

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción: Antonio Maura, 13, Madrid / Administración y Correspondencia: Editorial Científico Médica

TOMO XIX

30 DE NOVIEMBRE DE 1945

NÚM. 4

## REVISIONES DE CONJUNTO

### ESTADO ACTUAL DE LA EXPLORACIÓN FUNCIONAL DEL PÁNCREAS

L. LORENTE

*Clínica Médica Universitaria, Madrid.*

Profesor: DR. C. JIMÉNEZ DÍAZ

El diagnóstico funcional tiene en la clínica moderna una importancia fundamental. Este ha sido el motivo de que la mayor parte de los clínicos hayan prestado una especial atención a este problema y de que las pruebas funcionales para el diagnóstico se hayan multiplicado y perfeccionado en los últimos tiempos. Este vaivén en la sustitución de unas pruebas por otras, según su eficacia y resultados, lo hemos observado no sólo en el diagnóstico funcional del hígado y del riñón, sino también, si cabe aun con más intensidad, en lo que respecta al estudio funcional del páncreas.

Los perfectos conocimientos que se fueron adquiriendo a principios de siglo sobre la fisiología del páncreas, permitieron, ya por entonces, la introducción en la clínica de la exploración funcional de esta glándula para el diagnóstico. Al correr de los años las pruebas funcionales se han ido ampliando y perfeccionando, sin duda alguna acuciados los clínicos por la necesidad de buscar medios auxiliares en el diagnóstico de las enfermedades del páncreas, en las cuales los datos obtenidos por la exploración física son siempre muy escasos e inciertos por la profundidad a que se encuentra situada la glándula y su difícil accesibilidad.

Creemos imprescindible el que, antes de entrar en la descripción de las pruebas funcionales, nos ocupemos, como algo que ha de servirnos como norma y guía en nuestra exposición, de los conocimientos que tenemos hasta la actualidad sobre la fisiología del páncreas. Con esta base, estaremos en mejores condiciones para adentrarnos en el estudio de su patología funcional.

**FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS.** — Esta glándula posee una función excretora y otra secretora interna. La primera está a cargo de las células acinares y la segunda se hace a expensas de la actividad de los islotes de células interalveolares (islotes de Langerhans). En estos islotes hay dos tipos de células: alfa y beta, que se distinguen según sus especiales particularidades para la tinción. Así como la función de las células alfa no está todavía del todo aclarada, la de las células beta nos es perfectamente conocida desde el descubrimiento de la insulina por los investigadores de Toronto (BANTING y BEST). La función excretora del páncreas fué primeramente estudiada por CLAUDIO BERNARD, que llamó la atención sobre el papel tan fundamental que tiene la secreción pancreática para la digestión de los diferentes principios inmediatos (hidratos de carbono, grasas y proteínas), continuando y completando la excisión de los mismos, parcialmente iniciada por el jugo gástrico, y contribuyendo de esta manera a su absorción. Esta función digestiva la realiza merced a la existencia de una serie de enzimas en el jugo pancreático que son los siguientes: tripsina, amilasa, esteapsina, renina y maltasa. La tripsina, que requiere un medio alcalino para actuar (pH 8 a 9), se segrega en forma inactiva, siendo activada en el intestino por la presencia de la enteroquinasa. Escinde las proteínas hasta polipéptidos y tiene más actividad que la pepsina.

La amilasa pancreática que actúa en un pH óptimo de 6,7 a 7, es un poderoso fermento glicolítico que escinde el glucógeno en maltosa. Sobre este disacárido actúa la maltasa transformándola en dos moléculas de glucosa.

La lipasa o esteapsina escinde las grasas neutras en glicerina y ácidos grasos. Las sales biliares emulsionan las grasas no atacadas y de esta manera contribuyen a aumentar la eficacia de la lipasa.

Por último, la renina se encuentra en pequeña proporción en el jugo pancreático y escinde la caseína en proteínas del suero y en paracaseína que se combina con el calcio para formar paracaseína cálcica.

El jugo pancreático tiene una reacción alcalina, su pH está entre 7,10 y 8,20. Como veremos más adelante, las oscilaciones en la concentración del bicarbonato son muy marcadas cuando actúan diferentes excitantes sobre la secreción de esta glándula. Por ello creemos que tiene un especial interés el hacer algunas consideraciones sobre la procedencia del álcali del jugo pancreático. HAMMARSTEN y JORPES eran de la opinión de que el álcali procede de la glándula misma, donde se encuentra ligado a los ácidos nucleicos. BALL, posteriormente, pudo demostrar que, durante la secreción glandular, los cambios en el contenido en sodio y potasio de la sangre marchan paralelos con los de los iones del jugo pancreático y concluye que el álcali se deriva directamente del de la sangre. MONTGOMERY, SHELLE y CHAICOFF llegan a la misma conclusión al demostrar que el sodio radiactivo administrado por vía intravenosa aparece en el jugo pancreático a los tres minutos de la inyección. Por otra parte, OLDFELT ha podido probar que durante el período de secreción activa del páncreas la reserva alcalina de esta glándula no desciende y permanecen sin sufrir ninguna modificación los iones calcio, sodio y potasio, por lo que concluye que el álcali del jugo pancreático no procede directamente del páncreas como suponen HAMMARSTEN y JORPES, sino que lo toma del de la sangre.

**REGULACIÓN Y MECANISMO DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA.** — La excreción diaria de jugo pancreático en el hombre es muy variable y está influida por numerosos factores (composición de la dieta, etcétera). MCCAUGHAN, SINNER y SULLIVAN, en un paciente con fístula pancreática, encontraron que la cantidad de jugo segregado oscilaba alrededor de los 600 c. c. BRUNSCHWIG señala cifras mucho mayores que van de 1.500 a 2.000 c. c. en el día para un hombre normal sometido a una dieta media. La secreción pancreática externa presenta en el ayuno marcadas irregularidades, alternando los períodos de secreción activa con momentos anecretorios, como demostraron SCOTT, GRAHAM y MCCARTNEY en los perros con fístula pancreática. Ahora bien, cuando penetran los alimentos en el intestino delgado es cuando se establece una secreción activa y continua de jugo pancreático. Parece ser que la cuantía y calidad de la secreción experimenta variaciones según la edad. MEYER, SOSTER y MECHERLES, obtuvieron un jugo pancreático más rico en bicarbonato y amilasa y más pobre en lipasa en los viejos que en los jóvenes investigados, sin que experimentara ninguna variación su contenido en tripsina, lo cual tiene naturalmente su importancia para la composición de la dieta y la valoración de la respuesta a los diferentes excitantes de la secreción pancreática. Efectivamente, en contra de la opinión de ABRAMSON que cree que la composición de la dieta no parece tener ningún efecto notable sobre la cantidad de jugo segregado, está la de la mayor parte de los autores como BRUNSCHWIG, ANDREW e IVY que han podido demostrar que las grasas y los productos de excisión de las proteínas son capaces de estimular la secreción pancreática

cuando llegan al duodeno. El efecto de los hidratos de carbono parece menos seguro, pues, aunque LA BARRE y DESTRES dicen haber encontrado un aumento de la secreción de jugo después de la inyección intravenosa de glucosa, estos resultados no han sido posteriormente confirmados por GALLET y GUILLAUMIE.

Por parte de diferentes autores se ha estudiado el efecto de distintas sustancias y fármacos sobre la secreción de jugo pancreático, algunos de los cuales por la intensidad y electividad de su acción han sido elegidos para el estudio de la capacidad funcional del páncreas y de ellos nos ocuparemos con más amplitud al estudiar las pruebas funcionales. HARTMAN ya pudo observar que la simple presencia de la sonda en el duodeno actuaba como excitante de la secreción pancreática. LA BARRE, JEAN y VESSELOUSKY, COMFORT y OSTERBERG, LIACI, RAO, BAXTER, HERFORD, MCCAUGHAN, SINNES y SULLIVAN han demostrado que las sustancias o fármacos que actúan como excitantes de la secreción, aumentando la cantidad de jugo y su concentración en bicarbonato y en fermentos, son los siguientes: agua, ácido clorhídrico, éter, aceite de olivas, café, almidón, vitamina A, mecholil, secretina y pilocarpina; y las que actúan como inhibidores o paralizantes de la secreción: bicarbonato sódico, sales biliares, sulfato de magnesia, atropina, adrenalina e histamina, y el ácido ascórbico que, según MARTINSON, tiene un efecto electivo inhibiendo el fermento proteolítico. KAWAI ha señalado que el efecto de los diferentes fármacos sobre la secreción de jugo pancreático debe hacerse por intermedio de los cambios vasculares que se provocan en la glándula (vasoconstricción o vasodilatación). Por otra parte, KA ha podido observar un aumento en la secreción en los animales después de practicarles una fístula de Eck.

La secreción del jugo pancreático está sometida a un doble control: hormonal y nervioso. BAYLISS y STARLING fueron los primeros en demostrar que la secreción pancreática está regulada por un mecanismo hormonal, cuando probaron que extractos ácidos (HCl) de la mucosa duodenal cuando son inyectados a un animal en la corriente sanguínea provocan una copiosa secreción de jugo pancreático. Este mismo efecto pudo ser obtenido cuando el ácido era introducido dentro de una asa intestinal denervada, es decir, sin el control del sistema nervioso. Ellos llegan en sus experiencias a la conclusión de que el agente humoral que tiene estos efectos no es el ácido clorhídrico, sino una sustancia específica que se puede extraer de la mucosa intestinal y a la que dan el nombre de "secretina". Desde este momento el mecanismo humoral de la secreción de jugo pancreático ha sido concluyentemente demostrado en numerosas experiencias, entre ellas las de IVY, FARRELL y LUETH en perros con páncreas y asas intestinales trasplantadas. Ha sido muy discutido el papel que juega la bilis en la absorción de la secretina. MELLANBY suponía que el ácido cólico de la bilis facilitaría su absorción en la mucosa intestinal y su paso a la corriente sanguínea. Sin embargo, DRAGSTEDT, LES-



TER y WOODBURY en sus experiencias no encuentran que las sales biliares tengan ningún efecto sobre la activación ni absorción de la secretina. Lo que sí parece demostrado es que la secretina es un potente colagogo, aunque siempre la respuesta biliar es considerablemente menor que la pancreática. El efecto de la secretina no es reducido ni intensificado por los fármacos (atropina o ergotamina) que actúan sobre el vago y el simpático. Esta hormona es muy activa cuando se inyecta en la sangre y su efecto es nulo o escaso cuando se administra por otra vía.

Últimamente se han utilizado sus efectos, como veremos más adelante, para la exploración funcional del páncreas, constituyendo indudablemente una de las pruebas de más valor diagnóstico que poseemos en la actualidad.

