

CONTRIBUCION AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA TRIPSINA INTRACANALICULAR

(Trabajo Preliminar)

DR. LUIS CARRILLO MAURTUA *, DR. JULIO ZACNICH FARFAN **

La afirmación de que la tripsina es inactiva en el interior de los canales intrapancreáticos ha sido desde hace muchos años incrita en los tratados clásicos de fisiología.

Sin embargo, algunos experimentadores contrariamente al dogma clásico han extraído indiscutiblemente tripsina activa de los canales pancreáticos.

Este hecho sumamente interesante, no solamente por su valor absoluto sino muy especialmente por sus proyecciones a la fisiopatología de las pancreatitis, merece ser controlado en múltiples y rigurosos experimentos.

Personalmente hemos efectuado un corto estudio experimental en el perro. Son los resultados de esta experimentación que consignamos en este trabajo preliminar.

MATERIAL Y METODOS.

Se han utilizado como animales de experimentación, 29 perros de diferentes pesos y en ayunas por 24 horas, los cuales fueron anestesiados con Nembutal a la dosis de 30 mgs. por kilo de peso y por vía endovenosa.

* Profesor Principal Asociado de Cirujía, Cirujano del Hospital Dos de Mayo.

** Asistente libre de la Sala Daniel A. Carrión del Hospital Dos de Mayo.

Nuestro agradecimiento al Pr. Dr. Alberto Guzmán Barrón y al Pr. Dr. Vicente Zapata Ortiz por sus valiosos consejos y todas las facilidades brindadas en sus importantes Laboratorios.

20 perros recibieron secretina como sustancia estimulante para la producción de jugo pancreático. En los 9 perros restantes se efectuó la estimulación del cabo distal del vago a la altura del cuello, con corriente farádica.

La administración de secretina se realizó teniendo en cuenta el peso del animal.

La técnica operatoria inspirada en la de REGNIER DE GRAAF (41) ha sido la siguiente: Incisión mediana abdominal, descubriendo la región duodeno-pancreática.

Diseción del conducto de Wirsung aislándolo del tejido glandular cerca de su inserción duodenal. En el segmento de Wirsung aislado se realiza una fístula temporal con todas las precauciones para evitar la introducción de sangre o cualquier elemento susceptible de activar el jugo pancreático. Se introduce una cánula de polietileno y se procede a la ligadura sólida del Wirsung entre la cánula y el duodeno, para evitar un posible reflujo del contenido duodenal. La cánula se fija a los bordes de la herida abdominal.

C U A D R O N º 1

JUGO PANCREATICO OBTENIDO CON SECRETINA

CASO	PESO		J. PANCRÉTICO	VALOR TRIPSICO
1	13	Kls.	2.4 c.c	2.6 u.x — c.c.
2	21.	„	2. c.c	3. u.x — c.c.
3	10.800	„	3.2 c.c	2.9 u.x — c.c.
4	15.	„	2.5 c.c	2.5 u.x — c.c.
5	10.	„	2.8 c.c	2.45 u.x — c.c.
6	7.800	„	2.3 c.c	2.7 u.x — c.c.
7	12.300	„	3.5 c.c	2.25 u.x — c.c.
8	13.600	„	3.1 c.c	2.9 u.x — c.c.
9	26.400	„	3. c.c	2.7 u.x — c.c.
10	17.500	„	5.6 c.c	2.55 u.x — c.c.
11	9.	„	3. c.c	2.7 u.x — c.c.
12	6.	„	2. c.c	0.1 u.x — c.c.
13	11.	„	1.5 c.c	2.9 u.x — c.c.
14	6.	„	2. c.c	2.45 u.x — c.c.
15	23.	„	8m c.c	2.85 u.x — c.c.
16	6.	„	3. c.c	2.55 u.x — c.c.
17	15.500	„	3. c.c	2.7 u.x — c.c.
18	12.700	„	2.6 c.c	3. u.x — c.c.
19	11.400	„	2. c.c	2. u.x — c.c.
20	14.400	„	4. c.c	2.8 u.x — c.c.

CUADRO Nº 2

JUGO PANCREATICO OBTENIDO CON EXCITACION VAGAL

CASO	PESO	J. PANCRETICO	VALOR TRIPSICO
1	9.600 grs.	2. c.c	3.8 u.x — c.c.
2	8.800 „	2.3 c.c	5.5 u.x — c.c.
3	11. „	2.5 c.c	2.65 u.x — c.c.
4	12. „	1.7 c.c	4.9 u.x — c.c.
5	12.500 „	1.8 c.c	2.5 u.x — c.c.
6	14.500 „	2.2 c.c	3.75 u.x — c.c.
7	11.500 „	1.6 c.c	2.95 u.x — c.c.
8	8.700 „	2. c.c	3.25 u.x — c.c.
9	16.400 „	2.6 c.c	2.9 u.x — c.c.

Se tiene así una comunicación del Wirsung con el medio interior por intermedio de un tubo de polietileno. Se recoge el jugo en un recipiente estéril libre de toda sustancia extraña, recipiente vidrio neutro.

La cantidad de jugo pancreático obtenido fue variable según los casos como lo indicamos más adelante. El tiempo de recolección fué de 30 minutos en los casos en los cuales empleó la secretina. En los casos sin secretina el tiempo fué de 60 minutos.

La técnica empleada para la investigación y dosaje de tripsina activa fué el descrito por AGREN y LAGERLOF (2). Estos autores emplearon sus métodos para la investigación de fermento proteolítico al estado activo en el jugo duodenal. En este trabajo lo hemos empleado para la investigación de dicho fermento en el jugo pancreático puro, libre de toda contaminación que pudiese "activarlo".

