

ISSN 0325-5611



**REVISTA
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA PLATA**

**Vol. III Nº 3
Segunda Epoca
Setiembre-Diciembre 1980**

Esta revista se edita
con el patrocinio de
PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I.

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

DECANO

Prof. Dr. Manuel Sergio García Mutto

DECANO SUSTITUTO

Prof. Dr. Rubén Laguens

SECRETARIO DE ASUNTOS ACADEMICOS

Prof. Dr. Rogelio J. Cellerino

SECRETARIO DE ASUNTOS ESTUDIANTILES

Lic. Aurelio del Carré

SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Sr. Alfredo Ricardo Giles

AUTORIDADES DE LA REVISTA

DIRECTOR

Prof. Dr. Fidel Schaposnik

SECRETARIOS DE REDACCION

Prof. Dr. Carlos Bellone

Prof. Dr. Frutos Enrique Ortiz

Prof. Dr. Omar W. Varela

CONSEJO EDITORIAL

Profs. Dres. Luis Amado, Francisco I. Curcio,
César Gómez Dumm, Juan J. Gagliardino,
Julio A. Mazza y Arturo E. Wilks.

SUMARIO

Pág.

3 – HISTOLOGIA DEL PANCREAS EXOCRINO	Prof. Dr. César L. A. Gómez Dumm
8 – FISIOLOGIA DEL PANCREAS EXOCRINO	Prof. Dr. Rodolfo Eduardo Hernández
12 – PANCREATITIS AGUDA	Prof. Dr. Jorge Emilio Trueba Dr. Pedro Omar Belloni Dr. César losquin
19 – PANCREATITIS CRONICA	Prof. Dr. Oscar Alberto Giacomantone
26 – PANCREATITIS AGUDA Y CRONICA. ANATOMIA PATOLOGICA	Prof. Dr. Roberto H. Castelletto Dr. Horacio J. Zoroza
28 – TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA PANCREATITIS AGUDA Y CRONICA	Prof. Dr. Frutos Enrique Ortiz
35 – CELULAS "APUD" DEL PANCREAS	Prof. Dr. Fermín C. Iturriza
38 – CLINICA DEL CANCER DE PANCREAS	Prof. Dr. Carlos Federico Bellone Dr. Juan Carlos Di Lucca
46 – LA UTILIDAD DE LA COLANGIOGRAFIA TRANSPARIE-TOHEPATICA EN EL CANCER DE PANCREAS	Prof. Dr. Omar W. Varela
52 – REGLAMENTACION	

HISTOLOGIA DEL PANCREAS EXOCRINO

El páncreas está formado por dos componentes secretorios: el tejido insular o endocrino (islotos de Langerhans) y el tejido acinar o exocrino. Solamente nos referiremos a este último. La actualización de la histología del páncreas endocrino será objeto de otro trabajo.

En páncreas exocrino se presenta como una glándula túbulo-acinosa compuesta, esto es, constituida por numerosas porciones secretoras o adenómeras (fig. 1) en forma de túbulos y ácinos.

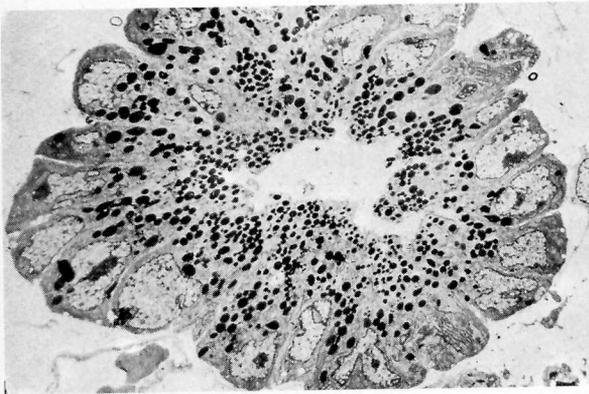


Figura 1. Microscopia electrónica de un acino pancreático de rata en vista panorámica (x 2.000).

que desembocan en conductos excretores muy ramificados. La glándula está subdividida por delicados tabiques de tejido conectivo en pequeños lobulillos. Este tejido conectivo, que se continúa hasta contactar con las adenómeras, contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios.

Los ácinos se hallan constituidos por una capa de células con forma de pirámides truncadas (figs. 2 y 3), responsables de la secreción enzimática del páncreas, que descansan sobre una delgada membrana basal. La porción apical de las células acinosas muestra numerosos gránulos acidófilos, que al microscopio electrónico se presentan redondeados, muy densos, revestidos por membrana envolvente y sin estructura interna organizada aparente. Estos gránulos constituyen lo que se ha denominado cimógeno.

La superficie luminal de las células acinosas está revestida por microvellosidades cortas y gruesas, asociadas a una fina capa de material filamentoso. En la zona basal de estas células aparece una sustancia intensamente basófila, que corresponde al retículo endoplásmico rugoso, formado por tú-

bulos y cisternas aplanadas, con numerosos ribosomas adosados a su superficie externa. La matriz citoplásmica contiene también abundantes ribosomas libres. Las mitocondrias responden a las características típicas de estas organelas. El

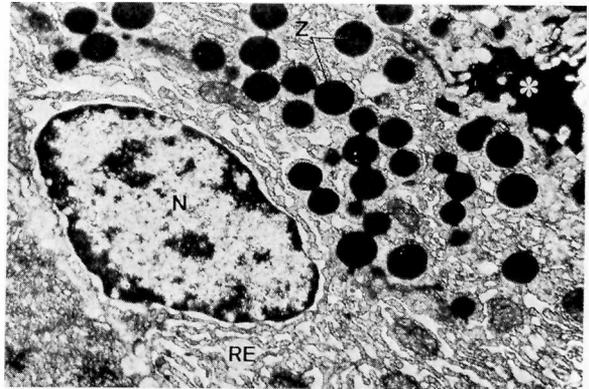


Figura 2. Ultraestructura de una célula acinar con mayor aumento. N: núcleo; RE: retículo endoplásmico rugoso; Z: gránulos de cimógeno; asterisco: luz del acino (x 16.000).

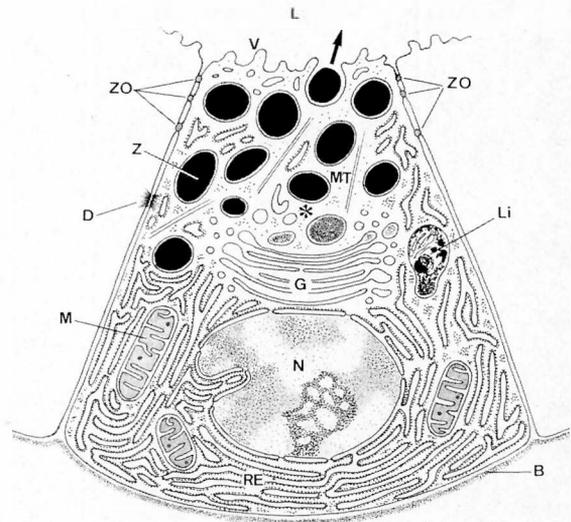


Figura 3. Esquema de una célula acinar. N: núcleo; M: mitocondria; RE: retículo endoplásmico rugoso; G: aparato de Golgi; D: desmosoma; ZO: zónulas ocludens en corte transversal; L: lisosoma; MT: microtúbulo; asterisco: gránulo de secreción inmaduro; flecha: espiocitosis; L: luz del acino; V: microvellosidad.

* Prof. adjunto de la Cátedra de Embriología e Histología "A" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

aparato o complejo de Golgi, bien desarrollado, se ubica generalmente entre el núcleo y el polo apical de la célula. Como en otras células secretoras, esta organela está compuesta por un conjunto de cisternas paralelas que forman la cara convexa o inmadura del aparato de Golgi. Un conjunto de vesículas y vacuolas de condensación constituyen la cara cóncava o de maduración. A pesar de la vinculación funcional que existe entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, raramente se observa continuidad morfológica entre esas organelas. No está perfectamente aclarado de qué forma el material de secreción tiene acceso al aparato de Golgi, aunque se ha sugerido que lo hace por medio de cisternas de transición del retículo endoplásmico.⁽¹⁾ En el citoplasma pueden también observarse cuerpos densos rodeados por membrana, con las características propias de los lisosomas.

Las membranas plasmáticas de células acinosas adyacentes se encuentran unidas por zónulas ocludens (uniones ocluyentes), que cierran completamente el espacio intercelular cerca del polo apical. También es posible observar la presencia de ocasionales desmosomas, otra forma de unión intercelular. Las zónulas ocludens están formadas por cordones interconectados, especie de cinturones ubicados alrededor de la célula, cerca de su superficie apical. Estas estructuras no son de ninguna manera rígidas, sino que pueden formarse, crecer, o bien desmembrarse, según los requerimientos fisiológicos del tejido. Meldolesi y col., 1978,⁽²⁾ estudiaron la ultraestructura de estas diferenciaciones en células acinares pancreáticas por medio de la congelación y fractura, método que permite mostrar imágenes tridimensionales. Estos autores emplearon ácinos en cultivo y observaron que el calcio es un factor importante en la dinámica de la formación de las zónulas ocludens. Este proceso parece estar controlado por el aparato de Golgi.^(2, 3)

La secreción producida en las adenómeras drena en los conductos intralobulillares o intercalares, que a su vez desembocan en tubos de mayor diámetro o conductos interlobulillares, ubicados en el tejido conectivo que separa los lobulillos. Estos conductos terminan uniéndose para formar el conducto de Wirsung, principal vía de drenaje del páncreas exocrino. La ultraestructura de la pared de los conductos excretorios revela células relativamente pobres en organelas. Las denominadas células centroacinosas no son más que elementos propios de los conductos intercalares, que tienden a recubrir la luz de los ácinos. Formando parte del epitelio cilíndrico simple de los conductos excretorios de mayor calibre, pueden observarse células mucígenas caliciformes y células argentafines.

El estudio del mecanismo de secreción de las células acinosas del páncreas ha avanzado considerablemente gracias al empleo de diferentes técnicas, tales como la microscopía electrónica asociada a la utilización de aminoácidos radiactivos y autorradiografía, correlacionadas con datos bioquímicos de fraccionamiento celular.^(4, 5) Se sabe que el cimógeno es sintetizado a nivel de los ribosomas del retículo endoplásmico ru-

goso, para luego penetrar en el interior de las cisternas de dicha organela. Desde allí es transferido al aparato de Golgi para su maduración, dando como resultado el gránulo denso de cimógeno, recubierto por una membrana, que es almacenado en el citoplasma. Cuando el producto debe ser eliminado al exterior de la célula (proteínas de exportación) se produce la coalescencia de la membrana limitante del gránulo con la membrana plasmática apical, y el contenido es evacuado en la luz del ácino, proceso que se conoce con el nombre de emiocitosis.

La síntesis de cimógeno es muy breve: se necesitan alrededor de 45 minutos para que un aminoácido marcado sea secretado formando parte del jugo pancreático.⁽⁴⁾ En el páncreas de la rata, la vida media de un gránulo de cimógeno es de 47,7 minutos.⁽⁵⁾ Histoquímicamente se ha podido demostrar la presencia de quimotripsina y carboxipeptidasa en los gránulos de cimógeno, por medio de la utilización de anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes. En fracciones de gránulos de secreción aislados, se ha demostrado la presencia de tripsinógeno, quimotripsinógeno, carboxipeptidasa y amilasa; esta última enzima también se aisló en la fracción soluble.

Como ocurre en otras células secretoras, los microtúbulos, considerados como diferenciaciones celulares citoplásmicas, juegan un papel importante en el transporte del material de secreción desde el lugar de síntesis hasta la periferia de la célula. Ciertas drogas como la vinblastina, que destruyen el sistema microtubular, inhiben la eliminación de enzimas digestivas pancreáticas.⁽⁶⁾

Novikoff y col., 1977,⁽⁷⁾ sobre la base de trabajos citoquímicos con enzimas marcadas, sostienen que la concentración y empaquetamiento de las proteínas secretoras o de exportación se realiza por medio de una estructura que ellos denominaron "GERL", y que consiste en membranas rígidas con porciones dilatadas, que transportan el material desde el retículo endoplásmico hasta las vacuolas de condensación del aparato de Golgi, sin intervención de las cisternas de esta última organela. Para sus estudios, los mencionados autores analizaron la localización de fosfatasa ácida y de tiamino-fosfatasa. Sin embargo, Genze y col., 1979,⁽⁸⁾ insisten en el papel del complejo de Golgi como aparato transportador. Estos autores emplearon técnicas inmunocitoquímicas de microscopía electrónica, utilizando anticuerpos de conejo, anti α -amilasa de rata y anti α -quimotripsinógeno de bovino.

Algunas de las proteínas enzimáticas del páncreas son glucoproteínas, conteniendo manosa, galactosa y fucosa. Völke y col., 1978,⁽⁹⁾ han estudiado el movimiento transcelular de glucoproteínas en el páncreas utilizando fucosa C¹⁴ y han comparado este proceso con el transporte de las proteínas regulares de exportación, que se pone en evidencia empleando leucina tritiada. El aparato de Golgi juega aquí un importante rol en la síntesis de glucoproteínas. Por otra parte, las glucoproteínas del gránulo de cimógeno parecen encontrarse fundamentalmente en su membrana envolvente, estando involucradas en el proceso de emiocitosis.

Se han descrito diferencias bioquímicas, morfológicas y fisiológicas entre las células acinosas que rodean los islotes de Langerhans (tejido periinsular) y aquellas que se localizan a cierta distancia de los mismos (tejido teleinsular).⁽¹⁰⁾ Las células acinares periinsulares son de mayor tamaño y poseen mayor cantidad de gránulos de citógeno. Además, la captación de aminoácidos en esta región es también significativamente mayor.^(11, 12) Recientemente se ha investigado, mediante inmunofluorescencia,⁽¹⁰⁾ la distribución de varias enzimas pancreáticas en la rata: α -amilasa, lipasa, quimotripsinógeno A, tripsinógeno, elastasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, desoxirribonucleasa y ribonucleasa. Estas enzimas

fueron más abundantes en los ácinos periinsulares, y dentro de esta zona, la actividad enzimática apareció más marcada en unos ácinos que en otros. Estas diferencias topográficas se relacionan con los estudios referidos a la influencia que ejercen las hormonas insulares sobre la secreción exocrina del mismo páncreas, tal el caso de la insulina,^(13, 14, 15) del glucagón⁽¹⁶⁾ y de la somatostatina.⁽¹⁷⁾

La secreción acuosa, rica en bicarbonato, producida experimentalmente por la secretina, parece elaborarse en los conductos intra e interlobulillares, donde puede reconocerse la existencia de anhidrasa carbónica.

BIBLIOGRAFIA

- JAMIESON, J. D.; PALADE, G. E.: Synthesis, intracellular transport and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. *J. Cell Biol.*, 50:135, 1971.
- MELDOLESI, J.; CASTIGLIONI, G.; PARMA, R.; NASSIVERA, N.; DE CAMILLI, P.: Ca⁺⁺ - dependent disassembly and reassembly of occludens junctions in guinea pig pancreatic acinar cells. *J. Cell Biol.*, 79:156, 1978.
- WANSON, J. C.; DROCHMANS, P.; MOSELMANS, R.; RONVEAUX, M. F.: Adult rat hepatocytes in primary culture. Ultrastructural characteristics of intracellular contacts and cell membrane differentiations. *J. Cell Biol.*, 74:858, 1977.
- PALADE, G. E.; SIEKEVITZ, P.; CARO, L. G.: Structure, chemistry and function of pancreatic exocrine cell. A. V. S. de Reuck and M. P. Cameron (eds.) *The Exocrine Pancreas - Ciba Found. Symp.*, Little Brown, Boston, 1962.
- WARSHAWOSKY, H.; LEBOND, C. P.; DROZ, B.: Synthesis and migration of proteins in the cells of the exocrine pancreas as revealed by specific activity determination from radioautographs. *J. Cell Biol.*, 16:1, 1963.
- LAUNAY, J. F.; STOCK, C.; GRAEINER, J. F.: Interaction of vinblastine with the secretagogue action of db-c AMP in the rat exocrine pancreas. *Exper. Cell Res.*, 118:171, 1979.
- NOVIKOFF, A. B.; MORI, M.; QUINTAUC, N.; YAM, A.: Studies of the secretory process in the mammalian exocrine pancreas. *J. Cell Biol.*, 75:148, 1977.
- GENZE, J. J.; SLOT, J. W.; TOKUYASU, K. T.: Immunocytochemical localization of amylase and chymotrypsinogen in the exocrine pancreatic cell with special attention to the Golgi complex. *J. Cell Biol.*, 82:697, 1979.
- VÖLKE, A.; SCHICK, J.; ADLER, G.; KERN, H. F.: Studies on secretory glucoproteins in the rat exocrine pancreas. *Cell Tiss. Res.*, 193:93, 1978.
- BENDAYAN, M.; ITO, S.: Immunocytochemical localization of exocrine enzymes in normal rat pancreas. *J. Histochem. Cytochem.*, 27:1029, 1979.
- HELLMAN, B.; WALLGREN, A.; PETERSSON, B.: Cytological characteristics of the exocrine pancreatic cells with regards to their position in relation to the islets of Langerhans. *Acta Endocrinol.*, 39:465, 1962.
- KRAMER, M. F.; TAN, H. T.: The periinsular acini of the pancreas of the rat. *Z. Zellforsch.*, 86:163, 1968.
- BEN ABDELJILIL, A.; PALLA, J. C.; DESNUELLE, P.: Effect of insulin on pancreatic amylase and chymotrypsinogen. *Biochem. Res. Commun.*, 18:71, 1965.
- PALLA, J. C.; BEN ABDELJILIL, A.; DESNUELLE, P.: Effect of insulin on the rate of biosynthesis of some pancreatic enzymes. *Gut*, 9:254, 1968.
- KRAMER, M. F.; POORT, C.: The effect of insulin on amino-acid incorporation into exocrine pancreatic cells of the rat. *Horm. Metab. Res.*, 7:389, 1975.
- ADLER, G.: Effect of glucagon on the secretory process in the rat exocrine pancreas. *Cell Tiss. Res.*, 182:193, 1977.
- DOLLINGER, H. C.; RAPTIS, S.; PFEIFFER, E. F.: Effects of somatostatin on exocrine and endocrine pancreatic function. *Horm. Metab. Res.*, 8:74, 1976.

FISIOLOGIA DEL PANCREAS EXOCRINO

El páncreas es un órgano que está involucrado en la digestión, esto es, en la obtención de compuestos absorbibles y utilizables a partir de los alimentos.

La fisiología pancreática nos aboca al estudio de varios parámetros:

- a) la síntesis y secreción de enzimas digestivas (células acinares);
- b) la producción del jugo pancreático alcalino que garantice el vehículo y la modificación ambiental favorable a la acción enzimática (células ductales);
- c) la regulación de estos procesos, y
- d) las pruebas funcionales para evaluarlos.

a) Síntesis y secreción de enzimas digestivas

La síntesis de proteínas es un proceso esencial para la vida de una célula; por lo tanto, cada célula está capacitada para llevar a cabo la producción de las proteínas necesarias para cumplir con sus funciones. Más allá de esta síntesis de proteínas, en esencia común a todas las células, algunas de ellas sintetizan también proteínas que cumplen funciones fuera del sitio de origen. Estas son las llamadas proteínas "for export", y una de las células que suelen tomarse como ejemplo de este proceso son las acinares del páncreas, a través de la liberación de sus enzimas.

Dejando de lado los fenómenos generales de activación celular (modificación iónica a través de la membrana, utilización de energía, captación de nutrientes, etc.), tres son los pasos generales que llevan a la producción de enzimas pancreáticas: a) reconocimiento del estímulo; b) trabajo de la maquinaria intracelular, y c) salida de las proteínas al exterior celular. Si bien estos tres pasos se dan prácticamente en la totalidad de las células secretoras, destacaremos las características propias inherentes al páncreas.

Los estímulos que actúan sobre el páncreas son nerviosos y humorales. Hasta hace algún tiempo se daba primacía al estímulo nervioso, pero con el desarrollo del estudio de las hormonas digestivas se ha llegado a establecer un patrón de control neurohumoral verdaderamente interesante con predominio hormonal.

Las fibras nerviosas llegan al órgano a través del nervio vago o de los espláncnicos; en este último caso, mediante fibras colinérgicas y adrenérgicas. Entre las hormonas capaces de estimular las cé-

lulas acinares, la colecistoquinina (CCK) es hasta el momento el estimulante por excelencia. En todos los casos, como así también ante otros estimulantes (agentes colinérgicos, drogas, péptidos, etc.), se produce la activación de un receptor de membrana, despolarización de la misma y puesta en marcha de procesos intracelulares.

El trabajo de la maquinaria intracelular incluye fenómenos de síntesis y transporte. La proteína sintetizada en los ribosomas es transferida al retículo edoplásmico y luego llevada al Golgi, donde aparecen los gránulos de cimógeno, quedando éstos en disponibilidad para su eventual secreción. La cantidad de proteína sintetizada, como así también el tipo de enzima producido, es en extremo variable en condiciones normales, dependiendo, por ejemplo, de factores tales como la edad y el tipo de alimentación.

La despolarización de la membrana causa entrada de sodio, y a través de una proteína quinasa se produce un aumento de los niveles de AMPc (hecho no aceptado por la totalidad de los autores) o bien una modificación de la relación AMPc/GMPc. Este cambio en los niveles de los nucleótidos cíclicos trae aparejada translocación del calcio intracelular, que se encuentra distribuido en distintos compartimientos, reubicándose probablemente a través de una proteína transportadora, tal cual ha sido ya descrito para otras células.

Dos hechos se suceden como consecuencia de la movilización del calcio: a) acercamiento de los gránulos de cimógeno a la membrana celular, y b) activación de un sistema contráctil tipo actomiosina con microtúbulos y microfilamentos, responsable de la fusión de la membrana del gránulo con la membrana plasmática y la salida de la proteína a la luz glandular. Este último momento de la secreción se denomina exocitosis, y en el caso particular de la célula acinar es probable que la parte remanente de membrana que queda luego de la fusión, pueda volver a ser utilizada en el Golgi para un nuevo gránulo ("recycling").

Las enzimas del jugo pancreático son amilasa, varias proteasas (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa, A y B y elastasa) y dos nucleasas (ribonucleasa y desoxirribonucleasa), amén de una pequeña cantidad de fosfolipasas, colesterasa y colagenasa. Las enzimas proteolíticas se segregan en estado de precursor inactivo, agregándose en

* Profesor adjunto de la Cátedra de Fisiología con Biofísica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

Investigador Adjunto de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia. de Buenos Aires (CICPBA).

esos casos el prefijo "pro" (carboxipeptidasa, elastasa) o el sufijo "geno" (tripsina, quimotripsina) en la denominación de las mismas.

