

PANCREATITIS AGUDA

DR. CARLOS A. SOSA GALLARDO
DR. ORLANDO F. LONGO

PANCREATITIS AGUDA

PRIMERA PARTE

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

DR. CARLOS A. SOSA GALLARDO

INTRODUCCION

La Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Cirugía, nos ha encargado conjuntamente con el Dr. Orlando F. Longo, el Relato Oficial sobre el tema "Pancreatitis Aguda", honor que apreciamos en su más alta significación y agradecemos profundamente.

No ocultamos la inmensa responsabilidad que significa considerar en esta reunión un tema de tanta importancia por su palpitante actualidad y renovado interés, motivos más que suficientes para tratar el mismo por segunda vez; en el XIV Congreso del año 1942, el Dr. Tejerina Fotheringham, en un brillante y significativo relato aportó nuevas concepciones al estudio de su patogenia. También fue el nódulo central del VI Congreso de Cirugía de 1954 de nuestros hermanos uruguayos, a cargo del distinguido colega Dr. Cosco Montaldo y en las 24^{as} Jornadas Quirúrgicas de la Sociedad Argentina de Cirujanos de 1965, el Dr. Clemente Morel expuso sobre lo mismo en forma exhaustiva.

Estimamos que la elección del tema ha sido acertada y oportuna por la constante evolución de las ideas al respecto y constituye una magnífica oportunidad para reunir y discutir.

La exposición puede resultar algo confusa y extensa. Sería relativamente fácil hacer un brillante alegato en favor de tal o cual teoría, pero creemos que es más honesto y provechoso decir lo poco que sabemos y señalar todo lo que ignoramos.

La necesidad de respetar la extensión y el tiempo reglamentarios dejarán más de un vacío en nues-

tro Relato en cuanto a referencias e ideas actuales. Descuento que la colaboración y el aporte de los distinguidos congresales en la discusión, salvará las omisiones e imperfecciones cuya responsabilidad reclamo.

El desarrollo del tema se efectuará en base a la consulta de la extensa bibliografía nacional y extranjera y a nuestra propia documentación experimental que forma parte de un amplio plan de revisión de la fisiopatología de la inflamación pancreática.

Un trabajo de esta naturaleza no puede ser realizado sin la estrecha colaboración de todo un grupo de jóvenes investigadores; por eso este es el fruto del esfuerzo de todo un equipo.

Deseo expresar mi sincera gratitud a la Profesora de la Cátedra de Biología Celular, Dra. S. P. de Fabro por sus importantes estudios con el microscopio electrónico en las lesiones iniciales de las pancreáticas.

Al Dr. J. Salazar, Jefe del Departamento de Investigaciones, nuestro reconocimiento afectuoso por su colaboración, como por su valiosa contribución experimental en la línea de investigaciones en que está orientada la Cátedra. A la Dra. N. Perez Roura, entusiasta y eficaz colaboradora, desde la primera hora, mi profundo agradecimiento. Se hacen también acreedores a mi reconocimiento, los Dres. A. Vullo, R. Moyano, R. de la Sota y C. Villalba, así como todos los integrantes de la Cátedra que de una u otra forma colaboraron en esta tarea.

Me permito también rendir un emotivo homenaje a la memoria de mi Maestro Dr. Pablo L. Mirizzi, figura señera de la Cirugía Argentina y Mundial, que nos dio el ejemplo de su contracción al trabajo y su gran amor hacia el enfermo; fue permanente guía en mi formación de cirujano y fomentó mi entusiasmo por la cirugía experimental.

Creemos justo agregar que durante la preparación de este trabajo, la Comisión Organizadora no dejó de prestarnos amplia colaboración y hacernos llegar palabras de estímulo por intermedio de su digno y activo Secretario.

La decisión tomada por la Mesa Directiva de la Asociación Argentina de Cirugía, de designar dos relatores para desarrollar el tema "Pancreatitis Aguda", no puede ser más acertada. La amplitud y complejidad del mismo, puesto en relieve por las múltiples investigaciones clínico-experimentales y por las animadas, frecuentes y enjundiosas discusiones académicas, configura y promueve problemas intrincados que atañen por igual a fisiólogos, anatomopatólogos, clínicos y cirujanos.

Por ello y de común acuerdo con el Dr. Orlando F. Longo, que comparte el Relato, hemos resuelto dividir el mismo en dos partes. Una a cargo del Dr. Longo en la que efectúa el estudio clínico y el tratamiento de las pancreatitis y otra a mi cargo en la que se exponen los aspectos patogénicos y patofisiológicos del proceso. Ambos Relatos se basan en la experiencia que tenemos en común sobre el tema en el campo experimental y en la patología humana desde el año 1946.

Para llenar cumplidamente esta honrosa tarea hemos recurrido preferentemente a los resultados de nuestra experiencia en el laboratorio y al extraordinario número de trabajos que nos brinda la bibliografía extranjera y muy particularmente el valioso aporte de la bibliografía nacional, que es excepcionalmente fecunda y positiva.

Muchas de las controversias suscitadas obedecen en buena parte a la complejidad de los mecanismos que entran en juego para engendrar el deterioro glandular y por otra, al hecho que casi siempre el estudio fue encarado con la concepción de una hipótesis determinada, enfocando aisladamente un solo factor; al conferir a cada investigador la preponderancia de una causa sobre otras, concibe e interpreta muy parcialmente el asunto en discusión. Por este motivo un estudio de conjunto y despojado de todo pasionismo doctrinario, rara vez ha sido encarado.

Nuestro propósito fue el de rever las diversas teorías en pugna cotejándolas con la observación clínica de enfermos y con los hallazgos que nos proporcionó la reproducción de pancreatitis en 612 animales, en un lapso de casi 30 años de labor ininterrumpida en el tema.

Los resultados de estos estudios nos permitieron formular algunas hipótesis originales que si bien son compartidas por numerosos autores nacionales y extranjeros, no pretendemos que puedan ser definitivas, porque en medicina, los conocimientos no son intangibles.

CAPITULO I

ETIOPATOGENIA

El primer estudio de alto valor científico relativo a la función y patología del páncreas fue realizado por una de las figuras más grandes de la medicina moderna: C. Bernard quien en 1856 fue el primero en producir pancreatitis mediante la inyección en el Wirsung de una mezcla de 2 partes de bilis con una de aceite²¹.

Según la compulsa bibliográfica realizada¹⁰⁶, el cuadro clínico de la enfermedad fue descrito por primera vez por R. H. Fitz, en 1870, entonces Profesor de Anatomía en la Universidad de Harvard. Le corresponde a Thayer en 1889 la primera publicación de la asociación de litiasis biliar con necrosis aguda del páncreas. Lanceraux, en esa misma fecha, pone de relieve que un cálculo enclavado en la papila, puede ocluir el conducto de Wirsung y producir condiciones favorables para la penetración por reflujo de microorganismos en el páncreas. Fue sin embargo, 2 años más tarde cuando Opie¹²⁸ basado en el estudio necrópsico de 2 pacientes, desarrolla el concepto del canal comunicante biliopancreático con impactación litiasica en la ampolla de Vater como causa etiológica de las pancreatitis agudas. En ese año aparece otro trabajo prácticamente del mismo tema, en el mismo número del Boletín del Johns Hopkins Hospital, del cirujano W. S. Halsted⁸¹ que inculpa también al reflujo de bilis en el páncreas como causa de su inflamación aguda. Es mérito de Opie el de señalar además la posibilidad de producir la lesión por litiasis del colédoco con cálculo enclavado que obstruye el Wirsung¹²⁷ cuando corre adosado al colédoco en caño de fusil. Además incluyó estudios experimentales que documentaban que la bilis aspirada de la vesícula biliar del perro o inyectada en el conducto principal, producía severas necrosis hemorrágicas del páncreas. Un trabajo póstumo de Opie¹²⁹, escrito a los 98 años de edad revisa las circunstancias que rodearon estas contribuciones incluyendo las polémicas con Halsted.

Esta teoría del "canal común" ganó terreno con prontitud en el campo de la patogenia de las pancreatitis pero poco después generó la mayor controversia y una extraordinaria serie de investigaciones fueron emprendidas para intentar aprobar o desaprobar este concepto y puede decirse que muchos de nuestros conocimientos sobre los mecanismos complejos que se desarrollan en esta enfermedad pudieron ser logrados, ya directa o indirectamente, en estas experiencias.

El problema se presentó al comprobarse que el cálculo en la papila era muy poco frecuente, Archibaldi²² señaló que podía ser un espasmo esfinteriano la causa del reflujo. En 1929 Balo y colaboradores¹⁶ sugirieron que el edema (secundario a agentes irritantes como el alcohol o inflamatorios) produce la obstrucción.

Esta teoría es pasible de objeciones muy graves. Primeramente, la disposición de la ampolla de Vater es tal que si un cálculo se detiene, obstruye más bien el colédoco y el Wirsung antes que comunicarlos. Así mismo, un espasmo del esfínter de Oddi cierra los dos conductos separadamente más que favorecer la comunicación.

En la década siguiente, importantes contribuciones señalan que es factible provocar el drama pancreático sin la participación del factor biliar. Aparecen así diferentes teorías que invocan bien sea un factor neurovascular¹⁰⁵⁻¹¹³⁻¹²⁶ o un mecanismo de hipersensibilidad o trastornos circulatorios como agentes causales del proceso²²⁻⁴²⁻¹⁷².

Otros investigadores finalmente señalan el valor de la hiperpresión ductal por obstáculo cuando la glándula está activada al máximo por excesos alimenticios o alcohólicos⁴³⁻⁴².

Postulamos que la etiología de las lesiones inflamatorias del páncreas responde a múltiples factores, como es dable observar en cualquier otro órgano de la economía. Por las particulares características de su secreción, las alteraciones resultantes

pueden alcanzar alto grado destructivo en relación no solo con la calidad y cantidad del agente desencadenante sino también con el estado de actividad funcional de la glándula. Ahora bien, cualesquiera que fuere el agente etiológico productor, siempre las alteraciones iniciales involucran una lesión que primitivamente repercute sobre el tejido conjuntivo pancreático y desarrollando una secuencia histopatológica común engendran las lesiones terminales.

Las observaciones en la patología humana nos permitieron analizar conjuntamente con Longo, 253 historias clínicas de pancreatitis agudas pudiendo pesquisar los agentes etiológicos siguientes.

En casi 77 % la pancreatitis estuvo asociada a una enfermedad biliar concomitante. La biliopatía que se comprobó más frecuentemente fue la litiasis vesicular 54 %, la litiasis del conducto principal 14 %, cálculo de papila 3 % y la colecistitis alitiásica 23 %.

En el 23 % restante la enfermedad se presentó sin patología biliar concomitante. Las causas que se pesquizaron fueron: factores alérgicos 4 %, alcoholismo 2,5 %, postoperatorio 9 %, obstrucción del Wirsung 1 %, traumatismos 1 %, metabólicos 0,2 %, idiopáticos 5,5 %, urliana 0,5 %. Por consiguiente son numerosos los factores que en la hora actual se aceptan como capaces de provocar una crisis inflamatoria aguda del páncreas. Se han descrito no menos de 70 agentes que podrían producir esta lesión.

No hay lugar a dudas de que la experimentación animal ha venido a confirmar estas observaciones de la clínica, pues es factible producir la lesión poniendo en juego los distintos agentes etiológicos de observación en la patología humana y esto se ha conseguido con el esfuerzo de un grupo numeroso de investigadores. Los protocolos experimentales para conseguir estas lesiones son múltiples, recurriendo a las técnicas más variadas e ingeniosas, que han tenido el enorme mérito de subrayar la importancia de tal factor en la etiología, así como han dado apoyo a la indicación de diversas terapéuticas aplicadas en el hombre. Pero, por otra parte, la vivisección puede inducir a falsas interpretaciones, es necesario manejarla con un criterio clínico amplio y no recurriendo a una sola técnica de experimentación únicamente para justificar el factor etiológico que ha llamado su atención.

Por otra parte muy a menudo las pancreatitis obtenidas en la experimentación no son superponibles a aquellas encontradas en el hombre. La cuestión no es saber si se puede inducir experimentalmente una pancreatitis inyectando bilis u otra sustancia en el canal pancreático de un animal sino sobre todo saber si los resultados de estas experiencias son aplicables o no al hombre.¹⁰⁰

Efectuaremos un estudio crítico de los diversos mecanismos desencadenantes y de los complejos fenómenos que se producen en cada caso. Por la limitación impuesta a estos Relatos expondremos exclusivamente ideas básicas y dejaremos de lado las técnicas y procedimientos que pueden encontrarse en los trabajos originales.

Conceptuamos de interés estudiar ¹⁰ los mecanismos etiológicos de las pancreatitis en las cuales el agente causal interviene por vía canalicular, y ²⁰ el desarrollo del proceso cuando la noxa actúa directamente, por vía vascular o linfática, en el tejido intersticial de la glándula.

A — PANCREATITIS CANALICULARES

Constituye el mecanismo desencadenante de observación más frecuente en la clínica, del 70 a 90 % según las diversas estadísticas. Consideraremos: 1) las afecciones del tracto biliar, 2) el rol de la obstrucción del Wirsung, 3) el reflujo duodenal y 4) el alcoholismo.

1) PAPEL DE LAS BILIOPATÍAS

La frecuencia observada de la litiasis biliar y de las diversas lesiones, orgánicas y funcionales de las vías biliares en el curso de las pancreatitis agudas, justifica plenamente el hecho de que se haya atribuido al reflujo biliar, un papel determinante en la génesis de esta enfermedad. Se fundamenta, así mismo, en estudios experimentales, hallazgos necrópsicos, documentos radiológicos y protocolos quirúrgicos. Por esta razón cuenta en la actualidad con un gran número de simpatizantes si bien no es menor el grupo de investigadores que rechazan el concepto de que la retroinyección de la bilis a través del Wirsung sea la causa del daño pancreático.

El problema fundamental donde afina la discrepancia, se refiere por una parte a la escasa frecuencia del cálculo enclavado y a las particularidades anatómicas y fisiológicas que hagan factible el canal comunicante y por otro lado se discute el mecanismo por el cual la bilis provoca las alteraciones inflamatorias. Para la mejor comprensión y claridad de la cuestión, reactualizaremos el estudio crítico de los argumentos invocados a favor de las diversas teorías, que ya efectuáramos en nuestras primeras publicaciones.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹

a) *Condiciones anatómicas:* Un sinnúmero de investigaciones anatómicas se han llevado a cabo a nivel de la ampolla de Vater con la finalidad de demostrar la posibilidad de la creación de un canal comunicante que facilite el reflujo biliar.¹⁴⁻²⁴
44-125-122-144-182.

En la actualidad este aspecto del problema ha perdido importancia desde el momento que hoy se acepta que para que este reflujo biliar se produzca, no es necesario que el colédoco y el Wirsung desembocquen juntos en una ampolla con obstrucción o hipertónica o bien con alteraciones funcionales 12-16 31-37-41 50-55 140.

En efecto, observaciones recientes en el humano aportan elementos a favor de que la bilis refluye en el conducto pancreático en los pacientes con hipotonía biliar 9-14-38 50-514-156. Por otra parte, este reflujo puede tener lugar aún en cuando los conductos excretores desembocquen en forma separada como lo han testimoniado numerosos estudios 5-14 56-116-140, está condicionado por disquinesias duodeno-oddianas. Arianoff, efectuando colangiografías observó 204 reflujo en el Wirsung, en 69 de los cuales los conductos biliares y pancreáticos están separados; si bien esta distancia era mínima en la mayoría de los casos, en 3 los conductos estaban a apreciable distancia uno de otro, en uno de ellos a 4 cm.

Hemos comprobado este hecho en la clínica y verificado que en estos casos el colédoco desemboca preferentemente en la tercera porción del duodeno 108. El trayecto intraparietal del conducto es perpendicular a la pared duodenal y no oblicuo como lo hace normalmente; esta circunstancia facilita el reflujo de las secreciones biliopancreáticas cuando por duodenitis u otro factor irritativo se producen espasmos de los esfínteres duodenales de Busi-Kapandji y el de Oschner, originando disquinesias duodeno-oddianas. Este reflujo puede realizarse en uno u otro sentido, según sean los factores patológicos en juego, provocando en algunos casos lesiones hepáticas con ictericias (hepatitis enzimática) 8-10-140-109, o bien lesiones pancreáticas 37-94-102-136-119.

En el terreno experimental nuestro colaborador Salazar, en su bien documentada tesis 145 estudia los diversos factores que hacen factible este reflujo en el perro, provocando pancreatitis agudas experimentales con la técnica de Pfeiffer 126, posibilidad que había sido negada. El conculpe que este reflujo bilioduodenal tiene lugar cuando la bolsa no está muy distendida y se produce disquinesia de los esfínteres duodenales.

Los estudios colangiográficos han puesto en relieve este reflujo con una frecuencia variable tanto en pacientes afectados de pancreatitis como en aquellos que no han tenido alteración alguna pancreática.

Esta visualización del Wirsung, cuya significación patológica ha sido muy discutida se la verifica aún empleando las técnicas más perfeccionadas. Así Aguirre y colaboradores⁴, efectuando la colangio-

grafía operatoria bajo contralor manométrico con débito constante y fluoroscopia televisada, en condiciones casi fisiológicas, comprobaron este reflujo no solo en pacientes con hipertonia sino también con hipotonia en casos con desembocadura separada. Esto se aprecia en la colangiografía de la fig. 1 (cedida gentilmente por los autores) obtenida con un débito de 1cc y a una presión de 10cc, es decir baja para este método. Se aprecia el reflujo y las desembocaduras separadas del colédoco y del Wirsung.

b) *Condiciones fisiológicas:* No menos importante resulta conocer las presiones de secreción del hígado y del páncreas con el objeto de establecer si hay predominio de un sistema sobre el otro, para justificar las alteraciones encontradas. Tema muy discutido existiendo diversas opiniones sobre las observaciones resultantes de la experimentación animal como de la fisiología humana.

Tanto Opie¹²⁸ como Halsted⁸¹ creadores de la teoría del canal común pensaron que el reflujo puede ocurrir del tracto biliar al pancreático basado probablemente en la marcada disparidad de tamaño entre el hígado y el páncreas. Al contrario, Mann y Giordano¹¹⁶ conectando en perros los conductos pancreáticos y biliar mediante un catéter, encontraron que la corriente se establece del páncreas al interior de las vías biliares.

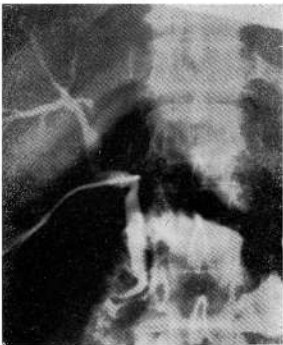


Fig. 1: Colangiografía operatoria con contralor manométrico a débito constante: hipotonía, reflujo biliopancreático.

Posteriormente Parry¹³³ y Menguy¹¹⁷, registraron las presiones biliares y pancreáticas fisiológicas en forma simultánea. Para ello, colocaron tubas de material plástico en el conducto pancreático; sin atravesar el esfínter para no alterar su resistencia, se lo hace salir por la porción caudal del órgano. De la misma manera un tubo insertado en el cóledoco sale a través del parénquima hepático. Salvo raras excepciones, la presión pancreática es efectivamente más elevada que la biliar. Blumenberg⁸⁴ y Bockman²⁵ confirman estas experiencias haciendo notar que en los esfuerzos de vómitos y con la tos, la presión de la bilis aumenta y se vuelve superior a la de los canales pancreáticos, pudiendo inducir alteraciones pancreáticas.

Además destacan el posible rol que puede jugar el conducto de Santorini cuando comunica con el Wirsung y es de un calibre adecuado para servir de válvula de seguridad. En este caso puede condicionar una disminución de presión pancreática, posibilitar la introducción de bilis al páncreas y facilitar el desarrollo de la pancreatitis como ya lo sugirió Colp y colaboradores³⁷. Por su parte Bottin²⁷ atribuye la causa o la enfermedad al reflujo duodenal por estos Santorini dilatados para compensar la anulación funcional del Wirsung en casos de litiasis del mismo o metaplasia.