La secreción externa del páncreas está también regulada por el sistema nervioso vegetativo, aunque este control nervioso tiene evidentemente una importancia mucho menor que el mecanismo humoral. Desde las famosas experiencias de PAVLOV, conocemos el efecto éxcitosecretor que tiene el vago sobre las células glandulares del páncreas. Este autor pudo demostrar que la estimulación del vago seccionado provoca un marcado aumento de la secreción de jugo pancreático, aunque desde luego es mucho menor que la que se obtiene después de la inyección de secretina. CHRISTIANSEN concede además del mecanismo humoral una gran importancia a los impulsos nerviosos para el control de la secreción pancreática y expone su opinión de que debe tratarse de un reflejo mecánico que tiene su punto de partida en la mucosa del duodeno y llega al páncreas por vía nerviosa (vagal). Lo que parece demostrado por las experiencias de numerosos autores (MELLANBY, BRUNSCHWIG, etc.) es que la cantidad y calidad de la secreción pancreática es diferente después de la estimulación vagal y de la inyección de secretina. Así como la primera produce un jugo más concentrado y rico en fermentos, la segunda estimula la secreción de agua y sales inorgánicas.

Mucha menos importancia que el vago tiene el nervio esplácnico sobre la secreción de jugo pancreático. Por la estimulación de este nervio se ha podido obtener un ligero aumento de la secreción, probablemente por intermedio de los cambios vasculares provocados en la glándula. BABKIN, HLEB y SERGOYEVA han podido demostrar, después de la estimulación del esplácnico, la aparición en la sangre venosa del páncreas de una sustancia semejante a la acetilcolina por lo que concluyen que las fibras secretoras simpáticas del páncreas son de naturaleza colinérgica. LAURO, por su lado, ha observado que la sección del nervio esplácnico en los conejos produce cambios en la eliminación de determinados fermentos pancreáticos por la orina (diastasa y lipasa). El efecto de los fármacos es diferente según su acción electiva sobre el sistema nervioso vegetativo. La pilocarpina excita la secreción pancreática y actúa de una manera semejante a la estimulación del vago; la atropina provoca una inhibición de la secreción nerviosa y, en cam-

bio, no ejerce ningún efecto sobre la provocada por la inyección de secretina. Por último, PAVLOV e IVY, han demostrado que existe un control psíquico de la secreción de jugo pancreático, aunque en ningún caso es comparable en importancia con el de la secreción de jugo gástrico.

LA CUESTIÓN SOBRE UNA SEGUNDA SECRECIÓN INTERNA DEL PÁNCREAS. — Desde hace varios años ha sido sugerido por numerosos investigadores, que se han ocupado con detención del problema, la posible existencia de una secreción interna del páncreas que estaría a cargo de las células alfa de los islotes de Langerhans y que actuaría fundamentalmente sobre el metabolismo de las grasas, en vista del efecto que sobre el mismo tienen los extractos preparados a expensas de estas células. El interés por este problema arranca desde el año 1924 cuando FISHER, ALLAN, BOWIE, MCLEOD y ROBINSON, llamaron la atención sobre el que los perros pancretomizados y tratados con insulina no sobreviven más de dos o tres meses a la intervención, encontrándose en la autopsia una extensa infiltración y degeneración grasa del hígado. Estos mismos autores pudieron demostrar que la adición de páncreas crudo a la dieta de estos animales pancretomizados alivia o impide el depósito de grasa en el hígado y prolonga la supervivencia del animal tratado con insulina. A partir de entonces una gran cantidad de investigadores han dedicado sus estudios al esclarecimiento y mecanismo de producción de este fenómeno. En primer término se ha estudiado no sólo el efecto de la extirpación del páncreas sino también el de la ligadura de sus conductos excretores sobre el depósito de grasa en el hígado y sobre los lípidos de la sangre, así como el comportamiento de las diferentes fracciones grasas en estas condiciones experimentales. RUBIN y RALLI, MONTGOMERY y LAURENCE, ENTENMAN, CHAIKOFF y MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAIKOFF, han podido demostrar que, lo mismo después de la extirpación del páncreas que después de la atrofia de las células acinares que sigue a la ligadura de los conductos excretores de esta glándula, se presenta a las 12 a 24 semanas un aumento del depósito de grasa en el hígado y una disminución de los lípidos de la sangre que afecta a todas las fracciones: colesterolina libre y esterificada, fosfátidos y grasas totales. MONTGOMERY, LAURENCE, ENTENMAN y CHAIKOFF observaron que la grasa total del hígado que oscila en los perros normales de 3,11 a 7 por 100, se eleva después de la pancretomía a 24 por 100. KAPLAN y CHAIKOFF comprueban también en estas condiciones un aumento de los lípidos totales del hígado a expensas fundamentalmente de los fosfolípidos, aunque también ascienden la colesterolina total y sus ésteres. Todas estas alteraciones en el hígado y en los lípidos de la sangre de los animales pancretomizados pueden ser impedidas cuando se administra páncreas crudo, extractos pancreáticos o jugo pancreático fresco en la proporción de 300 a 900 c. c. (MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAIKOFF). El efecto favorable de estos extractos no se pone solamente de manifiesto

en los perros sin páncreas, sino que además tienen la propiedad de impedir el depósito de grasa en el hígado en los animales alimentados con una dieta abundante en grasa y colesterolina y pobre en proteínas, como han demostrado CHANNON, JOHN, VAUGHAN y TRISTRAN, MCKAY y EATON. En cambio, según han comprobado MCKAY y BARNES estos extractos no parecen tener ningún efecto sobre los hígados grasos provocados por la inyección de extractos del lóbulo anterior de la hipófisis.

Ha sido muy discutido, y lo es todavía en la actualidad, el factor o los factores contenidos en los extractos de páncreas crudo que tienen este efecto lipotrópico en los animales pancreatectomizados y tratados con insulina.

En 1930, HERSHEY y en 1931, HERSHEY y SOSKIN, hacen la observación de que la adición de 10 gramos de lecitina a la dieta es capaz de impedir la aparición del hígado graso en los perros pancreatectomizados. En 1932, BEST y HUNTSMAN, BEST y RIDOUT, BEST, CHANNON y RIDOUT, demostraron que la infiltración grasa del hígado producida en las ratas sometidas a una dieta mixta de cereales y 40 por 100 de grasa podía ser impedida por la administración de pequeñas cantidades de colina. ENTENMAN, MONTGOMERY y CHAIKOFF, comprobaron también que la adición de colina a la dosis de dos gramos es capaz de evitar la infiltración grasa del hígado y el descenso de los lípidos de la sangre en los animales con el conducto pancreático ligado. AYLWARD y HOLT, creen también que el efecto lipotrópico de los extractos de páncreas es debido a su contenido en colina. Posteriormente, CHANNON y WILKINSON, encontraron que la caseína tiene un efecto lipotrópico similar al de la colina y BEST, GRANT y RIDOUT, observaron que la infiltración grasa del hígado en animales sometidos a una dieta baja en caseína y abundante en grasa puede evitarse cuando se eleva el contenido en caseína de la dieta o se añade a la misma colina. Estos autores creen que un gramo de caseína ejerce un efecto lipotrópico similar a 5 ó 6 mg. de colina.

En esta situación es cuando en el año 1936, DRAGSTEDT, VAN PROHASKA y HARMS, PROHASKA, DRAGSTEDT y HARMS, comunican que, según se deduce de sus experiencias, el efecto favorable del páncreas crudo no se debe a su contenido en enzimas pancreáticas, insulina, lecitina ni colina, sino a una sustancia específica que creen es una nueva hormona, una segunda secreción interna del páncreas y a la que proponen designar con el nombre de "Lipocaica". A partir de esta comunicación se ha entablado una viva discusión entre los autores que defienden y los que impugnan el criterio de DRAGSTEDT y sus colaboradores sobre la existencia de una nueva secreción interna del páncreas. Entre los defensores podemos citar a RAMBERT, IVY y GRAY, BENSLEY y WOERNER, que creen que la lipocaica no se puede identificar con la colina y que esta sustancia es segregada muy probablemente por las células alfa de los islotes de Langerhans. En cambio, todos los autores antes citados de la escuela de Toronto, así como MCKAY y BARNES, llegan en sus experiencias a la conclusión de que el

efecto de los extractos de páncreas está relacionado con su contenido en colina y proteínas y que no hay motivo ninguno para admitir la existencia de una nueva hormona o sustancia específica (lipocaica).

Dos tipos distintos de infiltración grasa del hígado pueden presentarse en la diabetes mellitus o en el animal pancreatectomizado. Uno de ellos se debe al tratamiento inadecuado con insulina y se caracteriza por acidosis, concentración normal o elevada de los lípidos en la sangre y función hepática normal, pudiendo ser corregidos todos estos trastornos por la administración de insulina. El otro sería debido a la deficiencia en esta supuesta hormona descrita por DRAGSTEDT (lipocaica) y estaría caracterizado por un descenso de los lípidos en la sangre, por afectación de la función hepática, por descenso en la eliminación de glucosa y por infiltración con degeneración grasa del hígado, siendo corregido por administración de páncreas crudo o de extractos pancreáticos. VERMEULEN, GOODPASTURE, DONOVAN y GEER han vuelto sobre el problema de la posible existencia de una nueva secreción interna del páncreas y han realizado una serie de experiencias sometiendo a los animales pancreatectomizados y tratados con insulina a dietas de composición diferente con objeto de demostrar que la infiltración grasa no se debe al deficiente contenido en proteínas o en colina de la dieta o de los extractos. Las conclusiones a que llegan estos autores son las siguientes:

Para que la dieta a que esté sometido el animal tenga un efecto lipotrópico es necesario que contenga una cantidad superior a dos gramos diarios de colina, mientras que 100 gramos de páncreas, que es una dosis eficaz, contienen solamente 250 miligramos de colina.

El hígado y el cerebro, que contienen una cantidad mucho mayor de colina que el páncreas, no tienen ningún efecto lipotrópico.

En los extractos de páncreas por ellos preparados, la sustancia activa se encuentra en la fracción alcohólica libre de grasa, mientras que la fracción soluble en el éter, que contiene prácticamente toda la lecitina y colina del páncreas, se mostró completamente inactiva.

Por último, extractos de páncreas libres de grasa a la dosis de uno a dos gramos de sustancia seca por día y conteniendo unos pocos miligramos de colina por gramo demostraron una gran actividad, lo mismo cuando fueron administrados por vía oral que por vía subcutánea.

En lo que respecta al papel lipotrópico de la caseína, los autores concluyen lo siguiente: que ni la adición de un gramo de colina a una dieta conteniendo 38 por 100 de caseína, ni la administración de caseína como fuente fundamental de proteínas en los perros sin páncreas, es capaz de impedir o retardar la aparición del hígado graso. En consecuencia, llegan a la conclusión de que el efecto lipotrópico del páncreas crudo o de los extractos de esta glándula no es debido ni a la deficiencia en colina o caseína de la dieta ni a la presencia de estas sustancias en los extractos glandu-



lares, sino a la existencia en los mismos de una nueva sustancia activa (lipocaica). La administración de lipocaica a estos animales pancreatectomizados y tratados con insulina produce los siguientes efectos: disminuye el hígado de tamaño y su infiltración grasa desaparece, aumenta la eliminación de glucosa y la tolerancia a la insulina, todo lo cual indica que esta sustancia controla el transporte y la movilización de la grasa, favoreciendo la transformación de la grasa del hígado en glucosa. DRAGSTEDT sustenta el criterio de que en la diabetes mellitus debe existir además de una deficiencia en la secreción de insulina, también en lipocaica, lo que explicaría la mala tolerancia de estos enfermos para las dietas ricas en grasa y pobres en carbohidratos.