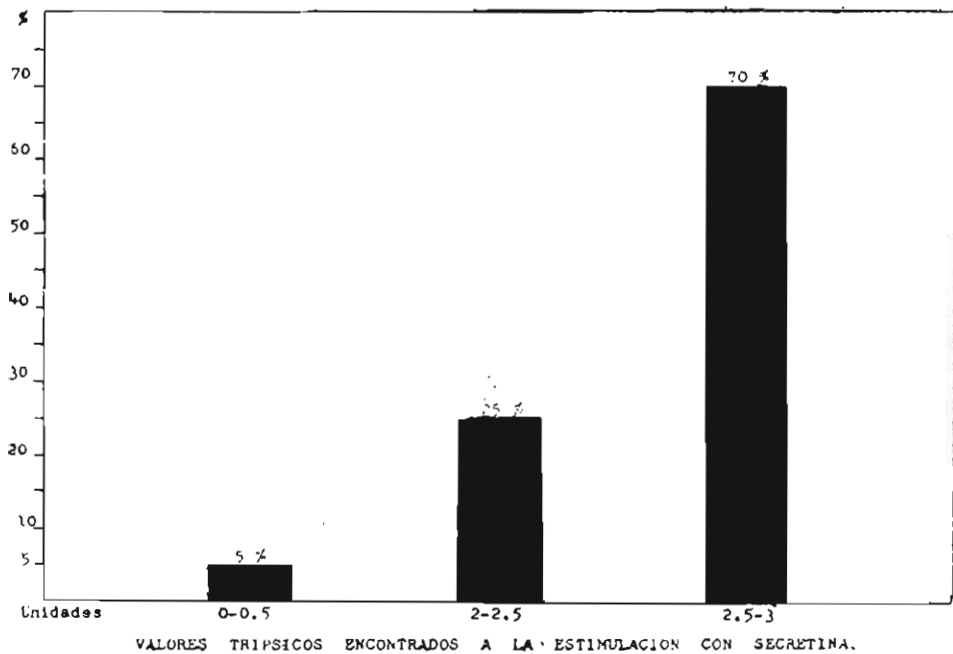
RESULTADOS OBTENIDOS.

Los resultados los exponemos en dos grupos, de acuerdo al estimulante empleado. 1) En los 20 casos en los cuales se empleó secretina, el jugo pancreático fluía con facilidad un minuto después de la inyección. Después de 10 minutos el goteo disminuye progresivamente.

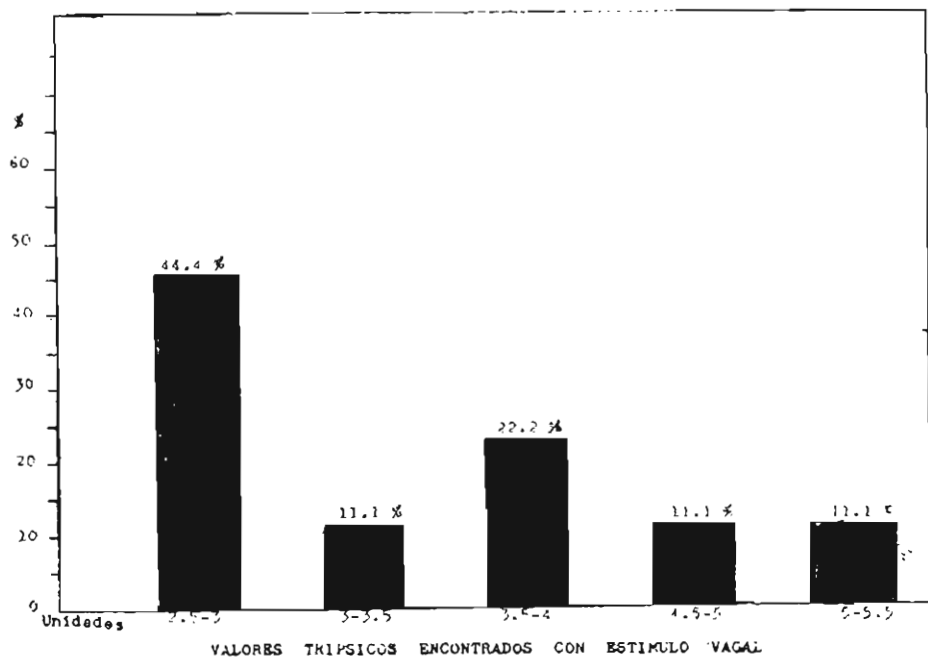
Se determinó el contenido de tripsina, encontrándose los siguientes resultados (ver cuadro No. 1).

En 19 casos (95%) los valores fluctuaron entre 2 y 3 unidades, con un promedio aritmético de 1.96 unidades.

En un caso (5%) se encontró 0.1 unidades, que de acuerdo a los autores de la técnica debe considerarse negativo. Estos autores consi-



Gráfica Nº 1



Gráfica Nº 2

dera un valor máximo de 3 unidades un valor mínimo de 0.1 unidad. El promedio matemático es de 1.96 unidades.

2) El segundo grupo que está constituido por 9 perros en los cuales se estimuló el cabo distal del nervio vago, se obtuvo un jugo pancreático con las siguientes características: después de más o menos tres minutos de estimulación empieza a fluir por el cateter, secreción en poca cantidad, de goteo lento más denso que en el primer grupo, siendo necesario recoger la muestra por espacio de una hora obtener la cantidad de secreción necesaria para las determinaciones.