Del análisis de todos estos informes surge que el reflujo biliar sería la resultante de la transmisión de la hiperpresión coledociana, condicionada por la secreción hepática en un sistema obstruido o bien por la simple contracción vesicular, en procesos de colecistitis, hacia un canal elástico como el Wirsung y en el cual la presión intraluminal puede ser relativamente baja.

Dentro de esta última forma de pensar una variante etiopatogénica muy importante y que se acerca a las condiciones patológicas humanas es la sugerida por Elliot y colaboradores⁵⁸ quienes sostienen que la disfunción del Oddi, daría en una primera instancia el reflujo pancreático hacia un cóledoco con bilis de estasis y luego de un tiempo la presión biliar superaría a la pancreática y la mezcla de bilis modificada por procesos patológicos y jugo pancreático, desencadenaría el fenómeno de la inflamación de la glándula. Así mismo, destaca la conducta muy distinta de la bilis pura y de la bilis incubada con jugo pancreático o tripsina. En tales condiciones se alteran de tal modo las características físico-químicas de la bilis y la resistencia a su penetración por los conductos pancreáticos que a presiones fisiológicas es posible el reflujo^{83, 86, 91, 149}.

c) *Mecanismo de acción de la bilis*: Aceptado que la bilis en ciertas condiciones puede refluir en el conducto pancreático principal es necesario demostrar el mecanismo de acción por el que pro-

duce el daño glandular y sobre el cual existen también, grandes discrepancias. Al comienzo se postuló que por se era capaz de engendrar las lesiones, estimándose que esta acción dependía de la actividad glandular³⁷. Otros investigadores^{58, 86, 91, 149} lo imputan a la acción irritativa de la bilis; otros a sus componentes, las sales^{75-87, 129, 170, 182} o pigmentos biliares³⁷ que al refluir a alta presión (o al ser inyectada experimentalmente), infiltran el intersticio glandular ejerciendo allí sus efectos, Tejerina¹⁷⁹ atribuye esta acción tóxica a los taurocrolatos y Hanson⁸² al aumento de la concentración del ácido quenodesoxicólico a expensas del desoxicólico.

Para otros autores la bilis sólo ejercerá su acción nociva sobre el páncreas cuando se conjuga con las enzimas pancreáticas. Pero la capacidad de la bilis de activar los fermentos pancreáticos, especialmente el tripsinógeno no ha sido demostrada y es cuestionada por la mayoría de los autores^{12, 50, 52, 57, 134, 187}. Las sales biliares activarían el tripsinógeno indirectamente, liberando por su acción cáustica y citolítica, citoquinasas^{38, 49}. Para Doubilet⁵⁹ la presencia de bilis concentrada y a tensión en el árbol ductal da lugar a reacciones inflamatorias de su epitelio de revestimiento y como consecuencia de ello se activa el tripsinógeno y la pared pierde su propiedad de semipermeabilidad permitiendo que el jugo pancreático pueda ser absorbido hacia el parénquima glandular.

Ahora bien, otro grupo no menos calificado de investigadores manifiesta que la simple introducción de bilis sin presión o el pasaje de la misma a través de páncreas, facilitando su salida mediante algún tipo de derivación al intestino, no provoca alteración alguna en el páncreas^{129, 188}.

El problema fue abordado en el curso de numerosas experiencias por Anderson^{11, 12} y White¹²⁶ en el perro, Whitrock¹⁸⁷ y Robinson¹⁴³ en la cabra. Estos autores anastomosando el segmento del duodeno que tiene la desembocadura del conducto pancreático a las vías biliares, desvían la bilis al segmento intestinal donde junto con la enteroquinasa pasa a través del páncreas y vuelve al intestino por una segunda anastomosis pancreático-yeyunal. En estas experiencias no se han pesquisado lesiones de pancreatitis y si alteraciones de necrosis hemorrágica en el hígado y severas colecistitis, a veces gangrenosas.

En estas investigaciones la interposición de un asa duodenal agrega un factor que puede dar mayor distensibilidad al sistema, invalidando los resultados negativos^{68, 84}. Por otra parte, el hecho de la falta de lesiones, al simple paso de bilis a través del páncreas, en ausencia de obstrucción, no niega necesariamente el concepto que la bilis a presión ele-

vada, como debe observarse cuando ella es forzada a entrar y modificada en su composición por disturbios patológicos, tiene propiedades tóxicas.

Si bien la discrepancia existe al considerar la toxicidad de la bilis normal hay un acuerdo unánime para estimar los efectos de la misma cuando ha sufrido modificaciones en su constitución físico-química o bacteriológica. En esta situación, la bilis, que fluye alcalina y estéril del hígado y se torna normalmente ácida en la vesícula por reabsorción de bicarbonato, continúa alcalina en la vesícula enferma y sus componentes se vuelven tóxicos, favorecido por el reflujo de fermentos pancreáticos que contiene alto tenor de bicarbonato y de la activación de los fermentos por las infecciones concomitantes.

Los componentes activos de la bilis causantes de este efecto deletéreo, han sido profundamente estudiados. Flexner⁶⁴ sostiene que las sales biliares son las responsables, al liberarse de la sustancia coloidal que las protege. Los trabajos de Tejerina ponen énfasis sobre la diferente capacidad de injuria de las diversas sales biliares. Destaca el hecho que la bilis del perro, que posee una poderosa acción citolítica, tiene mayor concentración de taurocolato de sodio; en cambio la bilis del hombre que se caracteriza por su acción deletérea discreta, tiene un mayor porcentaje de glicocolato de sodio. En interesantes trabajos de laboratorio, utilizando el perro, no obtiene lesiones pancreáticas cuando inyecta bilis humana coledociana o vesicular esterilizada al autoclave o filtrada.

Recientemente se ha llamado la atención sobre la acción patógena tanto en el animal de experimentación como en observaciones de pacientes que padecieron crisis de pancreatitis del aumento de concentración de los ácidos biliares libres, sobre todo del quenodesoxicólico, cuya acción deletérea sería mayor que cuando están conjugados. En efecto, los ácidos biliares son conjugados en el hígado con los ácidos aminados taurina y glicina y normalmente circula en las vías biliares únicamente en forma conjugada.

Ellos pueden ser desconjugados por algunos gérmenes, sobre todo por el *Clostridium* y *Enterococo*. El reflujo de bilis conteniendo ácidos biliares libres en el páncreas puede consecutivamente producir pancreatitis.

Schmidt¹⁰⁵ y posteriormente Poncellet y Thompson¹⁰⁷ atribuyen un importante papel en la patogenia a la lisolecitina (que está presente en alta concentración en la bilis recogida de vesículas afectadas por colecistitis aguda y crónica) producto de la transformación de la lícitina por ciertas bacterias y también por la enzima pancreática fosfolipasa A. La fosfolipasa es activada por los ácidos biliares. La

inyección de fosfolipasa A con una solución débil de taurocolato de sodio al 0,4 % o bien de isolecitina produce graves lesiones pancreáticas con predominio de trombosis. El páncreas humano es rico en fosfolipasa A; en ciertas circunstancias en que se produce el reflujo, es activada por las sales biliares pudiendo desempeñar un importante papel en la patogenia del drama pancreático.

Por su parte, Geokas⁶⁸ atribuye la injuria vascular, destrucción de las paredes de los vasos, hemorragia intersticial y trombosis a la elastasa pancreática que posee actividad elastolítica específica de la que carece la tripsina, aunque puede ser activada por ésta y por la enteroquinasa⁸⁷⁻⁸⁹⁻¹¹⁷.

Finalmente otro grupo de investigadores⁵¹⁻⁶⁰⁻¹⁷⁰⁻¹⁹⁰ cree que cuando la bilis está infectada recién constituye una noxa patógena. La inyección de basilos perfringens, estafilococo o sus toxinas, *Clostridium* o *enterococo* puede producir acción patógena sobre el páncreas, bien sea por desconjugación de las sales biliares, por acción inflamatoria del epitelio de revestimiento del conducto, o bien directamente actuando en el parénquima. Más recientemente Konk y Thompson⁶⁴ han comprobado que la contaminación de la bilis reduce la resistencia de la mucosa del epitelio que tapiza el conducto pancreático, lo que permite a la bilis penetrar en el intersticio de la glándula con gran facilidad.

También se postula que la acción de los gérmenes que engendran procesos agudos y crónicos de la vesícula biliar pueden por vía linfática llegar al páncreas; para lo cual se aportan hechos clínicos y pruebas experimentales⁷⁷⁻⁸⁴.

Comentario

De la vasta serie de experiencias realizadas, las pruebas en apoyo del reflujo biliar como factor capital en la etiología de las pancreatitis agudas, no son enteramente convincentes. Sin embargo, es difícil ignorar la relación íntima anatómica, fisiológica y patológica entre el tracto biliar y el pancreático.

Por lo tanto, si bien se comprueba que en la etiopatogenia de las pancreatitis no se ha demostrado en forma fehaciente una teoría que permita cerrar la discusión de este apasionante capítulo de la cirugía abdominal, estimamos que debe aceptarse que las biliopatías rigen, por diversos mecanismos las condiciones determinantes del drama, en la mayoría de los casos (75 a 80 %).

Reiteramos que el mecanismo y los factores que intervienen, no son siempre los mismos sino que son numerosos y entran en juego según las circunstancias en que se desarrolla el proceso.

De las observaciones clínicas de nuestra experiencia, que por otra parte es coincidente, con pe-

queñas variaciones, con las de otros autores nacionales ²⁻⁷⁴⁻²¹⁶⁻¹³²⁻¹⁴³⁻¹⁷¹⁻¹⁸² se comprueba que la participación biliar no actúa únicamente por la acción del reflujo biliopancreático en un canal comunicante como sugirieron Opie ¹³⁹ y Halsted ⁸¹. En la actualidad se acepta que ella participa condicionando alteración de la presión pancreática intraductal, bien sea por obstáculo mecánico, (calculodiditis, migración calcular) o por alteraciones neurohormonales en la encrucijada (mecanismo de "gatillo" de Tisconia).

Si se efectúa un estudio crítico de las diversas patologías biliares que pueden condicionar la eclosión pancreática, se comprueba en nuestra experiencia que solo en el 2 % de los pacientes fue factible pesquisar un cálculo enclavado en la papila condicionando un reflujo biliar que en 3 ocasiones provocó una peritonitis biliopancreática. En el 15 % se comprobó una litiasis coledociana, cifra ésta que es muy semejante a la observada en enfermos que se operan por colecistitis crónica. El mecanismo a través del cual ejerce su acción el elemento calculeoso en la comprensión lateral del canal pancreático como lo sugirió ya Opie ¹²⁷ y lo apoyan numerosos autores o bien por desequilibrio orgánico o funcional a nivel de la zona "gatillo" a los que se puede agregar fenómenos reflejos vasculares neurovegetativos los que provocan obstrucciones temporarias ¹⁷⁶.

La litiasis biliar localizada exclusivamente en la vesícula fue comprobada en 53 % de los casos. En la 1/3 parte de estos pacientes se encontró alteraciones esfinterianas que se interpretan como la causa del aumento tensional en el árbol pancreático. En el resto es factible que el mecanismo sea por irritación de la zona Oddi-duodenal por el paso de pequeños cálculos que obran determinando oclusiones transitorias pero suficientes para provocar las perturbaciones tensionales ⁴⁴⁻⁷⁵⁻⁸⁰⁻¹³²⁻¹⁴⁰⁻¹⁷⁶⁻¹⁸². La coexistencia de un síndrome pancreático agudo y una emigración calculeosa a través de la vía biliar principal puede ser más frecuente que lo que generalmente se cree ⁷⁵. Recientemente entre nosotros, Acosta ²⁻⁹ recurriendo al tamizado de las heces le fue posible el hallazgo de concreciones biliares en casi todos sus pacientes afectados de esta enfermedad, proporcionando sólida base a esta teoría. En estos casos el hecho etiopatogénico fundamental parece ser la obstrucción mecánica del orificio terminal del canal de Wirsung por el elemento calculeoso. Esta oclusión canalicular aguda, entraña una hipertensión ductal por encima del obstáculo y por efecto de esta hiperpresión aparece una extravasación de jugo pancreático en los espacios intersticiales, manifestación inicial del síndrome de agresión pancreática. El hecho fue señalado por Pelissier ^{cit. 171}, quien lo comprobó con la presencia

de un pequeño cálculo biliar de suficiente tamaño para bloquear el orificio vateriano y demasiado pequeño para detenerse en el esfínter coledociano para obstruirlo. Son oclusiones agudas temporarias e incompletas las que aparecen más frecuentemente responsables.

Finalmente en un 18 % de nuestros casos de pancreatitis, la biliopatía fue alitiásica, de acuerdo a los estudios colecistográficos o bien a los hallazgos en el acto quirúrgico; a la presencia de una vesícula alitiásica pero con procesos inflamatorios agudos o afectados de colecistosis, comunmente se designa vesícula fresa. Este porcentaje es sensiblemente inferior al que acusa en su estadística Acosta ², que señala una frecuencia del 26 % en pacientes operados de urgencia; probablemente sea porque incluye algunos casos de otra etiología (alcohólica, alérgica). En este grupo de pacientes es donde con frecuencia se puede verificar el mecanismo descripto por Elliot ⁸⁴ y colaboradores como origen de la agresión pancreática. En efecto, en estos casos es donde con más frecuencia es posible el reflujo biliar por desequilibrio a nivel de la encrucijada duodenodip pancreática bien sea por espasmos del esfínter o del duodeno. Es de notar que este reflujo se verifica con más facilidad en vías hipotónicas y aún tiene lugar si los dos conductos desembocan separadamente ⁵⁻¹⁴ en cuyo caso el líquido es bilioduodenal por creación de una bolsa duodenal por espasmos de los esfínteres duodenales de Busi-Kapanji, y el de Oschner ⁵⁻¹⁴⁻³⁶⁻¹⁶⁹. Las alteraciones pueden ser de intensidad mayor en estos pacientes.

Experimentación

Después de esta breve síntesis de las más importantes experiencias y concepciones que los investigadores han promovido para justificar las diversas teorías formuladas, se concluye que no hay una posición irrefutable, bien sea en apoyo o en oposición del reflujo biliar como agente crítico en el comienzo de la alteración pancreática. Como muy bien ha sentenciado Doerr ⁴⁷⁻⁴⁸ "en este campo no hay idea que no hubiera sido concebida, ni experimento que no haya sido practicado, ni argumento que no haya sido refutado aún". Por ello desde nuestras primeras incursiones en el estudio de diversos aspectos de esta enfermedad, fue nuestra preocupación la reproducción de los trabajos experimentales que hemos referido.

Con este criterio hemos encarado nuestras experiencias en tres grupos:

Ier. Grupo: se repite las clásicas inyecciones a hiperpresión de bilis pura o modificada y la de sus componentes. En otro lote se sigue las directivas de Elliot ⁸⁶, es decir bilis incubada con jugo o sangre e inyectada a presiones que pueden considerarse

cercanas a las fisiológicas. Estos procedimientos constituyen un modelo adecuado para justipreciar la acción terapéutica de la medicación sugerida, cuando se consigue un 100 % de mortalidad.

2do. Grupo: para cotejar las alteraciones histológicas pesquiasadas en la experimentación con las señaladas en la patología humana, nos pareció más lógico el establecimiento de un canal comunicante por medio de la conexión con sonda de los dos sistemas. Método éste que había sido empleado anteriormente con resultado negativo en lo que se refiere a registrar lesiones pancreáticas. En cambio, se comprueban alteraciones patológicas a nivel de la vesícula y del hígado^{23,27,35,104-115}.

Se utilizaron 159 animales distribuidos en 11 lotes:

1er. Grupo:

Lote 1 (25 perros). Se practica la inyección de bilis vesicular autóloga (1/2 ml por kg de peso) y a hiperpresión manual no controlada.

Lote 2 (18 perros). La inyección de la bilis vesicular se realiza a una hiperpresión de 12 ó 15 cm de mercurio, es decir ligeramente superior a la presión arterial.

Lote 3 (12 perros). Se inyecta la bilis vesicular con 10.000 unidades de elastasa.

Lote 4 (8 perros). Inyección de una mezcla de bilis vesicular incubada en la estufa a 37°, durante 24 horas con igual volumen de jugo pancreático recogido asepticamente de otro perro. La perfusión se realiza a una presión no mayor de 40 cm de agua, durante 15 a 20 minutos (método de Elliot³⁶).

Lote 5 (15 perros). Siguiendo la técnica de Naveiro y col.¹²⁴, se inyecta una mezcla de sales biliares con 25.000 unidades de tripsina. También a presión de 40 cm de agua.

Lote 6 (6 perros). Se recoge bilis humana de vesícula o de colédoco en pacientes afectados por procesos infecciosos biliares y se inyecta en ductus pancreático.

Resultados: Todos los animales se encontraban a las 24 horas en mal estado general, doloridos y con signos de shock. Los valores de amilasa en sangre y orina oscilaron entre 512 y 2048 u. W. y entre 256 y 1024 u. W. respectivamente.

El examen del abdomen comprobó en todos los casos verdaderas pancreatitis agudas con gran citoesteatonecrosis, hemorragia y edema de la glándula. Los estudios histopatológicos confirmaron las observaciones anteriores como se comprueba en la figura 2, donde se aprecia el marcado edema que disocia lobulillos y acinos, hemorragia y sobre todo intensas zonas de citoesteatonecrosis.

2do. Grupo: Con el propósito de producir las lesiones pancreáticas por un mecanismo más cercano al que se observa en la patología humana cuando hay una obstrucción papilar, se utilizó un grupo de

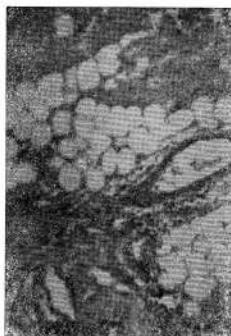


Fig. 2: Pancreatitis biliar: edema, congestión vascular, hemorragias, citoesteatonecrosis.

perros y lauchas, para establecer el canal comunicante.

Lote 1 (18 perros). Previa laparotomía, se comunica el colédoco con el Wirsung, sobre sonda uretral. En los 6 últimos perros, se utilizó tubo de polietileno.

Lote 2 (5 perros). La anastomosis se efectuó entre la vesícula y el Wirsung.

Lote 3 (15 lauchas). Se practica la ligadura del conducto común biliarpancreático, lo que condiciona el reflujo biliar por la disposición anatómica de los conductos pancreáticos que desembocan directamente en el colédoco.

Resultados: Experiencias de otros autores habían resultado negativas para provocar pancreatitis con este tipo de comunicación lográndose en cambio, francas lesiones vesiculares y hepáticas. En nuestras experiencias se obtuvo por el contrario francas pancreatitis. El estado general se afectó a las 24 horas y la desmejoría fue progresiva. La investigación de las diastasis fue positiva: 1024 u. W. Se los sacrificó y se observa el páncreas con lesiones hemorrágicas y focos de citoesteatonecrosis, colédoco distendido, vesícula e hígado ligeramente congestivos. En 4 animales las lesiones vesiculares y hepáticas fueron más intensas y se caracterizaron por gran vasodilatación y congestión y presencia de hemorragias (figs. 3 y 4).

Los resultados de este estudio apoyan la teoría de Elliot³⁶, quien sostiene que después de la crea-

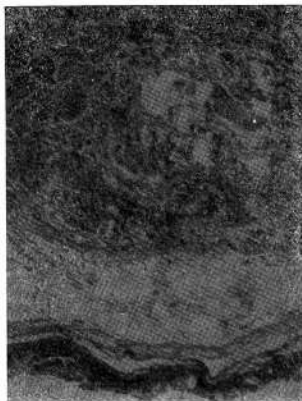


FIG. 3: Vesícula de perro. Lesiones de colecistitis hemorrágica por reflujo pancreático.

ción de un obstáculo del sistema biliopancreático, hay un reflujo del jugo pancreático en el sistema biliar. Después los dos sistemas equilibran sus presiones y una reversión de los gradientes tensionales produce la retroinyección del líquido en el ductus pancreático y la bilis alterada en su composición física-química estarán en condiciones de difundirse más fácilmente hacia los intersticios glandulares.

