SS produce una disminución del flujo sanguíneo, tanto en sujetos sanos como en cirróticos, con descenso de la presión portal y sin efectos sobre la circulación sistémica^{178,179}.

Dada la amplia presencia de SS en diferentes estructuras del sistema nervioso central y del sistema nervioso autónomo, se ha sugerido su posible acción como neurotransmisor¹⁴⁶.

OGAWA et al detectaron en 1977 unos receptores tisulares para la somatostatina¹⁸⁰. Señalaron la existencia de una proteína soluble con capacidad para unirse a la SS en diferentes tejidos de rata (hígado, intestino delgado, adenohipofisis, estómago, cerebro, g. submaxilares, útero, riñón, pulmones, etc.) y del hombre (hígado y adenohipofisis). También se ha detectado su presencia en el páncreas¹⁸¹, en eritrocitos y leucocitos humanos¹⁸², y en tumores del sistema APUD y de otro tipo^{183,184}.

La SS tiene un efecto regulador de los nucleótidos

cíclicos AMPc y GMPC^{43,185}, y puede modular el calcio intra y extra celular^{186,187}, lo que podría desempeñar un papel importante en su mecanismo de acción.

En trabajos experimentales se ha demostrado un aumento de los niveles de prostaglandinas con la administración de SS. Así, en un modelo de P.A. necrohemorrágica en perros con pretratamiento con SS se encontró un aumento de los niveles de PGE₂ en la circulación portal³⁵, y se ha demostrado "in vitro" un aumento de la síntesis de PGE₂ y 6-ceto-PGF_{1α} en las células de la mucosa gástrica de la rata mediante el uso de SS¹⁸⁸.

En diferentes trabajos de experimentación la SS ha mostrado un efecto citoprotector¹⁸⁹⁻¹⁹², entendiendo por citoprotección la capacidad para producir descenso en el daño o disminución de la vulnerabilidad celular ante una agresión¹⁹³.

Para tener actividad biológica, la SS precisa la estructura cíclica con el puente disulfuro, y el efecto endocrinológico estaría ligado a la secuencia de aminoácidos -Phe-Trp-Lys-Thr-, en tanto que esta secuencia no parece esencial para la citoprotección^{189,194-198}.

Debido a los efectos citados anteriormente son múltiples las potenciales aplicaciones clínicas de la SS, y

se muestran en la tabla IV.

La SS exógena se elimina en un 70% por el hígado y riñón¹⁹⁹, y tiene una vida media menor de 3 minutos, por lo que se hace necesaria su administración por vía intravenosa en perfusión continua, y al interrumpir su administración se produce un efecto rebote sobre las secreciones inhibidas^{200,201}.

TABLA IV. Aplicaciones clínicas de la somatostatina.*

-
-
- 1.- Alteraciones centrales neuroendocrinas
 - Acromegalia
 - Secreción excesiva de ACTH
 - Defectos en el feedback de ACTH (Addison, Nelson)
 - 2.- Tumores GI y manifestaciones asociadas
 - Insulinoma
 - Nesidioblastosis
 - Vipoma
 - Glucagonoma
 - Gastrinoma
 - Carcinoide
 - 3.- Alteraciones GI no tumorales
 - Diarrea maligna
 - Fistula pancreática
 - Pancreatitis
 - Hemorragia GI
 - 4.- Maniobras exploratorias y diagnósticas GI
 - Examen del tracto GI superior, incluyendo el páncreas exocrino, estómago y vía biliar
 - 5.- Diabetes
 - Tipo I
 - Tipo II
 - 6.- Regulación de la presión sanguínea
 - Hiperreninemia
 - Aldosteronismo
 - 7.- Inhibición del crecimiento tisular
 - Cutáneo (¿Factor de Crecimiento Epidermico?)
 - Tejidos malignos
 - 8.- Citoprotección
 - 9.- Miscelanea
 - Quemadura, traumatismo, sepsis
-
-

*(De E. Del Pozo. 1988)²⁰²

**ANALOGOS DE
SOMATOSTATINA**

Con el objetivo de superar las limitaciones clínicas de la SS debidas a su corta vida media, inferior a 3 minutos, que obliga a administrarla en perfusión continua^{200,201}, y su precio elevado, se han sintetizado diversos péptidos conservando la estructura cíclica con el puente disulfuro y la secuencia de 4 aminoácidos -Phe-Trp- Lys-Thr-, que se consideran responsables de la actividad biológica de la SS. Se ha comprobado que la reducción de aminoácidos conlleva una mayor resistencia a la degradación enzimática, y en consecuencia una vida media más prolongada²⁰³.

Entre los análogos de somatostatina sintetizados, el más conocido en cuanto a sus efectos clínicos y biológicos es el Octreótide o SMS 201-995 (SMS). Se trata de un octapeptido cíclico cuya estructura se muestra en la figura 3.

Cuando se administra por vía intravenosa en perfusión continua, presenta una vida media que oscila entre 72 y 98 minutos, en tanto que administrada subcutáneamente el tiempo de vida media aumenta, situándose entre 88 y 113 minutos, presentando una concentración máxima entre 30 y 60 minutos después de la administración, y es determinable en el plasma 12 horas después de la administración^{204,205}.

Su metabolización se produce principalmente en el hígado, por donde se elimina un 40% de la dosis

administrada²⁰⁵.

La SMS produce un efecto inhibitor sobre la secreción endocrina y exocrina en múltiples órganos, de una manera similar al observado con la SS, y en muchos casos esta inhibición es más potente que la obtenida con la molécula original, y no se ha observado fenómeno de rebote.

Sobre la GH produce una inhibición de la secreción, con un efecto entre 45 y 70 veces más potente que la SS, según el animal de experimentación empleado^{206,207}. En el hombre se ha observado una potente supresión de la secreción de GH después del ejercicio físico y tras la infusión intravenosa de arginina^{204,208}. También inhibe la secreción de TSH después del estímulo con TRH²⁰⁴.

A nivel del sistema endocrino gastroenteropancreático inhibe la secreción de insulina y glucagón²⁰⁸. Esta supresión es más potente que la producida por la SS (3 veces más para la insulina y 23 para el glucagón)^{206,207,209}. Así mismo inhibe la secreción de PP, GIP, motilina, secretina y gastrina^{210,211}.

Tanto en el animal de experimentación como en el hombre, la SMS inhibe la secreción ácida gástrica. En sujetos sanos se ha observado una supresión de la secreción de ClH inducida por pentagastrina 10 veces superior a la que

produce la hormona natural²¹²⁻²¹⁴. Este efecto puede estar mediado por el descenso de la secreción de gastrina, pero probablemente también actúe directamente sobre la célula parietal²¹².

La secreción exocrina pancreática, tanto hidroelectrolítica como de enzimas digestivas, es inhibida con la administración de SMS en animales de experimentación y en el hombre¹¹⁰⁻¹¹².

La SMS produce un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal, sin alterar la absorción de agua y electrolitos^{215,216}. En el perro y en pacientes con vaciamiento gástrico acelerado postvagotomía, también produce un retardo en el vaciamiento gástrico²¹⁷

El flujo sanguíneo en el territorio esplácnico disminuye con la administración de SMS, con disminución de la presión en el territorio venoso portal y en las arterias hepática y pancreaticoduodenal^{218,219}. En el hombre esta reducción del flujo sanguíneo y de la presión portal se ha observado en sujetos sanos y en pacientes cirróticos^{220,221}.

PALITZSCH et al han descrito una menor incidencia de ulceración duodenal inducida por cistamina en ratas tratadas con SMS, respecto al grupo control no tratado, resultado que atribuyen a un efecto citoprotector de la SMS²²².

En un modelo experimental de P.A. en ratas, JENKINS et al han descrito que los animales tratados con SMS, al igual que los tratados con SS, mostraban, además de las lesiones de edema, necrosis y hemorragia, indicios de organización y regeneración pancreática, lo que sugiere un efecto citoprotector por parte de la SS y de la SMS¹⁹¹.

Según K. H. USADEL et al, al comparar la actividad de algunos análogos con la SS, cuando los efectos endocrinológicos aumentan los efectos de citoprotección disminuyen, perdiéndose los efectos citoprotectores en aquellos análogos cuya actividad endocrinológica es máxima¹⁹⁸.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL

ANIMALES DE EXPERIMENTACION

Se han utilizado 22 perros de raza Beagle, machos y hembras indistintamente, entre 8 y 14 kg de peso.

Previamente al estudio se procedió a realizar un examen físico de los animales, y determinaciones hematológicas y bioquímicas, incluyendo perfil renal y hepático, para descartar posibles enfermedades que pudieran interferir en los resultados.

SOLUCION DE CLORURO CALCICO.

Para la perfusión retrógrada del conducto pancreático se utilizó una solución de cloruro cálcico (Cl_2Ca) al 20% en agua bidestilada apirógena, filtrada con filtro de 0'22 micrometros.

BOMBA DE PERFUSION.

Tanto para la perfusión de la solución de Cl_2Ca en el conducto pancreático, como para la perfusión de fluidos I.V., se utilizó una bomba volumétrica de flujo regulado (Life Care Pump, Model H, Abbot/Shaw).

SOMATOSTATINA (SS-14)

Se utilizó Somiatón®, tetradecapéptido de síntesis suministrado por Laboratorios Serono, en ampollas

inyectables de 250 microgramos, disuelto en suero salino al 0'9%.

ANALOGO DE SOMATOSTATINA

Se utilizó el octapeptido análogo de somatostatina SMS-201-995 (SMS), suministrado por laboratorios Sándoz bajo el nombre comercial de Sandostatina®.

METODO

Para la producción de una pancreatitis necrohemorrágica se ha empleado un modelo experimental, ya descrito³⁵, de P.A. en el perro, inducida mediante la perfusión retrógrada del conducto pancreático accesorio con una solución de cloruro cálcico al 20%, que provoca la necrosis del epitelio ductal y de los complejos acinares, con la consiguiente liberación y activación de zimógenos.

Se han considerado tres parámetros fundamentales para conseguir un modelo homogéneo: el peso del animal, el volumen de la solución de Cl_2Ca , y el tiempo de perfusión, relacionándose de la siguiente forma:

VOLUMEN de la solución en ml = 0'2 x TIEMPO en segundos
TIEMPO de perfusión en segundos = PESO del animal en kg

En todos los casos se ha seguido la misma metodología, tanto para la preparación y desarrollo del modelo, como a la hora de realizar las determinaciones de los parámetros a valorar.

PROTOCOLO ANESTESICO

Se premedicó a los animales con 0'05 mgr/kg de peso de propionil-promacina (Combelén[®], Lab. Bayer), y Clorhidrato

de Ketamina (Ketolar®, Lab. Parke Davis) a dosis de 2'5 mgr/kg de peso, vía intramuscular. También se administró una dosis de sulfato de atropina (Lab. Miró) de 0'05 mgr/kg de peso vía intramuscular.

Se canalizaron las venas cefálicas de ambas extremidades anteriores con catéter de teflón Insyte® del n° 18G (1'3.51mm). Se realizó por vía intravenosa la inducción anestésica con tiopental sódico (Pentothal Sódico®, Lab Abbott) a dosis de 10 mgr/kg de peso en solución al 5% con agua bidestilada apirógena.

Se colocó un tubo endotraqueal estéril tipo Magill de la marca Portex, administrándose una mezcla de O₂ y halotano (Fluothane®, Lab. ICI Farma) al 2% con un flujo de 2 litros/minuto, mediante un circuito anestésico abierto con vaporizador para halotano marca Fluotec®.

Mediante un monitor Minimon 7131A (KONTRON) se procedió a la monitorización electrocardiográfica.

También se colocó una sonda vesical estéril de silicona tipo Foley (Eschman®) conectada a una bolsa de diuresis horaria Braunometer, de Lab. Palex.

PROTOCOLO QUIRURGICO

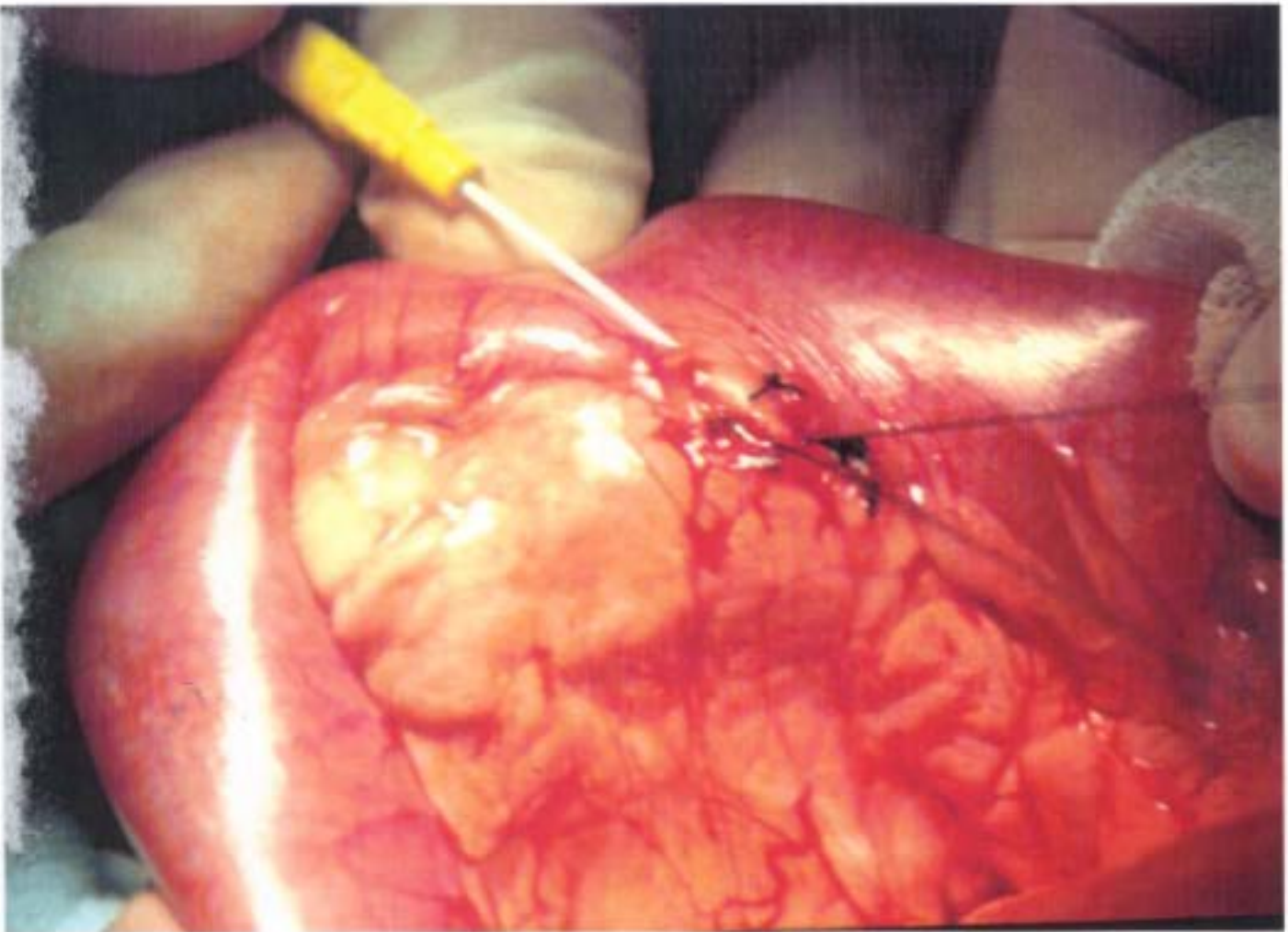
18 horas antes de la intervención se les retiró el

alimento sólido, permitiéndoles tomar agua hasta 12 horas antes de la cirugía.

