

PANCREATITIS AGUDA*

Revisión de la Literatura

Fernando Tuffi García, M.D.**

TEORIAS CORRIENTES

La patogenesis de la pancreatitis aguda continua oscura a pesar de la extensa investigación que se ha realizado y de las recientes y nuevas teorías que se han lanzado en la última década. Probablemente la confusión sea debida al concepto general de que la obstrucción del conducto pancreático es la causa principal de la Pancreatitis, a pesar de que existe abundante evidencia experimental y patológica en contra de esta etiología. Por otra parte la confusión es mayor por la dificultad que existe para distinguir entre los factores etiológicos y los diversos mecanismos por los cuales aquellos producen Pancreatitis.

Muchos autores consideran que la pancreatitis aguda resulta de la obstrucción del conducto pancreático en la presencia de un páncreas normalmente secretante. (Teoría de la **Obstrucción e hipersecreción**)¹⁻⁵. La evidencia en contra de esta teoría se demuestra en los siguientes trabajos clínicos. Una revisión reciente de 100 casos fatales de Pancreatitis aguda mostró que el mecanismo obstructivo sólo pudo ser demostrado en 3 casos.⁶ La ligadura del conducto pancreático en animales produjo atrofia de los acines sin pancreatitis.⁷⁻⁸ Neoplasmas de la cabeza del páncreas causan obstrucción del conducto pancreático y no se asocian con pancreatitis cuando existe la estimulación fisiológica de la glándula después de la ingestión de los alimentos; solamente un 15% de los pacientes a quienes se les ha encontrado estenosis del esfínter de Oddi muestran alguna evidencia de pancreatitis.

Perry and Egner¹⁰ han concluido que los experimentos designados para producir una actividad secretora máxima (estimulación con secretina) en la presencia de una obstrucción completa del conducto pancreático, han fracasado en producir necrosis pancreática. En 17 pacientes con pancreatitis recurrente, Howard y Jordan¹¹ ligaron deliberadamente el conducto pancreático sin que se presentara en ninguno de ellos pancreatitis. Este hecho podría ser una demostración convincente de que la obstrucción del ductus pancreático no parece ser un factor etiológico importante y frecuente como la causa de la pancreatitis¹².

* Presentado durante la mesa redonda de la Sociedad Colombiana de Gastroenterología - Hospital Militar, Bogotá, D.E. Abril 26/72

** Profesor Asociado - Sección Gastroenterología - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario del Valle.

Obstrucción del conducto pancreático existe indudablemente en un buen número de casos avanzados de pancreatitis crónica¹³. Debido a los repetidos ataques de pancreatitis se presentan nuevas estenosis como consecuencia de la inflamación y no como causa de ella. Egdahl¹⁴ ha descrito esta progresión de eventos en un paciente a quien le practicó una esfinteroplastia. El pancreatograma inicial durante la operación fue normal pero 12 meses después, otro pancreatograma mostró múltiples estenosis en el conducto pancreático.

La teoría de la obstrucción con hipersecreción no parece ser la respuesta en vista de los argumentos enunciados anteriormente y porque posiblemente la activación de las enzimas pancreáticas no se lleva a cabo en condiciones fisiológicas normales¹⁵, o por la presencia de inhibidores enzimáticos¹⁶. La razón por la cual la teoría de la obstrucción es la más mencionada como agente etiológico, se debe posiblemente al hecho de que falta mucho conocimiento sobre otros mecanismos y porque ha predominado el tratamiento quirúrgico en muchos pacientes con pancreatitis crónica.

TEORIA DEL CANAL COMUN

Según informes de autopsias se ha encontrado que en el 70% de los casos existe un canal común que drena el contenido de los conductos pancreáticos y del colédoco en la ampolla de Vater. A la existencia de este canal común la causa de la mayoría de las pancreatitis por cuanto su presencia permite que haya un reflejo de bilis dentro del páncreas con la consiguiente pancreatitis por actuación de las enzimas pancreáticas¹⁷. La evidencia en contra de esta teoría se resume en los estudios clínicos que se discutirán brevemente a continuación.

Mc Cutcheon ha encontrado que en la mayoría de sus pacientes con pancreatitis aguda no existe un canal común⁷. Por otra parte se ha establecido que la presión dentro del conducto pancreático es mayor que la existente en el colédoco; por consiguiente si hay algún reflejo, éste se presenta del conducto pancreático al colédoco. Sin embargo, se ha visto que lo inverso puede ocurrir en el hombre y en los animales, pero no se ha observado daño en el parénquima pancreático¹⁸.

REFLUJO DEL CONTENIDO DUODENAL DENTRO DEL PANCREAS

Se ha producido una pancreatitis aguda hemorrágica en animales creando una asa duodenal ciega¹⁹.

Mc Cutcheon y Race mostraron que la pancreatitis fue debida al reflujo del contenido duodenal dentro del conducto pancreático, pero que la inflamación no se presentaba si se ligaba el conducto. Presencia de partículas de Bario y de Violeta de Genciana demostraron el reflujo²⁰. Estos experimentos tienen una implicación en clínica por cuanto explican las pancreatitis agudas que se presentan después de Gastrectomías tipo Polya con obstrucción del asa duodenal aferente. En cambio con cirugía de tipo Billroth no se presentaron muertes por pancreatitis.²¹⁻²²

Byrne y Jaison consideran que las bacterias juegan un papel importante en la patogenesis de la pancreatitis con asa duodenal ciega²³. Ellos encontraron que la introducción de antibióticos en el duodeno prevenía la pancreatitis. Este hallazgo plantea la posibilidad de que las bacterias pueden jugar un papel importante en la producción de la pancreatitis y los mecanismos por los cuales se presenta, serán discutidos más tarde.

OTROS MECANISMOS

El páncreas sintetiza y almacena dentro de las células acinares una variedad de enzimas que son secretadas al duodeno a través del conducto pancreático en respuesta a estímulos hormonales y nerviosos. Varias preguntas pueden formularse al plantearse la patogenesis de la pancreatitis. Es muy probable que las enzimas sean activadas dentro del páncreas o que ciertas sustancias inhibidoras de ellas pierdan su potencia o que la inflamación de la glándula sea el resultado de la acción tóxica de algunos materiales que llegan por la bilis a los conductos pancreáticos. Por otra parte puede existir inflamación y necrosis, si la microcirculación del páncreas está seriamente comprometida.

La facilidad con la cual se produce pancreatitis en el animal experimental no es la misma que se presenta en el hombre. Sin embargo, este enfoque experimental ha suministrado algunas claves importantes en el conocimiento de la fisiopatología de la pancreatitis en el hombre.

I - ENFERMEDAD DEL TRACTO BILIAR

(Acción tóxica de las sales biliares libres, de la bilirrubina no conjugada, de la lysolecitina; del *Escherichia Coli* y otras bacterias. Contaminación vía linfática). Por muchos años se ha conocido que pacientes con algún tipo de enfermedad del tracto biliar son más propensos a desarrollar pancreatitis aguda. Se ha estimado que entre

un 30-60% de estos pacientes con pancreatitis tienen asociado un trastorno del árbol biliar.²⁴⁻²⁷. A pesar de esta alta incidencia los mecanismos por los cuales se producen no están todavía claros.

Estudios recientes han dirigido su atención al efecto tóxico potencial de la bilis cuando ésta fluye del colédoco al páncreas. En experimentos con animales, bajo condiciones fisiológicas normales,²⁸⁻²⁹ el reflujo de bilis no producen alteraciones pero sí cuando se inyecta bajo altas presiones.³⁰⁻³¹

Por consiguiente si la bilis fluye normalmente del colédoco al conducto pancreático, es de suponer que la bilis, debe variar su composición para producir pancreatitis en pacientes sin enfermedad obstructiva biliar³².

Se ha descubierto que la bilis de animales con pancreatitis aguda experimental contiene dos sustancias extremadamente tóxicas al páncreas. Estos componentes son las **sales biliares no conjugadas**²⁸ (ácidos biliares) y la **lysolecitina**³³. Las sales biliares libres resultan de la acción bacteriana sobre las formas conjugadas,³⁴ y la conversión de la **lecitina biliar** en **lysolecitina** parece ser mediana por la acción de la enzima Fosfolipasa - A del jugo pancreático.³³ Que estas sustancias (sales biliares libres y la lysolecitina) pueden jugar un papel etiológico importante en la **pancreatitis clínica**, lo demuestra el hecho de que se han encontrado presentes en la bilis de los pacientes con enfermedades del tracto biliar y con pancreatitis.³⁵

El papel de las bacterias requiere por consiguiente especial atención en el momento actual. Ciertas bacterias, tales como **Bacteroides**, **Streptococcus faecalis** y **Clostridia** presente en bilis infectada son capaces de desconjugar las sales biliares⁷⁻³⁶. Sin embargo, la bacteria que más comunmente se encuentra en la bilis de pacientes con colecistitis o coledocolitiasis es el **Escherichia Coli**³⁷⁻³⁸ que no desconjuga las sales biliares, pero que sí causa considerable destrucción de los conductos pancreáticos cuando se inyecta en ellos mezclado con bilis. El *Escherichia Coli* contiene una enzima la B - Glucuronidasa la cual convierte la bilirrubina conjugada en su forma libre. Esta sustancia puede ser tóxica también para el parénquima pancreático³⁹.

Además del papel que puedan tener las enzimas y las bacterias en la fisiopatología de la pancreatitis, se ha postulado que alteraciones en los canales linfáticos pueden ser también agentes causales.

En la Colecistitis experimental en el perro se ha encontrado una pancreatitis asociada que puede explicarse por el hecho de que existen anastomosis entre los vasos linfáticos, la vesícula y el páncreas. Lo anterior fue demostrado por la presencia de tinta India entre los

espacios de los acines glandulares, inyectada inicialmente en los linfáticos de la vesícula⁴⁰. Posiblemente muchos gérmenes o materiales tóxicos pueden llegar al páncreas a través de estas vías linfáticas y producir inflamación pancreática.

ACTIVACION DE ENZIMAS PANCREATICAS

Es claro que las enzimas pancreáticas no son activadas por la bilis en personas normales y bajo condiciones fisiológicas. Cuando se mezclan la bilis y el jugo pancreático y se inyectan experimentalmente en animales, sólo se presenta cambios mínimos de inflamación pancreática. Sin embargo, la bilis puede ser capaz de activar algunas enzimas pancreáticas, como la Fosfolipasa-A la cual hidroliza la lecitina y cefalina del tejido pancreático, en compuestos que son tóxicos para la glándula³³.

II - ALCOHOL

Existen dos componentes en el mecanismo de la pancreatitis relacionada con la ingestión de alcohol: el primero es la obstrucción del conducto pancreático y el segundo la hipersecreción de los jugos de la glándula. El aumento de la secreción pancreática obedece a varios mecanismos⁴¹. Por una parte el alcohol estimula la producción de ácido clorhídrico (HCl) estimulando directamente a las células parietales del estómago y por otra, el alcohol estimula la liberación de la **Secretina** la cual a su vez estimula al Páncreas y elabora grandes cantidades de jugo pancreático.