Esta teoría no había sido probada con una técnica experimental que creara las condiciones fisiológicas adecuadas. Con nuestro procedimiento, preconizado con pequeñas modificaciones por Hermann⁸⁶, y por Morel⁶¹⁻¹⁰² y su escuela en nuestro país se logra esta finalidad. Dichos modelos experimentales recuerdan estrechamente la situación que ocurre en el hombre cuando se establece un canal común. Demuestra que en esta situación la pancreatitis puede estallar y que el reflujo biliar tiene lugar después de un tiempo de obstrucción. Esto se comprueba cuando se utiliza un tubo transparente: al comienzo el jugo pancreático asciende hacia las vías biliares, pero después de 12 horas o más, si se lo reinterviene, se lo ve ya teñido de bilis y dirigiéndose hacia el páncreas.

3er. Grupo:

Lote 1 (15 perros). Se efectúa la esplanicectomía por vía transtóraca e inmediatamente o después de 2 ó 3 días se provoca pancreatitis repitiendo las técnicas empleadas anteriormente.

Lote 2 (22 perros). Esplanicectomía izquierda o bilateral por vía transtóraca y se deja transcurrir 8 ó 12 días y recién entonces se intenta producir pancreatitis con igual procedimiento empleado en los grupos 1 y 2.

Resultados: Los animales del lote 1, desarrollaron pancreatitis comprobados por los controles de laboratorio y por los estudios histopatológicos. Los perros evolucionaron sin mayores signos de shock y aparentemente sin dolor.

El lote 2 no presentó clínicamente, ni por laboratorio signos de pancreatitis. Se sacrificaron a las 24 a 72 horas y en la cavidad abdominal no hubo hemorragias ni esteatonecrosis. El páncreas de aspecto normal, ligeramente edematoso, pero sin hemorragias. No hay citosteatonecrosis (fig. 5).

En resumen, es evidente que la bilis y otros líquidos inyectados en el Wirsung con cualquier

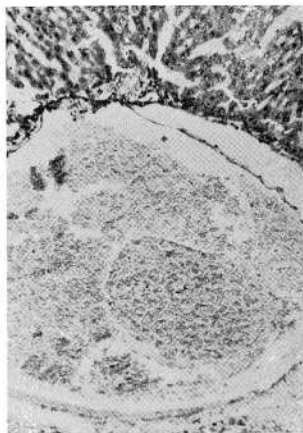


FIG. 4: Hepatitis enzimática por reflujo pancreático. Extraordinaria vasodilatación, aglomeración eritrocitaria, edema.

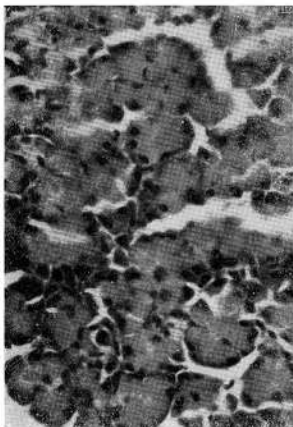


Fig. 5: Inyección de bilis en páncreas desnervado efectuada 15 días antes. Acinos normales, ligero edema.

técnica, es capaz de engendrar el daño pancreático. Es indudable que su mecanismo de acción lo desarrolla a través del sistema nervioso y más precisamente por su componente sensitivo.

La sección de estas fibras con su consecutiva *degeneración Walleriana* anula toda posibilidad de producir pancreatitis cualquiera sea el modelo experimental elegido para provocarlo.

2) OBSTRUCCIÓN DEL WIRSUNG

No ha pasado desapercibida la participación que juega la estasis pancreática en la etiopatogenia de la pancreatitis aguda. Esta concepción tiene origen en el primero de los hallazgos necrópsicos de Opie¹²⁷, en 1901 donde encuentra que un cálculo coledociano obstaculiza, por compresión lateral, el drenaje del Wirsung hacia el duodeno. En 1934, en un trabajo muy documentado, Rich y Duff¹⁴², llaman la atención sobre otra causa de retención pancreática: la metaplasia del epitelio de los conductos, que encuentran en 13 oportunidades en 24 casos

estudiados. Los autores postulan que esta obstrucción desarrolla hiperpresiones ductales patológicas, sobretodo si se agrega excesos digestivos, que provocan la ruptura del sistema acinar, con escape del líquido pancreático con sus fermentos al tejido intersticial. La tripsina produciría una rápida necrosis de las paredes arteriales y venosas con hemorragias.

Otros agentes de retención del flujo exocrino, pueden ser duodenitis alcohólica⁴³⁵⁻⁵⁰¹⁵⁶, divertículos duodenales¹⁰⁻¹⁰⁶⁻¹¹⁹, cuerpos extraños, estenosis circunscriptas del extremo distal del Wirsung, sea como entidad independiente o asociada a una odditis esclerorretráctil (Wirsungitis estenosante de Sugasti¹⁹⁷).

Se han señalado varias objeciones a esta teoría: a) la ligadura del canal excretor de las otras glándulas de secreción del organismo lleva a la atrofia de la misma más bien que a su hiperfunción; b) no se explica la activación de los tripsinógenos; c) la metaplasia epitelial no sería un factor importante, pues ha sido observada por Yotuyanagi^{et. al.}¹⁴⁶ en el 64 % de páncreas normales.

Por otra parte, en el terreno experimental han sido emprendidos numerosos trabajos para avalar los efectos patológicos de la obstrucción del conducto. Popper y Necheles¹²⁸ confirman que la simple ligadura del Wirsung no produce alteraciones agudas en la glándula del perro. Es menester recurrir a la estimulación inmoderada de la secreción, mediante diversos estímulos farmacológicos: secretina, pancreozimina, pilocarpina para ocasionar lesiones edematosas en el páncreas¹¹⁹, si se agrega la ligadura de la arteria pancreático-duodenal se originan graves pancreatitis hemorrágicas.

Por su parte, Powers¹²⁹, consigue igualmente lesiones si a la ligadura del conducto le agrega inyección de tripsina en las arterias pancreáticas o en las venas periféricas. Menguy¹³⁷, utiliza para lograr el mismo efecto, la estimulación eléctrica de los espláncnicos, Duprez¹⁴⁵ la obstrucción linfática, y Anderson⁹ provocando estasis venosa.

Estas experiencias prueban que la hiperestimulación exocrina, el deterioro de la irrigación o la obstrucción del flujo de las enzimas por vía linfática o venosa, debe necesariamente agregarse a la ligadura del conducto para que las lesiones pancreáticas tengan lugar.

Experimentación

En nuestras manos, los resultados de las experiencias realizadas con el fin de corroborar los hallazgos de Popper¹²⁸, concuerdan plenamente. Se emplearon:

Lote 1 (6 perros). Anestesia etérea, en ayunas. Se localiza el Wirsung y se lo secciona entre 2 ligaduras. A continuación se inyecta 1 cc de secretina endovenosa que se repite cada 6 horas. Se reoperan los animales a las 24 horas

y se encuentra escaso líquido serohemorrágico. Páncreas edematoso, a veces con puntillado hemorrágico. La anatomía patológica revela intenso edema, ligeras hemorragias interlobulillares.

Lote 2 (5 perros). Se liga el Wirsung y se procede a aislar la arteria gastroduodenal y se la mantiene a tensión durante 15 minutos. A las 24 horas se lo sacrifica. Abundante derrame hemorrágico con placas de citoesteatonecrosis. La histopatología confirma edema intersticial y acinar, hemorragias y focos de necrosis.

Lote 3 (5 perros). Previa toracotomía se individualizan los esplancnicos y se los secciona. Doce días después se los reopera por vía abdominal. Se liga el Wirsung y se comprime la arteria gastroduodenal durante 15 minutos. Se los sacrifica a las 24 y 48 horas; no se encuentra líquido en la cavidad, el páncreas está aumentado de tamaño pero sin hemorragias. El estudio anatómico-patológico solo presenta edema intersticial. No hay hemorragias ni necrosis glandular.

Discusión: Del conjunto de estos trabajos se puede concluir que la ligadura del conducto pancreático en los animales de experimentación no es suficiente para provocar pancreatitis y es imprescindible la presencia de un factor sobreagregado tal como alteración vascular o hiperfunción glandular condicionada por excesos de ingestión de alimentos o bebidas alcohólicas. Se confirma así mismo, que la integridad del sistema nervioso es imprescindible para su producción.

3) REFLUJO DUODENAL.

Una teoría seductora, pero ampliamente discutida, es la que incrimina el reflujo duodenal como causa determinante de la eclosión del drama pancreático. Las primeras experiencias que utilizan un asa duodenal excluida para producir una pancreatitis son las de Archibald¹² poco después Brocq y Binet²⁴ valoran el reflujo del jugo intestinal en el páncreas como zona desencadenante. Estos autores efectúan en una primera intervención la exclusión del píloro y una gastroenteroanastomosis, al mes reintervienen y ocluyen con una fuerte ligadura el extremo duodenal inferior. Se obtienen así severas pancreatitis hemorrágicas. Posteriormente Bottin²⁷ defiende entusiastamente esta teoría, señalando que una sola gota de líquido duodenal es capaz de activar 20 ml de jugo pancreático, el que en estas condiciones adquiere capacidad para engendrar lesiones necróticas. Estima el autor que los fenómenos que provocan una hiperpresión en el duodeno o una estasis duodeno-pancreática son las premisas posibles del reflujo. Este concepto existía ya desde que Del Valle⁴⁵, provocando una estenosis duodenal crónica en 8 perros, justo por debajo de la ampolla de Vater, en 2 de ellos consiguió provocar pancreatitis aguda.

En 1957, Pfeffer y colaboradores¹²⁵, confeccionaron un modelo experimental, que no exigía gran manipulación del páncreas ni de sus conductos, creando una bolsa duodenal ciega, eliminando la bilis del asa por sección y ligadura del colédoco. La continuidad intestinal fue restablecida con una gastroenterostomía. En todos los casos se desarrollaron severas pancreatitis hemorrágicas en un promedio de 6 a 12 horas las que se interpretaron como producidas por trombosis vasculares.

Paulino-Netto y Dreiling¹²⁸ confirman estos resultados pero establecen que el reflujo duodenal en el canal pancreático es lo primordial y la interferencia vascular lo secundario. Reforzando este concepto Mc Cutcheon¹³², previene la aparición del daño pancreático en la preparación de Pfeffer, por la ligadura de los canales pancreáticos. Concluye que el factor esencial sería el reflujo del contenido duodenal. Byrne³⁰ obtiene resultados similares y mediante la introducción del violeta de genciana en el asa duodenal logra el reflujo del colorante dentro del páncreas, 10 veces en 13 casos. Atribuye también importancia a un componente bacteriano y relata que la colocación de antibióticos (neomicina, penicilina, tetraciclina) en el asa duodenal, retarda o disminuye la severidad de las lesiones. Por este motivo apoya la hipótesis de una patogenia bacteriana más que el reflujo del jugo duodenal como responsable de la activación de la tripsina.

Más recientemente Williams y Byrne¹³⁹, han evidenciado que la infusión retrógrada en el conducto pancreático del líquido del asa duodenal, produjo una lesión idéntica a la original de la preparación de Pfeffer.

Por otra parte otro grupo no menos importante de investigadores niegan la posibilidad del reflujo. Algunos no logran el paso de colorantes desde la bolsa duodenal al páncreas, resultado semejante a los de Gurruchaga²⁰ y que compartimos en nuestras primeras investigaciones¹⁰⁶; Archibald¹³² había puesto de relieve que aún con presiones de 100 cm de agua durante una hora, no verificó el paso del líquido duodenal. Por su parte Dragstedt y colaboradores⁸¹ comprueban que en la oclusión duodenal experimental, cuando la presión intraluminal en el asa alcanza a 25 cm de agua se producen ya serias lesiones isquémicas en el órgano.

Como se ve el mecanismo real de la producción de pancreatitis inducida por oclusión duodenal experimental no es claro. Nuestras investigaciones y especialmente las efectuadas por Salazar¹⁴⁵, nos permitieron efectuar el siguiente plan:

Lote 1 (8 perros). Se induce pancreatitis por la confección de un asa ciega duodenal por oclusión de los extremos, luego de la sección de la región pilórica y el segmento duodenal inferior. A continuación se restableció el tránsito digestivo por gastroenteroanastomosis isoperistáltica precoónica.

A las 24 horas del postoperatorio todos los animales se encontraban en mal estado general y con signos de shock. Valores de amilasa en sangre y orina altos. Sacrificados, la necropsia demostró gran cantidad de líquido sanguinolento en cavidad, asa duodenal intensamente dilatada y congestiva y el páncreas con infiltrado hemorrágico y escasas zonas de citosteatonecrosis. Los exámenes anatómopatológicos evidenciaron hemorragias intraparenquimatosas, desorganización del parénquima y necrosis hística. Es de destacar la diferente modalidad histopatológica con respecto a las pancreatitis biliares donde al edema y hemorragia se agrega en gran cantidad las lesiones de citosteatonecrosis (fig. 6).

Lote 2 (12 animales). Efectuada la técnica anterior se inyecta sustancia opaca a hiperpresión en la asa duodenal en 3 animales sin lograr el paso a los conductos. En otros 3 perros, se efectúa la inyección de Lipiodol poca cantidad y a baja presión, demostrándose el aceite yodado en la glándula pancreática a las 20 horas. Finalmente en otros 3 perros y en 3 lauchas, se inyectó colorantes (fucsina, azul de metileno) y se procedió a estimular los esfínteres duodenales digitalmente o con histamina al 1%, 0.1 a 0.5ml. Los cortes longitudinales del páncreas muestran al colorante en la luz de los conductos entre 30 minutos y 12 horas de la experiencia.

Lote 3 (6 perros). Efectuada la operación se inyecta en la bolsa duodenal antibiótico de amplio espectro (penicilina, ciclorotetraciclina, cloranfenicol y dos ampollas de suero antigangrenoso). El proceso se desencadena lo mismo.

Lote 4 (4 perros). Se efectúa la técnica de Pfeffer y se ligan los conductos ecretores. No se producen las típicas pancreatitis hemorrágicas.

Lote 5 (12 perros). Se practica la esplanicectomía y 12 horas después se procede a realizar la preparación de Pfeffer. En ninguno de los animales se presenta las lesiones de pancreatitis hemorrágica y el proceso se detiene en el período de edema, que es ligero y fagaz.

Lote 6 (4 animales). Previamente esplanicetomizados (20 días antes) se inyectó en el Wirsung cultivos de clostridium perfringens, preparados en el Instituto de Microbiología de Córdoba (Prof. Pessat), no provoca lesiones típicas de pancreatitis aguda hemorrágica, obteniéndose en algunos

abscesos de cola de páncreas y gangrenas parciales, pero sin lesiones inflamatorias.

Discusión: De estas experiencias se evidencia: a) el reflujo duodenal puede ser causa de pancreatitis aguda hemorrágica; b) el mecanismo del reflujo estaría en relación a la actividad contractil del duodeno, de sus espasmos funcionales más que al aumento de la presión intraluminal. Hecho éste de gran importancia para explicar posibles lesiones pancreáticas por disnergias duodeno-oddianas comunes de observar en colecistitis alitiásicas; c) la esplanicectomía con degeneración del cabo distal y el goteo endovenoso de novocaína demostraron ser eficaces en la prevención de las lesiones hemorrágicas y necróticas del páncreas, ratificando una vez más la participación de las fibras sensitivas pancreáticas; d) esta técnica de ejecución sencilla y sin mayores manoseos del páncreas y de sus conductos, permite comprender el mecanismo de algunas formas graves de pancreatitis tal como las observadas en el postoperatorio de gastrectomía por oclusión del asa aferente duodenal. Así mismo explicaría el mecanismo de producción de ciertas pancreatitis agudas por disnergias duodeno-oddianas en algunas biliopatías.

4) ROL DEL ALCOHOLISMO

Su frecuencia como agente etiológico en las pancreatitis agudas varía ampliamente en las casuísticas de los diversos autores y también según donde se practica el estudio 54-773-146 775.

En nuestro país se viene insistiendo últimamente en su importancia a tal punto que Acosta⁴ estima su frecuencia en un 10 %, ocupando el 2º lugar. En cambio en nuestra casuística es sensiblemente menor (2,3 %). Así mismo en la revisión de historias clínicas del Instituto del Alcoholismo de Córdoba, que dirige el Prof. Morra, fue pesquisado este cuadro solo en 2 ocasiones en los últimos 5 años.

Múltiples investigaciones se han llevado a cabo para dilucidar el origen de esta relación etiológica, y si bien es aún tema de controversia, se afirma la posibilidad de que estén comprometidos varios factores y diversos mecanismos⁴⁻⁵²⁻¹¹⁹⁻¹⁶⁸. Dreiling⁵² sostiene después de numerosas experiencias que el alcohol no estimula ni deprime la actividad pancreática tanto en sujetos normales como en pacientes con pancreatitis. Tampoco fue posible demostrar estimulación cuando el alcohol fue inyectado en el duodeno del perro.

Menguy¹¹⁷ comprueba, sin embargo, que las presiones registradas en el canal de Wirsung, a través de la cola del páncreas en el perro despierto presentan una elevación de manera persistente, después de inyectar alcohol intraduodenal.

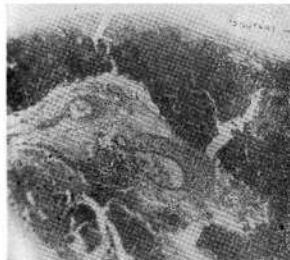


Fig. 6: Pancreatitis por reflujo duodenal. Edema, congestión vascular, hemorragia y necrosis celular.

En realidad, la índole de mecanismo de acción es compleja, múltiples procesos potenciarían por un lado las respuestas de la región antroduodeno-pancreática, comportando: a) una estimulación de la secreción gástrica, lo que acarrea un aumento de la formación y liberación de secretina-colecistoquinina-pancreozimina, b) originando reflejos a nivel de la región Vateriana y espasmos del Oddi, c) a nivel del duodeno tendrían lugar procesos inflamatorios, con congestión y edema a nivel de la papila que determinarían obstrucción canalicular para algunos y reflujo duodenal para otros. Tiscornia¹⁷⁹ hace jugar el mecanismo centrado en la hiperfunción transitoria de la zona "gatillo" del páncreas.

En última instancia, el alcohol intervendría por un mecanismo canalicular¹⁴. Hemos podido comprobar esta presunción en una observación clínica que tuvo un desenlace fatal; el estudio necrópsico reveló la ausencia de patología biliar, comprobando la desembocadura separada de los conductos de Wirsung y colédoco, haciéndolo éste en la 3ª porción del duodeno. Esta conformación anatómica facilita la obstrucción del conducto pancreático y sobre todo facilita la presencia del reflujo duodenal por disquinesia duodeno-oddiana.

Apoya esta presunción el estudio anatomopatológico de la porción terminal del Wirsung que presenta su mucosa necrótica y está desprendida dentro de la luz, formando como una cáscara, como es dable observar en la colecistitis exfoliativa discante que Mirizzi atribuyó a los fermentos pancreáticos. Este hallazgo constituye un testimonio de la presencia del reflujo del jugo duodenal que activa los fermentos en el propio canaliculo alterado en los alcoholistas (fig. 7).

