

muy intensa, sin explicación aparente, y la existencia de numerosas células cebadas en la zona adventicial de los vasos pulmonares afectos por la esclerosis. Este dato anatomopatológico no creemos que haya sido descrito anteriormente en la hipertensión pulmonar primaria, y ha sido descrito por JIMÉNEZ DÍAZ, RAMÍREZ GUEDES y MORALES PLEGUEZUELO en el riñón de casos de hipertensión nefrótica.

Agradecemos la colaboración del doctor SOKOLOWSKI, del resto del equipo de cateterismo cardíaco y de los departamentos anatomopatológico y fotográfico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ARMSTRONG, T. G.—Brit. Heart J., 2, 3, 1940.
2. BARRETT, A. M. y COLE, L.—Brit. Heart J., 8, 2, 1946.
3. BRENNER, O.—Arch. Int. Med., 56, 5, 1935.
4. CHAPMAN, D. W., ABBOTT, J. P. y LATSON, J.—Circulation, 15, 1, 1957.
5. CUTLER, J. G., NADAS, A. S., GOODALE, W. T., HICKLER, R. B. y RUDOLPH, A. M.—Amer. Jour. Med., 17, 4, 1954.
6. DRESSLER, W.—Am. Jour. Med. Sci., 223, 2, 1952.
7. EAST, T.—Brit. Heart J., 2, 3, 1940.
8. EDITORIAL.—Primary Pulmonary Hypertension. Lancet, 262, 6708, 1952.
9. EVANS, W., SHORT, D. S. y BEDFORD, D. E.—Brit. Heart J., 19, 1, 1957.
10. HEATH, D., WHITAKER, W. y BROWN, J. W.—Brit. Heart J., 19, 1, 1957.
11. JIMÉNEZ DÍAZ, C., RAMÍREZ GUEDES, J. y MORALES PLEGUEZUELO, M.—Rev. Clin. Esp., 68, 1958.
12. KUIDA, H., DAMMIN, G. J., HAYNES, F. W., RAPAPORT, E. y DEXTER, L.—Am. Jour. Med., 23, 2, 1957.
13. MACKINNON, J., WADE, E. G. y VICKERS, C. F. H.—Brit. Heart J., 18, 4, 1956.
14. MOTTLEY, H. L., COURNAND, A., WERKO, L., HIMMELSTEIN, A. y DRESDALE, D.—Am. Jour. Physiol., 150, 315, 1947.
15. NAVASQUEZ, S. DE, FORBES, J. R. y HOLLING, H. E.—Brit. Heart J., 2, 3, 1940.
16. O'NEAL, R. M. y THOMAS, W. A.—Circulation, 12, 3, 1955.
17. ROSENBAUM, F. F.—Ann. Int. Med., 26, 1, 1947.
18. SANCETTA, S. M.—Am. Heart J., 49, 4, 1955.
19. SCHAFER, H., BLAIN, J. M., CEBALLOS, R. y BING, R. J.—Ann. Int. Med., 44, 3, 1956.
20. SHEPHERD, J. T., EDWARDS, J. E., BURCHELL, H. B., SWAN, H. J. C. y WOOD, E. H.—Brit. Heart J., 19, 1, 1957.
21. WOOD, P.—Brit. Med. Bull., 9, 4, 1952.

#### SUMMARY

A case of primary pulmonary hypertension diagnosed during life is reported together with haemodynamic and pathologic studies.

This was an extremely characteristic case whose main peculiarities were remarkable facial hypertrichosis without an apparent reason and the presence of numerous mast cells in the adventitial zone of the lung vessels involved in sclerosis. This pathologic finding has not, to the writers' knowledge, been previously described in primary pulmonary hypertension. It was described by Jiménez Díaz, Ramírez Guedes and Morales Pleguezuelo in the kidney in cases of renal hypertension.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Fall von Lungenhypertension angeführt mit hämodynamischen und pathologisch-anatomischen Studien, welcher noch bei Lebzeiten des Patienten diagnostiziert wurde.

Es handelt sich um einen sehr typischen Fall, dessen Eigentümlichkeit in einer heftigen, anscheinend nicht erklärbaren Gesichtshypertri-

chose und Vorkommen von zahlreichen Mastzellen in der Gegend der Adventitia der von der Sklerose befallenden Lungengefäße bestand. Unserem Wissen nach existiert keine frühere Beschreibung dieser pathologisch-anatomischen Befunde; sie sind von Jiménez Díaz, Ramírez Guedes und Morales Pleguezuelo in der Niere von an nephrogener Hypertension leidenden Fällen beschrieben worden.

#### RÉSUMÉ

On présente un cas d'hypertension pulmonaire primaire, diagnostiquée en vie, par étude hémodynamique et anatomopathologique.

Il s'agit d'un cas très typique qui montre comme particularités une hypertrichose faciale très intense sans apparente explication, et l'existence de nombreuses cellules engraissées dans la zone adventice des vaisseaux pulmonaires par la sclérose.

Nous ne croyons pas que ce fait anatomopathologique ait été décrit antérieurement dans l'hypertension pulmonaire primaire; il l'a été par Jiménez Díaz, Ramírez Guedes y Morales Pleguezuelo dans le rein des cas d'hypertension néphrogène.

#### IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DEL PODER DE ACTIVACION LIPASICA DE LA BILIS COLECISTICA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS COLECISTOPATIAS CRONICAS ALITIASICAS Y LITIASICAS

G. LABÓ, J. BUENO G., E. LENZI y G. TUCCI.

Instituto de Clínica Médica General y Terapéutica Médica de la Universidad de Bolonia.  
Director: Profesor G. SOTGIU.

La práctica clínica demuestra cada día cuán grandes son las dificultades que se encuentran en el diagnóstico de las afecciones de las vías biliares. Ardua es la tarea del médico cuando debe decidir acerca de la naturaleza biliar de disturbios dispépticos presentados por pacientes en los cuales el ritmo, la irradiación del dolor y su relación con particulares alimentos atraerían la atención sobre el colecisto, mientras la semiótica médica y radiológica no proporcionan elementos para convalidar la sospecha diagnóstica.

Es el caso, por ejemplo, de la compleja y multiforme sintomatología dispéptica, que a menudo se refiere a una pequeña insuficiencia hepática a pesar de no encontrarse elementos seguros de hallazgo objetivo.

Muy probablemente entra también en este campo gran parte de esa patología digestiva

gástrica y duodenal, con base preferentemente funcional, que frecuentemente obliga a diagnósticos acomodaticios ante la imposibilidad de seguros elementos interpretativos.

Es difícil, en particular, individuar una afección funcional de la vesícula con el auxilio de las métodos de investigación hoy al alcance del médico.

Si bien es verdad que, en el curso de la litiasis colecística y de vesículas excluidas radiológicamente, la semiología médica y radiológica ofrecen aún elementos suficientes para el diagnóstico, también es verdad que la mayoría de los trastornos digestivos referibles a insuficiencia biliar están faltos casi siempre de aspectos anatómicos y semiológicos que puedan ser valorados en la práctica clínica. Queremos referirnos, entre otras, a la colecistitis crónica alitiásica, cuya valoración aparece todavía hoy tan dudosa e incierta que a menudo la orientación diagnóstica está confiada, más que a elementos objetivos, a los criterios personales de los distintos autores. Así, mientras unos, de frente a una colecistopatía crónica sin cálculos, admiten casi siempre la existencia de un proceso inflamatorio de la vesícula, otros, en cambio, se inclinan por trastornos sobre base exclusivamente distónica y discinética de las vías biliares en general o del colecisto en particular.

Esto se deduce también de la extrema variabilidad de las estadísticas sobre la frecuencia de la colecistitis crónica alitiásica, como han hecho notar recientemente G. SOTGIU y G. LABÓ<sup>8</sup>.

A decir verdad, en estos últimos tiempos se han descubierto algunos métodos de investigación que, uniendo la precisión y extrema sensibilidad a la posibilidad de aplicación clínica corriente, han hecho dar un notable paso adelante en el campo de la semiología laboratorística de las vías biliares. Tales son la colecistocolangiografía con bloqueo farmacológico de la papila, así como la obtenida con bloqueo de la papila mediante globo introducido en duodeno, y el sondaje colecistográfico-iodométrico, según SOTGIU y LABÓ, y el estudio electroforético de la bilis.

Es cierto que con la aplicación sistemática de estos nuevos medios, junto a las técnicas clásicas, aumenta cada vez más el número de casos en los que se llega a un diagnóstico preciso; hay que admitir, sin embargo, que todavía existen pacientes que escapan a una documentación exacta de la causa de sus molestias.

En el intento de enriquecer con una nueva metodología la semiología de las vías biliares, hemos pensado en obtener partido del estudio de la secreción de activador lipásico por parte de la vesícula biliar.

Se sabe que la vesícula posee una actividad secretoria con producción, por su epitelio, de una sustancia de acción hormonal-enzimática activa sobre la secreción gástrica y sobre la digestión de las grasas.

Las primeras noticias de la importancia del colecisto sobre la digestión y absorción de las grasas son debidas a PRIBRAM<sup>6</sup> y<sup>7</sup>. Este autor, habiendo notado que los sujetos operados de colecistectomía acusaban trastornos digestivos (dispepsia, hinchazón epigástrica, malestar postprandial, náuseas y cefalea), y sobre todo intolerancia para las grasas, supuso que fueran debidos a una absorción lipídica defectuosa relacionada en algún modo con la falta de la vesícula. El estudio del poder de activación de la lipasa pancreática por parte de la bilis hepática y colecística le permitió afirmar que esta última era mucho más activa, así como que tal era debido a la presencia en ella de una sustancia x y no a la mayor concentración en sales biliares. En una sucesiva serie de experiencias, PRIBRAM<sup>6</sup> preparó un extracto de pared colecística y demostró que dicho extracto tenía una capacidad de activación sobre la lipasa superior a la de la bilis obtenida precedentemente, mediante punción, de la misma vesícula. Pensó, pues, que debía existir en las paredes del colecisto una sustancia que pasa a la bilis vesicular y actúa como activador de la lipasa. Según el autor, este principio estaba representado por una sustancia dializable y termolábil inactiva sobre los demás fermentos pancreáticos (tripsina y amilasa), que posee una débil acción colerética y que es de naturaleza hormonal porque actúa también inyectada por vía parenteral; finalmente, el autor afirma que el activador es producido por las células de la mucosa colecística y vertido en la bilis vesicular, que lo transporta al duodeno, donde activa la lipasa.