La demostración de la obstrucción del conducto pancreático, en respuesta al alcohol continúa siendo materia de investigación y es todavía poco convincente actualmente. En el perro, la instilación intraduodenal de alcohol al 10% produce un aumento en el tono del esfínter pancreático⁴². Sin embargo se requieren más estudios adicionales en el hombre utilizando alcohol en concentraciones fisiológicas para lograr un mejor entendimiento sobre los efectos del alcohol sobre la presión intraductal del páncreas. De todas maneras si en realidad este fenómeno ocurre, debería de esperarse una forma de pancreatitis, la cual no se presenta, sino más bien una forma mínima de inflamación con atrofia de los Acinos según se discutió anteriormente⁷⁻⁸.

Por otro mecanismo que se ha propuesto y que posiblemente juega un papel importante, es el trastorno metabólico que puede producir el alcohol en el metabolismo pancreático⁴³, en la actividad de las enzimas⁴⁴ o en las alteraciones estructurales y funcionales⁴⁵ tanto de los acinos como de las células de los ductus, de la misma manera que el alcohol las puede producir en el hígado y corazón, (Hepatitis y miocarditis alcohólica).

III. HIPERPARATIROIDISMO - CALCULOS PANCREATICOS

Pacientes con adenoma o carcinoma paratiroideo tienen una alta incidencia de pancreatitis aguda.⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸. Los mecanismos más aceptados son la obstrucción del conducto por cálculos, la activación de la Tripsina por el calcio y Vasculitis dentro del páncreas⁴⁹. Con respecto a este mecanismo, la lesión consiste en la formación de microtrombos en los vasos pequeños del páncreas⁵⁰.

La discusión sobre la patogenesis de la pancreatitis aguda se ha centralizado sobre el papel que juega la hipercalcemia. Ella facilita la precipitación del Calcio en el fluido alcalino del jugo pancreático y la consiguiente obstrucción del conducto. Este hallazgo es consistente con la demostración de cálculos pancreáticos en un 81% de los pacientes de Mixter y se confirmó en perros hiperparatiroides e hipercalcémicos. En estos animales la concentración del calcio en el conducto pancreático, era más alta que en condiciones basales y normales⁵¹⁻⁵²⁻⁵³.

Otro concepto que ha merecido mucha atención es la conversión del Tripsinógeno en tripsina por acción del calcio. Aunque esta reacción ocurre in Vitro, no se sabe si lo mismo ocurre in Vivo en el hombre en el conducto pancreático⁵⁵.

Si se acepta que una concentración alta de calcio dentro del conducto pancreático favorece la formación de cálculos, no es sin embargo un requisito necesario que ellos estén presentes, para la existencia de la pancreatitis en pacientes con hiperparatiroidismo (Solamente entre un 25-45% de pacientes con pancreatitis asociada con una adenoma hiperparatiroideo desarrollan calcificaciones o cálculos)⁵⁶.

La presencia de cálculos pancreáticos está relacionada más frecuentemente en pacientes hiperparatiroides (incluyendo la forma hereditaria) y en alcohólicos que en aquellos con alguna enfermedad del tracto biliar²⁴⁻²⁷.

Es muy posible que la descamación y acumulación de células de los ductus puedan servir de depósito o de nido para la formación de cálculos⁵⁷⁻⁵⁸. En otros casos podría suceder que alteraciones de los ductus consistentes, en obstrucciones pequeñas localizadas y a una pérdida de las funciones de las células de los ductus pueda favorecerse la calcificación de las secreciones pancreáticas⁵⁹.

PANCREATITIS HEREDITARIA

Este tipo de enfermedad usualmente tiene una mayor incidencia en individuos jóvenes de una misma familia y se transmite con un carácter autosómico dominante.⁶⁰⁻⁶¹ La causa no está bien establecida pero se supone que sea debida a un efecto anatómico en los conductos pancreáticos, ya que la formación de cálculos en ellos constituye una característica de la enfermedad.

En las series reportadas se ha encontrado calcificaciones pancreáticas en un 40-50% de los casos, localizadas en los conductos más grandes⁶²⁻⁶³ y ocasionalmente en forma difusa por la glándula⁶⁴

Otra característica de la pancreatitis hereditaria es la asociación con una excreción excesiva de algunos aminoácidos (Lysina y Cystina) en la orina. Sin embargo, la aminoaciduria puede estar ausente según la evidencia de informes recientes⁶⁴.

HIPERLIPEMIA Y PANCREATITIS

Desórdenes en el metabolismo de los lípidos están ocasionalmente asociados con pancreatitis aguda⁶⁵.

En algunos pacientes el defecto bioquímico en la acumulación de lípidos en la sangre por una deficiencia de una enzima, la **Lipasa de las lipoproteínas**, que tiene la función de acelerar la movilización del plasma de los quilomicrones que proceden de la dieta. Este defecto se conoce con el nombre de Hiperlipoproteinemia tipo I, de los cuales hasta la fecha se han reportado unos 5 casos de esta hiperlipemia asociada a Pancreatitis. En relación con esta asociación existe otro tipo (Hiperlipoproteinemia Tipo IV) en el cual el defecto está en una acumulación de triglicéridos en el plasma. Esto puede ser debido a una liberación exagerada de los triglicéridos por parte del hígado o a una deficiente o retardada movilización de ellos del plasma. La causa de la pancreatitis en pacientes con hiperlipemia es desconocida todavía, pero se cree que el exceso de ácidos grasos liberados en el páncreas pueda actuar como un irritante local en la glándula. Otros autores creen que en estos pacientes existe una respuesta anormal a la secretina y a la pancreazimina⁶⁶⁻⁶⁷

MISCELANEAS

Se han reportado aproximadamente unos 100 casos de pancreatitis aguda en asociación con el embarazo⁴⁷⁻⁶⁸⁻⁷⁰; La mayoría de estos pacientes han presentado la enfermedad en el último trimestre o después del parto. Se cree que la causa radica en enfermedades de la vesícula según evidencia demostrada en una serie, en donde las mujeres embarazadas presentaban enfermedad biliar en un 66%

Esteroides⁷¹ y Azulfidine⁷² son drogas capaces de producir pancreatitis aguda lo mismo que la picadura del escorpión de Trinidad⁷³.

Pancreatitis ha sido también documentada en pacientes recibiendo ciertas drogas⁷⁴ por mucho tiempo como las tiazidas, isoniazida, salicilatos, drogas inmunosupresoras, indometacina, clortalidona y hormonas anticonceptivas⁶⁶. El mecanismo por el cual se produce daño pancreático no se conoce todavía pero se cree que algunas drogas sean tóxicas, o produzcan lesiones de tipo vasculitis necrotizante⁷⁴

Varios parásitos también pueden producir pancreatitis por obstrucción del esfínter de Oddi. Estos son el Ascaris, el Clonorchis Sinensis y el Equinococo. En áreas endémicas, el Schistosoma Mansonii puede producir una pancreatitis granulomatosa calcificada.

PANCREATITIS POR TRAUMA Y CIRUGIA ABDOMINAL

Pancreatitis aguda puede desarrollarse después de un trauma abdominal. Los traumas más comunes se presentan en accidentes automovilísticos, en boxeo, fútbol, y en caídas sobre el abdomen. La inflamación de la glándula puede presentarse después de operaciones abdominales sobre el estómago, duodeno o el tracto biliar.⁷⁵⁻⁷⁷ Se considera que las causas son múltiples pero, las más comunes son trauma directo sobre el páncreas, o interferencias con el suministro sanguíneo. Otros autores postulan que puede existir una disminución del inhibidor de la tripsina en el jugo pancreático⁷⁶. El diagnóstico de esta complicación post-operatoria inmediata, debe sospecharse si el paciente presenta colapso circulatorio, defensa y dolor abdominal, vómito e ictericia. El diagnóstico se confirma con hiperamilasemia en el suero y excreción elevada en la orina pero a niveles diagnósticos de pancreatitis (aumento de 500 unidades) en el plasma⁷⁵.

FISIOPATOLOGIA

La causa básica de la pancreatitis es un proceso autolítico químico inducido por enzimas activadas liberadas dentro del intestino del tejido pancreático⁷⁸. Por consiguiente la patogenesis de la inflamación pancreática tiene su origen en el escape de enzimas activadas mediante un doble mecanismo. En uno de ellos, las presiones altas dentro del sistema intraductal producen daño en los conductos pancreáticos y de otro modo, la invasión de las enzimas originan la inflamación del parénquima de la glándula. Lo anterior corresponde a la teoría de la obstrucción -hipersecreción propuesta por varios autores.

La ruptura y daño de los conductos pancreáticos se explican de la siguiente manera: Konok y Thompson⁸⁰ demostraron que la capa epitelial de los ductus pancreáticos está protegida por una barrera delgada, un **mucopolisacárido**, que impide la salida de las enzimas al parénquima del páncreas. En la bilis infectada con Escherichia Coli se han encontrado niveles altos de una enzima, la B-Glucuronidasa producida por una bacteria³⁴. Esta enzima, actuando como una **Mucopolisacarasa** disuelve el moco protector y destruye los ductus pequeños del páncreas, según fue demostrado experimentalmente en animales por Mizumoto y colaboradores⁸¹

Una vez que se presenta la ruptura de los ductus viene enseguida el proceso autolítico enzimático por enzimas proteolíticas y lipolíticas. Mizumoto⁸¹ demostró que la

inclusión sola de Tripsina dentro del conducto pancreático produce una hiperemia ligera del intersticio glandular sin producir daño en los ductus del páncreas.

Cuando la tripsina se inyecta con bilis o con la B-glucuronidasa se produce la destrucción de los ductus y la necrosis glandular. No se conocen los mecanismos por los cuales el tripsinogeno y la quimotripsina son convertidos en tripsina dentro del Páncreas, pero sí es un hecho que la tripsina se encuentra bastante aumentada en el tejido pancreático de animales con pancreatitis experimental⁸²⁻⁸³. Por consiguiente el reflujo de enzimas proteolíticas induce fácilmente una inflamación pancreática a tal extremo que existen procedimientos y técnicas ya bien establecidas utilizando la mezcla de sales biliares con tripsina⁸⁴.

Tripsina induce daño no por acción directa sobre el tejido pancreático sano, sino **activando** otras enzimas, tales como la Elastasa, Fosfolipasa-A y posiblemente Kallikreina⁸⁵. La Elastasa destruye las fibras elásticas de los vasos sanguíneos por lo cual está incriminada como la responsable de la forma hemorragia severa de la pancreatitis⁸⁶⁻⁸⁹.