Se empleó profilaxis antibiótica al inicio de la intervención con 1 gr de ceftriaxona disódica (Rocefalin®, Lab. Roche) disuelto en 500 ml de suero salino fisiológico, mediante perfusión intravenosa.

Una vez rasurado y anestesiado el animal, se procedió al lavado y desinfección de la zona quirúrgica con povidona yodada (Betadine®), y a la colocación de campo estéril. Se realizó una laparotomía media de unos 10 cms, y tras exteriorizar el duodeno se procedió a identificar el conducto pancreático dorsal y a canalizarlo transduodenalmente, mediante un catéter de 32 mm marca Abbott (Abbocath 20 G), introducido a través de la pared anterior duodenal, con fiador, que se retira tras penetrar en el conducto pancreático para evitar lesionarlo. El catéter se fija con una ligadura de seda 3/0 para impedir su movilización y evitar el reflujo de la solución de Cl_2Ca (figura 4).

Mediante una bomba volumétrica (Life Care Pump, Model H, Abbott/Shaw) se procede a la perfusión retrógrada del conducto pancreático con solución de Cl_2Ca al 20%, con flujo ajustado a 0'20 ml por segundo, durante un tiempo en segundos igual al peso del animal en Kilogramos. De esta



Conducto pancreático accesorio cateterizado transduodenalmente

Figura 4

forma se obtiene una difusión de la solución por todo el sistema ductal, sin provocar la rotura del mismo que pudiera permitir la extravasación y difusión intraparenquimatosa del irritante.

Por último se procedió a retirar la ligadura de seda y el catéter, previa comprobación de la afectación macroscópica del vértice y rama horizontal del páncreas, que adquiere una coloración rojo-violacea en pocos segundos. Se sutura la laparotomía por planos con ácido poliglicólico (Dexon®) n°0 y seda trenzada n° 2/0.

PROTOCOLO DE CUIDADOS POSTOPERATORIOS

I.- Fluidoterapia. Se administraron durante los tres días siguientes a la intervención cantidades de líquidos y electrolitos suficientes para cubrir las necesidades (pérdidas por diuresis, heces, respiración etc.) y compensar las pérdidas por vómitos, diarrea, y las debidas a la formación de un tercer espacio por edema pancreático y retroperitoneal, y ascitis. Como necesidades basales se administraron 50 ml por kg de peso y día, utilizando soluciones coloides (Hemocé®, LAB. Behring) y cristaloides (Ringer-lactato, suero salino isotónico, suero glucosado al 5%, y bicarbonato 1M), modificando esta pauta según la valoración individual de las pérdidas (diuresis, vómitos, ascitis, etc.), el estado de hidratación, y las necesidades de electrolitos según las determinaciones de iones y

equilibrio ácido-base sanguíneos.

II.- **Dieta.** Los animales permanecieron en ayunas hasta el momento de ser sacrificados a las 72h.

III.- **Analgesia.** Se administró clorpromacina (Largactil®, Lab. Rhone-Poulenc), neuroléptico de acción sedante y antiemético, a dosis de 1'3 mg/kg de peso cada 12 horas, y como analgésico recibieron pentazocina (Sosegón®, Lab. Sterling-Winthrop) a la misma dosis, ambas por vía intravenosa.

DETERMINACION DE PEPTIDOS DE ACTIVACION DEL TRIPSINOGENO

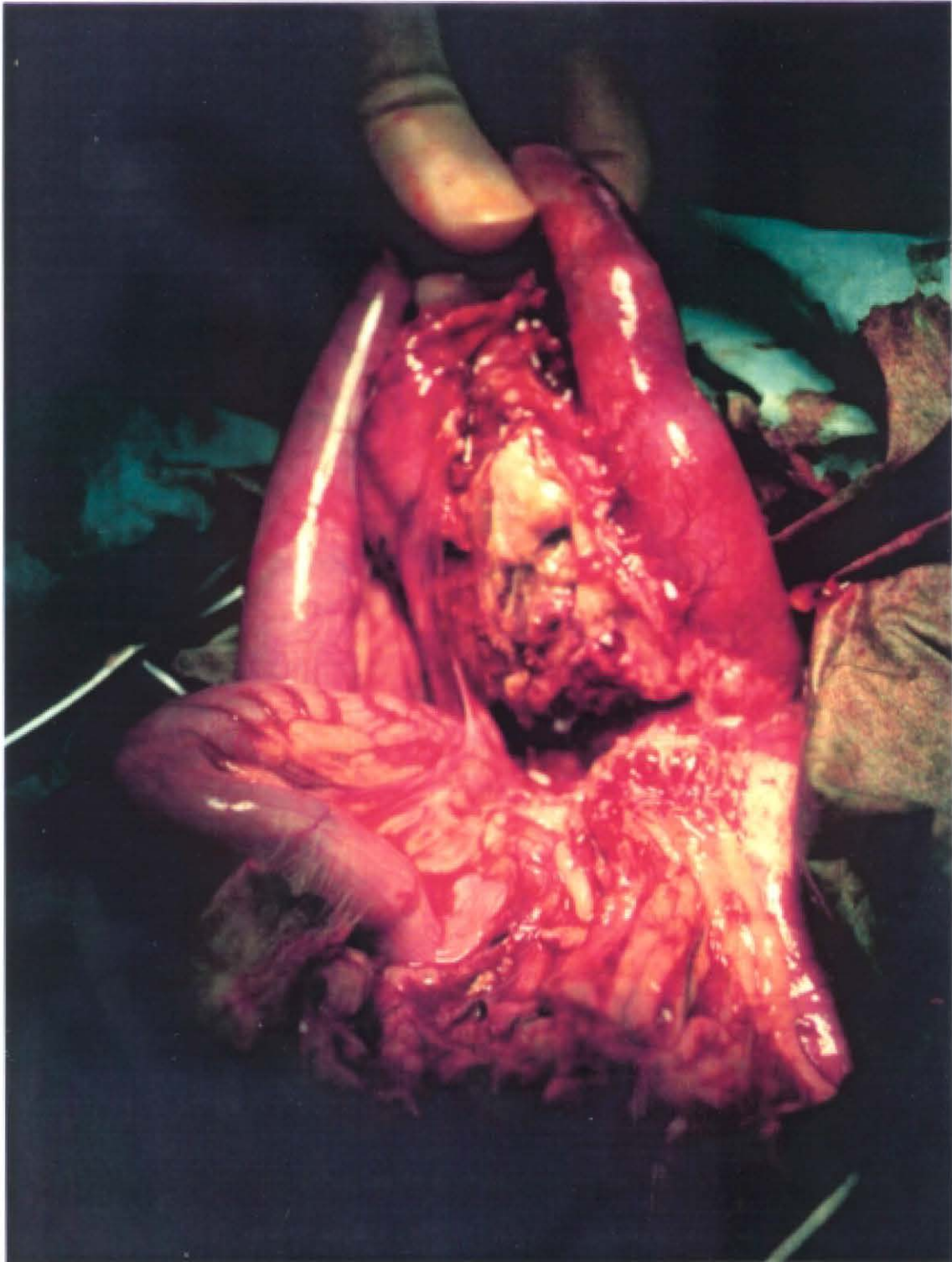
Se tomaron muestras de orina de cada uno de los animales a las 12 horas de la inducción de la P.A. Las muestras se mezclaron en proporción 1:1 con buffer de radioinmunoensayo, se hirvieron durante 10 minutos, y se centrifugaron a 10.000 g* durante 5 minutos. Se determinaron las concentraciones de péptidos de activación del tripsinógeno intrapancreático (TAP) por duplicado, mediante un método radioinmunológico específico⁴⁷, previamente validado en el laboratorio. Para ello 100 µl de antisuero de conejo diluido (anti-D4K) son añadidos a 100 µl de orina preparada de cada muestra, seguidos de 100 µl de I¹²⁵-YD4K (15.000 cpm) y 15 µl de anti-IgG de conejo. La sensibilidad del ensayo es de 5 pg y los resultados se expresan como pg TAP/µg creatinina/ml orina.

ESTUDIO HISTOLOGICO

A las 72 horas todos los animales fueron sacrificados para extracción del páncreas y estudio histológico del mismo (figuras 5 y 6). Para ello se fijó el páncreas en formol al 10% y se realizaron cortes seriados perpendiculares al eje mayor del páncreas desde la cabeza a la cola. Fueron incluidos en parafina y se realizaron preparaciones teñidas con Hematoxilina-Eosina, en las que se midieron el área de necrosis, el área de acinis pancreáticos conservados, el área de edema/conectivo y el número de focos de necrosis. Aplicando la formula de SIMPSON para evaluar volúmenes²²³ se pudo establecer el volumen total de necrosis, acinis conservados y edema/conectivo. Se estableció la densidad del páncreas en función del volumen del mismo y su relación con el peso y el número de focos por gramo. Esto se realizó con un sistema semiautomático de análisis de imagen CUE 2 (Olimpus) con software de Galai. Se valoró el porcentaje de necrosis y el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático.

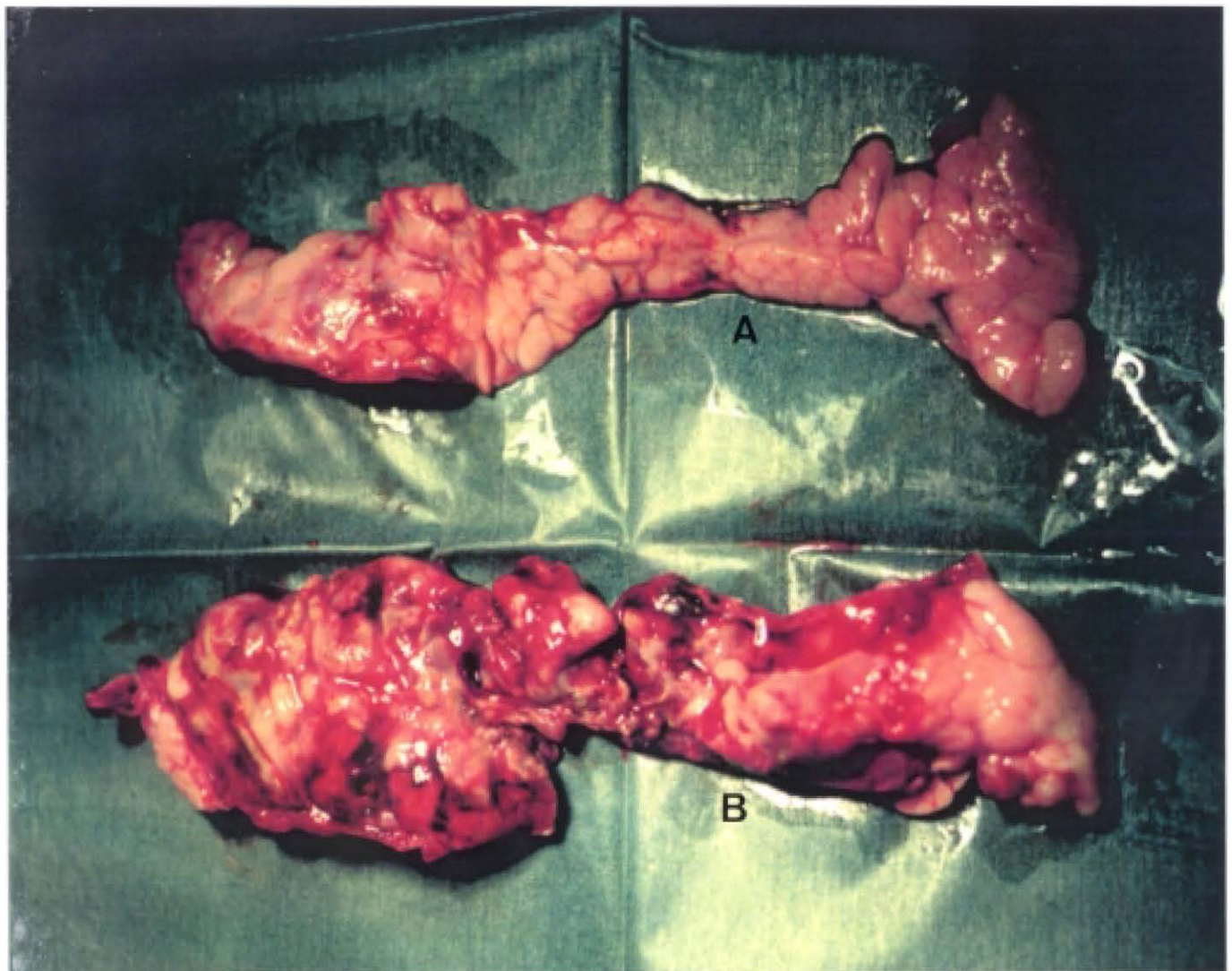
ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con un ordenador IBM PS/2 50, con el programa Statgraphics v. 2.6. Los valores de las variables se expresaron como la media \pm el error estándar.



Aspecto macroscópico a las 72 horas de la inducción de la P.A. Se aprecian zonas de necrosis pancreática, edema y hemorragia.

Figura 5



Se muestran dos páncreas extraídos para estudio histológico, con diferente grado de afectación.

A.- Tratado con somatostatina-14.

B.- Tratado con octreótide.

Figura 6

DISEÑO EXPERIMENTAL

Los animales fueron asignados de forma aleatoria a tres grupos:

- **Grupo I.** (n=10) Grupo control. Se les provocó una P.A. necrohemorragica según la metodología descrita. No se empleó ninguno de los fármacos cuyos efectos se pretenden evaluar en el presente ensayo.

- **Grupo II.** (n=6) A los animales de este grupo se les administró por vía intravenosa, mediante perfusión continua con bomba volumétrica, 250 microgramos/hora de Somatostatina-14 , comenzando media hora antes de la provocación de la P.A. necrohemorragica según el método descrito, y durante 12 horas.

- **Grupo III.** También les fue provocada una P.A. necrohemorragica según la misma metodología. 30 minutos antes se comenzaron a perfundir por vía intravenosa y de forma continua, 100 microgramos del octapéptido sintético SMS-201-995 en 60 minutos. Finalizada la perfusión ductal de cloruro cálcico se administraron subcutáneamente 100 microgramos, y se repitió la administración subcutánea cada 8 horas durante 24 horas.

RESULTADOS

A las pocas horas de la inducción de la P.A. se observaron en los perros de todos los grupos signos de anorexia, depresión, dolor abdominal y ascitis. En algunos animales aparecieron vómitos, no apreciándose contenido hemático en ningún caso. En otros casos apareció diarrea líquida no hemorrágica.