La misma explicación tendría la frecuencia con que se presenta ateromatosis y arteriosclerosis en los pacientes diabéticos y en los animales sin páncreas, puesto que la deficiente utilización de las grasas facilitaría el depósito de lipoides en la capa subendotelial de las arterias. El hecho, señalado por JOSLIN, de la frecuencia con que se presenta arteriosclerosis presenil en los diabéticos cuando son alimentados con dietas ricas en grasa, hablaría también en favor de este punto de vista.

Últimamente, WOLFFE cree haber aislado otra hormona en los extractos pancreáticos libres de enzimas, que al mismo tiempo que desciende los lípidos de la sangre (efecto precisamente opuesto al de la lipocaica), tiene un efecto vasodilatador, por lo que ha sido utilizada, al parecer con resultados favorables, en el tratamiento del *angor pectoris* y en la arteriosclerosis. El autor propone designar a esta nueva hormona con el nombre de "lipolisina". Sin embargo, lo que no está aclarado todavía es si esta sustancia descubierta por WOLFFE es una nueva hormona o que los extractos de páncreas crudos libres de insulina y de enzimas llevan impurezas como todos los extractos tisulares que le conceden estas propiedades vasodilatadoras.

Por otra parte, existen otros tipos de hígado graso debidos a la carencia de determinados factores dietéticos, como demuestran las recientes experiencias de MCHENRY y GAVIN. Estos autores han podido comprobar que las ratas jóvenes alimentadas con extractos de hígado y privadas durante tres semanas de vitamina B, desenvuelven una degeneración con infiltración grasa del hígado que puede ser impedida no sólo por la administración de extractos pancreáticos que llevan la sustancia activa lipocaica, sino también por la adición de arroz descascarillado concentrado y levadura de cerveza. En estas circunstancias, la colina es ineficaz por lo que queda demostrado, según ellos, la existencia de un factor o diferentes factores dietéticos que no son la colina, capaces de impedir el hígado graso y que están contenidos en el arroz descascarillado y en la levadura. Este factor no se puede afirmar por el momento si es el mismo que se encuentra en los extractos pancreáticos y que actúa sobre el hígado graso en los perros pancreatectomizados.

En la actualidad, aunque desconocemos la cons-

titución química de la lipocaica, sabemos que tiene las siguientes propiedades: es termolábil, se extrae por alcohol y acetona y no por los disolventes grasos, es eficaz por vía oral, subcutánea o peritoneal en dosis de 60 a 100 miligramos de sustancia seca. Por parte de diferentes autores se ha prestado atención a la importancia que la deficiencia en esta nueva hormona de secreción interna (lipocaica) puede tener sobre la aparición de determinados síndromes en la clínica. Se ha observado la frecuencia del hígado graso e hipertrofico en los diabéticos, sobre todo en los jóvenes, y COLLE y HOWE han señalado la asociación del hígado graso con algunas enfermedades pancreáticas (síndrome hepato-pancreático). ROSENBERG dice que una deficiencia en la secreción de esta hormona pancreática que interviene en el metabolismo de las grasas ha podido ser demostrada en los enfermos con pancreatitis y diabetes mellitus, y cita el caso de una mujer con diabetes e hipertrofia grasa del hígado que mejoró considerablemente de su alteración hepática con la administración de lipocaica. Podemos, pues, poner nuestras esperanzas en que la administración de lipocaica pueda alcanzar nuevas y más eficaces aplicaciones terapéuticas en la clínica.

Los trastornos en la secreción de la hormona insular, que tanta importancia tienen en la clínica para el diagnóstico de la diabetes mellitus, lo poseen, en cambio, muy escaso para el diagnóstico de las restantes enfermedades pancreáticas. En este sentido, desde el punto de vista experimental, HOUSSA ha demostrado una disminución de la tolerancia para los hidratos de carbono después de la ligadura del conducto pancreático. AUBERTIN, LACOSTE y SARIC han observado que el estudio de la curva de glucemia después de la sobrecarga con glucosa demuestra una mala utilización de los hidrocarbonados en los animales después de extirparles las vías excretoras del páncreas, y BABKIN ha comprobado que existe un paralelismo entre la altura de la glucemia y la concentración de los enzimas en el jugo pancreático, descendiendo la concentración de estos últimos cuando se provoca una hipoglucemia por la inyección de insulina. En la clínica, BECKMAN dice haber encontrado glucosuria en el 5 a 20 por 100, e hiperglucemia en el 50 por 100 de los enfermos con pancreatitis aguda, aumentando con frecuencia en los casos con necrosis pancreática. BERNHARD concede una gran importancia al estudio de la curva de glucemia para el diagnóstico de las pancreatitis agudas, cuando faltan la hiperglucemia y la glucosuria. Este trastorno en la tolerancia para los hidratos de carbono se encuentra con mucha más frecuencia y más acusado en la necrosis pancreática que en el edema de esta glándula, por lo que cree que esta prueba puede tener un valor diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades. Sin embargo, el autor citado previene sobre la cautela con que deben ser interpretadas estas alteraciones en la utilización de los hidratos de carbono para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas, por presentarse en otros procesos (infecciones, colecistitis, trombosis coronaria, etcétera).

OTRAS FUNCIONES DEL PÁNCREAS. — El primero en llamar la atención sobre el posible papel del páncreas en la coagulación de la sangre fué DELESENNE, al observar que en los perros con fístula pancreática se presentaba al cabo de un cierto tiempo, al lado de otros trastornos, una disminución en la coagulabilidad de la sangre. Posteriormente, KULMANN y FRANKE pudieron observar en los perros pancreatectomizados que, al cabo de algunos meses, se presentaba un descenso del tiempo de protrombina a la mitad de su valor normal. Estos autores llegan a la conclusión de que el páncreas influye probablemente en la coagulación de la sangre, sin poder decir por el momento qué factores ni por qué mecanismo se ejerce esta influencia.

A MEYER-BISCH se deben los primeros trabajos experimentales que demostraron el papel regulador del páncreas en el metabolismo del cloro, al comprobar la hipocloremia que sigue a la extirpación del páncreas en los perros. Posteriormente, ADLERSBERG y WACHSTEIN han comprobado que los animales pequeños después de la pancreatectomía mueren en coma hipoclorémico, presentando un descenso del cloruro sódico en el suero y en los tejidos y un aumento de su eliminación por la orina. GOSSET, BINET y PETIT DUTAILLIS han observado también un descenso del cloro en la sangre en las pancreatitis experimentales. En la clínica han sido varios los autores (BLUM, VAN CAULAERT) que han señalado la presentación de hipocloremia en diferentes afecciones pancreáticas. Entre nosotros, BERGARECHE ha llamado la atención sobre el valor diagnóstico diferencial que esta hipocloremia unida a la hiperazotemia puede tener en el diagnóstico precoz de los procesos abdominales agudos de localización supraumbilical.

Citaremos, por último, la hiperazotemia encontrada por algunos autores experimentalmente y en la clínica en las lesiones pancreáticas. BINET y BROCK ya señalaron en el año 1923 la hiperazotemia e hiperazoturia que se presenta en las pancreatitis provocadas experimentalmente. LOEWI, más tarde, llamó la atención sobre el aumento de las proteínas y del N aminado en la sangre de los animales sin páncreas o con fístula pancreática, aunque cree que estas alteraciones hay que interpretarlas con mucha cautela, pues pueden ser debidas a las alteraciones hepáticas secundarias que se presentan en estas condiciones experimentales. BOTTIN ha comprobado también que una de las causas de la muerte en los animales con fístula pancreática, aparte de la anhidremia y la acidosis, es el aumento del N residual en la sangre. En la clínica, JUNG y BERGARECHE han comprobado esta hiperazotemia en diferentes afecciones pancreáticas que afectan al sistema excretor (atrofia, fibrosis, infiltración grasienta, carcinoma, hemorragias, necrosis). JETZLER aconseja que en todos los casos de azotemia extrarrenal se debe buscar su origen en una enfermedad del páncreas como una de las causas posibles, haciendo el estudio de las pruebas funcionales.

En relación con el papel que tienen las vitaminas en la patología del páncreas debemos llamar especialmente la atención sobre la vitamina A. BAU-

MAN, en ratas sometidas a una dieta deficiente en vitamina A, ha podido observar a los 102 días de comenzada la experiencia la aparición de alteraciones en el epitelio del conducto pancreático asociado con otros síntomas carenciales (queratomalacia). En este sentido es interesante que WILSON y DU BOIS refieren el caso de un niño muerto de queratomalacia, en el que los conductillos excretores del páncreas estaban bloqueados por un acúmulo de células epiteliales provenientes de la descamación y mataplasia del epitelio glandular, y que, por otra parte, ANDERSEN comunica doce niños con síntomas carenciales en vitamina A, en siete de los cuales pudo encontrar en la sección una fibrosis quística del páncreas.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA. — El fracaso de la secreción externa del páncreas, dada la importancia que el jugo pancreático, por su contenido en fermentos, tiene para la digestión de los diferentes principios inmediatos, acarreará como consecuencia una pérdida de los mismos en estado de desintegración incompleta, prestando a las heces unas especiales particularidades. Efectivamente, las deposiciones en la insuficiencia pancreática presentan unos caracteres completamente típicos (voluminosas, brillantes, color blanquecino o plomizo, fétidas), todo ello como consecuencia de su abundante contenido en grasa. Desde antiguo lo más habitual era el juzgar sobre la existencia o no de una insuficiencia pancreática por este aspecto de las heces que entonces se creía era característico y exclusivo de las enfermedades de esta glándula. Sin embargo, estas particularidades lo que nos revelan en la clínica es la insuficiencia en un grado muy avanzado y a lo que el clínico debe aspirar es a diagnosticarla en sus comienzos. Por otra parte, se ha podido demostrar que este mismo aspecto de las deposiciones se puede presentar en otras enfermedades en que no existe ninguna insuficiencia pancreática y en las que por otros mecanismos las grasas y otros principios inmediatos no se absorben, como sucede en el infantilismo intestinal y en el *sprue* no tropical. Estos dos han sido los motivos fundamentales que han inducido a los autores al estudio de otros métodos de exploración funcional que nos permitieran poner de manifiesto más precozmente la insuficiencia pancreática y eliminar estos errores, pudiendo hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. En este sentido, es interesante que, excepto GREENBERG, que dice haber reproducido en los animales el cuadro del infantilismo intestinal por ligadura de los conductos excretores del páncreas, los restantes autores que se han ocupado de este problema no han comprobado ninguna alteración funcional del páncreas en estas esteatorreas no pancreáticas.

Al adentrarnos en la exploración funcional del páncreas, vamos a ocuparnos de todos aquellos métodos propuestos, pero prestando una mayor atención a los que, según la experiencia de los numerosos autores que de ellos se han ocupado, tienen una mayor utilidad en la clínica.