Las enzimas lipolíticas tienen reconocido un potencial muy grande como causa de pancreatitis⁸³. Cuando estas enzimas se inyectan en el conducto pancreático a presiones bajas una depleción moderada del contenido celular del epitelio de los ductus⁸¹ pero cuando se inyectan mezcladas con bilis, los cambios histológicos de los ductus y la aparición de degeneración e hiperemia parenquimosa se hacen más evidentes⁸³. La toxicidad de esta mezcla se debe a la conversión de lecitina en lysolecitina por acción enzimática de la Fosfolipasa-A, activada por la bilis (sales biliares). La lysolecitina y otros compuestos como resultantes de la acción de la fosfolipasa-A son tóxicas para el tejido pancreático y responsables de la inflamación de la glándula.⁹⁰

La bilis por sí misma en condiciones fisiológicas normales no produce alteraciones histológicas ni en los ductus ni en el parénquima pancreático,⁸¹ pero sí puede activar tripsina al favorecer la conversión de tripsinogeno y quimotripsina en tripsina.⁸³⁻⁸⁴

En los animales (perros) con una dieta alta en grasas la pancreatitis experimental se presenta en una forma más severa que en aquellos con una dieta balanceada o alta en proteínas y en carbohidratos.⁹¹ Como el páncreas del perro y del hombre se adaptan a los cambios de la dieta, es de suponer que una dieta alta en grasas o una hiperlipemia asociada, pudieran aumentar el contenido graso del páncreas y la concentración de las enzimas lipolíticas. Podría ser entonces que esta fuera la explicación para la virulencia de esta pancreatitis.

Las enzimas que actualmente tienen un fundamento sólido en la etiopatogenia de la pancreatitis son la Elastasa y la Fosfolipasa-A. A la primera se le atribuye ser la responsable de la forma hemorrágica y a la segunda de la forma necrótica⁸⁵. Las únicas enzimas pancreáticas que parecen no estar involucradas como agentes causales son la Cargoxypeptidasa y la Amilasa⁸³.

Observaciones recientes han demostrado claramente que existen otros factores de tipo linfático y vascular de gran importancia en la evolución de una pancreatitis en su forma edematosa a la hemorrágica.

Los vasos linfáticos que drenan el páncreas se obstruyen con glóbulos rojos,⁹² lo cual trae como consecuencia una mayor inflamación intersticial⁹³ y una reducción en la perfusión arterial especialmente en áreas de mayor inflamación.⁹⁴⁻⁹⁵ Como resultado, aumenta la isquemia tisular hasta tal punto, que las sustancias que inhiben la Tripsina no pueden entrar al tejido pancreático con la consiguiente destrucción progresiva de la glándula.⁸²

El papel etiológico de las kalikreinas y de otras sustancias pancreáticas en la patogenia de la hipotensión asociada a la pancreatitis está bien documentada en la literatura. La kalikreina por acción de la tripsina libera las kininas las cuales una vez en el plasma aumentan la permeabilidad capilar, con pérdida (exudación) de los componentes del plasma, hipovolemia y shock.⁹⁶⁻⁹⁷ Se ha informado que el exudado pancreático libera histamina de los mastocitos⁹⁷ (la kalikreina y la fosfolipasa-A no tienen esta característica) contribuyendo ella también a la hipotensión sistémica.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síntoma más predominante es un dolor abdominal muy severo cuya localización puede depender de la extensión y del área comprometida del páncreas. Esto fue bien demostrado por el doctor Zollinger y colaboradores⁹⁸⁻⁹⁹ en pacientes a los cuales les practicaron colecistectomía por cálculos. Durante la operación insertaron finos electrodos debajo de la cápsula, de la cabeza, el cuerpo y la cola por separado. Los electrodos fueron sujetos con finos alambres que se comunicaban con el exterior del abdomen, a través de los drenes de caucho usados comunmente en esta clase de operaciones. Después que los pacientes se habían recuperado en el post-operatorio, se aplicaron a los alambres pequeños estímulos eléctricos a las diferentes partes del páncreas.

La intensidad del estímulo eléctrico era tan suave que se utilizaba la misma intensidad de corriente que podía tolerar el paciente en la punta de la lengua.

La estimulación en la cabeza del páncreas producía un dolor intenso sentido por el paciente en el hipocondrio derecho. Cuando se estimulaba el cuerpo, el dolor era

localizado en el epigastrio, línea media, entre el ombligo y la apófisis xifoide. Finalmente los estímulos aplicados en la cola producían un dolor referido al flanco y fosa ilíaca izquierda.

La aplicación simultánea de la corriente eléctrica en toda la glándula producía un dolor intenso que se irradiaba hacia atrás en cinturón.

El dolor de la pancreatitis alcanza su máxima intensidad entre una y dos horas después de su iniciación y se vuelve permanente y de características penetrantes a la espalda. Esto ocurre por acción del exudado pancreático sobre las raíces nerviosas del espacio retroperitoneal. En la mayoría de las veces, los pacientes se encuentran agudamente enfermos quejándose y moviéndose a cada instante o permaneciendo inmóvil para controlar el dolor. Además presentan náuseas y vómito frecuente y al examen físico se muestran pálidos, fríos y sudorosos. El pulso está aumentando y la temperatura puede variar entre 38 y 39°C. Un signo alarmante es la presencia de shock con presiones sistólicas menores de 80. La hipotensión puede estar presente aún en ausencia de otros signos característicos de la enfermedad, excepto el dolor, lo cual plantea la necesidad de descartar un infarto del miocardio.

La deshidratación es otro signo importante de la enfermedad (signo del pliegue positivo en la piel de la frente y del abdomen) como consecuencia de la pérdida de volumen circulante. El examen de las conjuntivas puede revelar un tinte icterico, esa ictericia puede presentarse por obstrucción del conducto pancreático por lesiones dentro del mismo ductus o por el gran edema de la cabeza del páncreas.

La exploración simiológica o radiológica de los pulmones puede revelar la presencia de un derrame pleural izquierdo o bilateral. También pueden existir efusiones de la pleura o áreas de neumonitis basales. La presencia de este fluido en el torax procede del exudado del páncreas durante la inflamación aguda. Este líquido viaja a través del diafragma por los vasos linfáticos y se acumula o disemina por las bases pulmonares y el pericardio.

Por acción lipolitica de las enzimas, las grasas sufren un proceso de necrosis; los ácidos libres se combinan con el calcio sérico para producir jabones. La necrosis grasa ocurre no solamente en el páncreas sino también en el tejido subcutáneo, la pleura, el pericardio, el mediastino, el peritoneo, huesos y articulaciones.

El examen del abdomen revela que éste se encuentra defendido y distendido. Los músculos abdominales están contraídos y espásticos, especialmente los rectos anteriores de la región epigástrica. Debido a la irritación peritoneal por el exudado pancreático (peritonitis química) existe el signo de Blomberg positivo al examen físico del hemiab-

domen superior. Por lo general todos estos signos presentes obligan a descartar también una perforación de víscera hueca.

En un buen número de pacientes se encuentra líquido ascítico que se origina por la extravasación del plasma y la reacción peritoneal. En un 10-20% de los casos es posible palpar una masa en el epigastrio.

La presencia de una coloración azulosa en los flancos abdominales se ha constituido en el signo de Turner y cuando aparece en el ombligo se ha llamado signo de Cullen. Finalmente el peristaltismo puede estar disminuido o ausente (ileo paralítico).

OTRAS CARACTERISTICAS PATOLOGICAS

Se encuentra abundante evidencia clínica sobre los daños que puede producir el exudado pancreático sobre las estructuras vecinas.

El bazo por ejemplo puede sufrir infartos, hematomas o rupturas.¹⁰⁰⁻¹⁰² Hay informes también de infartos renales (riñón izquierdo)¹⁰³ y de trombosis mesentéricas como resultado de la necrosis grasa.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ Estas lesiones pueden ser tan severas que el cuadro clínico es similar al de un abdomen agudo por oclusión intestinal. Existen además informes de hemorragia a través del tracto gastrointestinal por várices esofágicas (trombosis de la vena esplénica)¹⁰⁶ ruptura del exudado a través del colon transversal¹⁰¹ o por una erosión de un pseudoquiste dentro del coledoco (hemobilia)¹⁰⁷.

Las complicaciones pulmonares de la pancreatitis incluyen la hemorragia bilateral en las bases pulmonares además del derrame y las neumonitis ya mencionadas.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Se describe un caso de disnea marcada producida por un pseudoquiste localizado en el mediastino.¹⁰⁹

QUISTES PANCREATICOS

La mayoría de los quistes pancreáticos en los niños son de origen traumático.¹¹¹⁻¹¹⁷ En cambio en los adultos, los quistes se forman generalmente después de un episodio de pancreatitis.^{107,109,111,116} Las manifestaciones clínicas de los quistes pancreáticos son diversos y variados. Puede haber hemorragia dentro del quiste¹¹¹, o abrirse a las estructuras vecinas como el bazo, el coledoco, los vasos sanguíneos, el duodeno, el estómago y el riñón. Pueden formarse abscesos pancreáticos después de un ataque de pancreatitis aguda. La mayoría de ellos contienen principalmente bacilos Gram negativos.¹¹⁸⁻¹¹⁹

REPERCUSIONES METABOLICAS DE LA PANCREATITIS AGUDA

Metabolismo del Calcio.

La hipocalcemia presente en pacientes con pancreatitis aguda se ha explicado por la combinación de los ácidos grasos con el calcio sérico, cuando las grasas son hidrolizadas por las enzimas lipolíticas del páncreas (Lipasa y fosfolipasa-A). Estudios recientes sugieren que existen por lo menos otros mecanismos adicionales para explicar la hipocalcemia. Primero, que la hipersecreción de Glucagón que se presenta durante la pancreatitis aguda puede estimular la secreción de Tirocalcitonina, la cual a su vez puede causar hipocalcemia por aumento de la adaptación de calcio por los huesos.¹²⁰ Mientras esta serie de eventos tiene lugar con la infusión intravenosa de Glucagón en el animal experimental, no ocurre lo mismo, cuando la misma infusión se hace en el hombre ya que la Tirocalcitonina no se eleva en el suero de la mayoría de los individuos estudiados.¹²¹

Otro mecanismo que se ha propuesto para la hipocalcemia es la existencia de una hipomagnesemia la cual se hace refractaria a los huesos a la acción fisiológica de la paratohormona.¹²²⁻¹²³ La frecuencia de la hipomagnesemia en pacientes con pancreatitis no se conoce porque los niveles séricos de Magnesio no se determinan siempre en los pacientes. Se cree que la deficiencia de magnesio se debe a que se deposita en la glándula cuando ocurre la necrosis grasa. También puede resultar por acción metabólica del alcohol en pacientes alcoholizados.

METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

La asociación de pancreatitis e hiperlipemia ha sido recientemente revisada por Frederickson y sus colaboradores. En algunos casos el trastorno en los lípidos tiene un origen familiar y en otros la hiperlipemia es secundaria a una pancreatitis. Los tipos de hiperlipemia y los defectos por los cuales se presentan asociados a la inflamación del páncreas ya han sido discutidos anteriormente.