- ⊙ La amilasa desdobla el almidón, que está formado por cadenas de glucosa, y es el hidrato de carbono más común en la dieta, en sus uniones 1-4. Esta hidrólisis libera en última instancia moléculas de maltosa y algunas glucosas libres. Sin embargo, como en el almidón existen también uniones 1-6 entre las moléculas de glucosa, quedan, como residuo final de la digestión pancreática, dextrina, además de glucosa y maltosa. La glucosa es fácilmente absorbida en la unidad intestinal digesto-absortiva y lo mismo ocurre con la maltosa, que se desdobla en dos moléculas de glucosa al atravesar la membrana celular de dicha unidad.
- ⊙ La lipasa actúa sobre las grasas neutras de la alimentación desdoblando los triglicéridos o diglicéridos y éstos a mono-2-glicérido, que es el compuesto graso más fácilmente absorbible. La acción de la lipasa es mucho más manifiesta sobre tri que diglicérido, y es asimismo mucho más veloz cuanto mayor sea el peso molecular del ácido graso presente. No debemos olvidar, finalmente, que como la lipasa actúa en superficie y en un medio acuoso, es imprescindible el agente emulsionante representado por las sales biliares para un óptimo de efectividad.
- ⊙ Las enzimas proteolíticas se segregan como zimógenos o precursores inactivos cuya capacidad para actuar sobre el sustrato depende de la pérdida de uno o más fragmentos de la molécula. Estos fragmentos, de composición, longitud y ubicación variables en cada caso, funcionan como protectores del sitio activo. En el caso del tripsinógeno, por ejemplo, es la pérdida de un hexapéptido al final de su cadena, en tanto que para el quimotripsinógeno es la ausencia de los aminoácidos 13-14 y 147-148 (fig. 1).

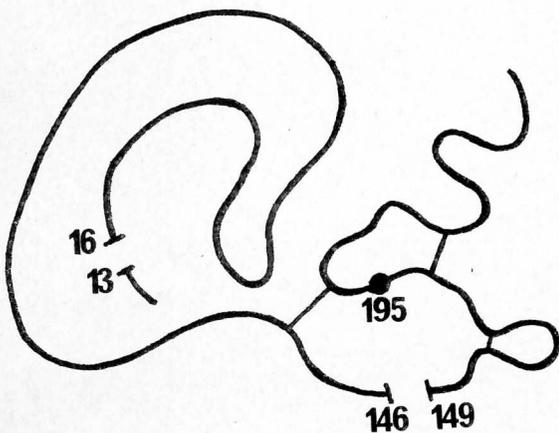


Figura 1. Esquema de la molécula de quimotripsina. Obsérvese la ausencia de los dipéptidos protectores 14-25 y 147-148, como así también el sitio activo correspondiente a la serina 195 (tomado de Lehninger, modificado).

- ⊙ La tripsina es la más relevante de las llamadas serinoproteasas, enzimas cuyo centro activo se

sitúa en un punto coincidente con dicho aminoácido. El tripsinógeno se activa, o en términos moleculares, pierde los seis últimos aminoácidos, por acción de otra enzima, la enteroquinasa, ubicada en la superficie del ribete en cepillo de las células duodenales. Luego de esto, la tripsina queda en condiciones de escindir la secuencia proteica a nivel de los aminoácidos básicos arginina y lisina.

- ⊙ La quimotripsina es liberada como quimotripsinógeno, y activada por la tripsina previamente formada. Su efecto consiste en la proteólisis sobre los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano. La elastasa, por su parte, es activada también por la tripsina y actúa sobre los aminoácidos neutros.

Estas enzimas proteolíticas que hemos descrito son endopeptidasas; esto es, trabajan preferentemente sobre enlaces peptídicos en el interior de la cadena. A diferencia de ellas, las carboxipeptidasas A y B son exopeptidasas, limitando su acción a desenganchar el último aminoácido sin efecto sobre el interior de la proteína.

Ⓛ Producción de jugo pancreático alcalino

Las enzimas pancreáticas tienen un pH óptimo de acción ligeramente alcalino, que se obtiene merced a la inclusión de un elevado tenor de bicarbonato en el jugo pancreático. En condiciones basales, éste se secreta a una velocidad de 0,1 ml/min., llegando en el período posprandial hasta 4 ml/min., aproximadamente, totalizando alrededor de 700 ml en las 24 horas.

La composición iónica del jugo pancreático varía, ya sea que hablemos de período basal o de estímulo de las células ductales. La concentración de Na, K Cl y CO₃H en condiciones basales, es similar a la del plasma, con mínimas variaciones. Por el contrario, en condiciones de estímulo, si bien la concentración de Na y K se mantiene isotónica con el plasma, a medida que aumenta la velocidad de producción de jugo pancreático se

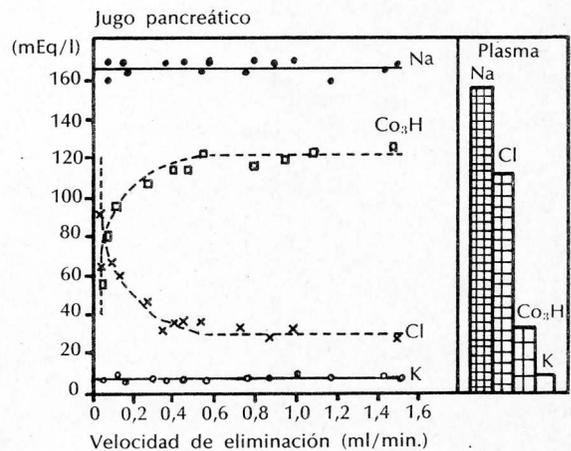


Figura 2. Relación entre velocidad de secreción y concentración de electrolitos en el jugo pancreático (tomado de Bro-Rasmussen).

incrementa el contenido de bicarbonato en detrimento de la concentración de Cl (fig. 2).

Se han formulado distintas teorías en relación con la capacidad de la célula ductal para eliminar tanto bicarbonato, ya que se presume que el paso de Na, isotónico con el plasma, sería pasivo. El agua seguiría, asimismo, los movimientos iónicos.

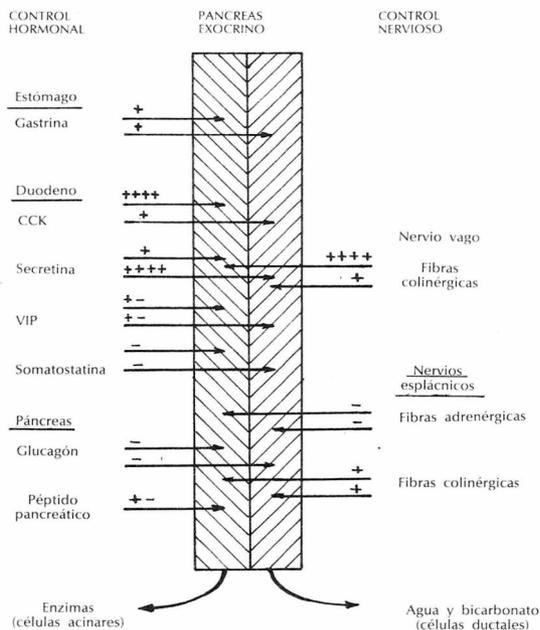


Figura 3. Representación esquemática del control neurohormonal pancreático (tomado de Singh, modificado).

Uno de los mecanismos postulados se refiere a la acción de la anhidrasa carbónica, enzima que, como bien se sabe, cataliza la reacción por la cual el anhídrido carbónico proveniente del metabolismo celular o del plasma se une al agua para formar ácido carbónico, que se desdobra luego en bicarbonato e hidrógeno. Este mecanismo está universalmente aceptado, si bien existen algunas reservas, puesto que sería menester aceptar modificaciones de pH intracelular excesivas en el momento de máxima secreción. Ello ha hecho sugerir, para ciertos momentos y circunstancias de la liberación de bicarbonato, la probabilidad de un transporte activo del mismo desde el plasma hacia la luz glandular a través de la célula ductal. También debemos recordar que, en sentido inverso, pero tal como se describió para la producción de ácido clorhídrico por las células parietales del estómago, es atrayente considerar la posibilidad de una ruptura de la molécula de agua en un ion oxhidrilo y otro hidrógeno, este último intercambiándose con sodio proveniente del tampón fosfato plasmático y el oxhidrilo combinándose con CO_2 metabólico intracelular, para dar bicarbonato de sodio en la luz glandular.

Hasta el momento, permanece sin dilucidar la participación relativa de cada uno de estos mecanismos en las distintas instancias de producción de jugo pancreático.

c) Regulación de la función pancreática

Factores hormonales

Se ha asistido en los últimos años a un auge en el estudio de diversos péptidos, presumiblemente encasillables como hormonas digestivas, atribuyéndoseles efectos específicos sobre distintos órganos, entre ellos el páncreas exocrino. Sin embargo, atendiendo a los objetivos de este artículo, vamos a hacer hincapié en la consideración de las hormonas digestivas ya aceptadas como tales, haciendo exclusión de las llamadas "hormonas candidatas".

Secretina. Es una hormona de 27 aminoácidos. Sus niveles plasmáticos por radioinmunoanálisis aumentan considerablemente luego de la acidificación de la mucosa duodenal, y en menor medida luego de una comida de prueba. La secretina se fija en un receptor de membrana y aumenta los niveles de AMPc de las células pancreáticas, estimulando así la liberación de bicarbonato en mayor medida que la de enzimas proteolíticas. Las otras enzimas prácticamente no son modificadas. Esto trae como consecuencia un aumento del volumen de jugo pancreático, con una disminución relativa de la concentración enzimática.

Glucagón. Tiene un efecto inhibitorio sobre la función exocrina del páncreas. Produce una disminución en el flujo de jugo pancreático, disminuyendo asimismo la concentración de todas las enzimas. Es mucho menos manifiesto el efecto sobre la concentración de bicarbonato. Se postula como posible mecanismo de acción una disminución de la disponibilidad de calcio por parte de la célula, o bien una competición entre glucagón y las hormonas estimulantes en los receptores de membrana.

CCK. Es una hormona de 33 aminoácidos, siendo su parte activa el octapéptido terminal. Se libera en respuesta a la presencia de aminoácidos, ácidos grasos o ácido clorhídrico, en ese orden de jerarquía, en el duodeno. A nivel celular estimula la translocación de calcio, conduciendo a una mayor exocitosis enzimática con muy moderado aumento de la liberación de bicarbonato. Como en el caso de la secretina, ha sido demostrada la ligadura de CCK a un receptor de membrana.

Gastrina. Todas las formas de gastrina circulante estimulan globalmente la secreción de jugo pancreático en animales de experimentación. Los resultados en humanos son mucho menos evidentes, sugiriéndose un distinto umbral de sensibilidad de la célula acinar con respecto a la ductal.

De las hormonas candidatas, no está de más recordar que se ha postulado un efecto estimulador pancreático del péptido intestinal vasoactivo (VIP), la bombesina y la quimotripsina (en este último caso sería el primer estímulo hormonal demostrado actuando únicamente sobre una enzima, la quimotripsina). La somatostatina, por su efecto inhibitorio sobre las células secretoras calcio-dependientes, disminuye sensiblemente la secreción pancreática, en tanto la motilina, segregada en respuesta a la alcalinización duode-

nal, frenaría la secreción de bicarbonato. Las evidencias con el péptido pancreático son contradictorias en la esfera digestiva.

Finalmente, creemos conveniente resaltar que la disponibilidad actual de hormonas químicamente puras, esto es, no contaminadas con otros péptidos capaces de actuar sobre la misma célula, ha permitido demostrar que en condiciones normales, los efectos estimulantes de la secreción de enzimas siempre van acompañados de aumento de la liberación de bicarbonato y viceversa, variando sólo la magnitud de los procesos para cada hormona.

Factores nerviosos

La regulación neural de la secreción pancreática exógena concierne esencialmente al vago. Los estudios de estimulación vagal directa, ya sea con vago íntegro o seccionado, como así también los efectuados con drogas parasimpaticomiméticas o parasimpaticolíticas demuestran la capacidad de estos nervios para estimular la liberación de jugo pancreático, con aumento de bicarbonato y enzimas. Este efecto puede ser directo, o bien sensibilizando a las células secretoras para una mejor respuesta ante los agentes humorales. Esta sinergia del control está fehacientemente demostrada, ya que ni la atropina puede bloquear la secreción promovida por CCK o secretina, ni las hormonas pueden actuar plenamente en el páncreas desnervado. Es probable, sin embargo, que la acción fundamental en lo que hace al estímulo pancreático sea ejercida por cambios humorales, actuando el parasimpático como un modulador de la respuesta.

Con mejor jerarquía, aunque de ningún modo descartable, la participación del hipotálamo y de centros nerviosos superiores en una "fase cefálica" reducida, es indudable.

Poco se conoce, en cambio, sobre la acción inhibitoria del sistema nervioso. Las evidencias experimentales indican que el estímulo de los nervios espláncnicos disminuye la función pancreática, excepción hecha de la liberación de amilasa, sin modificar el flujo sanguíneo. Los estudios clínicos son, hasta el momento, insuficientes en este capítulo.

d) Pruebas funcionales

Una prueba funcional consiste en la comparación de datos obtenidos en el caso problema con res-

pecto a estándares aceptados como normales. En el caso del páncreas, el desarrollo de pruebas funcionales es difícil debido: a) a la dificultad para obtener una muestra no contaminada; b) a la fácil modificación espontánea de los componentes de la muestra, y c) a la escasa disponibilidad de parámetros normales de comparación con rango mínimo de valores. Ello ha hecho que sean innumerables las pruebas funcionales pancreáticas preconizadas, algunas de las cuales señalaremos brevemente.

⑤ Las pruebas directas miden la liberación de bicarbonato y enzimas en respuesta a un estímulo hormonal. Los agentes utilizados rutinariamente son secretina, CCK o ambas, y se miden volumen, bicarbonato (pico de respuesta, bicarbonato total o máximo) y enzimas (generalmente amilasa). Últimamente se vienen utilizando otros péptidos, como bombesina y ceruleína.

⑥ Las pruebas indirectas consisten en la administración de comidas de prueba o péptidos diversos, midiendo la actividad proteolítica a través de la presencia de productos de hidrólisis enzimática en sangre o luz intestinal. Así, por ejemplo, el ácido paraminobenzoico (PABA) se administra unido a un residuo tirosilo, determinándose PABA en sangre para testificar acción quimotripsínica.

⑦ Las pruebas fecales se dividen en morfológicas y químicas. Las primeras consisten en la observación y eventualmente cuantificación de fibras de carne y glóbulos de grasa en heces; las segundas, la determinación fecal de grasa, nitrógeno o quimotripsina.

⑧ Las pruebas radiactivas se basan en la administración de grasas neutras y ácidos grasos, en ambos casos marcados con yodo o carbono. La comparación de niveles de radiactividad (^{131}I en plasma, ^{14}C en aire aspirado) permite detectar una absorción dispar en los casos de disfunción digestiva lipídica.

⑨ Finalmente, las pruebas enzimáticas se efectúan determinando enzimas pancreáticas en fluidos orgánicos, presuponiendo que en condiciones patológicas hay liberación de estas proteínas hacia la sangre. Se valoran así la amilasa en sangre, orina y saliva, lipasa en sangre y líquido ascítico y la relación amilasa/creatinina en sangre y orina.

BIBLIOGRAFIA

- ARVANITAKIS, M. D.; COOKE, A. L.: Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology*, 74:932-948, 1978.
- BRO-RASMUSSEN, F.; KILMAN, S. A.; THAYSEN, J. H.: The composition of pancreatic juice as compared to sweat, parotid saliva and tears. *Acta Physiol. Scand.*, 37:97-113, 1956.
- JANOWITZ, H. D.: Handbook of Physiol., Sect. VI: Alimentary Canal; Vol. III: Secretion; Cap. 52: Pancreatic secretion of fluid and electrolytes. *American Physiological Society*, Washington D. C., 1967.

LEHNINGER, A. L.: Bioquímica, 2ª edición. Editorial Omega, Barcelona, 1978.

SCHULZ, I.; STOLZE, H. H.: The exocrine pancreas: the role of secretagogues, cyclic nucleotides and calcium in enzyme secretion. *Ann. Rev. Physiol.*, 42:127-156, 1980.

SINGH, M.; WEBSTER, P. D.: Neurohormonal control of pancreatic secretion. *Gastroenterology*, 74:294-309, 1978.

Prof. Dr. Jorge Emilio Trueba*
Dr. Pedro Omar Belloni**
Dr. César losquin***

PANCREATITIS AGUDA

En 1963, año en que se realizó el Simposio de Marsella, fueron clasificados los procesos inflamatorios del páncreas (pancreatitis) de la forma siguiente:

- 1) pancreatitis agudas
- 2) pancreatitis agudas recidivantes o recurrentes
- 3) pancreatitis crónicas
- 4) pancreatitis crónicas recidivantes o recurrentes

La diferenciación entre las pancreatitis agudas y crónicas, ya sean recurrentes o no, está dado por el hecho de que las formas agudas luego del ataque tienen una restitución "ad integrum" desde el punto de vista funcional y morfológico, cuando la causal etiológica es solucionada. Este ordenamiento aún tiene vigencia.

La pancreatitis aguda (P. A.), enfermedad aguda inflamatoria del páncreas, está caracterizada por un cuadro abdominal agudo donde la sintomatología y la signología clínicas son el resultado directo de los distintos disturbios fisiopatológicos, iniciados por varios factores causales y perpetuados por las distintas enzimas y hormonas liberadas localmente dentro de la glándula y en la cavidad peritoneal. El espectro clínico de las mismas es amplio, pudiendo ir desde una P. A. asintomática, con elevación transitoria de las amilasas, hasta un cuadro severo con shock y óbito.

FACTORES ETIOLOGICOS

Varios factores son enumerados como capaces de producir una P. A., pero sin lugar a dudas dos son los más importantes: ① enfermedades del tracto biliar, y ② alcoholismo. Con menor frecuencia se hallan otras causales, como son las producidas por desórdenes duodenales, drogas, traumatismos, pancreatitis posoperatorias, infecciones, enfermedades endocrinas y metabólicas, hereditarias, etc. En muchos casos no se puede detectar el agente etiológico, entre el 9 al 50 % según distintas estadísticas, denominándose a estas pancreatitis idiopáticas.

En nuestro medio la causa más frecuente es la P. A. de origen biliar. La litiasis se encuentra en una gran mayoría de los pacientes, ya sea en la vesícula o bien en el ducto biliar principal. La participación de la migración de un cálculo hacia

la vía biliar ha sido demostrada realizando el tamizado de las materias fecales, luego del ataque agudo, hallando el cálculo en un elevado porcentaje de casos. Si bien no está totalmente determinado el rol de los cálculos, la migración del mismo con impactación transitoria o permanente en la papila de Vater, sería el causal del reflujo biliar al canal pancreático, desencadenando el cuadro de P. A. Esta causal etiológica es más frecuente en la mujer obesa que en el hombre.

Por el contrario la P. A. alcohólica, no muy frecuente entre nosotros, se vería más a menudo en el sexo masculino que en el femenino. El alcohol desencadenaría el cuadro a través de la producción de precipitados proteicos, con taponamiento de los canales pancreáticos y la consiguiente obstrucción al flujo secretorio. Por otro lado se ha especulado que el alcohol aumentaría el reflujo duodenal, siendo este reflujo el que produciría el cuadro agudo.

Patologías duodenales son atribuidas como factores etiológicos de las P. A.: divertículo duodenal periampular, obstrucción de la ampolla de Vater por pólipos periampulares; como así también la obstrucción de la luz duodenal por un páncreas anular o por tumores inflamatorios, o neoformativos, podrían actuar produciendo un reflujo duodenal hacia el páncreas.

Entre las causales infecciosas ha sido observada con más frecuencia la producida por el virus de la parotiditis, y en menor escala por el virus de la mononucleosis infecciosa, y el Coxsackie B. En hepatitis virales con fallo hepático severo y muerte, se ha encontrado en las necropsias una P. A. asociada. Dentro de las infecciones bacterianas, el páncreas puede ser dañado en el transcurso de una septicemia, o bien por la propagación de una infección de tejidos adyacentes (tracto biliar).

La P. A. se ve asociada a un hiperparatiroidismo primario en el 7 % de los casos. La hipercalcemia, o bien la precipitación cálcica dentro de los ductos pancreáticos, con obstrucción de los mismos, podrían jugar un papel en la patogenia.

Las hiperlipoproteinemias tipo I y V de Frederickson pueden presentar cuadros de P. A., siendo su patogenia desconocida.

Varias drogas han sido invocadas como capaces de producir una P. A. Algunas tienen una aso-

* Profesor adjunto de la Cátedra de Medicina Interna "A" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

** Jefe de Trabajos prácticos, Cátedra de Medicina Interna "A" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

*** Ayudante diplomado ad-honorem de la Cátedra de Medicina Interna "A" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

ciación probada y definitiva como causales etiológicas: azotioprina, clorotiazida e hidroclorotiazida, estrógenos, fursemida, sulfonamidas y tetraciclinas. Otras drogas presentan una asociación probable, como la L-asparginasa, clortalidona, hipercalcemia iatrogénica, corticosteroides, ácido etacrínico, fenformina y procainamida. Por fin, existe un amplio número de medicamentos que han sido incriminados, pero existen muy escasas evidencias o las mismas son contradictorias: anfetaminas, colesteraquina, ciproheptadina, propoxifeno, isoniacida, cimetidina, etc.

El coma diabético puede ocurrir en asociación con una P. A. Algunas veces el coma puede ser una complicación; el 20 % de los comas hiperosmolares son producto de una P. A. necrotizante. Por otro lado, la pancreatitis puede desarrollarse como consecuencia de un coma diabético.

Las pancreatitis posoperatorias aparecen como causal etiológica con una frecuencia que varía entre el 5 al 10 %. Se observan preferentemente en las operaciones laboriosas del tracto biliar o gastroduodenal.

Las pancreatitis hereditaria y familiar, como así también las que se producen durante el último trimestre del embarazo, o bien por uremia, o asociada a factores vasculares, nutricionales, o nerviosos, son excepcionalmente observadas.

