ACTUALIDAD.

FIBROSIS QUÍSTICA DEL PANCREAS

Por el Dr. OSCAR CORREA B.

Médico del Hospital Luis Calvo Mackenna

Durante los últimos años se han dado pasos importantes en el esclarecimiento y definición del nuevo cuadro clínico conocido con el nombre de fibrosis quística del páncreas. De estudios anátomo-patológicos se desprende que su frecuencia real es mucho más alta que la que ordinariamente se le atribuye. Esta situación deriva tanto del relativo desconocimiento que en general se tiene de dicha entidad como de las dificultades que comporta su diagnóstico exacto.

Historia.

La individualización como tal del cuadro de fibrosis quística del páncreas data desde fecha relativamente reciente. Aparte de las observaciones de Poynton y colaboradores, en 1914, Still, en 1918, y Passini, en 1919, sobre perturbaciones digestivas en pacientes con lesiones pancreáticas y las de Pipping, Mautner, Burghard, Gross, Siwe, Huet y otros, posteriormente, en el mismo sentido, el estudio de Parmelle, en 1935, fué el primero en plantear seriamente la probable relación entre el síndrome de esteatorrea infantil y la insuficiencia exocrina del páncreas. En él, dicho autor, junto a una cuidadosa revisión del material publicado hasta ese entonces, expone dos observaciones propias, de las que acompaña el resultado del examen post-mortem. A este respecto llamaban especialmente la atención las lesiones pancreáticas y pulmonares, casi similares en ambos casos, caracterizadas, las primeras, por atrofia de los acinis, dilatación

de los conductos y fibrosis y, las segundas, por bronquitis y bronquiolitis purulenta y bronconeumonía.

En 1938, Thomas y Schlutz abordan de nuevo el tema y describen un nuevo caso. Se trataba de un niño de 5 años, de desarrollo normal hasta los 18 meses, edad en que contrae bronquitis, que persiste, y a la cual se suman, a los 3 años, perturbaciones digestivas, caracterizadas por deposiciones voluminosas, frecuentes, de color amarillo y mal olor, que lo acompañan hasta la muerte. Su autopsia reveló, fuera de lesiones diversas, atrofia marcada del tejido pancreático, que comprometía alrededor del 95 por ciento del órgano. Los conductos de éste, si bien permeables, presentaban a trecho dilataciones al tiempo que aparecían repletos de una sustancia clara, homogénea. Este mismo año, Andersen publica un extenso estudio sobre esta enfermedad, en el cual da a conocer 49 casos. Sus fuentes de colección de este abundante material fueron diversas: veinte de los protocolos anatómo-patológico del Babies Hospital, veinte de la literatura sobre enfermedad celíaca e insuficiencia pancreática, siete de las publicaciones sobre deficiencia de vitamina A, y los dos restantes, del archivo de colegas. En su artículo, al tiempo que expone con detalles los hallazgos post-mortem de gran parte de los casos, intenta una clasificación de la enfermedad basada en el cuadro clínico.

Posteriormente, Blackfan y May, Farber, Snelling y Erb, Menten y Middleton y Philipsborn, Lawrence y Lewis, se han ocupado de la afección y relatado, a base, en su mayor parte de estudios anatómo-patológicos, nuevos casos de ella, lo que hace que a la fecha suban de 200 las observaciones comprobadas de fibrosis quística del páncreas.

Etiología y Patogenia.

La etiología de la fibrosis quística del páncreas se desconoce. Las lesiones pancreáticas pueden ser interpretadas como el resultado de alteraciones de los pequeños y grandes conductos pancreáticos, con la aparición ulterior de fibrosis. Junto a la lesión pancreática se encuentran anomalías congénitas diversas de las vías recubiertas de epitelio, entre éstas, especialmente, intestino, uréteres y conducto cístico.

Es una enfermedad que no demuestra preferencia por raza, país ni clima. Se han relatado casos, en efecto, de diversas regiones de Europa y Norteamérica. Su incidencia no

parece estar en relación a las condiciones económicas de la población. Tal como Andersen lo declara, se presenta, en ocasiones, en varios descendientes de una misma familia, a veces, en mellizos. Su frecuencia varía con el sexo; a este respecto, su proporción es de 2 mujeres por 1 hombre.

La fecha de aparición de la lesión pancreática parece ser muy precoz, en la mayoría, antes del nacimiento. Tal se desprende del comienzo neonatal de la sintomatología en muchos casos, así como del examen post-mortem de los que fallecen en la primera semana de vida. Sobre el origen de ésta se plantean tres posibilidades: 1. malformación congénita; 2. proceso inflamatorio del páncreas durante la vida intrauterina, y 3. deficiencia de vitamina A durante igual período. Existen argumentos, tanto en pro como en contra de estas hipótesis. En apoyo de la primera suposición está su incidencia familiar, así como la existencia, en gran parte, de los casos, si no en todos, de lesiones al nacimiento. En su contra se debe mencionar la asociación de la lesión pancreática con otras alteraciones, en su mayor parte atresias y estenosis, lo que hace posible que bien pudieran ser la consecuencia de algún factor común que afecta a las vías con revestimiento epitelial durante la vida intrauterina.

