

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

11209

90  
2y

FACULTAD DE MEDICINA

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA CON 5-  
FLUOROURACILO

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

ROSETTE SANTOS, AVELARDO

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11209

90  
20)

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

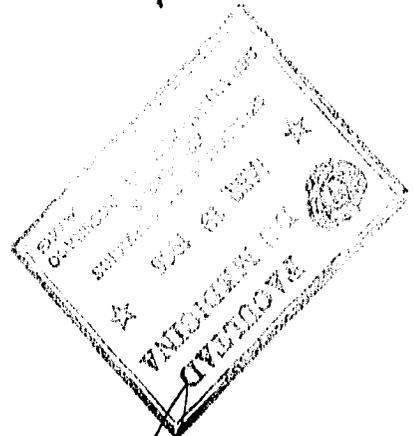
México, D. F. noviembre 10 de 1995.

1996

U  
N  
I  
V  
E  
R  
S  
I  
D  
A  
D  
N  
A  
C  
I  
O  
N  
A  
L  
A  
U  
T  
O  
N  
O  
M  
A  
D  
E  
M  
E  
X  
I  
C  
O



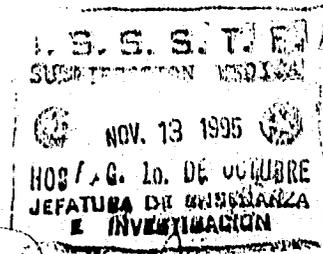
U  
N  
I  
V  
E  
R  
S  
I  
D  
A  
D  
E  
L  
P  
E  
R  
U



**ASESOR DE TESIS:**

**DR. HORACIO OLVERA H.**

(Jefe del Dpto. de Enseanza)



**COASESOR DE TESIS:**

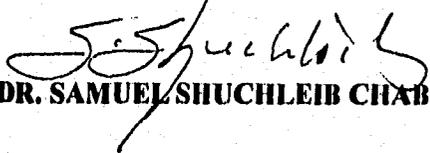
**DR. VICTOR MANUEL ZALDIVAR ROVEGLIA**

(Médico Adscrito al Servicio de Anestesia)

  
COORDINADOR DE LOS SERVICIOS DE CIRUGIA

DR. ALEJANDRO TORT MARTINEZ

JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA

  
DR. SAMUEL SHUCHLEIB CHABA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A "Mavi" y a Idril: por quienes me siento obligado a encontrar mi punto de equilibrio como hombre.

A la humanidad: por cuyo dolor nos forjamos como médicos.

## INDICE

Summary .....	1
Resumen .....	2
Introducción .....	3
Estructura del estudio .....	9
<b>Resultados</b> .....	<b>14</b>
Discusión .....	26
Conclusiones .....	28
Bibliografía .....	29

## SUMMARY

We studied 28 patientes divided in 2 equals groups. In all cases diagnoses of acute pancreatitis was made and then corroborated by means of laboratorial parameters and computed tomography (CT). Group I (control) was treated only on the conventional form, whilw Group II (study) was treated on the conventional form plus a dose of 300 mg of 5-fluorouracil (5-FU) in 500 ml of 5% glucose, infused intravenously in a 6 hours time period. The observation period was of 7 days from ingress. Severity of initial onset of acute pancreatitis (Grades I, II, III, and IV of Trapnell) at ingress, posterior evolution of pancreatitis (slight, moderate, and severe, according to modified scale of Trapnell), and intensity of pain (without pain, slight pain, moderate pain, severe pain) according to daily subjective estimation of patient, were monitorized. Urinary amilase at ingress and at 7th day; serum amilase and calcium at ingress, 2nd, 5th, and 7th days; blood cell count, platelet count, blood chemistry, ALT, AST, alkaline phosphatasa, and serum sodium and potassium, at ingress and 7th day were measured. A shorter median hospitalary stay in Group II was observed. Less cases progressed to necrohemorrhagic forms, and therefore the necessity of emergency surgery was lesser too in this group. The endurance and intensity of pain was similar during early days en both groups, and only discrete predominance of whitout pain grades at de last 2 days in Group II was observed. Five cases (35.71%) of Group I, and only 3 (21.42%) of Group II progressed to necrohemorrhagic pancreatitis, and a death happened in one of these cases of Group I. The diminution of amilasuria was more evident in Group II, nevertheless amilasemia was greater and more persisting in this same group. This demonstrated that 5-FU administred in early phases of acute pancreatitis is clinically useful, although the mechanism of action involved may be different of that propossed in the existent literature.