Las investigaciones de PRIBRAM<sup>7</sup> han sido confirmadas largamente por numerosos autores, los cuales han contribuido también a mejor definir la naturaleza y las propiedades de la sustancia en cuestión<sup>1, 2, 3, 4, 5 y 6</sup>.

Particularmente MARCHETTI<sup>5</sup>, estudiando "in vitro" el poder activante de diversas fracciones obtenidas de la pared de la vesícula mediante sucesivas extracciones con éter y acetona, ha establecido que la más activa es el polvo de colecisto restante, que representa la que él define "fracción 4 hidrosoluble". Operando, después, con sulfato de amonio sobre esta última fracción, ha demostrado que el principio activo tiene los caracteres de una sustancia proteica y que actúa sobre la lipasa pancreática tanto por vía oral cuanto por vía parenteral.

BUTTURINI<sup>1</sup>, por otra parte, ha llevado a cabo con extractos de mucosa colecística una amplia serie de investigaciones clínicas y experimentales "in vitro" en el animal y en el hombre. Según el autor, estos extractos demuestran "in vivo" una acción colerética y favorecen la absorción de las grasas, particularmente en los hepatocolecistopáticos. Además tienen capacidad de disminuir valores colesterolémicos elevados y de modificar la curva glucémica por sobrecarga oral de azúcar tanto en el diabético



como en el enfermo hepato- o colecistopático. La administración de extractos de epitelio colecístico tiene, según BUTTURINI, también una indudable eficacia sobre la dispepsia y los síntomas referibles a insuficiencia hepática.

Esta última acción había ya sido puesta en evidencia también por otros autores<sup>3</sup> y<sup>4</sup>, los cuales habían notado que, tanto en los colecistectomizados como en los colecistopáticos en general, la administración de extractos de epitelio colecístico determinaba la desaparición de la náusea, de la cefalea, de la sensación de plenitud epigástrica, del malestar postprandial y en particular de la intolerancia hacia algunos alimentos, sobre todo hacia las grasas. En muchos de estos enfermos se obtuvieron también buenos resultados con respecto al dolor, lo que ha hecho pensar que el extracto vesicular tuviese una acción sobre la motilidad de las vías biliares<sup>3</sup> y<sup>7</sup>.

Aparece, pues, clara, de las pocas noticias que hemos expuesto, la existencia—concordemente admitida—de una actividad secretoria de carácter endocrino por parte del epitelio de la mucosa colecística. Por otra parte, las investigaciones de los diversos autores son concordes al atribuir a la carencia de la sustancia producida por la vesícula una importancia notable en la génesis de los disturbios dispépticos de los colecistectomizados y de los colecistopáticos en general.

Tomando como base estas premisas, nos ha parecido lógico que se pudiera llegar a una valoración del grado de enfermedad de la vesícula mediante una metódica que permitiese establecer la entidad de la insuficiencia endocrina del epitelio vesicular.

Puesto que el activador lipolítico producido por el colecisto, a pesar de ser una sustancia de naturaleza hormonal (y, por tanto, activa también por vía parenteral), es transportado al duodeno por la bilis—según la mayoría de los autores—, hemos creído posible valorar, a través de la medida del poder de activación ejercitado por la bilis colecística sobre la lipasa pancreática, el grado de eficiencia funcional y, por ello, la entidad del daño anatómico del epitelio vesicular.

Sin embargo, antes de proceder a la determinación del poder activante de la bilis colecística, nos ha parecido útil ver si efectivamente extractos obtenidos de vesículas normales y diversamente alteradas tenían una diversa capacidad de activación de la lipasa. Era éste, según nosotros, un estudio preliminar indispensable para poder sostener el origen colecístico de eventuales variaciones de la activación lipásica encontradas en la bilis.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

Hemos procedido en un primer tiempo al estudio del poder activante sobre la lipasa pancreática por parte de extractos de *colecistos* normales, de *colecistos* con cálcu-

los y de *colecistos* con flogosis crónica alitiásica. Nuestro material de estudio está representado por:

1. Tres vesículas normales, obtenidas mediante autopsia de sujetos jóvenes no afectados de enfermedades a cargo de las vías biliares o del tubo digestivo.

2. Siete vesículas con cálculos, extirpados quirúrgicamente; de éstas, tres presentaban sólo modestas alteraciones de la mucosa, mientras las otras cuatro sufrían graves alteraciones (atrofia de la mucosa, en muchos puntos ulcerada; desaparición de las glándulas y esclerosis parietal).

3. Ocho *colecistos* con notas de inflamación crónica alitiásica, extraídas también quirúrgicamente. Las alteraciones de la pared eran de diverso grado; hagamos notar que en tres de ellos había una atrofia segmentaria de la mucosa prevalente en la zona del cístico, mientras en otros cuatro la esclerosis fibrosa de la pared se acompañaba de desaparición glandular y atrofia casi completa de la mucosa.

En lo que respecta a la *bilis*, hemos efectuado nuestras investigaciones sobre un grupo de 25 pacientes con afecciones de las vías biliares y sobre ocho individuos de control. Estos últimos estaban representados por sujetos jóvenes de ambos sexos no afectados de enfermedades dismetabólicas o de trastornos digestivos en los cuales la integridad anatómica y funcional de las vías biliares y del aparato digestivo había sido comprobada por un examen radiológico del tubo digestivo, una colangiocolicografía, un sondaje duodenal fraccionado y por el examen de la digestión en las heces. Los 25 pacientes afectados de disturbios referibles a enfermedades de las vías biliares han sido divididos en tres grupos:

1) En el primero, hemos comprendido tres discinesias puras de las vías biliares.