La hipótesis de que las lesiones pancreáticas obedezcan a fenómenos inflamatorios, se basa en el hallazgo de procesos de tal tipo, en gran parte de los casos. También, en este respecto hay hechos difíciles de explicar, puesto que si bien la tendencia general a la atresia, que presenta esta enfermedad, podría derivar de la inflamación, no lo es así su incidencia familiar. Además, sobre el origen mismo de la infección, tampoco puede declararse nada concreto. Se avanza la creencia de que en los casos de obstrucción del intestino en el recién nacido, las lesiones pancreáticas serían secundarias a infección ascendente. En este mismo terreno debe considerarse la probable intervención de la sífilis, la cual, como se sabe, da origen a alteraciones fibróticas del páncreas. Es, si, también difícil sostener esta etiología, dado que en ningún caso se han encontrado otras manifestaciones o signos de dicha enfermedad. Las lesiones anátomo-patológicas del páncreas, por lo demás, tampoco son idénticas a las que observan en procesos luéticos. Así, mientras en casos de sífilis los rasgos característicos lo constituyen la intensa fibrosis e inflamación del órgano, en la fibrosis quística ellos se ven reducidos, en su mayor parte, a la existencia

de gran número de quistes al tiempo que la fibrosis es menor.

Respecto al posible rol que podría tener una deficiencia de vitamina A en la vida intrauterina en la producción del cuadro tal hipótesis ha surgido de la semejanza existente entre las lesiones de la fibrosis quística del páncreas y las consecutivas a la deficiencia de dicha vitamina en la vida extrauterina. Las manifestaciones de esta última, como se sabe, afectan los epitelios de todo el organismo con aparición de metaplasia, la que fácilmente podría conducir a lesiones de atresia y fibrosis de los conductos pancreáticos. Se piensa que en tales casos la génesis de la deficiencia podría ser ya un empobrecimiento de la dieta materna en dicha vitamina o una perturbación de los procesos de absorción intestinal de ella. Estudios experimentales de Dann en ratas prueban que la deficiencia de esta vitamina en la dieta materna disminuye la reserva de ella en el hijo y origina una alta mortalidad durante la vida intrauterina o después. En desacuerdo con este mecanismo etiopatogénico está el hecho, derivado de estudios postnatales de deficiencia de vitamina A, según los cuales el páncreas en tales casos permanece indemne o si llega a afectarse lo hace sólo en forma discreta.

En favor de la participación de la deficiencia de vitamina A en la producción de este cuadro, parecen hablar las alteraciones del epitelio bronquial encontradas en muchos casos. Wolbach las ha observado en un alto porcentaje en ratas deficientes en vitamina A. Si bien esta comprobación podría ser de valor la frecuencia con la cual dichos animales, según Passey, presentan tales lesiones y, además, bronquiectasias, con dietas adecuadas, les resta importancia.

La relación entre las lesiones pancreáticas y el cuadro clínico se ha visto confirmada en estudios realizados por Greenberg y Pratt, en el perro, que demuestra que la ligadura del conducto pancreático da origen a un complejo sintomático muy parecido al de la fibrosis quística del páncreas. Las características de éste son polifagia, estacionamiento o pérdida de peso y deposiciones voluminosas, de mal olor. Gran parte del alimento ingerido se pierde en las deposiciones, las cuales muestran un alto contenido en grasas. Tanto en el perro como en pacientes con fibrosis quística del páncreas, el porcentaje de grasa desdoblada en las deposiciones, en contraposición a lo esperado, no es bajo sino más bien variable, aun a veces normal, de lo cual respondería, según se cree, la lipasa intestinal. No obstante este hecho, llama la atención la gran proporción

de ácidos grasos que se eliminan con las heces, fenómeno que en general es difícil de explicar, puesto que el intestino no revela, en la mayor parte de los casos, cambios o alteraciones microscópicas. Se supone a este respecto la perturbación de mecanismos ligados a ciertas transformaciones que deben experimentar los ácidos grasos antes de ser absorbidos y en los cuales el jugo pancreático jugaría un rol destacado.

Otro punto de similitud entre la ligadura experimental y el cuadro en estudio, deriva de la frecuencia con que en ambos casos se produce la degeneración grasosa del hígado. Desde que no ha sido posible establecer con certidumbre el origen de este fenómeno, se piensa que el páncreas impediría, mediante algún factor, tal proceso.