## RESUMEN

Se estudiaron 28 pacientes divididos en 2 grupos iguales. En todos los casos se hizo el diagnóstico de pancreatitis aguda, el cual se corroboró mediante parámetros laboratoriales y tomografía axial computadorizada. Al Grupo I (control) sólo se administró el manejo convencional, en tanto que al Grupo II (estudio) además del manejo convencional se administró una dosis de 300 mg de 5-fluorouracilo en 500 ml de glucosa al 5%, infundidos intravenosamente en 6 horas. El período de observación fue de 7 días al partir del ingreso. Se monitorizaron la severidad del cuadro inicial de pancreatitis aguda (grados I, II, III, y IV de Trapnell) en el momento del ingreso, evolución posterior de la pancreatitis (leve, moderada, y severa, según la escala modificada de Trapnell), la intensidad del dolor (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, y dolor severo, según la estimación subjetiva diaria del paciente). También se midieron la amilasa urinaria al ingreso y al séptimo día, amilasa sérica y calcio sérico al ingreso, segundo, quinto y séptimo días; química sanguínea, ALT, AST, fosfatasa alcalina, biometría hemática, recuento plaquetario, sodio y potasio al ingreso y al séptimo día. Se observó una estancia hospitalaria media menor en el Grupo II; una menor tasa de casos evolucionaron a formas necrohemorrágicas, con lo que la necesidad de manejo quirúrgico de urgencias también fue menor en este grupo. La duración y la intensidad del dolor fue similar en los primeros días en ambos grupos, observándose sólo un muy discreto predominio de los grados sin dolor los últimos dos días en el Grupo II. Cinco casos (35.71%) del Grupo I, y sólo 3 (21.42%) del Grupo II evolucionaron a pancreatitis necrohemorrágica, y ocurrió una muerte en estos casos del Grupo I. La disminución de la amilasuria fue más patente en el Grupo II; no obstante la amilasemia fue mayor y más persistente en este mismo grupo. Lo anterior demostró que el 5-fluorouracilo aplicado en las fases tempranas de la pancreatitis aguda tiene utilidad clínica, aunque el mecanismo de acción implicado pudiera ser diferente al propuesto en la literatura existente al respecto.

## INTRODUCCION

La inflamación de la glándula pancreática se denomina pancreatitis (1), la cual, prácticamente siempre se acompaña de lesión de las células acinares; la duración y la intensidad del ataque de pancreatitis determinan su espectro clínico e histológico (2). Se han distinguido dos tipos de pancreatitis: la aguda y la crónica. La pancreatitis aguda a su vez, puede presentarse en cualquiera de las siguientes formas: pancreatitis aguda intersticial (o edematosa), de curso leve y con tendencia a la curación espontánea, y la pancreatitis hemorrágica aguda (o necrotizante), de evolución más grave y a menudo fatal. En la pancreatitis crónica hay persistencia o recurrencia de episodios de pancreatitis activa, los cuales finalmente conducen a una insuficiencia pancreática crónica (3).

La etiología de la pancreatitis aguda es diversa, incluyendo enfermedades de las vías biliares, alcoholismo, hipercalcemia, hiperlipidemia, traumatismos, isquemia, obstrucción de los conductos pancreáticos, obstrucción duodenal, infecciones virales, algunos venenos, ciertos fármacos, y las formas idiopáticas. No obstante el gran número de factores capaces de producir pancreatitis aguda, los mecanismos íntimos responsables de la lesión del parénquima pancreático continúan siendo un misterio.