No existió mortalidad espontánea, y todos los animales fueron sacrificados a las 72 horas para extracción del páncreas que se fijó en formol al 10%. Las alteraciones macroscópicas encontradas consistieron en ascitis hemorrágica, edema, necrosis pancreática y esteatonecrosis focal.

Siguiendo la metodología expuesta en el capítulo de Material y Método se determinaron en todos los animales los niveles de TAP en orina a las 12 horas, el porcentaje de necrosis pancreática y el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático.

Se determinó en cada uno de los grupos y para cada parámetro estudiado la media aritmética y el error estándar.

GRUPO I:

Control. Compuesto por 10 perros a los que se indujo una P.A. necrohemorrágica según la metodología anteriormente expuesta.

En este grupo se encontraron los siguientes resultados (Tabla V):

- TAP en orina a las 12 horas: $14'64 \pm 2'33$ pg/ μ g creatinina/ml orina.
- Porcentaje de necrosis pancreática a las 72 horas: $15'38 \pm 0'98$ %.
- Número de focos de necrosis: $18'73 \pm 1'21$ por gramo de tejido pancreático.

GRUPO II:

Se administró somatostatina-14 desde media hora antes de la inducción de la P.A. hasta 12 horas después de la perfusión con Cl_2Ca , obteniéndose los siguientes resultados (Tabla VI):

- TAP en orina a las 12 horas: $7'82 \pm 0'52$ pg/ μ g creatinina/ml orina. Están descendidos de forma significativa respecto al grupo control.
- Porcentaje de necrosis pancreática a las 72 horas: $11'5 \pm 0'7$ %. Supone una disminución respecto al grupo control, con significación estadística ($p < 0'05$).
- Número de focos de necrosis: $28'2 \pm 1'8$ por gramo de tejido pancreático. También es significativo ($p < 0'01$) el incremento encontrado.

GRUPO III:

En este grupo se administró SMS 201-995 desde media hora antes de la inducción de la P.A. y durante las 24 horas

posteriores, obteniéndose los siguientes resultados (Tabla VII):

- TAP en orina a las 12 horas: $7'57 \pm 0'59$ pg/ μ g creatinina/ml orina. También supone un descenso con significación estadística ($p < 0'05$) respecto al grupo control.
- Porcentaje de necrosis pancreática a las 72 horas: $12'8 \pm 1'1$ %. Esta disminución respecto al grupo control no tiene significación estadística.
- Número de focos de necrosis: $20'9 \pm 2'6$ por gramo de tejido pancreático. Supone un incremento, pero carece de significación estadística.

Comparando cada uno de los parámetros determinados (TAP, porcentaje de necrosis y n° de focos de necrosis) (tabla VIII y figura 10), hemos encontrado las siguientes variaciones entre los diferentes grupos:

Los valores de TAP en orina presentan un descenso significativo ($p < 0,05$) tanto con la administración de SS (grupo II), como con la SMS (grupo III) (figura 7).

El porcentaje de necrosis pancreática disminuye en los dos grupos tratados, pero solo significativamente ($p < 0,05$) en el grupo II, tratado con SS (figura 8).

El número de focos de necrosis por gramo de tejido

pancreático aumenta de modo muy significativo ($p < 0,01$) en el grupo al que se administró SS (grupo II), en tanto que el aumento provocado por la SMS (grupo III) no tiene significación estadística (figura 9).

Resultados grupo I (control)

Nº animal	TAP pg/ μ g creat.	% necrosis	Nº focos de necrosis
1	12,38	15	20,3
2	11,17	14,6	21,2
3	16,03	15,6	16,5
4	3,48	10,3	23,1
5	9,29	14,1	22,2
6	26,36	22,1	11,8
7	8,75	12,9	22,9
8	25,87	17,9	14,9
9	14,04	15,2	18,3
10	19,05	16,1	16,1
Media	14,64	15,38	18,73
Desviación típica	7,00	2,94	3,63
Error estándar	2,33	0,98	1,21

Tabla V

Resultados grupo II (Somatostatina)

Nº animal	TAP pg/ μ g creat.	% necrosis	Nº focos de necrosis
1	5,57	11,3	31,7
2	7,87	11,1	34,2
3	8,61	13,8	22,4
4	9,36	12,3	28,1
5	7,61	8,6	28,5
6	7,90	11,9	24,3
Media	7,82	11,5	28,2
Desviación típica	1,16	1,56	4,02
Error estándar	0,52	0,7	1,8

Tabla VI

Resultados grupo III (SMS)

Nº animal	TAP pg/ μ g creat.	% necrosis	Nº focos de necrosis
1	8,19	9,1	20,5
2	7,80	12,7	25,9
3	5,08	10,7	29,4
4	7,04	13,1	22,2
5	9,42	14,5	13,6
6	7,89	16,7	13,8
Media	7,57	12,8	20,9
Desviación típica	1,31	2,45	5,81
Error estándar	0,59	1,1	2,6

Tabla VII

Resultados de los diferentes grupos expresados como media \pm error estándar

Grupo	TAP pg/ μ g creat.	% necrosis	Nº focos de necrosis
I (control)	14,64 \pm 2,33	15,38 \pm 0,98	18,73 \pm 1,21
II (SS)	7,82 \pm 0,52	11,5 \pm 0,7	28,2 \pm 1,8
III (SMS)	7,57 \pm 0,59	12,8 \pm 1,1	20,9 \pm 2,6

Tabla VIII

Variación de los niveles de TAP en orina a las 12 horas respecto al grupo control

TAP (pg/ μ g creatinina)

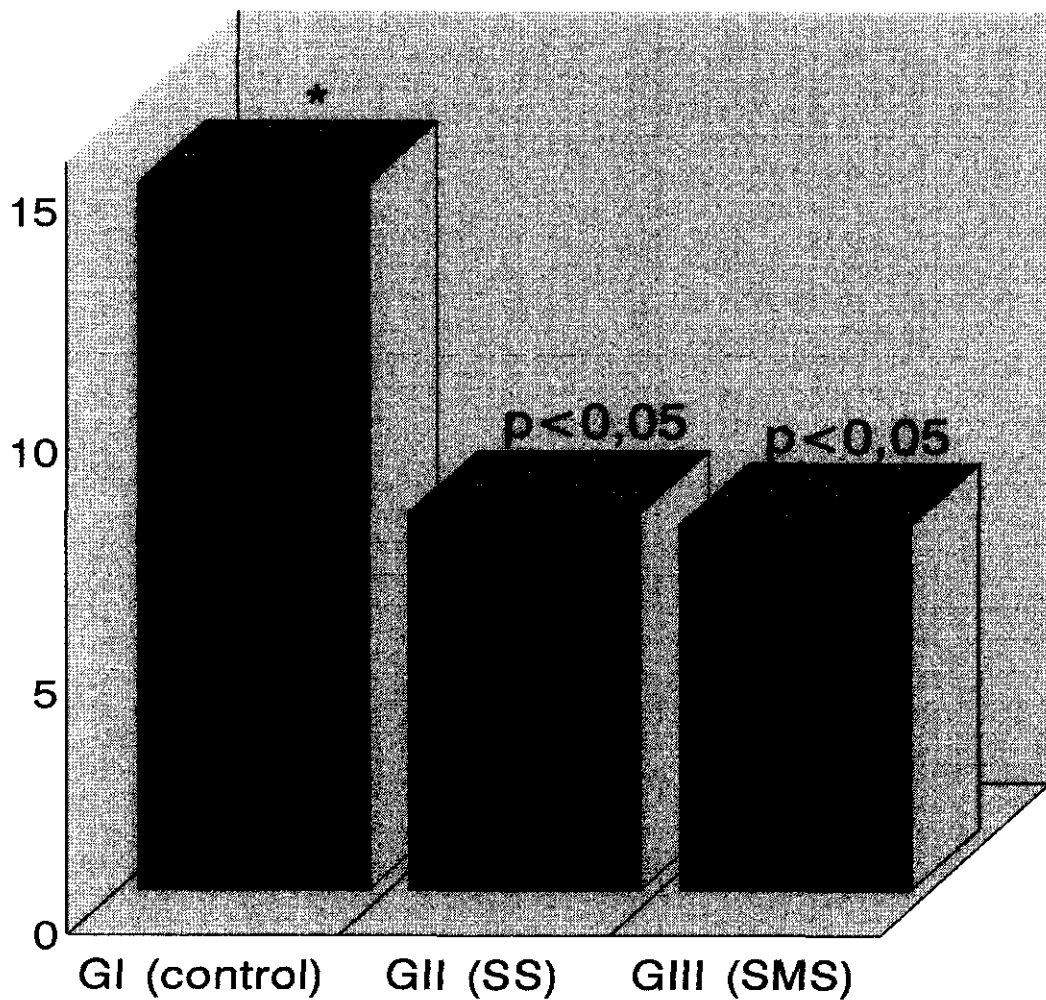


Figura 7

Variación del porcentaje de necrosis respecto al grupo control

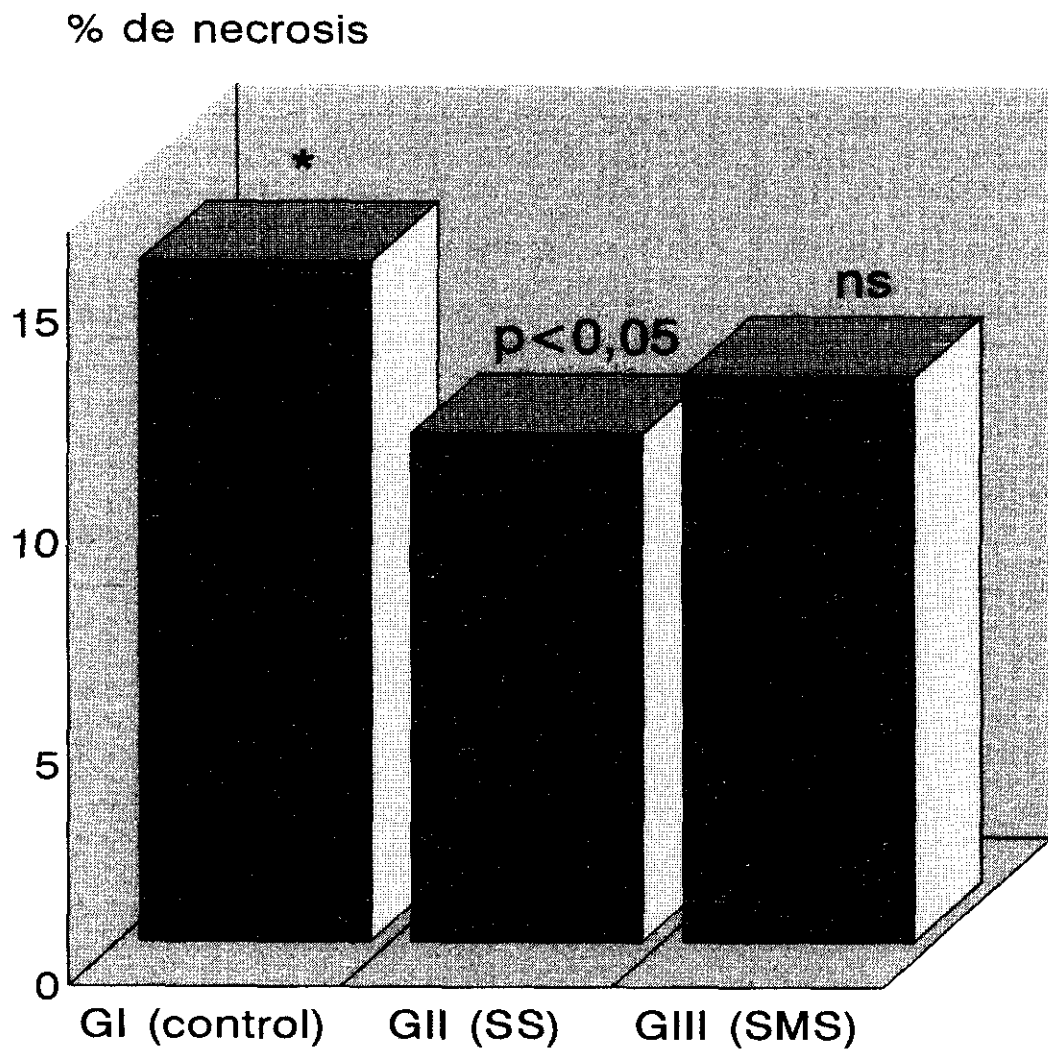


Figura 8

Variación del número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático respecto al grupo control

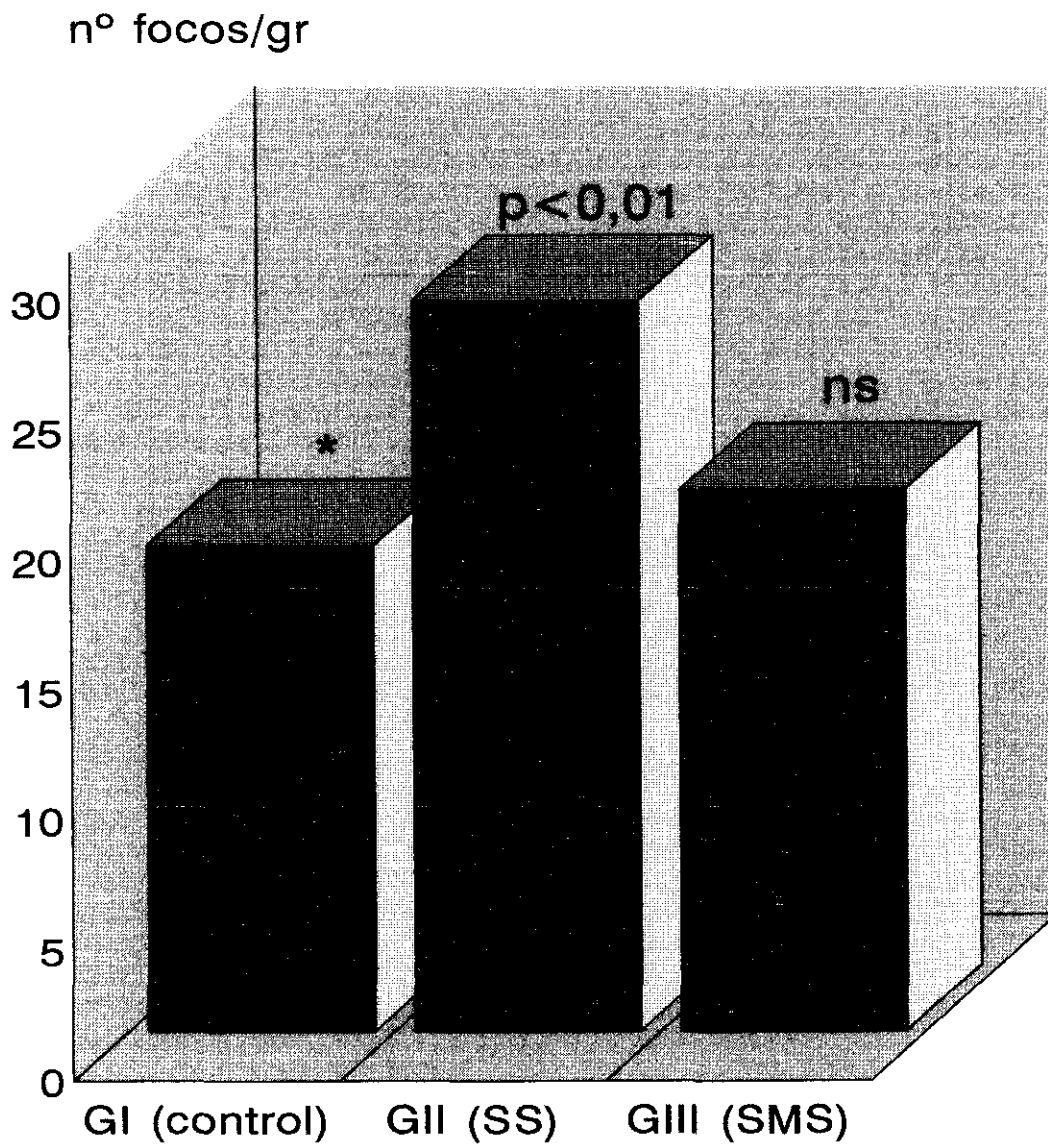


Figura 9

Variación de TAP en orina, porcentaje de necrosis y n° de focos de necrosis respecto al grupo control