PATOGENIA

Todos los agentes etiológicos capaces de producir una P. A. actuarían a través de un mecanismo final común, existiendo dos teorías para explicarlos: a) por disturbios neurovasculares; b) por atrapamiento enzimático.

a) Por disturbios neurovasculares. Los agentes enumerados anteriormente causarían irritación de las fibras simpáticas, que por reflejo producirían estasis capilar, lo cual lleva a la anoxia, con plasmáféresis, leucoféresis, y eritroféresis; conduciendo a una inundación de agua y electrolitos del intersticio glandular. Al mismo tiempo, la irritación simpática causaría la apertura de los shunts arteriovenosos, produciendo isquemia de los capilares peripancreonales. Todo esto lleva a la anoxia del páncreon. El cuadro se completa con liberación de leucoquinasas y citoquinasas que conducirían a la activación de los fermentos proteolíticos del jugo pancreático, iniciándose la autólisis glandular.

b) Atrapamiento enzimático. Los distintos factores etiológicos, según esta teoría propuesta, producirían una ingurgitación de las células ductales, lo cual provocaría un atrapamiento del jugo pancreático. De esta manera, los productos de secreción retrogradarían hacia el intersticio, produciéndose el encharcamiento del mismo. Aparte de sus propiedades proteolíticas, el jugo pancreático actuaría produciendo una trombosis de los vasos arteriales y venosos, todo llevaría a la anoxia del páncreon, con necrobiosis, muerte celular y activación de los fermentos proteolíticos.

ESQUEMA DEL DESARROLLO DE LA P. A.

Factores etiológicos (enfermedad biliar, alcohol, etcétera).

↓
Iniciación del proceso (reflujo biliar, reflujo duodenal, etc.)

↓
Injuria pancreática inicial (edema, daño vascular, ruptura de ductos, daño acinar, etc.)

↓
Activación de ENZIMAS DIGESTIVAS

↓
Tripsina

↓
Fosfolipasa A

↓
Elastasa

↓
Quimotripsina

↓
Kallicreína

↓
Lipasa

↓
AUTODIGESTION

↓
Necrosis pancreática

PANCREATITIS AGUDA. CUADRO CLINICO

Cualquiera sea la forma de la pancreatitis aguda, —edematosa o hemorrágica— el comienzo (frecuentemente después de comidas abundantes o de ingestión de alcohol en exceso) es semejante por la agudeza, dramaticidad e intensidad del dolor. Sólo la evolución hará diferenciar una de otra. El cuadro doloroso concluye en algunas formas en el llamado *drama pancreático de Dieulafoy*. Sin embargo, en ocasiones el proceso es indoloro o casi indoloro. El dolor comienza frecuentemente en el epigastrio y puede quedar localizado allí cuando el ataque es leve. Más a menudo, se propaga por todo el abdomen, incluyendo las regiones torácica inferior y dorsolumbar, incluso al hombro izquierdo. El comienzo del dolor es brusco, intenso e intolerable, sobre todo si existe litiasis vesicular o coledociana.

Sin duda, el dolor depende de la localización del proceso, de su extensión y de su gravedad; de la edad del paciente y de su temperamento; de la eventual irritación ileal, peritoneal y pleural; del uso previo de analgésicos; de la existencia de una ascitis o de un derrame pleural y del compromiso de otros órganos.

Los vómitos son frecuentes y violentos en la pancreatitis aguda. En los primeros estadios de la enfermedad pueden contener alimentos, luego son acuosos y en ocasiones sanguinolentos. Son contemporáneos o posteriores al dolor, pero a veces pueden precederle y en general no alivian al enfermo.

Otros síntomas probables son: náuseas, fiebre, hipo, íleo, shock, etc. Se puede observar ictericia en el 20 ó 40 % de los casos.

El examen físico demuestra un aspecto general de postración, con estado confusional si el cuadro está asociado con intoxicación alcohólica. Es posible que haya fiebre moderada, sobre todo rectal, con la evolución. En el aparato circulatorio, la tensión arterial es baja; al principio puede haber hipertensión y bradicardia; el shock puede ser precoz y duradero. En el aparato respiratorio hay disnea, a veces con ortopnea, debida a diversos grados de íleo, a la distensión abdominal, ascitis, derrame pleural, atelectasia pulmonar o condensación, hipovolemia y shock. En el abdomen que suele ser de epigastrio globoso (por el íleo adyacente), suele hallarse hipersensibilidad epigástrica que no llega a ser contractura (falta la rigidez en tabla del abdomen, como la que se observa en las perforaciones libres de vísceras huecas). En algunas formas de pancreatitis hemorrágica la pared abdominal puede mostrar manchas azuladas cianóticas (signo de Grey Turner) o bien en la porción periumbilical (signo de Cullen). El examen percutorio comprueba también en el epigastrio, en un tercio de los casos, meteorismo por íleo y por dilatación gástrica y del colon.

No son comunes (pero es preciso buscarlos) los signos cutáneos y subcutáneos en las pancreatitis agudas que se deben a los efectos de la lipasa y la tripsina circulantes. En las piernas, manos, antebrazos o en regiones periarticulares puede haber lesiones de necrosis grasa, morbiliformes, eritematosas, sensibles, nodulares. Se han descrito áreas de lívido reticularis y decoloraciones cianóticas, reticuladas, marmóreas, en la pared abdominal, tórax, muslos, debidas al daño vascular causado por la tripsina circulante.

No suele ser febril al comienzo; de ahí que mientras el pulso se acelera, la curva térmica es normal; de manera que existe disociación.

Más tarde puede llegar a comprobarse ictericia o subictericia y un tumor alargado por encima y a la izquierda del ombligo.

La semiología abdominal muestra las características del peritonítico y del ocluido, pero según Mondor, "sin ser perfectamente ni lo uno ni lo otro".

LABORATORIO

En relación con la pancreatitis aguda existen dos grupos de pruebas de laboratorio, las que enfocan al páncreas directamente y las que, sin hacerlo en forma directa, resultan afectadas por el proceso inflamatorio pancreático. Este último grupo ayuda a evaluar el cuadro general y las complicaciones que puedan presentarse. Al primer grupo pertenecen la determinación de amilasa y lipasa sérica y urinaria, la fosfolipasa A, así como la concentración de amilasa en los líquidos de punción abdominal, pleural, etc. El segundo grupo incluye el hemograma, eritrosedimentación, uremia, glucemia, bilirrubinemia, creatinina, calcemia, fosfatasa alcalina, proteinograma, ionograma. Las pruebas más útiles, si bien no infalibles, son aquellas que miden las concentraciones séricas de amilasa, lipasa, calcio y bilirrubina y la excreción horaria de la amilasa en orina, siendo

también de utilidad establecer la relación amilasa/creatinina en orina.

Ante un cuadro de abdomen agudo con elevación de los valores enzimáticos, deberán excluirse las causas extrapancreáticas. Los valores sanguíneos y urinarios de la amilasa tienden a elevarse durante las dos o tres primeras horas siguientes al comienzo de la pancreatitis. En los ataques leves o relativamente graves, retornan a la normalidad luego de 2 a 10 días, con la particularidad de que la amilasa urinaria es la última en hacerlo. Una elevación más prolongada es propia de las pancreatitis más graves y si ésta supera las cuatro semanas se deberá pensar en el pseudoquistes o el cáncer. Sin embargo, ni la altura de la elevación enzimática ni la duración de su incremento guardan paralelismo con la severidad clínica del episodio inflamatorio, ni tampoco permiten discriminar entre edema y necrosis del páncreas. La calcemia no tiene valor diagnóstico al principio, pero luego del segundo día, valores menores a 7 mg % son de muy mal pronóstico.

SIGNOS RADIOLOGICOS

En la radiografía de tórax es frecuente el derrame pleural, sobre todo del lado izquierdo, y más raramente bilateral. Se han descrito también derrames pericárdicos. Además, se encuentran atelectasias de los lóbulos inferiores.

En la radiografía simple de abdomen se observa: ausencia de neumoperitoneo (de importancia para el diagnóstico diferencial); dilatación aguda gástrica; dilatación, hipotonía y estasis o retardo de evacuación en la 2ª y 3ª porción duodenal y también en el yeyuno (íleo regional o "signo del asa centinela"); excepcionalmente se observan opacidades redondeadas, dispersas en el abdomen (citoesteatonecrosis), sombras de cálculos pancreáticos o biliares; pérdida de la nitidez del borde externo del psoas y del cuadrado de los lomos; borramiento del contorno renal izquierdo; pérdida de la claridad grasa subperitoneal, debido al edema regional y retroperitoneal de la inflamación pancreática aguda.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

Son importantes para el diagnóstico diferencial con el infarto de miocardio. Además de hechos triviales (taquicardia sinusal, etc.) la pancreatitis aguda puede modificar la actividad eléctrica cardíaca por: a) en forma refleja; b) por hipokalemia; c) por hipocalcemia. Además pueden aparecer signos de insuficiencia coronaria aguda.

LAPAROSCOPIA

Desde que se comienza a utilizar este método de estudio en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo, se le da utilidad en las pancreatitis agudas por un doble camino: primero por su capacidad para descartar otras patologías agudas que pueden simular este cuadro, y segundo por el hallazgo de signos específicos: manchas blancas, irregulares en forma y tamaño, esparcidas por el epiplón gastrocólico o por la pared

abdominal, que son la expresión de la citoesteatonecrosis. Son precoces, desaparecen en escasos días, aunque algunos autores las han hallado luego de un mes del cuadro agudo. Además, toda la zona se encuentra hiperémica y ocasionalmente con focos hemorrágicos. Pueden visualizarse adherencias recientes, finas, laxas. Suele aparecer dilatación gástrica y de asas y también a veces signos de colestasis en la superficie hepática.

ECOTOMOGRAFIA Y TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA

Aunque no son específicas pueden ser de utilidad para demostrar en forma incruenta el aumento de tamaño de la glándula y en el seguimiento para descartar la presencia de complicaciones, como el absceso y el pseudoquistes.

FORMAS CLINICAS

En base a la intensidad de la sintomatología, sobre todo del shock, se pueden clasificar las pancreatitis en:

- ① **Sobreguada.** Hay gran necrosis y hemorragia, el shock es intenso, es muy grave y de alta mortalidad.
- ② **Aguda grave.** Cursa con dolor violento y shock; es el llamado drama pancreático de Dicalafoy.
- ③ **Subaguda o moderada.** Es la más común, no hay reblandecimiento ni hemorragia, sino sólo edema del páncreas.
- ④ **Leve o frustra.** Es atenuada y fugaz; ejemplo: la que complica a una parotiditis aguda.

DIAGNOSTICO

Se basa en un trípede clínico, radiológico y biológico.

Los antecedentes del enfermo, las características clínicas del dolor abdominal de comienzo agudo, asociados o no a los signos y síntomas anteriormente descritos, deben hacer pensar siempre en la posibilidad de esta afección, siendo el camino lógico solicitar inmediatamente los estudios radiológicos simples de tórax y abdomen y los parámetros de laboratorio, amilasa en sangre y orina, y lipasemia.

En conclusión, cuadro abdominal alto doloroso con elevación de amilasa debe orientar al diagnóstico de pancreatitis aguda.

Diagnóstico diferencial

Se realizará con las siguientes afecciones:

- cólico hepático;
- colecistitis aguda;
- úlcera perforada;
- obstrucción intestinal;
- trombosis mesentérica;
- infarto de miocardio con dolor epigástrico;
- peritonitis biliar;
- aneurisma aórtico disecante o roto.

PRONOSTICO

Son elementos de mal pronóstico:

- 1) shock intenso;
- 2) hipotermia mantenida;
- 3) hipocalcemia, hiponatremia mantenida, hiperazoemia;
- 4) forma hemorrágica y necrosante (alta mortalidad);
- 5) presentación posoperatoria (50 % de mortalidad).

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA

El hecho de que la terapéutica clásica –sonda nasogástrica, anticolinérgicos, analgésicos y antibióticoterapia profiláctica– utilizada durante mucho tiempo, establecida más por una rutina que por reales bases fisiopatológicas, ha demostrado no mejorar casi nada la tasa de morbimortalidad de esta patología, puso sobre el tapete nuevas medicaciones, pudiendo hallarse así una larga lista entre las que figuran: Aproxonina (Trasylol) con cerca de veinte años de discusión sobre su utilidad, el glucagón, insulina, corticoides, dextrán de bajo peso molecular, somatostatina, etc.

En base a lo expuesto precedentemente trataremos de analizar la racionalidad y/o utilidad de la terapéutica conocida como clásica y las nuevas drogas usadas.

Dejaremos previamente aclarado que existen varios hechos que dificultan la real valoración de las terapéuticas ensayadas en pancreatitis agudas, pudiéndose citar entre otros:

- a) Poco conocimiento de la real etiopatogenia de la enfermedad. Así por ejemplo, si no conocemos hasta dónde el tono vagal es inductor de una respuesta inflamatoria, no podremos nunca saber a ciencia cierta cómo el uso de anticolinérgicos puede variar la historia natural de la enfermedad.
- b) Dificultad en la elección de parámetros de seguimiento que sean reales marcadores de la terapia en ensayo; si usamos, por ejemplo, la tasa de mortalidad como punto final, los estudios quedan limitados a los casos más serios y quizás los resultados dependerán más de las causas concurrentes precipitantes de la muerte, que de la misma terapia.

Así pues resumiendo: la pobreza de conocimientos fisiopatológicos, la variable historia natural de la enfermedad y la irrealidad de los parámetros clínicos, limitan la valoración y manejo de la terapéutica clínica.

Terapéutica estándar:

1) **Hidratación parenteral.** Tanto el páncreas inflamado como el lecho retroperitoneal pueden transformarse en un tercer espacio masivo; el gran reemplazo es entonces necesario, especialmente en los casos serios asociados con hipotensión. Este reemplazo masivo debe realizarse con monitoreo de la presión venosa central, más aún

en pacientes añosos. Si la pancreatitis es hemorrágica, debe darse sangre.

Este método ha quedado establecido como útil, más que por los ensayos clínicos realizados, por la simple observación fisiológica.

2) *Analgesia*. El tipo de analgesia utilizada ha sido extensamente tratada, considerándose en general que los opiáceos son los más adecuados, especialmente Meperidina (Demerol), de mayor utilidad que la morfina, pues no tiene como ella efecto espasmogénico sobre el esfínter de Oddi, ni aumenta la amilasemia. Hemos utilizado con algún éxito la asociación de Fentanyl, Droperidol y Diacepóxido por vía intravenosa, en pacientes que no presentaban hipotensión marcada.

3) *Anticolinérgicos*. Se comienzan a usar en el momento que estudios fisiológicos muestran que la acetilcolina es el mediador vagal de la estimulación pancreática. Se demostró que la atropina y otros anticolinérgicos similares frenan la secreción enzimática en un 50 % y, en menor proporción, la de bicarbonato y agua. Pero varios autores están de acuerdo en la actualidad en que dada la pobreza de beneficios clínicos y los significativos efectos colaterales de estas drogas, no están indicadas en el tratamiento de las pancreatitis agudas.

4) *Antibióticos*. Estamos de acuerdo en la no utilidad del uso indiscriminado profiláctico. Si de la evaluación de cada caso individual surge la evidencia de infección bacteriana agregada o existencia de infección del árbol biliar, se los debe administrar en forma específica.

5) *Sonda nasogástrica*. Aunque ésta no sea terapéutica medicamentosa, aclararemos aquí que si bien no está claramente dicho cuál es su utilidad específica, es evidente el alivio que produce a las molestias y distensión provocadas por íleo asociado.

Resumiendo, diremos que consideramos de utilidad: el uso de hidratación parenteral, analgésicos y sonda nasogástrica, siendo de escasa o nula aplicabilidad los anticolinérgicos y la antibiocioterapia profiláctica.

NUEVAS TERAPEUTICAS ENSAYADAS

Aprotonina (Trasyllol). Inhibidores de enzimas proteolíticas.

Veinte años de ensayos contradictorios con el uso de este fármaco, aun con sobredosificaciones, parecen arribar a la conclusión de su escasísima utilidad.

Glucagón. Se comenzó su aplicación hace 19 años con el concepto fisiológico de que el glucagón inhibe la secreción pancreática, pone en reposo el páncreas e impide un mayor edema e inflamación y que el aumento de enzimas proteolíticas circulantes destruiría el glucagón natural. No ha mostrado ninguna utilidad en su uso.

Insulina. Se basa su uso en el concepto de que insulina más glucosa tienen alta capacidad de inhibir la lipasa del tejido adiposo, frenando el dolor provocado por la necrosis grasa abdominal. Veinte unidades por litro de suero glucosado al 5 % disminuyen el dolor 4 a 8 horas luego de la infusión. Parece ser una terapéutica poco probable de entrar en el uso habitual.

Dextrán de bajo peso molecular. En ensayo, no existen todavía estudios clínicos correctamente realizados; deberá seguir estudiándose.

Somatostatina. Es inhibidora natural de la secreción pancreática exocrina. Se ha mostrado inefectiva en las pancreatitis experimentales.

Corticoides. No hay datos clínicos ni experimentales que avalen la utilidad de su uso.

Con la terapia anteriormente expuesta, responde bien un 80 a 90 % de los casos; en el resto deben usarse otras terapias, como diálisis peritoneal o laparotomía con drenaje del lecho pancreático.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ACOSTA, J.; LEDESMA, C.: Gallstone migration as a causa of acute pancreatitis. *New Engl. J. Med.*, 290, 484, 1974.
- 2 AMMANN, R.: Acute pancreatitis. *Gastroenterology of Bockus*, vol. 111, pag. 1020.
- 3 AUSLANDER, M.; JANOWITZ, H.: Therapeutic of acute pancreatitis. *Clinics in Gastroenterology*, vol. 8, N° 1, pag. 219, 1979.
- 4 HALMOS, P.; NELSON, J.: Hyperosmolar non cetoacidotic coma in diabetes. *Lancet*, 1, 675, 1966.
- 5 MALLORY, A.; KERN, J.: Drug induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology*, vol. 78, pag. 813, 1980.
- 6 McCUTCHEON, A.: A fresh approach to pathogenesis of pancreatitis. *Cut*, 9, 296, 1968.
- 7 SARLES, H.; TISCORNIA, O.: Ethanol and chronic calcifying pancreatitis. *Med. Clin. North Am.*, 58, 1333, 1974.
- 8 SCHMIDT, H.; CREUTZFELDT, N.: Etiology and pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology of Bockus*, vol. 111, pag. 1005, 1976.
- 9 SOLIS HERRUZO, J.: Atlas de diagnóstico diferencial laparoscópico. Ed. Paz Muñialbo, Madrid, pag. 191, año 1975.
- 10 TISCORNIA, O.: Fisiopatogenia de enfermedades inflamatorias del páncreas. *Gastroenterología*, Ed. El Ateneo, Bs. Aires, pag. 500, 1975.
- 11 WARRENT SHORAB, M.: Medical management of acute pancreatitis. *The Pancreas* Ed. Mosby Company, pag. 153, 1975.

PANCREATITIS CRONICA

DEFINICION

Son lesiones inflamatorias del páncreas de carácter duradero, que condicionan una esclerosis evolutiva, con atrofia de las estructuras normales de la glándula, que persisten en forma parcial o total cuando incluso se han eliminado los causales iniciales.

Frente a la anarquía de conceptos y nomenclaturas existentes sobre las pancreatitis en general, un comité de expertos reunidos en Marsella en el año 1963 propone una clasificación anatomoclínica que se mantiene hasta la actualidad, y que es la siguiente:

CLASIFICACION ANATOMOCLINICA DE PANCREATITIS

<i>Pancreatitis agudas</i>	{	pancreatitis aguda propiamente dicha
		pancreatitis aguda recidivante
<i>Pancreatitis crónicas</i>	{	pancreatitis crónica propiamente dicha
		pancreatitis crónica recidivante

Pancreatitis agudas

En estos procesos se obtiene en general una restitución clínica y biológica del páncreas si las causales del proceso son eliminadas (litiasis, alcohol).

Pancreatitis crónicas

Se caracterizan por la presencia de un daño residual pancreático anatómico y funcional, que persiste aunque las causales o factores primarios hayan sido eliminados.

Ventajas de la clasificación

Es un excelente punto de partida para investigaciones prospectivas y uniformar criterios y nomenclaturas.

Desventajas de la clasificación

- No es fácil diferenciar por la clínica las formas agudas recidivantes de las crónicas recidivantes.
- Requiere de la biopsia y criterio anatomohistológico para definir, lo que no siempre es fácil de lograr.
- No tiene en cuenta los factores etiológicos.

EPIDEMIOLOGIA

Frecuencia

Existe una gran variabilidad en cuanto a incidencia regional o geográfica, ello puede depender

de: a) factores genéticos; b) hábitos dietéticos o tóxicos; c) diversidad de método a través de los que se llega al diagnóstico (clínicos, quirúrgicos, instrumentales, radiológicos, estudios funcionales de secreción exocrina, necrópsicos, etc.).

Pese a no contar con estadísticas globales representativas, el consenso es que en nuestro país es una enfermedad poco frecuente.

Edad

Se las ha descrito en todas las edades, pero hay variantes de incidencia en cuanto a la etiología. En términos generales podemos decir que la mayoría se presentan entre los 30 y 55 años. Las de etiología alcohólica a edades más tempranas en el tercer decenio, mientras que las de origen biliar lo hacen en el quinto decenio.

Sexo

También tiene variables con respecto a la etiología, observándose una notoria predominancia del sexo masculino en las de etiología alcohólica, mientras que en las de etiología biliar esta dominancia está a favor del sexo femenino.

ETIOPATOGENIA

Existen múltiples etiologías de variable frecuencia regional y geográficas, pero en términos generales está dominada por dos grandes grupos:

- pancreatitis crónica por obstáculo del drenaje biliopancreático;
- pancreatitis crónicas alcohólicas.

CLASIFICACION ETIOPATOGENICA DE LAS PANCREATITIS CRONICAS

<i>Pancreatitis crónica biliar</i>	{	<i>nutricional</i> (carencias)
<i>Pancreatitis crónica alcohólica</i>		<i>metabólicas</i> (hemocromatosis)
		<i>hereditarias</i>
<i>Pancreatitis crónicas vinculadas a otras causales</i>	{	<i>congénitas</i> : enfermedad fibroquística del páncreas
		<i>idiopática</i>
		<i>inmunitaria</i>
		<i>postraumática</i>
		<i>neoplasia</i> con pancreatitis crónica reaccional

* Profesor adjunto interino de la Cátedra de Medicina "A" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata
Docente autorizado de la misma cátedra

Pancreatitis crónica biliopancreática

Es la causal más frecuente en la Argentina; está generada por un obstáculo en el drenaje biliar-pancreático, por litiasis, papilitis, secundaria o primaria, estenosis, etc. En general, removida la causa si bien quedan secuelas, permite la regeneración del parénquima con mejoría funcional.