B — PANCREATITIS PRIMARIAS

Incluimos en este grupo todas aquellas pancreatitis agudas que no son provocadas por vía canalicular y en las cuales el agente etiológico actuaría directamente a nivel del tejido intersticial pancreático desencadenando allí el proceso inflamatorio que posibilitará la posterior necrosis glandular. Su frecuencia es justipreciada en forma diferente por los autores, variando de 10 al 25 %. En el estudio clínico que efectúa Longo, en la segunda parte de este relato, hará referencias a las diversas etiologías que provocan este tipo de pancreatitis, que constituye el 19 % del total de nuestras observaciones. Componen un grupo heterogéneo en el que se pueden aislar factores alérgicos, infecciosos, neurovasculares, metabólicos endocrinos, congénitos, traumáticos, etc.

Las tentativas para explicar el mecanismo a través del cual se engendraran las lesiones pancreá-



FIG. 7: Porción terminal del Wirsung. Su mucosa necrótica está desprendida dentro de la luz como en la colecistitis discante exfoliativa.

ticas, si bien numerosas, no han dado una satisfacción plena y en muchas oportunidades ha sido imposible todo ensayo. A continuación realizaremos un intento de interpretación de algunas de estas formas de pancreatitis aguda.

1) Pancreatitis alérgica

Esta concepción ha sido seriamente considerada por numerosos investigadores. Para Eppinger y Von Bergman^{418, 109} la alergia es la causa más importante en la génesis de la enfermedad. Esta teoría explicaría "la esencia y desarrollo de las pancreatitis, mejor que las otras interpretaciones" por su condición a veces recidivante y por el daño anatómico caracterizado por alteraciones vasculares, esencialmente hemorrágicas que llevan a una necrosis aséptica¹⁵⁻⁹⁵⁻¹⁷². Múltiples observaciones clínicas, perfectamente documentadas, avalan esta hipótesis¹⁵⁻¹⁹⁻⁴²⁻⁵⁵⁻¹⁰⁰⁻¹²⁷⁻¹⁷².

En 12 pacientes de nuestra casuística, se pudo certificar esta etiología por la presencia simultánea de otros equivalentes alérgicos, localizados sea en la piel, tejido subcutáneo o vísceras, como el intestino, estómago, apéndice. El caso del Prof. Buena¹⁵ del Instituto de Alergia de Córdoba, es muy significativo: se trataba de un colega que periódicamente presenta crisis de pancreatitis, conjuntamente con exacerbaciones cutáneas y pulmonares de tipo alérgico. Se le practica biopsia de la piel la que revela: los capilares dilatados injurgitados de sangre, endotelio edematoso, en sus proximidades encontramos sufusiones hemorrágicas: es decir angitis alérgica (fig. 8).

Couvelaire y Bagentoss⁴² en 1933 y posteriormente Gregoire y Couvelaire⁷⁸ sugirieron apoyados en evidencias clínicas y experimentales una etiología alérgica a las pancreatitis. A tal fin sensibilizaron los animales con suero normal de caballo y 20 días después provocaban el "shock" anafiláctico reinyectando el mismo suero en la arteria gastroduodenal o en el propio parénquima. En ambos casos observaron además de los signos clásicos (vómitos, diarrea, agitación, taquicardia) el desarrollo de una pancreatitis aguda hemorrágica localizada, similar al fenómeno de Arthus. Numerosos autores han confirmado estas experiencias, utilizando animales diferentes y otros antígenos¹⁹⁻²²⁻⁹⁵⁻¹¹⁶. En cambio Vadra obtiene resultados negativos¹⁸⁰.

Más recientemente autores americanos se han ocupado del tema. En primer lugar, Graña *cit.*¹⁰⁹, en la Clínica Mayo, utilizando el antígeno de Gorman, que se lo encuentra en los glóbulos rojos de los carneros, inyectándolo en la arteria pancreático-duodenal provoca lesiones hemorrágicas y necróticas e infiltración de polimorfonucleares.

Por su parte, Thal¹⁷² sensibiliza conejos con inyecciones intradérmicas de ovalbúmina. A las 6 semanas inyecta una solución al 1% de ovalbúmina en el canal pancreático, con una presión de 20 mm de mercurio. En la autopsia se constatan lesiones hemorrágicas y necróticas en el páncreas. Así mismo pone en evidencia la sensibilización del páncreas a la flora bacteriana normal del tractus digestivo plantea la hipótesis de que la *Escherichia coli* (que puede encontrarse normalmente en los canales biliares y el duodeno) podría sensibilizar las arterias del páncreas si el reflujo duodenal se repitiera en los canales pancreáticos y provocar una reacción del tipo Schwartzmann por inyecciones ulteriores. Comprueba edema y vasodilatación de las venas con eosinófilos en la vecindad y diapedesis eritrocitaria sin trombosis vascular; la conclusión es que son esenciales modificaciones vasculares para la explosión anafiláctica en el páncreas. Se ha intentado la búsqueda de anticuerpos circulantes responsables de la reacción alérgica, demostrándose aumento de precipitina en los animales a los que se había provocado pancreatitis⁴³⁻⁹⁰.

En suma, estos autores concluyen que hay identidad absoluta experimental y humana. Las lesiones son originadas por fenómenos de anafilaxia local que en el animal se consiguen con diversas técnicas, mientras que en la patología humana es necesario atribuir probablemente a la acción de sustancias alimenticias, toxinas bacterianas y diversos tipos de alérgenos. El error de estos investigadores es la generalización de este mecanismo, y no otro, para explicar todos los casos de pancreatitis.

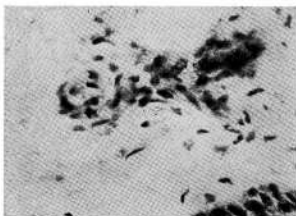


Fig. 8: Biopsia de piel en enfermo con pancreatitis aguda: Capilares dilatados, ingurgitados de sangre y con endotelio edematoso. Escasa presencia de eosinófilos. Angitis alérgica. (Caso del Prof. Baena).

Experimentación: En primer lugar, reproducimos las experiencias citadas con análogos resultados confirmando la importancia de las lesiones vasculares como factor esencial en el desencadenamiento del proceso. A continuación, verificaremos el papel que le cabe al sistema nervioso abdominal en la eclosión de las alteraciones vasculares y parenquimatosas.

Dividimos la experiencia en 2 grupos:

Lote 1 (10 perros). Se les practica la inyección sensibilizante de 6 cc de suero normal de caballo intramuscular. Transcurridos 20 días se los reopera y se practica reinyección de suero de caballo en meso del duodeno-pancreas. En 6 de los 10 animales, se comprueba a los pocos minutos que la glándula toma una coloración rojo-vinca con consistencia aumentada a la palpación, a veces puntillado hemorrágico. El estado histopatológico muestra el edema y sufusiones hemorrágicas. En 3 animales, también se comprueba zonas de necrosis.

Lote 2 (8 perros). Se coloca la inyección sensibilizante y a continuación se practica esplenectomía izquierda por vía transtóraca. A los 20 días se coloca la inyección desencadenante, no comprobándose ninguna alteración. En 4 perros esta inyección se repite hasta 4 veces, no obstante lo cual no hay alteraciones pancreáticas.

Comentarios: El proceso es explicado por el desencadenamiento de una reacción vasculo-capilar, producida por un "shock" anafiláctico, es decir una manifestación alérgica a nivel del páncreas, favorecido por trastornos celulares del parénquima hepático y del epitelio intestinal; esto permite la entrada a la circulación de albúminas heterólogas las que repercuten sobre el páncreas, desatando una reacción antígeno anticuerpo con injuria celular y liberación de sustancias de desintegración proteica (proteínas, histaminas, serotoninas, etc.) y disminución o ausencia de inhibidores de tripsina.

2) *Pancreatitis infecciosa*

La relación de la infección bacteriana pura en la pancreatitis clínica se da en pocas oportunidades. Así se han descripto muy raras observaciones de esta complicación en enfermedades infecciosas: tifoidea, difteria. Ultimamente se ha llamado la atención sobre la posibilidad de la transmisión de la infección en afecciones de las vías biliares por vía linfática⁷¹ ruta que fuera negada anteriormente. Dentro de esta etiología se pueden señalar pancreatitis que acompañan a las parotiditis urbianas³²⁻⁴⁴ y a la hepatitis viral¹⁷⁵ las que desencadenan lesiones, por lo general benignas. Si bien en alguna oportunidad pueden ocasionar procesos gravísimos como un caso relatado por Longo.

Respecto al mecanismo de producción de las alteraciones pancreáticas, éstas resultarían del efecto directo de la noxa en el tejido conjuntivo vascular que reaccionaría en forma idéntica a la que es factible de observar en otras vísceras cuando sufren la agresión bacteriana.

3) *Pancreatitis postoperatoria*

Entidad que se ha descripto en los últimos años con mayor asiduidad. En la mayor parte de los casos son secundarias a lesiones de los conductos, por tal motivo su mecanismo de producción se explica en forma similar a las pancreatitis desencadenadas por vía canalicular. Las producidas en el postoperatorio de intervenciones practicadas a distancias del páncreas podrían ser provocadas por reflejos neurovasculares, factor nervioso que en este caso actuaría como agente etiológico⁷⁶⁻⁸².

4) *Pancreatitis de rara etiología*

Incluimos aquí las que se desarrollan consecutivas a trastornos metabólicos, endócrinas, congénitas, nutricionales, traumáticos, etc. En todas ellas no hay todavía una teoría que explique su modo de producción. Probablemente por mecanismos complejos, vasculo-nerviosos o reflejos condicionados por el trauma operatorio o del postoperatorio, provocarían la estimulación de todos los factores que gobiernan el control de la secreción. Esta hipersecreción pancreática se asocia con el bloqueo ampular reflejo.

CAPÍTULO II

FISIOPATOLOGIA

De la bibliografía consultada, así como el resultado de nuestras investigaciones clínico-experimentales, concluimos hace ya un cuarto de siglo¹⁰⁴, que la pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio genuino que en su desarrollo se ajusta a las leyes biológicas que rigen a este proceso cuando afecta a otras vísceras del organismo. Las lesiones en el páncreas pueden adquirir características catastróficas al entrar en juego los fermentos pancreáticos, como factor desencadenante o contingente.

Como anteriormente se puso de relieve, el examen de las historias clínicas de los pacientes afectados de pancreatitis, demuestra que en un elevado porcentaje (77 %) está vinculado a una patología biliar; ésta puede desarrollar, en forma directa o indirecta un aumento tensional en las vías excretoras pancreáticas mediante un contenido biliopancreático que ha sufrido modificaciones en su constitución.

En el resto de los casos, 10 a 25 % según los diversos autores⁵⁻¹⁷⁻³²⁻⁴⁰⁻⁸⁰⁻¹²², no cabe imputar a este mecanismo el daño pancreático, pues el agente causal ejercería su acción directamente en el espacio conjuntivo intersticial, sea por vía sanguínea, linfática o traumática.

Sea cual fuere el agente productor, las lesiones histológicas finales son prácticamente idénticas, con diferencias solo de grados. Esto nos sugiere que la secuencia fisiopatogénica en la inflamación pancreática, es fundamentalmente similar en todos los casos, sea desencadenada o no, por vía canalicular.

La hipertensión de la vía excretora pancreática está presente en la mayoría de las pancreatitis asociadas a una patología litiasica o no de las vías biliares y también, aun cuando esto se discute, en las de origen alcohólico⁴⁴⁴. Aceptando que este aumento tensional es el responsable de la extravasación del jugo pancreático en los espacios intersticiales, cabe aclarar si esta presión es tan elevada que ella por sí misma, por su simple efecto mecánico produce la efracción de los conductillos o si por un mecanismo, aún no bien aclarado, se modifica la composición del líquido intracanalicular con-

firiendo de propiedades que aumentan la permeación de los conductos. En este aspecto, ya vimos anteriormente que es motivo de discrepancia la identificación de los factores que confieren esta propiedad al líquido retenido en los canales pancreáticos. Dos serían las causas involucradas más frecuentemente: la presencia de fermentos pancreáticos activados²⁴⁻⁴⁹⁻⁴⁷⁻⁷⁹⁻¹³¹, o la infección⁷⁰⁻⁸¹⁻¹⁷⁰, que modificaría la composición de la bilis, bien sea por alteraciones del mucus⁶⁹⁻⁸⁴ del tenor de sales biliares⁶⁴⁻⁸¹⁻¹⁷¹ y sobre todo de los ácidos biliares como se sugiere recientemente⁸⁴. Otros atribuyen a un descenso del pH⁸⁵ o a la transformación de la lecitina en lisolecitina¹³⁷⁻¹⁴⁰.

Se han propuesto varias concepciones respecto a la zona por donde se produce el pasaje (fig. 9):

a) Doubilet⁵² sostiene que esencialmente el jugo pancreático pasa a través de los acinos por estallido mecánico con efracción celular. Sin embargo, este deterioro no fue comprobado en los exámenes de páncreas sometidos a hipertensión en los que se produce síndrome edematoso y se observa al microscopio los acinos intactos.

b) Leger⁸⁹, postula que el pasaje de jugo pancreático se verifica a través de la pared canalicular, quedando los acinos histológicamente intactos durante un tiempo bastante largo. Es difícil precisar el sitio exacto de estas lesiones, sin embargo parecen encontrarse en los canales sublobulares. Estudios de otros autores no han podido localizar estas fisuras; en los casos de patología humana en que se ha practicado pancreatografía operatoria, la red canalicular estaba intacta¹⁸².

c) Dich y Duff¹⁴² inyectando tinta china (3ml) creen en una difusión intercelular sin efracción ductal o acinar. Las secciones microscópicas revelan la presencia de tinta china en los intersticios que separan las células acinares en muchos lugares, por donde transcurre a los intersticios conjuntivos de la glándula; no se encuentran rupturas de los conductos ni acinos. Igual tesis sostienen Cosco Mon-

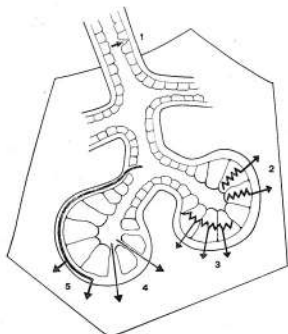


FIG. 9: Esquema de las diversas teorías del pasaje del líquido intraductal.

taldo³⁵, Duprez⁵⁵, Eichelher⁵⁷, Anderson y Schiller¹². Las partículas de la tinta se acumulan cerca del origen de los pequeños ductos cuando entran en los acinos sugiriendo que algunos de estos segmentos acinares han sido rotos. Los autores postulan que el fluido pasa y se ubica en un espacio periacinar, limitado por una fina membrana y que parece estar íntimamente relacionado a los capilares y a los componentes linfáticos de la microcirculación local. A las 24 horas la tinta desaparece en la mayoría de los casos, hallándose en alta concentración en los linfáticos interlobulares.

En otro trabajo más reciente de estos últimos investigadores²⁶, y basándose en observaciones con el microscopio electrónico, modifican el punto de vista sostenido anteriormente. Cuando el líquido en el canal pancreático fue infundido ya sea a presiones cercanas a las fisiológicas, 40 cm de agua, o ya a hiperpresión de 140 cm, pudieron comprobar al examen minúsculas roturas en la unión del área entre el epitelio de los ductos terminales y la unión acinar, confirmando la presunción de Rich y Duff¹⁴² con sus observaciones con el microscopio de luz. La lámina basal, que rodea el conducto terminal y el acino, permanece intacta y contiene el líquido infundido en contacto con la base de las células acinares. Algo de líquido pasa de la base hacia la luz del acino; sin embargo las capas de células claras en el vértice de la unidad acinar quedan intactas lo que evidencia que el flujo es de la luz hacia la base. La lámina basal funciona como

una membrana semipermeable: el material que se utiliza, tinta china o ferritín, pasa el área intersticial gradualmente y la velocidad de pasaje depende del tamaño de las partículas.

d) Finalmente una teoría diferente está fundada en la posibilidad de la inversión de la polaridad funcional de las células⁴⁸⁻⁵²⁻¹²⁶. Por un mecanismo que se ignora se altera el camino que deben recorrer los gránulos de zimógeno, desviando su secreción en dirección del polo basal del páncreon y de allí hacia los espacios periacinosos. Se trataría de una acción de "atrapamiento" enzimático, una verdadera disquilia a nivel celular¹⁷⁵.

En suma, el análisis de esta serie de investigaciones, pone de relieve la discordancia respecto a la rotura o no de la barrera canaliculo-acinar y a su sitio de localización.

Por nuestra parte, hemos revisto nuestras preparaciones histológicas comprobando con el microscopio óptico que según la técnica empleada para desencadenar las pancreatitis, difiere el estado de los canaliculos. Similares resultados obtuvimos en las investigaciones electromicroscópicas a las que recurrimos últimamente gracias a la entusiasta colaboración de la Cátedra de Biología Celular que dirige la Profesora Dra. de Fabro, que aportó su profundo conocimiento en el tema para la interpretación de los resultados.

Se provocó pancreatitis aguda en un lote de 7 perros, en 4 de ellos, recurriendo a la técnica de Elliot y col.⁵⁴ y en los 3 restantes con el procedimiento de Naveiro y col.¹⁸⁴. Es decir inyectando previa cateterización del conducto pancreático mayor, una solución de bilis incubada 24 horas con jugo pancreático en el primer lote y en el segundo, una mezcla de sales biliares de 25 mg de tripsina, para descartar la presencia de gérmenes. La presión fue en todos los casos de 40 cm de agua. Terminada la inyección se deja pasar 3 minutos y se procede a efectuar la biopsia según técnica. Los tejidos se fijaron para el estudio con microscopio óptico y electrónico.

Debemos destacar como hechos de importancia en este estudio: 1) Si la inyección es efectuada a presiones fisiológicas, no se producen roturas en los conductillos y la constitución acinar permanece intacta, no obstante el marcado edema que se comprueba. La histopatología muestra esta integridad de la membrana en las preparaciones con el microscopio óptico. En cambio cuando los gradientes de presión son elevados, 140 mm de mercurio, o en las provocadas por reflujo duodenal donde se activan los fermentos en los conductos, se comprueba descamación del epitelio, con producción de fisuras. La figura 10 muestra un canaliculo cortado longitudinalmente con efracciones. Nótese la extraordinaria cantidad de vasos congestionados que ro-

dean el canalículo; se aprecia edema, sufusiones hemorrágicas e infiltración de las vainas perinerviosas. La electromicroscopía revela una terminación nerviosa (fig. 11) que muestra ya alteraciones.

2) Las lesiones vasculares son precoces: vasodilatación, edema de la pared capilar (flecha) con un glóbulo rojo en su espesor pasando a los intersticios (figs. 12 y 13). En la figura 14, se ven células centroacinosas alteradas pero sus membranas presentan sus desmosomas intactos (flechas). En la fig. 15 células acinosas con procesos degenerativos en su porción basal, en cambio los gránulos de zimógeno continúan intactos. Estos hallazgos apoyan la hipótesis que la lesión es provocada por un agente que actúa desde el exterior, y que las alteraciones de la microcirculación llevan a la anoxia celular.

3) En los intersticios se verifica la presencia de líquido acuoso, con escaso contenido de proteínas al comienzo; la localización de este líquido es preferentemente perivascular como lo señalan Vadra^{17a} y Hiebel³⁷ y no pericanalicular; por consiguiente no sería consecuencia de la infiltración del jugo pancreático, como lo han sostenido otros autores³⁹⁻⁴⁷.

Estos hallazgos dan asidero a las teorías que apoyan que una modificación de la composición fisicoquímica del líquido intraductal induce perturbaciones en la permeabilidad de las células de los canalículos o de las del acino. Situación que crea una condición favorable para el fluir del líquido a los espacios intersticiales por permeación.

En algunos casos, de rara observación por otra parte puede verificarse que el paso es por roturas francas de la red canalicular pancreática, sobretodo si se recurre a hiperpresiones marcadas en la perfusión del líquido que utiliza para desatar las pancreatitis.



FIG. 11: Nervio pancreático afectado por el proceso, a los 3 minutos. Se observan vesículas sinápticas claras y oscuras. Alteración de los neurofilamentos. Microscopía electrónica X 20.000.



FIG. 12: Electromicroscopía. Capilar con paredes edematizadas. Un glóbulo rojo en su espesor para pasar al intersticio; X 20.000.