2) En el segundo, hemos reunido 10 casos de colecistitis crónica litiásica.

3) En el tercero, en cambio, consideramos 12 casos de colecistitis crónica alitiásica.

En todos estos enfermos el diagnóstico de afección biliar se hizo con el auxilio del sondaje duodenal fraccionado, de la colecisto-colangiografía, del sondaje colecistográfico-iodométrico, del estudio de los sedimentos biliares, del examen de la digestión en las heces y del examen radiológico del tubo digestivo.

La medida del poder activante sobre la lipasa pancreática ha sido efectuada siguiendo la técnica de Wills-tatter y Mammuch, para la cual remitimos al libro de OPPENHEIMER, vol. III, pág. 201.

Según esta técnica, a partir del porcentaje de la escisión de las grasas determinada por una enzima sobre una cantidad standard de aceite de oliva, se pueden obtener las unidades lipásicas contenidas en el mismo fermento. Operando sobre dos sistemas que contienen cantidades fijas de pancreatina y de aceite de oliva, a uno de los cuales se añade una determinada cantidad de activador lipásico, se puede, por la diferente escisión de grasa obtenida, deducir el aumento de la actividad lipolítica que, bajo la acción del activador, ha sufrido el mismo fermento.

Por lo que respecta a la vesícula biliar, la preparación del extracto vesicular ha sido adoptando la técnica propuesta por E. MARCHETTI<sup>5</sup>; nos hemos, sin embargo, limitado al aislamiento del polvo vesicular que contiene la fracción hidrosoluble, la cual, como resulta de las investigaciones del mismo MARCHETTI, resulta ser la más activa en el sentido de potenciar la lipasa pancreática. La vesícula, apenas extraída, era vaciada de su contenido, lavada cuidadosamente en agua corriente para arrastrar cualquier residuo de bilis y después cortada en pequeños trozos e introducida en 10 volúmenes (P/V) de acetona. Esta última operación se ha repetido tres veces. La pared de la vesícula, ya tratada con acetona, ha sido pulverizada después de la separación del solvente. El polvo así obtenido ha sido suspendido en éter etílico y centrifugado a 3.000 giros por 5'; también esta operación ha sido repetida tres veces, previa separación, cada vez, del solvente sopranadante. Se ha obtenido así,

finalmente, un polvo de colecisto que contiene todos los materiales hidrosolubles.

Para cada determinación, el polvo vesicular ha sido usado en la cantidad de 0,50 g. Para mejor expresar cuantitativamente el grado de activación de la lipasa por parte de los extractos de pared colecística hemos considerado oportuna la obtención de un Índice de Activación Lipásica (IAL) según la fórmula siguiente:

$$(U. L. \text{ pancreatina} + \text{extracto de pared colecística} \times 100) - 100 = \text{IAL}$$

U. L. pancreatina sola.

Este índice expresa, según nosotros, el grado de aumento de la actividad lipásica de la pancreatina bajo el efecto del extracto de pared colecística.

Para la bilis hemos usado la misma metódica—más arriba descrita—de WILSTATTER y MAMMUCH. La bilis, obtenida mediante sonda a doble vía de Albot, era liofilizada. Del polvo así obtenido se han utilizado, para cada prueba, 0,50 g.

También para la bilis hemos considerado oportuna la creación de un IAL que, aparte de representar mejor el aumento de actividad lipásica de la pancreatina bajo el estímulo de la bilis, nos permitiese eliminar las causas de error representadas por la eventual interferencia de fermentos lipolíticos presentes en el jugo duodenal recogido con la sonda. La fórmula que hemos utilizado es la siguiente:

$$\text{IAL} = (U. L. \text{ bilis} + \text{pancreatina}) - (U. L. \text{ bilis sola}) \times 100 - 100$$

U. L. pancreatina sola.

El estudio de la bilis ha sido efectuado tanto sobre la hepática como sobre la colecística; digamos, sin embar-

go, desde ahora, que la bilis hepática, tanto en el normal como en el colecistopático ha demostrado poseer un poder de activación lipásica casi nulo. Por ello, presentaremos a continuación sólo los datos referentes a la bilis vesicular.

## RESULTADOS.

La determinación del poder de activación lipásica correspondiente a 0,50 g. de polvo de colecisto de individuo normal nos ha permitido demostrar—con suficiente constancia—que la adición del extracto al sistema que contiene la pancreatina aumenta la actividad lipásica de ésta a cerca del doble. Así se puede ver en la tabla I, donde el IAL obtenido según la fórmula propuesta por nosotros alcanza un valor de 142.