DIAGNOSTICO

LABORATORIO - AMILASAS - MACROAMILASEMIA 124-127

En pancreatitis aguda el recuento de glóbulos blancos está usualmente elevado entre 10.000 a 20.000. La hemoglobina puede descender si se establece una hemorragia. La orina puede mostrar glicosuria y un poco de proteinuria. El nitrógeno Ureico y la creatinina pueden elevarse como resultado de una uremia prerenal. Entre

un 10-15% de los casos existe una hiperglicemia transitoria y en situaciones extremas puede establecerse una acidosis diabética.

Dentro de las primeras 12 a 48 horas de la iniciación de los síntomas se elevan los niveles séricos de Amilasa.¹⁶⁸⁻¹⁷⁸ Esta puede retornar a lo normal gradualmente tres o cinco días después. Debido a que la elevación de la amilasa puede ser transitoria, se sugiere que se hagan determinaciones cada 4 horas durante los dos primeros días. Los niveles altos de amilasas no reflejan la severidad de la enfermedad por cuanto pueden ser debidos a un edema del páncreas en tanto que niveles más bajos se han encontrado en necrosis pancreática.

Existen otras condiciones clínicas en las cuales se encuentran elevadas las Amilasas, sobre todo en problemas digestivos, como úlcera péptica perforada, colecistitis aguda, trombosis mesentérica, obstrucción intestinal, peritonitis y después de una colangiografía endovenosa. También elevadas en el embarazo ectópico roto, en la insuficiencia renal crónica (uremia), parotiditis y en la administración de opiáceos, morfina y codeína.

Los valores normales de la amilasemia varían entre 60-200 U. Somogy, pero este valor puede ser diferente según el laboratorio y las técnicas empleadas para su determinación.

Como las amilasas (Alfa y Beta) se eliminan por el riñón exclusivamente, se ha utilizado su determinación en la orina como una prueba complementaria con los niveles séricos, en el diagnóstico de pancreatitis. En la orina, la concentración normal varía entre 36-260 U. según las series estudiadas de pacientes con elevación de amilasas en condiciones diferentes a la pancreatitis aguda, los niveles no son mayores de 500 U., aunque sí se pueden presentar raras excepciones con aumentos hasta de 1.000 U. Por consiguiente, cuando se presenten niveles superiores a las 500 U. es de esperarse que el paciente tiene una pancreatitis aguda. Sin embargo, los valores pueden estar dentro de límites normales, en algunos pacientes, porque la determinación se ordena precozmente o muy tarde o la glándula ha sido destruida con anterioridad por ataques repetidos de pancreatitis. También puede suceder por una necrosis masiva fulminante.

Las amilasas tienen un peso molecular de 45.000 que no ofrece ninguna dificultad a su filtración por el riñón. Si los niveles séricos permanecen elevados por un período prolongado en presencia de una función renal normal, debe sospecharse la existencia de un pseudoquistes fístular o absceso pancreático. Una hiperamilasemia con hipercalcemia sugiere el diagnóstico de un hiperparatiroidismo.

Si persisten las amilasas elevadas en forma indefinida en ausencia de insuficiencia renal y de síntomas abdominales (dolor) debe sospecharse un Síndrome de Hiperamilasemia conocido también con el nombre de Macroamilasemia ^{166,167,169}

Este es un proceso benigno causado por la presencia de una amilasa "anormal" en sangre con un peso molecular de 200.000.

La molécula por ser tan grande no es filtrada en el riñón y se acumula en la sangre en tanto que la otra amilasa con peso molecular de 45.000 aparece en cantidades anormales en la orina.

Los niveles de amilasas en la orina pueden permanecer elevados por varios días aún después que el episodio agudo ha pasado y los niveles séricos han regresado a lo normal. La razón de esta elevación no se conoce. Lo contrario puede suceder en algunos pacientes en los cuales en ningún momento se elevan las amilasas en la sangre pero sí están claramente aumentadas en la orina. La causa para esto parece estar relacionada con una filtración glomerular muy rápida en la amilasa sérica. Por las observaciones anteriores, muchos autores recomiendan la determinación simultánea de las amilasas en la sangre y en la orina. En la orina se debe determinar la concentración de la enzima en varias muestras de 1 hora de eliminación urinaria o en la orina total de 24 horas, durante los dos primeros días de la enfermedad.

LIPASA SERICA

Es una prueba de laboratorio menos sensitiva que las amilasas. Cuando está aumentada en la sangre, su concentración permanece elevada por un período más largo que las amilasas y es muy útil en el diagnóstico diferencial con parotiditis. Su uso en la práctica clínica está limitada por la naturaleza compleja y demorada de la técnica de laboratorio ¹⁷⁰

OTROS EXAMENES DE LABORATORIO

En la necrosis pancreática las enzimas proteolíticas pasan a la sangre donde destruyen los glóbulos rojos quedando libres sus componentes el heme y la globina. El heme se convierte en hematina la cual se libera y se une a la albúmina del plasma formando la Methemalbumina ¹²⁸ La presencia de esta sustancia en la sangre puede indicar la presencia de una pancreatitis aguda o

de emergencias abdominales tales como un embarazo ectópico roto o un infarto mesentérico. Ni los niveles de amilasas ni la presencia de methemalbumina sirven para diferenciar entre el edema del páncreas y la necrosis masiva en el animal experimental ¹²⁹ ni en el hombre. ¹³⁰

La paracentesis abdominal para la obtención de líquido ascítico puede suministrar muchos datos para diagnosticar la pancreatitis. En favor de ella sería la presencia de un líquido hemorrágico (caldo de carne) espeso con fibras, resto de tejido y con un alto contenido de amilasa que puede persistir aún mucho tiempo después de que las amilasas en el suero se normalizan. ^{127,131} Igual fenómeno ocurre con el examen del líquido pleural (derrame) obtenido por toracocentesis.

ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Placa Simple de Abdomen ¹³². Esta radiografía del abdomen puede revelar la presencia de calcificaciones en el páncreas, lo cual podría indicar que la víscera ha sufrido ataques previos de pancreatitis. El estudio radiológico puede revelar la presencia de ascitis al demostrar una obliteración de los contornos de los músculos psoas y dar a la película el aspecto de un vidrio esmerilado.

En la misma placa radiográfica puede observarse una elevación del hemidiafragma izquierdo, y un segmento intestinal aislado, general un asa yeyunal, dilatado y lleno de aire, que se ha denominado "el asa centinela".

En algunos pacientes pueden haber varias asas centinelas indicando múltiples áreas de íleo adinámico y a veces el arco duodenal también se encuentra dilatado y distendido con aire; el borde interno del duodeno puede estar irregular agrandado y rechazado por el edema de la cabeza pancreática (compresión extrínseca). Si la zona correspondiente al páncreas en el arco duodenal muestra burbujas de aire debe sospecharse un absceso pancreático. En algunos casos puede observarse además un espasmo intenso a expensas del colon transversal que se extiende desde el ángulo hepático hasta el ángulo esplénico por debajo del ángulo hepático tanto el ciego como el colon ascendente se encuentran marcadamente dilatados sugiriendo una obstrucción mecánica del transversal posiblemente por efecto irritante del exudado pancreático.

El hipocondrio derecho y el area pancreática (a la altura de las últimas vértebras dorsales) deben examinarse cuidadosamente para detectar la presencia de cálculos y calcificaciones.

También debe buscarse aire en el tracto biliar o en la vena Porta, porque su existencia sugiere enfermedad de las vías biliares. Los hallazgos radiológicos en el torax ya se discutieron con detalle anteriormente. Finalmente una serie radiológica del tracto digestivo superior (con Sulfato de Bario) puede revelar las alteraciones en el arco duodenal ya discutidas arriba y mostrar rechazo o signos de compresión externa en la región central del estómago sobre la curvatura mayor. Esta área como la primera porción descendente del duodeno se encuentran rechazados hacia afuera y arriba. En la proyección posterior-anterior, el rechazo del cuerpo gástrico a la izquierda y en la posición lateral el rechazo del mismo hacia adelante sugiere la presencia de un pseudoquiste.

Finalmente se han empleado otros procedimientos diagnósticos tales como la arteriografía selectiva del tronco arterial celiaco (angiograma)¹³³

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La pancreatitis aguda se confunde fácilmente con otros proceso agudos intra abdominales, algunos de los cuales requieren tratamiento médico y otros un enfoque quirúrgico. Por lo tanto, es indispensable que se establezca un diagnóstico correcto lo más pronto posible, por cuanto un error puede conducir a una laparatomía innecesaria o inversamente demorar o rechazar una intervención quirúrgica que puede salvar la vida del paciente.¹³⁴

Una **ulcera peptica perforada** puede producir un cuadro clínico muy similar al de la pancreatitis, con el agravante de que puede presentarse sin historia clínica previa de enfermedad ulcerosa. En la perforación los pacientes se mantienen en una posición supina con las rodillas ligeramente dobladas, cualquier movimiento que se realice es muy doloroso para el paciente por la rigidez muscular generalizada, causando un "abdomen en tabla". En cambio en la pancreatitis la rigidez se circunscribe en el hemiabdomen superior. La perforación de la víscera hueca conduce al borramiento de la matidez hepática por la presencia de aire en la región subdiafragmática derecha. La existencia de aire en la cavidad abdominal se demuestra claramente con una radiografía de torax y no con una placa simple del abdomen.

En la **colecistitis aguda** el dolor se localiza usualmente en el hipocondrio derecho y se irradia a la espalda y a la región subescapular derecha. Este dolor se asocia con náuseas, vómitos y la presencia de rigidez y defensa muscular con signo de Murphy positivo confirman el diagnóstico. A veces es posible palpar una vesícula grande durante la inspiración profunda y la presencia de fiebres con escalofríos sugiere la complicación de colangitis.

En la **oclusión vascular mesentérica** el dolor puede ser dramáticamente intenso y manifestarse con más fuerza

que en la pancreatitis. Este dolor se extiende en forma difusa por todo el abdomen, el cual puede permanecer blando por muchas horas a pesar de la intensidad del dolor, una característica que no ocurre en la pancreatitis. El recuento de glóbulos blancos puede ser normal o algo elevado en la trombosis mesentérica, en tanto que en la pancreatitis existe leucocitosis. El líquido ascítico del infarto mesentérico es hemorrágico y contiene bacterias. Una placa simple de abdomen puede mostrar signos de peritonitis (engrosamiento y edema de la serosa) con niveles hidro aéreos.

Las emergencias pélvicas como el **embarazo ectópico roto y la ruptura de un quiste de ovario** deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial con pancreatitis. Debe hacerse una historia clínica ginecológica y obstétrica cuidadosa complementada con un examen pélvico y rectal para descartar estas enfermedades.

Ocasionalmente **litiasis en el riñón izquierdo** puede simular una pancreatitis aguda por la localización del dolor en el hipocondrio y flanco izquierdo con irradiación a la fosa iliaca de este lado, según fue demostrado por Zollinger. La presencia de hematuria y de un cálculo en la placa simple del abdomen orientan el diagnóstico en favor de litiasis renal.

El dolor producido por un **aneurisma abdominal** puede enmascarar una pancreatitis; pero la característica pulsátil de la masa en la línea media, la disminución o ausencia de pulsos femorales y la demostración radiológica en la placa simple de abdomen en posición lateral (erosión de la cara anterior de las vértebras y calcificación de las paredes del aneurisma) permite confirmar o descartar este diagnóstico.