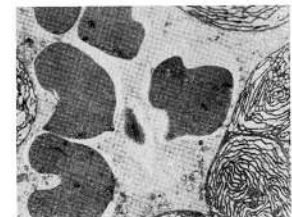


FIG. 13: Edema intercelular, glóbulos rojos extravasados, reticuloendoplasm dilatado; X 16.000.

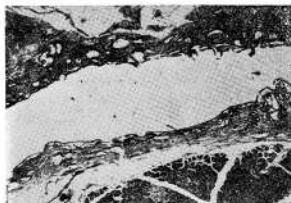


FIG. 10: Pancreatitis inducida por inyección de bilis-tripsina. A los 45 minutos: Edema que disocia los acinos cuyas células están normales. Un canalículo con descamación epitelial y efracciones. Extraordinaria cantidad de vasos dilatados y congestivos.



FIG. 14: Células centro acinosas alteradas. La membrana presenta desmosomas intactos; X 26.000.

PATODINAMIA DE LA INFLAMACIÓN PANCREÁTICA

El paso del contenido acino-canalicular a los espacios intercelulares determina el comienzo del desarrollo del verdadero proceso inflamatorio pancreático. Es como toda inflamación y de acuerdo a las reglas de la biología, un *proceso inespecífico*, una de las pocas formas de reaccionar que tiene el organismo, ante cualquier agresión tisular.

Los mecanismos esenciales que intervienen para desencadenar la lesión son de índole variada de acuerdo a las diversas teorías fundamentales que en la actualidad gozan de mayor predicamento.

Tres son las más importantes:

1) *Teoría clásica*: conceptúa como factor principal a la activación intrapancreática del jugo glandular que invade el intersticio conjuntivo-vascular, sea por el mecanismo de la disquilia o descerrilla-

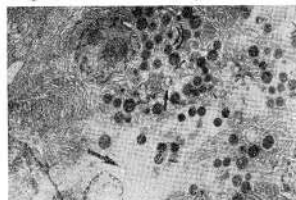


FIG. 15: Células acinosas en distintas etapas del proceso degenerativo. Reticulo endoplasmático dilatado. Los gránulos de zimógeno intactos (flecha) alternando con otros destruidos. Cuerpos residuales (flecha); X 12.000.

miento de los fermentos^{40,48,113} o como se sostiene más recientemente por atrapamiento enzimático¹⁷⁵. A consecuencia de ello, el edema estaría constituido por el propio jugo pancreático (edematización artificial) rico en enzimas las que para algunos ya vienen activadas por la bilis infectada^{37,51} o alterada⁵⁰ o por el jugo duodenal^{27,226}, y para otros se activarían en pleno parénquima por acción de citocinasas o de la sangre^{47,177}. Se produciría así por autodigestión la necrosis, primero de los elementos acinares y después de todo el parénquima (fig. 16).

Según Dreiling⁵² esta concepción ha de ser considerada como ingenua porque no explica el mecanismo de la activación de los fermentos pancreáticos en los líquidos celulares que están provistos de inhibidores enzimáticos. Así mismo no presenta pruebas de la ruptura de los conductos y destaca que en todas las demás glándulas de secreción, la obstrucción de los conductillos no causa su ruptura, sino más bien la inhibición gradual de la secreción y dilatación progresiva del tracto excretorio. Así mismo apoya esta crítica el hecho de que en el curso de la pancreatitis experimental no ha sido posible ni en las ratas^{105,154}, ni en el perro^{18,47,79,170}, demostrar un aumento significativo de la tasa de la actividad de enzimas proteolíticas expresada como tripsina-en macerados de tejido pancreático enfermo. Los resultados no difieren significativamente de los controles normales.

Por este motivo, los defensores actuales de esta teoría aceptan que factores metabólicos y neuro-vasculares crean las condiciones previas imprescindibles para que se concrete la dramática autodestrucción celular^{11,20,47,88,103}. El edema provocaría la distorsión de la estructura acinar, afectada también por los trastornos circulatorios con la consiguiente necrobiosis celular. Se ponen en libertad citocinasas que activan los profermentos proteolíticos (tripsinógeno, quimotripsinógeno y otros menos conocidos como la colagenasa y elastasa) y los fermentos lipolíticos (lipasa, fosfolipasa A, lecitinasa). Otros autores⁵⁵, atribuyen a la acidosis metabólica, la temprana actividad enzimática, el descenso local de pH activa la tripsina. Sin embargo los conocimientos de bioquímica revelan que el pH óptimo para que la tripsina desarrolle su máxima actividad es 8 lo que invalida esta concepción.

2) *Teoría vascular*: ultimamente trabajos experimentales de valor, ponen de relieve las alteraciones en la microcirculación actualizando la importancia del factor vascular en el desarrollo de las lesiones. De antiguo se conoce su posible papel en la etiología de la enfermedad, es decir como agente productor de la misma^{138,140}. En la actualidad se valora su participación, como un nexo esencial en la

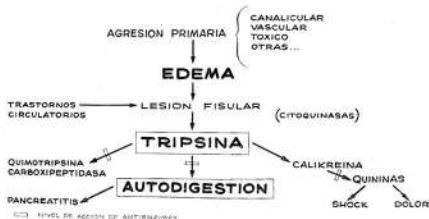


Fig. 16: Esquema clásico de la fisiopatogenia de las pancreatitis agudas (Doerr 47-68).

secuencia de los fenómenos fisiopatogénicos ¹²⁻²⁰⁻³¹⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁹⁵⁻¹⁰⁵⁻¹⁶¹.

Se trataría de un trastorno reológico de la microcirculación desencadenado por la irrupción del líquido canalicular y caracterizado por gran dilatación vascular y linfática con estancamiento sanguíneo y perturbaciones de la coagulación. Como toda circulación lentificada promueve las trombosis intravasculares por aglomeración de hemáticas. Todo esto genera, como lógica consecuencia, la isquemia de los capilares del acino y la anoxia del páncreas.

Aceptadas estas alteraciones discrepan los autores cuando se considera el mecanismo que las causó: Rich ¹⁴² y Dragsted ⁵¹ ya atribuían hace años a la tripsina la acción lesiva sobre los vasos aumentando la permeabilidad capilar y produciendo estasis en la circulación. Para Nemir ¹⁵⁵, las enzimas presentes en alta concentración en el extravasado serosanguinolento formarían con los restos sanguíneos sustancias tóxicas del tipo del hemocromógeno, que tiene potente acción deletérea cuando es inyectada intravenosa. Por su parte, Anderson ¹⁰, postula que los fermentos proteolíticos incubados con la fracción hemoglobínica de los hematíes dan origen a un agente de gran poder tóxico.

Bernard ²⁰, concede importancia a la histamina que desde los trabajos de Lewis ¹⁰⁷, es conocida por su acción sobre el sistema arteriolo-capilar engendrando la tan conocida triple reacción. Esta histamina (que se encuentra en gran cantidad en el páncreas cuando se instala una pancreatitis) se origina, según Bernard ²⁰, por la acción de: a) la tripsina que descarboxila la histidina producida en los tejidos digeridos y b) por la irritación de las terminaciones nerviosas por la propia tripsina. Otro grupo de investigadores ⁹⁸⁻⁹⁷⁻¹⁶⁹⁻¹⁸⁴ considera que la irrupción en la sangre circulante de enzimas pro-

teolíticas es responsable, en el curso de la fase inicial de las pancreatitis, de un verdadero síndrome de coagulación intravascular diseminada. Este síndrome evoluciona en tres fases: a) al comienzo de la afección existiría hipercoagulabilidad que se mantiene hasta las 12-24 horas. El estudio "in vitro" muestra que la tripsina activaría el factor V y el factor Stuart, en forma rapidísima (fracciones de segundo) lo que condicionaría la coagulación acelerada; b) la 2ª faz es el resultado del importante consumo de los factores de coagulación y delis (plasminógeno) utilizados para luchar contra las formaciones fibrinosas. Esto se traduce por una hipocoagulabilidad con hipercoagulabilidad residual y c) la 3ª etapa ya hay un consumo de los factores de coagulación con hemorragias y trombosis. Esto explicaría los resultados satisfactorios que se obtienen en la pancreatitis experimental con la heparina y la fibrinolisis ⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁹⁰⁻¹⁴⁷⁻¹⁹¹.

En todas las hipótesis sugeridas, la tripsina, como vemos, juega el rol capital pues bien sea directamente o por conjugación con los elementos de la sangre, es la que provocaría los cambios vasculares y linfáticos. No se explica sin embargo, cómo y cuando tendría lugar la tan mentada activación del tripsinógeno.

Por este motivo, Howes ⁸⁹ y Schneider ¹⁵⁴ atribuyen a otras enzimas esta acción y comprueban la capacidad de la elastasa de causar la disolución de las fibras elásticas de los vasos produciendo la rotura de los mismos. Las proteínas del tejido elástico están incluidas entre las más químicamente inertes del organismo y su resistencia a la hidrólisis ácida o alcalina, se aproxima a la de la queratina. La tripsina está desprovista de acción elastolítica, en cambio la posee en alto grado la elastasa pancreática. Es posible que una enzima intracelular (cathepsina B), la cual es liberada du-

rante la citolisis, activa directamente la proelastasa o en forma indirecta a través de la tripsina. Experiencias emprendidas en perros por Geokas⁶⁸ confirman estas ideas. Provoca la pancreatitis por inyecciones a alta presión (240 mm de Hg) de bilis, tripsina o elastasa en el conducto principal cuidando que el líquido penetre en la parte distal lo que produce pancreatitis localizada en el cuerpo y cola. En las porciones afectadas de la glándula encuentra una disminución de la proelastasa, lo que sugiere que hay aumento de la elastasa libre. El examen microscópico descubrió disolución de las fibras elásticas de las paredes de los vasos y conductos con gran hemorragia intersticial y trombosis en los pequeños vasos. En nuestro laboratorio también provocamos francas lesiones de pancreatitis hemorrágicas con la elastasa, 10 mg inyectada en el ductus pancreático. El estudio histológico con la técnica para las fibras elásticas revela estas lesiones (Fig. 17).

Ultimamente se le atribuye un papel importante en la patodinamia al grupo de las lipasas, sobre todo a la fosfolipasa que atacaría los componentes fosfolípidos de las membranas celulares. Por otra parte transforma la lecitina, uno de los fosfolípidos contenidos en la bilis, en lisolecitina compo- nente sumamente tóxico sobre las membranas biológicas, sobre los fosfolípidos de los nervios y produce la hemólisis de los glóbulos rojos. En el duodeno el 100 % de los fosfolípidos es lisolecitina producto de la transformación de la lecitina de la bilis por el jugo pancreático¹³⁷⁻¹⁵¹.

Por ello si se dan las condiciones de un reflujo duodenal en los canaliculos pancreáticos como en la experiencia de Pfeffer¹³⁸, podría aparecer una pancreatitis de extrema gravedad.

3) *Teoría neurovascular*: es la que propugnamos, con Longo y Ferraris desde el año 1949^{1-4, 14}.



FIG. 17: Pancreatitis inducida por elastasa. Intenso edema. Las fibras elásticas están destruidas en las venas. La elastica interna de la arteriola es normal. Coloración Weigert. Aumento X 400.

Si bien como hemos evidenciado en el transcurso de este relato los disturbios vasculares tienen importancia fundamental en el determinismo del proceso, existe una completa discrepancia cuando se considera el origen de los mismos, el "primus movens" en la secuencia de los fenómenos fisiopatogénicos.

Basados en las observaciones de la patología humana, donde obtuvimos resultados espectaculares con el bloqueo anestésico preconizado por Albanese⁹⁻¹¹ y poco después con la inyección endovenosa de novocaína¹¹⁴⁻¹⁶², pusimos énfasis en la participación del sistema nervioso en este proceso. Participación ésta que es obvia a decir de Tejerina¹⁷¹ pero que no había sido suficientemente justipreciada hasta entonces, por desconocimiento de los investigadores que se han ocupado del tema, de la constitución anatómica y de las funciones de los nervios del páncreas, especialmente de los espláncnicos.

En un reciente trabajo¹⁶³ se actualiza la acción del sistema nervioso sobre la secreción externa del páncreas. Sólo se considera la función del vago y del ortosimpático, pero no se hace mención de las fibras sensitivas del espláncnico; estas a través de su vasodilatación antidrómica juegan, sin duda, un rol esencial en la regulación local y regional de la vasomotricidad, asegurando el órgano las variaciones de irrigación en relación con su estado de actividad. Por ello al considerar los efectos de la excitación de los espláncnicos, un nervio que el autor considera únicamente vasoconstrictor, comprueba sin explicárselo, que esta tiene resultados contradictorios.

Trasladado el problema al terreno experimental fue motivo de preocupación para nosotros el comprobar o desechar la participación del sistema nervioso vegetativo y establecer su nivel e íntimo mecanismo. Conviene aclarar en primer lugar, que no se postula su intervención como factor etiológico, es decir considerado como agente causal de la pancreatitis, posición que equivocadamente nos han imputado la mayoría de los autores al comentar nuestros trabajos. Sin descartar por ello que en algunos casos excepcionales puede darse esa situación⁶⁹⁻⁹².

Estos estudios nos llevaron a crear un modelo de trabajo experimental, basado en los efectos de la sección de los espláncnicos y su distinto comportamiento según se intente provocar el proceso que se estudia, inmediatamente o bien 15 días después, cuando las fibras han degenerado. Esta distinción es fundamental pues los espláncnicos deben considerarse como nervios mixtos que contienen fibras motoras, vasoconstrictoras por liberación de catecolaminas y la casi totalidad de las fibras sensitivas del páncreas. Estas fibras que llevan la sensibilidad visceral, tienen el mismo curso anatómico y las

mismas propiedades eléctricas y fisiológicas que las fibras del sistema somático y no pertenecen en realidad al sistema vegetativo¹⁸⁶. En efecto, su célula de origen está localizada en el ganglio sensitivo de la raíz posterior de los nervios raquídeos, dando origen a una rama centripeta que penetra en la médula estableciendo conexiones con las células del asta posterior, y otra prolongación centrifuga la que por el ramo comunicante blanco se dirige a los espláncnicos que atraviesa (para y prevertebrales) y llega directamente a las vísceras. En cambio, las fibras vasoconstrictoras hacen escala en los ganglios semilunares y por ende las que llegan al páncreas son postganglionares. La sección de los espláncnicos, provoca la degeneración walleriana de la parte sensitiva no afectando la vitalidad de las fibras vasoconstrictoras y viceversa, el bloqueo con gangliopléjicos del plexo semilunar suprime la acción vasoconstrictora pero no afecta la conductibilidad de las fibras sensitivas.

Propugnamos la tesis de que la excitación patológica de las terminaciones nerviosas pancreáticas es la que desencadena, por liberación de intermediarios químicos, las alteraciones de la dinámica circulatoria y de la estructura vascular, constituyendo la primera etapa de la patofisiología pancreática.

Esta irritación es provocada por el líquido intraductal en las pancreatitis producidas por obstrucción biliar duodenopancreático y en el resto de los casos por la acción del agente etiológico que llega directamente a los espacios intersticiales por vía sanguínea o linfática (infección, alergia, traumatismo, tóxicos, etc.). En cualquiera de estas circunstancias hay liberación de histamina la que origina la activación antidrómica del filete sensitivo provocando una vasodilatación activa tan intensa que ocasiona rémora circulatoria, con estasis de los elementos sanguíneos; apíñamiento eritrocitario y marginación leucocitaria como se aprecia en la preparación de las figuras 6 y 7, los vasos, especialmente las venas, dilatadas y colmadas de glóbulos rojos conglutinados.

El estudio realizado mediante la observación intravital con el capilaroscopia, reveló estas modificaciones de entrada, sin un período previo de vasoconstricción persistente como describe Mallet-Guy¹¹². Trabajos posteriores de Schonbach¹²⁵, Dugrez¹²⁶ y Thal¹²⁷, que usaron el conejo como animal de experimentación, provocándosele pancreatitis por inyección de bilis y recurriendo a la observación directa de los capilares pancreáticos "in vivo" corroboraron plenamente nuestras observaciones.

A continuación se establece el edema consecutivo a la inundación de agua y electrolitos en el intersticio glandular, disociando los lóbulos y lobulillos que conservan su estructura (figs. 5 y 17). Está

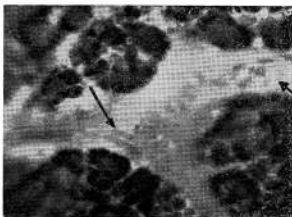


FIG. 18: Método histoquímico: técnica de Mc. Manus, ácido periódico, Schiff. Edema marcado, provocado por fibrina. Capilar dilatado con hematocitos en su interior. Células normales y en actividad funcional.

constituido según Vadra¹⁷⁹ por líquido sin o con muy escasa cantidad de proteínas, pues al microscopio los preparados tienen escasa afinidad tintorial.

El mecanismo de producción se discute; para unos tendría lugar por aumento de la presión hidrostática vascular, para otros por exaltación de la permeabilidad capilar, bien sea por el factor de Duran-Reynolds o el Miles^{cit. 148}; otros sugieren que es la histamina intrínseca, considerada como importante regulador del sistema microcirculatorio incluyendo la permeabilidad²⁰⁻¹⁶⁸⁻¹⁹².

A continuación, por acción de estas sustancias salen las proteínas especialmente el fibrinógeno. Esta etapa se pudo poner de manifiesto mediante el empleo de los métodos histoquímicos (técnica de Mc Manus, ácido periódico, Schiff) aplicado por primera vez en la investigación de las pancreopatas¹¹¹. Las preparaciones permiten la tinción del colágeno, de los hematocitos, de los gránulos de zimógeno con gran precisión. La figura 18 nos muestra: edema marcado que disocia acino y lobulillos, provocado por sustancia homogénea ligeramente positiva al ácido periódico (fibrina). Se observa capilar dilatado con hematocitos en su interior, células de aspecto normal y en distinto estado de actividad funcional (núcleos bien teñidos, gránulos de zimógeno, etc.). Comparte esta opinión Vadra¹⁷⁹, en su documentado trabajo sobre las etapas histopatológicas, interpretando que la producción del edema se realiza por plasmáfesis, porque con la coloración hematoxilina-eosina adquiere un suave tinte rosado similar al que presenta el plasma sanguíneo. Del mismo modo piensan autores extranjeros²⁵⁻⁵⁷⁻⁶⁵⁻⁸⁷⁻¹²⁶⁻¹⁶⁴.

Posteriormente, en un espacio variable de minutos a 8 horas, según la técnica empleada aparecen las sufusiones hemorrágicas bajo la forma de hematocitos acumulados entre los lóbulos pancreáticos y al-

rededor de los canaliculos. La emigración de los glóbulos rojos tiene lugar por diapedesis o difusión al aumentar la permeabilidad, no existen las rupturas vasculares que describen otros autores¹⁹⁷⁻¹⁷⁹.

El estudio cuidadoso de los preparados histológicos efectuados por Ferrari¹⁰⁶ no demostró tales rupturas vasculares al menos en los estados iniciales. En cambio se pueden localizar agregaciones eritrocitarias alrededor de los vasos y de los conductos constituyendo a veces el cuadro de apoplejías pancreáticas¹⁸⁸⁻¹⁷⁴; por estas razones consideramos desde nuestras primeras publicaciones¹⁰⁶ que la hemorragia que se produce en esta etapa de las pancreopatías no es consecutiva a la digestión de los vasos por el jugo pancreático, es decir por rexis sino que es provocada por diapedesis facilitada por permeación de las paredes de los capilares hipóxicos (fig. 13). A ello se agrega la apertura de "shunts" arteriovenosos.