Cuadro clínico.

De acuerdo con los síntomas y edad en que se produce la muerte, Andersen distingue tres tipos clínicos dentro del cuadro de fibrosis quística del páncreas.

Grupo I: Este grupo lo integran casos que fallecen durante el período neonatal con síntomas de obstrucción intestinal. Esta evolución se observa en alrededor del 10 por ciento de los casos y se debe generalmente a atresia del intestino delgado o a la presencia de meconio espeso, sin que medie alteración alguna en el lumen intestinal.

Grupo II: Constituyen este grupo los lactantes que mueren entre la primera semana de vida y los seis meses. La causa de muerte es siempre una bronconeumonía crónica o bronquiectasia, con las siguientes características del cuadro clínico: 1, estacionamiento ponderal, pese a una dieta adecuada, y que se inicia ya en el período neonatal; 2, abdomen globuloso al nacimiento; 3, hambre; 4, ausencia de vómitos y diarrea; 5, deposiciones voluminosas, en ocasiones macroscópicamente grasosas; 6, intolerancia a los alimentos grasos, y 7, infección crónica del árbol respiratorio. Dentro de este tipo, se describen dos subgrupos: a) Formado por la mayoría de los pacientes, que consultan por un problema nutritivo o que hospitalizados por infecciones respiratorias, se comprueba que presentan un crecimiento y desarrollo retardados. El problema nutritivo se hace presente desde las primeras semanas por estacionamiento o aumento deficiente de peso, deposiciones ligeramente voluminosas y a menudo frecuentes, si bien no diarreicas. b) Integrado por enfermitos que llegan al hospital por infecciones del árbol respiratorio y que no tienen historia

previa de perturbación nutritiva. En algunos de ellos, tal vez como único síntoma, ha llamado la atención cierta intolerancia para las grasas y cereales de la dieta. El abdomen, en la mayoría, se aprecia prominente y, a veces, con hernia umbilical.

El rasgo principal en el conjunto sintomático de este grupo, es la infección del árbol respiratorio. Esta empieza, o por coriza, que se repite o no desaparece del todo o, lo que es más frecuente, por tos espasmódica, seca. La edad de aparición de ésta oscila alrededor de las dos primeras semanas, permanece sin variaciones durante quincenas o meses y luego, gradualmente, aumenta de intensidad hasta terminar en bronquitis purulenta, bronquiectasia con abscesos, neumonía lobar, bronconeumonía crónica o una combinación de éstas. En algunos casos se observan lesiones de xeroftalmia, que obedecen lentamente al tratamiento. Este grupo constituye del 60 al 70 por ciento de los casos.

Grupo III: Este grupo está formado por el 20 a 30 por ciento de los pacientes. Pertenecen a él todos los con supervivencia superior a seis meses, en un caso hasta catorce y medio años. El curso clínico de estos niños en los primeros meses es idéntico al de los casos del grupo II. El síntoma principal lo constituye la alteración de la gráfica ponderal, que se observa a menudo desde las primeras semanas. Las deposiciones son voluminosas, fétidas, algunas veces francamente grasosas, característica que en algunos pacientes ofrecen ya desde el nacimiento y la cual, en todo caso, nunca falta al sexto mes. La desnutrición es más manifiesta en los componentes de este grupo que en los del grupo II. El aspecto general de estos niños se puede describir así: disminución marcada del páncreo adiposo, abdomen prominente, a menudo con hernia umbilical, debilidad muscular y atrofia de la región glútea. Si bien frecuentemente se encuentra osteoporosis, el raquitismo es raro. Lesiones de xeroftalmia se hallan sólo por excepción. Tanto en estos casos como en los del grupo II, el proceso terminal es una infección respiratoria, que presenta la siguiente encadenación: bronquitis, bronquiectasia y bronconeumonía, complicadas, en ocasiones, de otitis media y sinusitis.

Anatomía Patológica.

Las lesiones principales y más constantes se encuentran en el páncreas.

Páncreas: Macroscópicamente puede ser normal o presentar sólo ligeras alteraciones. Estas últimas están constituí-

das por disminución de tamaño del órgano, aumento de su consistencia y coloración más encendida. En ocasiones, los lóbulos aparecen redondeados y de dimensiones desiguales, sin la forma de almendra que les es característica y, a veces, fusionados por tejido fibroso. Al correr se oye, en algunos casos, un sonido bajo, seco, producido al ser atravesadas concreciones calcáreas. El conducto pancreático se encuentra, a veces, atrésicos, en otras, permeable, con dilataciones de trecho en trecho o, lo que es más raro, normal. En cuatro casos de cinco referidos por Andersen, parecía terminar en tejido fibroso a cierta distancia de la ampolla de Vater.