Un buen número de trastornos clínicos pueden confundirse con la pancreatitis aguda. Debe existir conciencia de que el dolor abdominal puede estar presente en el **envenenamiento por plomo, en porfiria intermitente aguda** en las crisis de células falciformes, en la migraña abdominal, en la crisis tabética, en la púrpura de Henoch y en el infarto del miocardio. Con respecto a este último problema es indispensable que ante todo proceso abdominal obscuro se debe tomar un electrocardiograma.

TRATAMIENTO MEDICO

TERAPIA CON LIQUIDOS - ELECTROLITOS - PLASMA SANGRE^{119,135,136,139-142}.

Se ha estimado que entre un 20-30% del volumen sanguíneo normal se pierde en el "tercer espacio" como consecuencia de la excesiva exudación pancreática y la permeabilidad aumentada de los capilares. Este porcentaje se eleva si la situación se complica con hemorragia pancreática.

Ante la presencia de una hipovolemia es necesario mantener un suministro adecuado de flúidos y electrolitos a una frecuencia que pueda ser tolerada por el corazón. Aunque los parámetros usuales de pulso, tensión arterial y eliminación urinaria pueden ser indicativos del funcionamiento cardíaco, es más conveniente usar un método más sensitivo y preciso para vigilar el corazón. Esta técnica es la monitora de la presión venosa central mediante la introducción de un cateter hasta la aurícula derecha a través de la vena braquial derecha o la yugular externa. Una presión venosa central baja indica que el comportamiento intravascular requiere más flúido; en cambio, cuando está alta, significa que el corazón atraviesa por un estado temporal de incapacidad para manejar el volumen circulante en ese momento, ya sea bajo normal o aumentado.

En estas circunstancias es indispensable aumentar la fuerza de contracción del miocardio con un digitalico de acción rápida (como Digoxina) o utilizando un estimulador de los beta receptores del corazón (isoproterenol).

La administración de los flúidos debe incluir albúmina, plasma o grandes cantidades de solución salina, lactato, Ringer o Dextran^{137,138,181}. Si se presenta hemorragia debe administrarse sangre total o glóbulos empacados. Para un control adecuado de funcionamiento renal se debe cateterizar la vejiga y asegurarse que el paciente tenga una eliminación urinaria de 30-50 cc. por hora. La administración de Dextran de bajo peso molecular ha mejorado el porcentaje de sobrevivencia en la pancreatitis experimental en animales¹³⁷⁻¹⁴⁰.

La efectividad de este agente se atribuye a su habilidad para disminuir la viscosidad de la sangre, y de aumentar el flujo sanguíneo periférico. Además tiene un efecto anti-trombótico. Aunque existe evidencia clínica del efecto beneficioso del Dextran¹⁴⁰ es necesario llevar a cabo otros estudios bien controlados para confirmar lo anterior.

CALCIO

La deficiencia de calcio debe sostenerse en presencia de un espasmo carpopedal y de la positividad de los signos de Trousseau y Chvostek. Un electrocardiograma y la determinación de los niveles séricos de calcio (hipocalcemia) permitirán detectar la deficiencia.

La hipocalcemia se trata con inyecciones endovenosas lentas de Gluconato de Calcio, ampollas de 10cc. al 10%. La cantidad requerida dependerá de la respuesta clínica del paciente y de los niveles séricos de calcio.

SUCCION NASOGASTRICA

En el tratamiento de la pancreatitis aguda es fundamental que se mantenga al páncreas en completo reposo libre de estímulos fisiológicos. Por lo tanto, no se le debe permitir al paciente la ingestión de alimentos. Uno de los estímulos más poderosos de la secreción pancreática es la presencia de HCl en el duodeno, donde se libera Secretina, que a su vez va a estimular la secreción de jugo pancreático.

Por consiguiente es necesario remover la acidez gástrica (HCl) a través de una sonda de Levin. Algunos autores recomiendan pasar antiácidos cada 2-4 horas (30cc) para neutralizar completamente el HCl.

La succión nasogástrica permite también controlar la distensión gástrica y la intestinal (introduciendo la sonda al duodeno) que se puede presentar en el ileo paralítico.^{135,142}

La succión gástrica debe mantenerse durante los 2-3 primeros días de la enfermedad y suspenderse cuando los signos vitales sean estables y normales y cuando haya desaparecido el dolor y la distensión abdominal.

ANTICOLINERGICOS

Los anticolinérgicos se usan con el fin de disminuir la secreción basal de HCl por parte del estómago y también para disminuir la secreción del páncreas por depresión nerviosa del neumogástrico¹⁴³. Sin embargo existe controversia sobre la utilidad de ellos ya que algunos autores ponen en duda los efectos farmacológicos enunciados arriba y más bien su empleo tiende a desaparecer por los efectos colaterales tales como empeoramiento del ileo paralítico, retención urinaria y arritmias¹⁴⁴.

Aprotinin (Trasylol)

En el tratamiento de la pancreatitis aguda se han utilizado inhibidores de las enzimas proteolíticas circunlando por la sangre, la cavidad peritoneal y el páncreas mismo. El más usado ha sido un polipeptido llamado Trasylol. Este inhibidor cuando se usa en infusiones endovenosas¹³⁸ o intra arteriales⁸⁴ disminuye la mortalidad en perros con pancreatitis experimental. Sin embargo su administración endovenosa en el hombre no ha resultado útil para prevenir la pancreatitis post-operatoria.^{146,147} Inclusive se ha puesto en duda su efectividad cuando se inyecta directamente en la arteria celíaca o en la mesentérica (cateterización arterial selectiva).¹⁴⁸

Las razones por las cuales Trasylol puede ser inefectivo en el hombre radica en tres motivos. Primero, que no inhibe las enzimas Elastasa y Fosfolipasa-A, las cuales son más importantes como agentes etiológicos que la Tripsina y la Kollikreinas en la pancreatitis clínica. Segundo, que si ocurre una demora de aproximadamente 20 horas después de la iniciación del episodio agudo en el hombre¹⁴⁶ y un retardo de unas 8 horas en el animal experimental,¹³⁸ el Trasylol ya no previene ni mejora la pancreatitis.

Otros autores sin embargo sostienen que el Trasylol tiene su lugar como agente terapéutico en la pancreatitis cuando se usa tempranamente^{142, 182}.

Los investigadores europeos han usado Trasylol por algún tiempo con buenos resultados. Grozinger¹⁴⁹ recomendó inicialmente dosis de 200.000 a 300.000 U. por vía endovenosa a través de los líquidos parenterales en dosis divididas para las 24 horas. Nugent⁸⁴⁻¹³⁵ en cambio recomienda que la dosis terapéutica efectiva varía entre 500.000 a 1'000.000 de U.

El trasylol debe continuarse administrando progresivamente en dosis cada vez menores, hasta que las manifestaciones de la enfermedad hayan desaparecido (1.000.000U. diarias). Finalmente Nugent⁸⁴ recomienda que la principal aplicación sería la administración de la droga en las primeras dos horas de la enfermedad, en altas dosis (1.000.000 por día) y directamente inyectada mediante la implantación de un cateter en el tronco celíaco.

Se han descubierto otros inhibidores de las enzimas proteolíticas, entre ellos un nuevo polipéptido que inhibe la Elastasa,¹⁵¹ que ha resultado útil en la pancreatitis clínica. Otro procedimiento que se ha usado para disminuir los niveles de las enzimas pancreáticas ha sido la diálisis peritoneal con Trasylol dando buenos resultados en animales.¹¹⁷ Sin embargo faltan estudios clínicos para confirmar este hallazgo.

CONTROL DEL DOLOR

El dolor puede aliviarse con la administración de Meperidina, (demerol) en dosis de 100 mgs vía intramuscular cada 4-6 horas. No se recomienda Morfina por su gran tendencia a causar espasmo en el esfínter de ODDI.

En casos de dolor muy severo se recomienda administrar además del Demerol, otra droga la promethazina (Fenergan) a la dosis de 12, 5-25mgs. I.M. para potenciar el efecto analgésico del Meperidine. La combinación de estas drogas puede producir hipotensión por lo cual su empleo debe vigilarse cuidadosamente.

Si el dolor se hace intratable a pesar de las recomendaciones anteriores se aconseja apelar al bloqueo paravertebral espinal o el epidural. Si el Demerol no está dis-

ponible al médico se puede usar Morfina, 10 mgs, intramuscular combinada con Sulfato de Atropina, a la dosis de 1 mg. también intramuscular. La frecuencia dependerá de la severidad del dolor. Esta combinación de drogas ha resultado ser útil por cuanto el efecto espasmódico de la Morfina es inhibido por la Atropina, la cual a su vez disminuye la producción de HCl y de jugo pancreático.

CONTROL DE LA INFECCION

Cuando la pancreatitis es secundaria a una enfermedad del tracto biliar, la bilis casi siempre está infectada para lo cual se hace necesario administrar antibióticos. Los más recomendados son aquellos que son secretados y concentrados por el hígado en la bilis en su forma activa.

La tetraciclina y la ampicilina reúnen estas condiciones a la vez que tienen un espectro amplio de acción, contra organismos Gram-negativos.

La dosis de Tetraciclina no debe pasar de 1 gramo si se usa la vía endovenosa a través de los líquidos parenterales, por cuanto dosis mayores pueden producir hígado graso incluyendo otros órganos como el mismo páncreas y el riñón. La Ampicilina es muy efectiva en dosis diarias de 4-6 grs por vía parenteral. Se recomienda diluir 1 gramo en unos 30 cc de dextrosa al 5% en agua y pasarlo cada 4-6 horas lentamente por la venoclisis. Cuando se sospecha que exista una septicemia por estafilococos, la droga de elección es la Nafcillina, una penicilina semisintética que se concentra en su forma activa en la bilis. Otras penicilinas la Methicillina son menos efectivas porque son en gran parte excretadas por el riñón.

Si la pancreatitis no está asociada a enfermedad biliar, los antibióticos pueden reducir la infección secundaria en el páncreas resultante de la digestión enzimática de la sangre y otros tejidos.

Otras bacterias que pueden estar presentes en el jugo pancreático son los estreptococos y el *Escherichia Coli* considerado como el más frecuente habitante en las vías biliares. El uso de una cefalotina (Keflin) también puede estar indicado en el control de muchos gérmenes Gram positivos y de algunos de Gram-negativos especialmente *Escherichia Coli* y *Proteus Mirabilis*. Sin embargo para éstos últimos, incluyendo la *Klebsiella*, se recomienda la Canamicina, la Gentamicina y la Colimicina (colisticina) en las dosis de 1 gm. 160-240 mgs y 2 millones por día respectivamente.

Como todos estos antibióticos son nefrotóxicos se sugiere que se vigile estrechamente la función renal. Una elevación del nitrógeno ureico indica que el antibiótico debe suspenderse inmediatamente.