Clásicamente, se ha considerado que las alteraciones anatómicas observadas en esta enfermedad, corresponden a la necrosis pancreática aguda producida por los efectos destructivos de las enzimas proteolíticas, liberadas por los acinos pancreáticos durante la inflamación aguda (3). Algunos estudios recientes sugieren que los radicales libres derivados del oxígeno juegan un papel importante en algunas formas de pancreatitis (4).

Se conocen al menos 22 enzimas secretadas por el páncreas exógeno: lipasa, fosfolipasa, de 3 a 6 amilasas, y 15 proteasas (incluida la elastasa), las cuales normalmente se encuentran en forma de proenzimas. Dado que la proteólisis, lipólisis, y la hemorragia, son características comunes de la pancreatitis aguda, podría suponerse que las proteasas (tripsina, quimotripsina), la lipasa, y la elastasa (que desdobra el tejido elástico de los vasos) serían claves en la destrucción del tejido pancreático. Ya que la tripsina es capaz de activar a la mayor parte de las proenzimas que participan en el

proceso de autodigestión, como la proelastasa y la fosfolipasa, es factible atribuirle un papel cardinal en la patogenia de la pancreatitis aguda (5). La tripsina también determina la conversión de la precalicreína en calicreína, activándose así el sistema de las cininas, y con ello, de manera indirecta, por medio del factor Hageman, las cascadas de la coagulación y del complemento. La inflamación, trombosis, lesión hística y hemorragia locales, así como la manifestación sistémica de la enfermedad, se potencian enormemente con estos mediadores. Así pues, la conversión del tripsinógeno a tripsina es un importante factor desencadenante de la pancreatitis aguda (6).

La elastasa está presente en los gránulos de zimógeno de las células acinares y en las secreciones pancreáticas; al ser activada por la tripsina ocasiona la disolución de las fibras elásticas de los vasos sanguíneos y los conductos, con lo que probablemente contribuya a la aparición de la hemorragia. La fosfolipasa A, activada por la tripsina puede a su vez, destruir las membranas celulares y convertir la lecitina de la bilis en lisolecitina, altamente tóxica, que puede contribuir a la lesión del sistema ductal pancreático (3).

Los intensos estudios realizados en torno a la patogenia de la pancreatitis aguda se han basado en modelos animales, pero los datos obtenidos de la enfermedad humana son escasos. Algunos de los mecanismos patogénicos propuestos son los siguientes:

1.- AGRESION DE LAS CELULAS ACINARES. Los virus, endotoxinas, sustancias químicas tóxicas, algunos fármacos (azatioprina, estrógenos, otros), isquemia y traumatismos lesionan a las células acinares directamente, con activación y liberación intrapancreática de las enzimas. Hoy día esta es la teoría más aceptada para explicar las pancreatitis agudas no debidas a enfermedad de las vías biliares o alcoholismo.

2.- OBSTRUCCION DUCTAL. A principios de este siglo, Opie sugirió el papel de los cálculos biliares en la patogenia de la pancreatitis aguda. Propuso que la enfermedad se iniciaba por un cálculo impactado en la ampolla de Vater produciéndose el paso de la bilis hacia el páncreas, con la consiguiente lesión de la glándula (7). Sin embargo, estudios experimentales sugieren que la lesión

aislada no es suficiente para producir pancreatitis. A este respecto el reflujo biliar y el reflujo duodenal parecen ser importantes factores adicionales. El reflujo biliar al interior de los conductos pancreáticos permite la liberación de la lecitina biliar en el páncreas, la cual puede ser convertida por la fosfolipasa A en lisolecitina, altamente tóxica. El reflujo duodenal, secundario a una lesión del esfínter de Oddi por enfermedad biliar, permite que el contenido duodenal llegue a las enzimas pancreáticas.