Pancreatitis crónica alcohólica

Es la causal más frecuente en Francia. Los conocimientos de la patología humana y los datos de las investigaciones con modelos experimentales en animales revela la existencia de tres factores patogénicos: a) metabólico; b) mecánico; c) tóxico.

a) Factor metabólico

El alcoholismo genera una hipersecreción pancreática, en etapas iniciales, de un jugo rico en enzimas y proteínas y pobre en agua y electrolitos; ello promovería la precipitación de tapones proteicos intraductales, que con el tiempo pueden calcificarse generando cálculos pancreáticos intraductales (correlación de patologías humana y animal).

b) Factor mecánico

Genera un obstáculo mecánico que impide un buen drenaje del jugo pancreático. Inicialmente, por un conflicto entre hipersecreción pancreática con espasmo e hipertonia del Oddi, y luego por los tapones mucosos y calcificaciones intraductales.

c) Factor tóxico

Está reconocido que el alcohol actúa a grandes dosis como un agente tóxico directo de las células pancreáticas, tal cual sucede con el hepatocito.

Estos tres factores patogénicos integran los mecanismos a través de los cuales se instalan las lesiones destructoras esclerosantes que condicionan las pancreatitis crónicas alcohólicas.

Pancreatitis crónica nutricional

Se observa principalmente en la India, África y en aquellos países que tienen áreas con una desnutrición crónica. Son similares en sus hallazgos anatomopatológicos, y evolución clínica a las alcohólicas.

Las otras etiologías son mucho menos frecuentes, debiendo destacarse las metabólicas (hemocromatosis, hiperparatiroidismo) donde el cuadro pancreático es en general un epifenómeno del cuadro general; y las hereditarias, donde se han descrito varias familias con pancreatitis crónicas observadas en general a edades tempranas y que dependen de errores metabólicos congénitos (aminoaciduria) o de malformaciones congénitas de ductos pancreáticos, ambos de origen genético.

ANATOMIA PATOLOGICA

Presenta una esclerosis irregular con destrucción del parénquima exocrino. Las lesiones pueden

ser focales, segmentarias o difusas. Pueden asociarse a la dilatación ductal y estar presentes todas las variables inflamatorias, edema, necrosis, focos purulentos, quistes. La incidencia de calcificaciones es variable y en la gran mayoría son intraductales. La destrucción celular es dominante para elementos acinares, estando los islotes bastante conservados hasta estadios avanzados.

Macroscopia. El páncreas está frecuentemente hipertrofiado, no siendo la atrofia un término evolutivo obligatorio. La superficie es grisácea, de aspecto fibroso, consistencia dura, a veces pètrea. La sensación táctil por sí sola no es válida para diferenciar pancreatitis crónica de cáncer de páncreas. Esta situación general alterna con abollonaduras de consistencia elástica (dilataciones ductales o quistes) y canales pancreáticos dilatados; en general, es menos frecuente hallar estenosis del Wirsung. Los cálculos (pancreatitis calcificante) con asiento intraductal, son de tamaño variable, de una nuez a una cabeza de alfiler, esféricos, irregulares, ramificados, color blanco grisáceo; su composición química es de carbonato de calcio sobre núcleo proteico:

Esclerolipomatosis periglandular, que puede incluir y estenotar colédoco, venas cava, esplénica linfáticas, etc. Presencia de quistes.

Microscopia. Alteraciones celulares acinosas que pueden llegar a la necrosis por activación enzimática intrapancreática.

ALTERACIONES GLOBALES

- Dilataciones de ácinos, y canales finos, con material proteicoamoro precipitado dentro de los ductos.
- Fibrosis peri e intraacinoso precoz.
- Esclerosis densa que mutila el parénquima.
- Células de canales excretores inicialmente poco afectadas; luego van a la atrofia con desaparición de canales.
- Islotes endocrinos inicialmente respetados; se afectan en estadios avanzados.
- Hiperregeneración de terminaciones nerviosas.
- Lesiones arteriolares y capilares por esclerosis.
- Inflamación con infiltración mono o polinuclear que puede formar abscesos.
- Es posible observar la cancerización de una pancreatitis crónica.
- Las lesiones iniciales son locales; luego se generalizan.

CLINICA

Es típica en la mayoría de los casos, de allí que el elemento más importante de diagnóstico sea una buena historia clínica. En la anamnesis podemos diferenciar: a) síntomas iniciales; b) síntomas tardíos; c) síntomas generales.

a) Síntomas iniciales:

Dolor

Es el primer síntoma, está presente en más del 90 % de los casos (excepcionalmente es indolora).

Características del dolor

- **Intensidad.** Dolor muy intenso, de iniciación brusca; rápidamente alcanza su mayor nivel manteniéndose constante. Cuanto más crónicos más severa la intensidad.
- **Localización.** Más frecuente en epigastrio; también en hipocondrio derecho e izquierdo.
- **Irradiación.** La más constante es hacia el dorso, luego le siguen ambos hipocondrios, escápula y región precordial.
- **Acentuación.** Con ingesta y bebidas alcohólicas.
- **Variante posicional.** Alivia en decúbito ventral y con dorsiflexión; se exacerba en decúbito dorsal.
- **Respuesta a tratamiento farmacológico.** No se alivian con alcalinos, antiespasmódicos y analgésicos comunes; dentro de éstos se ha descrito mayor eficacia con aspirinas. En general hay que recurrir a la administración de hipnoanalgésicos.
- **Frecuencia.** Los períodos de dolor están separados por intervalos asintomáticos; con el correr del tiempo éstos se hacen más cortos y las crisis más frecuentes.
- **Duración de las crisis.** Inician de 24 a 48 horas postransgresión y duran de 5 a 7 días inicialmente; a medida que avanzan son más frecuentes, intensos y prolongados.

Fisiopatología del dolor

Puede estar dado por tres causas:

- Distensión de la cápsula pancreática por infección o edemas.
- Distensión canalicular por obstáculos.
- Inhibición o inflamación de terminaciones nerviosas.

Pérdida de peso

Es el signo más constante en todos los pacientes; es mayor cuanto más frecuentes son las crisis de dolor. Sus causas son: inapetencia por dolor, aumento del dolor por la ingestión, y en estadios finales se agrega la malabsorción por insuficiencia pancreática exocrina.

Ictericia

Se presenta en $\frac{1}{3}$ de los casos, coincidiendo con la crisis dolorosa; en general es moderada, fugaz, de tipo colestático, y se explica por compresión coledociana extrínseca por edema pancreático. Su persistencia durante más de 2 ó 3 semanas indica presencia de complicaciones (seudoquistes, neoplasia).

Otros síntomas

Náuseas, vómitos, distensión abdominal, en las crisis.

b) Síntomas tardíos

Síndrome de malabsorción

Se encuentra cuando la mayoría del páncreas exocrino está destruido, o excluido de su secreción por obstáculo o estenosis. Se exterioriza por

diarrea crónica, esteatorrea, desnutrición; depende fundamentalmente del déficit de lipasa.

Diabetes

En $\frac{1}{3}$ de los pacientes se encuentra curva de sobrecarga oral de glucosa patológica, y en $\frac{1}{3}$, diabetes clínica. Es de aparición gradual luego de varios años de repetidos ataques dolorosos. Es muy frecuente que se asocie a malabsorción. No tiene tendencia a la cetosis y desarrolla escasa microangiopatía, retinopatía o neuropatía.

c) Síntomas generales

- **Astenia.**
- **Síndrome siquiátrico**, en general con tendencia depresiva.
- **Toxicomanía** por administración de hipnoanalgésicos.
- **Hemorragia digestiva** por várices esofágicas o lesiones gastroduodenales agudas.

Examen físico

En general es muy pobre en signos:

- Dolor subcostal izquierdo con punto de Mallet Guy positivo; es importante, pero inconstante.
- **Tumoración palpable en epigastrio** por pancreatitis crónica hipertrófica o pseudoquistes.
- Vesícula palpable en crisis.
- Ictericia fugaz.
- Adelgazamiento.

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS DE ESTUDIO

1º) Laboratorio

La rutina determinará la presencia de desnutrición y carencias, ictericia, hiperglucemia o la repercusión de complicaciones sépticas o hemorrágicas. Elevación de amilasemia en crisis.

Investigación de diabetes subclínica mediante curva de sobrecarga con glucosa.

2º) Exploración funcional del páncreas exocrino

Mediante recolección de jugo pancreático por sondeo duodenal o cateterismo retrógrado del Wirsung y estímulo con secretina, pancreozimina, determinando el débito; bicarbonato, lipasa y amilasa. Es un método directo y eficaz para poner en evidencia la presencia de una insuficiencia pancreática exocrina, o a través de métodos indirectos, como son la determinación cuantitativa de grasas fecales por método de Van de Kamer.

3º) Radiología

Simple. Demuestra la presencia de calcificaciones, de gran valor diagnóstico.

Contrastada convencional. Seria gastroduodenal, colangiografía; pueden demostrar compresiones extrínsecas.

Instrumental especializado

- a) **Angiografía selectiva y esplenoportografía:** nos demostrará compresiones vasculares y circulación colateral.

- b) En el paciente icterico la colangiografía retrógrada o la transparietohepática, para demostrar el obstáculo en las vías biliares.
- c) Wirsungrafía retrógrada por duodenoscopia o intraoperatoria que demostrará dilataciones ductulares, obstáculos, litiasis, estenosis; de capital importancia para el diagnóstico, y para determinar la elección de la terapéutica.

4º) Métodos no invasivos

- *Ecotomografía del páncreas.* Puede revelar tamaño, forma, densidad de la glándula, calibre de los ductos, presencia de calcificaciones.
- *Tomografía axial computada.* Puede brindar igual información, aunque el método precedentemente citado parece ser de elección.

5º) Método diagnóstico de certeza y confirmación diagnóstica

Laparotomía exploradora con inspección, palpación y biopsia con estudio histopatológico.

Debe llegarse a este método cuando los anteriores no determinan un diagnóstico claro, o cuando se propone una terapéutica quirúrgica.

DIAGNOSTICO

Se arriba integrando diversos criterios o elementos:

- Criterios clínicos.
- Elementos complementarios.
- Criterios de certeza.

Diagnóstico diferencial

Debe plantearse con:

- a) *Enfermedades pancreáticas.* Pancreatitis aguda y cáncer de páncreas.
- b) *Otras enfermedades abdominales*
 - Patología gastroduodenal ulcerosa o neoplásica.
 - Patología biliar (litiásica).
 - Neoplasias con infiltración del plexo solar.
 - Patologías vasculares abdominales (mesentérica, aórtica).
- c) *Patologías retroperitoneales.*
- d) *Patologías torácicas* (radiculares, cardiovasculares, pleuropulmonares).

COMPLICACIONES

- *Quistes y pseudoquistes.* Se presentan con compromiso del estado general, leucocitosis, eritro alta, amilaseemia elevada, desplazamiento extrínseco de órganos vecinos, determinados por radiología, ecografía o T.A.C.). Quiste diagnosticado significa tratamiento quirúrgico.
- *Cancerización de pancreatitis crónica.* Existe, aunque es poco frecuente (Sarles: 5 casos en 250 pancreatitis crónicas).
- *Ictericia por compresiones o estenosis del colédoco intrapancreático.*
- *Compresiones extrínsecas de estómago y duodeno.*

- *Hipertrofia de glándulas salivales.* Dominante en etiologías carenciales (India).
- *Hemorragia digestiva:* 9 % (várices o lesiones agudas).
- *Compresiones vasculares.* Esplénica (esplenomegalia). Circulación colateral.
- *Obstrucciones linfáticas.*
- *Necrosis grasa a distancia en brotes agudos.* Son la expresión de citoesteatonecrosis a distancia.
- *Piel y T.C.S.C.* Lesión que semeja eritema nudoso.
- *Articulaciones.* Artritis que semeja gota. Ambas punzadas o drenadas espontáneamente liberan en líquido oleoso.
- *Médula ósea.* En agudo, rarefacción ósea; en etapa crónica, calcificación semejante a infarto óseo.

TRATAMIENTO

Depende de la etiología de la pancreatitis crónica. Tiene los siguientes objetivos:

- *Pancreatitis crónica biliar.* Es quirúrgico y debe removerse la causa que genera el obstáculo de drenaje biliopancreático.
- *Pancreatitis crónica alcohólica.* Inicialmente es médico y la instancia quirúrgica se presenta de necesidad.
- *Pancreatitis crónica nutricional.* Inicialmente médico-dietético.

TRATAMIENTO MEDICO

Higiénico-dietético

Supresión total y definitiva del alcohol, con dieta hipograsa, rica en proteína, adecuando la cantidad de H. de C. al compromiso de páncreas endocrino que presente el paciente.

Farmacológico

Tiene dos enfoques: el sintomático, cuyo objetivo es calmar el dolor, y el sustitutivo, para compensar la insuficiencia pancreática exo y/o endocrina.

Tratamiento sintomático

Aspirinas e hipnoanalgésicos, según necesidad e intensidad del dolor.

Tratamiento sustitutivo

a) Del páncreas exocrino

Con extractos pancreáticos, cuanto más impuros más eficaces son, asociados a bicarbonato de sodio en su ingesta, para evitar inactivación enzimática por pH ácido gástrico.

Las mejorías funcionales se obtienen en lapsos de 4 a 8 semanas. Hay un porcentaje de 25 % que no mejora con la terapéutica.

b) Del páncreas endocrino

La diabetes es estable; si no se controla con dieta debe recurrirse a insulino terapia. Fracasan los diabetostáticos orales.

Tratamiento quirúrgico

Indicaciones

- Gravedad e importancia del dolor incontrolable con tratamiento médico (toxicomanía).
- Dudas en el diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas.
- Ictericia obstructiva persistente.
- Hemorragia digestiva recidivante.

La táctica quirúrgica surge de la valoración clínica, la exploración anatómica y la wirsungrafía, aconsejándose:

Tratamiento conservador

- a) Apertura y dragado de canales con extracción de cálculos y Wirsung-yeyunoanastomosis sin resección pancreática. Se opta por este tratamiento cuando hay sufrimiento moderado y canales dilatados y diabetes.
- b) Esplancnectomía.

Tratamiento reseccionista

- a) Esplenopancreatectomía.
- b) Duodeno-pancreatectomía.

- c) Pancreatectomía total: este tratamiento se indica en pacientes con gran sufrimiento y con fracaso de otros tratamientos médicos y/o quirúrgicos.

RESULTADOS

Las exéresis dan los mejores resultados funcionales en cuanto a controlar el dolor, pero son las que tienen mayor morbilidad y mortalidad. Las técnicas conservadoras tienen menor mortalidad y morbilidad, pero peores resultados, con recidiva de las crisis de dolor.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

No removidas las causales productoras, es malo, progresivo, compromete el estado general con alta morbilidad y mortalidad por complicaciones.

Removidas las causales en etapas tempranas, es muy bueno para las etiologías biliares donde quedan secuelas, pero excelente recuperación funcional en general. En las de etiología alcohólicas, las secuelas son mayores; en estadio inicial la suspensión del alcoholismo permite vida normal. En período de estado avanzado, es progresiva y autoperpetuada, siendo el pronóstico reservado.

PANCREATITIS AGUDA Y CRONICA. ANATOMIA PATOLOGICA

PANCREATITIS AGUDA (Necrosis pancreática aguda)

Las alteraciones anatomopatológicas son derivadas de la destrucción enzimática del parénquima pancreático y estructuras vecinas.

Macroscópicamente la alteración tiende a ser difusa y se observan áreas de destrucción proteolítica parenquimatosa de color gris blanquecino, focos hemorrágicos y zonas de necrosis adiposa intra y peripancreática.^(4, 6, 7, 8)

Primariamente predomina el edema, apareciendo en forma secuencial o simultánea necrosis y hemorragia textural. En grados extremos el páncreas en su totalidad se transforma en un secuestro necrótico o hemorrágico. Las enzimas activadas, sobre todo las de acción lipolítica, lesionan las células adiposas adultas de epiplón, mesenterio, etc. (citoesteatonecrosis), induciendo a la aparición de líquido seroso peritoneal ligeramente turbio con contenido de glóbulos oleosos.

La histología está basada en la destrucción proteolítica parenquimatosa, necrosis vascular con hemorragia (elastasa), necrosis grasa y reacción inflamatoria secundaria. Al edema intersticial inicial sobreviene necrosis endocrina y exocrina de tipo coagulativo (fig. 1); periféricamente existe reacción de tipo leucocitario.

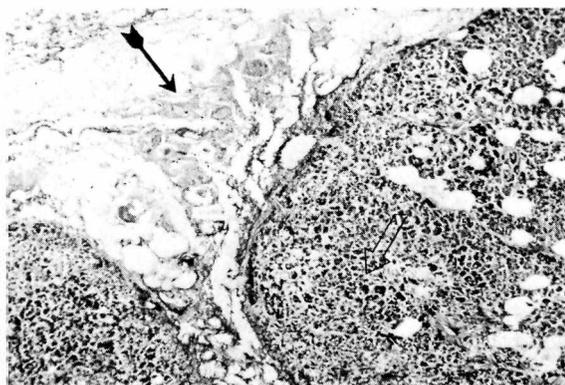


Figura 1. Pancreatitis aguda. Necrosis parenquimatosa (flecha clara) y de tejido adiposo peripancreático (flecha oscura). H-E. 40 X.

Depende del calibre de los vasos comprometidos, el nivel de la hemorragia intersticial. La necrosis de células adiposas se manifiesta por una pérdida

de contornos celulares y aspecto granuloso citoplásmico (fig. 2).

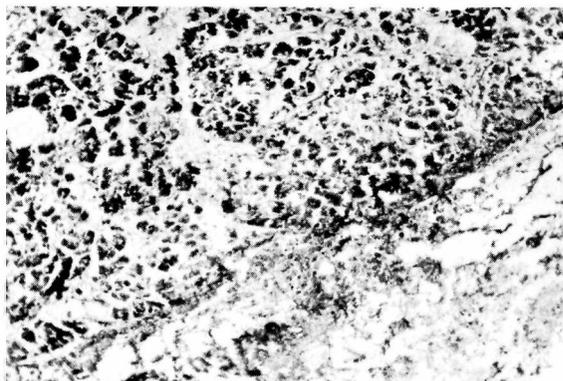


Figura 2. Detalle de la figura anterior. H-E. 100 X.

La reacción inflamatoria muestra vasocongestión, infiltrados leucocitarios y escasa extravasación eritrocitaria (fig. 3). Cuando las áreas necróticas son

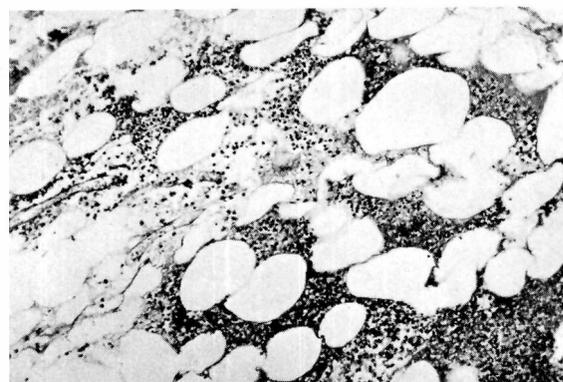


Figura 3. Necrosis del tejido adiposo peripancreático con infiltrados reactivos polimorfonucleares. H-E. 100 X.

circunscritas por tabiques conectivos pueden formarse cavidades residuales de tamaños variables (pseudocistas).⁽⁹⁾

También se citan como secuelas en los casos leves, la fibrosis intersticial, y en casos más extensos los nódulos fibrosos que pueden producir ocasionalmente compresión canalicular.

* Profesor adjunto de la Cátedra de Patología I de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

** Ayudante diplomado de la Cátedra de Patología I de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

PANCREATITIS CRONICA

Tenga o no manifestación clínica, la alteración se caracteriza por una destrucción progresiva del parénquima pancreático a través de exacerbaciones inflamatorias repetidas.^(1, 3, 4)

Patogénicamente, las lesiones producidas serían similares a las de las pancreatitis agudas, pero de tipo iterativo y de grado mucho menor. Los cambios macroscópicos cubren una amplia gama; en las fases primarias puede haber aumento de volumen por edema intersticial, con el progreso de la afección hay disminución de volumen por destrucción parenquimatosa progresiva.

La inducción de formación de tejido conectivo puede llevar a una fibrosis difusa o nodular, pero siempre con aumento de consistencia del órgano.

Los focos de necrosis pueden originar cavitaciones pequeñas (pseudocistes) que por lo general no exceden el centímetro de diámetro, e infrecuentemente se aprecian depósitos cálcicos. Estos últimos ocasionalmente se agrupan formando concreciones litiasicas ductales.⁽⁵⁾ Microscópicamente se observa involución del tejido glandular y aumento del tejido conectivo intersticial.

El balance en el predominio de uno u otro tejido posibilita la clasificación en grados de la afección. En el grado I la fibrogénesis intersticial es mínima, mientras en el grado III (cirrosis pan-

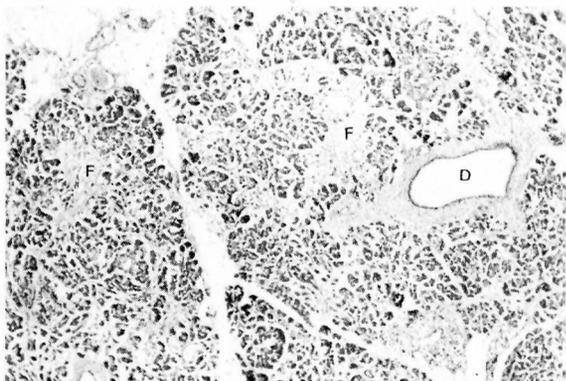


Figura 4. Pancreatitis crónica grado I. Ectasis ductal (D) y fibrosis septal pericanalicular e intersticial (F). H-E. 100 X.

creática) la involución exocrina es total, pudiendo existir remanentes insulares y ductales, pero la masa de parénquima pancreático aparente está compuesta por tejido conjuntivo (figs. 4 y 6). El grado II comprende etapas intermedias de la enfermedad (fig. 5).