**EXAMEN DE LAS HECES.** — Para juzgar de la digestión de los diferentes principios inmediatos es necesario el someter a estos enfermos al régimen de prueba de Schmidt y a continuación recoger las deposiciones. Aparte de los caracteres macroscópicos, ya señalados, que caracterizan a las deposiciones pancreáticas, el examen microscópico demuestra en las coloraciones con el Sudán la presencia de abundante cantidad de gotas de grasa neutra, ácidos grasos y jabones (esteatorrea); la de fibras musculares en deficiente estado de digestión con sus bordes precisos y su estriación conservada (creatorrea) y la de granos de almidón sin digerir (amilorrea). Tiene en este sentido un interés puramente histórico la prueba de los núcleos de Schmidt, de la que se han ocupado especialmente los autores franceses LABBE y NEPVEUSE y que está fundada en que los núcleos celulares ingeridos con los alimentos pueden ser digeridos por el jugo pancreático, pero no por los jugos gástrico e intestinal. Esta prueba sólo da resultados positivos en enfermedades avanzadas, de suerte que cabe renunciar a su empleo en el diagnóstico funcional del páncreas.

**PRUEBA DEL BALANCE TOTAL.** — Así como el régimen de Schmidt nos puede ser útil para el simple examen macroscópico y microscópico de las heces, cuando se trata de hacer un estudio de balance entre lo ingerido y lo perdido en las deposiciones, es necesario someter al enfermo a un régimen conocido y que por su composición represente una sobrecarga. Para ello recomienda UMBER la administración de 50 gramos de manteca, 100 a 200 gramos de pan y uno o dos huevos durante tres días consecutivos con la adición de unos sellos de carmín, como indicador al final de la prueba para facilitar la recogida de las deposiciones. En el hombre normal el 10 por 100 de la grasa ingerida se pierde por las heces; en el enfermo pancreático esta cifra alcanza hasta un 60 e incluso un 90 por ciento. La cantidad de N fecal se encuentra también aumentada en estos enfermos (azotorrea). Con esta prueba, según THAYSEN, se puede lograr hacer el diagnóstico diferencial entre el *sprue* y las esteatorreas de origen pancreático, pues la pérdida de N es normal en el primero. Si la cifra de N en las heces supera a los tres gramos diarios, es casi segura la existencia de una pancreopatía. PRATT ha encontrado una eliminación normal de grasa y N en las heces en sus casos de *sprue* en contraste con los 33 casos con oclusión de las vías excretoras del páncreas que presentaron una elevada pérdida de N y de grasa (hasta del 66 por 100 de la administrada). COFFEY, MANN y BOLLMAN han podido observar en perros que la ligadura y la fístula incompleta del páncreas no producen alteraciones apreciables en la utilización de los alimentos, que sólo aparecen cuando se excluye por completo la secreción pancreática. LOMBROSO ha comprobado experimentalmente que la extirpación del páncreas tiene menos efecto sobre la digestión de las grasas que la ligadura de los conductos excretores y piensa en la posible existencia de una secreción interna que influyera sobre la absorción de

estos principios inmediatos. En este mismo sentido hablan las experiencias de MORANDO y MONTALDO, que han observado que el aceite de oliva y el ácido oleico se absorben mejor en los animales con el conducto pancreático ligado que en aquellos en que se ha extirpado el páncreas. En cambio, HANDELSMAN no aprecia ninguna diferencia sensible entre los trastornos de la digestión que se presentan en los animales pancretomizados y en los que se han ligado sus conductos excretores, por lo que cree que la secreción interna del páncreas no debe jugar ningún papel en la absorción.

La práctica de las pruebas de balance en la clínica son extraordinariamente complicadas y engorrosas y en la actualidad se emplean muy poco para el diagnóstico funcional de páncreas. Aparte de esto, esta prueba está sujeta a diferentes fuentes de error, como son la posible presencia de otros fermentos que pueden actuar de una manera vicariante: diastasa de la saliva, erepsina intestinal, lipasa del estómago, del hígado, del intestino y fermentos de tipo triptico o lipolítico procedentes de las bacterias intestinales.

**DETERMINACIÓN DE LOS FERMENTOS EN LAS HECES.** — En las heces pueden encontrarse diastasa, lipasa y tripsina y en ocasiones la erepsina intestinal. Su determinación se utiliza en la actualidad muy poco en la clínica porque tenemos métodos más seguros para el diagnóstico y porque el valor de los fermentos en las heces está sometido a amplias oscilaciones, al ser los enzimas muy sensibles a la reacción del medio y haberse demostrado que el 99 por 100 es destruido en el intestino. Esta es la opinión de los autores que se han ocupado de su estudio, como COMFORT, BARBERÁ, GIUSEPPE y ADINOLFI, MONTANI, que no conceden ningún valor a la determinación de los fermentos diastásico, triptico y lipolítico en las deposiciones.

**EL VALOR DE LA DETERMINACIÓN DE LOS FERMENTOS EN LA SANGRE Y EN LA ORINA.** — Normalmente la sangre posee una cierta actividad amilolítica y lipolítica, mientras que la actividad triptica es casi nula. Los fermentos pancreáticos que normalmente existen en la sangre y en la orina se elevan bruscamente cuando existe una obstrucción del conducto pancreático o un proceso inflamatorio de esta glándula. A este fenómeno se le ha denominado por KATSCH "escape de fermentos" y por tener un valor indudable en el diagnóstico funcional del páncreas se le ha prestado a su estudio una especial atención, siendo numerosos los trabajos y estudios que sobre este asunto se pueden recopilar en la literatura. En la actualidad no están todavía completamente aclarados los factores que regulan en estado normal la concentración de los enzimas pancreáticos en el suero sanguíneo. Parece ser que el hígado (CRANDALL y CHERRY), el lóbulo anterior de la hipófisis (COPE), el tiroides (BERTLETT) y las glándulas suprarrenales (COPE) intervienen en este mecanismo. En condiciones patológicas, las cifras altas de fermentos que se encuen-

tran en las enfermedades inflamatorias del páncreas y en la obstrucción de sus conductos excretores se deberían, según COMFORT, a la ruptura de pequeños canaliculos que permitirían la entrada del jugo pancreático a la sangre, a través de los linfáticos; pero, sin duda alguna, también una irritación de las células acinares puede provocar una hipersecreción con aumento de los valores diastásicos. Evidentemente, el páncreas es la glándula que regula la actividad de estos enzimas en la sangre, pero al mismo tiempo hay que tener en cuenta otros factores, entre ellos fundamentalmente el hígado, como lo demuestran las experiencias recientes de ROE y GOLDSTEIN que han estudiado el contenido en amilasa y lipasa de la sangre después de extirpar el páncreas y provocar degeneraciones hepáticas, llegando a las siguientes conclusiones:

1. Que hay un aumento de los enzimas pancreáticos en la sangre cuando un intenso estímulo vagal es aplicado (mecholil) y cuando se obstruye el conducto pancreático.

2. Que los fermentos amilolítico y lipolítico de la sangre tienen una fuente extrapancreática, además de un origen pancreático, puesto que el ligero descenso de la actividad amilolítica y lipolítica que se presenta después de la pancrectomía, se recupera rápidamente volviendo a las cifras normales.

3. Que en los gatos intoxicados con cloroformo se demostró un descenso mucho más marcado de la lipasa que de la amilasa en el suero y este diferente comportamiento debe hacer pensar en la posibilidad de que la determinación de la lipasa reflejaría más bien la existencia de una enfermedad hepática que pancreática.

En el campo experimental se han realizado numerosas experiencias estudiando el comportamiento de los enzimas pancreáticos en la sangre y en la orina, después de diferentes intervenciones sobre los conductos excretores y el páncreas. GOLDEN, SIERACKS y GALLI han podido demostrar que la ligadura y sección de las vías excretoras produce un aumento de los valores de diastasa en la sangre y en la orina. SCHÜRCH e ISCH, ZUCKER, NEWBERGER y BERG han comprobado que después de la extirpación del páncreas se presenta un descenso de los valores de estos enzimas en la sangre. SMYTH, por su lado, ha encontrado que la necrosis aguda experimental en los animales se acompaña de un aumento de la eliminación de amilasa en la orina.

**LA AMILASA EN LA SANGRE.** — Han sido utilizados diferentes métodos para la determinación de la amilasa en la sangre. Los métodos más empleados son el clásico de WOHLGEMUTH y el micrométodo de BERTA OTTENSTEIN. Sin embargo, COMFORT recomienda el método de SOMOGY y FREE y MYERS han utilizado, con muy buenos resultados, el procedimiento de MYERS y KILLIAN.

Diferentes autores se han ocupado de las variaciones a que está sujeta la actividad amilolítica del suero sanguíneo en los normales por efecto de la dieta, de diferentes fármacos y por las oscilaciones de la glucemia. KAPP y VISCHER han demos-

trado, a las 24 horas de administrar una sobrecarga en hidratos de carbono y proteínas, un aumento de la actividad amilolítica, que no se presentó después de la sobrecarga con grasa. GÜLZOW ha observado en los perros que la pilocarpina, acetilcolina e histamina aumentan la diastasa en la sangre. El efecto de la pilocarpina puede ser neutralizado por la atropina, pero no el de la histamina. Por consiguiente, la pilocarpina parece que produce el estímulo irritativo secretor sobre el páncreas a través del vago, mientras que la histamina, cuya acción desaparece después de la pancrectomía, debe actuar directamente sobre el páncreas provocando una verdadera pancreatitis serosa. Esta elevación de la actividad diastásica después de la histamina fué encontrada solamente en los pacientes con pancreatitis y estaba ausente en los normales, por lo que este fármaco puede servir como una prueba para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas en la clínica. TUCHMAN, LESTER, SCHIFRIN y ANTROPOL han demostrado que también el mecholil aumenta la actividad diastásica del suero, a condición de que persista algún resto de páncreas activo. BOGENDÖRFER analiza la diastasa en la sangre en relación con la altura de la glucemia y encuentra que la hiperglucemia se acompaña de un aumento de la actividad diastásica y a la inversa. Sin embargo, DOHMEN no ha confirmado esta relación directa entre la altura de la glucemia y la diastasa en la sangre.

Las opiniones de los autores son muy diferentes en lo que respecta al valor de la determinación de la diastasa en la sangre para el diagnóstico funcional del páncreas y de las enfermedades de esta glándula. KAPP y VISCHER no creen que los valores normales de diastasa en el suero hablen en contra de la existencia de una afección pancreática, pues ésta se encontraba elevada solamente en el 46 por 100 de sus enfermos. ELMAN y SACHAR, MORTON, WIDGER, PRATT, JOHSON y BOCKUS reconocen que la determinación de la amilasa en el suero tienen un gran valor para el diagnóstico de las pancreatitis agudas. LAGERLÖF cree que la amilasemia tiene un gran valor para el diagnóstico funcional del páncreas sobre todo cuando va acompañada de la determinación simultánea de la amilasuria y de otras pruebas (investigación de los fermentos en el contenido duodenal con la secretina). Este autor no cree que los valores normales de diastasa en la sangre y en la orina excluyan la posible existencia de una enfermedad crónica del páncreas. Hay que tener en cuenta que, como ha señalado GÜLZOW, la diastasa en la sangre se puede encontrar elevada en otras enfermedades no pancreáticas: afecciones de las glándulas salivares (parotiditis), de los pulmones y del riñón y en las anemias. Las conclusiones a que llegan ELMAN, ARNESON y GRAHAM, así como LEWISON, sobre el valor clínico de la determinación de la amilasa en el suero para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas son las siguientes:

1. La edad, dieta, ayuno y deficiencia en vitaminas no tienen ningún efecto sobre los valores de amilasa en el suero.



2. El nivel de amilasa en los normales permanece siempre dentro de límites bastante constantes, que oscilan entre 40 a 175 mg. por 1.000.