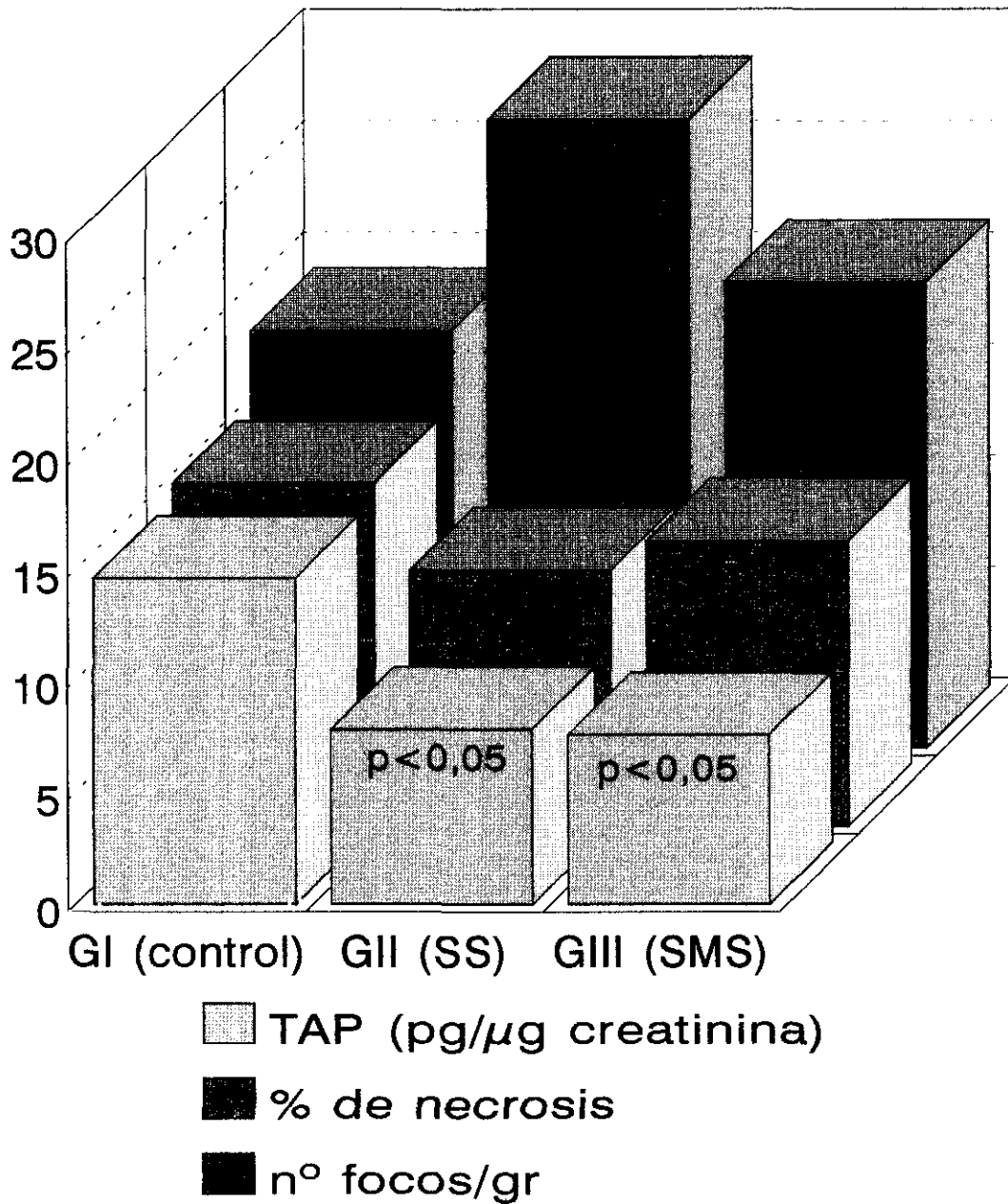


Figura 10

DISCUSSION

En el estudio de la P.A. han sido utilizados diferentes modelos experimentales, siendo los mas frecuentemente utilizados los que inducen la P.A. mediante asa duodenal cerrada, perfusión ductal pancreática retrógrada, obstrucción-hipertensión ductal, dieta e hiperestimulación.

También han sido múltiples los animales de experimentación empleados. Entre ellos la rata, el ratón, el perro y el gato son los más frecuentemente utilizados.

De acuerdo a la Reunión Mundial de 1984 celebrada en Chicago¹²⁵, los modelos experimentales utilizados deben de tener las siguientes propiedades: producir lesiones locales y a distancia similares a las observadas en la clínica, y reproductibilidad de los resultados. También se tendrá en cuenta a la hora de seleccionar un modelo la facilidad de ejecución, el coste y la severidad de las lesiones.

Nosotros hemos utilizado un modelo de P.A. necrohemorrágica en el perro inducida mediante perfusión retrógrada del ducto pancreático con Cl_2Ca al 20%, con control del volumen y velocidad de perfusión.

Los modelos de perfusión retrógrada fueron evaluados en la Reunión de Chicago y se consideraron útiles para el estudio fisiopatológico de la P.A., y para evaluación de ensayos terapéuticos, por considerarse de bajo coste, de

sencilla y rápida ejecución, y producir una lesión cuyo grado es predecible y similar a la que se observa en la clínica, con necrosis pancreática sistemática.

Creemos que el modelo que hemos empleado y que ha sido experimentado ampliamente con anterioridad en el Centro de Investigación de Hospital 12 de Octubre³⁵, reúne estas características, motivo por el que ha sido elegido para la realización de este trabajo experimental.

La perfusión ductal retrógrada con Cl_2Ca en el perro ha sido utilizada con anterioridad por TORINO et al²²⁴, aunque sin control de la perfusión del irritante, obteniendo una P.A. necrohemorrágica con mortalidad del 100%.

En nuestro modelo se produce en todos los casos una P.A. necrohemorrágica, apreciándose en anteriores trabajos³⁵ un 100% de mortalidad en la primera semana en los animales no tratados. Se ha observado edema, necrosis grasa, necrosis parenquimatosa y hemorragia. Estas lesiones aparecen en un corto período de tiempo, lo que permite realizar el estudio histológico a las 72 horas, y comenzar la evaluación del desarrollo de la P.A. pocas horas después de su inducción.

Creemos que es importante el control de la perfusión ductal para conseguir resultados homogéneos y reproducibles en todos los casos, ya que permite una difusión regular del

irritante por el sistema ductal, que no se conseguiría si la presión es insuficiente, y una presión excesiva podría provocar daño en el sistema ductal, como señalan HARVEY et al²²⁵, lo que podría alterar los resultados. Para el control de la perfusión se han considerado tres parámetros: peso del animal, volumen de la solución a perfundir y tiempo de perfusión, relacionándolos de la siguiente forma :

VOLUMEN de la solución en ml = 0'2 x TIEMPO en segundos
 TIEMPO de perfusión en segundos = PESO del animal en kg

La cateterización del conducto pancreático accesorio transduodenalmente mediante punción a través de la pared duodenal, sin necesidad de apertura duodenal o del conducto pancreático, evita las suturas a estos niveles, que complicarían y dilatarían la intervención y cuya dehiscencia podría alterar los resultados.

La utilización del perro como animal de experimentación, si bien supone un aumento del coste en relación a otros modelos que utilizan animales de menor tamaño como la rata, permite mayor facilidad para la toma de muestras, y sobre todo mas precisión a la hora de la administración de la SS, que por su corta vida media requiere ser administrada intravenosamente en perfusión continua. También permite establecer terapia de mantenimiento controlada, lo que da una mayor similitud con

la situación observada en la clínica.

La activación del tripsinógeno pancreático, y su cuantificación a través de la determinación en orina de los péptidos derivados de esta activación (TAP) se ha relacionado con la gravedad de la P.A. Así A. M. GUDGEON et al²⁰ observaron que los niveles elevados de TAP en orina de pacientes con P.A. a las 12 horas del ingreso guardaban relación directa con la gravedad del cuadro, y detectaron un 87% de pancreatitis graves. De confirmarse estos resultados con nuevos estudios clínicos, este podría ser un buen método para la evaluación de las P.A., ya que junto a un alto valor predictivo de gravedad, superior al que muestran los test multifactoriales, tiene la ventaja de poderse realizar precozmente.

Utilizando este mismo modelo experimental hemos observado en un trabajo anterior la relación entre los niveles de TAP en orina y la necrosis pancreática a las 72 horas de la inducción de la P.A. En este trabajo se determinaron los niveles de TAP en orina a las 12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas, encontrándose un pico máximo a las 12 horas de la inducción, que guarda relación directa con el porcentaje de necrosis pancreática⁴⁷.

Nosotros hemos cuantificado los TAP en orina a las 12 horas de la inducción de la P.A. Nuestros resultados

muestran un descenso significativo ($p < 0'05$) en las determinaciones de TAP en orina tanto en el grupo II, al que se administró SS ($7'82 \pm 0'52$ pg/ μ g creatinina /ml), como en el grupo III, al que se administró SMS ($7'57 \pm 0'59$ pg/ μ g creatinina /ml), con respecto al grupo I, control ($14'64 \pm 2'33$ pg/ μ g creatinina /ml). Estos resultados, que traducen un descenso del tripsinógeno activado, estarían en relación con la inhibición que la SS y la SMS ejercen sobre la secreción de tripsinógeno pancreático, como ha sido demostrado por varios autores^{32,107-112,226}.

Aunque no son bien conocidos los mecanismos por los que el tripsinógeno se activa en el interior del páncreas ni el papel exacto que desempeña en el desarrollo de la P.A., se acepta que esta activación tiene gran importancia en la patogénia de la P.A. El mecanismo de acción podría ser la activación de otras enzimas pancreáticas, que darían lugar al proceso de autodigestión, o podría estar en relación con la capacidad teórica de la tripsina y otras enzimas pancreática para producir RLO⁷⁹, que como ha sido demostrado *in vitro* pueden transformar mediante proteolisis la xantinadeshidrogenasa en xantinaoxidasa⁸⁰. Esta a su vez actuaría sobre la hipoxantina y el oxígeno, dando lugar a xantina y RLO^{76,77}.

El descenso de la activación de tripsinógeno intrapancreático mostrado en los grupos II y III, a los que

se administró SS y SMS respectivamente, podría suponer una acción beneficiosa de estos fármacos en el desarrollo de la P.A. al inhibir estos mecanismos patogénicos.

Para evaluar los efectos terapéuticos en distintos modelos experimentales de P.A. se han utilizado diferentes parámetros, como son determinaciones enzimáticas, cambios morfológicos y supervivencia.

En modelos de P.A. experimental en perros^{31,34} y en ratas^{32,33}, se han determinado los niveles séricos de amilasa y lipasa. En los grupos tratados con SS o SMS se observó un descenso en las concentraciones séricas de estas enzimas, pero no se encontró correlación con la gravedad de la P.A. Estas determinaciones carecen de valor para evaluar la gravedad de la P.A. y los efectos de la terapia empleada, si bien son útiles para determinar la función pancreática exocrina²²⁷.

La tasa de mortalidad se ha empleado para valorar los efectos terapéuticos en distintos modelos de P.A. experimental. En modelos de P.A. en ratas, inducida mediante ligadura del conducto biliar, se ha observado aumento significativo de la supervivencia en los grupos en que se administró SS o SMS desde el momento de la inducción^{191,32}. En un modelo de P.A. en ratas, LANKISCH et al³⁶ no encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos

tratados con SS y los no tratados.

En nuestro modelo se obtiene una mortalidad del 100% en la primera semana en los animales que se dejan evolucionar sin tratamiento específico para la P.A.³⁵. En el presente trabajo no se ha valorado la mortalidad, ya que han sido sacrificados todos los animales a las 72 horas para extracción y estudio histológico del páncreas.

También se han hecho determinaciones del líquido ascítico, tanto del volumen como del contenido en enzimas pancreáticas. En un modelo de P.A. experimental en ratas, BAXTER et al³² encontraron disminución significativa del volumen de la ascitis en los animales tratados con SS o SMS. Por su parte, SCHWEDES et al³¹ también encontraron disminución de la ascitis en perros tratados con SS tras la inducción de P.A. mediante perfusión ductal pancreática de bilis, respecto de los animales no tratados. En cuanto a las concentraciones de amilasa y lipasa en el líquido ascítico, no se han observado diferencias entre animales tratados y los no tratados tras la inducción de P.A.³⁶.

En nuestro trabajo se apreció ascitis hemorrágica en todos los casos, aunque no ha sido cuantificado el volumen ni la concentración de enzimas en la misma.

Los niveles de amilasa, lipasa y tripsina en el tejido

pancreático han sido determinados en modelos de P.A. en ratas, no encontrándose relación con la severidad de la P.A., ni diferencias entre los que presentaban los animales tratados con SS o SMS y los de los grupos testigo. Se considera que no son parámetros válidos para valorar la severidad de la pancreatitis o para evaluar los efectos terapéuticos^{33,36}. Nosotros no hemos realizado estas determinaciones en nuestro modelo.

En el estudio histológico del páncreas de perros^{31,34} y ratas^{32,33,36,191} a los que se provocó una P.A. necrohemorrágica se han observado cambios consistentes en edema, infiltración leucocitaria, necrosis del epitelio ductal y de los acinis, esteatonecrosis, lesión vascular y hemorragia. Estos cambios son superponibles a los encontrados en nuestro modelo.

El porcentaje de necrosis pancreática se considera un factor fundamental en la determinación de la gravedad de la P.A. en la clínica^{22a}. Los parámetros utilizados con mas frecuencia para valorar la severidad de la P.A. experimental y los efectos terapéuticos de diferentes drogas son la mortalidad, la ascitis y la necrosis pancreática.