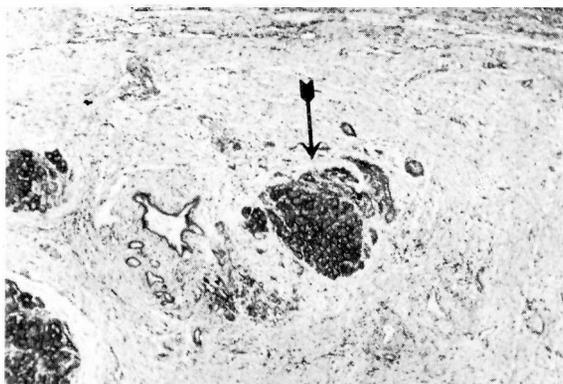


Figura 5. Pancreatitis crónica grado II. Densa fibrosis intersticial con remanentes aislados de parénquima pancreático (flecha). H-E. 40 X.

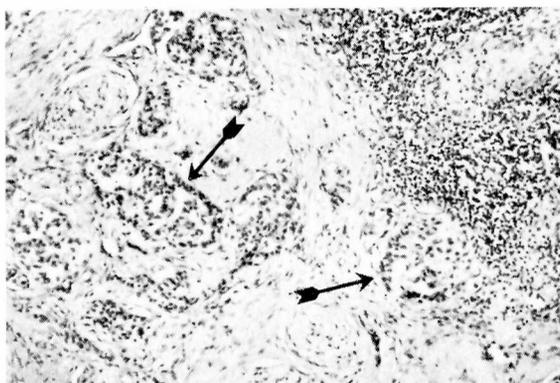


Figura 6. Pancreatitis crónica grado III. Remanente insular (flechas) con involución total exocrina. Fibrosis e infiltrados mononucleares H-E. 100 X.

A estas alteraciones se agrega la distorsión del sistema canalicular con anomalías epiteliales (metaplasia malpighiana, hiperplasia y distintos grados de displasia).⁽²⁾

BIBLIOGRAFIA

- 1 AMMANN, R.: La pancreatitis crónica juvenil idiopática. *Medicina Alemana*, vol. 18:589-604, 1977.
- 2 CUBILLA, A. L., y FITZGERALD, P. J.: Classification of pancreatic cancer (Nonendocrine). *Mayo Clin. Proc.*, 54:449-458, 1979.
- 3 DAVIDSON, P., y col.: Hereditary pancreatitis. *Ann. Intern. Med.*, 68:88-96, 1968.
- 4 EFRON, G.: The natural history of pancreatitis. *British J. Surg.*, 53:702, 1966.
- 5 LEGER, y col.: Profil anatomo-clinique des lithiases pancréatiques. *Presse Médicale*, 8:1977-2000, 1979.
- 6 MOIR, D.: Drug-associated acute pancreatitis. *Lancet*, II:369, 1978.
- 7 OTTO, H.: Actualizaciones: aspectos morfológicos de las pancreatopatías. *Medicina Alemana*, vol. 16:8266-279, 1975.
- 8 STORCK, G., y col.: A study of autopsies upon 116 patients with acute pancreatitis. *Surgery Gyn. and Obst.*, 143:241-245, 1976.
- 9 WHINSHIP, D.: Pancreatitis: pancreatic pseudocysts and their complications. *Gastroenterology*, 73:593-603, 1977.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA PANCREATITIS AGUDA Y CRONICA

Por razones embrionarias, fisiopatológicas y anatómicas, las pancreatitis aguda y crónica se hallan íntimamente ligadas a la patología biliopancreático-duodenal.

Aunque la pancreatitis aguda y la crónica responden a agentes etiológicos similares, los objetivos terapéuticos de la primera responden a necesidades fisiopatológicas; en la segunda, en cambio, a razones sintomáticas, motivos por los que su estudio debe hacerse en forma separada.

CIRUGIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

El conocimiento de la pancreatitis aguda data desde hace algo más de un siglo. Fitz, en 1870, describe por primera vez la enfermedad como resultado de una autopsia. A partir de entonces las asociaciones anatómicas van estructurando la fisonomía de la enfermedad, pese a lo cual el diagnóstico al principio era, en la mayoría de los casos, producto de la necropsia o el hallazgo de una laparotomía exploradora de urgencia.

Creemos útil, para el mejor conocimiento de la metodología actual del tratamiento quirúrgico, describir rápidamente las etapas que lo fueron condicionando.

Primer período: de diagnóstico quirúrgico

Cubre las primeras cuatro décadas de este siglo. Con gran frecuencia el diagnóstico era operatorio; otras veces, aun con diagnóstico clínico, la gravedad del cuadro obligaba a operar. El concepto que prima en esta etapa está claramente expresado por Brocq, relator del tema en el Congreso Alemán de Cirugía de 1923, quien abogaba por "la operación precoz, cualquiera sea el estado del enfermo; aun si el mismo es desesperante, es la única tabla de salvación". Aconsejó drenar las lesiones; las sobrevidas eran del 32 %.

Segundo período: de abstención quirúrgica

En 1929, Elman describe el dosaje de amilasa, realizando un valioso aporte para el diagnóstico de la afección. Ante los resultados de la cirugía en la etapa anterior, Nordmann, en el Congreso Alemán de Cirugía de 1938, preconiza la abstención quirúrgica. Las sobrevidas se duplicaron.

Tercer período: de tratamiento fisiopatológico

Se extiende desde 1955 a 1970. Los adelantos de la cirugía biliar permiten el tratamiento más seguro de la litiasis biliar en cualquier momento

de su evolución, así como del foco biliopancreático comprometido. Los antibióticos, el mejor conocimiento de la hidratación, los corticoides, los expansores plasmáticos y las antienzimas permiten equilibrar enfermos graves, reabriendo la tendencia quirúrgica en la pancreatitis. La mayor parte de los cirujanos coinciden en que casi todas las pancreatitis son quirúrgicas, quedando en el tapete de la discusión la oportunidad de la operación.

Cuarto período: período de reanimación

En la última década, el conocimiento del pulmón de shock, la insuficiencia renal aguda, las coagulopatías, de la sepsis, la encefalopatía y la hemorragia digestiva grave, complicaciones que acompañan a las pancreatitis necrótico-hemorrágicas, hacen de la misma una afección de terapia intensiva. Nuevamente se plantea la necesidad de la operación precoz en estas formas graves, reemplazando la técnica de drenaje, sustentada por Brocq hace más de cincuenta años, por la de extirpación de la glándula enferma.

El análisis de los dos últimos períodos permite distinguir dos tendencias quirúrgicas distintas que no son antagónicas y sí muchas veces complementarias en esta enfermedad: el tratamiento etiológico y fisiopatológico del tercer período y el tratamiento de la necrosis resultante de la enfermedad, en el cuarto.

Para su mejor entendimiento estudiaremos por separado estos dos objetivos quirúrgicos.

a) Litiasis biliar

Según Sánchez Zinny, en nuestro país casi el 90 % de las pancreatitis agudas son de origen litiasico. En 1889, Thayer señaló por primera vez la litiasis biliar asociada a pancreatitis aguda. El mismo año, Lanceraux halló un cálculo enclavado en la papila biliar de un paciente atacado por esta enfermedad. Posteriormente, Opie, Halsted y Opie nuevamente, describen los mecanismos mediante los cuales el cálculo inicia el proceso fisiopatológico. En 1942, Alejandro Pavlosky destaca la importancia del cálculo enclavado en la ampolla en la evolución fatal de algunas pancreatitis agudas y sugiere su remoción quirúrgica de urgencia. En 1971, Acosta tamizó las heces de la primera deposición después del episodio de pancreatitis aguda en 24 enfermos, encontrando cálculos biliares en el 87,5 % de los

* Profesor titular de la Cátedra de Cirugía "B" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

mismos. En 1961, Sapisochin realizó una papilotomía de urgencia por cálculo enclavado y pancreatitis aguda. En 1977, la escuela rosarina propugnó la cirugía de urgencia en la pancreatitis aguda en su etapa inicial, completando con esfinteropapilotomía en la mayor parte de los casos. En la actualidad se definen dos tendencias quirúrgicas que manejan argumentos controvertidos en cuanto a la oportunidad operatoria:

1) *Cirugía precoz de elección*

Acosta, Tejerina Fotheringham y Ledesma, en nuestro país; Lataste, Chaboneix y Cosso, en Francia, son partidarios de la operación de urgencia, con el objeto de liberar el poro biliopancreático bloqueado por el cálculo, sobre la base de que, a medida que pasan las horas, este proceso acentúa la gravedad e irreversibilidad de las lesiones anatomopatológicas.

Lataste y colaboradores usan la radiomanometría como método diagnóstico fundamental intraquirúrgico; el bloqueo completo es indicación de papilotomía. Aconsejan efectuar la operación en las 6 horas que siguen al enclavamiento del cálculo, encontrándolo en uno de cada cuatro casos operados de pancreatitis aguda necrótico-hemorrágica.

El objetivo de quienes sustentan esta tendencia es minimizar el tiempo de actuación del factor etiológico, facilitar el drenaje del conducto pancreático y biliar, tratar otros cálculos que pudieran haber en la vía biliar principal y extirpar la vesícula litiásica (fig. 1).

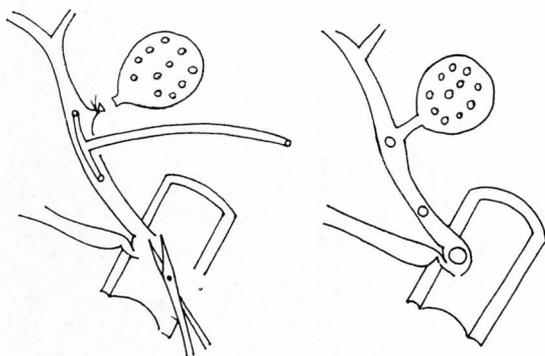


Figura 1

Además de las ventajas ya señaladas, esta conducta tiene a su favor lo incipiente de las lesiones anatomopatológicas, que facilitan la técnica quirúrgica y el mínimo deterioro del enfermo al comienzo de su enfermedad. Pesan en su contra el proponer de resolución urgente una cirugía compleja, en pacientes frecuentemente obesos, que necesitan de radiodiagnóstico intraoperatorio y cirujanos entrenados en cirugía biliar y pancreática.

2) *Cirugía en período agudo, de necesidad. Cirugía electiva pospancreatitis*

Según Moroni, el 76 % de las pancreatitis agudas retroceden con tratamiento médico. Sánchez Zinny y colaboradores operan en período agudo

aquellos enfermos que no presentan pronta y rápida remisión con el tratamiento médico, lo que representa el 30 % de los casos de su estadística. Esta conducta es seguida por los doctores Manrique, Hülskamp, Morel y nosotros mismos. Se deben operar aquellos enfermos que no presentan franca mejoría con 24 ó 48 horas de tratamiento médico, si el cuadro evoluciona con agravación progresiva o si hay recaída después de haber mejorado. La operación consiste en explorar la vía biliar radiológica e instrumentalmente, extraer los cálculos coledocianos, si es que los hubiera, practicar la papilotomía si hay un cálculo en "trabajo de parto" en el colédoco submucoso, efectuar la colecistectomía y dejar un tubo de Kehr en el colédoco para descomprimir la vía biliar. En casos muy graves puede ser el único gesto quirúrgico con fines de salvamento: descompresión de la vía biliar con un tubo de Kehr o la vesícula con una sonda de Pezzer.

Aquellos enfermos que han pasado el período agudo, son tributarios de la cirugía electiva, no dejando pasar más de un mes después de su recuperación, por el peligro de recidiva. Esta afección se presenta a veces en forma iterativa, especialmente en aquellos pacientes que tienen cálculos de colesterol pequeños, con cístico complaciente que permite un fácil pasaje a la vía biliar principal.

b) *Lesiones pancreáticas*

Desde el punto de vista anatomopatológico el cirujano debe distinguir entre la pancreatitis aguda edematosa y la necrótica.

La pancreatitis aguda edematosa, habitualmente de origen biliar, tiene pronóstico favorable. El páncreas y los mesos vecinos se encuentran como si hubieran sido infiltrados con suero o novocaína.

La pancreatitis necrótico-hemorrágica combina tres tipos de lesiones: la necrosis, que presenta los tejidos de color gris y aspecto mortificado; la hemorrágica y la citoesteato-necrosis. Estas lesiones pueden hallarse extendidas en toda la glándula o ser parciales. Lataste, en 35 casos de pancreatitis necrótica, halla lesiones globales en 20, parciales en 12 y difíciles de precisar en 3.

1) *Resección pancreática en agudo*

Autio y colaboradores estiman que la mortalidad de estas formas graves oscila entre el 50 y 100 % de los casos. Desde hace 10 años aproximadamente se comenzó con la cirugía ablativa de la pancreatitis aguda necrotizante, siendo sus pioneros Hollander y Mercadier, en Francia; Kümmerle, en Alemania; Wilks y Corbelle, en la Argentina.

Los tejidos necrosados tienen tendencia a extenderse en vecindad, no se resorben por los mecanismos biológicos normales y predisponen a complicaciones hemorrágicas, infecciones renales, hepáticas o cerebrales. Si el paciente tiene la fortaleza de superar el episodio pancreático agudo, queda en su interior un secuestro incontrolable, que en cualquier momento puede ser motivo de nuevas complicaciones, generalmente terminales.

Las lesiones con gran frecuencia son generalizadas, tomando casi siempre cuerpo y cola, sobrepasando con bastante frecuencia la vena porta hacia la derecha y extendiéndose a veces a la cabeza del páncreas. En el esquema nº 2, modificado de Autio, se dibujan las extensiones estimadas de la resección pancreática.

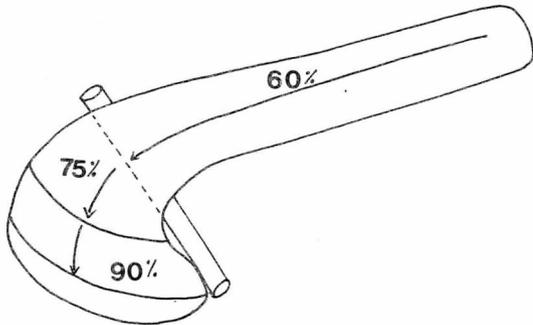


Figura 2

Hollander señala que debe acudirse al criterio clínico y metabólico de la evolución del paciente para decidir qué enfermo debe operarse y en qué momento; deben ser pacientes vigilados en una unidad de terapia intensiva. En su experiencia, la operación es fácil cuando se practica dentro de las 48 horas de iniciado el proceso, pero a costa del riesgo de eliminar también parénquima sano; entre el 3er. y 6º día se agrega el peligro de hemorragias intraoperatorias y después del 6º día no siempre se puede hacer una resección radical. Este autor, en una comunicación reciente, señala que "la cirugía agresiva para la pancreatitis aguda se debe restringir a centros especializados, y que aún es necesaria más experiencia y casuística en relación al tipo de lesiones y su topografía para arribar a deducciones definitivas."

Alexandre es partidario de la duodenopancreatectomía total en los casos de necrosis global o extendida a dos tercios de la glándula, con compromiso de la cabeza.

2) Resecciones posagudas. Secuestrectomía

Hay enfermos que pasado el proceso agudo quedan con síntomas significativos de necrosis pancreática. El cuadro clínico sólo mejora con la extirpación del secuestro y el drenaje. Esta técnica no garantiza la existencia de complicaciones posteriores, por lo que, si la lesión se ubica en el cuerpo y cola de páncreas, es preferible efectuar la esplenopancreatectomía corporocaudal.

3) Cirugía de las secuelas pancreáticas.

Pseudoquistes

Los procesos necrotizantes del páncreas que superan el episodio agudo pueden manifestarse secundariamente con la formación de un pseudoquiste que requiera tratamiento quirúrgico. Al principio se los trataba con drenaje al exterior, que dejaba como secuela fístulas pancreáticas, infección y hemorragia. En la actualidad su indicación queda reservada para algún caso excepcional de muy alto riesgo. El método más conveniente

es el drenaje interno de la formación quística, que habitualmente se hace al estómago, estableciendo una quisto-gastrostomía (fig. 3).

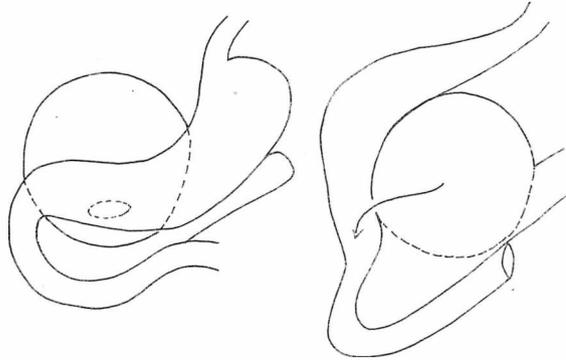


Figura 3

Por razones topográficas, a veces el estómago no es el órgano mejor ubicado para drenar la formación, en esos casos la anastomosis debe de hacerse con el duodeno o el yeyuno en Y de Roux.

CIRUGIA DE LA PANCREATITIS CRONICA

Para Gramática y Soria en nuestro medio, el 80 % de los casos de pancreatitis crónicas acompañan a la litiasis biliar. En segundo lugar se encuentran las de origen alcohólico, y con incidencia mucho menor las provocadas por hiperparatiroidismo, hiperlipemia, cáncer de cabeza de páncreas, síndrome del asa aferente, etc.

Estudiaremos por separado las pancreatitis crónicas de origen biliar, las de origen alcohólico u otro.

a) Pancreatitis crónicas de origen biliar

Responde favorablemente al tratamiento etiológico, que exige una minuciosa exploración intraoperatoria visual, manual, instrumental y radiológica para detectar la totalidad de la patología. De acuerdo con los hallazgos y su repercusión en el páncreas, habitualmente debe efectuarse colecistectomía, papilotomía y eventualmente liberación del poro wirsungiano; casi siempre, drenaje de la vía biliar. Si la pancreatitis compromete el colédoco intrapancreático, puede ser necesario realizar una derivación biliodigestiva.

b) Pancreatitis crónica de origen alcohólico u otro

Caracteriza a esta forma de pancreatitis el dolor, la insuficiencia pancreática exógena, la diabetes y la pérdida de peso. El dolor abdominal acompaña al 95 % de los pacientes con pancreatitis alcohólica y es la indicación quirúrgica principal. Este síntoma es debido a la distensión del Wirsung, fibrosis e infiltración inflamatoria. En segundo plano quedan como indicaciones quirúrgicas la insuficiencia exocrina con obstrucción tratable, el pseudoquiste y la duda del diagnóstico diferencial con un carcinoma pancreático.

Anatomopatológicamente la pancreatitis se caracteriza por fibrosis, dilatación ductal, formación de

pseudoquistes, calcificaciones y litiasis. El páncreas se presenta aumentado de tamaño y consistencia. Estas modificaciones se hallan especialmente localizadas en el cuerpo y en el istmo, aunque generalmente son difusas y la hipertrofia predomina en la región cefálica.

La cirugía de la pancreatitis crónica se basa en tres procedimientos que, aunque con enfoque distinto del problema, buscan fundamentalmente la supresión del dolor:

- 1) Desagüe del conducto de Wirsung.
- 2) Resección pancreática.
- 3) Interrupción de las vías dolorosas.

1) Desagüe del conducto de Wirsung

Es fundamental para realizar una cirugía derivativa conocer las alteraciones del conducto pancreático; de allí la importancia de la wirsunografía intraoperatoria que en nuestro medio difundieron Wilks y Miranda. La opacificación intraoperatoria se puede hacer previa papilotomía y canulación del Wirsung o por punción directa del conducto a través del parénquima glandular. En los lugares donde se dispone de pancreatografía retrógrada, la táctica quirúrgica puede planificarse con anticipación. Si el conducto pancreático se halla totalmente dilatado de un extremo a otro, sin estrecheces importantes, la derivación por el poro wirsungiano o la derivación, previa resección del bazo y la cola de la glándula en un asa de yeyuno en Y de Roux, como la hace Du Val, puede ser la solución más conveniente (fig. 4).

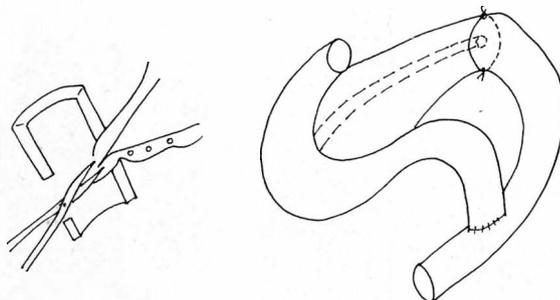


Figura 4

Cuando el pancreatograma muestra el conducto dilatado por zonas, en forma de rosario, se halla indicada la operación de Puestow; la misma consiste en la apertura longitudinal del Wirsung por su cara anterior en toda su extensión, previa resección de cola de páncreas y bazo; el mismo se introduce en la rama desfuncionalizada de una Y de Roux que se sutura sobre el cuello pancreá-

tico (fig. 5). Estas operaciones no son siempre curativas y con frecuencia los pacientes recidivan después de un período variable.

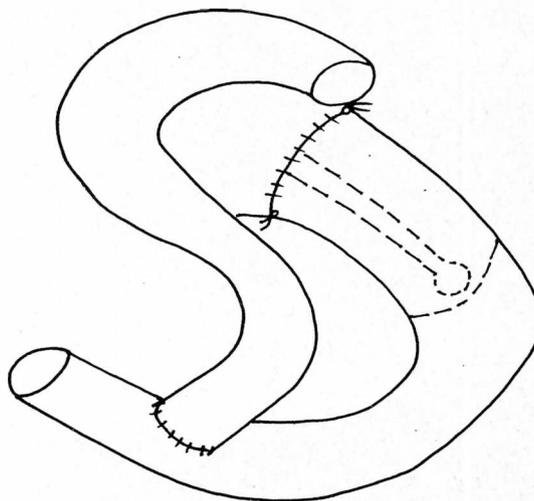


Figura 5

2) Resección pancreática

A veces no hay conductos pancreáticos dilatados o las dilataciones del mismo hacen temer el fracaso de las técnicas antes señaladas. Cuando las lesiones se hallan ubicadas a la izquierda de la vena porta, cosa que ocurre, lamentablemente, en el 5 % de los casos, la esplenopancreatectomía corporocaudal es la indicación precisa. Cuando las lesiones son más extensas se debe reseccionar cola, cuerpo y porción cefálica a la izquierda del colédoco, aproximadamente el 90 % de la glándula.