3. La ligadura u obstrucción de los conductos pancreáticos provocan una marcada elevación de la amilasemia. La obstrucción completa origina a la larga una atrofia pancreática y, como consecuencia, un descenso de la amilasa por debajo de su nivel normal.

4. La extirpación del páncreas provoca una caída permanente de la amilasa en el suero a  $1/3$  ó  $1/2$  de su nivel normal.

5. Alteraciones en la diastasa sanguínea han sido citadas en otras enfermedades aparte de las pancreáticas, pero estas variaciones son muy restringidas y no tienen gran importancia como fuente de confusión diagnóstica. El 94 por 100 de 720 pacientes que no tenían enfermedades pancreáticas ni del sistema biliar presentaron valores normales de amilasa en el suero.

6. Se puede afirmar que hay una estrecha relación entre la amilasemia y las enfermedades pancreáticas, particularmente en lo que respecta a las pancreatitis agudas. Una marcada y rápida elevación de actividad de la amilasa se presentó en cuatro casos de pancreatitis aguda, en los que el diagnóstico fué confirmado y en seis en los que el diagnóstico fué presumido. La amilasemia alcanzó su acmé en las primeras 48 horas de la enfermedad, para volver a lo normal varios días después.

7. Enfermos con parotiditis presentaron también elevaciones de la amilasemia.

8. En enfermos de hígado se observó frecuentemente un descenso de la actividad diastásica.

9. Las determinaciones de la amilasa en el suero tienen indudablemente un valor para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas, especialmente en las pancreatitis agudas.

INVESTIGACIÓN DE LA LIPASA EN LA SANGRE. — El método clásico para la determinación de la lipasa en la sangre es el de RONA MICHAELIS, con el estalagmómetro de Traube. Se funda en comparar soluciones acuosas de tributirina antes y después de actuar sobre ellas el líquido cuya lipasa queremos investigar; cuando ésta existe, desciende la tensión superficial al formarse glicerina y ácidos grasos, disminuyendo el número de gotas en el estalagmómetro. Existen diferentes lipasas en el suero sanguíneo aparte de la pancreática (la de los hematies, la sérica, la hepática, la renal), de las que se diferencia por su propiedad de ser resistente al atoxil. GOLDSTEIN y ROE han hecho un estudio comparativo de la actividad lipolítica del suero sanguíneo frente a cinco sustratos diferentes: butirato de etilo, tributirina, butirato de bencilo, trioleína y aceite de oliva. La tributirina es la que se escinde más rápidamente por los enzimas del suero sanguíneo, hasta el punto de que este sustrato libera en una hora tantos ácidos grasos como el aceite de oliva en 24. En realidad otros métodos propuestos para la determinación de la lipasa en la sangre no se diferencian más que en el sustrato empleado. Así CHACE y MYERS utilizan el buti-

rato de etilo, CHERRY y CRANDALL, una emulsión de aceite de oliva; FREE y MYERS, la tributirina. Es interesante a este respecto que COMFORT y OSTERBERG han podido demostrar en los perros con el conducto pancreático ligado que así como no varían los enzimas lipolíticos normalmente presentes en la sangre para hidrolizar la tributirina y el etilbutirato, aparece, en cambio, un enzima capaz de escindir el aceite de oliva. La aparición de este enzima creen ellos que se puede considerar como específico de la lesión pancreática y puede constituir una prueba funcional de mucho valor diagnóstico y sencilla de realizar en la práctica.

Diferentes autores se han ocupado de valorar la determinación de la lipasa en la sangre para el diagnóstico funcional del páncreas. Excepto POSPPER, SCHOFF, todos los demás, ERHARDT, BERNHARD, BAUER, MELLI y LORENZI, RAEVSKAJA, consideran que la determinación de la lipasa tiene tanto o más valor que la de la amilasa para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas. BRUNSCHWIG encuentra un aumento de la lipasa en los cánceres del páncreas, en la pancreatitis aguda y en algunas enfermedades de las vías biliares (colecistitis con y sin ictericia). COMFORT y OSTERBERG han encontrado también un aumento de la actividad lipolítica en el 45 por 100 de los casos con pancreatitis y en el 33 por 100 de los enfermos con cáncer de la cabeza del páncreas o de la ampolla de Vater. En todos ellos se encontró una inflamación aguda o subaguda de la glándula o una obstrucción de los conductos. También se comprobó este aumento en el 6 por 100 de los 162 pacientes con duodenitis, cáncer gástrico inoperable, cáncer de vesícula biliar, hepatitis tóxica y cálculos del colédoco con colangitis. Esta alteración de la lipasemia en afecciones extrapancreáticas no creen que sea debida a la enfermedad fundamental, sino a una participación secundaria del páncreas en el proceso. Concluyen afirmando que la determinación de la lipasemia puede considerarse en la práctica como una prueba fidedigna para el diagnóstico funcional del páncreas.

DETERMINACIÓN DE LA AMILASA EN LA ORINA. La amilasa urinaria se cree que procede de la existente en la sangre, produciéndose su eliminación por la orina poco tiempo después de elevarse la amilasemia. El método más utilizado para su determinación es el de WOHLGEMUTH, aunque últimamente ha ganado favor el de SOMOGY. Con el primero, KATSCH y BRINCK dan como cifras normales de diastasa en la orina entre 16 y 32 y consideran como patológicas los valores por debajo de 8 ó por encima de 64. FOGED basado en 1.100 determinaciones en sujetos sanos utilizando el método de FABRICIUS-MÖLLER da como valores máximos la concentración de  $\leq 200$  y considera que las elevaciones por encima de 300, son las que pueden considerarse como patológicas. En la literatura se encuentran algunos trabajos en que se han ocupado especialmente del valor de la determinación de la amilasa en la orina para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas. BAUMAN y ELMAN, RO-

BERT y GRAHAM, creen que la diastasuria tiene una utilidad en la clínica, especialmente para el diagnóstico de las pancreatitis agudas. SCHMIEDEN y SEBENING, le dan también valor a su determinación, aunque les falló en el 20 por 100 de sus casos. Por el contrario, HEGGE y SKOOG no encuentran una relación entre las lesiones pancreáticas y el comportamiento de la eliminación de este fermento por la orina. Evidentemente la mayor utilidad de esta prueba es para el diagnóstico de las pancreatitis agudas o las agudizaciones de las pancreatitis crónicas. Sin embargo, hay que advertir que el aumento de la amilasuria en estas enfermedades dura poco tiempo (36 a 48 horas) y desaparece a los tres o cuatro días (COMFORT). Aparte de esto, la eliminación de este fermento, se puede encontrar aumentada en otras enfermedades extrapancreáticas, así como interferirse su eliminación por la orina por la existencia de lesiones renales. Teniendo en cuenta todas estas fuentes posibles de error, podemos decir que la prueba es útil, aunque no muy sensible y que puede dar resultado negativo en algunas enfermedades pancreáticas. Aunque hemos descrito separadamente la investigación de cada uno de los fermentos, lo que indudablemente tiene más valor para formar un juicio sobre el diagnóstico funcional del páncreas es la determinación simultánea de los mismos en la sangre y en la orina. Hay que tener en cuenta que los valores de estos enzimas pueden estar alterados en otras enfermedades que afectan secundariamente a la glándula pancreática. SOTGIU, que ha estudiado la amilasa en la sangre y en la orina en 96 enfermos con diferentes afecciones extrapancreáticas, encontró que los valores estaban aumentados en el 53,3 por 100 de los casos de colelitiasis, en el 35,7 por 100 de los enfermos de hígado, en el 50 por 100 de úlcus, en el 40 por 100 de los cánceres de estómago; en el 40 por 100 de los casos de diabetes y en seis enfermos con parotiditis. COMFORT resume su experiencia sobre el escape de fermentos de la manera siguiente: que los valores elevados de amilasa y lipasa en el suero se presentan con frecuencia en las enfermedades pancreáticas; que la determinación de la concentración de enzimas no sirve para el diagnóstico del tipo de enfermedad pancreática ni para basar un pronóstico; que, aparte de las pancreatitis, se pueden obtener valores normales cuando ya existe una extensa destrucción de las células acinares; que la determinación de la amilasa y lipasa simultáneamente es útil, teniendo cada una sus ventajas propias (la amilasa se determina en una hora, la lipasa requiere 24). Los valores elevados de lipasa están más frecuentemente asociados con enfermedades malignas del páncreas. La elevación de la lipasa dura más tiempo que la de la amilasa en las inflamaciones agudas de la glándula.

**EXAMEN DE LA COMPOSICIÓN Y DE LA CONCENTRACIÓN EN FERMENTOS DEL CONTENIDO DUODENAL.** — Puesto que los métodos indirectos de determinación de los fermentos en las heces, sangre y orina están sujetos a múltiples errores, la inquietud de numerosos clínicos e investigadores ha esta-

do orientada en conseguir un procedimiento para el estudio directo de la secreción del jugo pancreático en lo que respecta a su composición y contenido en fermentos. Con la introducción en la clínica de la sonda de Einhorn y con el perfeccionamiento de los métodos de análisis químico para la determinación de los enzimas, se va obteniendo un conocimiento más completo de las propiedades del jugo pancreático. Aunque con esto se ha dado un gran paso, sin embargo, no se han eliminado todas las fuentes posibles de error, pues con este procedimiento el jugo pancreático sale mezclado con el jugo duodenal, la bilis y el contenido gástrico. Por ello todos los métodos que se fundan en la obtención del jugo duodenal por la sonda de Einhorn, no resisten las críticas menos severas. Esto ha podido obviarse en gran parte por el empleo de la sonda doble, propuesto por ÄGREN y LAGERLÖF, en 1936, que consiste en dos tubos unidos a distinta altura, el extremo de uno de ellos queda en el estómago y el otro penetra en el duodeno, lo cual evita la excitación permanente del ácido clorhídrico, permite la obtención del contenido duodenal libre de secreción gástrica y su extracción fraccionada, determinando, en cada una de las muestras su composición, su concentración y contenido en fermentos.