Bien diversos son en cambio los resultados obtenidos con los extractos de vesículas patológicas. En la tabla II presentamos los valores obtenidos con siete vesículas calculosas; hagamos notar que en las tres primeras, donde las lesiones de la mucosa no eran muy graves, a pesar de ser el IAL netamente inferior a los valores normales (media de 84 igual al 59,15 por 100 del normal), la disminución del poder activante se mantiene en límites relativamente modestos. En las otras 4 (núms. 4, 5, 6 y 7), en cambio, al compás de la mayor gravedad y extensión de las lesiones de la pared vesicular, el IAL desciende a cifras muy bajas (media de 16,5

TABLA I

VESICULAS NORMALES	KOH N/10 m <sup>3</sup>	Escisión %	U. L.	IAL
Prueba en blanco .....	15,5	—	—	—
Prueba con pancreatina, mg. 50 .....	25,9	12,6	0,40	—
1. Pancreatina, mg. 50 + Extr. col., g. 0,50 .....	34,5	23	0,92	130
2. " " " " " .....	35,8	24,6	1,06	165
3. " " " " " .....	35,2	23,8	0,98	145

TABLA II

VESICULAS CON CALCULOS	KOH N/10 m <sup>3</sup>	Escisión %	U. L.	IAL
1. Pancreatina, mg. 50. EEC, g. 0,5 .....	30,3	17,8	0,67	67
2. " " " " " .....	30,4	18	0,68	70
3. " " " " " .....	33,8	22,1	0,87	117
4. " " " " " .....	26,4	13,2	0,43	7
5. " " " " " .....	27,1	14	0,47	17
6. " " " " " .....	26,7	13,5	0,45	12
7. " " " " " .....	27,8	14,9	0,52	30
Vesículas con flogosis crónica alitiásica .....	—	—	—	—
1. Pancreatina, mg. 50. EEC, g. 0,5 .....	33,1	21,3	0,83	107
2. " " " " " .....	30,7	18,4	0,70	75
3. " " " " " .....	31,4	19,2	0,75	87
4. " " " " " .....	31	18,8	0,72	80
5. " " " " " .....	29,6	16,8	0,62	55
6. " " " " " .....	28,5	15,7	0,57	42
7. " " " " " .....	28,1	15,2	0,54	35
8. " " " " " .....	28,2	15,4	0,55	38



igual al 11,47 por 100 del normal). Un comportamiento análogo hemos observado con las vesículas que presentaban notas más o menos graves de flogosis crónica alitiásica. También aquí, como aparece en la última parte de la tabla II, corresponde a la mayor gravedad de las lesiones de la mucosa un menor poder de activación por parte del extracto. Notemos, sin embargo, que ni siquiera en los casos con lesiones muy difusas de la pared hemos encontrado disminuciones del IAL tan conspicuas como en la litiasis; en efecto, en las vesículas más gravemente alteradas el valor medio del IAL es de 42,5, equivalente al 30 por 100 de los valores normales (tabla II).

En conjunto, pues, los datos obtenidos por el estudio del poder de activación lipásica por parte de extractos de pared colecística diversamente alterada permiten afirmar, en línea general, que la alteración de la mucosa vesicular trae consigo una disminución del poder secretivo de la misma, al menos por lo que respecta a la producción de activador lipolítico. De un análisis más profundo de dichos resultados se deduce también que el grado de disminución del activador lipolítico es en cierto modo proporcional a la entidad del daño anatómico de la pared colecística y de la mucosa en particular. Este último hallazgo representa la base indispensable para la prosecución de las investigaciones; en efecto, falta por ver si la carente producción de activador lipásico se encuentra también, y con la misma proporcionalidad, en la bilis.

En la tabla III exponemos los resultados obtenidos del estudio del poder de activación lipásica de la bilis colecística en ocho sujetos normales y en tres afectados de discinesia pura de las vías biliares. En los normales, cuando la bilis se añadía a la pancreatina, se han obtenido valores de actividad lipásica comprendidos entre 0,75 y 0,87 U. L. El IAL (obtenido según la fórmula expuesta precedentemente) nos ha dado un valor medio igual a 78,3.

Puesto que la determinación ha sido efectuada sobre bilis colecística de individuos segura-

mente indemnes de enfermedades del árbol biliar, consideramos que esta cifra debe ser tenida como la normal del IAL para la bilis. En los tres sujetos portadores de discinesias puras de las vías biliares, la capacidad activatriz de la lipasa poseída por la bilis resulta casi completamente superponible a la encontrada en los individuos normales.

El poder activante de la bilis colecística obtenida de los pacientes que, ya por la sintomatología acusada, ya por los resultados de las investigaciones laboratorísticas, debían ser considerados afectados de enfermedades orgánicas biliares, ha resultado, en línea general, significativamente bajo.

Más precisamente, como aparece en la tabla IV, en 10 pacientes con colecistitis crónica litiasica, el poder de activación lipásica demostrado por la bilis colecística resulta casi nulo en relación con el de bilis normal: el IAL obtenido de la media de los 10 casos examinados es de 17,9, es decir, cerca del 77 por 100 inferior al normal.

Queremos hacer presente que se trataba de pacientes que sufrían desde mucho tiempo antes trastornos referibles a litiasis vesicular con una anamnesis de frecuentes y repetidos episodios de cólico biliar. Esto, según nosotros, hace suponer la existencia de graves alteraciones de la mucosa colecística que explican la grave carencia del activador lipolítico.

Como documentación de esta hipótesis presentamos en la figura 1 las microfotografías de los preparados histológicos y los correspondientes valores de activación lipásica de los extractos obtenidos de tres vesículas extirpadas quirúrgicamente a pacientes en los cuales habíamos determinado con anterioridad el poder activador de la bilis. Como se deduce de dicho gráfico, el extracto obtenido de las vesículas en cuestión demuestra un poder de activación lipásica tanto menor cuanto mayor es la alteración de la mucosa colecística; la bilis correspondiente presenta una proporcional menor capacidad activatriz.