Determinando el valor tripsico con la misma técnica, se encontró los siguientes resultados: (ver cuadro No. 2).

Hemos encontrado tripsina en el 100% de los casos del segundo grupo, obteniéndose como valor máximo 5.5 unidades, valor mínimo 2.5 unidades; siendo el promedio de 3.68 unidades.

Comparando los resultados de ambos grupos encontramos que: el jugo pancreático que se produce al estímulo de la Secretina es más abundante pero más pobre en fermentos, en cambio cuando se excita el pneumogástrico, la cantidad es menor, pero de mayor valor tripsico; este resultado está de acuerdo con el señalado por los investigadores (3-4-5).

Analizando detenidamente nuestros resultados encontramos: que en los casos que se ha empleado la secretina, la mayor frecuencia (70%), tiene valores que fluctúan entre 2.5 a 5 unidades, el 25% con valor entre 2 a 2.5 unidades y el 5% con valores menores que la unidad (ver gráfica 1).

En igual forma en los casos que se ha estimulado el vago, 44.4% da valor que fluctuan entre 2.5 a 3 unidades, el 11.1% valores de 4.5 a 5 unidades y 11.1% valores entre 5 a 5.5 unidades (ver gráfica 2).

Deducimos de dichos resultados que la mayor incidencia en ambos casos se encuentra entre 2.5 a 3 unidades: con tendencia a la desviación izquierda en los casos que se empleó Secretina y a la desviación derecha cuando se excitó el vago.

DISCUSION

El presente trabajo se ha realizado empleando como animal de experimentación el perro, dada la similitud anatómica y fisiológica del páncreas de dicho animal con la del hombre, así, ROYTER y colaboradores (6) realizando un estudio comparativo de disecciones en 15 perros y 20 especímenes humanos, encontraron pequeñas diferencias en la distribución de los nervios en ambas especies, siendo aquellas más

bien cuantitativas porque el tamaño y número de los troncos nerviosos son más obstensibles en el hombre.

Actualmente se considera que en la inervación del parenquima pancreático existe un predominio ponderable del sistema simpático, BERHARD, PI SUÑER, CAROZZI, MALLET-GAY (6); otros investigadores como PAVLON aseguran, por sus investigaciones fisiológicas, que existen fibras vagales que participan en la función del órgano, aunque la anatomía no logre ponerlo de manifiesto, lo cual estaría de acuerdo con el estudio que hemos realizado, ya que al estimular el vago se obtuvo jugo pancreático.

En condiciones normales la secreción del jugo pancreático tiene un carácter intermitente (7), es posible que la elaboración del producto de secreción no cese del todo, pues, coincidiendo con fases de actividad espontánea del intestino aparecen de vez en cuando algunas gotas de jugo en el orificio de la fístula.

Como lo observara por primera vez CLAUDE BERNARD (8) la digestión de alimentos provoca a los pocos minutos una abundante secreción. La cantidad de jugo secretado aumenta rápidamente durante una o dos horas y luego disminuye lentamente.

La introducción de alimentos por la boca despierta un reflejo que por la vía de los nervios vagos provoca una secreción de jugo pancreático rico en fermentos(5).

Cuando el quimo ácido pasa del estómago al duodeno, el ácido extrae secretina de la mucosa duodenal y esta hormona excita la secreción de un jugo pancreático abundante escaso en fermentos y rico en bicarbonato.

Es evidente, como ha indicado BABKIN y MELLAMBY y muchos otros autores (3-4) que el contenido enzimático del jugo pancreático está regulado principalmente por el vago, mientras que la secreción del líquido y bicarbonato se halla determinada sobre todo por la Secretina, lo cual está en parte de acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Se ha demostrado (9) que existe una adaptación de las enzimas pancreáticas al tipo de dieta. —Así una alimentación rica en hidratos de carbono, produce al cabo de cierto tiempo un jugo pancreático rico en amilasa; una alimentación rica en proteínas produce un jugo rico en tripsina; en cambio las dietas ricas en grasas no causan modificaciones del contenido en lipasa.

Trabajos recientes parecen indicar que el aumento de tripsina obedece a un mecanismo nervioso y el aumento de amilasa a un mecanismo humoral (10).

La secreción del jugo pancreático por mecanismo reflejo, aparece a los pocos minutos de ingerirse un alimento, iniciándose el reflejo en la boca y por la vía vagal estimula la secreción pancreática; este reflejo desaparece si se secciona el vago o se administra atropina.— Según BABKIN (11) la acción de los ácidos grasos se ejercería a través del sistema nervioso.

El mecanismo humoral es sin duda el mecanismo más importante en la secreción del jugo pancreático.— BAYLISS y STARLING (12) demostraron que la introducción de ácido en una asa de yeyuno, libre de conexiones nerviosas con el resto del organismo, provoca una secreción de jugo pancreático igual a la que se produce normalmente.

Por otra parte se sabía ya, que la inyección de ácido en la sangre no estimula la secreción.

La prueba más evidente de que el estímulo para la secreción del jugo pancreático se transmite desde el duodeno al páncreas por la vía humoral, fue dada por los experimentos de injerto de duodeno-páncreas en el cuello de un perro normal (13). La inyección de ácido en el duodeno del perro o en el duodeno del injerto provoca la secreción de ambos páncreas, lo que revela claramente la existencia de un mecanismo humoral excitador-secretor del páncreas a punto de partida duodenal.