Algo semejante podemos decir por lo que se refiere a los excitantes empleados para la secreción pancreática. Se han ido depurando sus ventajas e inconvenientes y sustituyendo unos por otros, según su eficacia y resultados. Los más utilizados han sido los siguientes: caseína, aceite de oliva, sulfato de magnesia, ácido clorhídrico, leche, éter, secretina y mecholil. Muchos de ellos han ocupado un lugar preferente en la exploración funcional de páncreas durante mucho tiempo y su simple mención va unida al nombre de los autores que los han descrito. Vamos a pasar revista, a continuación, a cada uno de estos excitantes:

**PRUEBA DEL ACEITE DE OLIVA.** — El empleo de este excitante, lo mismo que el de la peptona y el sulfato de magnesia, tiene el inconveniente de que no actúa exclusivamente sobre el páncreas, sino que también lo hace, aunque en menor proporción, sobre la secreción biliar y duodenal. BERGER, HARTMANN y LEUBNER han analizado el contenido en fermentos del jugo pancreático después de inyectar 20 c. c. de aceite de oliva y dan como valores normales 320 u. de amilasa y 128 de tripsina. Encontraron con esta prueba una insuficiencia funcional en las necrosis pancreáticas, colelitiasis con pancreopatía, infarto pancreático y diabetes.

**PRUEBA DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO.** — Teniendo en cuenta que el ácido clorhídrico es un excitante fisiológico de la secreción pancreática, algunos autores han propuesto el estudiar la respuesta después de introducir solución de este ácido en el duodeno. CARNOT y LIEBERT inyectan a través de la sonda 20 a 30 c. c. de una solución acuosa, al 2 por mil, de ácido clorhídrico. DELOCH emplea la misma cantidad, pero de solución decinormal. GOLDSTEIN,



después de introducir ácido clorhídrico en el duodeno, hace una determinación periódica de la diastasa en el jugo duodenal y obtiene dos tipos de curvas; la de la insuficiencia pancreática está caracterizada por un descenso intenso y duradero de la concentración de amilasa. Todos los autores que se han ocupado de esta prueba están conformes en que proporciona resultados muy irregulares y poco satisfactorios.

**PRUEBA DE LA LECHE.** — Ha sido descrita y utilizada por CHIRAY y LEBON que inyectan, a través de la sonda, 60 c. c. de leche y estudian en el contenido duodenal la actividad de la lipasa y de la tripsina. En los normales la actividad proteolítica debe estar por encima de 10 c. c. de la solución decinormal de hidróxido de sodio y la lipásica debe ser superior a los 50 c. c. de la misma solución. Aunque esta prueba proporciona resultados más exactos que las anteriores, sin embargo, se emplea poco en la práctica corriente.

**PRUEBA DEL ÉTER.** — Este método es de técnica sencilla y se emplea actualmente mucho en la clínica. Fue descrito por KATSCH y FRIEDRICH en el año 1922. Ellos inyectan, después de extraída la bilis a través de la sonda duodenal, 2 a 4 c. c. de éter muy lentamente. Cada 15 minutos se recoge el contenido duodenal, se mide la cantidad de jugo que normalmente oscila entre 75 y 150 c. c. en el espacio de media a una hora y se determina la concentración en fermentos en cada una de las muestras, sacando la media aritmética de los valores obtenidos. Tiene mucha importancia en esta prueba la aparición de un dolor epigástrico e hipocondrio izquierdo después de la instilación del éter, dolor que está producido por una congestión activa del órgano e indica una respuesta activa de la glándula a la introducción del excitante. En los casos con obstrucción de las vías excretoras por cálculos o tumores o en las afecciones parenquimatosas difusas, la cantidad de jugo duodenal obtenida es escasa o nula y la respuesta diastásica es también deficiente. En la interpretación de los resultados obtenidos con esta prueba hay que tener en cuenta dos causas de error: la primera es la enorme variación espontánea del contenido en fermentos en un mismo sujeto y la segunda que el éter es también un estimulante de la secreción intestinal y biliar y la mezcla de ambas secreciones con la del páncreas produce una dilución del jugo pancreático y de su concentración en fermentos. Por último, advertiremos que hay dos contraindicaciones de esta prueba: la de los ulcerosos porque la acción congestiva del éter puede dar lugar a una hemorragia y los casos con distonía neurovegetativa.

**LA PRUEBA DE LA SECRETINA Y DEL MECHOLIL EN LA EXPLORACIÓN FUNCIONAL DEL PÁNCREAS.** Últimamente han aparecido una gran cantidad de trabajos en los que se estudia el comportamiento de la secreción pancreática después de la aplicación de estos dos excitantes. Como ya dijimos al ocuparnos de la fisiología de esta glándula, la secre-

ción pancreática está regulada por un mecanismo neurohormonal. La hormona activa es la secretina de Bayliss y Starling. El vago es el nervio excitatorio. Con el empleo de la secretina y el mecholil como estimulantes, puesto que el segundo actúa electivamente sobre el vago, podemos estudiar la respuesta de la glándula a los dos excitantes fisiológicos y analizar el tipo de secreción. El comportamiento es diferente, la secretina produce un aumento de la cantidad de jugo con elevada concentración en bicarbonato, pero pobre en enzimas y el mecholil un flujo escaso, pobre en bicarbonato y rico en enzimas. MELLANBY cree que el contenido en enzimas del jugo pancreático está regulado por el vago y la concentración en bicarbonato de la solución en que están contenidos estos enzimas, por la acción de la secretina. Por este motivo, la mayor parte de los autores opinan que para formar un juicio mejor de la función pancreática deben estudiarse la respuesta a ambos estímulos.

La hormona secretina cristalizada en forma de picrolonato no es utilizable en la clínica por su toxicidad. Debemos a HAMMARSTEN el aislamiento de un producto amorfo que no es tóxico y que tiene 1/10 a 1/20 de la actividad del cristalizado. La secretina se administra por vía intravenosa a la dosis de una unidad clínica por kilogramo de peso (se denomina unidad clínica a la cantidad mínima de secretina necesaria para producir en un perro de 20 kilogramos de peso con fistula pancreática una secreción de 4 c. c. de jugo pancreático en 15 minutos) o como proponen DIAMOND y SIEGEL, 0,75 mg. por kilogramo. El contenido duodenal después de la inyección se extrae por la sonda de doble luz de ÄGREN y LAGERLÖF para eliminar el jugo gástrico en intervalos de 10 a 20 minutos y por espacio de una hora. En el contenido duodenal obtenido, tenemos que valorar la cantidad, la concentración en bicarbonato y en fermentos, pues como señalan DIAMOND, SIEGEL y KARLEN, ninguna de las alteraciones en estos tres factores es específica de la actividad del páncreas y en condiciones patológicas pueden estar alteradas una sola de ellas, permaneciendo normales las restantes. Según GREENGARD, HARRY e IVY, la respuesta de la secreción pancreática a este estímulo aumenta paralelamente con la cantidad de secretina inyectada hasta llegar a un determinado dintel.

Después de la inyección de secretina en los sujetos normales, según las determinaciones de ELMAN, ELMAN y SACHAR, LAGERLÖF, se obtiene una cantidad de jugo en una hora que varía de 20 a 250 c. c., con una concentración en bicarbonato de 44 a 130 miliequivalentes, un contenido en amilasa de 1,1 a 18,8 u. por kilogramo, en tripsina de 0,09 a 0,81 y en lipasa de 60 a 233 unidades por kilogramo. CHIRAY y BOLGERT han obtenido en estas mismas condiciones normales una cantidad de jugo que osciló de 70 a 130 c. c., una actividad de la lipasa entre 30 y 60 y de tripsina de 7,5 a 12,5 (técnica de BOLGERT).

COMFORT dice que el efecto de la secretina se nota al minuto de practicar la inyección y aumenta progresivamente el volumen de secreción hasta

alcanzar un máximo a los 10 minutos, paralelamente aumenta la concentración en hidrogeniones y en bicarbonato y descende la de los enzimas. Empleando el método de NORBY para la determinación de la diastasa, el de WILLSTÄTTER para la tripsina y el de CHERRY y CRANDALL modificado por COMFORT y OSTERBERG para la lipasa, encuentra en la prueba de secretina los valores normales siguientes: de 3.000 a 1.200 u. para el primero; de 20 a 40 u. para el segundo, y de 7.000 a 14.000 para el tercero.

También ha sido estudiada la prueba de la secretina en diferentes afecciones del páncreas. POLLARD, MILLAR y BREVER han podido demostrar que, en general, cuando la masa de tejido activo del páncreas estaba disminuida, se presentaba una disminución en la secreción de bicarbonato y de uno o ambos enzimas (amilasa y tripsina). En los casos de colecistitis y colelitiasis no se pudo comprobar ninguna insuficiencia funcional con esta prueba. En cuatro de seis casos de diabetes se presentó un descenso en el volumen de secreción, en la concentración en bicarbonato y algunas anomalías en los fermentos. En los enfermos con cáncer de cabeza de páncreas las alteraciones fundamentales fueron: volumen bajo de secreción y disminución en la secreción total de bicarbonato. No pudieron, en cambio, objetivar ninguna alteración en las pancreatitis crónicas.

DIAMOND y SIEGEL, con la prueba de la secretina han encontrado que en las lesiones graves del páncreas todas las funciones estaban afectadas, mientras que en las leves la producción de enzimas es la primera que sufre, siendo más estables el volumen de secreción y la concentración en bicarbonato. También puede presentar una disociación en la alteración enzimática, estando alguno de los fermentos más afectado que los otros. En las pancreatitis todos los factores estaban alterados: volumen, bicarbonato y enzimas, algunos de estos últimos descendieron hasta  $1/8$  a  $1/15$  de lo normal. En quistes de páncreas y en colelitiasis con obstrucción del colédoco también comprobaron una alteración de la función pancreática. En las pancreatitis agudas hemorrágicas todos los factores estaban alterados, pero especialmente la lipasa, y fué también este fermento el que demostró valores más bajos en los casos con edema de la cabeza del páncreas.

COMFORT, en todos los enfermos pancreáticos en que ha estudiado la prueba de la secretina ha encontrado, aparte de una disminución en el volumen de secreción y de la concentración en bicarbonato, una disociación en el comportamiento de los fermentos, disociación que se caracteriza por una insuficiencia en la secreción amilasa y una hipersecreción de tripsina y lipasa. Esto mismo lo han podido comprobar en la prueba del mecholil.

CHIRAY y BOLGERT encuentran una marcada insuficiencia funcional con esta prueba en la litiasis pancreática, cáncer de páncreas y pancreatitis aguda y valores normales en los quistes de páncreas. CHIRAY y SALMÓN comunican el haber confirmado estos resultados y añaden que en los casos de co-

lecistitis había una deficiencia en la secreción de fermentos en el 60 por 100 de los casos.

Entre nosotros, OLIVER y colaboradores, han estudiado la exploración funcional del páncreas con la prueba de la secretina en la ictericia por obstrucción del colédoco y encuentra que hay una estrecha relación entre el estado anatómico del páncreas (alteraciones macroscópicas con edema inflamatorio e hiperproducción de tejido conjuntivo) y el resultado de la prueba. TORRES GONZÁLEZ y HERNÁNDEZ han estudiado 13 casos con afecciones predominantemente extrapancreáticas (hepato-enteropatías con diarrea y colecistopatías) y encuentran una hipofunción del páncreas, secretoria y fermentativa. Ellos consideran que esta prueba de la secretina tiene un evidente valor diagnóstico y pronóstico en las enfermedades pancreáticas y que permite poner de manifiesto una insuficiencia funcional cuando ningún otro signo clínico objetivo permite el sospecharlo.