En un trabajo realizado con anterioridad, encontramos en este mismo modelo experimental de P.A. una relación inversa entre el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático y el porcentaje de necrosis, que supone

un inicio multifocal de la necrosis, con confluencia de los focos conforme aumenta el grado de la misma, y con la consiguiente disminución del número de focos por gramo de tejido pancreático⁴⁷.

Nosotros hemos sacrificado todos los animales a las 72 horas de la inducción de la P.A. para estudio histológico del páncreas, que se extrajo en su totalidad y se fijó en formol al 10%. Posteriormente se realizaron cortes seriados perpendiculares al eje mayor del páncreas, desde la cabeza hasta la cola. Tras ser incluidos en parafina se hicieron preparaciones de hematoxilina eosina sobre las que se midieron el área de necrosis, el área de acinis conservados, el área de edema conectivo y número de focos de necrosis. Aplicando la formula de SIMPSON²²³ para evaluar volúmenes, se determinó el volumen total de necrosis, acinis conservados y edema conectivo, y se calculó el porcentaje de necrosis. Fueron valorados el porcentaje de necrosis y el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático.

Nuestros resultados muestran un descenso en el porcentaje de necrosis pancreática en el grupo II al que se administró SS ($11'5 \pm 0'7$) y en el grupo III al que se administró SMS ($12'8 \pm 1'1$), frente al grupo control ($15'38 \pm 0'98$), aunque solo es significativo en el grupo II ($p < 0'01$).

En cuanto al número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático, que en el grupo control presentó un valor de $18'73 \pm 1'21$, la SS provocó un aumento significativo ($p < 0'01$) de los mismos en el grupo II ($28'2 \pm 1'8$), en tanto que la SMS no produjo un aumento significativo en el grupo III ($20'9 \pm 2'6$).

De estos resultados se desprende que la SS tiene un claro efecto beneficioso sobre la evolución de la P.A. en este modelo experimental en cuanto disminuye la necrosis pancreática, en tanto que la SMS, aunque disminuye también la necrosis, tiene un efecto beneficioso menor.

El aumento en el número de focos de necrosis obtenido con la SS supone que esta droga puede evitar la confluencia de estos focos a través de una limitación de su extensión, lo que evita la progresión de la necrosis. Por su parte, la SMS no posee este efecto de limitación de los focos de necrosis, por lo que al hacerse mas extensos confluyen a medida que progresa la necrosis.

La disminución del porcentaje de necrosis que se ha obtenido con ambas drogas, podría explicarse en parte por la disminución de la activación del tripsinógeno que han mostrado en este modelo experimental, concordante con el efecto inhibitorio de la secreción pancreática exocrina demostrado en múltiples trabajos^{32,107-112,226}.

Teniendo en cuenta que ambas drogas han disminuido los TAP en orina a unos niveles sensiblemente iguales, y que poseen una capacidad semejante para inhibir la secreción de enzimas pancreáticas, deben de existir otros mecanismos que expliquen la diferencia de los resultados en cuanto al porcentaje de necrosis se refiere, claramente favorables a la SS.

Esta diferencia podría deberse al distinto comportamiento de los focos de necrosis en uno y otro grupo, con menor tendencia a la progresión y confluencia en los animales a los que se administró SS, como se ha mencionado anteriormente.

Creemos que estas diferencias pueden ser explicadas por un efecto citoprotector de la SS, demostrado en varios estudios experimentales¹⁸⁹⁻¹⁹². La SMS tendría unos efectos citoprotectores menores en la P.A., o carecería de los mismos.

La molécula de la SMS mantiene de la somatostatina original la secuencia de aminoácidos -Phe-Trp-Lys-Thr- y el puente disulfuro entre dos cistinas que le da estructura cíclica, condiciones que se consideran relacionadas con la actividad endocrinológica, pero que no parecen esenciales para los efectos citoprotectores^{189,194-198}.

K. H. USADEL et al¹⁹⁸ encontraron al comparar la actividad de algunos análogos con la SS, que cuando los efectos endocrinológicos aumentan, los efectos de citoprotección disminuyen, perdiéndose los efectos de citoprotección en aquellos análogos cuya actividad endocrinológica es máxima.

Los mecanismos por los que la SS podría ejercer su acción citoprotectora no son bien conocidos, pero se relacionan con los siguientes hechos:

- La SS tiene un efecto regulador sobre los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPC^{43,185}.
- El calcio intra y extracelular puede ser modulado por la SS, bien directamente o a través de su efecto modulador de los nucleótidos cíclicos^{186,187}.
- La administración de SS eleva los niveles de prostaglandinas. En este mismo modelo experimental ha sido demostrado por nuestro grupo de trabajo que la administración de SS produce un aumento de PGE₂ en la circulación portal³⁵. Por su parte M. ROMANO et al demostraron "in vitro" un aumento de la síntesis de PGE₂ y 6-ceto-PGF_{1α}, metabolito de la PGI₂, en las células de la mucosa gástrica de la rata mediante el uso de SS¹⁸⁸.

La concentración de calcio extracelular es normalmente muy superior que la concentración de calcio intracelular. Esta diferencia de concentración sería mantenida por una relativa impermeabilidad de la membrana plasmática para el calcio y por un proceso de secuestro de calcio por el sistema retículo endoplásmico y las mitocondrias²²⁹.

Se considera que en la patogénia de la P.A. juegan un papel importante los RLO, que se formarían por fenómenos de isquemia reperfusión o por la acción de enzimas proteolíticas pancreáticas activadas⁷⁸⁻⁸⁰ (figura 1, pg. 22). Estos RLO pueden lesionar, mediante peroxidación de lípidos, la membrana fosfolipídica de los lisosomas y la membrana celular con aumento de la permeabilidad, lo que daría un aumento del calcio intracelular por flujo del mismo desde el espacio extracelular y los lisosomas⁷⁵.

Este acumulo de calcio intracelular activaría la fosfolipasa A₂ de la membrana plasmática y la proteólisis intracelular, con daño celular irreversible y activación de la cascada del ácido araquidónico²²⁹ (figura 2, pg. 24). Este puede ser degradado por la lipooxigenasa o por la ciclooxigenasa, que dan lugar respectivamente, entre otros productos, al leucotrieno B₄ y al tromboxano A₂, que son potentes quimioatrayentes de los neutrófilos^{81,82}, y pueden activarlos para producir mas RLO y enzimas proteolíticas, entre las que destaca la elastasa por su capacidad de

agresión, dando lugar a la lesión de la lámina elástica de los pequeños vasos por proteólisis de las proteínas estructurales como la elastina. Esto se traduce en aumento de la permeabilidad microvascular, hemorragia y trombosis⁶³⁻⁶⁵. El tromboxano A₂ produce vasoconstricción, pudiendo ser este otro mecanismo que influyese en el desarrollo de la lesión pancreática⁷⁷.

Como se ha dicho anteriormente, la SS puede regular el calcio intra y extracelular, directamente o a través de la modulación de nucleótidos cíclicos, con lo que disminuiría el aumento de calcio intracelular y la consiguiente activación de proteasas y fosfolipasa A₂. Mediante este mecanismo evitaría la lesión celular y la degradación del ácido araquidónico y la consiguiente formación de productos potencialmente lesivos.

Los efectos citoprotectores de las prostaglandinas han sido descritos a nivel de la mucosa gástrica²³⁰, intestino delgado²³¹, páncreas^{232,233} y hepático^{234,235}.

A nivel pancreático, TWEEDIE et al consideran como un efecto citoprotector de las prostaglandinas la protección de la barrera ductal pancreática y la estabilización de la membrana celular tras la administración de aspirina²³⁶. ROBERT et al obtienen, tras instaurar tratamiento con PGE₂ en un modelo de P.A., una mejoría en las alteraciones morfológicas

encontradas, consistentes en menor edema y necrosis pancreáticos, y disminución de la infiltración leucocitaria y del número y tamaño de las vacuolas intracelulares. Atribuyen estos cambios en los resultados a la estabilización de la membrana lisosomal de las células acinares y a la inhibición de la activación intracelular de enzimas digestivas, por un efecto citoprotector de la PGE_2 ²³⁷. En modelos de P.A. necrohemorrágica inducida por modificaciones dietéticas^{232,233} se ha podido demostrar una estabilización de membrana celular y disminución de la mortalidad tras la administración de PGE_2 . Tras la inducción de P.A. experimental en perros, GABRYELEWICZ et al encontraron que la administración de PGE_2 produce estabilización de la membrana lisosómica, determinada por la actividad enzimática lisosomal²³⁸.

La PGE_2 , al igual que la SS, puede variar las concentraciones de AMPc en la mucosa gástrica. Ambas activan la adenilciclase de células no parietales, y estimulan la adenilciclase histamin-sensible de la célula parietal, con disminución de la secreción ácida, lo que indica un papel estabilizador de membrana⁴³⁻⁴⁶.

Así pues, la SS podría ejercer también su efecto citoprotector de una manera indirecta, a través del aumento que provoca en los niveles de prostaglandinas.

Por otra parte, el aumento de la producción de prostaglandinas inducido por la SS podría implicar un efecto competitivo que anularía o disminuiría otras vías de la cascada del ácido araquidónico que producen leucotrieno B₄ y tromboxano A₂. De esta manera se evitaría o disminuiría la migración y activación de neutrófilos que provocan estos productos, y con ello el efecto adverso que tienen los neutrófilos sobre la evolución de la P.A. por su capacidad para liberar enzimas proteolíticas y RLO.

CONCLUSIONES

- 1.- Tanto la somatostatina-14 como el octreótide, provocan un descenso significativo en los niveles de TAP en orina a las 12 horas de la inducción de la pancreatitis aguda.
- 2.- La somatostatina-14 disminuye de forma significativa el porcentaje de necrosis pancreática, al tiempo que provoca un incremento, también significativo, en el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático.
- 3.- El octreótide, aunque produce también un descenso en el porcentaje de necrosis pancreática y un aumento en el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático, lo hace en menor grado, no alcanzando significación estadística.
- 4.- La distinta intensidad en los cambios que sobre las lesiones histológicas provocan ambas drogas, puede ser atribuida a un mayor efecto citoprotector de la somatostatina-14 a nivel pancreático.

RESUMEN

En un modelo experimental de P.A. necrohemorrágica en el perro se han evaluado los efectos de la somatostatina-14 (SS) y el octreótide o SMS 201-995 (SMS) sobre los niveles de péptidos de activación de tripsinógeno pancreático (TAP) en orina y sobre las lesiones histológicas pancreáticas. La P.A. fue inducida mediante la perfusión retrograda del conducto pancreático con una solución de cloruro cálcico al 20% con control del volumen y velocidad de perfusión. Se cateterizó el conducto accesorio pancreático transduodenalmente, a través de la pared anterior duodenal.

Se han utilizado 22 perros de raza Beagle, indistintamente machos y hembras. Se dividieron en tres grupos:

_ Grupo I (n=10). Control. Se provocó una P.A. según el método descrito.

- grupo II (n=6). Se administró SS por vía i.v. en perfusión continua desde media hora antes de la perfusión del Cl₂Ca y durante 12 horas.

- Grupo III (n=6). Se administró SMS por vía i.v. desde media hora antes de la perfusión del Cl₂Ca y durante 60 minutos, y después por vía subcutanea durante 12 horas.

Se tomaron muestras de orina de todos los animales a las 12 horas de iniciarse el cuadro, para determinar los niveles de TAP. Todos los animales fueron sacrificados a las

72 horas, y se determinó el porcentaje de necrosis pancreática y el número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático.

Se apreció un descenso similar (significativo) en los niveles de TAP urinarios en los grupos II y III respecto al grupo control. En el grupo II se encontraron cambios significativos en las lesiones histológicas, consistentes en disminución del porcentaje de necrosis y aumento del número de focos de necrosis por gramo de tejido pancreático. En el grupo III se apreció también descenso en el porcentaje de necrosis y aumento en el número de focos por gramo de tejido pancreático, pero de menor intensidad, no llegando a tener significación estadística.

Estos resultados suponen que ambas drogas disminuyen los TAP en orina, de acuerdo a su capacidad demostrada para disminuir las secreciones pancreáticas. Los efectos sobre la necrosis pancreática se explicarían en parte por la inhibición de la secreción exocrina pancreática. Dado que ambas drogas tienen un efecto inhibitorio similar sobre la secreción pancreática, tal vez mayor la SMS, debe de existir otro mecanismo que justifique la diferencia en los resultados, mas favorables para la SS, y pensamos radica en un mayor efecto citoprotector por parte de la SS.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GATELL, J.M.; GALINDO, F.; CAMPS, J. et al. Pancreatitis aguda en el área de Barcelona. Consideraciones epidemiológicas. *Gastroenterol. Hepatol.* 1979; 2: 136-140.
- 2.- O'SULLIVAN, J.N.; NOBREGA, F.T.; MORLOCK, C.G. et al. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology* 1972; 62: 373-379.
- 3.- BREWER, R.; GOLDEN, G.; HITCH, D. et al. Abdominal pain. An analysis of 1000 consecutive cases in a University Hospital Emergency room. *Amer. J. Surg.* 1976; 131:219-223.
- 4.- BORDA, F.; ARIN, A.; AYENSE, C. et al. Estudio clínico prospectivo de 100 casos de P.A. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.* 1978; 54: 151-160.
- 5.- THOMSON, S.R.; HENDRY, W.S.; Mc FARLANE, G. A. et al. Epidemiology and outcome of Acute Pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 1987; 74: 348-401.
- 6.- RAGA, F.; APARISI, L.; MOLINAR, R. et al. Epidemiología de la P.A. en Valencia. Estudio retrospectivo durante 11 años sobre 731 casos. I Reunión de ANEP 1990. *Gastroenterol. Hepatol.* 1990; 13: 373.
- 7.- BELDO, J.; GIL, V.; OROZCO, D. ET AL. Epidemiología de las urgencias médicas hospitalarias. En XVIII Congreso de la Sociedad Española de M:I: Madrid. Aran Editores. 79-86.
- 8.- COPENHAGEN PANCREATITIS STUDY GROUP. An interim report from a prospective epidemiological multicenters study. *Scan. J. Gastroenterol.* 1981; 16: 305-316.
- 9.- CORFIELD. A.P.; COOPER, M.J.; WILLIANSON, R.C. Acute Pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut.* 1985; 26:724-729.
- 10.- BOURKE, J.B. Variation in annual incidence of primary Acute Pancreatitis in Nottingham. *Lancet.* 1975; 2:967-969.
- 11.- BALSER, N. Über fettneecrose, eine zuweilen tödliche krankheit der menscher. *Virch. Arch. Patol. Anat.* 1882; 90:520.
- 12.- FITZ, R.H. Acute Pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative, and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat-necrosis. *Boston Med. Surg.J.* 1889; 120: 181-187.
- 13.- ALLARDYCE, D.B. Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am. J. Surg.* 1987; 154:295.