TABLA III

Casos	BILIS PANCREATICA			BILIS			IAL
	KOH N/10 m <sup>1</sup>	Escisión %	U. L.	KOH N/10 m <sup>1</sup>	Escisión %	U. L.	
1.	32,1	20,1	0,77	21,5	7,2	0,11	67
2.	32,9	21,1	0,82	20,8	6,4	0,08	85
3.	32,8	20,9	0,81	21,2	6,9	0,10	77
4.	33,1	21,3	0,83	21	6	0,09	85
5.	31,4	19,2	0,75	20,9	6,5	0,08	67
6.	32,4	20,2	0,79	21	6,6	0,09	75
7.	32,7	20,8	0,81	20,5	6	0,06	87
8.	33,8	22,1	0,87	21,2	6,9	0,10	92
9.	33,1	21,3	0,83	21	6	0,09	85
10.	31,4	19,2	0,75	29	6,5	0,08	67
11.	32,4	22	0,79	21	6,3	0,09	75

TABLA IV

Casos	BILIS PANCREATICA			BILIS			IAL
	KOH N/10 m <sup>1</sup>	Escisión %	U. L.	KOH N/10 m <sup>1</sup>	Escisión %	U. L.	
1.	27,4	14,4	0,49	20,6	6	0,06	7
2.	27,1	14	0,47	20,7	6,2	0,07	0
3.	29,4	16,7	0,61	21,5	7,2	0,10	27
4.	28,1	15,2	0,54	20,7	6,2	0,07	10
5.	28,5	15,6	0,57	20,9	6,4	0,08	22
6.	29,4	16,8	0,62	21,5	7,2	0,11	27
7.	28,1	15,2	0,54	20,7	6,2	0,07	10
8.	30,6	18,3	0,69	21,2	6,9	0,10	47
9.	27,3	14,3	0,49	20,5	6	0,06	7
10.	28,5	15,7	0,57	20,9	6,5	0,08	22
11.	29,3	16,7	0,61	20,7	6,2	0,07	35
12.	29,7	17,2	0,64	28,8	6,5	0,08	40
13.	30	17,5	0,66	21,5	7,2	0,11	37
14.	31	18,8	0,72	21,2	6,9	0,10	55
15.	30,4	18	0,68	21,5	7,2	0,11	42
16.	30	17,5	0,66	21,5	7,2	0,11	37
17.	28,4	15,6	0,56	20,5	6	0,06	25
18.	28,7	16	0,58	21	6,6	0,09	22
19.	30	17,5	0,66	21,6	7,3	0,12	35
20.	28,5	15,7	0,57	21,6	7,3	0,12	12
21.	30,4	18	0,68	21,5	7,2	0,11	42
22.	30,7	18,4	0,74	20,9	6,5	0,08	65

En la tabla IV exponemos también los valores de activación lipásica obtenidos con bilis colecística de 12 pacientes afectados de colecistitis crónica alitiásica. Repitamos que en estos enfermos el diagnóstico había sido hecho en base

con estudio del poder de concentración de la vesícula, cromocoloscopia con BSF y I y estudio electroforético de la bilis).

El IAL obtenido de la media de estos 12 enfermos ha resultado de 36,8, es decir, el 45,3 por 100 del normal. En conjunto, pues, el poder activante poseído por la bilis de sujetos con colecistitis crónica alitiásica está sensiblemente disminuido. Pero queremos poner de relieve la notable variabilidad del IAL en los diversos casos; esto hace presumir que en los distintos sujetos existen sensibles diferencias en el grado de compromiso funcional—y en consecuencia anatómica—de la vesícula biliar. Desgraciadamente, no hemos tenido la posibilidad de medir en el mismo sujeto la capacidad activatriz del extracto de pared colecística y de la bilis. Sin embargo, pensamos que igual que ocurre con la colecistitis litiásica, también en la alitiásica la disminución más o menos marcada de la activación lipásica por parte de la bilis corresponderá a un estado más o menos grave de compromiso anatómico de la mucosa colecística.

#### CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES.

La actividad secretoria de carácter endocrino por parte del epitelio colecístico es hoy reconocida concordemente. Se debe a PRIBRAM<sup>6</sup> y<sup>7</sup> la demostración de que gran parte de los disturbios consecutivos a colecistectomía son debidos a la pérdida de la función endocrino-enzimática del epitelio vesicular, función referida—sobre todo—a activar la lipasa pancreática y a regu-

	IAL DEL EXTRACTO DE PARED COLECISTICA: 52
	IAL DE LA BILIS COLECISTICA: 39
	IAL DEL EXTRACTO DE PARED COLECISTICA: 31
	IAL DE LA BILIS COLECISTICA: 18
	IAL DEL EXTRACTO DE PARED COLECISTICA: 12
	IAL DE LA BILIS COLECISTICA: 4

Fig. 1

a los datos anamnésicos y con el auxilio de los diversos medios de examen de que dispone actualmente la semiotécnica médica y radiológica (sondaje duodenal fraccionado, colangiocolecistografía, sondaje colecistográfico - iodométrico

lar en consecuencia la digestión y absorción de las grasas. Numerosos autores han confirmado las investigaciones de PRIBRAM y han contribuido ampliamente a una mejor definición de la naturaleza y mecanismo de acción de este fermento producido por la mucosa de la vesícula biliar (DEBRAY y cols.<sup>2</sup> y <sup>3</sup>, MARCHETTI<sup>5</sup>, BUTTURINI<sup>1</sup>, SWERT<sup>9</sup>, etc.). BUTTURINI en particular ha demostrado que en los hepatocolecistopáticos existen trastornos de la absorción de las grasas que pueden explicar la sintomatología presentada por estos pacientes y que remiten —al mismo tiempo que las molestias dispépticas— tras la administración de extractos de pared colecística.