TRATAMIENTO METABOLICO (DIABETES)

La aparición de diabetes durante la pancreatitis debe manejarse con cautela debido a que ésta complicación es benigna y pasajera. La hiperglicemia inicial puede ser causada por niveles altos de Glucagon y manifestarse con glucosa en la orina. Cuando la glicosuria es de 2 ++ no se trata, pero ya 3 + deben tratarse con 5 U. de Insulina cristalina vía subcutánea y cuando hay 4 + se administran 10 Unidades. Esta dosis debe repetirse cada 8 horas y dosis más altas de insulina dependerán de los niveles de Glicemia y de cetonemia.

CUIDADO RESPIRATORIO

Si se han presentado complicaciones pulmonares serias durante la pancreatitis tales como Neumonitis basal, derrames considerables y marcada elevación del hemidiafragma izquierdo, se requiere administración de oxígeno a través de una máscara o un cateter nasal.

El derrame pleural debe renarse mediante tocarcointesis para permitir una expansión normal de los pulmones y la ascitis pancreática se maneja según lo describe muy bien Cameron en su informe reciente¹⁶²⁻¹⁶⁴⁻¹⁶⁵

ESTEROIDES

En general su uso no se recomienda debido a que las infecciones pueden precipitarse o agravarse. Además no hay razones terapéuticas en el caso de pancreatitis por cuanto no bloquean los procesos catalíticos de las enzimas pancreáticas, y más bien pueden desencadenar una pancreatitis^{71,161}

EL PAPEL DE LA CIRUGIA EN LA PANCREATITIS AGUDA

Las indicaciones específicas para la intervención quirúrgica en pancreatitis aguda ha sido materia de discusión en diferentes revisiones al respecto^{119,152,180}

El drenaje quirúrgico se justifica si se acepta que la sepsis del tracto biliar debe ser tratado prontamente aún si se sospecha que existe una pancreatitis asociada, tal como fue demostrado por observaciones recientes en las cuales encontraron que la intervención quirúrgica no aumenta la mortalidad en los pacientes operados^{141;152-159-179.}

Estudios recientes han indicado que la exploración quirúrgica se impone cuando la pancreatitis puede enmascarar otra condición que sí es realmente quirúrgica, como sucede con la obstrucción de una asa duodenal aferente^{153, 154,155.}

La cirugía también puede solucionar complicaciones como un absceso¹⁶³ o un pseudoquiste,¹¹⁵⁻¹¹⁶ lo mismo que cálculos en el colédoco o en el conducto pancreático.¹⁵⁶ Con fines profilácticos para futuros ataques recurrentes de pancreatitis se han informado resultados favorables con esfinteroplastias,¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ previo un ductograma del conducto de Wirsung.

PRONOSTICO

La mortalidad de la pancreatitis hemorrágica es un 50% y para la forma edematosa es de un 5%. Un 7-13% de pacientes con pancreatitis asociada a enfermedades de tracto biliar fallecen, mientras que un 8-11% con pancreatitis alcohólica tienen también un desenlace fatal^{25,119}

Sería importante reconocer en un futuro próximo si las medidas agresivas terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas mejorarán las cifras anteriores y si aparecen nuevos informes sobre los agentes inhibidores de las enzimas proteolíticas.¹⁶⁰

REFERENCIAS

1. Nardi, G.L., Current concepts in therapy: Pancreatitis. New Engl Med 268: 1065-1067, 1963.
2. Block, G.H.; Operations for pancreatitis. Surg. Clin Amer. 43: 201-212, 1963.
3. Bartlett, M.K. and Nardi, G.L.; Treatment of recurrent pancreatitis by transduodenal sphincterotomy and exploration of the pancreatic duct. New Eng Med 262, 643-648, 1960.
4. Jessen, C. Gall stones restricted to the biliary ducts. Acta Chir Scand. (Suppl.) 283: 242-246, 1961.
5. Jones, S.A.; and Smith, L.L.; Transduodenal sphincteroplasty for recurrent pancreatitis. Ann Surg 136: 937-947, 1952.
6. Shader, A.E.; and Paxton, J.R.; Fatal pancreatitis. Amer Sur. 111: 369-373, 1966.
7. Mc Cutcheon, A.D.; Aetiological factors in pancreatitis. Lancet. 1: 710-712, 1962.
8. Mc Cutcheon, A.D.; and Race, D.; Experimental pancreatitis, A possible etiology and post-operative pancreatitis. Ann Surg 155: 523-531, 1962.
9. Cattel, R.B. Colcock, B.P. and Pollack, J.L. Stenosis of the sphincter of Oddi. New Engl Med 256: 428-435, 1957.
10. Thal, A. and Egner, W.A. clinical and morphologic study of forty-two cases of fatal pancreatitis. Surg Gynec Obstet 105: 191-202, 1957.
11. Howard, J.M. and Jordan, G.L.; Surgical Diseases of the Pancreas Lippincot Philadelphia, 1960.
12. Mc Cutcheon, A.D. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. Gut, 5: 260-265, 1964.
13. Warren, K.B. and Veidenheimer, M., Pathological considerations in the choice of operation for chronic relapsing pancreatitis. New Engl Med. 266: 323-329, 1962.
14. Eddahl, R.H. Chronic Alcoholic pancreatitis: a surgical disease? Surgery, 55: 604-606, 1964.
15. Dreiling, D.A. The pathological physiology of pancreatic inflammation Current Status. JAMA Ass. 175: 183-186, 1961.
16. Haverback B.J., Dyce, B. Bundy, H. and Edmondson, H.A., Trypsin trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. Amer J Med. 29: 424-433, 1960.
17. Elliot, D.W.; Williams, R.D. and Zollinger, R.M., Alterations of the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. Ann Surg 146: 669-682, 1957.
18. Elmslie, R. and Magee, D.F., The significance of reflux of trypsin and bile in the pathogenesis of human pancreatitis. Brit Surg. 53: 809, 816, 1966.

19. Paulino-Netto, A. and Dreiling, D.A. A chronic duodenal obstruction: a mechanical-vascular etiology of pancreatitis. Experimental observations. *Amer Dig Dis* 5: 1006-1018, 1960.
20. Byrne, P.S., and Toutoungi, F.M., Regurgitation in experimental pancreatitis. *Ann Surg.* 159, 27-31, 1964.
21. Hinshaw, D.B., Carter, R. Baker, H.W. and Wise, R.A. Pstgastrectomy afferent loop syndrome obstruction simulating acute pancreatitis. *Ann Surg.* 151: 600-604, 1960.
22. Austen, W.C., and Baue, A.E., Catheter duodenostomy for the difficult duodenum; *Ann Surg.* 160: 781-787, 1964.
23. Byrne, J.J., and Joison, J., Bacterial resurgitation in experimental pancreatitis. *Amer Surg.* 107: 317-320, 1964.
24. Cogbill, C.L., Song, K.T., Acute pancreatitis. *Arch Surg. (Chicago)* 100: 673-680, 1970.
25. Diaco, J.F., Miller, L.D., and Copeland, E.M. The role of early diagnostic laparotomy in acute pancreatitis. *Surg Gynec Obstet* 129: 263-269, 1969.
26. Mayday, G.B., Pheils, M.T., Pancreatitis: A clinical review. *Med J Aust.* 1: 1142-1144, 1970.
27. Frey, C.F., The operative treatment of pancreatitis. *Arch of Surg. (Chicago)* 98: 406-417, 1969.
28. Hansson, K., Experimental and clinical studies in aetiological role of bile reflux in acute pancreatitis. *Acta Chir Scand (suppl)* 375: 1-102, 1967.
29. Knok, G.P., Thompson, A.G., Pancreatic ductal mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis. *Amer Surg.* 117: 18-23, 1969.
30. Sum, P.T., Bencosme, S.A. Beck, I.T., Pathogenesis of bile induced pancreatitis in the dog. *Amer J Dig Dis* 15: 637-646, 1970.
31. Rittenbury, M.S., Hanback, L.D., Snake antivenin. Effect on survival in experimentally induced hemorrhagic pancreatitis. *Arch Surg. (Chicago)* 99: 179-184, 1969.
32. Pirola, R.C., Davis, A.E. The sphincter of Oddi and pancreatitis. *Amer J Dig Dis.* 15: 583-588, 1970.
33. Schmidt, H., Creutzfeldt, W., The possible role of Phospholipase A in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand Gastroent.* 4: 39-48, 1969.
34. Gorbach, S.I., Tabaqchali, S., Bacteria, Bile and the small bowel. *Gut.* 10: 963-972, 1969.
35. Gottfried, A., Nilsson, S., Samuelsson, B. et al., Phospholipids in human hepatic bile, gall bladder bile and plasma in cases with acute cholecystitis. *Scand Clin Lab Invest.* 21: 168-176, 1968.
36. Rosenberg, I.H., Influence of intestinal bacteria on bile acid metabolism and fat absorption. *Amer J Clin Nutr* 22: 284-291, 1969.
37. Scott, A.L., Khan, C.A., Origin of Bacteria in bile duct bile. *Lancet.* 2: 790-792, 1967.
38. Flemma, R.J., Flint, L.M., Obsterhout, S. et al. Bacteriologic studies of biliary tract infection. *Ann Surg.* 166: 563-572, 1967.
39. Small, D.M. Gallstones. *New Eng.* 279: 588-593, 1968.
40. Weiner, S., Gramatica, L., Woegle, L.D. et al; Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas. *Amer J Surg.* 119: 55-61, 1970.
41. Kalant, H., Alcohol, pancreatic secretion, and pancreatitis. *Gastroenterology.* 56: 380-384, 1969.
42. Schapiro, H., Brit, L.G., Wruble, L.D. The effect of quinal and mechanical stimulation on canine pancreatic ephincter pressure. *Amer Surg.* 36: 365-367, 1970.
43. Orrego-Matte, H., Navia, E., Perez, A. et al.; Ethanol ingestion and incorporation of phosphorus-32 into phospholipids of pancreas in the rat. *Gastroenterology.* 56: 280-285, 1969.
44. Pirola, R.C., Taylor, K.B., Davis, A.E., Effect of Ethanol, DL-Ethionine, and protein deficiency on rat pancreas. *Amer J Dig Dis.* 15: 21-30, 1970.
45. Darle, N., Ekholm, R., Edlund, Y. Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. *Gastroenterology.* 58: 62-72, 1970.
46. Ory, E.M., Hisey, D.P., Redmond, D.E. Jr. Acute pancreatitis, hypercalcemia, hyperuricemia and hypertension secondary to parathyroid adenoma. *Southern Med J* 63: 194-197, 1970.
47. Bronsky, D., Weisbery, M.G., Gross, M.G., et al. Hyperparathyroidism and acute post-partum pancreatitis, with neonatal tetany in the child. *Amer J Med Sci.* 260: 160-164, 1970.
48. Scharf, Y., Better, O., Gelei, B., et al. Long standing recurrent pancreatitis as manifested in parathyroid carcinoma. *Amer J Gastroent.* 52: 111-115, 1969.
49. Banks, P.A., Janowitz, H.D., Some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease. *Gastroenterology.* 56: 601-617, 1969.
50. Baer, L., Neu, H.C., Intravascular clotting and acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 64: 1062-1065, 1966.
51. Herskovic, T.K.G., Wakim, L.G., Bartholomew, J.C., and Jones J.D. Relationship of calcium in the serum to that in the pancreatic secretion in normal and in hypercalcemic states. *Surgery:* 58: 530-534, 1965.
52. Hansky, J., Calcium content of duodenal juice. *Amer J. Dig Dis.* 12: 725-733, 1967.
53. Warhaw, A.L., Heizer, N.D., Laster, L. Pancreatic insufficiency as the presenting feature of hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 68: 161-167, 1968.
54. Nimmo, J., Finlayson, N.D.C., Smith, A.F., et al. The production of calcium and magnesium during pancreatic function tests in health and disease. *Gut.* 11: 163-166, 1970.
55. Kelly, T.R., Relationship of hyperparathyroidism to pancreatitis. *Arch Surg. (Chicago)* 97: 267-274, 1968.
56. Schmidt, H., Creutzfeldt, W. Calciphylatic pancreatitis and hyperparathyroidism. *Clin Orthop.* 69: 135-145, 1970.
57. George, P.K., Banks, P.A., Pai, K.N. et al. Exocrine pancreatic function in calcific pancreatitis in India. *Gastroenterology* 60: 858-863, 1971.
58. Yamagata, S. Clinical and morphological studies of calcifying pancreatitis specially on the mechanism of production of pancreatic lithiasis. (Abstract) Fourth World Congress of Gastroenterology. Copenhagen, Advances Abstract, 1970.
59. Stobbe, K.C., Remine, N.H., Baggenstoss, A.B., Pancreatic Lithiasis. *Surg Gynec Obstet.* 131: 1090-1099, 1970.
60. Logan, A. Jr., Schlicke, C.P., Manning, G.B. Familial pancreatitis. *Amer J Surg.* 115: 112-117, 1968.
61. Gross, J.B., Jonea, J.D. Hereditary Pancreatitis: present status (Abstr) *Gastroenterology.* 58: 956, 1970.
62. Whitten, D.M., Feingold, M., Eisenklam, E.J. Hereditary pancreatitis. *Amer J Dis Child.* 116: 426-428, 1968.
63. Davidson, P., Constanza, D., Swiecinek, J.A., et al. Hereditary pancreatitis. A kindred without aminoaciduria. *Ann Intern Med* 68: 88-96, 1968.
64. Adham, N.F., Dyce, B., Haverback, B.J., Elevated serum trypsin binding activity in patients with hereditary pancreatitis. *Amer J Dig Dis.* 13: 8-15, 1968.
65. Fredrickson, D.S. Levy, R., and Less, R.S. Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanism and disorders. *New Engl J Med.* 276: 34-281, 1967.
66. Banks, S., Marks, I.N. Hyperlipaemic pancreatitis and the pill. *Postgrad Med J.* 46: 576-588, 1970.
67. Salen, S., Kessler, J.I. Janowitz, H.D. The development of pancreatic secretory insufficiency in a patient with recurrent pancreatitis and type 5 hyperlipoproteinemia. *J Mount Sinai Hosp N.Y.* 37: 103-107, 1970.
68. O'Neill, J.P. Surgical condition complicating pregnancy. *Aust New Zeal Obstet Gynec.* 9: 249-252, 1969.
69. Walker, B.E., Diddle, A.W., Acute pancreatitis in gynecologic and obstetric practice. *Amer J Obstet Gynec.* 105: 206-211, 1969.
70. Montgomery, W.H., Miller, F.C., Pancreatitis and pregnancy. *Obstet Gynec.* 35: 658-664, 1970.
71. Riemenschneider, T.A., Wilson, J.F., Vernier, R.L. Glucocorticoid induced pancreatitis in children. *Pediatrics.* 41: 428-437, 1968.
72. Block, M.B., Genant, H.K., Kirsner, J.B., Pancreatitis as an adverse reaction to salicylasulfapyridine (azulfidine) *New Engl Med.* 282: 380-382, 1970.
73. Bartholomew, C., Acute acorpiion pancreatitis in Trinidad. *Brit Med J* 1: 666-668, 1970.
74. Citron, P.B., Halpern, M., McCarron, M., et al. Necrotizing angitis associated with drug abuse. *New Engl J Med* 283: 1003-1011, 1970.
75. Peterson, L.M., Collins, J.J., Wilson, R.E., Acute pancreatitis occurring after operation. *Surg Gynec Obstet.* 127: 23-28, 1968.
76. White, T.T., Morgan, A., Hopton, D., Postoperative pancreatitis. A Study of seventy cases. *Amer J Surg.* 120: 132-137, 1970.
77. Bardenheier, J.A., Kaminski, D.L., William, V.L., pancreatitis after biliary tract surgery. *Amer Sur.* 116: 773-776, 1968.
78. Dreiling, D.A., Janowitz H.D., Perrier, C.V. Pancreatic inflammatory disease. *New York Hoeber, Harper and Row.* 1964.
79. Elsmie, R., White, T.T., Magee, D.F. The significance of reflux of trypsin and bile with the pathogenesis of human pancreatitis. *Birt Med* 53: 809, 1966.