También se ha prestado atención últimamente al efecto del mecholil sobre la secreción pancreática y al valor de esta prueba para el diagnóstico funcional. El efecto del mecholil sobre el páncreas es diferente que el que tiene la secretina. Este estímulo, según han comprobado COMFORT, MANDRED y OSTERBERG, aumenta menos el volumen, no cambia el pH y aumenta la concentración en fermentos que persiste más tiempo que después de inyectar la secretina.

BAUMEN y WHIPPLE, COMFORT y OSTERBERG han estudiado simultáneamente la prueba de la secretina y del mecholil en los normales. Inyectan por vía hipodérmica 15 mg. de acetilbetametiloquina (mecholil) y una unidad clínica de secretina por kilogramo. Para la dosificación de los fermentos emplean el método de NORBY modificado por ÅGREN y LAGERLÖF para la amilasa, el de WILLSTÄTTER ALDSCHMIDT-LEITZ, modificado por CHRISTIANSEN para la tripsina y el de CHERRY y CRANDALL para la lipasa. Encuentran que el valor total para los diferentes enzimas por unidad de tiempo aumentaba después de ambos estímulos, el aumento de la amilasa y tripsina después de la secretina duraba solamente 10 minutos, mientras que se prolongaba mucho más tiempo (30 minutos o más) después del mecholil. El comportamiento de la concentración y los valores totales de los diferentes fermentos es distinto después de la secretina y el mecholil.

Con la estimulación con secretina la concentración en amilasa, expresada en términos de gramos de maltosa por centímetros cúbicos del contenido duodenal, desciende habitualmente por debajo de 0,5 gramos de maltosa y la concentración en tripsina referida en términos de hidróxido de potasio 20/normal por c. c. del contenido duodenal, baja a menos de 1 c. c. Después de inyectar el mecholil, la concentración de amilasa generalmente alcanza a 3,7 gramos y la de la tripsina a 2,5 c. c.

Después de la inyección de secretina, el valor total para los primeros 10 minutos en el caso de la amilasa oscilaba de 10 a 100 gramos y en el de la tripsina de 20 a 70 c. c.; el de la lipasa en el mis-



mo período de tiempo variaba de 100 a 6.000 c. c. medida en términos de hidróxido de sodio 20/normal. Después del mecholil los valores totales en este período de 10 minutos oscilaron para la amilasa de 14 a 125 gramos, para la tripsina de 10 a 80 c. c. y para la lipasa de 1.100 a 4.000. Las fluctuaciones en los valores totales por unidad de tiempo es una resultante de dos factores: variaciones en el volumen del contenido duodenal y en la concentración de los fermentos. De esto se deduce que ambos factores, la concentración y los valores totales en fermentos, deberían ser estudiados para formar un juicio más completo sobre el estado funcional del páncreas. Ahora bien, puesto que como se demuestra, las variaciones en los valores totales después de la estimulación con la secretina y el mecholil son mucho más grandes que las oscilaciones en la concentración de los fermentos después del mecholil, es mucho más útil el estudiar solamente este último factor después de este excitante para juzgar del estado funcional del páncreas. Lo que parece conveniente, y es la conclusión a que llegan estos autores, es que en la práctica debemos estudiar simultáneamente el mecanismo humoral y vagal de la función pancreática por el empleo de ambos estímulos (secretina y mecholil).

**PRUEBA DEL ACEITE YODADO.** — Se ha propuesto como una prueba de la función pancreática el determinar el yodo en la orina después de hacer ingerir al enfermo una cantidad conocida de aceite yodado (lipiodol), fundándose en que el yodo de este aceite está fijado a la molécula de ácidos grasos y su eliminación por la orina sólo puede hacerse después de la asimilación del aceite que deja en libertad el yodo. TREMOLIERES ha estudiado esta prueba en los normales y enfermos pancreáticos haciéndoles ingerir en ayunas cinco cápsulas de medio gramo de aceite yodado y determinando en la orina de las 24 horas siguientes el yodo eliminado. En los normales se elimina el 50 por 100 del yodo ingerido, mientras que en los enfermos pancreáticos solamente el 18 a 20 por 100, y en los cánceres de la cabeza del páncreas el 10 a 20 por 100.

Aunque estamos todavía muy lejos de lograr un perfeccionamiento en la exploración funcional del páncreas como se ha llegado en el estudio de otros órganos, es evidente que los estudios últimamente realizados y las pruebas citadas con la secretina y el mecholil representan un avance en este campo de la patología funcional. Los errores a que estaban sometidas las primitivas pruebas de balance y dosificación de los fermentos en los diferentes humores, han sido soslayadas con el estudio directo de la secreción pancreática y su respuesta a diferentes excitantes. El empleo en la clínica de la doble sonda propuesta por ÄGREN y LAGERLÖF, ha permitido también el obtener el jugo pancreático libre de otras secreciones (intestinal y biliar) que pudieran enmascarar los resultados. En la actualidad, como indican IVY y sus colaboradores, y ello representa sin duda alguna un gran paso, estamos en condiciones de diferenciar todo el am-

plio grupo de las esteatorreas idiopáticas de las debidas a una insuficiencia pancreática por el estudio de estas pruebas y la determinación de los fermentos en el contenido duodenal.

## BIBLIOGRAFÍA

- ABRAMSON. — Act. Med. Scand., 86, 478, 1935.  
ADLERSBERG y WACHSTEIN. — Klin. Wschr., 1, 85, 1937.  
ÄGREN y LAGERLÖF. — Act. Med. Scand., 92, 359, 1937.  
ANDERSEN. — J. Pediat., 15, 763, 1939.  
ANDREW e IVY. — Glandular Physiol. a. Therap., 1942.  
AUBERTIN, LACOSTE y SARIC. — Compt. rend. Soc. Biol. Paris, 120, 488, 1939.  
AYLWARD y HOLT. — J. Biol. Chem., 121, 61, 1937.  
ALLAN, BOWIE, McLEOD y ROBINSON. — Brit. J. Exp. Path., 5, 75, 1924.  
BARKIN. — Journ. Am. Med. Ass., 105, 1.659, 1935.  
BARKIN, ELB y SETGOYEVA. — Quart. J. Exp. Physiol., 29, 217, 1939.  
BALL. — J. Biol. Chem., 86, 433, 1930.  
BALL. — J. Biol. Chem., 140, 119, 1941.  
BARBERÁ, GIUSEPPE y ADINOLFI. — Policlin. Sez. Med., 43, 27, 1936.  
BARTLETT. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 38, 843, 1937.  
BAUER. — Chirurg., 4, 563, 1932.  
BAUMANN. — Chirurg., 3, 376, 1931.  
BAUMAN. — Frankf. Ztschr. f. Pathol., 53, 551, 1939.  
BAUMEN y WHIPPLE. — Am. J. Med. Sci., 207, 3, 1944.  
BAXTER. — Amer. J. Dig. Dis., 2, 108, 1935.  
BAYLISS y STARLING. — J. Physiol., 28, 325, 1902.  
BECKMAN. — Act. Chir. Scand., 78, 1, 1936.  
BENSLEY y WOERNER. — Anat. Rec., 72, 413, 1938.  
BERGARECHE. — Rev. Esp. Ap. Dig. Nut., 3, 4, 1944.  
BERGER, HERTMANN y LEUBNER. — Klin. Wschr., 1, 490, 1935.  
BERNHARD. — Klin. Wschr., 9, 1.346, 1930.  
BERNHARD. — Klin. Wschr., 1, 221, 1933.  
BEST, GRANT y RIDOUT. — J. Physiol., 86, 337, 1936.  
BEST, CHANNON y RIDOUT. — J. Physiol., 81, 409, 1934.  
BEST y HUNTSMAN. — J. Physiol., 75, 405, 1932.  
BEST y RIDOUT. — J. Physiol., 78, 415, 1933.  
BINET y BROUQ. — Presse Méd., 219, 1923.  
BLUM, GRAVAR y VAN CAULAERT. — Presse Méd., 29, 1928.  
BOGENDORFER. — Verh. Dsch. Ges. Inn. Med., 415, 1935.  
BOTTIN. — Rev. Belge Sci. Méd., 7, 394, 1935.  
BRUNSCHWIG. — The Surgery of Pancreatic Tumors., 1942.  
CARNOT y LIEBERT. — Soc. Méd. Hop. Paris, 19, 836, 1921.  
COFFEY, MANN y BOLLIMANN. — Amer. J. Dig. Dis., 7, 144, 1940.  
COMFORT y OSTERBERG. — Amer. J. Dig. Dis., 8, 337, 1941.  
COMFORT. — Journ. Am. Med. Ass., 115, 2.044, 1940.  
COMFORT y OSTERBERG. — J. of Lab. a. Clin. Med., 20, 271, 1934.  
COMFORT, MANDREY y OSTERBERG. — Arch. Int. Med., 66, 688, 1940.  
COMFORT y OSTERBERG. — Arch. Int. Med., 66, 3, 1940.  
COPE. — Endocrinology, 25, 248, 1939.  
CRANDALL y CHERRY. — Am. J. Physiol., 97, 515, 1931.  
CHACE y MYERS. — Arch. Int. Med., 12, 628, 1913.  
CHANNON, JOHN, VAUGHAN y TRISTRAN. — Bioch. J., 32, 1.332, 1938.  
CHANNON y WILKINSON. — Bioch. J., 29, 350, 1935.  
CHERRY y CRANDALL. — Am. J. Physiol., 100, 266, 1932.  
CHIRAY y LEBON. — Les insuffisances pancreatiques. Paris, 1926.  
CHIRAY y BOLGERT. — Arch. Mal. L'App. Dig., 29, 5, 1939.  
CHIRAY y SALMON. — Presse Méd., 2, 977, 1930.  
CHRISTIANSEN. — C. r. Trav. Labor. Carlsberg Chim., 22, 125, 1938.  
DELAZENNE. — Fisiol. Normal et Pathol. Roger et Binet. Páncreas, tomo VII.  
DELOCH. — Arch. f. Verd. Krank., 30, 29, 1923.  
DIAMOND y SIEGEL. — Am. J. Dig. Dis., 7, 10, 1940.  
DIAMOND, SIEGEL y KARLEN. — Am. J. Dig. Dis., 6, 474, 1939.  
DOHMEN. — Dsch. Z. Chir., 244, 620, 1935.  
DRAGSTEDT, LESTER y WOODBURG. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 31, 178, 1933.  
DRAGSTEDT, VON PROHASKA y HARM. — Amer. J. Physiol., 117, 175, 1936.  
DRAGSTEDT, VERMEULEN, GOODPASTURE, DONOVAN y GEER. — Arch. Int. Med., 64, 5, 1939.  
DRAGSTEDT. — Journ. Am. Med. Ass., 114, 1, 1940.  
EHRHARDT. — Klin. Wschr., 2, 1.600, 1939.  
ELMAN y SACHAR. — Am. J. Dig. Dis., 8, 4, 1941.  
ELMAN, ARNESON y GRAHAM. — Arch. Surg., 19, 943, 1929.  
ELMAN, ROBERT y GRAHAM. — Arch. Surg., 19, 943, 1929.  
ELMAN. — Am. J. Dig. Dis., 7, 6, 1940.  
ENTENMAN, CHAICOFF y MONTGOMERY. — J. Biol. Chem., 137, 699, 1941.  
ENTENMAN, CHAICOFF y MONTGOMERY. — J. Biol. Chem., 130, 121, 1939.  
ENTENMAN, MONTGOMERY y CHAICOFF. — J. Biol. Chem., 135, 329, 1940.  
FISHER. — Am. J. Physiol., 67, 634, 1924.  
FOGED. — Hosp. Tid., 991, 1931.  
FREE y MYERS. — J. of Lab. a. Clin. Med., 28, 11, 1943.  
GALLET y GUILLAUMIE. — Compl. rend. Soc. Biol., 103, 1.220, Paris, 1930.  
GALLI. — Fol. Clin. clim. e microsc., 3, 120, 1928.  
GOLDEN y SIERACKS. — Amer. J. Dig. Dis., 6, 327, 1939.  
GOLDSTEIN. — Arch. f. Verd. Krank., 48, 5-6, 1930.  
GOLDSTEIN y ROE. — J. of Lab. a. Clin. Med., 28, 11, 1943.  
GOSSSET, BINET y PETIT-DUTAILLIS. — Presse Méd., 1.593, 1928.  
GREENBERG. — Yale J. Biol. a. Med., 6, 121, 1933.  
GREENGARD, HARRY e IVY. — Amer. J. Physiol., 132, 305, 1941.  
GÜLZOW. — Ztschr. Klin. Med., 138, 76, 1940.  
HANDELSMAN. — Ann. Int. Med., 11, 1.479, 1938.