Un problema especial plantea el diagnóstico diferencial entre una pancreatitis crónica y un cáncer de páncreas, cuando éstos se encuentran localizados en la porción cefálica y se acompañan de ictericia; generalmente exige la práctica de una duodenopancreatectomía cefálica o total.

3) Interrupción de las vías dolorosas

Para el tratamiento del dolor pancreático, Mallet-Guy propuso en 1941 la esplanicectomía izquierda con resección del ganglio semilunar correspondiente. Desde entonces esta táctica ha sido retomada por diversos autores en forma periódica con resultados diversos. Arianoff comunicó buenos resultados con la táctica de denervación pancreática por neurectomía posganglionar, según la técnica de Yashioka y Wakabayashi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ACOSTA, J. M.; PELLEGRINI, C. A., y ROSSI, R.: Etiopatogenia de la pancreatitis aguda biliar. *Rev. Arg. Cirug.*, 35, 18, 1978.
- 2 ALEXANDRE, J. H.; CHAMBON, H., y de HOCHÉPIED, F.: La pancréatectomie totale dans la pancréatite aiguë nécrosante et hémorragique. *J. Chir.*, 110, 405, 1975.
- 3 ARIANOFF, A. A.; VIELLE, G., y VAN REEPINGEN, Ph.: De la néfrectomie postganglionnaire dans les affections pancréatiques. *Acta Chir. Belg.*, 70, 606, 1971.
- 4 AUTIO, V., y col.: Resection of the pancreas for acute hemorrhagic and necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.*, 3, 631, 1979.
- 5 BARREIRO, J. J., y col.: Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la pancreatitis crónica. *Pre. Méd. Arg.*, 65, 151, 1978.
- 6 BROCCO, P.: Les pancréatites aiguës chirurgicales. Ed. Masson, París, 1926.
- 7 CENTARTI, C.; CLOT, J. P., y MERCADIER, M.: Repercusión de las pancreatitis crónicas sobre las vías biliares. *Pre. Méd. Arg.*, 58, 999, 1971.
- 8 GRAMATICA, L.; SORIA, F. J.: Bases fisiopatogénicas para el tratamiento quirúrgico de las pancreatitis crónicas. *Pre. Méd. Arg.*, 60, 250, 1973.

- 9 HALABI, M., y col.: Pancreatitis crónica recidivante. Pancreatectomía corporocaudal. *Pren. Méd. Arg.*, 61, 124, 1974.
- 10 HOLLENDER, L. F.; GILLET, M., y KOHLER, J. J.: Emergency pancreatectomy for acute pancreatitis. *Chir. Gastroent.*, 5, 346, 1971.
- 11 HOLLENDER, L. F.; GILLET, M., y SAVA, G.: La pancréatectomie d'urgence dans les pancréatites aiguës. *Ann. Chir.*, 24, 648, 1970.
- 12 LATASTE, G.; CHABANEIX, y GOSSA, J. F.: Calculs enclavés du bas cholédoque et pancréatite aigue. *Nouvelle Press. Méd.*, 1, 587, 1972.
- 13 LATASTE, J.; ROBIN, B., y CHARTON, B.: A propos de 76 pancréatites chroniques tratées chirurgicalement. *J. Chir.*, 103, 35, 1972.
- 14 LATASTE, J., y SERPAULT, P.: Le traitement chirurgical des pancréatites aiguës hémorragiques. *J. Chir.*, 113, 447, 1977.
- 15 MALLISON, Ch.: Chronic pancreatitis. Topics in gastroenterology. Ed. Blackwell, Londres, 1975.
- 16 MORONI, J.; SCHIJVARGER, R., y JUDCHAK, J.: Operación precoz en la pancreatitis aguda. *Rev. Arg. Cirug.*, 24, 124, 1973.
- 17 NAJARIAN, J. S., y DELANEY, J. P.: Cirugía del hígado y vías biliares. Ed. Cient. Méd., Barcelona, 1978.
- 18 RIVES, J., y LARDENNOIS, B.: La thérapeutique d'assechement dans le traitement des pancréatites aiguës nécrotico-hémorragiques. *J. Chir.*, 107, 249, 1974.
- 19 RODNEY SMITH: El tratamiento quirúrgico de la pancreatitis crónica. Cirugía del hígado, páncreas y vías biliares. Ed. Cient. Méd., Barcelona, 1978.
- 20 SAPISOCHIN, E.; BERESTON, S.: La papilotomía transduodenal de urgencia en los accidentes biliopancreáticos agudos. *Pren. Méd. Arg.*, 48, 2481, 1961.
- 21 SOSA GALLARDO, C. A., y LONGO, O. F.: Pancreatitis aguda. Relato oficial XLVI Congreso Argentino de Cirugía. *Rev. Arg. Cirug.* Número Extraordinario.
- 22 SANCHEZ ZINNY, J.; FIGUEROA, M., y GARCIA, J.: Indicaciones quirúrgicas de la pancreatitis aguda. *Rev. Arg. Cirug.*, 34, 31, 1978.

CELULAS "APUD" DEL PANCREAS

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO SOBRE EL SISTEMA "APUD" DEL ORGANISMO

Cuando a comienzos de la década del 60 dos autores suecos, Falck e Hillarp, desarrollaron un método de alta especificidad y sensibilidad para la demostración histoquímica de monoaminas (MA) (dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina) (cf. Falck y Owman, 1965), se abrió una nueva era en diversas disciplinas médicas y biológicas al contar con un instrumento útil para visualizar a nivel microscópico la presencia de las mencionadas aminas biógenas.

Brevemente expresado, la mencionada técnica consiste en tratar el material biológico con vapores de formalina y posterior observación de los cortes a la luz ultravioleta. Bajo la acción del formol, las MA y algunos de sus precursores químicos se transforman en derivados fluorescentes que emiten luz verde (catecolaminas) o amarilla (serotonina) al ser excitados con ultravioleta.

La aplicación de la técnica de Falck-Hillarp a diversos órganos endocrinos reveló resultados inesperados: muchas células secretoras de polipéptidos mostraron que en el citoplasma de las mismas, juntamente con la hormona almacenada coexistía una MA. Posteriormente, dos autores argentinos (Jaim Etchevery y Zieher, 1968, 1968 a) demostraron con el microscopio electrónico la coexistencia de la MA y de la hormona en el mismo gránulo secretorio.

A medida que se fueron profundizando los estudios sobre el tema, pudo observarse que este fenómeno de presencia de MA en células peptídicas no gozaban de una constancia de propiedad a través de la ontogenia o filogenia, como ocurre con otros muchos parámetros biológicos. En efecto, así pudo constatarse: a) que no siempre una célula endocrina particular mostraba contener la misma MA en las diversas especies de animales; por ejemplo, las células secretoras de tirocalcitonina (células parafoliculares de la tiroides, células "C") contenían serotonina en la oveja, dopamina en el pollo y ninguna amina en el ratón, aunque en esta última especie era factible inducir a las células "C" a que fabricaran y almacenaran dopamina o serotonina luego de la inyección de L-DOPA o 5-hidroxitriptófano (Larson y col., 1966), aminoácidos éstos precursores

respectivos de las mencionadas MA; b) que no siempre una misma célula endocrina durante el desarrollo ontogénico del animal, mantenía la propiedad de mostrar la presencia espontánea de la MA o la propiedad de sintetizarla a partir del precursor (Pearse, 1979).

En el año 1966, Pearse comienza a tomar conciencia de que muchas de las células endocrinas secretoras de péptidos almacenan una MA en su citoplasma, sea espontáneamente o a través de la inducción de la síntesis de ella mediante la administración del pertinente precursor. A medida que transcurre el tiempo el mencionado autor agrega a su clasificación nuevas estirpes celulares, tales como las diversas células endocrinas del tubo digestivo y a la adenohipófisis, quedando marginadas de la mencionada serie las glándulas secretoras de esteroides (gónadas y corteza adrenal), la tiroides y paratiroides. Pearse advierte que estas células comparten con sus similares otras propiedades, pero para denominarlas en forma común enfatiza la *propiedad que poseen de sintetizar monoaminas* y opta por el término APUD, que es la sigla correspondiente a "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation" (captadoras y descarboxilantes de precursores de aminas). Al referirse a "descarboxilantes" quiere significar que contienen una enzima que cataliza la formación de MA a partir de sus aminoácidos precursores: L-DOPA en el caso de las catecolaminas y 5-hidroxitriptófano en el caso de la serotonina. Dicha enzima es la DOPA-descarboxilasa o similares.

A la propiedad APUD del conjunto de células que constituyen este peculiar sistema, Pearse (1971) agrega otras cualidades, que pueden resumirse en la siguiente tabla.

Características histoquímicas de las células secretoras de hormonas peptídicas pertenecientes a la serie APUD

1. Contienen MA o pueden sintetizarlas a partir de precursores administrados exógenamente.
2. Contienen la enzima DOPA-descarboxilasa.
3. Contienen alta concentración de grupos laterales carboxilos o carboxiamidas.
4. Poseen intensa actividad esterásica o colinérgica.

* Profesor titular de la Cátedra "B" de Embriología e Histología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

Director del Centro de Estudios Endocrinos y Miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET

Subvencionado por la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires

5. Evidencian alta actividad enzimática correspondiente a la reductasa alfa-glicerofosfato menadiónica.
6. Son derivadas de estructuras embrionarias que constituyen el origen del sistema nervioso (cresta neural).
7. Contienen la enzima enolasa neuro-específica. (Esta característica es agregada por quien escribe estas líneas a las originales de Pearse, que engloban hasta el punto 6. Véase más adelante.)

Pasaremos a continuación a considerar dos puntos de extrema importancia en la mencionada clasificación, i.e., el origen *nervioso* del sistema APUD y la presencia de enolasa en las células que lo constituyen.

Hasta hace relativamente poco tiempo se admitía que solamente tres glándulas endocrinas eran derivados embriológicos del sistema nervioso: a) la médula adrenal; b) la pineal, y c) la neurohipófisis. Pearse (1979) asume que *todas* las células de la serie APUD son neuroderivadas, lo que resulta difícil admitir para el lector desprevenido. Sin embargo, dicho origen ha sido fehacientemente demostrado para las células parafoliculares de la tiroides (Le Douarin y Le Lievre, 1971), población celular tomada como modelo de excelencia en la serie APUD. En principio, también resulta difícil de admitir que la adenohipófisis sea un derivado de la cresta neural, en tanto que los conocimientos clásicos de embriología indican que dicha zona glandular deriva del estomodeo a través de la bolsa de Rathke. Sorprendentemente, Takor Takor y Pearse (1975) parecen demostrar que la adenohipófisis deriva de un brote de ectodermo neural que invade a la bolsa de Rathke, que actuaría como mero inductor embriológico.

De acuerdo con lo expresado más arriba, existen casos en que algunas células asignadas a la serie APUD no poseen la propiedad que implica la sigla APUD —valga la paradoja.

En una reciente entrevista que mantuvo el presente autor con el Prof. Pearse en Londres, éste le expresó que su concepto APUD merecía ser revisado, estimando que consideraba de mayor importancia el origen nervioso de su sistema endocrino que la propiedad de contener MA en sus células. Sin embargo, como no en todos los casos la embriología había podido demostrar el origen nervioso de algunas células de su serie, el Prof. Pearse se hallaba en la búsqueda de algún trazador común que permitiese conectar las células APUD con el tejido nervioso. Para fortuna del mismo, tres autores norteamericanos (Schmichel y col., 1978) pudieron comprobar mediante métodos inmunohistoquímicos que una enzima, la enolasa neuroespecífica, que se halla en la totalidad de las neuronas del sistema nervioso y en la glía estaba también presente en todas las células de la serie APUD, evidenciando así la conexión existente entre los dos sistemas.

Estos conceptos inducen a una revolución conceptual en el área de la neuroendocrinología. Hasta ahora era admitido como fenómeno neuroendocrino aquel que ocurre en una neurona

neurosecretora, o entre esta neurona y una célula epitelial endocrina. Si la casi totalidad de las células secretoras de péptidos resultan ser "neuronas modificadas" derivadas de un neuroblasto precursor común, debería aceptarse que todos los fenómenos que en ellas acontecen son auténticamente neuroendocrinos.

Tal vez convendría cambiar la denominación APUD por la de "sistema epitelial neuroendocrino periférico".

Pasaremos ahora a realizar algunas consideraciones sobre el significado funcional de las MA contenidas en las células endocrinas.

Desafortunadamente es poco lo demostrado a este respecto. Debido a que ha sido hallada cierta correlación entre el contenido de MA y el estado funcional de la glándula, diversos autores (Cegrell y col., 1969) son acordes en expresar que la MA "juega algún papel" en el control de la secreción hormonal, pero no se ha avanzado en establecer en qué consiste este rol. Otros, más escépticos, piensan que la presencia de la MA no representa más que un resabio ancestral indicativo del origen nervioso de la serie APUD, debido a que se preservaría cierta similitud bioquímica entre estas células y las neuronas catecolaminérgicas, auténticas elaboradoras de MA que utilizan como mediadores sinápticos.

Cuando con sentido teleológico se trata de establecer prioridad entre el significado de la hormona peptídica y la MA de cualquier célula APUD, pareciera que la primera debería ocupar un lugar preponderante. Sin embargo, y como si la naturaleza quisiera complicar las interpretaciones humanas, en la glándula paradigmática del sistema APUD, i.e., la médula adrenal, las MA (adrenalina y noradrenalina) resultan soberanas, mientras que el péptido, la cromogranina, jugaría un papel secundario, no hormonal, sirviendo únicamente como forma de soporte granular para el almacenamiento intracelular de las respectivas MA.

EL SISTEMA "APUD" EN EL PANCREAS

Por definición, la búsqueda del sistema APUD pancreático debe concentrarse en su sector endocrino, es decir, en los islotes de Langerhans, productores de los bien conocidos insulina y glucagón, y de otros péptidos recientemente detectados, tales como somatostatina y péptido pancreático.

Falck y Hellman (1964) fueron los primeros en demostrar que las células beta de los islotes del cobayo contenían serotonina. Esta publicación ocurrió en momentos en los que aún no estaba sentado el concepto APUD. Posteriormente, diversos autores investigaron la presencia de MA en los islotes de diversas especies de animales, pudiendo constatar la paradoja APUD a las que nos referimos algo más arriba. Así, por ejemplo, se vio que en el cobayo neonato no solamente las células beta contenían una MA, sino también las alfa (Cegrell, 1968), predominando la dopamina. En el gato (Legg, 1968), y en la paloma (Cegrell, 1968) solamente las células alfa muestran fluorescencia específica. En el hombre y en

la rata no existen MA detectables histoquímicamente (Dayan, 1967), aunque en esta última especie los islotes captan L-DOPA (Gagliardino y col., 1970), cosa que no ocurre en el hamster (Iturriza y Gagliardino, 1973).

Algunos autores discrepan con el concepto de englobar a los islotes humanos en la serie APUD. Más aún, a favor de esta discrepancia se halla: a) la imposibilidad de los embriólogos de haber demostrado migración alguna de células de la cresta neural hacia el tejido insular (Fontaine y col., 1977), y b) el antiguo y clásico concepto de que las células insulares se originan a partir de las células ductales, o por transformación de las acinosas exocrinas (cf. Prieto Díaz y col., 1967). Sin embargo, observaciones realizadas por nuestro grupo de trabajo podrían clarificar en parte el problema. En oportunidad del análisis bioquímico de un insulinooma (Iturriza y col., 1970) pudimos detectar la presencia de dopamina en el mismo, y muy recientemente (Iturriza y col., 1980), en otro tumor similar encontramos actividad propia de la enzima tirosina-hidroxilasa, que interviene en el primer paso de la síntesis de catecolaminas, transformando la tirosina en dihidroxifenilalanina (DOPA). Consecuentemente, los insulinoomas mostrarían propiedades comunes con la serie APUD, por lo que se tratarían de verdaderos APUDomas.

¿Qué pasa entonces con los islotes humanos y de rata? Como explicación tentativa podría expresarse que la cantidad de MA almacenada en los islotes de las dos especies en cuestión no es suficiente como para ser detectada histoquímicamente, mas sí bioquímicamente.

En cuanto a la incapacidad de evidenciar captación del precursor DOPA, es posible que en ciertas especies las células insulares tengan impermeabilizada su membrana para incorporar DOPA, pero pudiera no ser así para con el pre-

mer precursor en la cadena de síntesis de catecolaminas, el aminoácido tirosina, el que, desafortunadamente, no puede ser detectado en baja concentración mediante métodos histoquímicos. Podría tratarse también de una muy escasa captación de DOPA, imposible de ser demostrada con la sensibilidad del método de Falck-Hillarp.

Para finalizar con este tema de controversia, el reciente trabajo de Schmechel y col. (1978) sobre la existencia de enolasa en todas las células de los islotes, abona en forma muy consistente el concepto de que estas estructuras forman parte de la serie APUD.

Finalmente, particularizaremos en el páncreas el interrogante sobre el rol funcional de la MA almacenada junto a la hormona. Tratando de atacar el problema, años atrás (Iturriza y Zieher, 1971) repletamos con glucosa endovenosa a cobayos e investigamos sus islotes. Histológicamente pudimos comprobar franca liberación de insulina a partir de las células beta, pero fue imposible demostrar ningún cambio en el contenido de serotonina. Recientemente, Gylfe (1978) encuentra en el ratón que la administración de precursores radiactivos induce la síntesis de serotonina en los islotes, la que frente al estímulo de glucosa es conjuntamente liberada con la insulina, un hecho fácil de aceptar si se recuerda la coexistencia de la MA-hormona en el mismo gránulo de secreción.

Por otra parte, en el cobayo, la depleción de las MA de los islotes inducida a través de la administración de reserpina no produce ningún cambio significativo en la liberación de gránulos de insulina (Iturriza, 1972).

El interrogante sobre la función de las MA en el sistema APUD sigue en pie y la investigación de este problema ofrece un fascinante campo temático para futuros estudios.

BIBLIOGRAFIA

- CEGRELL, L.: *Acta Physiol. Scand.* Suppl., 314, 1968.
CEGRELL, L.; FALCK, B., y ROSENGREN, A. M.: *Acta Physiol. Scand.*, 77:23, 1969.
DAYAN, A. D.: *Acta Histochem.*, 28:186, 1967.
FALCK, B., y HELLMAN, B.: *Acta Endocr.*, 45:133, 1965.
FALCK, B., y OWMAN, Ch.: *Acta Univ. Lund.*, Nº 7, 1965.
FONTAINE, J.; LE LIEVRE, C., y LE DOUARIN, N. M.: *Gen. Comp. Endocr.*, 33:394, 1977.
GAGLIARDINO, J. J.; ITURRIZA, F. C.; HERNANDEZ, R. E., y ZIEHER, L. M.: *Endocrinology*, 87:823, 1970.
GYLFE, E.: *J. Endocr.*, 78:239, 1978.
ITURRIZA, F. C.; ZIEHER, L. M., y MAINETTI, J. M.: *J. Clin. Endocr.*, 31:580, 1970.
ITURRIZA, F. C., y ZIEHER, L. M.: *Acta Physiol. Latinoam.*, 21:121, 1971.
ITURRIZA, F. C.: Observaciones no publicadas, 1972.
ITURRIZA, F. C., y GAGLIARDINO, J. J.: Observación no publicada, 1973.
ITURRIZA, F. C.; RUBIO, H., y MAINETTI, J. M.: En redacción, 1980.
JAIM ETCHEVERRY, G., y ZIEHER, L. M.: *Experientia*, 24:593, 1968
JAIM ETCHEVERRY, G., ZIEHER, L. M.: *Endocrinology*, 83:917, 1968 a.
LARSON, B.; OWMAN, Ch., y SUNDLER, F.: *Endocrinology*, 78:1109, 1966.
LE DOUARIN, N., y LE LIEVRE, C.: *C. R. Assoc. Anat.*, 152:558, 1971.
LEGG, P. G.: *Z. Zellforsch.*, 88:487, 1968.
PEARSE, A. G. E.: *Nature*, 211:598, 1966.
PEARSE, A. G. E.: En "Succellular organization and function in endocrine tissues". H. Heller y K. Lederis edit., Cambridge Press, pág. 543, 1971.
PEARSE, A. G. E.: *Federation Proc.*, 38:2288, 1979.
PRIETO DIAZ, H. E.; ITURRIZA, F. C., y RODRIGUEZ, R. R.: *Acta Anat.*, 67:291, 1967.
SCHMECHEL, D.; MARANGOS, P. J., y BRIGHTMAN, M.: *Nature*, 276:834, 1978.
TAKOR, T., y PEARSE, A. G. E.: *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 34: 311, 1975.

CLINICA DEL CANCER DE PANCREAS

DESILUSION Y DESAFIO

El epígrafe que se utiliza a manera de título expresa la reflexión que resulta cuando se analizan las magras estadísticas de sobrevida obtenidas, ya que aun en los mejores centros no sobrepasa el 4 % a los cinco años del diagnóstico. Tal circunstancia se constituye en un abierto desafío que nos debe impulsar a trabajar, a aguzar nuestros sentidos y a investigar incansablemente, buscando caminos para revertirla.

Haremos una reseña de las últimas investigaciones sobre diagnóstico temprano en base a la más moderna metodología, daremos pautas de tratamiento e indicaremos cuáles son los caminos más promisorios hacia los cuales se está dirigiendo la investigación médica en la patología que nos ocupa.

1. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de páncreas ha incrementado notablemente su frecuencia de aparición, sin que hasta el momento se haya encontrado explicación a este fenómeno, llegando a ocupar el cuarto lugar como causa de mortalidad por neoplasia. Solamente es superado por las de pulmón, colon y mama, en ese orden. Es clásica su mayor incidencia sobre la séptima y octava década de la vida, como así también su prevalencia en el sexo masculino.

Cabe mencionar que la alta mortalidad que implica esta patología radica indiscutiblemente en su diagnóstico tardío, originado en la ambigüedad de sus síntomas iniciales, ya que cuando presenta manifestaciones claramente sugestivas de su presencia, nos encontramos ante un tumor avanzado, y la mayor parte de las veces irresecable.

Dentro de los factores de riesgo vinculado claramente con la aparición de cáncer de páncreas se encuentran el alcohol —está probada la relación alcohol-pancreatitis crónica-neoplasia de páncreas—, el tabaco, la diabetes y ciertas ocupaciones vinculadas con la presencia de los hidrocarburos benzidina y beta-naftalina, vg.: químicos, trabajadores metalúrgicos, del coke y del gas.

2. ANATOMIA PATOLOGICA

Se tomará como prototipo al adenocarcinoma ductal que constituye el 75 % de todas las neoplasias no endocrinas del páncreas.