La hormona que actúa en este proceso fué denominada secretina. Existe preformada de la mucosa duodenal; en efecto, aparte de los ácidos con los que se obtiene el máximo rendimiento, hay muchas sustancias capaces de extraer secretina: el agua, las soluciones jabonosas, los álcalis débiles, etc.— La bilis excita también la secreción del jugo pancreático, posiblemente, porque la absorción de sales biliares en el intestino arrastra secretina.

Sabemos que el jugo pancreático puro, obtenido de una fistula temporaria o permanente es un líquido incoloro, transparente, ligeramente opalescente; contiene una pequeña cantidad de proteínas (14) y diversas sales inorgánicas (especialmente carbonato sódico y cloruros), de fuerte reacción alcalina (pH 8.4 a 8.9). Las proteínas que contiene coagulan por el calor y precipitan por el alcohol (7).

Los fermentos son las partes constitutivas más importantes del jugo pancreático y se distinguen tres grupos principales: fermentos disociadores de las grasas, de los hidratos de carbono y de las proteínas.

Además de los tres fermentos principales, el jugo pancreático contiene en menor número algunas enzimas como la nucleasa (el fermento de la prueba nuclear de SCHMIDT), un fermento coagulante, un

fermento desdoblador de la lecitina, un fermento hemolítico descubierto por WOHLGMUTH, VON BERGMANN y GULEKE (15), además se encuentra renina, pequeñas cantidades de tripsina, maltasa y quimotripsinógeno; se sospecha también la presencia de venenos y tóxicos.

El conocimiento de las sustancias activas del páncreas se ha ampliado extraordinariamente en los últimos años. Las investigaciones en busca de los fermentos que contiene han recibido un nuevo impulso, en parte por los nuevos métodos de investigación y en parte también por el hecho de haberse podido comprobar que los que antes eran tenidos fermentos puros eran en realidad sistemas enzimáticos.

WILLSTATTER (16) y sus colaboradores llevaron a cabo en el año 1923 la separación de los tres enzimas del páncreas; tripsina, amilasa y lipasa.

Desde el año 1834 se sabía que las maceraciones de páncreas eran capaces de atacar a las proteínas. CLAUDE BERNARD (8) obtuvo en 1856 jugo pancreático por una fístula del conducto de Wirsung y observó que no actuaba sobre las proteínas cuando era puro.

KUHNE (17) denominó "tripsina" a la sustancia responsable de la acción proteolítica del jugo pancreático.

WALDSCHMIDT-LEITZ (18) pudo dividir más el grupo proteolítico, y comprobó que las proteasas del páncreas están constituidas por lo menos por seis distintas enzimas proteolíticas: proteinasa (tripsina) y protaminasa pertenecientes a la triptasas y cuatro peptidasa: carboxipolipeptidasa, aminopolipeptidasa y prolinasa.

Las triptasas: proteinasa (tripsina) y protaminasa, pertenecen al grupo de fermentos denominado hidrolasas, actúan produciendo disociaciones con absorción de agua, esto es hidrolíticamente.— No está descartada ni mucho menos, la posibilidad de una acción sintética según el mecanismo inverso. Con arreglo a las condiciones del medio, substrato o el estado de disolución del fermento, tiene lugar una acción hidrolítica o propiamente sintetizante (19).

Las tripsinas fueron descubiertas por CORVISART (20) en el año 1857. KUHNE (17) demostró su naturaleza enzimática.

La proteinasa de los leucocitos es idéntica a la tripsina del páncreas (16). Las glándulas salivales y el bazo poseen algo de tripsina junto con catepsina. Se ha localizado también en el crustáceo "maja esquinado" y en la planta carnívora "pinguícula vulgaris".

NORTHROP, KUNITZ y YASUO TEAZAWA (21) han logrado obtener tripsinógeno, tripsina y quimotripsinógeno al estado cristalino.

Es interesante tener en cuenta que el quimotripsinógeno como el tripsinógeno son convertidos en quimiotripsina y tripsina respectivamente, por la acción de pequeñas cantidades de tripsina, pero en ninguno de los casos por quimiotripsina.

Las enteroquininas también convierten el tripsinógeno en tripsina pero no tienen efecto sobre el quimotripsinógeno.

Desde que el tripsinógeno es convertido en tripsina y la tripsina así producida puede convertir el tripsinógeno en tripsina en un pH de 7 a 9 (KUNITZ y NORTHROP) (22-23), la conversión proteolítica de tripsinógeno en tripsina es procedimiento autocatalítico.

Los mismos autores señalaron que si en una serie de tubos conteniendo tripsinógeno, al primero se le inócula tripsina, todo el tubo pronto se transforma en tripsina.

Después de una breve incubación una parte del primer tubo puede ser puesta en el segundo tubo de tripsinógeno y seguir con el mismo resultado, demostrando la conversión autocatalítica del tripsinógeno en tripsina.

La tripsina es la única enzima conocida que posee la propiedad de transformar proenzimas.— Por eso no solo transforma la quimotripsina, sino también la protrombina y las procarboxipeptidasas son activadas por la tripsina.

Una función fisiológica de la tripsina, más importante que su acción como enzima digestiva, puede ser su habilidad para activar muchas pro-enzimas.

El tripsinógeno no es otra cosa que la combinación de la tripsina con una sustancia inhibidora de tipo polipeptídico termoestable de peso molecular 6,000 que se ha obtenido cristalizado en prismas largos, exagonales.

En los leucocitos se encuentra casi todo el fermento al estado de desmotripsina. En el páncreas solamente en un 20 a 30%.