El alcohol aumenta la resistencia del esfínter de Oddi en el ámpula de Vater con lo que -al menos teóricamente- se produce una obstrucción parcial al flujo pancreático en la fase de hipersecreción (8). Por otra parte, el alcohol favorece la precipitación de proteínas, originándose así tapones proteicos en los conductos pancreáticos, con lo que se inicia la extravasación de las enzimas y la lesión consecutiva. Este último aspecto parece tener más relación con la pancreatitis alcohólica crónica.

3.- HIPERLIPIDEMIA. Las hiperlipoproteinemias tipos I y V(9), pacientes bajo terapéutica estrogénica, y alcohólicos agudos, se relacionan claramente con el desarrollo de pancreatitis. Aparentemente la lipólisis de los triglicéridos por la lipasa pancreática en el páncreas y sus alrededores ocasionan elevados niveles hísticos de ácidos grasos libres, los cuales presumiblemente son tóxicos para las células acinares y vasos sanguíneos (10,11). En este sentido, la pancreatitis producida por el alcohol se vincula con un estadio intermedio de hipertrigliceridemia.

4.- HIPERCALCEMIA. Se ha postulado que la pancreatitis en relación a la hipercalcemia depende de: a) hipersecreción dependiente de la hipercalcemia; b) activación del tripsinógeno por el calcio con la consiguiente autodestrucción del parénquima pancreático, o c) obstrucción ductal por la formación de cálculos pancreáticos (12).

5.- ISQUEMIA. La pancreatitis isquémica producida en modelos experimentales ha mostrado edema del parénquima, hiperamilasemia, y cambios patológicos que simulan la pancreatitis aguda (13). En humanos esta condición puede ser secundaria a hipotensión sistémica sostenida, puente cardiopulmonar, o estar asociada con ateroembolismo

visceral, o vasculitis.

Sin entrar aquí en aspectos evolutivos o diagnósticos de la pancreatitis aguda, señalaremos algunas consideraciones terapéuticas, resaltando de manera especial las relacionadas con la inhibición de las enzimas pancreáticas, motivo de la presente tesis.

Los tratamientos no quirúrgicos propuestos para el manejo actual de la pancreatitis aguda puede dividirse en 5 categorías (4), e incluyen:

- 1).- MEDIDAS DE APOYO:
  - Infusión intravenosa de líquidos
  - Reemplazo de los electrólitos
  - Analgesia
  - Aporte nutricional
  - Antibioticoterapia
  - Apoyo respiratorio
- 2).- SUPRESION DE LA SECRECION EXOCRINA
  - Aspiración nasogástrica
  - Antagonistas de los receptores histamínicos
  - Antiácidos
  - Anticolinérgicos
  - Glucagón
  - Calcitonina
  - Somatostatina
  - Antagonistas de receptores de colecistoquinina
- 3).- INHIBICION DE LAS ENZIMAS PANCREATICAS
  - Inhibidores de las proteasas
  - Aprotinina
  - Gabexato
  - Plasma fresco congelado
  - Antifibrinolíticos
  - Inhibidores de la fosfolipasa A
- 4).- PROTECCION PANCREATICA CONTRA RADICALES LIBRES DE OXIGENO
  - Radicales libres de "células basureras"
  - Inhibidores de la xantinooxidasa
- 5).- ELIMINACION DE LOS COMPUESTOS TOXICOS INTRAPERITONEALES
  - Diálisis peritoneal

La pancreatitis aguda varía de una enfermedad edematosa moderada hasta una inflamación necrohemorrágica

fatal. Inicialmente las enzimas pancreáticas se liberan al intersticio glandular, luego al espacio retroperitoneal y a la cavidad abdominal, a lo que sigue su absorción hacia la sangre, lo que junto con los productos de la degradación de los tejidos necrosados ocasiona alteraciones a distancia. La necrosis pancreática y peripancreática parecen ser las determinantes principales de las complicaciones sépticas. Dado que la necrosis hística evoluciona en un período variable de días desde el inicio de la enfermedad, existe un "período de ventana" en el que una intervención oportuna podría prevenir o reducir las lesiones. Ya que las enzimas proteolíticas son responsables del daño, inhibir su síntesis o bloquear sus funciones constituiría un arma terapéutica formidable.