Al examen microscópico los conductos se hallan distendidos, estenosados o atrésicos y los acinis y conductos pequeños dilatados, con concreciones de diversos tamaños. Las más pequeñas se presentan rodeadas por células relativamente normales, a veces, con gránulos eosinófilos, los que también abundan en las concreciones mismas. De éstas, las pequeñas son homogéneas, mientras las grandes se observan laminadas y en ocasiones formadas de material eosinófilo, rodeado de una sustancia más pálida. Estas últimas se presentan, a veces, calcificadas. El tamaño de los quistes es variable de un caso a otro, si bien los más pequeños se observan en lactantes menores. En ocasiones se halla metaplasia del epitelio de los conductos. Alrededor de los acinis e igualmente de los lóbulos, se aprecia una cantidad variable de tejido fibroso infiltrado de fibroblastos, linfocitos, células plasmáticas y fagocitos, cuyo número es muy variable. Los islotes de Langerhans aparecen corrientemente de tamaño y número normales. En algunos casos se describe una disminución de su tejido acinar, el que aun puede faltar y estar reemplazado por tejido fibroso.

Pulmones: En todos los casos se encuentran lesiones de bronquitis y peribronquitis. En la mayor parte de los casos se agregan a ellas bronquiectasias, abscesos pulmonares, neumonía lobar o bronconeumonía crónica. El epitelio bronquial se presenta frecuentemente compuesto de mayor número de capas celulares que las corrientes y, en los casos de deficiencia probada de vitamina A, con metaplasia escamosa de los estratos superficiales. Estas alteraciones se hallan, a veces, también en otros órganos tapizados de epitelio. El agente bacteriológico que predomina en la mayor parte de los casos es el estafilococo aureus, sigue en frecuencia el estafilococo albus y, por último, el estreptococo hemolítico. Se describen también infec-

ciones mixtas, en las cuales destaca, con mucho, el estafilococo aureus.

Hígado: En un alto porcentaje de autopsias se comprueba degeneración grasosa del hígado y, en algunas, cirrosis biliar y aun de Laennec.

Al lado de las lesiones señaladas se observa con frecuencia, como antes se dijo, la asociación de anomalías congénitas en otros órganos y, en forma excepcional; signos de queratomalasia.

Diagnóstico diferencial.

Dada la diversidad de síntomas del cuadro de fibrosis quística del páncreas y la falta de especificidad de ellos, su diagnóstico no siempre es fácil. La diferenciación debe hacerse, en primer lugar, con la enfermedad celiaca y luego con las demás afecciones capaces de dar origen al síndrome celiaco. Para su distingo de la enfermedad de Gee-Herter, varios puntos pueden tenerse presente, si bien, como se comprende, ellos no son absolutos y sólo reflejan las características generales del cuadro. En este terreno puede decirse que la fibrosis quística del páncreas tiene un comienzo más precoz, a la vez que un curso clínico más grave que la enfermedad celiaca, no presenta, por lo general anorexia, sino, por el contrario, buen apetito y los vómitos y diarreas son raros. Se ha demostrado que tanto el carácter de las deposiciones como la falta de respuesta a la llamada dieta celiaca, no son recursos importantes de diferenciación. En efecto, fuera de los casos graves, sólo por excepción el paciente con fibrosis quística del páncreas no responde bien a tal tipo de alimentación, la cual, como se sabe, es alta en proteína y baja en grasas e hidratos de carbono.

Un nuevo medio de diagnóstico de ambos cuadros parece desprenderse del trabajo de May, Blackfan y colaboradores, sobre determinaciones de la concentración de vitamina A en la sangre. Ellos han demostrado que si bien en ambas afecciones existe un tenor de vitamina A en ayunas normal o ligeramente bajo, mientras en la enfermedad celiaca, después de una dosis test de aceite de hígado de percomorfo, se obtiene un aumento ligero (normalmente es alto, alrededor de 130 unidades), en la fibrosis quística del páncreas él es insignificante.

No obstante la utilidad que el test anterior puede rendir en la práctica, no debe concederse una significación absoluta a sus resultados, puesto que una variedad de cuadros se acom-

pañan, a veces, de absorción defectuosa de vitamina A, entre ellos, colitis ulcerosa, ictericia, cirrosis del hígado, cretinismo, desnutrición, etc.

En este mismo terreno de las pruebas de absorción se pensó que la de tolerancia a la glucosa podría agregar un nuevo dato de interés. En la experiencia de May y Mc Creary es imposible deducir diferencias de importancia diagnóstica de la prueba en la enfermedad celiaca y fibrosis quística del páncreas. En ambas afecciones se encuentra una curva baja, sin un ascenso o curso característico para alguna de ellas, que sólo reflejan, como se sabe, la disminución del peristaltismo, tono y movimientos de segmentación del intestino.