El óptimo de temperatura para su acción es de 40°C. su sensibilidad al calor depende mucho del grado de pureza. La inactivación por los rayos X es función de la intensidad. El pH no está bien definido pero es prácticamente el de 8. La destrucción es más rápida en el medio alcalino que en el ácido.

Las albúminas inhiben la acción de la tripsina especialmente la del huevo. KUNITZ y NORTHROP (24) han logrado separar del extracto pancreático un inhibidor natural que posee propiedades polipeptídico.

Entre los inactivadores químicos se conoce la glicerina, glucosa, triacetona, tributrina, trioleína y oleato sódico. JOBLING y TETERSEN (25).

Activan algo el cloruro de calcio, cianato de sodio y el ferrocianuro potásico FARBER y WINNE (26). La actividad está relacionada con la cantidad de fermentos que actúa sobre el substrato.

La tripsina cataliza la hidrólisis de las uniones peptídicas en las proteínas parcialmente hidrolizadas. La tripsina, a diferencia de la pepsina, actúa preferentemente sobre proteínas ya desnaturalizadas. Por ejemplo su acción sobre la ovalbumina, la hemoglobina, el colágeno, etc., al estado nativo es débil, pero en cambio las digiere fácilmente si han sido previamente desnaturalizadas por el calor u otros medios. Los productos formados por la acción de la tripsina sobre las proteínas son: proteosas, polipéptidos y amino-ácidos. En esto se diferencia de la pepsina que nunca da aminoácidos en el curso de la digestión gástrica.

Sin embargo algunos polipéptidos no se desintegran por más que se prolongue la acción de la tripsina, hecho que aún no ha tenido explicación satisfactoria.

La tripsina es más activa en soluciones alcalinas, variando el pH óptimo entre 8 y 9.7 según el substrato. Pero a estos grados de alcalinidad se destruye rápidamente por autocatalisis. La reacción en el duodeno es débilmente ácida (pH 4.5 - 5.1) debido a la mezcla del quimo ácido proveniente del estómago con los jugos segregados por el páncreas, el duodeno y el hígado.— La transformación del tripsinógeno en tripsina se efectúa rápidamente en el duodeno por la acción de la enteroquinasa, que fué descubierta por SHEPOVALNIKOV, en el año 1899 (27), discípulo de PAVLOW; al demostrar que el jugo intestinal activaba el poder proteolítico del jugo pancreático, fenómeno que PAVLOW atribuyó a la presencia de una sustancia que denominó enteroquinasa.

Es generalmente aceptado que el jugo pancreático recogido por canalización del conducto de Wirsung es inactivo, pues solo contiene una sustancia precursora (zimógeno): el tripsinógeno, que por la acción de la enteroquinasa del jugo entérico (que actúa como enzima) se transforma por un proceso hidrolítico en tripsina, enzima que tiene actividad proteolítica.

La enteroquinasa pueden ser extraídas de la mucosa duodenal por medio de una solución de amonio; ha sido altamente purificadas por KUNITZ (31). Cuando la enteroquinasa actúa sobre el tripsinógeno dos compuestos pueden ser formados: una proteína tripsina y una

proteína inerte.— La proporción de estos dos productos depende de la concentración del Ion hidrógeno de la solución.— En un pH de 5.6 y en soluciones diluidas de tripsógeno la transformación en tripsina es completa.— En soluciones más concentrada la tripsina primero forma tripsinógenos activos en una extensión considerable por el proceso autocatalítico previamente anotado. Los resultados de tal reacción son fáciles de interpretar.

En álcalis iguales donde la tripsina es proteolíticamente más activa, se forman más proteínas inertes que en un pH de 5.6, siendo la actividad propia de la tripsina mayor.— KUNITZ (28) estableció que en un medio alcalino la enteroquinasa actúa como catalizador y que es por eso una enzima. Si la activación es efectuada en medios neutros o alcalinos la cantidad de tripsina producida por la quinasa tiende a ser pequeña, porque se ha formado una proteína inerte, mientras que si ha sido producida por activación autocatalítica del tripsinógeno por la tripsina (la primera formada por quinasa) llega a ser mayor.

La glándula produce y contiene además el activador natural, la enteroquinasa, W. LUDWIG, (29) que sin embargo solo se transforma en activador definitivo por autólisis del páncreas.

Para la obtención del jugo pancreático hemos realizado la estimulación de la glándula, por medio de la excitación del neumogástrico, con corriente farádica y con secretina, siendo esta última un excitante de gran valor fisiológico como lo demostró BOLGERT en 1935 (30), por estudios experimentales realizados en perros, quien observó que las alteraciones celulares del páncreas, bajo la acción de esta droga eran de aspecto similar al observado en el perro en la fase digestiva.

En 1902 BAYLISS y STARLING (12) demostraron que un extracto ácido de la mucosa duodenal inyectado en el torrente circulatorio determina un abundante flujo de jugo pancreático. Se mantiene dicha acción aunque se haga la denervación, por lo tanto es una acción específicamente hormonal, denominando ellos a dicha sustancia "SECRETINA". Señalan también dichos autores, que la secretina se encuentra previamente formada en el intestino en forma inactiva, reabsorbiéndose y activándose bajo la acción del ácido cólico de las sales biliares. Otros autores como IVY (31) en 1926 señala la posible acción de producción de secretina con la ligadura de los conductos biliares, por lo tanto la acción de bilis no sería esencial. No hay acción vago-simpática sobre la producción de secretina. Se desconoce con exactitud la composición química de esta hormona, parece ser un polipéptido de

peso molecular bajo (5.000) es muy soluble, difunde a través de membranas coloidales y es destruido por la pepsina y la tripsina. Actúa principalmente sobre el páncreas pero estimula también la secreción del jugo entérico, de las glándulas de Bruner del duodeno y de la bilis.