El resultado de todo este proceso patofisiológico es la isquemia de los capilares periacinarios, con la consiguiente anoxia del páncreo y el desarrollo de lesiones degenerativas y de necrobiosis celular. Esto da lugar a la liberación de citoquinas del grupo de las hidrolasas como la catépsina B las que producen por su parte y recién ahora, la activación de los profermentos proteolíticos. Estos iniciarían ahora la autólisis química de las células produciendo los grandes focos de necrosis de células parenquimatosas. Al comienzo se respeta la integridad de los islotes de Langerhans, pero si el proceso continúa las enzimas activadas arasan con todas las estructuras, apareciendo verdaderos focos de hemorragia por digestión de los vasos con trombosis múltiples. Etapa final necrohemorrágica (fig. 19).

Experimentación

Dado el interés que reviste la participación del sistema nervioso, papel que juzgamos fundamental para dar lugar a toda la gama de alteraciones de la microcirculación, estimamos imprescindible aportar los documentos experimentales en los que apoyamos nuestra hipótesis.

Hace 30 años en el Departamento de Cirugía Experimental de la Cátedra de Clínica Quirúrgica a cargo del Prof. Dr. Pablo Mirizzi iniciamos con Longo nuestros trabajos experimentales. Contando con el aporte del Prof. Ferraris en la interpretación de las alteraciones histopatológicas nos pronunciábamos francamente, ya en esa época, en la que reinaba el concepto de necrosis aguda del páncreas, en favor de que el daño inicial se localizaba en el vaso conjuntivo y que estábamos en presencia de un proceso inflamatorio¹⁰⁶. Estudios posteriores en autores nacionales⁹⁹⁻⁴²⁻⁷⁰⁻⁴⁷⁸ y extranjeros¹²⁻²⁰⁻⁵²



FIG. 19: Fisiopatogenia de la pancreatitis aguda.

57-45-151-173) apuntalaron esta posición. El empleo de técnicas más modernas de histoquímica aplicadas por primera vez en el estudio de este proceso confirmó los resultados anteriores y últimamente las investigaciones efectuadas con el microscopio electrónico en conjunto con la Cátedra de Biología Celular que dirige la Profesora Dra. de Fabro quien contribuyó en la interpretación de los resultados con su profundo conocimiento en la especialidad. Esta labor nos proporcionó resultados sustanciales, confirmatorios en parte, de nuestras conclusiones así como contribuyó a la aclaración de algunos aspectos de la patodinamia de la pancreatitis.

Material y método

Se utilizaron perros (de un peso medio de 15 kg), animales que tienen una innervación pancreática semejante a la del hombre. El tipo de anestesia consistió en la inducción con pentotal endovenoso (32 mg por kg de peso) continuándose con éter-oxígeno por intubación traqueal. Los especímenes fueron distribuidos en lotes en los que se efectuó sucesivamente el siguiente proceder:

Lote 1 (12 perros). Previa laparotomía, individualización de los esplancnicos. Excitación del esplancno izquierdo con la corriente farádica de corriente de Runkhof o con el exci-

tador. En algunos animales la excitación fue química inyectando 2 cm de sulfarsenol alrededor del complejo esplácnico-semilunar.

Lote 2 (6 perros). Se efectúa el bloqueo de las sinapsis gangliosares mediante el cloruro de tetraetilamonio endovenoso. Esta droga tiene la propiedad de inhibir la transmisión nerviosa vasomotora actuando sobre los ganglios autónomos y a continuación se trata de inducir pancreatitis aguda.

Lote 3 (10 perros). Se provoca pancreatitis y se efectúa bloqueo anestésico repetido esplácnico-semilunar colocando a este nivel, previa incisión del peritoneo parietal posterior, 2 catéteres de polietileno avendados al exterior. Se inyecta novocaina al 10 %, 10 ml por los tubos de la operación, lo que se repite cada 2 horas en el postoperatorio.

Lote 4 (10 perros y 22 lauchas). Inducción de pancreatitis y administración suficiente y sostenida de inhibidores de enzimas por perfusión endovenosa, 15.000 Unidades por kg de peso desde el comienzo de la experiencia.

Lote 5 (13 perros). Se efectúa la resección de los nervios esplácnicos de ambos lados por toracotomía que da más garantía que la vía abdominal que habíamos utilizado al comienzo. A las 72 horas se indujo la pancreatitis.

Lote 6 (15 perros). Se provoca la pancreatitis y se inyecta por goteo endovenoso continuo, novocaina al 2 %. En 5 casos se inyectó la novocaina previamente por vía intraductal.

Lote 7 (53 perros). Sección de los esplácnicos y recién después que han transcurrido 7 a 12 días, se intenta provocar la pancreatitis.

Lote 8 (7 perros). Inducción de pancreatitis en 3 de ellos mediante la técnica de Elliot⁵⁶, inyección de bilis incubada 24 horas con jugo pancreático, a 40 cm de presión penetrando 10 a 12 ml en 15 a 20 minutos. En los otros 4 se siguió la técnica de Naveiro y Sánchez Zinny,¹²⁴⁻¹⁴⁹ y Grzinger⁷⁸ inyectando sales biliares (deoxicolato) con 25 mg de tripsina a igual presión que el anterior. Terminada la inyección se deja pasar 3 a 5 minutos y se procede a efectuar biopsia y fijación adecuada por el examen electromicroscópico.

La pancreatitis fue provocada por diversas técnicas: a) inyección de bilis vesicular autóloga a hiperpresión, sales biliares o bilis incubada con jugo pancreático o tripsina o recurriendo a la comunicación cólico-wirsungiana, creando lesiones principalmente de edema y citoesteatonecrosis; b) por inyección de tripsina, elastasa o por la técnica del asa duodenal cerrada de Pfeffer,¹⁵⁵ que desarrolla lesiones preferentemente hemorrágicas con escasa citoesteatonecrosis; c) mediante el desencadenamiento del fenómeno de Arthus o el de Santarelli-Schartzmann; d) con la técnica de Elliot⁵⁶, se inyecta bilis incubada con jugo pancreático a 40 cm de presión. Desde luego que el estudio comparativo de los resultados, prueba y contraprueba, se efectuó empleando la misma técnica.

Resultados

Grupo 1: A las 24 horas mal estado general, doloridos, en estado de "shock" algunos, el examen his-

tológico revela lesiones francas de edema y hemorragias localizadas en el páncreas, focos de necrosis glandular y en ocasiones con esteatonecrosis de los mesos. Esto confirma experiencias anteriores.

Grupo 2: El bloqueo ganglionar químico con el ctamonio no impidió el desarrollo de pancreatitis. Todos los animales presentaron a las 24 horas mal estado general y signos de "shock", la necropsia reveló lesiones hemorrágicas y necrosis histica. Estas experiencias fueron confirmadas posteriormente por Goodhead⁷⁶, y Williams¹⁸⁸.

Grupo 3: Con el bloqueo anestésico los perros mantuvieron buen estado general, sin signos de dolor o postración. Sin embargo el estudio histológico reveló lesiones francas de pancreatitis. Esto se explicaría por el hecho de que si bien el bloqueo suprime el dolor y el "shock" al frenar la conducción hacia centros superiores no se muestra eficaz para paliar e impedir el progreso de las alteraciones anatómo-patológicas porque no actuaría sobre el reflujo de axon¹⁴⁸.

Grupo 4: En el lote que se utilizaron inhibidores los animales evolucionaron con aparente buen estado general con relación a los testigos; en ocasiones sin mayor dolor. Pero el examen histopatológico reveló en los perros signos de pancreatitis hemorrágica²⁰⁵. Destacamos que en las lauchas estas lesiones fueron mínimas⁴¹. La falta de acción del inhibidor sobre las alteraciones anatómico-patológicas se explicaría porque no pueden interferir la primera etapa fisiopatogénica (fase neurovascular) actuando en cambio beneficiosamente en los efectos sistémicos de la enzimopatía tóxica.

Grupo 5: En este grupo con sección de los esplácnicos e inducción inmediata de pancreatitis, también se desencadenaron lesiones francas de pancreatitis necrohemorrágicas, pero evolucionando el perro sin "shock" ni dolor.

El hecho de que el bloqueo de los ganglios del plexo celíaco o la sección de los esplácnicos no logra influir en el curso de las lesiones no significa negar la participación de los mismos. Para probar esta intervención es menester considerar las próximas experiencias.

Grupo 6: Los animales tratados con novocaina endovenosa en el 80 % de los casos mantuvieron un buen estado general y al sacrificarlos algunos a las 24 horas y otros a las 48 horas, el examen del abdomen evidenció que no había hemorragias ni citoesteatonecrosis; sólo existía edema intersticial.

Grupo 7: Sólo en 2 de los 53 animales en los que se intentó producir pancreatitis con los nervios seccionados 15 días antes, presentaron dicho cuadro, probablemente por sección incompleta o por anomalías anatómicas, en los demás animales se observaron francos signos degenerativos de los filetes nerviosos. La inyección de histamina al 1 % en la seromuscular del duodeno no evidenció espasmos del mismo ni el clásico halo eritematoso que se comprueba en los perros testigos. Todo este lote presentó un buen estado general, sin dolor ni "shock", y se los sacrificó a las 24, 48 y 72 horas. El examen del abdomen no reveló ni hemorragias ni necrosis en el páncreas, sólo ligero edema (fig. 5). Recientemente iguales resultados obtiene Goodhead⁷⁶ mediante la extirpación del plexo esplácnico-semilunar y Gilorteanu⁷⁷ denervando el páncreas por medio de la descapsulación del órgano.

Grupo 8: La investigación electromicroscópica ratifica plenamente los resultados anteriores. La tentativa de provocar por el método de Elliot⁵⁶ o Sánchez Zinny¹²⁴⁻¹²⁵ pancreatitis fracasaron y es evidente en las preparaciones la falta de lesiones degenerativas celulares como es dable verificar en los animales testigos.

Discusión

La experimentación confirmó sin lugar a duda, la indudable participación del sistema neurovegetativo en la patodinamia de las pancreatitis agudas. No se discute si la excitación, ya sea química o eléctrica del esplácnico izquierdo en masa o de su cabo periférico, produce lesiones pancreáticas; esto demuestra que el cabo periférico de los nervios esplácnicos resecaos interviene de un modo sustancial. La negatividad de la prueba de la histamina y el hallazgo anatómico patológico de la degeneración nerviosa, señalan que las fibras sensitivas de los esplácnicos son las únicas que degeneran después de la sección preganglionar. Podría suponerse estar en presencia de un reflejo-pancreas-médula-páncreas, como sugiere Oschner¹²³, pero los resultados de la experiencia del Grupo 4 prueban que es factible la producción de pancreatitis aunque esté seccionada la rama sensitiva de este reflejo.

Defendemos la tesis que sustenta que este proceso es consecuencia del llamado reflejo de axon, sería en realidad un pseudo reflejo: el estímulo (histamina probablemente) actúa sobre el nervio sensitivo siendo transmitido centripetamente pero hasta la zona que esta fibra emite una colateral que termina en los vasos. En esta colateral la corriente discurre en sentido contrario, es decir centrifugamente en forma antidrómica. Provoca aún en los casos que las arteriolas estén dilatadas al máximo

por la acetilcolina, una dilatación aún mayor de los vasos (venas sobre todo) y linfáticos que los transforma en verdaderos lagos sanguíneos (fig. 20).

Queda por discriminar la naturaleza de los intermediarios químicos liberados, cuando el potencial de acción activa las vesículas sinápticas, las que emigran en gran número hacia la extremidad del axon vertiendo su contenido en el espacio intersináptico. La histamina intrínseca es uno de estos intermediarios¹²⁶⁻¹²⁷ liberada por diversos estímulos tales como trauma, infecciones, irritación. Es producida cerca de las células del endotelio vascular y actúa directamente sobre ellas regulando el sistema microcirculatorio y la permeabilidad capilar. Kiernan⁹² en trabajos recientes postula que la degradación de las células cebadas adyacentes a la zona dañada libera histamina la que excita la fibra sensitiva iniciando el reflujo de axon. Una sustancia transmisora, el adenosil trifosfato (A.T.P.) es liberado en la terminación de la colateral eferente con formación de una enzima que actúa sobre los quinógenos presentes en el fluido extracelular, formando bradiquinina que dilata las arteriolas.

La participación de este pseudo reflejo como factor desencadenante de las turbulencias de la microcirculación, explica los resultados aparentemente antagónicos de las experiencias de los grupos 2, 3 y 4, en los cuales tienen lugar típicas pancreatitis, no obstante el bloqueo de los sinapsis ganglionares por el etamonio y de los nervios por la anestesia esplácnica semilunar o por la sección de los mismos.

En cambio no se reproducen estas lesiones en los grupos 6, 7 y 8, en los cuales se dejó pasar el tiempo

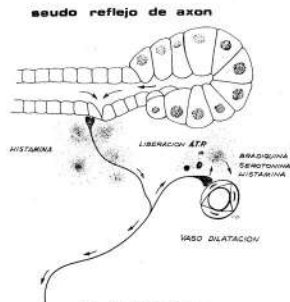


FIG. 20: Reflejo de axon.

po necesario para que los nervios degeneraran, o bien se procedió a efectuar la perfusión endovenosa continua de novocaína, droga ésta que al trasegar a los intersticios glandulares actúa en el mismo punto de origen de la irritación.

La ausencia de reacciones vasculares que se advierte en estas últimas experiencias es posible comprobarla en el sistema arteriolo-capilar de los embriones de pollo de 7 a 9 días, fecha ésta en que carecen de nervios los que recién aparecen a los 13 a 15 días⁹⁸; en las membranas de estos embriones se observa fácilmente con el microscopio intravital la microcirculación. Si se procede a inyectar en la vecindad de los mismos las sustancias que se liberan en la inflamación pancreática (histamina, tripsina, serotonina, bradiquinina) no se comprueban alteraciones de su estado.

En síntesis, estos protocolos experimentales confirman plenamente, que el simpático abdominal desempeña un papel preponderante en la patodinamia de esta enfermedad, por intermedio de sus fibras sensitivas. Su irritación por cualquiera de los agentes etiológicos que es dable pesquisar en la patología humana (reflujo biliar, hiperpresión ductal, reacción alérgica, alcoholismo, anoxia por isquemia, etc.) provoca los diferentes grados de las alteraciones que caracterizan a las pancreopatías agudas: vasodilatación, edema, hemorragias. Si el agente desencadenante es de gran cuantía y el páncreas está en hiperactividad, la anoxia persistente produce la necrobiosis celular con liberación de citoquinas y activación de los fermentos proteolíticos. Estas enzimas ven favorecido su efecto destructor en los tejidos desvitalizados y carentes de inhibidores, produciendo las graves lesiones necróticas y trombohemorrágicas que caracterizan la etapa final.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES SISTÉMICAS

El estallido del drama pancreático da lugar a un conjunto de alteraciones nerviosas, vasculares y humores que repercuten en todo el organismo, en forma directa o indirecta. Estos cambios condicionan: a) lesiones nerviosas producto de irritaciones periféricas por la noxa desencadenante²⁸⁻³⁵⁻⁸²⁻¹⁹²; por la distensión nerviosa o por la comprensión del plexo solar por el edema; esto explica el intenso dolor presente en esta enfermedad; b) modificaciones reológicas de la circulación capilar, con disminución del intercambio gaseoso, que lleva a la hipoxia tisular. Conjuntamente se liberan sustancias como la histamina, serotonina, calcireína que mantienen y agravan el proceso de disfunción capilar. Se interrumpe la fase aeróbica del ciclo de Krebs y por anaerobiosis se produce la acumulación de metabolitos ácidos (láctico y pirúvico). Las membranas de las células capilares sufren su despolarización

con aumento de la permeabilidad y producción de edema y transvasación sanguínea a nivel del páncreas y tejidos retroperitoneales que lo rodean, lo que acarrea pérdida de líquidos y marcada hipovolemia de 1 a 2 litros en las primeras 6 horas, c) liberación de citoquinas con activación de los profermentos y formación de otros productos tóxicos¹⁰⁻¹²⁴⁻¹⁷⁴, cuando el daño se propaga a las células acinares y que son reabsorbidas por los capilares linfáticos y venosos⁵⁰⁻⁵⁵⁻⁷⁷⁻⁹⁹ que los arrojan a la circulación general; es el llamado "descarrilamiento de los fermentos" que da lugar a una enzimopatía tóxica.

Todo este complejo patológico condiciona los factores que desencadena el "shock" acompañante obligado de todas las pancreatitis graves, y da origen por otra parte a una serie de lesiones de peculiares características, en diversos órganos como: riñón, hígado, intestino, bazo, vejiga, pulmón, corazón, cerebro, etc., según lo hemos verificado en la experimentación. La valorización de la importancia del papel que desempeña cada uno de estos factores es motivo de discrepancia. Hay quienes sostienen que las enzimas activas son capaces de desarrollar esta acción deletérea⁴⁹⁻⁹⁸⁻⁹⁷⁻¹⁸⁶⁻¹⁷⁷. Otros no asignan al jugo pancreático activado efectos nocivos⁴⁴⁻⁵¹⁻⁷⁶⁻⁸⁸⁻¹⁷⁰ y estiman que todos son productos lesionales propios del "shock". En esta situación nos ha parecido de interés el estudio experimental analizando el efecto de las pancreatitis sobre otros órganos y repetir las experiencias en otra serie donde se justiprecia la acción de los inhibidores de enzima y de la sección nerviosa en el desencadenamiento de estas alteraciones sistémicas.

Experimentación

Lote 1 (15 perros). Se induce pancreatitis mediante la técnica de Pfeffer¹³⁵ o por la inyección de bilis-tripsina en el conducto. A las 24 horas los animales se encontraban en postración e hipotensión, con valores de presión venosa central entre 2-4 cm de agua (testigos: 5-6 cm H₂O). Se los sacrificia observándose lesiones francas de pancreatitis. En el resto de las vísceras el hallazgo habitual fue el intenso estasis sanguíneo, hecho ya destacado por Del Río⁴⁴ en la patología humana. Las alteraciones más importantes se observan en: a) *hígado*: gran congestión, vasodilatación venosa y linfática en los espacios de Kiernan, edema, hemorragia y lesiones celulares diversas³⁻⁴⁹⁻¹⁹⁸⁻¹⁴⁴⁻¹⁶⁰; b) *riñón*: intensa congestión, estasis, verdaderos infartos hemorrágicos de los tubuli renales⁷²⁻¹⁴⁶⁻³⁶⁹⁻¹⁸⁶; c) *corazón*: el hallazgo no fue frecuente pero en ocasiones se encontró edema y congestión de las fibras musculares con irregularidades en su estricción; d) *cerebro*: congestión y edema, falta de tinción en células piramidales y en casos aislados signos de desmielinización; e) *intestino y mesenterio*: edema y sufisines hemorrágicas que en ocasiones llevan a verdaderas apoplejías hemorrágicas. Iguaes alteraciones fue dable observar en el bazo, pulmón, vejiga⁴⁹⁻¹⁰¹⁻¹²⁰⁻¹⁴¹.

Lote 2 (7 perros). Se practica esplenectomía bilateral por toracotomía. Al 3er. día, recuperado el animal, se induce pancreatitis como en el grupo testigo. El exámen del postoperatorio verificó que los animales evolucionaban sin

dolor, con buen estado general y sin marcados signos de "shock": el control de la tensión arterial y venosa normal. A las 24 horas se los sacrificia y se comprueba lesiones de pancreatitis hemorrágica con placas de citosteatonecrosis. El exámen de otras vísceras solo descubre ligera congestión y ligero edema, pero no lesiones hemorrágicas, ni celulares.

Lote 3 (15 animales). Se produce pancreatitis en forma similar. Se suministra endovenoso inhibidor enzimático (trasyolol) 100.000 unidades y otras tantas por vía intraperitoneal; por goteo continuo endovenoso se pasa una cantidad

similar en las 24 horas. En total reciben de 300.000 a 400.000 unidades en las 24 horas. Resultados: los animales evolucionaron con un estado general relativamente bueno, con síntomas de "shock" más atenuado: tensión arterial alrededor de 90 mm de Hg y presión venosa de 4 cm de agua. Se los sacrificó a las 24 horas y se comprobó la existencia de lesiones francas de pancreatitis aguda, hemorrágica y placas de citosteatonecrosis. En el resto de los órganos se encontró solo ligera congestión, pero no hemorragias, ni alteraciones citoplasmáticas ni nucleares de importancia.