El análisis de las deposiciones, con el objeto de esclarecer el punto en estudio, no es tampoco un medio seguro. El fundamento de este examen deriva de la hipótesis de que en caso de ausencia de lipasa pancreática, la mayor parte del contenido de grasa de las deposiciones se hallaría en forma de grasas neutras en lugar de ácidos grasos. En la opinión de varios autores, en la práctica, él no se ha demostrado de valor debido a que la lipasa intestinal desdobra un alto porcentaje de las grasas de la alimentación. A esto debe agregarse que tal como Dann, Mc George y Andersen lo señalan, la concentración de grasa de la deposición depende en alto grado de la composición de la dieta. Así, mientras con una cantidad baja de grasa las deposiciones contienen una proporción normal de grasa y dentro de éstas un porcentaje alto desdobladas con dietas con gran contenido de materia grasa, el resultado es opuesto, es decir, alto contenido total de grasa con un porcentaje elevado de triglicéridos.

Ultimamente Shohl, May y Schwachman han reconsiderado parcialmente esta materia y demostrado que mediante el uso de dietas standards mantenidas durante un período de varios días es posible obtener información valiosa sobre el grado de aprovechamiento de las grasas. Al respecto declaran que la pérdida de grasa por las deposiciones en los pacientes con fibrosis quística del páncreas es tanto absolutamente como en gramos por kilogramo de peso corporal y en porcentaje de heces secas mucho mayor que en los lactantes y niños sanos. Fuera de que todavía no hay estudios comparativos desde este punto de vista entre casos de fibrosis quística del páncreas y enfermedad celiaca, la naturaleza delicada de ellos, les resta, aun cuando pudieran aportar datos de importancia, valor práctico.

Hay acuerdo actualmente en que el diagnóstico diferencial entre los dos cuadros sólo puede hacerse con seguridad mediante el análisis del jugo duodenal para fermentos pancreáticos. Esto también es valedero para el caso de distinguir la fibrosis quística del páncreas de cuadros variados que en ocasiones llevan al síndrome celíaco. Dado que el procedimiento anterior no ha sido empleado hasta ahora en la práctica con la frecuencia debida, la mayor parte de los casos de fibrosis quística del páncreas relatados en la literatura sólo han sido reconocidos en la mesa de autopsia.

Análisis de la actividad de los fermentos pancreáticos.

El sondaje duodenal no ofrece mayores dificultades que en el adulto. La introducción de la sonda, en efecto, no es odiosa y resulta más fácil mientras más pequeño es el niño. Para lactantes se aconsejan sondas de 3.5 mm. de diámetro y para niños, algo más anchas, de 4 mm. El jugo duodenal se extrae, por lo general, después de un ayuno de, por lo menos, 9 horas. En el caso de lactantes muy pequeños, se puede autorizar la primera mamadera y desde ese momento ofrecer agua pura en forma liberal hasta una hora antes de empezar el examen. Esta última conducta, que asegura una hidratación adecuada y, con ello, un flujo más abundante de líquido duodenal, conviene también ponerla en práctica cuando se trata de niños mayores. Introducido el tubo hasta el estómago, se aspira su contenido y en seguida, bajo control fluoroscópico, se hace llegar al duodeno. Si bien esta operación, en la mayor parte de los casos, es sencilla, en algunos no resulta así. En tal situación, basta con dejar el extremo distal del tubo en el píloro, con una pequeña curva de él de juego y entretener al niño algunos minutos, para encontrarle en el nuevo examen casi siempre en el duodeno. Colocado el tubo en posición correcta, se fija con tela adhesiva a uno de los ángulos de la boca.

El líquido se colecta lentamente por gravedad o succión suave con jeringa cada diez a treinta minutos y debe colocarse inmediatamente en la heladera. La cantidad necesaria para una determinación de tripsina, lipasa y amilasa varía con el método a emplear, si bien no excede en general de 5 c.c.

Existen numerosos métodos para el análisis de los fermentos pancreáticos. Con propósito práctico describiremos a continuación los empleados por Schwachman y colaborado-

res, autores que últimamente se han preocupado en forma especial de esta materia.

Tripsina: La determinan mediante una adaptación propia del método de Waksman y Davison. De viscosímetro emplean un tubo de Ostwal de 5 c.c. de capacidad y de sustrato una solución al 3 por ciento de fosfato gelatina buffer de pH 7.4. Este se prepara cada dos a cuatro meses de una solución concentrada que se guarda en frigorífico. Su constancia debe determinarse de tiempo en tiempo con una solución standard de pancreatina al 1:5,000 y sus variaciones han de tenerse presente en la avaluación de los resultados.