Todos los estimulantes pancreáticos, en su mayor parte actúan mediante la formación de secretina a nivel de la mucosa duodenal o, al menos, defendiendo esta tesis de alta probabilidad, es que CHIRAY y BOLGERT (32) hacen superior el uso directo de la secretina purificada por vía endovenosa. Describen estos autores que es la más fuerte de todas las acciones sobre la secreción de jugo pancreático.

La secretina no es específica de los distintos animales pudiéndose obtener para su uso de cualquiera de los vertebrados.

Aunque actúa en cierto modo sobre otras secreciones, la secretina es de acción selectiva, esencial aunque no específica de la secreción pancreática.

Ha sido en Francia donde se ha trabajado más con la secretina, habiéndose perfeccionado las técnicas de CHIRAY (33) LEBON, MAIRE, MME. JOANDEL Y BOLGERT. En los Estados Unidos han sido DIAMOND y COMFORT los que han trabajado con este tipo de estimulante pancreático.

También IVY, de Chicago, (1939) estudia el uso de la secretina en la exploración del páncreas, AGEN y LAGERLOF (1-2-34) de la Escuela Escandinava contribuyen a este capítulo.

En los resultados obtenidos por nosotros, se encuentra un hecho fundamental que es la presencia de tripsina en el conducto de Wirsung, lo cual estaría en discrepancia con los conocimientos generales aceptados (33-36-4-37-38-23-39). Pero, sin embargo, existen trabajos sobre el particular que están de acuerdo con nuestra experiencias. Así, RICH y DUFF, (40) estudiando la etiopatogenia de la pancreatitis aguda, obtiene jugo pancreático de un animal al cual han excitado previamente y lo inyecta en el canal de Wirsung de otro animal, bajo débil presión, se produce en este último pancreatitis aguda. Sostienen, basados en esta experiencia, que el jugo pancreático normal contiene en algunas condiciones "tripsina activa".

VILLARET y JUSTIN-BESANCON (41) en 1925 han recogido de un enfermo portador de una fístula pancreática, sin interposición de lámina duodenal, jugo puro que contenía "tripsina activa" en gran cantidad.

SNYDER y LIUN (42) han cateterizado el canal de Wirsung y por el orificio de la fístula la tripsina obtenida era activa, pero los autores emitin dudas, no toman, en efecto, ninguna precaución para las tomas y se preguntan si el tripsinógeno no podría activarse al contacto del aire y de las bacterias.

LEGER (43) ha podido recoger por drenaje del canal de Wirsung con un tubo de polietileno introducido por duodenostomía y dejado in situ, jugo pancreático al estado puro. Ha comprobado en cierto número de sujetos que este jugo encerraba "tripsina activa".

Algunos de estos sujetos presentaban pancreatitis crónica, otros sufrían de cáncer de páncreas, de afecciones de las vías biliares o de síndromes dolorosos abdominales de etiología indeterminada. El dosaje de las actividades diastásicas mostraba en estos sujetos una disminución progresiva de la actividad tripsica, contrastando con el aumento inverso de la actividad lipasica. Es posible que la dieta, dice LEGER, modifique los resultados, pero la actividad de la tripsina queda.

LEGER compara sus resultados con los obtenidos por DOUBILET (44) y comenta que la tripsina que éste recoge más o menos en las mismas condiciones es activa y parece serlo y tanto más cuanto que la inflamación glandular es más marcada.

Piensa LEGER que podría hacerse una objeción a sus conclusiones y a las de DOUBILET; ¿el traumatismo operatorio y el cateterismo no podrían activar temporalmente la tripsina? pero, agrega que los estudios de PAVLON confirmados recientemente por los POPPER y M. NE-CHELESS han demostrado, al contrario, que los traumatismos del páncreas inhibían la actividad secretoria de esta glándula.

Concluye este investigador que, contrariamente a lo admitido por mucho tiempo, "la tripsina puede ser activa en los cuales pancreáticos sin que de ello resulte ninguna consecuencia molesta".

Su actividad y concentración en el jugo pancreático son variables y depende sin duda del estado de excitación de la mucosa duodenal por el quimo ácido gástrico, del estado de vasodilatación de los vasos pancreáticos o de la importancia del débito sanguíneo del páncreas".

BERNHARD (5) al hablar sobre la patogenia de las pancreatitis agudas, plantea un nuevo interrogante sobre ellas y manifiesta que: "la excitación eléctrica del nervio vago determina la formación de un jugo pancreático muy activo, rico en fermentos. —agrega— que antiguamente se acepta que la activación de la tripsina solo podía producirse por la vía excretora duodenal o por destrucción celular en el caso de la necrosis aguda del páncreas".

Cita a BARKIN y SSAWITSCH (45-46), LINDAREW y EDELMAN (47) quienes creen que en determinadas circunstancias puede secretarse jugo pancreático ya activo.

Según reciente, investigaciones quimiofisiológicas (5), solo una parte de la tripsina se elimina por el páncreas en estado inactivo. Es evidente por lo tanto que tenga una importancia primordial la variable composición del jugo pancreático, de lo cual es un ejemplo demostrativo la aparición más fácil de la necrosis aguda del páncreas durante la fase digestiva. En este hecho interviene el nervio vago.