- 14.- CORFIELD, A.P.; COOPER, M.J., WILIAMSON, R.C.N. et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: Prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*. 1985; 2: 403-407.
- 15.- BRADLEY, E.L., MURPHY, F.; FERGUSON, C. Prediction of pancreatic necrosis by dinamic pancreatography. *Ann. Surg.* 1989; 210: 495-503.
- 16.- BALTHAZAR, E.J.; ROBINSON, D.L.; MEGIBOW, A.J. et al. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174: 331-336.
- 17.- CLAVIEN, P.A.; HAUSER, H.; MEYER, P. et al. Value of of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1988; 155: 457-466.
- 18.- DOMINGUEZ-MUÑOZ, J.E. Comportamiento de los niveles circulantes de antiproteasas, factores del complemento, proteína C reactiva y elastasa polimorfonuclear en la evaluación pronóstica precoz de la pancreatitis aguda. *Rev. ACAD.* 1990; 6: 101-108.
- 19.- CARBALLO ALVAREZ, F.; DOMINGUEZ-MUÑOZ, J.E.; FERNANDEZ-CALVET, L. et al. Evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda. ¿Qué papel pueden aportar los marcadores biológicos? *Gastro. y Hepat.* 1991; 14 (4): 187-191.
- 20.- GUDGEON, A.M.; HEAT, D.I.; HURLEY, P. et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet*. 1990; 1:4-8.
- 21.- CAMERON, J.L.; MEHIGAN, D.; ZUIDENA, G.D. Evaluation of atropine in acute pancreatitis. *Surg. Ginecol. Obstet.* 1979; 148: 206-208.
- 22.- SOERGEL, K.H. Medical treatment of acute pancreatitis. What is the evidence? *Gastroenterology* 1978; 74: 620-628.
- 23.- REAGAN, P.T.; MALAGELADA, J.R.; GO, V.L.M. et al. A prospective study of the antisecretory and therapeutics effects of cimetidine and glucagon in human pancreatitis. *ayo Clinic Proc.* 1981; 56: 449-454.
- 24.- ECKHAUSER, F.E.; KNOL, J.A.; INMAN, M.G. et al. Efficacy of pharmacologic doses of glucagon in acute experimental pancreatitis. *Arch. Surg.* 1985; 120: 355-360.
- 25.- MARTINEZ, E.; NAVARRETA, F.; RANSON, J.H.C. A controlled trial of synthetic salmon calcitonin in the treatment of severe acute pancreatitis. *World J. Surg.* 1984;

5: 354-359.

26.- NAVARRO, S.; ROS, E.; AUDED, R. et al. Comparison of fasting, nasogastric suction and cimetidine in the treatment of acute pancreatitis. *Digestion*. 1984; 30: 224-230.

27.- LONIDICE, T.A.; LANG, J.; MEHTA, H. et al. Treatment of acute alcoholic pancreatitis: the roles of cimetidine and nasogastric suction. *Am. J. Gastroenterol.* 1984; 79: 553-558.

28.- BROE, P.J.; ZUNNER, M.J.; CAMERON, J.L. A clinical trial of cimetidine in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1982; 154: 13-16.

29.- M.R.C. Multicentre trial of glucagon and aprotinin: death from acute pancreatitis. *Lancet*. 1977; 2:632-635.

30.- RUEDA CHIMENO, J.C.; ARGUELLO, J.M.; ORTEGA MEDINA, L. et al. Somatostatina en el tratamiento de la pancreatitis aguda establecida y severa en la rata. *Rev. Esp. Enf. Digest.* 1991; 80:183-188.

31.- SCHWEDES, U.; ALTHOFF, P.H.; KLEMPA, I. et al. Effect of somatostatin on bili-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Horm. Metab. Res.* 1979; 11: 655-661.

32.- BAXTER, J.N.; JENKINS, S.A.; DAY, D.W. et al. Effects of somatostatin and a long-acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced pancreatitis in the rat. *Br. J. Surg.* 1985; 72:382-385.

33.- ROHR, G.; KEIM, V.; USADEL, K.H. Prevention of experimental pancreatitis by somatostatins. *Klin Wochenschr.* 1986; 64 (suppl. 7): 90-92

34.- AUGELLI, N.V.; HUSSAIN, S.M.; MCKAIN, M.M. et al. Effect of SMS 201-995 (a long-acting somatostatin analog) on bile-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Amer. Surg.* 1989; 55: 389-391.

35.- LANDA GARCIA, J.I.; ARIAS DIAZ, J.; GOMEZ GUTIERREZ, M. et al. Efecto de la somatostatina sobre la supervivencia y los niveles de PGE₂ en un modelo de pancreatitis aguda necrohemorrágica en el perro. *Gastroent. Hepatol.* 1991; 14 (9): 481-487.

36.- LANKISCH, P.G.; KOOP, H.; WINCKLER, K. et al. Somatostatin therapy of acute experimental pancreatitis. *Gut*. 1977; 18: 713-716.

37.- LIMBERG, B.; KOMMERELL, B. Treatment of acute

pancreatitis with somatostatin. *N. Eng. J. Med.* 1980; 303: 284.

38.- USADEL, K.H.; LEUSCHNER, U.; UBERLA, K.K. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: a multicenter double-blind trial. *N. Eng. J. Med.* 1980; 303(17): 999-1000.

39.- STEIMBERG, W.M.; SCHLESSELMAN, S.E. Treatment of acute pancreatitis. Comparison of animal and human studies. *Gastroenterology.* 1987; 93: 1420-1427.

40.- CIMARELLI, S.; ANGLÉSIO, V.; GIOVANELLI, A. et al. L'uso della somatostatina nelle pancreatiti acute di origine biliare. *Minerva Med.* 1987; 78: 483-487.

41.- D'AMICO, D.; FAVIA, G.; BIASIATO, R. et al. The use of somatostatin in acute pancreatitis. Result of a multicenter trial. *Hepato-Gastroent.* 1990; 37: 9298.

42.- CARBALLO, F.; DOMINGEZ, E.; FERNANDEZ CLAVET, L., et al. ¿Es la somatostatina eficaz en la reducción de mortalidad de la pancreatitis aguda humana? La respuesta del meta-análisis. *Rev. Esp. Enf. digest.* 1991; 80: 110.

43.- SCHUBERT, M.L.; SHAMBUREK, R.D. Control of acid secretion. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1990; 19: 1-25.

44.- THRUSTON, D.; TAO, P.; WILSON, D.E. Cyclic Nucleotides and the Regulation of Canine Gastric Acid Secretion. *Am. J. Digest. Dis.* 1979; 24: 257-264.

45.- BECKER, M.; RUOFF, H.J. Inhibition by PGE₂, SS and Secretin of Histamine-Sensitive Adenylateciclase in Human Gastric Mucosa. *Digestion.* 1982; 23: 194-198.

46.- SCHEPP, W.; HEIM, H.K.; RUOFF, H.J. Comparison of the Effect of PGE₂ and SS on Histamine Stimulated 14-C-aminopyrine Uptake and AMPc Formation in Isolated Rat Gastric Mucosal Cell. *Agents Actions.* 1983; 13 (2-3): 200-205.

47.- LANDA GARCIA, J.I.; ARIAS DIAZ, J.; GOMEZ GUTIERREZ, M. et al. Péptidos de activación del tripsinógeno y necrosis pancreática. *Cir. Esp.* 1992; 51: 32-34.

48.- SARLES, H. Pancreatitis: Symposium of Marseille, 1963 Basel, S Karger, 1965

49.- SARNER, M; COTTON, P.B. Classification of Pancreatitis. *Gut.* 1984; 25: 756-759.

50.- SINGER, M; GYR, K; SARLES, H. Revised classification of Pancreatitis: Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France,

March 28-30, 1984. *Gastroenterology*. 1985; 89:683-690.

51.- OPIE, E. L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901; 12:182-192.

52.- CREUTZFELDT, W; LANKISCH, P.G.; Pancreatitis aguda: etiología y patogenia. Citado en: BERK, J.E. *Gastroenterologia Bockus* 4ª ed. Barcelona, Salvat, 1987; 4.315-4.337.

53.- HOUSSIN, D.; CASTAING, D.; LEMINE, J. et al. Microlithiasis of the gallbladder. *Surg. Ginecol. Obstet*. 1983; 157:20-24.

54.- APARISI, L.; RAGA, F. Epidemiología de la pancreatitis aguda. *Gastroent. Hepatol*. 1991; 14(4): 161-171.

55.- DÜRR, G.H. Acute pancreatitis. En: Howat, H; Sarles, H. eds. *The exocrine pancreas*. Londres, W.B. Saunders, 1979; 352-401.

56.- STRUM, W.B.; SPIRO, H.M. Chronic pancreatitis. *Ann. Inter. Med*. 1971; 74:264.

57.- LANKISCH, P.G. Aetiology of acute pancreatitis. En: GLAZER, G.; RANSON, J.H. eds. *Acute pancreatitis*. Londres, Bailliere, 1988; 167-181.

58.- BILBAO, K.; DOTTER, C.T.; LEE, T.T. et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 1976; 70: 314-320.

59.- LEPPANIEMI, A.; HAAPAIAINEN, R.; KIVILUOTO, T. et al. Pancreatic trauma; Acute and late manifestations. *Br. J. Surg*. 1988; 75: 165-167.

60.- GRAHAM, J.M.; MATTOX, K.L.; JORDAN, G.L. Traumatic injuries of the pancreas. *Amer. J. Surg*. 1978; 136: 744-748.

61.- McMAHON, M.J. Incidence and mortality of acute pancreatitis. *Br. Med. J*. 1977; 2: 1.350.

62.- DICKSON, A.; O'NEILL, J.; IMRIE, C. Hiperlipidaemia, alcohol abuse and acute pancreatitis. *Br. J. Surg*. 1984; 71: 685-688.

63.- BESS, M.A.; EDIS, A.J.; VAN HEERDEN, J.A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA* 1980; 243: 246-247.

64.- MALLORY, A.; KERN, F. Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology*. 1980; 78: 813-820.

- 65.- DRESSEL, T.D.; GOODALE, R.L.; ARNESON, M.A. et al. Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. *Ann. Surg.* 1979; 189: 199-204.
- 66.- BARTHOLOMEW, C. Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. *Br. Med. J.* 1970; 1: 666-668.
- 67.- ACOSTA, J.M.; LEDESMA, C.Z. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N. Eng. J. Med.* 1974; 290: 484-487.
- 68.- ADLER, G.; KERN, H.F.G.; SCHEELE, G.A. Experimental models and concepts in acute pancreatitis. En: GO, V.L.; GARDNERJ, D.; BROOKS, F.P. et al. *The exocrine pancreas, biology, pathobiology, and diseases.* New York, Raven Press. 1986; 407-421.
- 69.- POPPER, H.B.; NECHELES, H.; RUSSELLK.C. Transition of pancreatic edema into pancreatic necrosis. *Surg. Gynecol. Obst.* 1948; 87: 79-84.
- 70.- SAITO, I.; SALUJA, A.; STEER, M.L. et al. Intracellular transport of pancreatic zymogen during supramaximal stimulation with cerulein. *Am. J. Physiol.* 1987; 251: G517-526.
- 71.- SALUJA, A.; SALUJA, M.; RUTLEDGE, P.L. et al. Effect of pancreatic duct obstruction on the subcellular distribution of lysosomal enzymes in rabbit pancreas. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32: 1186.
- 72.- STEER, M.L.; MELDOLESI, J.; FIGARELLA, C. Pancreatitis: The role of lysosomes. *Dig. Dis. Sci.* 1984; 29: 934-938.
- 73.- GREENBAUM, L.M.; HIRSCHKOWITZ, A. Endogenous cathepsin activates trypsinogen in extracts of dog pancreas. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1961; 107: 74-76.
- 74.- MCCORD, J.M.; FRIDOVICH, I. Superoxidedismutase: an enzymatic function for erythrocuprein. *J. Biol. Chem.* 1969; 244: 6.049-6.055.
- 75.- DEL MAESTRO, R.F.; THAW, H.H.; BJORK, J. et al. Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol. Scand.* 1980; 492 (supl.): 43-57.
- 76.- CROSS, C.E.; HALLIWELL, B.; BORISH, E.T. et al. Oxigen radicals and human disease. *Ann. Inter. Med.* 1987; 107 (4): 526-545.
- 77.- WELBOURN, C.R.B.; GOLDMAN, G.; PATERSON, I.S. et al. La fisiopatología de la lesión producida durante la secuencia isquemia-reperfusión: el papel central del neutrofilo. *Br.*

J. Surg. (edit. esp.). 1991; 78: 651-655.

78.- SANFEY, H.; BULKLEY, G.B.; CAMERON, J.L. The role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1984; 200: 405-413.

79.- SANFEY, H.; TARGARONA, E.M.; FERNANDEZ-CRUZ, L. Radicales libres de oxígeno y pancreatitis aguda. *Gastroen. Hepatol.* 1991; 14(4): 172-180.

80.- BUTELLI, M.G.; LORENZONI, S.; STIRPE, F. Milk xanthine oxidase Type D (dehydrogenase) to Type O (oxidase) purification, interconversion and some properties. *Biochem. j.* 1973; 131: 191-198.

81.- GIMBROME, M.A.; BROCK, A.F.; SCHAFFER, I. Leukotriene B₂ stimulates polymorphonuclear leukocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1.552-1.555.

82.- SPAGNOULO, P.J.; ELLNER, J.J.; HASSID, A. et al. Thromboxane A₂ mediates augmented polymorphonuclear leukocyte adhesiveness. *J. Clin. Invest.* 1980; 66: 406-414.

83.- SMEDLY, L.A.; TONNESEN, M.G.; SANDHAUS, R.A. et al. Neutrophil mediated injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 1.233-1.243.

84.- PETERSON, I.S.; KLAUSNER, J.M.; GOLDMAN, G. et al. Thromboxane mediates the ischemia-induced neutrophil oxidative burst. *Surgery.* 1989; 106: 224-229.

85.- DOMINGUEZ-MUÑOZ, J.E.; CARBALLO, F.; GARCIA, M.J. et al. Utilidad clínica de la alastasa polimorfonuclear para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda: resultados de un estudio multicéntrico. *Br. J. Surg. (ed. esp.).* 1991; 78: 1.230-1.234.

86.- HADORN, B. Diseases of the pancreas in children *Clin. Gastroent.* 1972; 1: 125.

87.- RICK, W. Chemical methods in the diagnosis of pancreatic disease. *Clin. Gastroent.* 1972; 1: 3.

88.- TRAPNELL, J. the natural history and management of acute pancreatitis. *Clin. Gastroent.* 1972; 1: 147.

89.- RANSON, J.H.C. Pancreatitis. En: SHOEMAKER, W.C.; THOMSON, W.L.; HOLBROOK, P.R. eds. *Tratado de medicina crítica y terapia intensiva.* Buenos Aires. Panamericana, 1985; 817-824.