- HAMMARSTEN y JORPES. — Act. Med. Scand., 68, 205, 1928.  
 HARTMANN. — Dsch. Med. Wschr., 1, 169, 1941.  
 HEGGE. — Norsk. Mag. Laegesidensk., 91, 182.  
 HERFORD. — Act. Med. Scand., 96, 425, 1938.  
 HERSHEY. — Amer. J. Physiol., 93, 657, 1930.  
 HERSHEY y SOSKIN. — Am. J. Physiol., 98, 74, 1931.  
 HOUSSE. — Compt. rend. Soc. Biol., 123, 519, Paris, 1936.  
 IVY. — Am. J. Dig. Dis., 8, 10, 1941.  
 IVY, FARRELL y LUETH. — Amer. J. Physiol., 82, 27, 1927.  
 IVY y GRAY. — Internat. Abstract. Surg., 69, 1, 1939.  
 JETZLER. — Klin. Wschr., 370, 1932.  
 JOHNSON y BOCKUS. — Arch. Int. Med., 66, 62, 1940.  
 JOSLIN. — The treatment of Diabetes Mellitus, 1935.  
 JUNG. — Zeitsch. f. Klin. Med., 118, 5 y 6, 1931.  
 KA, TOHOKU. — J. Exper. Med., 36, 516, 1939.  
 KAPLAN y CHAICOFF. — J. Biol. Chem., 108, 201, 1935.  
 KAPP y VISCHER. — Arch. f. Verdgskrank., 63, 292, 1938.  
 KATSCHE y BRINCK. — Bergmann Staehelin, T. III, 1943.  
 KATSCHE y FRIEDRICH. — Klin. Wschr., 1, 212, 1922.  
 KAWAI. — Okayama-Igakkai-Zasshi, 50, 1, 1941, 1938.  
 KUHLMANN y FRANCKE. — Klin. Wschr., 35, 889, 1941.  
 LA BARRE y DESTREE. — Compt. rend. Soc. Biol., 103, 35, Paris, 1930.  
 LA BARRE, JEAN y VESSLOVSKY. — Arch. Internat. Pharmac., 67, 267, 1942.  
 LABBE y NEPVEUSE. — Presse Med., 1, 649, 1931.  
 LAGERLÖF. — Act. Med. Scand., 12, 289, 1942.  
 LAGERLÖF. — Nord. Med., 3, 753, 1941.  
 LAGERLÖF. — Quart. J. Med., 8, 115, 1939.  
 LAURO. — Pathologica, 31, 14, 1939.  
 LEWISON. — Surg. Gyn. a. Obst., 72, 2, 1941.  
 LIACI. — Biochimica e Ter. Exp., 25, 445, 1938.  
 LÖEWL. — Compt. rend. Soc. Biol., 131, 224, Paris, 1939.  
 LOMBROSO. — Compt. rend. Soc. Biol., 56, 400, 1904.  
 MARTINSON. — Bull. Biol. et Med. Exp., 4, 431, 1937.  
 MCCAUGHAN, SINNER y SULLIVAN. — Arch. Int. Med., 61, 739, 1938.  
 MCHENRY y GAVIN. — J. Biol. Chem., 134, 653, 1940.  
 MCKAY y BARNES. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 38, 803, 1938.  
 MCKAY y BARNES. — Pros. Soc. Exp. Biol. a. Med., 38, 410, 1938.  
 MCKAY y EATON. — Amer. J. Physiol., 119, 783, 1937.  
 MELLANBY. — J. Physiol., 64, 331, 1928.  
 MELLI y LORENZI. — Minerva Med., 2, 361, 1930.  
 MEYER, SOSTER y NECHLES. — Am. J. Dig. Dis., 9, 5, 1942.  
 MEYER-BISCH. — Z. Klin. Med., 103, 270, 1926.  
 MONTANI. — Gion. Clin. Med., 13, 89, 1932.  
 MONTGOMERY, SHELLE y CHAICOFF. — Amer. J. Physiol., 131, 578, 1941.  
 MONTGOMERY y LAURENCE. — Ann. Surg., 114, 441, 1941.  
 MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAICOFF. — J. Biol. Chem., 123, 387, 1939.  
 MONTGOMERY, LAURENCE, ENTENMAN y CHAICOFF. — Pros. Soc. Exp. Biol. a. Med., 43, 349, 1940.  
 MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAICOFF. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 40, 6, 1939.  
 MORANDO MONTALDO. — Arch. di Fisiol., 38, 343, 1938.  
 MORTON WIDGER. — Ann. Surg., 3, 851, 1940.  
 MYESS y KILLIAN. — J. Biol. Chem., 29, 179, 1937.  
 OLDFELT. — J. of Physiol., 102, 3, 1943.  
 OLIVER, GALN, OLIVER, ELICIGUI y HERNÁNDEZ. — Rev. Esp. Ap. Dig., 3, 3, 1941.  
 POLLARD, MILLER y BREVER. — Am. J. Dig. Dis., 9, 2, 1942.  
 POPPER-SCHOFF. — Med. Klin., 1, 335, 1934.  
 PRATT. — Amer. J. Med. Sci., 187, 222, 1934.  
 PRATT. — New. Eng. J. Med., 222, 47, 1940.  
 PROHASKA, DRAGSTEDT y HARMS. — Amer. J. Physiol., 117, 166, 1936.  
 RAEVSKAJA. — Ter. Arch., 8, 347, 1930.  
 RAMBERT. — Paris. Med., 2, 23, 1941.  
 RAO. — Il Policlinico, 48, 30, 1941.  
 ROE y GOLDSTEIN. — J. of Lab. a. Clin. Med., 28, 11, 1943.  
 ROSENBERG. — Am. J. Dig. Dis., 5, 607, 1938.  
 RUBIN y RALLI. — Amer. J. Physiol., 129, 578, 1940.  
 SCOTT, GRAHAM y MCCARTNEY. — Am. J. Dig. Dis., 7, 12, 1940.  
 SCHMIEDEN y SEHENING. — Arch. Klin. Chir., 148, 319, 1927.  
 SCHÜRCH e ISCH. — Dtsch. Z. Chir., 251, 245, 1938.  
 SKOOG. — Act. Chir. Scand., 65, 14, 1929.  
 SMYTH. — Ann. Int. Med., 12, 932, 1939.  
 SOMOGYI. — Pros. Soc. Exp. Biol. a. Med., 32, 538, 1934.  
 SOTGIU. — Probl. Alimentare, 2, 5, 1932.  
 THAYSEN. — Arch. Int. Med., 42, 352, 1928.  
 TORRES GONZÁLEZ y HERNÁNDEZ. — Rev. Clin. Esp., 15, 422, 1944.  
 TREMOIERES. — Rev. Med., 57, 1, 1940.  
 TUCHMAN, LESTER, SCHIFFIN y ANTOPOL. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 33, 142, 1935.  
 WOHLGEMUTH. — Grundriss der Fermentmethoden-Berlin-Stringer, 1913.  
 WOLFFE. — Am. J. Surg., 43, 109, 1939.  
 WILSON y DU BOIS. — Amer. J. Dis. Child., 26, 431, 1923.  
 ZUCKER, NEWBERGE y BERG. — Amer. J. Physiol., 102, 209, 1932.

## ORIGINALES

### EL ORIGEN ASCENDENTE DE MUCHAS NEFRITIS SOBRE TODO EN LA INFANCIA

(Nefritis intersticial ascendente y esclerosis renal postpielítica)

C. JIMÉNEZ DÍAZ

Clinica Médica de la Facultad de Medicina y del Hospital General de Madrid

El predominio del origen descendente, es decir, hematógeno; de las nefritis que suelen llamarse médicas, pertenecientes al círculo de la enfermedad de Bright, es evidente; pero seguramente se ha exagerado, hasta el extremo de que hoy parece axiomático, y en la práctica pensamos que solamente las nefropatías hematógenas son las que arrojan el cuadro clínico correspondiente a las nefritis, diferenciándose bien de las "pielonefritis" secundarias a una infección de las vías urinarias inferiores que evoluciona en dirección ascendente. En tanto que en aquéllas por parte de la orina resaltan la albuminuria, hematuria y cilindria, con un aumento discreto de células, y por parte del organismo en

general, según los casos, edema, hipertensión, hiposistolia izquierda, anemia y retenciones nitrogenadas; en éstas predominan en la orina, sobre la albuminuria y hematuria, el aumento de células, sobre todo leucocitos neutrófilos más o menos degenerados (piocitos) y epitelios de pelvis, uréter y vejiga, aunque también haya albúmina, hematías y algunos cilindros, y desde el punto de vista general las molestias urinarias (polaquiuria, disuria) y más rara vez ligeros edemas. A este esquema, que sólo en sus trazos esenciales describo, se suele ajustar el enjuiciamiento en la práctica de cuadros urinarios con hematuria o albuminuria, y si en sus rasgos esenciales es cierto, no lo es en absoluto, como la práctica nos ha enseñado, y sobre ello deseo llamar la atención. Hay en la clínica una serie de casos sobre los que pueden hacerse observaciones que nos indican la necesidad de rectificar este criterio; las podemos enumerar y examinar sucintamente a continuación:

I. LA NEFRITIS DEL ENANISMO O INFANTILISMO RENAL. — Según es bien notorio, existen algunos niños con nefritis caracterizadas por albuminuria, densidades bajas y con frecuencia poliuria,