Según WESTPHAL (48) una intensa irritación fisiológica del nervio vago, como consecuencia de reflejos visceroviscerales, provoca un aumento de la actividad del páncreas. Este reflejo puede aumentar gracias a la intensa excitación fisiológica, como la producida a consecuencia de una comida rica en carnes o grasas (9) que en casos raros puede ser eficaz sin la participación de un reflejo viscerovisceral. Se provoca así un jugo pancreático con tripsina completamente activa.

Los investigadores que aceptan este hecho normal han intentado algunas explicaciones:

BERNHARD (5) sugiere la existencia de un equilibrio "tripsinógeno-tripsina" pero sin señalar si la "tripsina activa" es segregada en este estado por las células pancreáticas o si su transformación es intracanalicular.

LEGER y otros opinan también que la "tripsina activa" existe en los canales pancreáticos normalmente, lo que está de acuerdo con nuestros hallazgos.

W. LUDWING (29) señala que el páncreas normalmente contiene enteroquinasa; podría pensarse que este activador natural es el responsable de la transformación de parte del tripsinógeno en tripsina, sin embargo este autor señala que sólo actuaría la enteroquinasa en caso de autocatalisis del páncreas. No hemos encontrado en la revisión de la bibliografía pertinente otros trabajos sobre este hallazgo.

KUNITZ y NORTHROP (22) demostraron que en presencia de tripsina el tripsinógeno puede convertirse en tripsina, por procedimiento autocatalítico (experiencia ya citada en líneas anteriores), este fenómeno no explica la presencia de "tripsina activa" en el jugo pancreático puro, ya que sería necesaria la presencia de una pequeña cantidad de tripsina, la que actuaría como catalizador.

Cobra importancia este fenómeno ante la presencia de tripsina en el jugo pancreático, porque puede pensarse que en determinadas condiciones, por autocatalisis, puede formarse una cantidad excesiva

de tripsina y transformarse el jugo pancreático en agresivo, de acuerdo a la teoría sobre la etiopatogenia de la necrosis aguda del páncreas.

Cabe pensar también que esto sería la causa porque el páncreas carece de reservorio, de lo contrario por autocatalisis el jugo pancreático puede convertirse en agresivo, como ocurriría en condiciones patológicas.

Consideramos por lo tanto que la presencia de tripsina en el jugo pancreático es un hecho importante no solo en la fisiología del páncreas, sino también por que plantea nuevos mecanismos para la explicación fisiopatológica de la necrosis aguda del páncreas y puede servir de punto de partida para nuevas investigaciones.

CONCLUSIONES

Presentamos los resultados obtenidos de la investigación de "tripsina activa" en el jugo pancreático puro, obtenido por cateterismo del conducto de Wirsung en 29 perros;

20 bajo la estimulación con secretina y 9 con estimulación Farádica del neumogástrico.

PRIMERO.—En 28 de los casos estudiados (96.55%) encontramos "tripsina activa" en el conducto de Wirsung; solo en un caso (3.45%) bajo la estimulación de secretina el resultado fué negativo.

SEGUNDO.—El valor trípico es diferente según el estimulante empleado, siendo más elevado en las muestras obtenidas con la estimulación vagal.

TERCERO.—Tanto a la estimulación con secretina como a la estimulación vagal el mayor porcentaje de casos da un título trípico que fluctúa entre 2.5 y 3 unidades AGREN-LAGERLOF.

CUARTO.—El máximo valor trípico obtenido con secretina es de 3 unidades mientras que con estímulo vagal este valor es de 5.5 unidades.

QUINTO.—Desconocemos si la "tripsina activa" es agregada en este estado por la célula pancreática o si existe algún mecanismo que explique su transformación intracanalicular.