COMENTARIO

Nuestras observaciones en el terreno experimental respecto a la reperusión visceral de las pancreatitis agudas concuerdan con las publicaciones de otros autores⁹⁻⁴⁹⁻⁶⁸⁻⁷⁰⁻⁷²⁻¹²²⁻¹⁶⁹ que documentan en la clínica y en la investigación lesiones hepáticas, renales, cardíacas, cerebrales, etc.

Si bien Dos Reis⁴⁹, Giacobino⁷² y Satake¹²² atribuyen estas complicaciones a la acción enzimática de la tripsina, está demostrado que ésta no ejerce acción sobre los tejidos sanos. Por ello otros autores sugieren que el "shock" provocaría las condiciones previas de desequilibrio de la vitalidad celular, para que tenga lugar la acción de la tripsina y las otras enzimas por ella activadas (quimotripsina, bradiquinina, calicreína). Así parece probarlo el resultado del grupo 2 de nuestras experiencias, donde no apreciamos estas manifestaciones sistemáticas al seccionar los nervios y eliminar así el factor etiológico dolor, causa primera del "shock" en el pancreático. Parecidos resultados se obtiene con los inhibidores que actuarían a través del bloque enzimático en el torrente sanguíneo. Los es-

tudios de Hureau⁶⁰ confirman estas ideas pues verifica en pancreatitis experimentales que la hipotensión marcada que se observa a los 20 minutos no se debe a la acción de la bradiquinina ni a la hipovolemia, recién significativa, a las 2 horas, sino a otro factor que nosotros atribuimos sea dolor inicial y brusco que aparece como síntoma que abre la escena en las pancreatitis graves. A continuación a las pocas horas (2 ó 3) se agrega la hipovolemia (de un 20 al 35 % del volumen circulante) y recién a las 4 a 6 horas Hureau⁶⁰ encuentra valores bajos de bradiquinógenos, lo que indicaría elevación del nivel de bradiquinina de reconocida acción vasodilatadora. Se sostiene últimamente que sería el glucagón el que interfiere al comienzo del proceso²³⁻⁶⁸.

Este estado de "shock" provoca un déficit circulatorio sistémico con la consiguiente hipoxia de células y tejidos con alteraciones de su vitalidad. En esta situación ya podían ejercer su acción deletérea las enzimas activadas provocando las lesiones viscerales variadas pero con similares componentes histopatológicos.

CONCLUSIONES

1) El estudio de la etiopatogenia y patodinamia de la inflamación aguda del páncreas tiene que efectuarse preferentemente en base a las observaciones de la cirugía experimental. Por ello, se corre el gran riesgo de extrapolar los factores que juegan en los animales de experimentación a la patología humana. No obstante esta reserva que cobra mayor importancia si el investigador enfoca parcialmente el problema y generaliza los resultados, la experimentación ha contribuido al esclarecimiento de algunos conceptos, sobre todo en el mecanismo de desencadenamiento de los procesos biológicos íntimos, si bien aún quedan muchos puntos por resolver.

2) En nuestro medio, en la mayor parte de los pacientes con pancreatitis aguda los agentes etiológicos están relacionados con una patología biliar concomitante. En nuestra casuística esta asociación se presentó claramente en el 77 % de los casos. En el resto, los agentes fueron múltiples y variados.

3) La acción de estos factores desencadenantes se desarrolla a través de la vía canalicular, jugando un rol fundamental la hipertensión ductal provocada por el obstáculo. Estas condiciones son dadas: a) por el bloque ampular, sea por odditis primaria o secundaria, litiasis coledociana, migración calculosa en la microlitiasis y en muy raras ocasiones por cálculo enclavado en papila y b) por hipertensión o reflujo duodenal, factible de observar en el síndrome de obstrucción del asa aferente postgastrectomía y más frecuentemente en las colecistitis litiasicas.

4) El aumento de presión en las vías excretoras es el responsable de la extravasación en los espacios intersticiales del jugo pancreático modificado en su composición físico-química. Este pasaje es facilitado por:

a) Ruptura canalicular, de rara observación y que da lugar al desencadenamiento de peritonitis biliar-pancreática.

b) Modificaciones del líquido contenido en los conductos, provocadas por alteraciones de la bilis, sea por las enzimas activadas o la presencia de gérmenes. En esta situación facilita su paso por permeación a través de las paredes de los conductillos.

c) Inversión de la polaridad funcional de la célula acinar.

d) Simple irritación de los elementos canaliculares y del sistema nervioso subyacente tan abundante en la zona.

5) El paso a los intersticios glandulares del líquido ductal inicia el verdadero proceso inflamatorio al irritar las terminaciones nerviosas sensitivas lo que da lugar por intermedio de los reflejos de axon a las alteraciones reológicas de la microcirculación: vasodilatación arteriolar, venosa y linfática con esta-

sis, apiñamiento eritrocitario, edema, sufusiones hemorrágicas con diapedesis, lo que provoca anoxia del páncreon con la consiguiente necrobiosis celular y posterior necrosis.

6) Así concebida la patodinamia de las pancreatitis se explica los resultados satisfactorios con los bloqueos anestésicos espláncico-semilunar, peridural o con la novocaína intravenosa que interfieren en la secuencia evolutiva del proceso.

7) Las alteraciones sistémicas que es dable observar en los casos graves, son provocados por el paso, a la circulación general, de los fermentos activados (enzimopatía tóxica). Es imprescindible que trastornos vasculares previos, originados probablemente por el "shock", lleven a la anoxia parenquimatosa, disminuyendo la vitalidad celular y su capacidad de producción de inhibidores.

BIBLIOGRAFIA

1. Acosta J. M. y Ledesma C. L.: *La migración de cálculos biliares como causa de pancreatitis aguda*. Relator: Tejerina Fotheringham W., Acad. Argent. Ciruj., 55: 324, 1971.
2. Acosta J. M., Rubio Galli O. A. y Gurruchaga J. V.: *Tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda*. Bol. Soc. Ciruj. Rosario, 28: 137, 1971.
3. Acosta J. M. y Ledesma C. L.: *Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis*. New Engl. J. Med., 280: 484, 1974.
4. Acosta J. M. y Pellegrini C. A.: *Pancreatitis aguda y alcoholismo*. Prensa Med. Argent., 60: 292, 1973.
5. Aguirre C., Halabi M. y Giffoniello A. H.: *Exploración de la vía biliar por medio de la colangiografía operatoria bajo control manométrico a débito constante y fluoroscopia televisada*. Prensa Med. Argent., 56: 807, 1969.
6. Albanese A.: *Abdomen agudo. Pancreatitis aguda y bloqueos anestésicos*. Día Med., 13: 1277, 1944.
7. Albanese A.: *El sistema neurovegetativo y sus relaciones en el aparato digestivo, hígado y páncreas*. Día Med., 14: 556, 1942.
8. Allet G. y Kipandji M.: *Sur la pathogenèse des lésions d'hépatite satellites de la lithiase vésiculaire*. Lyon. Chir., 55: 839, 1959.
9. Anderson M. C.: *Hepatic morphology and function alterations associated with acute pancreatitis*. Arch. Surg., 92: 664, 1966.
10. Anderson M. C. y Wallace R. B.: *The role of enzymes in pancreatitis*. Bull. Soc. Intern. Chir., 21: 333, 1965.
11. Anderson M. C. y Hagstrom W. J. (h): *Bile and pancreatic pressures recorded simultaneously in man*. Canad. J. Surg., 5: 481, 1962.
12. Anderson M. C. y Schiller W. R.: *Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas*. Am. J. Surg., 115: 118, 1968.
13. Archibald E.: *The experimental production of pancreatitis in animals as the result of resistance of the common duct sphincter*. Surg., Gyn. & Obst., 28: 529, 1919.
14. Arvanoff A. A.: *Les chalcécosis*. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade d'agregé de l'enseignement supérieur. Ed. Arsica, Brucelas, 1965.
15. Baena Cagnoni C.: *Anguitis. Aspectos clínicos e inmunológicos*. Ed. Biffignandi, Córdoba, 1971.
16. Baló J. y Baló H. C.: *Effect of retention of pancreatic secretion*. Surg., Gyn. & Obst., 48: 1, 1929.
17. Barthe E.: *Pancreatitis alididica*. V Congr. Uruguayo Ciruj., Montevideo, 2: 29, 1954.
18. Beck I. T., McKenna R. D., Solyman J., Zylberszaj B. y Kahn D.: *The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis. III-Comparison of the pathological and biochemical changes in the dog pancreas to intraductal injection with bile and with trypsin*. Gastroenterology, 46: 531, 1964.
19. Bernard A.: *Les pancreatites allergiques*. Arch. Mal App. Dig., 49: 632, 1960.
20. Bernard A., Paget M. y Lemelin P.: *Trypsinogene et ses inhibiteurs dans la pancreatite aigüe*. Arch. Mal App. Dig., 9: 632, 1960.
21. Bernard C.: *Leçons de physiologie expérimentale*. Ed. Baillière, Paris, 2: 278, 1853.
22. Bezza F.: *Le pancreatite acuta reprodotta sperimentalmente con fenomeni d'allergia*. Arch. Ital. Chir., 48: 545, 1938.
23. Bigard G. y Baker C. F.: *Studies relating to the pathogenesis of cholelithiasis and acute pancreatitis*. Ann. Surg., 112: 1006, 1940.
24. Blumenberg R. M. y Powers S. R. (h): *Acute biliary pancreatitis: an experimental reappraisal of factors governing biliary reflux into the pancreas*. Ann. Surg., 155: 1058, 1963.
25. Bockman D. E., Schiller W. R. y Anderson M. C.: *Route of retrograde flow in the exocrine pancreas during ductal hypertension*. Arch. Surg., 103: 321, 1971.
26. Bockman D. E., Schiller W. R., Suriyapa Ch., Mutchler J. H. y Anderson M. C.: *Fine structure of early experimental acute pancreatitis in dogs*. Lab. Invest., 28: 584, 1973.

27. Bottin J.: *La nécrose aiguë du pancreas. Étiologie et pathogénie*. Acta Gastroent. Belgica, 14: 811, 1951.
28. Brocq P. y Binet L.: *Pathologie de la pancréatite aiguë hémorragique*. Press. Méd., 31: 219, 1923.
29. Brocq P. y Varangot J.: *A propos de la pathogénie des lésions dîtes pancréatites hémorragiques ou nécroses aiguës du pancreas*. Mem. Acad. Chir., 63: 947, 1937.
30. Byrne J. J. y Joison J.: *Bacterial regurgitation in experimental pancreatitis*. Am. J. Surg., 107: 317, 1964.
31. Byrne J. J., Novogradec W., Wilde W. L. y Seifert D. E.: *The vascular factor in experimental hemorrhagic pancreatitis*. Exp. Med. Surg., 23: 332, 1965.
32. Camatte R., Gauthier A. P. y Sarles H.: *L'étiologie des pancréatites aiguës. A propos de 80 cas*. Arch. Mal. App. Dig., 53: 898, 1964.
33. Cameron J. L., Capuzzi D. M., Zuidema G. D. y Margolis S.: *Acute pancreatitis with hiperlipemia. Evidence for a persistent defect in lipid metabolism*. Am. J. Med., 50: 482, 1974.
34. Cameron H. y Noble J.: *Reflux of bile in the duct of Wirsung by an impacted biliary calculi*. J. A. M. A., 88: 1410, 1924.
35. Carey L. C. y Rodgers R. E.: *Pathophysiology: alterations in experimental pancreatitis*. Surgery, 60: 171, 1966.
36. Caroli J. y Nora J.: *L'hépatocolédoque dans les pancréatites*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 20: 1764, 1960.
37. Colp R. y Doublet H.: *The clinical significance of pancreatic reflux*. Ann. Surg., 108: 243, 1938.
38. Condon J. R., Knight M. y Day J. L.: *Glucagon therapy in acute pancreatitis*. Brit. J. Surg., 10: 509, 1973.
39. Cosco-Montalvo H. C.: *Pancréatitis aguda. Reflujo biliopancreático. Crítica a las teorías de su mecanismo*. Bol. Soc. Ciruj. Uruguay, 24: 221, 1953.
40. Cosco-Montalvo H. C.: *Pancréatitis aguda*. VI Cong. Uruguayo Ciruj., Montevideo, 1954.
41. Cotlar A. M., Hudson I. L., Kaplan M. H. y Cohn L.: *Experimental pancreatitis produced by staphylococcal toxin*. Surgery, 47: 587, 1960.
42. Couvelaire R. y Bagetross D.: *Quelques résultats expérimentaux sur la genèse du edema aigües et des hémorragies pancréatiques. Les pancréatites aiguës anaphylactiques*. Comp. Rend. Soc. de Biol., 113: 1435, 1933.
43. Debray C. y Leds J. C.: *Les anticorps antipancréas dans le sérum: leur intérêt dans les pancréatites*. Rev. Int. Hepatol., 13: 215, 1963.
44. Del Río J.: *Necrosis aguda del pancreas*. Ed. El Ateneo, Bs. As., 1939.
45. Del Valle D.: *Patología y cirugía del esfinter de Oddi*. Ed. El Ateneo, Bs. As., 1939.
46. Dimbleby M. E., Appert H. E., Howard J. M. y Pairem F. W.: *The relative tolerance of the dog to intravenous infusions of pancreatic juice*. Surgery, 64: 805, 1968.
47. Doerr W.: *Pathogenese der akuten und chronischen pankreatitis*. Verh. Dtsch. Ges. unimed., 70: 718, 1964.
48. Doerr W., Diezel P. B., Grozinger K. H., Lasch H. G., Nagel W., Wanke M. y Willig P.: *Pathogenese der experimentellen autodigestiven pankreatitis*. Klin. Wschr., 43: 125, 1965.
49. Das Reis L.: *Visceral lesions in acute pancreatitis. An experimental study*. Arch. Surg., 87: 604, 1963.
50. Doublet H.: *The physiological basis for the surgical management of acute and chronic pancreatitis*. Surg. Clin. N. A., 36: 505, 1958.
51. Dragsted L. H., Raymond H. E. y Ellis J. C.: *Pathogenesis of acute pancreatitis*. Arch. Surg., 28: 232, 1934.
52. Dreiling D. A., Janowitz H. D. y Perier C. V.: *Pancreatic inflammatory disease*. Ed. Harper y Row Nueva York, 1964.
53. Dreiling D. A., Kerschner P. A. y Nemser H.: *Chronic duodenal obstruction a mechanical vascular etiology of pancreatitis*. Am. J. Dig. Dis., 5: 991, 1960.
54. Dreiling D. A., Richman A. y Fradkin N. F.: *The role of alcohol in the etiology of pancreatitis*. Gastroenterology, 20: 636, 1952.
55. Duprez A. y Godart S.: *La voie de dérivation intestinale et lymphatique de la sécrétion exocrine du pancreas*. Congr. Intern. Chir., Roma 19: 91, 1963.
56. Elliot W., Williams R. D. y Zollinger R. M.: *Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of pancreatitis*. Ann. Surg., 146: 669, 1957.
57. Eichester F., Schenk W. C. y Schueller E. F.: *Histopathology of experimental pancreatitis in the dog*. Arch. Surg., 93: 606, 1966.
58. Faraj Coallí G., Linares C. y Morel C. J.: *Efectos de la anastomosis de la vesícula biliar con el conducto pancreático*. Rev. Argent. Ciruj., 9: 23, 1965.
59. Ferreyra J. A.: *Terapéutica antienzimática en las pancreatitis agudas*. Día Méd. Ed. Quir., 44: 16, 1973.
60. Ferreyra J., Vadra J. E.: *Alteraciones parenquimatosas en el "shock" quirúrgico clínico experimental*. Bol. y Trab. Soc. Ciruj. Bs. As., 48: 633, 1964.
61. Figueroa E. O., Sosa Gallardo C. A., Mesquera J. E. y Salazar J. R.: *La pancreatitis experimental y los inhibidores de enzimas*. Rev. Fac. Cienc. Méd. Córdoba, 22: 127, 1964.
62. Figueroa M. A., Barg S., Naveiro J. y Sánchez Zimny J.: *Pancréatitis aguda experimental y A.C.T.H.* Actas Asoc. Argent. Ciruj. (33 Cong. Argent. Ciruj.), 2: 727, 1962.
63. Figueroa M. A., Gandas M. y Mosso A.: *Pancréatitis aguda experimental. Estudio crono-histológico*. Prensa Med. Argent., 59: 501, 1972.
64. Flexner S.: *The constituent of the bile causing pancreatitis and the effects of colloids upon its action*. J. Exp. Med., 8: 167, 1903.
65. Folle J. A.: *Histopatología de las pancreatitis agudas experimentales*. 5º Congr. Uruguayo Ciruj., Montevideo, 2: 42, 1954.
66. Gerber P. V., Meyer W. H. y Farrell J. J.: *Experimental pancreatitis and fibrinolysin*. Am. Surg., 28: 445, 1932.
67. Gabryelewicz A. y Prokopowicz J.: *Heparine and protease inhibitors in the prevention to pancreatitis*. Digestion, 2: 7, 1969.
68. Geokas M. C., Murphy D. R. y Mc Kenna R. D.: *The role of elastase in acute pancreatitis*. Arch. Path., 86: 117, 1968.
69. Gilsdorf R. B., Long D. y Leonard A. S.: *Central nervous system. Influence on experimental pancreatitis*. J. A. M. A., 192: 394, 1965.
70. Giani C. A., Lacour Raduce J. C., Fontana J. J. y De Marcos S.: *Pancréatitis aguda experimental. Estudio de la acción de la anti-calceína-trisina*. Bol. y Trab. Soc. Ciruj. Bs. As., 48: 767, 1964.
71. Giani C. A., Perera F. N., Gallardo F., Kneier E. y Ferreyra J. A.: *Acción de la vasopresina como tratamiento de la pancreatitis aguda experimental*. Bol. y Trab. Soc. Argent. Cirujanos, 32: 79, 1971.
72. Giacobino J. P. y Simon G. T.: *Experimental glomerulonephritis induced by minimal doses of trypsin*. Arch. Path., 91: 193, 1971.
73. Gilortenau M. y Prodesco V.: *Treatment of pancreatitis by denervation of the reflexogenic pancreatic zone*. Internat. Surg., 45: 367, 1966 y Chirurgia, 21: 1001, 1972.