80. Konok, G.P., Thompson, A.G., Pancreatic ductal mucosa as protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis. *Amer J Surg.* 117: 18, 1969.
81. Mizumoto, R., Kuratzuka, H., Kira, K., and Honjo, I. Pathogenesis of acute pancreatitis and changes of pancreatic ductal mucosa. *Amer J Surg.* 122: 398-401, 1971.
82. Herva, P., Experimental biliary pancreatitis in dogs. *Scand J Gastroent (suppl)* 5: 1-63, 1970.
83. Abderson, M.C., Needleman, S.B., Gramatica, L., et al. Further inquiry into the pathogenesis of acute pancreatitis. *Arch Surg (Chicago)* 99: 185-192, 1969.
84. Nugent, W.F., Bulan, M.B., Zuberi, S. Aretial infusion of antienzymes in the treatment of experimental pancreatitis. *Amer J Dig Dis.* 14(6): 415-419, 1969.
85. Creutzfeldt, W., Schmidt, H. Actiology and pathogenesis of pancreatitis. *Scand Jour Gastroent. (suppl)* 5: 47-62, 1970.
86. Trowbridge, J.O., Moon, H.D., Elastase in human pancreas. I. mucinolytic and fluorescent antibody studies. *Lab Invest.* 21: 288-291, 1969.
87. Geokas, M.G., The destructive capacity of Elastase on pancreatic tissue in vivo and vitro. *Arch Path (Chicago)* 86: 135-141, 1968.
88. Molnar, J.J., Schneider, L.J., et al. Hemorrhagic pancreatitis induced by elastase. *Acta Morpho Acad Sci Hung.* 16: 213-221, 1968.
89. Geokas, M.G., Rinderknecht, H., Swanson, V., et al. The role of Elastase in acute hemorrhagic pancreatitis in man. *Lab Invest.* 19: 235-239, 1968.
90. Haig, T.H.B., Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. *Surg Gynec Obstet.* 131: 914-918, 1970.
91. Hagen, P.O., Ofstad, E., Amundsen, E., Experimental acute pancreatitis in dogs. The nature of the phospholipase activity of pancreatic exudate. *Scand J Gastroent.* 4: 81-88, 1969.
92. Anderson, M.C., Schiller, W.R., Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas. *Amer Sur* 115: 118-127, 1968.
93. Schiller, W.R., Duprez, A., Iams, W.B., et al. Experimental pancreatitis. *Arch Surg. (Chicago)* 98: 698-702, 1969.
94. Anderson, M.C., Schiller, W.R., Gramatica, L., Alterations of portal venous and systemic arterial pressure during experimental acute pancreatitis. *Amer J Surg* 117: 715-720, 1969.
95. Goodhead, B., Acute pancreatitis and pancreatic blood flow. *Surg Gynec Obstet.* 129: 331-333, 1969.
96. Ofstad, E. Formation and destruction of plasma kinins during experimental acute pancreatitis (hemorrhagic) in dogs. *Scand J Gastroent. (suppl)* 5: 1-44, 1970.
97. Ofstad, E., Amundsen, E., Hagen, P.O. Experimental acute pancreatitis in dogs. Histamine release induced by pancreatic exudate. *Scand J Gastroent.* 4: 75-79, 1969.
98. Bliss, W.R., Burch, B., Martin, M.M., et al. Localization of referred pancreatic pain induced by electrical stimulation. *Gastroenterology* 16: 317, 1970.
99. Zollinger, R.M., Pancreatic problems: Acute pancreatitis. *Postgrad Med.* 49 (3): 91-96, 1971.
100. Moreaux, J., Bismuth, H. Les complications spléniques des pancréatites chroniques. *Presse Med.* 77: 1467-1470, 1969.
101. Suhebjani, H., Gillespie, L., Ferris, P.J., et al. Rectal bleeding as the presenting symptoms of acute pancreatitis. *Amer J Gastroent* 54: 388-394, 1970.
102. Catanzaro, F.P., Abiri, M., Allegra S., Spontaneous rupture of the spleen and pleural effusion complicating pancreatitis. *Thode Island Med Jour.* 51: 328-329, 1968.
103. Guerrier, K., Persky, L. Pancreatic disease stimulating renal abnormality. *Amer J Surg.* 120: 49, 1970.
104. Collins, J.J., Peterson, L.M., Wilson, R.E., Small intestinal infarction as a complication of pancreatitis. *Ann Surg.* 167: 433-436, 1968.
105. Griffiths, R.W., Brown, P.W. Jr. Jejunal infarction as a complication of pancreatitis. *Gastroenterology* 58: 709-712, 1970.
106. Looby, W.E., Bennet, J.B., Rehman, A. splenic hypertension in pancreatitis. *Rocky Mountaint Med J* 66: 29-32, 1969.
107. Dalton W.E., Lee, H.M., Williams G.M., et al. Pancreatic pseudocyst causing hemobilia and massive gastrointestinal hemorrhage. *Amer J Surg.* 120: 106-107, 1970.
108. Miridjanian, A., Ambrusos, V.N., Derby, B.M., et al. Massive, bilateral hemorrhage pleural effusion in chronic relapsing pancreatitis. *Arch Surg (Chicago)* 98: 6266, 1969.
109. Gee, W., Foster, E.D., Doohen, D.J. Mediastinal pancreatic pseudocyst. *Ann Surg.* 169: 420-424, 1969.
110. Finley, J.W. Respiratory complications of acute pancreatitis. *Amer Surg.* 35: 591-598, 1969.
111. Eisebaum S., Grant, R.N., Cohen, A. Hemorrhagic pseudocyst with pancreatitis in a ten-year-old boy. *Amer Surg.* 36: 387-388, 1970.
112. Littman, F., Pochaczewsky, R., Richter, R.M. Spontaneous rupture of a pancreatic pseudocyst into the duodenum. *Arch Surg. (Chicago)* 100: 76-78, 1970.
113. Guyer, P.B., Amin, P.H., Radiological demonstration of spontaneous rupture of a pancreatic pseudocyst. *Brit J Radiol.* 43: 342-343, 1970.
114. Bardenheir, J.A., Quintero, O., Barner H.B., False aneurysm in a pancreatic pseudocyst. *Ann Surg.* 172: 53-55, 1970.
115. Weidman, P., Rutishauser W., Siegenthaler, W., et al. Mediastinal pseudocyst of the pancreas. *Amer J. Med* 46: 454-459, 1959.
116. Balfour, J.F. Pancreatic pseudocysts: complications and their relations to the timing of treatment. *Surg Clin N Amer* 50: 395-402, 1970.
117. Attard, J., Pseudocyst of the pancreas in a child. *Brit J Surg.* 56: 235-238, 1969.
118. Kunc, G.A., Abscesses of the pancreas. *Aust New Zeal J Surg.* 38: 125-128, 1968.
119. Gliedman, M.L., Bolloki, K., Rosen, R.G. Acute pancreatitis; Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. *Curr Probl Surg.* p: 3-52, 1970.
120. Avioli, L.V., Birge, S.J., Scott, et al. Role of the thyroid gland during glucagon induced hypocalcemia in the dogs. *Amer J Physiol.* 218: 930-945, 1969.
121. Teohjian, A.H. Jr., Howland, B.G., Melvin K.E.W., et al. Immunoassay of human calcitonin. *New Engl Med* 283: 890-895, 1970.
122. Muldowney, F.P., McKenna, T.J., Kyle, L.H., et al. Parathormone-like effect of magnesium replenishment in steatorrhea. *New Engl J Med.* 281: 61-68, 1970.
123. Sherwood, L.M., Magnesium ion and parathyroid function. *New Engl J Med.* 282-752, 1970.
124. Henry, J.B., Workshop on clinical Enzymology. The Amer Soc of Clinic, Pathologists., 1964.
125. Batsakis, J.G., Briere, R.O., Markel, S.F. Diagnostic Enzymology. The Amer Soc of Clinical Pathologist, 1970.
126. Jerzy Glass, G.B., Progress in Gastroenterology. Book Grunne and Stratton, New York and London. The diagnosis and management of pancreatitis. Pag. 412-472, 1968.
127. Prout, J.G., An evaluation of diagnostic paracentesis in the acute abdomen. *Brit J Surg.* 55: 853-857, 1968.
128. Frey, C.F., Bradley, D.M., Gore, J., et al. Hematin formation and pancreatitis. *J Surg Res.* 9: 73-78, 1969.
129. Anderson, M.C., Toronto, I.R., Needleman, S.B., et al. Assessment of methemalbumin as a diagnostic test for acute pancreatitis. *Arch Sur (Chicago)* 98: 776-780, 1969.
130. Goodhead, B., Significance of methemalbuminemia in acute abdominal emergencies. *Arch Surg (Chicago)* 101: 376-378, 1970.
131. Keith, L.M. Jr., Zollinger, R.M., McCleary, R.S., Peritoneal fluid amylase determinations as an aid in diagnosis of acute pancreatitis. *Arch Surg* 61: 930, 1950.
132. Meyers, M.A. Roentgen significance of the phrenicocolic ligament. *Radiology* 95: 539-545, 1970.
133. Aakhus, T., Hofsl, M., Vestad, E. Angiography in acute pancreatitis. *Acta Radiol (Stockholm)* 8: 119-128, 1969.
134. Trapnel, J.E., Anderson, M.C., The role of early laparotomy in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 165: 49-55, 1967.
135. Negent, F.W. Medical management of acute pancreatitis. *Med Clin N Amer.* 53: 431-437, 1969.
136. Banks, P.A., Janowitz H.D., Diseases of the pancreas, chap. 39, Tice's practice of Medicine, New York, Hoeber Medical Division, Harper and Row Inc. Vol 7: 1-25, 1970.
137. Wright, P.W., Goodhead, B., The value of dextrans in the treatment of experimental pancreatitis. *Surgery*, 67: 807-815, 1970.
138. Kunc, G.A. The treatment of experimentally induced acute pancreatitis. *Aust New Zeal Surg.* 38: 150-153, 1968.
139. Bishop, R.P. The diagnosis of pancreatitis disease. *Amer Gastroent* 49: 112-119, 1968.
140. Goodhead, B., Vascular factors in the pathogenesis of acute pancreatitis (Hemorrhagic). *Ann Roy Coll Surg Eng.* 45: 8-97, 1969.