- 90.- VOGEL, R.M. KEOHANE, M. Renal vascular abnormalities in acute pancreatitis. Arch. Intern. Med. 1967; 119: 610.
- 91.- BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; BITTNER, R. et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. Br. J. Surg. 1988; 75: 207.
- 92.- FREY, C.F. Hemorrhagic pancreatitis. Am. J. Surg. 1979; 137: 616.
- 93.- RANSON, J.H.C.; RIFKIND, K.M.; ROSES, D.F. Prognosis sings and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg. Ginecol. Obstet. 1974; 139: 69-81.
- 94.- RANSON, J.H.C.; PASTERNAK, B. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. J. Surg. Res. 1977; 22: 79-91.
- 95.- IMRIE, C.W.; BENJAMIN, I.S.; FERGUSON, J.C. et al. A single centre double blind trial of trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br. J. Surg. 1978; 65: 337-341.
- 96.- OSBORNE, D.H.; IMRIE, C.W.; CARTER, D.C. Biliary surgery in the same admission for gallstone associated acute pancreatitis. Br. J. Surg. 1981; 68: 758-761.
- 97.- BLAMEY, S.L.; IMRIE, C.W.; O'NEILL, J. et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut. 1984; 25: 1.340-1.346.
- 98.- OLLER SALES, B.; GENER REXACH, J.; ARMENGOL CARRASCO, M. et al. Comparación en nuestro medio de las escalas pronósticas para las pancreatitis agudas de Ranson y Glasgow. Cirugía Española. 1991; 49. 357-361.
- 99.- KNAUS, W.A.; ZIMMERMAN, J.E.; WAGNER, D.P. et al. APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. Crit. Care Med. 1981; 9: 591-597.
- 100.- KNAUS, W.A.; DRAPER, E.A.; WAGNER, D.P. et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985; 13: 818-829.
- 101.- LE GALL, J.R.; LOIRAT, P.; ALPEROVITCH, A. et al. A simplified acute physiology score for UCI patients. Crit. Care med. 1984; 12: 975-977.
- 102.- MAYER, A.D.; McMAHON, M.J. The diagnostic and prognostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet. 1985; 160: 507-5120.
- 103.- BUCHLER, M.; MALFERTHEINER; P.; BEGER, H.G.

Correlation of imaging procedures, biochemical parameters and clinical stage in acute pancreatitis. In: P. Malfertheiner and H. Ditschuneit, eds. Diagnostic procedures in pancreatic disease. Springer-Verlag. Berlin 1986; 123-129.

104.- WILSON, C.; HEADS, A.; SHENKIN, A. et al. C reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. Br. J. Surg. 1989; 76: 177-181.

105.- WARSHAW, A.L.; LEE, K.H. Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Surgery. 1979; 86: 227-234.

106.- ISAACS, P. Non-specificity of elevated serum ribonuclease as a pancreatic tumor marker. Digestion. 1981; 22: 101-107.

107.- REGAL, H.; PINK, M.; LUGER, T. et al. Suppression der endokrinen und exocrinen Pankreasfunktion durch Somatostatin beim Menschen unter Stimulation durch Sekretin und Cholezystipankreozymin. Wien. Klin. Wochenschr. 1977; 89: 580-586.

108.- JOHANSSON, C.; KOLLBERG, B.; EFENDIC, S. et al. Effects of graded doses of somatostatin on gall-bladder emptying and pancreatic enzyme output after oral glucose in man. Digestion. 1981; 22: 24-31.

109.- DOLLINGER, H.C.; RAPTIS, S.; PFEIFFER, E.F. Effects of somatostatin on exocrine and endocrine pancreatic function stimulated by intestinal hormones in man. Horm. Metab. Res. 1976; 8: 74-78.

110.- CREUTZFELDT, W.; LEMBCKE, B.; FOELSCH, U.R. et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. Am. J. Med. 1987; 82 (5B): 49-54.

111.- LEMBCKE, B.; CREUTZFELDT, W.; SCHLESER, S. et al. Effect of the somatostatin analogue Sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. Digestion. 1987; 36: 108-124.

112.- KOEHLER, E.; BEGLINGER, C.; WHITEHOUSE, I. et al. Effects of graded doses of SMS 201-995 on exocrine and endocrine pancreatic function. Digestion. 1985; 32: 196.

113.- BRABLEY, E.L. Antibiotics in acute pancreatitis. Current status and future directions. Am. J. Surg. 1989; 158: 472-477.

- 114.- BEGER, H.G. Tratamiento quirúrgico de la pancreatitis necrosante. *Clin. Quir. N. A.* (ed. esp.). 1989; 3: 593-612.
- 115.- ALEXANDRE, J.H.; GUERRERI, M.T. Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.* 1981; 5: 369.
- 116.- RANSON, J.H.C. Acute pancreatitis. *Curr. Probl. Surg.* 1979; 16: 1.
- 117.- MALANGONI, M.A.; SHALLCROSS, J.C.; SEILER, J.G. et al. Factors contributing to fatal outcome after treatment of pancreatic abscess. *Ann. Surg.* 1986; 203:605-613.
- 118.- BITTNER, R.; BLOCK, S.; BUCHLER, M. et al. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig. Disc. Sci.* 1987; 31: 1.082-1.087.
- 119.- GERZOF, S.G.; ROBBINS, A.H. et al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses. *N. Eng. J. Med.* 1981; 305: 653.
- 120.- WARSHAW, A.L. Pancreatic cyst and pseudocysts: New rules for a new game. *Br. J. Surg.* 1989; 76: 554.
- 121.- NIELSEN, S.W.; BISHOP, E.J. The duct system of the canine pancreas. *Amer. J. Vet. Res.* 1954; 15: 266.
- 122.- WILLIAMS, J.A.; GOLDFINE, I.D. The Insulin-Glucagon relationship. In GO, V.L.W. et al.: *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathology and diseases.* Ed. New York, Raven Press. 1986.
- 123.- BUDRAS, K.D.; FRICKE, W.; SALAZAR, I. Atlas de anatomía del perro. Ed. Interamericana, McGraw-Hill. 1990.
- 124.- BERNARD, C. *Leçons de Physiologic Expérimentale.* Edition 2. Paris, baillier, 1856: 278.
- 125.- STEER, M.L. Workshop on Experimental Pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30 (6): 575-581.
- 126.- PFEFFER, R.B.; STASIOR, O.; HINTON, J.W. The Clinical Picture of the Sequential Development of Acute Pancreatitis. *Surgical Forum.* 1957; 8: 248-251.
- 127.- SVENSSON, C.; SJODAHL, M.; TAGESSON, C. et al. Increased Peritoneal Permeability in Acute Experimental Pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 1989; 4: 91-98.
- 128.- SATAKE, K.; ROZMANITH, J.S.; APPERT, H.E. et al. Hypotension and Release of Kinin-Forming Enzyme into

Ascitic Fluid Exudate during Experimental Pancreatitis in Dogs. *Ann. Surg.* 1973; 177: 497-502.

129.- BASSI, C.; BRIANI, G.; VESENTINI, S. et al. Continuous Peritoneal Dialysis in Acute Experimental Pancreatitis in Dogs. Effects of Aprotinin in the Dialysis Medium. *Int. J. Pancreatol.* 1989; 5: 69-75.

130.- AHO, H.J.; KOSKENSALO, S.M.; NEVELAINEN, T.T. et al. Experimental Pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1980; 15: 411-416.

131.- BERGER, Z.; BALINT, G.A.; PAP, A. et al. Prostaglandin F₂ alpha and Prostacyclin Tissue Levels in Early Phases of Trypsin-induced Acute Pancreatitis in Rats. *Pancreas.* 1989; 4: 295-299.

132.- PFEFFER, R.B.; LAZZARINI, A.; SAFODI, D. et al. Graduations of pancreatitis oedematous through haemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres in blood vessels in dogs. *Surgery.* 1962; 51: 764-769.

133.- LOMBARDI, B.; ESTES, L.W.; LONGNEKER, D.S. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am. J. Pathol.* 1975; 79: 465-480.

134.- GILLILAND, L.; STEER, M.L. Effects of ethionine on digestive enzyme synthesis and discharge by mouse pancreas. *Am. J. Physiol.* 1980; 239: 426-428.

135.- LAMPEL, M.; KERN, H.F. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*. 1977; 373: 97-117.

136.- SALUJA, A.K.; SAITO, I.; SALUJA, M. et al. In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with cerulein. *Am. J. Physiol.* 1985; 249: G702-710.

137.- THAL, A.; BRACKNEY, E. Acute Hemorrhagic Pancreatic Necrosis Produced by a Local Schwartzman Reaction: Experimental Study on Pancreatitis. *J.A.M.A.* 1954; 155: 569-574.

138.- JANIGEN, D.T.; NAVALAINEN, T.J.; MCAULAY, M.A. et al. Foreign Serum-induced Pancreatitis in Mice. A New Model of Pancreatitis. *Lab. Invest.* 1975; 33: 590-607.

139.- LETKO, G.; MANTKE, R.; SOKOLOWSKI, A. et al. Enzymatic

and Histologic investigations into the Course of Pancreatic Alterations Induced by Anti-acinar-cell-antiserum. *Int. Surg.* 1990; 75(4): 254-258.

140.- BRAZEAU, P.; VALE, W.; BURGUS, R. et al. Hypothalamic Polypeptide that inhibits the Secretion of Immunoreactive Growth Hormone. *Sciencia.* 1973; 179: 77-79.

141.- BURGUS, R.; BRAZEAU, P.; VALE, W. Isolation and Determination of the Primary Structure of Somatostatin (a Somatotropin Release Inhibiting Factor) of Ovine Hypothalamic Origin. *DHEW Publications.* 1973; 76-612 (NIH), 144-158.

142.- McMARTIN, C.; PURDON, G.E. Early Fate of Somatostatin in the Circulation of the Rat after Intravenous Injection. *J. Endocrinol.* 1978; 77: 67-74.

143.- GOMEZPAN, A.; RODRIGUEZ ARNAO, M.D. Somatostatin and Growth Hormone Releasing Factor: Synthesis, Localisation, Metabolism and Function. *Clin. Endocrinol. Metabol.* 1983; 12: 469-507.

144.- ALPERT, L.C.; BRAWER, J.R.; PATEL, Y.C. et al. Somatostatinergic Neurons in anterior Hypothalamus: Immunohistochemical Localization. *Endocrinology.* 1976; 98: 255-258.

145.- PATEL, Y.C.; REICHLIN, S. Somatostatin in Hypothalamus, Extrahypothalamic Brain and Peripheral Tissue of the Rat. *Endocrinology.* 1978; 102: 523-530.

146.- GILBERT, R.F.T.; EMSON, P.C.; FAHRENKRUG, J. et al. Axonal Transport of Neuropeptides in the Cervical Vagus Nerve of the Rat. *Jur. Neurochem.* 1980; 34: 108-113.

147.- HOKFELT, T.; ELDE, R.; JOHANSSON, O. et al. Immunohistochemical Evidence for Separate Populations of Somatostatin-Containing and Substance P-Containing Primary Afferent Neurons in the Rat. *Neuroscience.* 1976; 1:131-136.

148.- POLAK, J.; PEARSE, A.G.E.; GRIMELINS, L. et al. Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone in Gastrointestinal and Pancreatic D-Cells. *Lancet.* 1975; 1: 1220-1222.

149.- GERICH, J.E. Somatostatin and Diabetes. *Am. J. Med.* 1981; 70: 619-626.

150.- RUFENER, C.; DUBOIS, M.P.; MALAISE-LAGE, F. et al. Immunofluorescent Reactivity to Anti-Somatostatin in the Gastro-Intestinal Mucosa of the Dog. *Diabetol.* 1975; 11: 321-324.

- 151.- HOKFELT, T.; EFENDIC, S.; HELLERSTROM, C. et al. Cellular Localitation of Somatostatin in Endocrine-Like Cells and Neurons of the Rat with Special Reference to the A1 Cells of the Pancreatic Islets and to the Hypothalamus. *Acta Endocrinol.* 1975; (supl.200); 80: 1-41.
- 152.- MCINTOSH, C.; ARNOLD, R.; BOTHE, E. et al. Gastrointestinal Somatostatin in Man and Dog. *Metabolism.* 1978; 27 (supl. 1): 1317-1320.
- 153.- LARSSON, L.I. Gastrointestinal Cells Producing Endocrine, Neurocrine and Paracrine Messengers. *Clin. Gastroenterol.* 1980; 9: 485-516.
- 154.- BLOOM, S.R.; POLAK, J.M. Somatostatin. *Br. J. Med.* 1987; 259 (6593): 288-299.
- 155.- ELDE, R.; HOLFAT, T.; JOHANSSON, O. et al. Cellular localization of somatostatin. *Metabolism.* 1978; 27 (9): 1151-1159.
- 156.- PRADAYROL, L.; JOERNVALL, H.; MUTT, V. et al. Terminally extended somatostatin the primary structure of somatostatin-28. *Febs. Lett.* 1980; 109 (1): 55-58.
- 157.- ENSINCK, J.W.; LASCHANSKY, E.C.; VOGEL, R.E. et al. Circulating prosomatostatin-derived peptides. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 158-161.
- 158.- KATO, Y.; CHICHASA, K.; OHGO, S. et al. Inhibiting effect of somatostatin on Growth Hormone Release Induced by Isoprenaline o Chlorpromazine in rats. *J. Endocrinol.* 1974; 62: 687-688.
- 159.- SILER, T.M.; VANDERBERG, G.; YEN, S.S.C. et al. Inhibition of Growth Hormone release in humans by Somatostatin. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1973; 37: 632-634.
- 160.- PERACCHI, M.; RESCHINI, E.; CANTALAMESA, L. et al. Effects of Somatostatin on blood glucose, plasma Growth Hormone, insuline end free fatty acids in normal subjects and acromegalic patients. *Metabolism.* 1974; 23: 1009-1015.
- 161.- MORTIMER, C.H.; CARR, D.; LIND, T. et al. Effects of Growth-Hormone Release Inhibiting Hormone on circulating Glucagon, Insulin, and Growth Hormone in normal, diabetic, acromegalic and hipopituitary patients. *Lancet.* 1974; 1: 697-701.
- 162.- SHERWIN, R.S.; HENDLER, R.; DE FROZNO, R. et al. Glucosa homeostasis during prolonged suppression of glucagon and insulin secretion by somatostatin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*

USA. 1977; 74: 348.

163.- BLOOM, S.R.; MORTIMER, C.H.; THORNER, M.O. et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth hormone release-inhibiting hormone. *Lancet*. 1974; 2: 1106-1109.

164.- SAFFOURI, B.; WEIR, G.C.; BITAR, K.N. et al. Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach. Functional linkage of antral peptides. *Am. J. Physiol.* 1980; 1 (6): 495-501.

165.- HARTY, R.F.; MAICO, D.G.; McGUIGAN, J.E. Postreceptor inhibition of antral gastrin release by somatostatin. *Gastroenterology*. 1985; 88 (3): 675-680.

166.- HALL, R.; GOMEZ PAN, A. The hypothalamic regulatory hormones and their clinical applications. *Adv. Clin. Chem.* Vol. 18. Ed. BODANSKY, O. y LATENER, A.I.; p. 173 Academic Press. 1976.

167.- HIRSCHOWITZ, B.I. Somatostatin effects on gastric electrolytes and pepsin in dogs with various secretory stimuli. *J. pharm. Exp. Ther.* 1987; 243 (2): 501-506.

168.- HANSEN, L.E.; HANSEN, K.F.; MYREN, J. Inhibition of secretin release and pancreatic bicarbonate secretion by somatostatin infusion in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1977; 12: 391-394.