74. Giuliano A.: *Clinica y terapéutica quirúrgica y urgente en cirugía*. Ed. El Ateneo, Bs. As., 1971.
75. Goinard P. y Felissier G.: *Les microfilias biliaires*. Presse Med., 78: 280, 1 1962.
76. Goodhead B. y Wright P. W.: *The effect of postganglionic sympathectomy on the development of hemorrhagic pancreatitis in the dog*. Ann. Surg., 170: 951, 1969.
77. Gramatica L., Teyssedou C. y Ceballos A. G.: *Papel de la obstrucción linfática en la progresión de los cambios inflamatorios agudos pancreáticos*. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 43: 129, 1974.
78. Gregoire R. y Cravelaire R.: *Les infarctus viscéraux expérimentaux*. Mem. Acad. Chir., 61: 1174, 1935.
79. Grozinger K. H.: *Versuchsgegebnisse mit dem Enzymhämorrhagieversuch bei akuter pankreatitis*. Fortsch. Med., 86: 281, 1968.
80. Gurruchaga J. V.: *Pancreatitis aguda. Consideraciones sobre etiopatogenia y tratamiento*. Prensa Med. Argent., 61: 615, 1974.
81. Halsted W. S.: *Retrospection of bile into the pancreas, a cause of acute hemorrhagic pancreatitis*. Bull. J. Hopkins Hosp., 12: 179, 1901.
82. Hallberg D. y Thève N. O.: *Studies in fat necrosis. On the etiology of fat necrosis in induced pancreatitis in rats*. Acta Chir. Scand., 139: 352, 1973.
83. Hansen K., Lundh G., Stenram V. y Wallerstrom A.: *Pancreatitis and freebile acid*. Acta Chir. Scand., 128: 338, 1963.
84. Hansson K.: *Etiology role of bile reflux in acute pancreatitis*. Acta Chir. Scand. Suppl., 375, 1967.
85. Hahms C. H., Copeland C. B., Duncan C. R., Meredith J. H.: *Pancreatic tissue pH response to interstitial bile*. Ann. Surg., 154: 993, 1961.
86. Hermann R. E. y Knowler R. C.: *The production of experimental bile-reflux pancreatitis in a pathophysiological system*. Surg., Gyn. & Obst., 116: 442, 1963.
87. Hiebel G., Oberling F., Babin G., Perezday A. y Fontaine R.: *La pancreatite aigue experimentale et son evolution histopathologique dans le temps provoquée par un trait pancreatique et par le serum physiologique*. Arch. Fr. Mal. App. Dig., 57: 163, 1968.
88. Hollemberg M., Kobold E., Pluett R. y Thal A. P.: *Occurrence of circulating coagulable substance in human and experimental pancreatitis*. Surg. Forum, 13: 302, 1962.
89. Howes E. L., Bergendahl G. T. y Ergin M. T.: *Experimental production of hemorrhagic pancreatitis with instilled elastase*. C. R. XXI Congr. Soc. Intern. Chir., Filadelfia, 1965 pag. 315.
90. Hureau J., Vairel E., Baby C. y Furlot I.: *Les enzymes proteolytiques dans les pancreatites: presence et consequences*. Acta Gastroent. Belg., 34: 86, 1971.
91. Jeyouse R., Hallenbeck C. A. y McCaughey W. T.: *Experimental pancreatitis by infusion of mixtures of bile and pancreatic juice into the pancreatic duct*. Ann. Surg., 156: 74, 1962.
92. Kelly T. R.: *Experimental pancreatitis: neurovascular etiology*. Surg. Forum, 16: 375, 1965.
93. Kiernan J. A.: *The involvement of mast cell's in vasodilatation due to axon reflexes in injured skin*. Quat. J. of Exp. Phys., 57: 311, 1972.
94. Kenok G. y Thompson A. G.: *Pancreatic duct mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis*. Am. J. Surg., 117: 18, 1969.
95. Kryn K. H.: *Hamorrhagisch nekrotischer in dem durch lokales Schwarzmann Phänomen*. Frankfurter. Zachr. Path., 73: 203, 1963.
96. Kunitz M. y Northrol J. H.: *Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen trypsin inhibitor and an inhibitor-trypsin compound*. A. Gen. Physiol., 19: 901, 1936.
97. Kwaan H. C., Anderson M. C. y Gramatica L.: *A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis*. Surgery, 69: 663, 1971.
98. Lange F.: *Studies on the blood vessels in the membranes of chicken embryos*. J. Exp. Med., 52: 73, 1930.
99. Leger L. y Guyot P.: *Physiopathologie et etude experimentale des pancreatites*. en "Les Pancreatites", Ed. Masson et Cie., Paris, 1961.
100. Lennings R.: *The autonomic innervation of the exocrine pancreas*. Med. Clin., N. A., 58: 1311, 1974.
101. Lewis T.: *The blood vessels of the human skin and their responses*. Edit. Shaw & Sons, Londres, 1927.
102. Llores C. A., Faraj Caalli G. y Morel C.: *Producción de pancreatitis aguda en el perro por comunicación del colédoco con el conducto pancreático principal*. Rev. Argent. Ciruj., 9: 16, 1965.
103. Linder F. y Grozinger K. H.: *Problemes enzymetique, biologiques et experimentaux dans la pancreatite aigue*. Montp. Chir., 12: 147, 1966.
104. Linn R. y Maddock S.: *Etiology of acute pancreatitis*. Surg., 24: 593, 1948.
105. Longo O. F., Sosa Gallardo C., Ferraris A.: *Contribución a la fisiopatogenia de las pancreatites aigue*. Arch. Mal. App. Dig., 40: 1302, 1951.
106. Longo O. F., Sosa Gallardo C. A. y Ferraris A.: *Pancreatitis aguda. Estudio patogenico y terapeutico*. Ed. Univ. Córdoba (R. A.), 1951.
107. Longo O. F., Sosa Gallardo C. A. y Ferraris A.: *Las alteraciones vascular necrosis en la patogenia de las pancreatites agudas*. Bol. y Trab. Soc. Argent. Cirujanos, 12: 780, 1951.
108. Longo O. F., Sosa Gallardo C. A. y Soria F.: *Sequelles hepatiques des pancreatites aiguës*. Lyon Chir., 47: 681, 1952.
109. Longo O. F., Sosa Gallardo C. A. y Ferraris A.: *Les pancreatites allergiques ou anaphylactiques et son mecanisme physiopathologique. Etude experimental*. Acta Gastroent. Belgica, 15: 675, 1952.
110. Longo O. F., Sosa Gallardo C. A. y Pessat O.: *Pancreatitis o pancreositis*. Bol. y Trab. Acad. Argent. Ciruj., 36: 401, 1952.
111. Longo O. F., Sosa Gallardo C. A. y Pessat O.: *Pathogenesis of pancreatitis. Experimental and cytochemical studies*. Am. J. Dig. Dis., 21: 100, 1954.
112. McCutcheon A. D.: *Reflux of duodenal contents in the pathogenesis acute pancreatitis*. Gut., 5: 260, 1964.
113. Mallet-Guy P., Feroldi J. y Rebaud E.: *Recherches experimentales sur la pathogenie de pancreatites aiguës: Leur provocation par l'excitation du nerf splanchnique gauche*. Lyon Chir., 44: 281, 1949.
114. Mallet-Guy P. y Guirix F.: *Reflux versungien et pancreatites: analyse d'une decienne serie de 400 cas de reflux cholangiographique dans le canal de Wirsung*. Lyon Chir., 53: 481, 1957.
115. Mann F. C. y Giordano A. S.: *The bile factor in pancreatitis*. Arch. Surg., 6: 1, 1923.
116. Marceac L., Ferroni A., Guyot P. y Leger L.: *Le role de la hypertension intraductal dans les pancreatites aiguës*. J. Chir., 44: 324, 1957.
117. Menguy R. B., Hallenbeck G. A., Bollman J. y Grindley J. H.: *Intraductal pressures and splanchnic resistance in canine pancreatic and biliary duct after various stimuli*. Surg., Gyn. & Obst., 106: 306, 1958.
118. Morel C.: *Pancreatitis crónicas*. Ed. López, Bs. As., 1963.
119. Morel C.: *Pancreopatiar agudas. Fisiopatología*. Boletín 24 Jurn. Quirug. Soc. Argent. Cirujanos, 1: 19, 1966.
120. Moritz A. P., Jenny M. E. y Haassler H.: *Phenololipids, acute pancreatitis and the lungs*. Am. Surg., 167: 329, 1968.

121. Moroni J., Schijvarger R. y Jodihak L.: *Operación precoz en pancreatitis aguda*. Rev. Argent. Ciruj., 24: 124, 1973.
122. Mullin G. T. y Caperton E. M.: *Arthritis and skin disease*. Ann. Int. Med., 68: 75, 1968.
123. Mirizzi P. L.: *3º Curso de Cirugía de la litiasis biliar*. Ed. I. Universidad Córdoba (R.A.) 1945.
124. Naveiro J. J., Gutiérrez L. V., Barg S. y Sánchez Zinny J.: *Pancreatitis aguda experimental. Inducción por procedimiento "medido" aplicable al estudio del tratamiento*. Rev. Argent. Ciruj., 15: 172, 1963.
125. Nemir P. (h), Ahmadi A. y Drabkin D. L.: *Tolerance to denatured globin hemochromogen. An experimental study*. Ann. Surg., 166: 919, 1967.
126. Nudelma H. L., Murgar B. L. y Bernard H. R.: *The early pathological anatomy of acute pancreatitis*. J.A.M.A., 192: 387, 1965.
127. Opie E. L.: *The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and fat necrosis*. Bull. J. Hopkins Hosp., 12: 26, 1901.
128. Opie E. L.: *The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis*. Bull. J. Hopkins Hosp., 12: 182, 1901.
129. Opie E. L.: *The theory of retrojection of bile into the pancreas*. J. Surg., 27: 1, 1970.
130. Oschner A.: *Acute pancreatitis. Role of casein in its production and treatment by splachic block*. XXI Cong. Soc. Intern. Chir., 398, 1965.
131. Parry E. W., Hallenbeck G. A. y Grindlay J. H.: *Pressures in the pancreatic and common ducts. An experimental study*. Arch. Surg., 70: 757, 1935.
132. Pavlovsky A. J.: *Pancreatitis aguda. Diagnostico y tratamiento*. Actas Asoc. Argent. Ciruj., XIV Cong. Argent. Ciruj., 1942, pag. 473.
133. Paulino-Netto A. y Dreiling D. A.: *Chronic duodenal obstruction: a mechano vascular etiology of pancreatitis*. Am. J. Dig. Dis., 5: 1008, 1960.
134. Pérez Rouza N. E., Sosa Gallardo C. A. y Vullo A.: *Acción de la bilis sobre la tripsina*. Rev. F. C. Méd. Córdoba, 31: 161, 1973.
135. Pfeffer R. B., Stasior O. y Hintow J. W.: *Clinical picture of senescent development of acute pancreatitis in dog*. Surg. Forum, 8: 248, 1957.
136. Platteborse E. y Duprez A.: *Les lésions les plus précoces de la pancréatite expérimentale à la pancréase. Etude microscopique in vivo*. Acta Chir. Belg., 65: 226, 1966.
137. Pancellet P. y Thompson A. G.: *Action of bile phospholipids on the pancreas*. Am. J. Surg., 123: 196, 1972.
138. Popper H. L., Necheles H. y Russell K. S.: *Transition of pancreatic edema into pancreatic necrosis*. Surg., Gyn. & Obst., 87: 79, 1948.
139. Powers S. R., Brown H. H. y Stein A.: *Pathogenesis of acute pancreatitis*. Ann. Surg., 142: 690, 1955.
140. Ratnapal M., Legré M., Chambian A. y Parilal P. H.: *Pancreatitis satellites de micro litiasis vesicular*. Arch. Mal. App. Dig., 55: 940, 1966.
141. Rettori R. y Grenier J.: *Traitement chirurgical et évolution précoce des pancréatites aiguës*. 72 Congr. Français Chir., Paris, 1970.
142. Rich A. R. y Duff G. L.: *Experimental and pathological studies on pathogenesis of acute pancreatitis*. Bull. J. Hopkins Hosp., 58: 212, 1936.
143. Robison T. M. y Murphy J. E.: *Continuous perfusion of bile protease activation through the pancreas*. J.A. M.A., 183: 530, 1963.
144. Royer M. y Solari V.: *El coledoco terminal y el canal de Wirsung*. Arch. Arg. Enf. App. Dig., 20: 300, 1945.
145. Salazar J. R.: *Algunas consideraciones fisiopatológicas en la pancreatitis aguda por reflujo duodenal*. Tesis Doctorado Univ. Córdoba, 1966.
146. Salazar J. R., de la Sota R., Pérez Rouza N., Ferraris H. y Sosa Gallardo C. A.: *Pancreatitis aguda y corticoides. Estudio experimental*, 10º Congr. Argent. de Gastroenterol., Mar del Plata, 1969.
147. Salazar J. R., Villalba C. B., Fatibala R. N., Lamas H., Ferraris H. y Sosa Gallardo C. A.: *Pancreatitis hemorrágica. Resultados mediante la administración de heparina*. XXX Jorn. Quirúrg. Soc. Argent. Cirujanos, Salta 1972.
148. Salazar J. R., de la Sota R., Ferraris H., Vullo C. R. y Sosa Gallardo C. A.: *El efecto de los diferentes bloques anestésicos sobre la evaluación histopatológica de la pancreatitis aguda*. 23º Congr. Soc. Internac. Ciruj., Bs. As., 1969 y Prensa Med. Argent., 56: 998, 1969.
149. Sanchez Zinny J.: *Pancreatitis aguda. Valor preventivo y terapéutico del inactivador enzimático*. Rev. Argent. Ciruj., 16: 290, 1969.
150. Sarges H., Sarges J. C., Camatte R., Muratore R., Pastor J. y Leroy F.: *Observations in 205 confirmed cases of acute chronic pancreatitis*. Gut 6: 545, 1965.
151. Satake K., Reichman J. y Carlsbo J.: *Plasma levels of elastase, trypsin and their inhibitors in bile induced pancreatitis*. Ann. Surg., 179: 58, 1974.
152. Schiller W. R., Suriyapa C., Mutchler S., Chen S. y Anderson M. C.: *Controlled ductal infusion and absorption from the interstitium of canine pancreas*. Arch. Surg., 105: 356, 1972.
153. Schmidt H. y Creutzfeldt W.: *The possible role of phospholipase H in the pathogenesis of acute pancreatitis*. Scand. J. Gastroent., 4: 39, 1969.
154. Schneider T. J., Timel S., Molnar J. y State D.: *Elastase-induced hemorrhagic pancreatitis*. Gastroenterol., 42: 779, 1962.
155. Schonbach G. y Sailer F., Moller H. D. y Amman K.: *Capillar mikroskopische beibach tungen am normalem und krankhaft verander ten Pankeas*. Langenberks Arch. Klin. Chir., 313: 242, 1965.
156. Schoning P., Anderson N. V. y Wetsfall J. A.: *Effect of staphylococcal alpha toxin on the fine structure of pancreatic acinar cells of the dog*. Am. J. Pathol., 66: 497, 1972.
157. Schrogie J. J., Holt P. y Hartley R. C. y Bartholomew L.: *Histamine induced pancreatitis*. Gastroenterology, 49: 672, 1965.
158. Shapiro H. A., Wruhle L. D. y Britt L. G.: *The possible mechanism of alcohol in the production of acute pancreatitis*. Surgery, 60: 1108, 1966.
159. Schinowara G., Stutman K. J., Walters M. y Walker E.: *Hypercoagulability in acute pancreatitis*. Am. J. Surg., 105: 714, 1963.
160. Sosa Gallardo C. A., Ferraris A., Duran M. y Smith H.: *El fugo pancreático en la patogenia de ciertas ictericias*. Sem. Med., 132: 776, 1968.
161. Sosa Gallardo C. A.: *Participación del sistema nervioso en el infarto intestinal experimental*. Rev. Fac. Cienc. Méd. Córdoba, 6: 685, 1943.
162. Sosa Gallardo C. A.: *Inmunología del aparato digestivo. Aspectos quirúrgicos*. Prensa Med. Argent., 51: 542, 1964.
163. Sosa Gallardo C. A.: *Inyección endovenosa de Novocaina. Estudio clínico-experimental*. Prensa Med. Argent., 36: 2643, 1949.
164. Stajano C.: *La flujación intersticial refleja en patología general; la reacción neuromuscular-conjuntiva*. Ed. Ciencias, Montevideo 1958.
165. Streichenberger B. y Pelissier G.: *Chirurgie d'urgence au cours de pancréatites associées a une microdilatase biliaire*. J. Chir., 97: 555, 1969.
166. Smyth C. J.: *Etiology of acute pancreatitis with special reference to vascular factors*. Arch. Path., 30: 651, 1940.

167. Sugasti J. A.: *Pancreatitis aguda*. en Michans J. R. "Patología Quirúrgica, Ed. El Ateneo Bs. As., 3: 723, 1972.
168. Suli M.: *Mediadores químicos de las reacciones alérgicas*. Prensa Univer. 125: 1931, 1965.
169. Sussman H., Reyes E. y Finkelstein W.: *Renal and hepatic pathology in hemorrhagic pancreatitis*. Am. J. Gastroent., 50: 315, 1968.
170. Tejerina Fotheringham W.: *Pancreatitis aguda. Etiología-Patogenia*. Actas Asoc. Argent. Cirug. (XIV Cong. Argent. Cirug.) 1942, pág. 339.
171. Tejerina Fotheringham W. y Moroni J. M.: *Pancreatitis aguda y crónica*. Ed. Omega Bs. As., 1962.
172. Thal A. P.: *Studies on pancreatitis: acute necrosis produced experimentally by the Arthus sensitization reaction*. Surgery, 37: 911, 1955.
173. Thal A. P.: *The pathogenesis of bile pancreatitis*. Surg. Forum, 5: 708, 1954.
174. Thal A. P., Kobold E. y Hollenburg M. J.: *Release of vasoactive substances in acute pancreatitis*. Amer. J. Surg., 105: 708, 1963.
175. Tiscornia O. M.: *Pancreatitis aguda: evolución alejada*. X Congr. Argent. Gastroenterol., Mar del Plata, 391, 1969.
176. Tiscornia O. M.: *Fisiopatogenia de la inflamación pancreática* en Perez V. "Gastroenterología", Ed. El Ateneo, Bs. As., 1971 pág. 501.
177. Turner M. D., Correll W. W., Fains W. R., Comm J. H. y Cockrell J. V.: *Enzymes levels in pancreatic tissues and body fluids during experimental pancreatitis*. J. Surg. Res., 3: 485, 1964.
178. Vadra J. E.: *Pancreatitis o pancreosis*. Aporte experimental. Actas Asoc. Argent. Cirug., XXXIV Congr. Argent. Cirug., 2: 619, 1963.
179. Vadra J. E.: *Etapas histopatológicas en la pancreatitis aguda experimental*. Bol. y Trab. Soc. Argent. Cirug., 25: 438, 1964.
180. Vadra J. E.: *Pancreatitis alérgica experimental*. Bol. y Trab. Soc. Cirug. Bs. As., 47: 776, 1963.
181. Vayre P., Chatelin C. y Roux M.: *Les pancreatites aiguës au cours des migrations lithiasiques a travers la coile biliaire, principale*. J. Chir., 87: 141, 1964.
182. Velazco Suarez C.: *Seenta años de cirugía hepatobiliar* (última parte) Bol. y Trab. Acad. Argent. Cirug., 58: 421, 1974.
183. Wagensteen O. H., Leven N. L. y Manson H.: *Acute pancreatitis an experimental and clinical study*. Arch. Surg., 23: 47, 1931.
184. Werner M. H., Hayes D. F., Lucas C. E., Rosenberg I. K.: *Renal vasoconstriction in association with acute pancreatitis*. Am. J. Surg., 127: 185, 1974.
185. White T. T. y Magee D. F.: *Perfusion of the dog pancreas with bile without production of pancreatitis*. Ann. Surg., 151: 245, 1960.
186. White T. T. y Murat J. E.: *Les pancreatites. Etude clinique expérimentale et thérapeutique*. Ed. L'Expansion. Paris, 1967.
187. Whitrock R. M., Hine D. E. y Mc. Corkle H. J.: *The effect of bile flow through the pancreas an experimental method*. Surgery, 58: 122, 1955.
188. Williams L. F., Ashworth C. J., Healey E. H. y Byrne J. J.: *Effect of sympathectomy on hemorrhagic pancreatitis and its hemodynamic changes*. Surg. Forum, 19: 366, 1968.
189. Williams L. F. and Byrne J. J.: *Natural variation in experimental hemorrhagic pancreatitis*. Surg., Gyn. & Obst., 124: 531, 1967.
190. Williamson J. R. y Grisham J. W.: *Etude au microscope electronique de l'encerclement et de la migration des leucocytes dans l'inflammation aigue du pancreas du chien*. Am. J. Path., 39: 239, 1961.
191. Wright P. W. y Goodhead B.: *Prevention of hemorrhagic pancreatitis with fibrinolysin or heparin*. Arch. Surg., 100: 42, 1970.
192. Yamaguchi Y., Masaharu T., Shiraiishi K. y Nozaki H.: *Experimental studies on the pathological changes in the several organs due to irritation of the autonomic nervous system*. Keio J. Med., 9: 91, 1960.