Se han estudiado los efectos de los inhibidores de las proteasas, como la aprotinina (14,15), el gabexato (16), y plasma fresco congelado (17). En los modelos experimentales de pancreatitis aguda tanto la aprotinina como el gabexato han sido capaces de reducir la lesión pancreática y la mortalidad cuando se les administra antes de la inducción de la pancreatitis. En estudios clínicos, sin embargo, las evidencias sugieren que ni la aprotinina ni la  $\alpha$ -antiproteasa y la  $\alpha$ -macroglobulina -contenidas en el plasma fresco congelado- son de valor en el tratamiento de la pancreatitis aguda. Los antifibrinolíticos, como los ácidos  $\epsilon$ -aminocaproico y p-aminometilbenzoico, inhiben la tripsina y la plasmina y aumentan la actividad antitripsina del plasma. En los estudios clínicos no se han demostrado efectos benéficos de los antifibrinolíticos en las pancreatitis agudas. La inhibición de la fosfolipasa A (que cataliza la liberación de los ácidos grasos a partir de los fosfolípidos de la lecitina, produciendo lisolecitina), mediante el uso de la sal cálcica disódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA), no ha demostrado modificaciones en la morbimortalidad en estudios clínicos.

Existen algunos estudios clínicos que sugieren que el 5-fluorouracilo (5-FU) inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA) al bloquear la metilación en el curso de la elaboración de la timina, con lo que ésta -en vez del uracilo- se incorpora al ácido ribonucleico (RNA) de nueva síntesis. En el páncreas lo anterior se traduce en el bloqueo de la síntesis de las enzimas pancreáticas.

Algunas pruebas clínicas y experimentales han reportado

(8)

disminución en los niveles de amilasa, lipasa y tripsina después del tratamiento con 5-FU. Incluso se ha reportado disminución significativa en el tiempo de estancia hospitalaria. Al mismo tiempo, estos hallazgos no han sido consistentes en otros estudios similares.

El presente estudio se realizó con la finalidad de evaluar la utilidad clínica del uso del 5-fluorouracilo en el tratamiento médico inicial de la pancreatitis aguda.

## ESTRUCTURA DEL ESTUDIO

**HIPOTESIS.** Partiendo de que el mecanismo básico de la lesión órgano-sistémica en la pancreatitis aguda radica en la acción proteolítica de las enzimas pancreáticas liberadas, se plantea que la inhibición de la síntesis o el bloqueo de la acción de éstas mediante la administración del 5-fluorouracilo en las etapas tempranas de la enfermedad, reduce la tasa de lesiones.

**OBJETIVO GENERAL.** El objetivo general del estudio es demostrar que la administración temprana del 5-FU en el curso de la pancreatitis aguda mejora el curso clínico de la enfermedad, evitando la progresión a formas más agresivas de la misma.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS.** Los objetivos específicos del estudio son demostrar que la administración temprana del 5-FU en el curso de la pancreatitis aguda permite:

- Acortar el curso clínico de la enfermedad
- Disminuir el dolor durante el curso clínico de la pancreatitis
- Una menor incidencia de complicaciones
- Reducir la incidencia de mortalidad
- Reducir la necesidad del manejo quirúrgico de urgencias
- Reducir el tiempo de estancia hospitalaria

**DISEÑO.** Es un estudio prospectivo, longitudinal, abierto, y comparativo, realizado en el Hospital Regional 1° de Octubre dependiente del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), llevado a cabo del 1 de noviembre de 1994 al 31 de mayo de 1995 en la ciudad de México, D. F.