Nuestra investigación sobre vesículas normales y diversamente alteradas o por litiasis o por flogosis crónica alitiásica representa una confirmación directa de las conclusiones a que llega BUTTURINI en su estudio preferentemente clínico. El haber encontrado, por otra parte, una disminución del poder activante de los extractos proporcional al grado de lesión mucosa (véase fig. 1) justifica la idea de extender la investigación sobre la bilis. Admitido, en efecto, según la mayoría de los autores, que la vía principal de transporte de la sustancia activatriz está representada por la bilis, nos ha parecido lógico proceder a una medida del poder de activación de la bilis misma como índice de la cantidad de producción por parte de la vesícula.

El estudio del poder de activación lipásico de la bilis colecística en enfermos con afecciones de naturaleza litiásica o puramente flogística de la vesícula ha demostrado efectivamente notables disminuciones con respecto a los valores hallados en el individuo normal. Sobre la base de los valores obtenidos por nosotros en sujetos indemnes de enfermedades biliares, puede considerarse normal un valor de IAL a 79,3 con oscilaciones de  $\pm 15$ . Como resulta de las tablas, el IAL en los colecistopáticos se mantiene en cifras bastante inferiores a estas últimas, aunque con notables variaciones de un caso a otro, que, según nosotros, son la expresión de la diversa entidad del daño anatomofuncional del colecisto.

Creemos, pues, poder afirmar que la diversa capacidad desarrollada por la bilis como activatriz de la lipasa es un espía fiel del poder secreto del epitelio vesicular y por tanto del grado de alteración anatómica que afecta a la vesícula.

La metódica propuesta por nosotros, aunque no esté sufragada por una suficiente documentación, nos parece que puede ser ventajosamente utilizada en la clínica como contribución a una posición diagnóstica segura y precisa en tema de patología biliar, particularmente para distinguir cuánto hay de inflamatorio, y por tanto de anatómico, y cuánto de puramente funcional.

Especialmente nos parece que pueda aportar un valeroso auxiliar en el estudio de las colecis-

topatías crónicas no calculosas, donde a menudo la delimitación nosográfica entre colecistitis crónica alitiásica y enfermedades distónicas y discinéticas de las vías biliares falta todavía de criterios perfectamente seguros. Por otra parte, un diagnóstico preciso es obvia premisa para un tratamiento útil. Porque si bien la colecistectomía da resultados brillantes en los casos de litiasis vesicular y de colecistitis crónica alitiásica cuando la vesícula está funcionalmente excluida, en cambio las consecuencias son casi siempre desfavorables cuando la intervención es sobre enfermos en que no existe una crónica o avanzada inflamación de la vesícula, tal que no comprometa en grado notable su funcionalidad. En apoyo, pues, al sondaje colecistográfico-iodométrico, al estudio del poder concentrante del colecisto y al examen de los sedimentos biliares y la investigación del poder de activación lipásica de la bilis colecística, consideramos puede contribuir a una más exacta valoración del estado funcional y anatómico de las vías biliares y del colecisto en particular.

#### RESUMEN.

Partiendo de la demostración de PRIBRAM de que el epitelio colecístico secreta una sustancia capaz de activar la lipasa pancreática, los autores se han propuesto investigar si a la lesión del epitelio vesicular corresponde un menor poder de activación de la lipasa pancreática por parte de la bilis colecística. Con este fin han estudiado el poder de activación sobre la lipasa pancreática de extractos de vesículas normales, de vesículas calculosas y con flogosis crónica alitiásica y han podido poner de manifiesto que cuando la pared colecística está anatómicamente alterada disminuye su poder de activación lipásica.

Por ello, consideran los autores que la medida del poder de activación lipásica de la bilis colecística pueda servir para valorar el grado de eficiencia funcional de la vesícula biliar.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BUTTURINI, U.—*La Clin. Terap.*, 8-1,485, 1955.
2. DEBRAY, CH., CHOPPY, E., AUBRIEN, J. y FAUGERAS, G.—*Sem. des Hôp.*, 3, 204, 1954.
3. DEBRAY, CH., AUBRIEN, J. y AUVILLAIN, J.—*Le Concours Méd.*, 74, 47, 1952.
4. KAHLER, O. H.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 17, 604, 1938.
5. MARCHETTI, E.—*La Rass. di Clin. Terap. e Sc. Affini*, 53, 9, 1954.
6. PRIBRAM, B. O.—*Münch. Med. Wschr.*, 82, 1,823, 1935.
7. PRIBRAM, B. O.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 142, 1,262, 1950.
8. SOTGIU, G., y LABÓ, G.—*Estratti del XII Congr. della Soc. It. di Gastroenterologia*, Torino, Giugno, 1957.
9. SWERT, J. E.—*Intern. Clin.*, 1, 187, 1924.