Ocurre en los pacientes de más edad —entre séptima y octava década—, predominantemente en hombres; se localiza en la cabeza del páncreas en el 66 % de los casos. En el momento de su diagnóstico, sólo el 14 % se encuentra en estadio I —confinado a la glándula—, 21 % en estadio II —invasión regional linfática— y, en estadio III —con metástasis a distancia—, el 65 % restante. La tasa de sobrevida a cinco años luego de su extirpación quirúrgica completa es del 6 %.

3. CLASIFICACION

Se tabulará clasificación y frecuencia relativa extraída del estudio sobre 508 casos realizados en el Departamento de Patología del Sloan-Kettering Cancer Center del Memorial Hospital de Nueva York.

Cáncer de páncreas (no endocrino), originado en las células ductales

Adenocarcinoma ductal	380 (75 %)
Carcinoma células gigantes	22 (4 %)
Carcinoma adenoescamoso	18 (4 %)
Microadenocarcinoma	16 (3 %)
Carcinoma mucoso	9 (2 %)

Cistoadenocarcinoma mucoso, originado en las células acinares

Adenocarcinoma de las células acinares	6 (1 %)
Histogénesis incierta	—
Pancreaticoblastoma	1
Quístico papilar	1
Mixto	1
Sin clasificar	51 (10 %)
Total	508 (100 %)

4. CUADRO CLINICO

Cuando la neoplasia de páncreas se manifiesta con su signo-sintomatología clásica conformada por dolor abdominal fijo e intenso irradiado al dorso, adelgazamiento marcado con o sin ictericia obstructiva, poco es lo que la medicina puede hacer por el enfermo, ya que la gran mayoría de las veces se trata de un cáncer avanzado e inoperable. La sobrevida en estos casos no excede de 6 meses. En consecuencia, enfatizaremos

* Profesor adjunto de la Cátedra de Medicina Interna "B" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

** Ayudante diplomado. Docente autorizado de la Cátedra de Medicina Interna "B" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

aquellas actitudes médicas y procedimientos técnicos dirigidos a una detección más oportuna del tumor.

5. DIAGNOSTICO

La oportunidad de realizar una terapéutica razonablemente efectiva del cáncer de páncreas radica en su *diagnóstico temprano* iniciando un estudio exhaustivo ante la aparición de síntomas mínimos. Con tal motivo se han enunciado los CRITERIOS DE SOSPECHA DE CANCER DE PANCREAS, categorizados en mayores y menores. La sola aparición de un criterio mayor o de dos menores *en ausencia de otra patología que los justifique* autoriza a iniciar un estudio programado para su detección, el que si es necesario debe llegar a la laparotomía exploradora.

5.1. Criterios mayores

- 5.1.1. Ictericia obstructiva.
- 5.1.2. Dolor abdominal superior sin explicación.
- 5.1.3. Dolor lumbar sin explicación.
- 5.1.4. Pérdida de más del 10 % del peso.

5.2. Criterios menores

- 5.2.1. Dispepsia inexplicable.
- 5.2.2. Pérdida de peso inexplicable (más de 5 %).
- 5.2.3. Comienzo brusco de diabetes sin historia familiar.
- 5.2.4. Tromboflebitis sin explicación.
- 5.2.5. Esteatorrea sin explicación.

6. PLAN DE ESTUDIO

Los planes que se enunciarán a continuación podrán parecer agresivos o injustificadamente complejos, pero debe quedar claro que no existe otra alternativa actual para diagnosticar una neoplasia de páncreas en un período aún oportuno.

Debido a la complejidad y al costo de los estudios necesarios, y a los efectos de realizar un empleo racional de los mismos, son diseñados dos esquemas diagnósticos alternativos:

6.1. Esquema I: Con uno o más criterios mayores.

- 6.1.1. Sin ictericia.
- 6.1.2. Con ictericia.

6.1.1. Sin ictericia.

6.1.1.1. Estudio seriado esófago-gastro-duodenal

Debe realizarse a los efectos de descartar patología digestiva superior que pudiera semejar un cáncer de páncreas.

Es necesario consignar que los signos radiológicos de éste denotan un tumor avanzado y la mayor parte de las veces irresecable; no obstante, haremos breve revista de los mismos:

- Infiltración de la pared gástrica posterior (Rx de perfil).
- Aumento del espacio retrogástrico mayor que el ancho de un cuerpo vertebral (decúbito dorsal).

- Desplazamiento y/o infiltración del antro.
- Apertura del marco duodenal. Con el objeto de incrementar la información obtenida del análisis del mismo se ha descrito una variante denominada duodenografía hipotónica en la que se suministra un antiespasmódico para relajar duodeno y permitirle adaptarse con más facilidad al páncreas; se debe además instilar contraste y aire con una sonda colocada en primera porción a los efectos de sortear el píloro y darle el doble contraste que deseamos. En esta Rx debe prestarle especial atención a las imágenes infiltrativas del borde medial de la segunda porción, manifestadas por un esmerillado total o parcial de la superficie mucosa, como así también a las variaciones del calibre del tubo.

Cabe consignar que un paciente puede concomitantemente tener una úlcera de duodeno y un cáncer de páncreas, es decir que se deberá evaluar individualmente la posibilidad de continuar o no con el estudio ante una radiología positiva.

6.1.1.2. Ecotomografía

En caso de no obtenerse información del estudio gastroduodenal se debe realizar una ecotomografía hepato-bilio-pancreática, prestando atención especialmente a masas intrahepáticas, dilataciones del árbol biliar y agrandamiento o infiltración del páncreas.

6.1.1.3. Angiografía pancreática superselectiva

Cuando el estudio anterior resulte positivo se realiza acto seguido angiografía, la que nos brindará datos sobre extensión del tumor y, consecuentemente, criterio de resecabilidad.

6.1.1.4. Biopsia pancreática percutánea con aguja fina

La verificación angiográfica de extensión extrapancreática del tumor lo hace inoperable. Sin embargo, se podrá realizar una biopsia percutánea con aguja fina guiada por ecotomografía, a los efectos de obtener información histológica que nos permita planear quimio o radioterapia, sobre todo si se tratara de un linfoma, el que resulta notablemente sensible al tratamiento radiante o químico.

6.1.1.5. Cirugía

Si angiográficamente resulta resecable, deberá indicarse laparotomía y duodenopancreatectomía total. Si quirúrgicamente resultara irresecable, deberá realizarse biopsia transduodenal con aguja para obtener información que permita planear tratamiento quimio o radioterapéutico. La biopsia transduodenal tiene la ventaja de drenar al tubo digestivo, y no a la cavidad peritoneal la secreción pancreática que podría generar, de otro modo, fístula.

6.1.1.6. Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada debe realizarse cuando la ecotomografía pancreática no resulte concluyente. De resultar positiva, debe sucederse de angiografía, como en casos anteriores.

6.1.1.7. *Canulación endoscópica retrógrada del conducto de Wirsung*

La canulación endoscópica debe realizarse cuando la tomografía axial computarizada resulte negativa. A través de la misma se podrán obtener muestras de la secreción pancreática, en la que se realizarán dosajes de bicarbonato, ACE y citología; se completará con inyección de sustancia de contraste y pancreatografía posterior. Si se obtiene información indicando neoplasia, continuará el estudio a partir de 6.1.1.3.

6.1.1.8. *Laparotomía exploradora*

Cuando a través de todos los estudios anteriores no se pueda demostrar una neoplasia de páncreas, y *sigua existiendo sospecha clínica concreta* de su presencia, se estará autorizado a realizar una laparotomía exploradora.

6.1.2. **Con ictericia**

6.1.2.1. *Ecotomografía*

Debe realizarse una ecotomografía hepato-bilio-pancreática, con el objeto de verificar la dilatación de la vía biliar y obtener información sobre la anatomía pancreática.

6.1.2.2. *Colangiografía transparietohepática*

Al confirmarse la vía biliar dilatada se debe practicar esta técnica con aguja fina; en caso de hallarse obstrucción baja de tipo infiltrativo, se continúa con angiografía.

6.1.2.3. *Canulación endoscópica retrógrada*

Cuando la interpretación de la colangiografía ofreciera dudas, debe definirse con la canulación endoscópica retrógrada del conducto de Wirsung y/o colédoco con extracción de muestras para citología e inyección de sustancia de contraste y radiología posterior; al confirmarse obstrucción neoplásica se realiza angiografía.

6.1.2.4. *Laparotomía exploradora*

En caso de no haberse podido llegar a un diagnóstico certero a través de todos los estudios realizados, se debe indicar laparotomía exploradora, con el objeto de aclarar la etiología de la ictericia y proponer eventual solución quirúrgica.

6.2. **Esquema II:** con dos o más criterios menores.

6.2.1. *Estudio seriado esófago-gastro-duodenal y colecistografía*

Deben realizarse con el objeto de excluir patología benigna capaz de originar los síntomas que nos hacen sospechar la presencia de una neoplasia de páncreas.

6.2.2. *Ecotomografía*

Cuando el estudio ecográfico denotara presencia de infiltración pancreática se debe realizar inmediatamente angiografía superselectiva para estandarizar y decidir criterios de operabilidad.

6.2.3. *Tomografía axial computarizada*

Se debe realizar tomografía axial computarizada cuando la ecografía resulte normal o dudosa; si

tomográficamente se visualiza compromiso pancreático de tipo tumoral, se procede indicando el estudio angiográfico superselectivo de páncreas. En caso que la ecotomografía y la tomografía axial computarizada no ofrezcan datos concretos sobre participación pancreática, se establecerá un plazo de espera de 30 días al cabo del cual, si persisten los síntomas sin precisarse otro diagnóstico, deberán repetirse y proceder en consecuencia.

7. **RESEÑA CRITICA SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN NUESTRO MEDIO**

7.1. **Seriografía gastroduodenal**

Los signos radiológicos del cáncer de páncreas son considerados actualmente tardíos y generalmente son ocasionados por neoplasias en períodos inoperables.

7.2. **Ecotomografía**

Es considerada universalmente el estudio de elección para investigar neoplasias de páncreas. Sus ventajas radican en la definición de masas intrapancreáticas que no trascienden los límites anatómicos de la glándula, su bajo costo, la carencia de riesgos por radiación para el paciente. Sus desventajas están constituidas por la dificultad de interpretación del estudio que hace necesario la competencia de personal muy bien entrenado en el método y con experiencia específica en el tema. En nuestro medio el método se encuentra en pleno desarrollo, no habiéndose llegado hasta el momento a igualar los índices de especificidad y sensibilidad aportados por publicaciones extranjeras.

7.3. **Tomografía axial computarizada**

Brinda imágenes más concretas sobre la estructura pancreática, lo que simplifica su interpretación, no necesitándose personal tan entrenado. Tiene como desventaja su alto costo, la absorción de radiaciones por parte del enfermo, la mayor dificultad para evidenciar masas que no trascienden los límites anatómicos del páncreas y algunos falsos positivos constituidos fundamentalmente por alteraciones en la estructura vascular de la glándula. En nuestro medio actualmente supera los resultados de la ecografía.

7.4. **Canulación endoscópica retrógrada del conducto de Wirsung. Pancreatografía**

Es el método más exacto para estudiar una neoplasia de páncreas. Es poco cruento, y el único en condiciones de diferenciar entre un nódulo de pancreatitis crónica y una neoplasia de páncreas, obteniendo células atípicas de la secreción pancreática. El estudio de la concentración CO_2 , HNa, de C.E.A. y células en la secreción pancreática, por una parte, y de la inyección de sustancias de contraste, por otras, llevan la sensibilidad del método, en centros con experiencia, a más del 95 %. Si se observa una técnica rigurosa se puede disminuir el riesgo de la pancreatitis. El Centro de Gastroenterología de la Universidad de Michigan, en la segunda serie de 150 estudios, registra una sola complicación inflamatoria.

El método en nuestro medio se encuentra en vías de desarrollo; creemos que debe alentarse su realización, haciendo la salvedad de que debe llevarse a cabo —exclusivamente— en centros con la complejidad y la concentración de enfermos suficiente como para realizar un entrenamiento intensivo.

7.5. Angiografía pancreática superselectiva

En manos experimentadas brinda una excelente información confirmatoria de la existencia de una neoplasia de páncreas como así también de su extensión, y consecuentemente de su criterio de operabilidad. El método en nuestro medio ha logrado un considerable desarrollo y exactitud.

Entre los años 1975/79 se realizó un estudio cooperativo para detección precoz del cáncer de páncreas entre la Universidad de Chicago, la Clínica Mayo y el Sloan Kettering Memorial Institute, coordinados por el Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. En el mismo se incluyeron enfermos portadores de un criterio mayor de sospecha o de dos menores. A todos ellos, independientemente de los resultados, se les practicó laparotomía exploradora si no existían contraindicaciones formales.

Estudios de rutina

El plan de estudio formalizado fue el siguiente:

- Hemograma, urea, glucemia.
- Sangre oculta en materia fecal.
- Test de función hepática y renal.
- Estudio seriado esófago-gastro-duodenal.
- Estudio seriado de colon por enema.
- Rectosigmoidoscopia.
- Estudio radiológico de tránsito de delgado.
- Urograma excretor.
- Telerradiografía de tórax.
- Electrocardiograma.

Investigaciones especiales

- Sondeo duodenal con estimulación de CCK dosando concentración de bicarbonato, antígeno carcinoembrionario y realizando estudio citológico.
- Ecotomografía pancreática.
- Centellograma con seleniometionina.
- Tomografía axial computarizada.
- Arteriografía superselectiva.
- Canulación endoscópica retrógrada y pancreatografía.
- Obtención de muestras de sangre periférica y de la vena porta durante la laparotomía, dosando: gastrina, calcitonina, paratormona, gonadotropina coriónica, insulina, glucagón, ribonucleasa, antígeno carcinoembrionario, antígeno oncofetal pancreático.
- Curva de tolerancia a la glucosa por vía oral de 5 horas.

Se estudiaron 186 pacientes y se realizaron 146 laparotomías. Los resultados fueron los siguientes:

Cáncer de páncreas	73 pacientes
Otros cánceres	31 pacientes
Pancreatitis crónica	24 pacientes
Otras enfermedades benignas ...	58 pacientes

El 38 % de los cánceres de páncreas diagnosticados fueron resecables, con lo que la *tasa de resección se triplicó* en relación con anteriores estadísticas (12 %).

La sobrevida media luego de la resección sobrepasó el doble de lo logrado hasta el momento del estudio, pasando de 11 a 24 meses.

8. PAPEL DE LOS MARCADORES: PRESENTE Y FUTURO

8.1. Definición

Se denomina marcador a toda sustancia que producida por una neoplasia pueda, al detectarse en sangre, evidenciar su presencia aun antes de que ésta dé otros signos clínicos.

A pesar de haber mejorado parcialmente el manejo del cáncer de páncreas a través de un cuidadoso "staging", una cirugía radical y más segura y una quimioterapia promisorias, no se ha prolongado sensiblemente la sobrevida luego de realizado el diagnóstico. En las mejores estadísticas al año de operados sólo vive el 20 %; esto tiene una clara explicación: la aparición tardía de los síntomas.

Es entonces donde los marcadores tumorales, usados en catastros sobre poblaciones de alto riesgo, adquirirían inusitada importancia en la detección temprana de tal letal enfermedad. Pueden también ser utilizados en el control posquirúrgico de recidiva o de metástasis y/o de la efectividad del tratamiento quimioterápico y radiante.

Para que un marcador sea útil en un catastro debe tener un alto grado de especificidad (no arrojar falsos positivos) y una razonable sensibilidad (sin falsos negativos); tales exigencias no son cumplidas por marcador alguno en la actualidad y es hacia su búsqueda donde se están dirigiendo la mayor parte de las investigaciones modernas. Momentáneamente sólo se los usa como control de recidivas.

8.2. Antígeno carcinoembrionario

Se lo ha detectado elevado en el 95 % de las neoplasias de páncreas, pero lamentablemente también en el 50 % de las ictericias benignas, como así también en ciertas cirrosis y otras neoplasias. Esta baja especificidad lo descarta para el uso en catastro, pero su sensibilidad lo hace útil en el control de las recidivas. Últimas investigaciones no confirman las esperanzas cifradas en un principio.

8.3. Antígeno oncofetal pancreático

En la búsqueda de un marcador específico de cáncer de páncreas, Banno y colaboradores informaron la presencia de un antígeno circulante en 36 de 37 pacientes con dicha patología, y su ne-

gatividad en otros 38 controles sanos. Posteriormente, en estudios necrópsicos se demostró la presencia de ese material en páncreas fetales y neoplásicos, pero nunca en tejido pancreático normal de adulto.

Faltan en la actualidad más trabajos confirmatorios.

8.4. Proteína oncofetal pancreática

Similares perspectivas que el antígeno oncofetal, aunque actualmente sólo se encuentra bajo plan de experimentación en animales.

8.5. Enzimas

En la recolección de jugo pancreático ante el estímulo continuo de CCK se nota una disminución marcada en la concentración de lipasa en el 93 % de los cánceres contra el 5 % de los no neoplásicos.

De todo lo expuesto se desprende que no existe en la actualidad un marcador que llene todos los requisitos deseables, pero que posiblemente sea la forma futura de detección temprana del cáncer de páncreas.

9. TRATAMIENTO

9.1. Cirugía

La intervención que debe realizarse es la duodenopancreatectomía total, aun cuando sea su localización en un sector de la glándula, por su posible diseminación interna y/u origen multicéntrico, siempre y cuando no presente diseminación linfática regional ni metástasis hepáticas, en cuyo caso deberá realizarse una coledocoyunoanastomosis terminolateral (By pass).

Pese a la concepción quirúrgica anteriormente descrita, el Prof. Dr. José María Mainetti propicia una nueva respuesta terapéutica enunciada por Joseph Fortner en 1973, quien describe una técnica que denominó pancreatectomía regional con la que elevó las tasas de resecabilidad del 13 al 40 % y la sobrevida a un año del 36 al 62 %, sin modificar la morbimortalidad quirúrgica. La mencionada técnica consiste, a grandes rasgos, en la resección del páncreas en un block con el tejido celular adyacente, y el mesocolon transverso; los ganglios linfáticos regionales y los vasos correspondientes. En la tipo I se reseca parte de la porta, la que se repara sin injerto, y en la tipo II (para neoplasias más avanzadas) se reseca arteria hepática y/o mesentérica superior.

Si al realizar una laparotomía se diagnostica cáncer de páncreas y por su extensión se considera

irresecable, siempre se debe realizar una biopsia por congelación (cuyos detalles fueron explicados más adelante), para descartar un linfoma que posee alto grado de sensibilidad a la terapia radiante; en caso de obtenerse una congelación positiva deben instilarse clips metálicos que dé guía al radioterapeuta.

9.2. Quimioterapia

Aun cuando se haya realizado cirugía "curativa", la sobrevida de 5 años es del 5 % de los enfermos, hecho que demanda impostergablemente alguna forma de tratamiento posoperatorio, aun para los pacientes en que la cirugía haya sido considerada definitiva.

El mal estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico de certeza hizo clásicamente inoperante y peligrosa la quimioterapia, motivo por el cual no existen estadísticas importantes al respecto. Modernamente, al haber aumentado las posibilidades de diagnóstico temprano se han puesto a prueba algunos esquemas terapéuticos simples o combinados con radioterapia.

Vincent T. Lombardi, del Cancer Research Center, en cooperación con el Mid. Atlantic Neutron Therapy Association, ha desarrollado un esquema que incluye 5 FU a la dosis de 375 mg/m² más radioterapia con acelerador lineal, duplicando la sobrevida del 50 % de los pacientes tratados.

Durante el año 1979 se ha desarrollado un esquema terapéutico conformado por estreptozotocina, mitomicina y 5 FU, que ha mejorado aun la respuesta.

9.3. Radioterapia

Se ha descartado la clásica idea de la radiorresistencia del cáncer de páncreas y todas las modalidades de tratamiento radiante solo o en combinación con quimioterapia están en estudio.

Telecobaltoterapia, implantación Ir. radiactivo, acelerador de neutrones se están utilizando con claros progresos. Este último parece ser el que ofrece mayores ventajas ya que no se requiere O₂ para ser efectivo y en consecuencia es muy apropiado para las masas tumorales con centros anóxicos.

En resumen, el tumor de páncreas reclama aún hoy para sí el abominable y estremecedor significado de la palabra cáncer, muy superado ya en otros órganos o sistemas.

De ahí el sentido del epígrafe: desilusión hasta el presente; desafío para lo que vendrá.

BIBLIOGRAFIA

- BARKIN, J., y col.: Computerized tomography, diagnostic ultrasound and radionuclide scanning. Comparison of efficacy in diagnosis of pancreatic carcinoma. *J. Amer. Med. Assoc.*, 238:2040-2042, 1977.
- BERNARDE, M. A.; WEISS, W.: A cohort analysis of pancreatic cancer. 1939-1969. *Cancer*, 39:1260-1263, 1977.
- BROOKS, F.: Where is pancreatic research going. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 475, julio-agosto 1979.
- CUBILLA, A. L., y col.: Classification of pancreatic nonendocrine cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 449, julio-agosto 1979.

- DEMAGNO, E. P., y col.: A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic-cancer. *New Eng. J. of Med.*, 14, 737-742, 1977.
- FRAUMINI, J. F. Jr.: Cancers of the pancreas and biliary tract: Epidemiologic considerations. *Cancer Research*, 35:3437-3446, 1975.
- HALL, T. J., y col.: Prospective evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of periampullary cancer. *Annals of Surgery*, 187:313-317, 1978.
- HALL, T. J.; COOPER, M.; HUGHES, R. G., y col.: Pancreatic cancer screening - Analysis of the problem and the role of radionuclide imaging. *Amer. J. of Surgery*, 134:544-548, 1977.