**DEFINICION DEL UNIVERSO.** Se incluyeron en el estudio sujetos de ambos sexos, mayores de 15 años de edad (por ser esta la edad mínima para ser admitidos en el servicio de Urgencias Adultos del hospital), en quienes se estableció el diagnóstico de pancreatitis aguda en forma clínica, y el cual se corroboró por medios paraclínicos y de gabinete.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.** Se estudiaron 28 pacientes admitidos en el servicio de Urgencias Adultos del hospital, mismos que se dividieron aleatoriamente en dos grupos iguales: un grupo de estudio y un grupo control. En el orden sucesivo de ingreso se asignó a cada sujeto un número. Aquellos con número par constituyeron el grupo de estudio. A quienes correspondió un número impar integraron el grupo control.

**DEFINICION DEL GRUPO DE ESTUDIO.** Los sujetos con número par (grupo de estudio), con signos y síntomas de pancreatitis aguda, y en quienes los estudios paraclínicos y de gabinete corroboraron el diagnóstico fueron sometidos al manejo médico convencional en nuestra unidad (infusión intravenosa de líquidos, corrección del desequilibrio ácido-básico, corrección de electrolitos, analgesia, aspiración nasogástrica, administración de antagonistas de receptores histamínicos tipo 2, antiácidos, y plasma fresco congelado). En este grupo se administró además 5-fluorouracilo en dosis de 300 mg diluidos en 500 ml de glucosa al 5% infundidos en un período de 6 horas.

**DEFINICION DEL GRUPO CONTROL.** Los sujetos con número impar, con signos y síntomas de pancreatitis aguda, en quienes los estudios paraclínicos y de gabinete corroboraron el diagnóstico, conformaron el grupo control. A este grupo sólo se le administró el manejo médico convencional en nuestra unidad, sin agregar el manejo con 5-FU.

**CRITERIOS DE INCLUSION.** Se incluyeron en el estudio sujetos de 15 años de edad o mayores, de ambos sexos, con cuadro clínico de pancreatitis aguda, con niveles de amilasa urinaria de al menos 2 veces el valor normal superior según los estándares de nuestro laboratorio, con evidencia por tomografía axial computadorizada (TAC) al ingreso de pancreatitis edematosa.

**CRITERIOS DE EXCLUSION.** Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 15 años de edad, mujeres embarazadas, evidencia de pancreatitis necrohemorrágica por TAC al ingreso, sujetos con pancreatitis aguda secundaria a carcinomas pancreáticos o de las vías biliares, antecedentes de dos -o más- ataques de pancreatitis aguda,

y sujetos con deficiencias inmunológicas.

**CRITERIOS DE ELIMINACION.** Se eliminaron del estudio todos aquellos sujetos en quienes se rompió el protocolo de estudio, así como aquellos que presentaran datos de intolerancia al 5-FU.

**DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.** Una vez establecido el diagnóstico de pancreatitis aguda según el protocolo de estudio, la severidad del cuadro inicial se evaluó de acuerdo a la escala de Trapnell:

- Grado I: Sólo dolor. Hipersensibilidad epigástrica.
- Grado II: Dolor y vómito. Hipersensibilidad epigástrica, con defensa muscular y sin rigidez.
- Grado III: Como en II, pero con signos físicos abdominales generalizados y con rigidez discreta.
- Grado IV: Como en III pero con colapso, cianosis e hipotensión y en ocasiones distensión abdominal más que rigidez.

El curso clínico posterior de la pancreatitis se evaluó con una modificación de la escala de Trapnell:

- LEVE : Signos y síntomas de pronta resolución, con íleo paralítico que dura menos de 3 días de evolución, sin complicaciones y sin hipocalcemia.
- MODERADA : Ileo paralítico de 4 a 5 días de duración, sin complicaciones y sin hipocalcemia.
- SEVERA : Complicaciones. Hipocalcemia severa. Ileo paralítico mayor de 5 días de duración.