#### SUMMARY

From the starting point of Pribram's demonstration that the gallbladder epithelium se-



cretes a substance capable of activating pancreatic lipase, the writers have attempted to find out whether damage to the gallbladder epithelium is associated with a decreased power of the gallbladder bile to activate pancreatic lipase. With this purpose, they have studied the activation capacity of extracts of normal gallbladders, of calculous gallbladders and of gallbladders with chronic, non-lithiasic phlogosis on pancreatic lipase and have succeeded in disclosing that when gallbladder wall is anatomically changed its lipase activation power is decreased.

For this reason, the writers believe that the appraisal of the power of the gallbladder bile to activate lipase may prove useful in evaluating the degree of functional efficiency of the gallbladder.

### ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund der von Pribram bewiesenen Sekretion einer Substanz des cholezystischen Epithels, welches die Fähigkeit hat die pankreatische Lipase zu aktivieren, wollen die Autoren erforschen ob die Läsion der Gallenblase eine Verminderung des Aktivierungsvermögens seitens der cholezystischen Galle für die pankreatische Lipase mit sich führt. Zu diesem Zwecke wurde das Aktivierungsvermögen von Extrakten normaler Gallenblasen, steinhaltiger Gallenblasen und bei steinloser Phlogose studiert, wobei bewiesen wurde, dass die anatomisch veränderte, cholezystische Wand ein herabgesetztes Lipasenaktivierungsvermögen besitzt.

Die Autoren glauben sonach, dass die Aktivierungskraft seitens der cholezystischen Galle für Lipase als Masstab zur Bewertung des Grades der funktionellen Gallenblasenleistung dienen kann.

### RÉSUMÉ

Partant de la démonstration de Pribram, de que l'épithélium cholecystique sécrète une substance capable d'activer la lipase pancréatique, les auteurs se proposent investiguer s'il correspond à la lésion de l'épithélium vésiculaire un pouvoir inférieur d'activation de la lipase pancréatique de la part de la bile cholécystique.

A ce sujet ils ont étudié le pouvoir d'activation sur la lipase pancréatique d'extraits de vésicules normales, de vésicules calculeuses et avec phlogose chronique alithiasique et ils ont pu faire ressortir que lorsque la paroi cholécystique est anatomiquement altérée, son pouvoir d'activation lipasique diminue.

C'est pour cela que les auteurs considèrent que la mesure de pouvoir d'activation lipasique de la bile cholécystique peut servir pour valoriser le degré efficient fonctionnel de la vésicule biliaire.

## PRODUCCION DE UNA "CARDIOPATIA INFARTOIDE" EN EL HAMSTER DORADO

I. DE SALCEDO (\*)

Instituto de Medicina y de Cirugía Experimentales.  
Universidad de Montreal (Montreal, Canadá).

Trabajo del Instituto de Medicina y de Cirugía Experimentales de la Universidad de Montreal (Montreal, Canadá) y del Servicio de Endocrinología y Centro de Estudios de Anatomía Patológica y Patología General del Instituto de Alta Cultura, Facultad de Medicina de Porto (Portugal).

Habiéndose encontrado que además del ratón<sup>1</sup> otras especies animales (cobaya, perro y conejo) son susceptibles a la producción experimental de necrosis del miocardio del tipo infartoide mediante la acción combinada de fosfato sódico monobásico y de ciertas hormonas esteroideas especialmente activas desde el punto de vista electrolítico<sup>2</sup>, procuramos extender nuestras observaciones, en el presente trabajo, al hamster dorado. Nuestra conclusión de que el fenómeno mórbido observado no era específico de una especie o grupo de especies, es confirmada por los hallazgos ahora relatados.

Estas lesiones, a las que llamamos "infartoide" por su semejanza macro y microscópica con las producidas en el infarto cardíaco del hombre, difieren de éstas, no obstante, por faltar un componente vascular manifiesto.

Para su producción, parece indispensable la acción condicionante del fosfato, a la que se sumarian las posibles y complejas acciones electrolíticas y metabólicas de ciertos esteroides suprarrenales. En estas condiciones se ha verificado que los animales sometidos a un stress agudo, como es la imbolización forzada, desarrollan en pocas horas estas lesiones "infartoide". Todavía la acción nociva del stress no es indispensable, como ya hemos verificado y como una vez más, en este trabajo, se pudo comprobar.

### MATERIAL Y TÉCNICAS.

Se ha suministrado a los animales un derivado metilado y halogenado del cortisol o hidrocortisona—2 (α)-metil-9 (α)-cloro-cortisol—en forma de microcristales de su acetato, en la dosis diaria única de 50 mcrgm. en 0,2 ml. de agua, por vía subcutánea. Por intubación gástrica, efectuada dos veces al día, se suministró un exceso de fosfato sódico monobásico bajo la forma de una solución acuosa al 15 por 100.

Al final del experimento se fijaron en solución de Susa (para estudio histológico por el método de la hematoxilina-floxina) fragmentos del músculo cardíaco y del riñón, así como en formol neutro (para pesquisa histoquímica del calcio por el método de Von Kossa), siendo el material, en ambos casos, incluido en parafina.

(\*) Asistente del Servicio de Endocrinología de la Facultad de Medicina de Porto. Becario del Instituto de Alta Cultura (Portugal).