El análisis del líquido conviene efectuarlo rápidamente después de colectado. Esto es aconsejable, no obstante ser insignificante su pérdida de actividad guardado en el frigorífico hasta el día siguiente, a diferencias de una caída de 50 a 60 por ciento que experimenta, si se deja a la temperatura de la pieza. La determinación se hace en duplicado en la siguiente forma: a 10 c.c. de sustrato calentado a 37.5° C. se agrega 1 c.c. de jugo duodenal diluido, se mezclan y colocan inmediatamente 5 c.c. en dos tubos viscosímetros. La primera lectura de viscosidad se hace 3 minutos después de la adición del líquido al sustrato y debe repetirse a intervalos de 3 a 5 minutos hasta obtener una caída de aquélla de aproximadamente 20 por ciento. El líquido duodenal se diluye al tanteo en forma que este cambio se presente entre 20 a 60 minutos. En sujetos normales, tal condición se satisface con diluciones de 1:100 a 1:150. El resultado se expresa en unidades tripsina, el valor de cada una de las cuales se define como la cantidad de fermento necesaria para reducir la viscosidad inicial de la mezcla sustrato-fermento en 20 por ciento en una hora.

Lipasa: Emplean el método de Willstätter, Walschmidt-Leitz y Memmen, con ligeras modificaciones. El sustrato está constituido por aceite de olivas (marca Laco, número de sapofinización 193) y el buffer por solución de ácido aminoacético de pH 8.9. Se emplean, además, una solución recientemente preparada de clara de huevo al 3 por ciento y una solución de cloruro de calcio al 2 por ciento. La técnica es la siguiente: en un frasco de Erlenmeyer con tapa de vidrio se colocan 2.5 gramos de aceite de olivas, 2 c.c. de buffer de ácido aminoacético, 0.5 c.c. de la solución de cloruro de calcio, 0.5 cc. de la solución de albúmina y 10 c.c. de una solución de jugo duodenal diluido al 1:10. Se agita fuertemente durante tres minutos en el baño a 37.5° C y se mantiene en

éste por el término de una hora, al fin de la cual se agregan 35 c.c. de una mezcla de 4 partes de alcohol de 95 grados y una de éter. Los ácidos liberados se titulan mediante una solución decinormal de hidróxido de potasio alcohólico con azul timol como indicador. Para el cálculo se procede en la siguiente forma:

$$\frac{\text{c.c. de KOH } 0.1 \text{ N} \times 100}{20.7} = \text{unidades lipasa/100 c.c.,}$$

donde una unidad lipasa es la cantidad de este fermento necesaria para desdoblar en las condiciones dadas 24 por ciento de los 2.5 gramos de aceite de olivas. El valor 20.7 de la fórmula anterior se obtiene como sigue: el número de saponificación del aceite de olivas es 193; esto significa que 193 mg. de hidróxido de potasio se necesitan para hidrolizar 1 gramo de aceite de olivas, de donde

$$\frac{(24}{100} \times 193 \times 2.5) = 116 \text{ mg. de hidróxido de potasio}$$

equivalen a una unidad. Puesto que 5.61 mg. de hidróxido de potasio son iguales a 1 c.c. de la solución decinormal de esta

$$\text{sustancia } \frac{(116)}{(5.61)} = 20.7 \text{ c.c. de la solución decinormal equi-}$$

valen a una unidad de lipasa.

La actividad lipolítica del jugo duodenal varía en muchos casos apreciablemente de una a otra determinación. Esto se comprueba no sólo en sondajes diversos de un mismo paciente sino aun en muestras distintas de un mismo período de colección. Tal hecho se debe a la cantidad y concentración variable de la bilis, jugo intestinal y pancreático y al estado de emulsión de la mezcla. Es necesario conocer la influencia de estos factores para dar a la determinación en estudio una correcta interpretación en clínica.

Amilasa: Se determina por el mismo método viscosimétrico usado para la tripsina. El sustrato, en este caso de almidón, se prepara por disolución de 5 gramos de almidón soluble Eimer y Amend en 15 c.c. de una solución 1 molar de acetato de sodio y 45 c.c. de agua destilada. Se calienta suavemente hasta obtener una solución clara y en seguida se coloca ésta al autoclave durante 20 minutos, a una presión de 8 kgr. A continuación se agregan 10 c.c. de una solución

al 10 por ciento de cloruro de calcio en una solución 0.15 molar de ácido acético y se completa el volumen de 100 c.c. con agua destilada caliente. Luego se filtra a 57° C y el filtrado claro se ajusta a pH 6.8. Este sustrato conviene prepararlo fresco cada ocho a diez días.