SEXTO.—Consideramos que el hallazgo de "tripsina activa" en el jugo pancreático puro, puede servir de punto de partida para nuevas investigaciones sobre la etiopatogenia de la Necrosis aguda del Páncreas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— AGREN, G. LAGERLOF H., BERGLUND H.— L'epouve á la secretine de la fonction Pancreatique das le diagnostic des affections pancreatiques.— Presse Medicale.— Rev. Jour. 15. 27 Jano.— 1937.
- 2.— AGREN y LAGERLOF.— Citado por Todd and Sanford.— Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. —11 the Ed. 1950.
- 3.— BABKIN y MELLANDY.— Citado por H. L. Bockus.— Salvat Ed. 1951.
- 4.— BOCKUS L. HENRY.— Gastroenterología.— Salvat Ed. 1951.
- 5.— LONGO ORLANDO, CARLOS SOSA GALLARDO y ALFREDO FERRARIS.— Consideraciones anatomofisiológicas pancreáticas.— Revista de la Universidad de Córdoba.— Vol. XXXVIII No. 2-3 MLMLI.
- 7.— HOUSSAY, B.— Fisiología Humana.— Pág. 434.— 1946.
- 8.— BERNARD CLAUDIO.— Mémoires sur le páncreas.— 1956.— Citado por B. Houssay.— Fisiología Humana.— Pág. 435, 1946.
- 9.— GROSSMANN, M. I., GRENGARD, IVY, A. C.— Amer J. Physiol.— 1943, 138, 676.— Citado por B. Houssay en Fisiología Humana pag. 438.
- 10.— GROSSMANN, M. I., GREENGARD, H. IVY. A. C.— Amer. J. Physiol. 1944, 141,38.— Citado por B. Houssay en Fisiología Humana.— Pág. 438.
- 11.— BABKIN.— Citado por B. Houssay.— Fisiología Humana.— Pág. 436, 1946.
- 12.— BAYLISS y ESTARLING, E. H.— Physiol. 1902, 28, 325.— Citado por B. Houssay.— Fisiología Humana.— Pág. 436, 1946.
- 13.— DELEZZENNE, C. HALLION, L. GAYET, R.— Ann. Physiol. Physicochim.— Biol 1927, 3, 503.
- 14.— KOLMER JOHN.— Diagnóstico Clínico por los análisis de Laboratorio.— 1954.
- 15.— WOHLGEMUTH, Von BERGMANN y GULEKE.— Untersuchungen uber den Pankreassaft des menschen.— Biochem. Z. 39, 1912, 302. Citado por Bernhard (12).
- 16.— WILLSTATER y GRASSMANN.— Hope Seyler's.— Z. Physiol. Chem. 138, 184, 1924.— Citado por Santos Ruiz (41).
- 17.— KUHNE, W.— WIRCHOW arch.— 1867, 39, 130.— Citado por B. Houssay en Fisiología Humana Pág. 434.— 1946.
- 18.— WALDSCHMIDT -LEITZ.— Citado por W. Ludwing. (36).
- 19.— SANTOS RUIZ.— Fermentos.— Madrid.— 1944.
- 20.— CORVISART.— Citado por Santos Ruiz.— Fermentos.— 1944.
- 21.— NORTHROP.— Crystalline enzymes.— Columbia.— Univ. Press.— New York.— Citado por J. Ansel Anderson en Enzymes and their role wheat Technology.— Pág. 327.— 1946.
- 22.— KUNITZ, M. NORTHROP, J. H.— Science, 1934, 80, 190.
- 23.— MORROS SARDA JOSE.— Elementos de Fisiología.— Ed. Científica Médica.— 1952.
- 24.— KUNITZ and NORTHROP.— Insulations from beef pancreas of cryslalline trypsinogen, trypsin, atrypsin inhibitor trypsin amount.— J. Gen Physiol 19, 991, 1007.

- 25.— JOBLING y PETERSEN.J Citado por A. Santos Ruiz.— Fermentos.— 1944.— Madrid.
- 26.— FRABERY WINNE.— Citado por A. Santos Ruiz.— Fermentos.— 1944.
- 27.— SHEPOVALNIKOV, N. P.— Fisiología del jugo intestinal.— tesis.— S. Petersburgo.— 1890 Citado por B. Houssay.
- 28.— KUNITZ.— Formations of trypsin from crystalline trypsinogen mean of enteroquinase.— J. Gen Physiol.— 22, 429, 446, 19.— 1930.
- 29.— LUDWING, W.— Las sustancias activas del páncreas.— Medicina y Química.— "Bayer" 1936.— Alemania.
- 30.— BOLGERT M.— Lésiones du Pancreas et Troubles fonctionales Pancreatiques.— Diagnostic et Clinique par L'épreuve a la secretine. Masson Cie. Edit. 1935.
- 31.— IVY A. C. FAWELL.— Contributions of the Physiology of the Pancreas the of a huminal mecanism for external Pancreatic secretions. Am. Jour. Physiol 78, 325.— 1925.
- 32.— CHIRAY y BOLGERT.— Citado por Fernando Milanes.— Vida Nueva Vol. 48, 1941.
- 33.— CHIRAY M. LEBON.— Etude de l'insuffisance Pancreatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodenal retire por tubaje. Les ferments digestives de suc duodenal dans le afféctions du pancreas.— Soc. Med. Hos. 1926 (Fer).
- 34.— LAGERLOF, H. O.— Pancreatic Functions and Pancreatic Disease Studies by means of Secretione.— Acta Médica Escandinava.— Abril. 1942.
- 35.— ALOISE LUIS.— Tratado de Fisiología.— Ed. López & Etchegoyen.— Buenos Aires.— 1953.
- 36.—BEST HERBERT CHARLES.— Las bases fisiológicas de la práctica médica.— Noemen Burke Taylor.— 111 Ed. Editorial Cultural.
- 37.— EVANS LOVAT C.— Principles of Human Physiology.— Lea & Febiger.— 1949.
- 38.— FULTON F. JOHN.— Text. Book of physiology.— W. B. Sanders Company.— 1949.
- 39.— SOULA.— C. L.— Compendio de Fisiología.— Ed. Salvat.— 1953.
- 40.— RISH y DUFF.— Citado por Leger et Jacques Lataste (33).
- 41.— VILLARET et JUSTIN - BESANCON.— Citado por Leger et Jacques Lataste (33).
- 42.— SNYDER et LUIM.— Citado por Leger et Jacques Lataste (33).
- 43.— LEGER et JACQUES LATASTE.— Le drainaje du canal de Wirsung dans le pancreatite aigue.— Réflexions sue le pathogénie de cette afecctio.— La Presse Medicale. 25 de Mars 1953 Pág. 445.
- 44.— DOUBILET.— Citado por Leger et Jacques Lataste. —Le drainage du canal de Wirsung dans la pancreatite aigue.— Reflexions sur la pathogenie de cette affection.— La Presse Medicale.— 25 de Mars 1953.— Pág. 445.
- 45.— BABKIN y SSAWITSCH.— En Cirugia, Nordman y Kirschner.— Pág. 373, 1947, Vol. VII.
- 46.— BABKIN y ISHIKAWA.— Pfluger Arch. 1947, 228, 1912.
- 47.— LINDAREW y EDELMAN.— En Cirugia Nordmann y Kirschnner.— Pag. 373, 1947, Vol. VII.