- KAWANISHI, W.; POLLARD, D.: Cáncer de Páncreas: Endoscopic Evaluation. *Seminars in Oncology*, vol. 6, Nº 3, 309, set. 1979.
- LEVIN, D. L.; CONNELLY, R. R.: Cancer of the pancreas. Available epidemiologic information and its implications. *Cancer*, 37:1231-1236, 1973.
- MACKIE, C. R.; COOPER, J., y col.: Prospective evaluation of gray scale ultrasonography in the diagnosis of pancreas cancer. *Amer. J. of Surgery*, 136:575-581, 1978.
- MACKIE, C. R.: Ultrasonography and tumor associate antigens: The concept of combining non invasive tests in the screening for pancreatic cancer. *Archives of Surgery*, 1979.
- MAINETTI, J. M.: Surgery of Pancreatic Cancer. *Advances in medical oncology, research and education*, vol. 9, *Digestive Cancer*, Nueva York, 1979.
- MALAGELADA, J. R.: Pancreatic Cancer: An overview of epidemiology, clinical presentation and diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 459, julio-agosto 1979.
- MILLER, J. R.; BOAGGENSTOSS, A. H.; CONFORT, M. W.: Carcinoma of the pancreas. Effect of histological type and grade of malignancy on its behaviour. *Cancer*, 4:233-241, 1951.
- MOOSA, A. R.; LEWIS, M. H.: Surgical treatment of pancreatic cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 1979.
- RACHIN MOOSA, y col.: Surgical treatment of pancreatic cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 54, Nros. 7-8, 468, julio-agosto 1979.
- ROBBINS, ALAN H., y col.: Newer imaging techniques for the diagnosis of pancreatic cancer, *Seminars in Oncology*, vol. 6, Nº 3, 322, set. 1979.
- ROSCH, J., y col.: Radiologic Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Seminars in Oncology*, vol. 6, Nº 3, set. 1979.
- SMITH, E. H., y col.: Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance. *New Engl. J. of Med.*, 292:825-828, 1975.

LA UTILIDAD DE LA COLANGIOGRAFIA TRANSPARIETOHEPÁTICA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

Toda vez que el médico debe enfrentar a un paciente presunto portador de una afección pancreática, se ve acicateado por la necesidad de descartar en el diagnóstico la existencia de un carcinoma de la glándula.

En aquellos casos en que aún no presenta el síntoma ictericia como expresión de la participación de la cabeza del páncreas, el médico tiene a su alcance una amplia gama de elementos que pueden orientarlo. Así, el estudio por medio del sondeo duodenal con sonda de Sarles o similar para determinar el volumen secretado por la glándula, el dosaje de lactoferrina en la secreción obtenida ya en el test basal o posterior al estímulo con secretina-CCK, permiten orientar el diagnóstico de sospecha. El cateterismo retrógrado permite demostrar la existencia de lesiones tumorales en el cuerpo o la cola pancreática y facilita a la vez la canulación del Wirsung para la obtención directa de la secreción pancreática, con idéntica modalidad que mediante el sondeo duodenal.

La radiología simple es cuestionable, aunque por ella puede verse la presencia de calcificaciones en la glándula. En tanto la contrastada de estómago y duodeno pueden permitir la observación de alteraciones en la curvatura mayor del estómago, así como en el borde interno del marco duodenal.

Existe, por otra parte, la combinación de métodos: neumoperitoneo juntamente con retroneumoperitoneo; neumoperitoneo con estratigrafía axial transversa.

La realización de la arteriografía selectiva y superselectiva llega, según los distintos autores, a la demostración de lesiones entre un 53 y un 70 %.

La centellografía pancreática ya fue abandonada por resultar inoperante en el diagnóstico de la patología pancreática.

Ultimamente con la utilización de la ecografía se han obtenido éxitos en la canulación del Wirsung mediante aguja de Chiba.

Por el contrario cuando el síntoma que presenta el paciente es una ictericia, la metodología de análisis por parte del médico resulta más fácil de esquematizar en base al aporte que ha significado la existencia de nuevos métodos diagnósticos.

Podemos decir que hoy día se habla de una estrategia en el diagnóstico de una ictericia colostática, basándose en el esquema 1.

Como puede observarse en el esquema 1, nos hallamos actualmente ante la existencia de métodos que genéricamente se denominan *invasivos* y *no invasivos*.

MÉTODOS NO INVASIVOS

a) Ecotomografía

Ventajas: fácil realización; bajo costo; posibilidad de realizar exámenes repetidos.

Limitaciones: imposibilidades técnicas (gases, cicatrices, parrilla costal); dependencia por parte del clínico para interpretación; experiencia del ecotomografista; características del aparato con el cual se trabaja.

b) Tomografía computada

Ventajas: técnica de gran valor; imágenes de interpretación relativamente fácil.

Limitaciones: elevado costo.

Ambas técnicas carecen de morbilidad y/o mortalidad.

MÉTODOS INVASIVOS

a) Cateterismo retrógrado (CPRE)

Ventajas: elevado porcentaje de éxitos; corto tiempo de realización; posibilidades de sumar la acción terapéutica.

Limitaciones: instrumental frágil y costoso; entrenamiento previo imprescindible; necesidad de contar con radiología con TV.

b) Colangiografía transcutánea (CTPH)

Ventajas: instrumental reducido al mínimo; facilidad en la realización; bajo costo.

Limitaciones: existencia de radiología con TV; éxitos elevados en colestasis extrahepáticas; menores éxitos en colestasis intrahepáticas.

Por otra parte es necesario destacar que ambos métodos presentan una morbilidad caracterizada por hemorragias, coleperitoneo, infección, pancreatitis o perforación de víscera hueca.

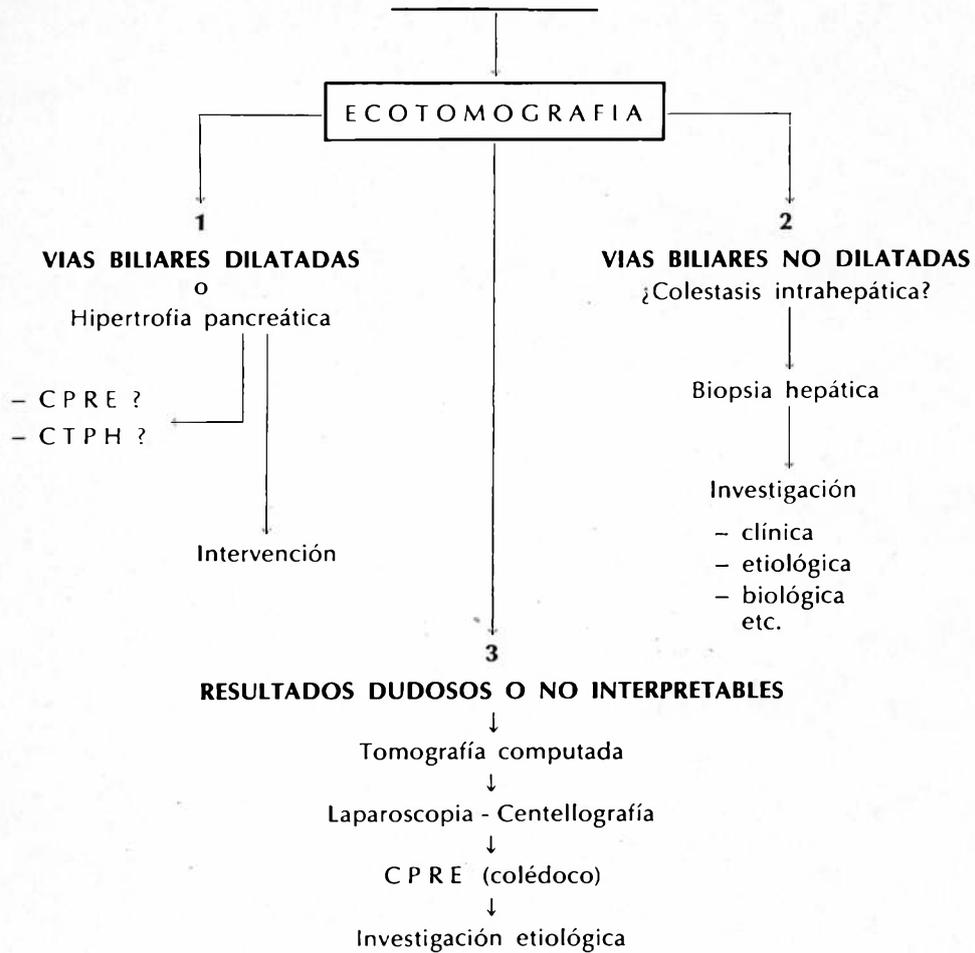
La experiencia que hemos recogido mediante la utilización de la CTPH en el diagnóstico del cáncer de cabeza de páncreas se concreta en 18 pacientes sobre 124 estudios realizados.

Mediante la colangiografía TPH hemos observado, ratificando lo expresado por Ohto y Tsuchiya, la existencia de 4 grados de dilatación de los vías biliares como puede observarse en la figura 1.

* Profesor adjunto interino de la Cátedra de Medicina Interna "D" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

ICTERICIAS

EXAMEN CLINICO BIOLÓGICO RADIOLOGICO



Esquema 1



- a) Ligera dilatación de conductores intrahepáticos. El conducto principal se visualiza claramente y se visualizan mejor los conductos intrahepáticos, aumentados en número a la vez.
- b) Dilatación moderada. Los conductos intrahepáticos periféricos, cercanos al conducto principal se hallan dilatados.
- c) Dilatación severa. Los conductos intrahepáticos se visualizan tortuosos.
- d) Dilatación severa. Los conductos intrahepáticos dilatados muestran una configuración arrosariada.

Figura 1. Diagrama demostrando intensidades de dilatación de vías biliares:

En general, el grado 4, equivalente a una vía biliar intrahepática de forma arrosariada, correspondió a la coexistencia de un cáncer de cabeza de páncreas. Como este tipo de dilatación se obtiene luego de una obstrucción prolongada, podemos concluir en que aún se tarda en pensar en la etiología de la obstrucción. De los 18 pacientes con cáncer de cabeza, 14 presentaron dicha configuración. Debemos destacar que idéntica imagen puede presentarse en la pancreatitis crónica recidivante de la cabeza. Dada la escasa incidencia de dicha patología, para nuestro medio la

imagen descrita deberá corresponder siempre a un cáncer de cabeza de páncreas.

Pero si bien resulta importante destacar la intensidad de la dilatación de las vías biliares, no menos importante resulta la observación de la porción distal de la vía biliar extrahepática. Así como puede observarse en las figuras 2 y 3, la

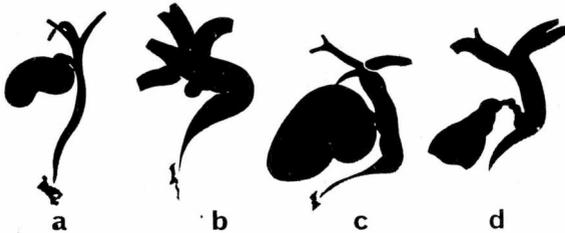


Figura 2. Diagrama demostrando la compresión de la vía biliar en pacientes con enfermedad de la cabeza del páncreas.

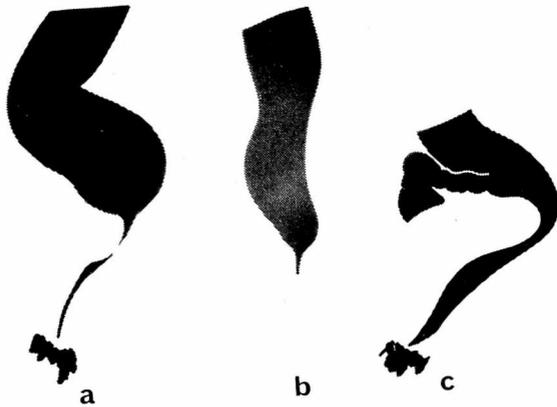


Figura 3. Diagrama demostrando la constricción del colédoco en pacientes con carcinoma de la cabeza del páncreas. Formas completa e incompleta de obstrucción. La forma simétrica corresponde a proceso de la cabeza pancreática.

compresión por parte de la vesícula, el desplazamiento de la porción suprapancreática, la horizontalización de la misma en los casos de neoplasias que hacen participar a la cabeza y el cuerpo pancreáticos; la forma simétrica de constricción en que los casos de cáncer de la cabeza con una terminación en forma de "punta de lápiz" o con una amputación, se convierten, sin lugar a dudas, en elementos importantes en el diagnóstico de la patología orgánica del páncreas.

Por último, la observación del curso de la misma vía biliar extrahepática resulta de importancia, ya que puede hacernos sospechar la existencia de una obstrucción cuya causa no sea precisamente una neoplasia de la cabeza pancreática. Su esquematización puede observarse en la figura 4.

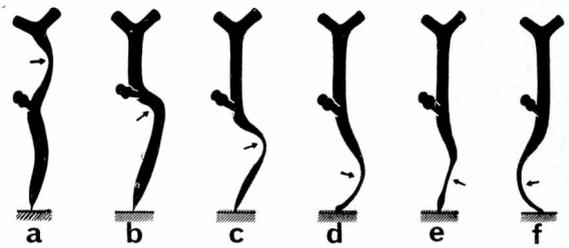
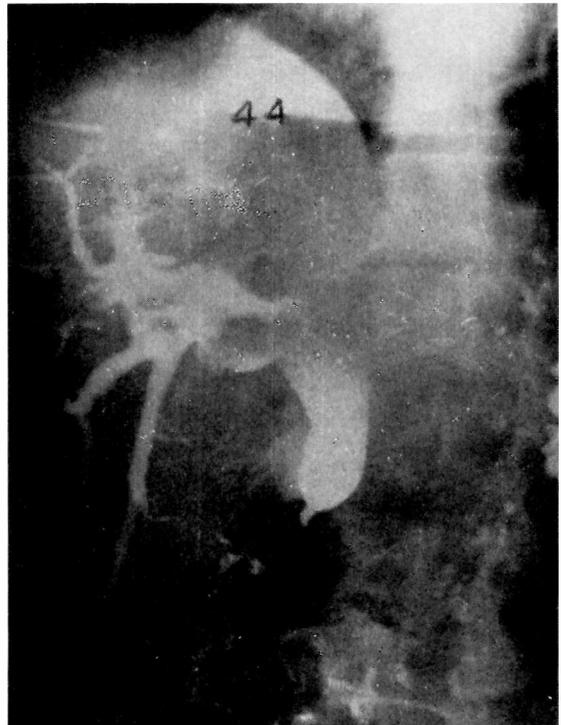


Figura 4. Curso anormal de la vía biliar.

- a) Compresión mediana en el hepático común, como resultado de un carcinoma de vesícula o de coledolitiasis que envuelve al conducto.
- b) Curso en forma de gancho en la porción de unión del cístico con el colédoco, resultante de una coledolitiasis; ocasionalmente producida por cáncer de cabeza o cuerpo de páncreas.
- c) Desvío del curso en la porción alta del colédoco, como consecuencia de neoplasia del cuerpo o cola de páncreas; ocasionalmente consecuencia de cáncer de cabeza pancreática.
- d) y e) Imagen de "c" invertida y corrección del curso del colédoco, resultante de una pancreatitis crónica.
- f) Compresión lateral del colédoco, consecuencia de un carcinoma, litiasis o quiste de la cabeza pancreática.

La certificación de lo expresado en forma esquemática puede observarse en los casos que a continuación se detallan:

Caso 1. Paciente de 57 años con ictericia indolora. El laboratorio y la laparoscopia mostraron colestasis extrahepática.

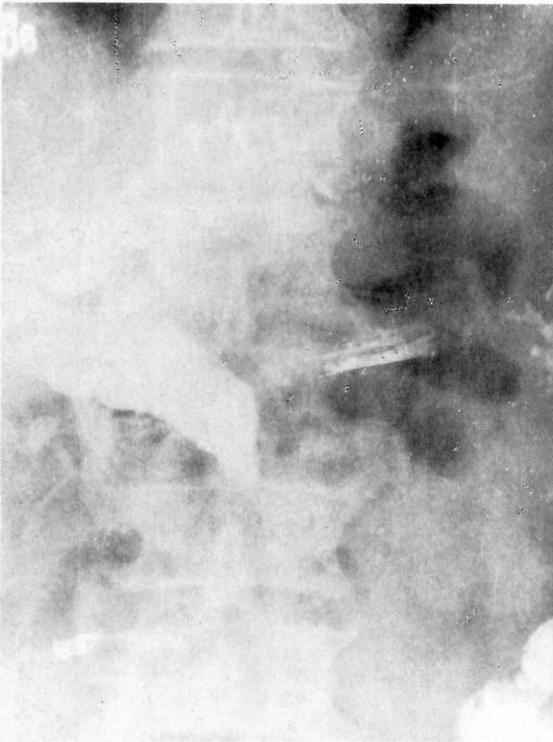


Radiografía N° 1

La CTPH mostró una gran dilatación de las vías biliares con un colédoco desplazado y terminado en "punta de lápiz".

Caso 2. Paciente de 72 años con ictericia, prurito, acolia, coluria. Vesícula palpable. Laboratorio de colestasis.

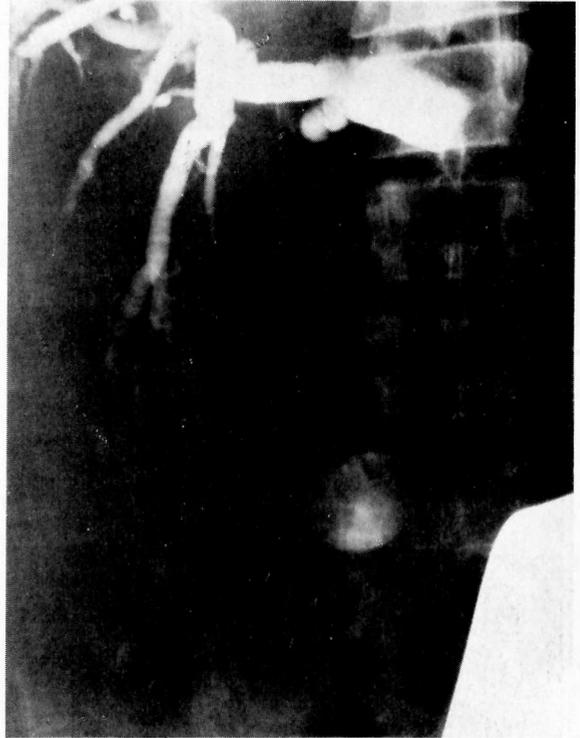
La CTPH muestra gran dilatación de colédoco, con horizontalización del mismo y su terminación en "punta de lápiz".



Radiografía N° 2

Caso 3. Paciente de 51 años. Comienza con cuadro de astenia, anorexia. Posteriormente presenta ictericia indolora. El laboratorio mostró una imagen de colestasis extrahepática. La gammagrafía mostró zonas lacunares de baja captación.

La CTPH muestra dilatación arrosariada de la vía biliar intrahepática, colédoco dilatado, horizontalizado y terminación en forma de amputación.



Radiografía N° 3

Como conclusión podemos decir que la colangiografía transparietohepática no ha resuelto el diagnóstico oportuno en el cáncer de cabeza de páncreas, pero sí ha venido a aportar un elemento de suma importancia en la localización de la altura de la obstrucción, facilitar la interpretación de la etiología de la obstrucción y permitir en última instancia planificar la táctica al cirujano.

Nota. Las figuras números 1, 2, 3 y 4 fueron tomadas del libro "Cholangiography and Pancreatography", de M. Ohto, T. Ono, Y. Tsuchiya y H. Saisho. Ediciones Igaku-Shoin, Tokio-Nueva York. 1ª edición, 1978.

REGLAMENTACION

- Artículo 1º: Sólo serán publicados los trabajos realizados y presentados a la comisión de la Revista por docentes pertenecientes a la Facultad, en actividad o que hayan pertenecido a la misma.
- Artículo 2º: El Comité de la Revista tiene la facultad de autorizar o solicitar la publicación de trabajos de profesionales ajenos a la Casa de Estudios, nacionales o extranjeros, cuando la trascendencia de los mismos lo justificare.
- Artículo 3º: Sólo serán publicados trabajos científicos o vinculados con el quehacer específico universitario.
- Artículo 4º: Los trabajos deberán ser inéditos y se presentarán escritos a máquina, de un solo lado y a doble espacio, por duplicado: el original y primera copia.
- Artículo 5º: El texto del original no deberá exceder en lo posible de ocho páginas, quedando a criterio de la Comisión la aceptación de aquellos que excedan ese límite.
- Artículo 6º: El título deberá ser claro y lo más conciso posible, indicándose nombre y apellido de los autores y cátedras en las que se desempeñaron, así como el cargo que ocupen en las mismas.
- Artículo 7º: Las citas bibliográficas (presentadas en hoja aparte) se ordenarán cronológicamente, de acuerdo con el orden con que figuren en el desarrollo del texto, enunciándose sucesivamente el apellido del autor, iniciales de sus nombres, título del trabajo, título abreviado de la revista, páginas, volumen y año.
- Artículo 8º: Cada trabajo deberá ser precedido por un resumen en castellano e inglés, no mayor de 100 palabras, lo que obviará la necesidad de un resumen final.
- Artículo 9º: Las ilustraciones deberán observar las siguientes normas:
- DIBUJO:** Realizados sobre cartulina blanca, mate, en tinta china, tamaño no menor de 12 × 18 cm y no mayor de 18 × 24 cm, dejando un margen no menor de 3 cm de cada lado.
- FOTOGRAFIAS:** Realizadas en papel fotográfico brillante, no menor de 9 × 12 cm y no mayor de 12 × 18 cm, dejando un margen de un (1) cm de cada lado.
- GRAFICOS Y TABLAS:** En papel de dibujo o cartulina, escritos a máquina o dibujados, tamaño no mayor de 18 × 24 cm, dejando un espacio no menor de 3 cm de cada lado. En caso de presentarse gráficos sobre papel milimetrado, éste deberá ser rayado en azul o negro.
- Artículo 10º: Se aconseja evitar los abusos comunes en el empleo de las abreviaturas.
- Artículo 11º: Cada trabajo podrá llevar como máximo 5 ilustraciones, quedando a consideración de la Comisión la inclusión de un número mayor.
- Artículo 12º: La Redacción aconseja a los interesados ajustarse estrictamente al presente Reglamento, con el fin de evitar errores tipográficos, pérdidas de tiempo y aumento de los costos de publicación. La Redacción se reserva, además, el derecho de introducir, con el conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las necesidades tipográficas, la compaginación, el Reglamento de Publicaciones o por razones económicas.
- Artículo 13º: La Revista no abre juicio sobre los resultados a que lleguen los autores de los trabajos, no significando su publicación que la misma comparta sus conclusiones.
- Artículo 14º: Los trabajos deberán ser presentados en un plazo no menor de 60 días antes de la fecha establecida para el ingreso de la Revista a imprenta.



CIENCIA Y
CONCIENCIA
DE INVESTIGACION

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA PLATA

Productos Roche S. A. Q. e I. - C. C. 1893 - Correo Central 1000 Buenos Aires

CORREO ARGENTINO CENTRAL B	FRANQUEO PAGADO
	CONCESION 3471