El análisis del líquido debe hacerse luego después de obtenido para evitar una pérdida en su actividad, que es considerable de un día a otro, mantenido a la temperatura de la pieza. La unidad de actividad amilolítica se define, al igual que la de tripsina, como la cantidad de fermento necesaria para producir una reducción de la viscosidad inicial del 20 por ciento en una hora.

De las tres determinaciones antes descritas, la de la tripsina parece ser la más valiosa. En efecto, se ha comprobado que dicho enzimo está presente en cantidades normales en el jugo duodenal de pacientes afectados de síndrome celíaco, debido a otras causas que la fibrosis quística del páncreas, en proporciones menores, aunque siempre apreciables, en lactantes atrofícos y en concentraciones insignificantes o simplemente ausente en el caso del cuadro en estudio. A este respecto, también, no sólo su determinación está sujeta a menos errores que las de los otros enzimos, sino que las variaciones en su actividad sirven mejor que la de aquéllos el propósito de diferenciar el síndrome celíaco consecutivo a fibrosis quística del páncreas del derivado de otras afecciones.

Tratamiento.

Aun cuando no se ha llegado todavía al tratamiento ideal de este cuadro, los datos antes expuestos han servido de base para fijar al respecto ciertas normas.

Tal como Andersen lo hace presente, la deficiencia dietética de estos enfermos alcanza diversos aspectos, a saber: ingreso calórico, grasas, vitamina A y, posiblemente, también vitamina D. Con el objeto de satisfacer dichos requerimientos, dicha autora aconseja una alimentación fuerte, entre 20 a 40 por ciento superior a las necesidades calóricas corrientes. Puesto que el almidón y la grasa no se toleran bien, se sirve de leche corriente diluida o leche descremada, a lo cual agrega pancreatina. Hace igualmente uso liberal de plátano en polvo y, con el fin de contrarrestar la absorción deficiente de vitamina A, recurre a la administración abundante de este principio, ya per os o en inyección.

Al lado de la perturbación en la absorción de la grasa Shohl y colaboradores han demostrado recientemente, en

contraposición a lo que se creía, que la digestión y absorción de las proteínas está también afectada. Por tal motivo, aconsejan restringir cuanto sea posible la dieta, la que según ellos, no debe ir más allá de la capacidad digestiva de los enfermos. Puesto que la caseína hidrolizada, a diferencia de la proteína nativa, se aprovecha en buenas condiciones, recomiendan agregar ella a la dieta. Si bien en la experiencia de los autores la adición de pancreatina no mejora la utilización de las grasas ni de las proteínas, lo que en su opinión se debería al bajo contenido de fermentos de las preparaciones comerciales actualmente disponibles, no son contrarios a su empleo, el que tendría el mismo fundamento que el de la insulina en la diabetes.

Bibliografía.

- ANDERSEN D. — Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *Am. J. Dis. Child.* 56: 344-399. Agosto de 1938.
- ANDERSEN D. — Cystic fibrosis of the pancreas, vitamin A deficiency and bronchiectasis. *J. Pediat.* 15: 763-771. Diciembre de 1939.
- ANDERSEN D. — Pancreatic enzymes in the duodenal juice in the celiac syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 63: 643-658. Abril de 1942.
- BLACKFAN K. y WOLBACH S. — Vitamin A deficiency in infants. A clinical and pathological study. *J. Pediat.* 3: 679. 1933. Citado por Andersen.
- BLACKFAN K. y MAY CH. — Inspissation of secretion, dilatation of the ducts and acini, atrophy and fibrosis of the pancreas in infants. *J. Pediat.* 13: 627-634, noviembre de 1938.
- BREESE B. y MC CORD A. — Vitamin A absorption in celiac disease. *J. Pediat.* 15: 183-196. Agosto de 1939.
- DAPFINEE R. — Corneal ulcer and roughened conjunctivae associated with fat intolerance. Cabor case 17242. With discussion by H. Higgins y T. Mallory. *New England J. Med.* 204: 1264-1267. 11 de junio de 1931.
- DANN W. — The transmission of vitamin A from parents to young in mammals. IV. Effects of the liver reserves of the mother on the transmission of vitamin A to the fetal and suckling rat. *Biochem. J.* 28: 2141. 1934. Citado por Andersen.
- DAVISON W. — Amylase-accelerating action of gastric contents. *Am. J. Dis. Child.* 63: 728. Abril de 1942.
- PANCONI G., UEHLINGER E. y KNAUER C. — Das Coeliakie Syndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Wien. med. Wchnschr.* 86: 753. 1936. Citado por Andersen.