141. Dixon, J.A., Hillam, J.D., Surgical treatment of biliary tract disease associated with acute pancreatitis. *Amer Surg.* 120: 371-375, 1970.
142. Zimberg, Y.H. Pancreatitis: Principles of management. *Surg. Lin N Amer.* 48: 889-905, 1968.
143. Bock, O.A.A.A. Comment on the use of anticholinergic drugs in treatment of pancreatic disorders. *S. Afr. Med Jour* 42: 859-860, 1968.
144. Webster, P.D. Morisset, J. Use of anticholinergic drugs in treatment of pancreatic disorders. *Clin Radiol* 18: 78, 1970.
145. Nugent, F.W., Atendido, W. Hemorrhagic pancreatitis: Aggressive treatment. *Post-grad Med.* 40: 87-94, 1966.
146. Baden, H. Jorcal, K. Lund, F. et al. Prophylactic and curative action of Trasylol in pancreatitis. A double blind trial. *Scand J Gastroent.* 4: 291-295, 1969.
147. Skinner, D.B. Corson, J.C. Nardi, G.L. Aprotinin (Trasylol) therapy as prophylaxis against post-operative pancreatitis in humans. *JAMA.* 204: 945-948, 1968.
148. Vestad, E. Aakhus, T. Acute pancreatitis. Intra-arterial treatment with Trasylol. *Acta Chir Scand.* 136: 147-151, 1971.
149. Grozinger, K.H. Pancreatitis: Progress in management. *Surg.* 59: 319, 1966.
150. McHardy, G. Craighead, C.D. et al. Pancreatitis: Intrapancreatic proteolytic trypsin activity. *JAMA* 183: 527, 1963.
151. Hansky, J. The use of a peptidase inhibitor in the treatment of acute pancreatitis. *Med J Aust.* 1: 1284-1285, 1969.
152. Cohen, R., Priestly, J.T., Gross, G. B.: Abdominal surgery in the presence of acute pancreatitis. *Mayo clinic proc.* 44: 309-317, 1969.
153. Jonas, K.C., The surgical significance of elevated serum amylase specially following gastrectomy. *Med Ann DC.* 38: 607-609, 1969.
154. Everet, W.G., Sampson, D. Afferent-loop obstruction mimicking acute pancreatitis. *Brit J Surg.* 56: 843-844, 1969.
155. Port, M. Gelb, A. Acute afferent loop syndrome simulating acute pancreatitis. *Amer J Gastroent.* 53: 36-40, 1970.
156. Lawson, D.E., Daggett, W.M. Civetta, J.M. et al. Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 172: 605-615, 1970.
157. Jones, A.S. Steedman, R.A. Keller, T.B. et al. Transduodenal sphincteroplasty (not sphinterostomy) for biliary and pancreatic disease. *Amer Jour Surg.* 118: 292-306, 1969.
158. Acosta, J.M. Nardi, G.I. Civantos, F., Distal pancreatic duct inflammation. *Ann Surg.* 172-263, 1970.
159. Hermann, R.E. Hertzner, N.R. Time of biliary surgery after acute pancreatitis due to biliary disease. *Arch Surg (Chicago)* 100: 71-75, 1970.
160. Wright, P.W. Goodhead, B., Prevention of hemorrhagic pancreatitis with fibrinolysin or heparin. *Arch Surg. (Chicago)* 100: 42-46, 1970.
161. Cortese A.F. Glenn, F. Hypocalcemia and tetany with steroid-induced acute pancreatitis. *Arch Surg. (Chicago)* 96: 119-122, 1968.
162. Cameron J.L., Brawley, R.K., Bender, H.W., et al. The treatment of pancreatic ascites. *Ann Surg.* 170: 668-674, 1969.
163. Evans, F.C., Pancreatic abscess. *Amer J Surg.* 117: 537-540, 1969.
164. Dreiling, D.A. The lymphatics, pancreatic ascites and pancreatic inflammatory disease. *Amer J Gastroent.* 53: 119-131, 1970.
165. Schindler, S.C., Schaefer, J.W., Hull, D., et al. Chronic pancreatic ascites. *Gastroenterology* 59: 453-459, 1970.
167. Berk, J.E., Kizu, H., Take, S., et al. Macroamylasemia: serum and urine amylase characteristics. *Amer J Gastroent* 53: 211-222, 1970.
168. Adams, J.T., Libertino, J.A. Schwartz, S.I. significance of an elevated serum amylase. *Surgery* 33: 877-884, 1968.
169. Levitt, M.D., Rapoport, M., Cooperband, S.R. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis, and macroamylasemia. *Ann Intern Med.* 71: 919-925, 1969.
170. Song, H., Tietz, N.W., Tan, C. Usefulness of serum lipase, esterase and amylase stimulation in the diagnosis of pancreatitis a comparison. *Clin Chem.* 16: 264-268, 1970.
171. McCutcheon, A.D., A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 9: 296-310, 1968.
172. Shults, N.J., Sanders, B.J. Evaluation of pancreatic biopsy. *Ann Surg.* 158: 1053, 1963.
173. Williams, L.F. Jr. Byrne, J.J., The role of bacteria in hemorrhagic pancreatitis. *Surgery* 64: 967-972, 1968.
174. White, T.T., Bourda, J. A new observation on human intraductal pancrea-pressure. *Surg Gynec Obstet.* 130: 275-278, 1970.
175. Pirola, R.C., Bolin, T.D., Davis, A.E. Does alcohol cause duodenitis? *Amer J Dig Dis.* 14: 239-244, 1969.
176. Rosato, E.F., Cowan, R.P., Rosato, F.E. Duodenal pressure as a factor in the cause of pancreatitis. *Surg.* 65: 837-841, 1970.
177. Cross, D.F. Recurrent pancreatitis and fat induced hyperlipoproteinemia. *JAMA* 208: 1495, 1969.
178. Malhausen, R., Brown, D.C., Onstand, G. Rebal clearance of amylase during pancreatitis. *Metabolism* 18: 669-674, 1969.
179. Thomson, R.J., Hinshaw, D.B. Pancreatic trauma-review of 87 cases. *Ann Surg.* 163: 153, 1966.
180. Lawson, D.W. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Ann Surg.* 100: 71-75, 1970.
181. Wright, P.W. et al. The value of Dextran in the treatment of experimental pancreatitis. *Amer J Surg.* 119: 197-199, 1970.
182. Skinner, D.B., et al. Trasylol therapy as prophylaxis against post-operative pancreatitis in humans. *JAMA* 204: 945-955, 1968.
183. Anderson, M.C., Schiller, W.R. Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas. *Amer J Surg.* 115: 118, 1968.