169.- CLASSEN, M.; HUBER, M. Somatostatin (SRIF) hemmt die süouresekretion des menschlichen magens. *Inn. Med.* 1977; 4: 262-266.

170.- SCHLEGEL, W.; RAPTIS, S.; HARVEY, R.F. et al. Inhibition of cholecystokinin-pancreozymin release by somatostatin. *Lancet*. 1977; 2: 166-168.

171.- BLOOM, S.R.; RALPS, D.N.; BESSER, G.M. et al. Effect of somatostatin on motilin levels and gastric emptying. *Gut*. 1975; 16: 834.

172.- SAKURAI H.; DOBBS, R.; UNGER, R.H. Somatostatin-induced changes in insulin and glucagon secretion in normal and diabetic dogs. *J. Clin. Inves.* 1974; 54: 1395-1402.

173.- LENNON, J.R.; SIRCUS, W.; BLOOM, S.R. et al. Investigation and treatment of a recurrent Vipoma. *Gut*. 1975; 16: 821-822.

174.- PEDERSON, R.A.; DRYBURGH, J.R.; BROWN, J.C. the effect of somatostatin on release and insulinotrophic action of gastric inhibitory polipeptide. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*

1975; 53: 1200-1205.

175.- JOHANSSON, C.; ALY, A. Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. *Eur. J. Clin. Inves.* 1982; 12:37-39.

176.- PEETERS, T.L.; JANSSENS, J.; VANTRAPPEN, G.R. Somatostatin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Regul. Peptides.* 1983; 5: 209-217.

177.- CREUTZFELD, W.; LANKINCH, P.G.; FOLSCH, U.R. Hemmung der sekretin und cholecystokin-pankreatoczymin induzierten saft und enzymsekretion des pankreas und der gallenblasenkontraktion beim durch somatostatin. *Deuts. Med. Wochen.* 1975; 100: 1135-1138.

178.- BOSH, J., KRAVETZ, D.; RODES, J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopresin. *Gastroenterology.* 1981; 80: 518-525.

179.- JENKINS, S.A.; BAXTER, J.N.; ELLENBOGEN, S. et al. Regular review: somatostatin. *Br. Med. J.* 1987; 295 (6599): 672-673.

180.- OGAWA, N.; THOMPSON, T.; FRIESEN, H.G. et al. Properties of soluble somatostatin-binding protein. *Biochem. T.* 1977; 165: 269-277.

181.- MEHLER, P.S.; SUSSMAN, A.L.; MAMAN, A. et al. role of insulin secretagogues in the regulation of somatostatin binding by isolated rat islets. *J. Clin. Inves.* 1980; 66: 1334.

182.- BHATHENA, S.J.; LOUIE, J.; SCHECHTER, G.P. et al. Identification of human mononuclear leukocytes bearing receptors for somatostatin and glucagon. *Diabetes.* 1981; 30: 127-131.

183.- REUBI, J.C.; MAURER, R.; KLIJN, J.G.M. High incidence of somatostatin receptor in human meningiomas: biochemical characterization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 433-438.

184.- REUBI, J.C.; MAURER, R.; VON WERDER, K. et al. Somatostatin receptors in human endocrine tumours. *Cancer Res.* 1987; 47: 551-558.

185.- LANDA GARCIA, J.I.; ARIAS, J.; GOMEZ, M. Possible role of cyclic nucleotides on the hepatic cytoprotective action of somatostatin (SS). *J. Hepatology.* 1991; 13 (supp. 2): 136.

- 186.- SCHOMBRUNN, A.; KOCH, B.D. Mechanisms by which somatostatin inhibits pituitary hormone release. In *Somatostatin Basic and Clinical Status*. 1987. reichlin, S. (edit.), Plenum Press, New York, 121-135.
- 187.- GERICH, J.E.; PATTON, G.S. Somatostatin: physiology and clinical applications. *Med. Clin. North. Am.* 1978; 62: 375.
- 188.- ROMANO, M.; RAZANDI, M.; IVEY, K.S. Somatostatin stimulates prostaglandin production by rat gastric epithelial cells in vitro, but is not cytoprotective. *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33 (11): 1435-1440.
- 189.- KESSLER, H.; GEHRKE, M.; HAUPT, A. et al. Common Structure Features for Cytoprotection Activities of Somatostatin, Antamanide and Related Peptides. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (Supp. 7): 74-78.
- 190.- LIMBERG, B.; KOMMERELL, B. Influence of Somatostatin on Galactosamine-Induced Liver Injury. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (supp. 7): 64-65.
- 191.- JENKINS, S.A.; BAXTER, J.N.; DAY, D.W. et al. The Effects of Somatostatin and SMS 201-995 on Experimentally-Induced Pancreatitis and Endotoxaemia in Rats and on Monocyte Activity in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (Supp. 7): 100-106.
- 192.- SZABO, D.; USADEL, K.H. Cytoprotection-organoprotection by somatostatin: gastric and hepatic lesions. *Experientia.* 1982; 38: 254-256.
- 193.- FARBER, J.L. Biochemical Mechanism of Toxic Cell Injury. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (supp. 7): 142-143
- 194.- LASZLO, F.; PAVO, I., PENKE, B. et al. the cytoprotective effect of the desamino-D-Trp fragment of somatostatin on ethanol-induced erosions in the rat stomach. *Ac. Physiol. Hung.* 1989; 73 (2-3): 199-202.
- 195.- KUSTERER, K.; ROHR, G.; SCHWEDES, V. et al. Gastric Mucosal Protection by Somatostatin. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (Supp. 7): 97-99.
- 196.- RAO, G.S.; LEMOCH, H.; KESSLER, H. et al. Prevention of Phalloidin-induced Lesions on Isolated Rat Hepatocytes by Novel Synthetic Analogues of Somatostatin. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (Supp. 7): 79-86.
- 197.- ZIEGLER, K.; FRIMMER, M. Molecular aspects of cytoprotection by modified Somatostatins. *Klin. Wochen.* 1986; (Supp. 7): 87-89.

- 198.- USADEL, K. H.; KESSLER, H.; ROHR, G. et al. Cytoprotective Properties of Somatostatin. *Klin. Wochen.* 1986; 64 (Supp. 7): 59-63.
- 199.- POLONSKY, K.S., JASPAN, J.B.; BERELWITZ, M. et al. Hepatic and renal metabolism of somatostatin-like immunoreactivity. *J. Clin. Inves.* 1981; 68 (5): 1149-1157.
- 200.- SHEPPARD, M.; SHAPIRO, B.; PIMSTONE, B. et al. Metabolic clearance and plasma half-disapperance time of exogenous somatostatin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978; 48 (1): 50-53.
- 201.- BETHGE, N.; DIEL, F.; ROESICH, M. et al. Somatostatin half-life. A case report in one healthy volunteer and three moth follow-up. *Horm. Metabol. Res.* 1981; 13 (12): 709-710.
- 202.- DEL POZO, E. Clinical Applications of Somatostatin. *Hormone Res.* 1988; 29: 89-91.
- 203.- VEBER, D.F.; HOLLY, F.W.; NUTT, R.F. et al. Highly active cyclic and bicyclic somatostatin analogues of reduced ring size. *Nature.* 1979; 280: 512-514.
- 204.- DEL POZO, E.; NEUFELD, M.; SCHLÜTER, K. et al. Endocrine profile of a long-acting somatostatin derivative SMS-201-995: study in normal volunteers following subcutaneous administration. *Acta Endocrinol.* 1986; 111: 433-439.
- 205.- KUTZ, K., NÜESCH, E.; ROSENTHALER, J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21 (Supp. 119): 65-72.
- 206.- BAUER, W.; BRINER, U.; DOEPFNER, W. et al. SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of Somatostatin with prolonged action. *Life Sci.* 1982; 31: 1133-1140.
- 207.- PLESS, J.; BAUER, W.; BRINER, U. et al. Chemistry and pharmacology of SMS 201-995. A long-acting octapeptide analogue of somatostatin. *Scand. J. Gastroent.* 1986; 21 (Supp. 119): 54-64.
- 208.- ADRIAN, T.E.; BARNES, A.J.; LONG, R.G. et al. The effect of somatostatin analogs on secretion of growth, pancreatic, and gastrointestinal hormones in man. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1981; 4: 675-681.
- 209.- DOEPFNER, W.; BRINER, U.; MARBACH, P. effects on blood glucose in rats and rhesus monkeys of a new highly active analogue somatostatin: SMS 201-995. *Acta Endocrinol.* 1983; 103 (Supp. 256): 79.

- 210.- FUESSL, H.S.; BURRIN, J.M.; WILLIAMS, G. et al. The effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on intermediary metabolism and gut hormones after a test meal in normal subjects. *Aliment. Pharm. Therapeut.* 1987; 1: 321-330.
- 211.- WILLIAMS, G.; FUESSL, H.; KRAENZLIN, M. et al. Postprandial effects of SMS 201-995 on gut hormones and glucose tolerance. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21 (Supp. 119): 73-83.
- 212.- OLSEN, J.A.; LOUD, F.B.; CHRISTIANSEN, J. Inhibition of meal stimulated gastric acid secretion by an octapeptide somatostatin analogue SMS 201-995. *Gut.* 1987; 28: 464-467.
- 213.- WHITEHOUSE, I.; BEGLINGER, C.; RUETTIMANN, G. et al. Inhibition of pentagastrin-stimulated acid secretion after subcutaneous administration of a new somatostatin analogue. *gut.* 1986; 27: 141-146.
- 214.- KOVAKS, T.O.G.; LLOYD, K.C.K.; MILLER, J. et al. Canine gastric acid secretion stimulated by intravenous amino acids is antagonized by histamine H₂-blockers and somatostatin analog, but not by atropine. *Gastroenterology.* 1989; 96 (5): A271.
- 215.- FÜESSL, H.S.; CAROLAN, G.; WILLIAMS, G. et al. Effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on postprandial gastric emptying of 99m Tc-Tin colloid and mouth-to-caecum transit time in man. *Digestion.* 1987; 36: 101-107.
- 216.- PEETERS, T.L.; ROMANSKI, K.W.; JANSSENS, J. et al. Effect of the Long-Acting Somatostatin Analogue SMS 201-995 on Small-Intestinal Interdigestive Motility in the Dog. *Scand. J. gastroenterol.* 1988; 23: 769-774.
- 217.- PARR, N.J.; JENKINS, S.; GRIME, S. et al. Somatostatin analogue (SMS 201-995) inhibits rapid gastric emptying of liquid following truncal vagotomy with drainage. *Surg. Res. Commun.* 1988; 2: 193-197.
- 218.- CONWAY, D.R.; DJURICIN, G.; PRINZ, R.A. The effect of somatostatin analogue (SMS 201-995) on pancreatic blood flow. *Surgery.* 1988; 104 (6): 1024-1030.
- 219.- JENKINS, S.A.; BAXTER, J.N.; CORBETT, W.A. et al. Effects of a somatostatin analogue SMS 201-995 on hepatic haemodynamics in the pig and on intravariceal pressure in man. *Br. J. Surg.* 1985; 72 (12): 1009-1012.
- 220.- WAHREN, J.; ERIKSSON, L.S. The influence of a long-acting somatostatin analogue on splanchnic haemodynamics and

metabolism in healthy subjects and patients with cirrhosis. Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21 (119): 103-108.

221.- ERIKSSON, L.S.; WAHREN, J. Intravenous and subcutaneous administration of a long-acting somatostatin analogue: effects on glucose metabolism and splanchnic haemodynamics in healthy subjects. Europ. J. Clin. Inves. 1989; 19: 213-219.

222.- PALITZSCH, K.D.; SCHULER, H.; SCHWEDES, U. et al. Protection of duodenal ulceration by somatostatins. Klin. Wochen. 1986; 64 (Supp. 7): 93-96.

223.- AHERNE, W.A.; DUNNILL, M.S. Morphometry. Edward Arnold. 1982, London.

224.- TORINO, F.; FAGNIEZ, P.L.; ROTMAN, N. et al. Pancreatite Aiguë Necrotico-hémorragique Experimentale Chez le Chien. J. Chir. 1989; 126 (2): 88-90.

225.- HARVEY, M.H.; WEDGWOOD, K.R.; AUSTIN, J.A. et al. Pancreatic Duct Pressure, Duct Permeability and Acute Pancreatitis. Br. J. Surg. 1989; 76 (8): 859-862.

226.- GOMEZ GUTIERREZ, M.; LANDA GARCIA, J.I.; MORENO GONZALEZ, E. et al. Control de la secreción pancreática exocrina en el trasplante pancreático con somatostatina. Modelo experimental. Cirug. Esp. 1988; 43 (3): 465-470

227.- BROOKS, F.P. Testing pancreatic function. New. Eng. J. Med. 1972; 286: 300-303.

228.- BEGER, H.G.; BUCHLER, M.; BITTNER, R. et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: Result of a prospective clinical trial. World J. Surg. 1988; 12: 257.

229.- ERNSTER, L. Biochemistry of Reoxygenation injury. Critical Care Med. 1988; 16 (10):947-953.

230.- ROBERT, A.; HANCHAR, A.J.; NEZAMIS, J.E. et al. Cytoprotection Against Acidified Aspirin: Comparison of Prostaglandins, Cimetidine and Probanthine. Gastroenterology. 1979; 76: 1229-1232.

231.- ROBERT, A. Effects of prostaglandin on the Stomach and the Intestine. Prostaglandins. 1974; 6: 523-527.

232.- MANABE, T.; STEER, M.L. Prospective Effects of PGE₂ on Diet-Induced Acute Pancreatitis in Mice. gastroenterology. 1980; 78: 777-781.

233.- STANDFIELD, N.J.; KAKKAR, V.V. Prostaglandins and

Acute Pancreatitis: Experimental and Clinical Studies. Br. J. Surg. 1983; 70: 573-576.

234.- SIKUJARA, O.; MONDEN, M.; TOYOSHIMA, K. et al. Cytoprotective effect of prostaglandin on ischemia-induced hepatic cell injury. Transplantation. 1983; 36 (3): 238-243.

235.- BESSE, T., GUSTIN, T.; CLAEYS, N. et al. Effect of PGI₂ and Tromboxane Antagonist on Liver Ischemic Injury. Eur. Surg. Res. 1989; 21: 213-217.

236.- TWEEDIE, J.H.; MOSLEY, J.G., AUSTIN, J.L. et al. Effect of 16,16-dimethyl-Prostaglandin E-2 on Aspirin induced Permeability changes in the Pancreatic Duct. Am. J. Surg. 1981; 141: 22-27.

237.- ROBERT, A., LUM, J.T.; LANCASTER, A.S. et al. Prevention by Prostaglandins of Caerulein-induced Pancreatitis in Rats. Lab. Invest. (USA). 1989; 60: 677.

238.- GABRYELEWICZ, A.; DUGLOSZ, J.; BRZOZOWSKI, J. et al. Prostacyclin: Effect on pancreatic lysosomes in acute experimental pancreatitis in dogs. Mt. Sinai J. Med. 1983; 50: 218-220.