- FARBER S. — Experimental production of the lesion of achylia pancreatica. *Am. J. Dis. Child.* 65: 953-954. Noviembre de 1942.
- FARBER S. — Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome. *New England J. Med.* 229: 653-657. 21 de octubre de 1942.
- FARBER S. y SCHWACHMAN H. — Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme and the celiac syndrome. *J. Clin. Investigation* 22: 827-838. Noviembre-diciembre de 1943.
- FARBER S. — The relation of pancreatic achylia to meconium ileus. *J. Pediat.* 24: 387-392. Abril de 1944.
- FULLERTON H. e INNES J. — Case of idiopathic steatorrhea with multiple nutritional deficiencies. *Lancet* 2: 790-792. 3 de octubre de 1936.
- GREENBERG J. — An attempt to reproduce coeliac disease experimentally in young animals by excluding the external pancreatic secretion from the intestine. *Yale J. Biolog. and Med.* 6: 121. 1933. Citado por Andersen.
- HARPER M. — Two cases of congenital pancreatic steatorrhea with infantilism. *M. J. Australia* 2: 663. 1930. Citado por Andersen.
- HESS J. y SAPHIR O. — Celiac disease. *J. Pediat.* 6: 1-13. Enero de 1935.
- KAUFAMANN W. y CHAMBERLIN D. — Congenital atresia of pancreatic duct system as a case of meconium ileus. *Am. J. Dis. Child.* 66: 55-67. Julio de 1943.
- MADDOCK CH., FARBER S. y SCHWACHMAN M. — Pancreatic function and disease in early life. II. Effect of secretion on pancreatic function of infants and children. *Am. J. Dis. Child.* 66: 370-375. Octubre de 1943.
- MAY CH., BLACKFAN K., MC CREARY J. y ALLEN F. — Clinical studies of vitamin A in infants and in children. *Am. J. Dis. Child.* 59: 1167-1184. Junio de 1940.
- MAY CH. y MC CREARY J. — The absorption of vitamin A in celiac disease. *J. Pediat.* 18: 200-209. Febrero de 1941.
- MENTEN M. y MIDDLETON T. — Cystic fibrosis of the pancreas. Report of eighteen proved cases. *Am. J. Dis. Child.* 67: 355-359. Mayo de 1944.
- PARMELEE A. — The pathology of steatorrhea. *A. J. Dis. Child.* 50: 1418-1428. Octubre de 1935.
- PASSINI F. — Pankreaserkrankung als Ursache des Nichtgedeihens von Kindern. *Deutsche med. Wchnschr.* 45: 851. 1919. Citado por Andersen.
- PHILIPSBORN H., LAWRENCE G. y LEWIS K. — The diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas. Based upon twenty-six proved cases. *J. Pediat.* 25: 284-298. Octubre de 1944.
- PRATT J. — Pancreatic disease. *J. A. M. A.* 120: 175-182. 19 de septiembre de 1942.

- RAUCH S., LITVAK A. y STEINER M. — Congenital familiar steatorrhea with fibromatosis of the pancreas and bronchiectasis. *J. Pediat.* 14: 462-490. Abril de 1939.
- SHOHL A., BLACKFAN K., BUTLER A. y MAC LACHLAN E. — Nitrogen metabolism during the oral and parenteral administration of the amino acids of hydrolyzed casein. *J. Pediat.* 15: 469-475. Octubre de 1939.
- SHOHL A. — Nitrogen storage following intravenous and oral administration of casein hydrolysate to infants with acute gastro-intestinal disturbances. *J. Clin. Investigation* 22: 257-263. Marzo-abril de 1943.
- SHOHL A., MAY CH. y SCHWACHMAN H. — Studies of nitrogen and fat metabolism on infants and children with pancreatic fibrosis. *J. Pediat.* 23: 267-279. Setiembre de 1943.
- SIWE S. — Ueber die exocrine Funktion des Pankreas und die Folgen ihres Wegfalles: Ein Fall von fast totaler Agenesie des exocrinen Teiles des Pankreas. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 173: 339. 1932. Citado por Andersen.
- SNELLING C. y ERB Y. — Cystic fibrosis of the pancreas. *Arch. Dis. in Child.* 17: 220-226. Diciembre de 1942.
- SCHWACHMAN H., FARBER S. y MADDOCK CH. — Pancreatic function and disease in early life. III. Methods of analyzing pancreatic enzymes activity. *Am. J. Dis. Child.* 66: 418-424. Octubre de 1943.
- THOMAS J. y SCHLUTZ F. — Pancreatic steatorrhea. *Am. J. Dis. Child.* 56: 336-343. Agosto de 1938.
- VAN PROHASKA J., DRAGSTEDT L. y HARMS H. — The relation of pancreatic juice to the fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dog. *Am. J. Physiol.* 117: 166. 1936. Citado por Andersen.