La intensidad del dolor se evaluó diariamente, de acuerdo a la siguiente escala subjetiva:

- I .- Sin dolor
- II .- Dolor leve
- III.- Dolor moderado
- IV .- Dolor severo

Se obtuvieron los siguientes estudios:

Amilasa urinaria al ingreso y al séptimo día.

Amilasa sérica, calcio sérico, y química sanguínea al ingreso, al segundo, quinto y séptimo día.

Alaninoaminotransaminasa (ALT), y aspartatoaminotransaminasa (AST), fosfatasa alcalina, biometría hemática completa, y recuento plaquetario al ingreso y al séptimo día.

Se obtuvieron los siguientes estudios de gabinete:

Placas simples de rayos "X" de abdomen al ingreso y según se considerara necesario.

Tomografía axial computadorizada (TAC) de abdomen al ingreso y según se juzgó necesario.

**RIESGOS DE LA INVESTIGACION.** Se consideró que el tipo de investigación implicó un riesgo mayor que el mínimo para los pacientes.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO.** Todos los pacientes ingresados al estudio fueron informados sobre la naturaleza del mismo, así como de los riesgos y beneficios potenciales, y firmaron un formato de consentimiento informado diseñado por el autor del estudio.

**IMPLICACIONES Y MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD.** Los principales sitios de la acción citotóxica del 5-FU son la médula ósea y el epitelio de las mucosas oral y gastrointestinal. Los primeros datos de toxicidad consisten en estomatitis y/o diarrea, efectos que generalmente se observan cuando se rebasa una dosis de 800 mg/día. Los efectos máximos de supresión de la médula ósea pueden hacerse evidentes hasta el noveno o décimocuarto días, por lo tanto hay que descontinuar el uso de la droga ante los primeros indicios de toxicidad.

Se ha comprobado que la administración del 5-FU en infusión intravenosa produce menor toxicidad que la

observada al usar dosis únicas en bolo. Por lo anterior, en el estudio presente se observaron las siguientes medidas en relación al uso del 5-FU:

- La dosis estándar del 5-FU fue de 300 mg (la cual es inferior al 40% de la dosis máxima considerada como no tóxica).
- Se utilizó exclusivamente la vía intravenosa.
- Se monitorizaron las cuentas leucocitarias y plaquetarias para detectar datos de mielosupresión.
- Sujetos con antecedentes de intolerancia conocida al 5-FU serían excluidos del estudio.

## RESULTADOS

Se estudió un total de 28 pacientes distribuidos - según el orden de su ingreso- en dos grupos iguales: Grupo I o grupo control, y Grupo II o grupo de estudio. Cada grupo estuvo constituido por 14 sujetos. La distribución por sexos fue exactamente la misma (masculino 50%, femenino 50%) considerando tanto el total de los pacientes estudiados, como los grupos en particular.

En relación a la edad se observó una media de 48.78 años (rangos 21 a 82, varianza 19.00, desviación estándar 19.72) en el Grupo I; en el Grupo II la media fue de 46.14 años (rangos 27 a 78, varianza 14.94, desviación estándar 15.51).

La pancreatitis aguda se catalogó al inicio como de Grado II en 8 pacientes (57.14%) y Grado III en 6 (42.85%) en el Grupo I, en tanto que en el Grupo II hubieron 6 pacientes (42.85%) con Grado II, y 8 (57.14%) con Grado III, (ver Tabla 1).

TABLA I

Severidad inicial del cuadro de pancreatitis aguda (Escala de Trapnell). [Ver texto para definiciones.]

GRADO	GRUPO I		GRUPO II	
	#	%	#	%
GRADO I	0	0	0	0
GRADO II	8	57.14	6	42.85
GRADO III	6	42.85	8	57.14
GRADO IV	0	0	0	0

La evolución de la enfermedad fue leve en 8 pacientes (57.14%) y severa en los otros 6 (42.85%) del Grupo I. En los pacientes del Grupo II la pancreatitis evolucionó en forma leve en 7 (50%), y severa en los restantes 7 (50%), (ver Tabla 2).

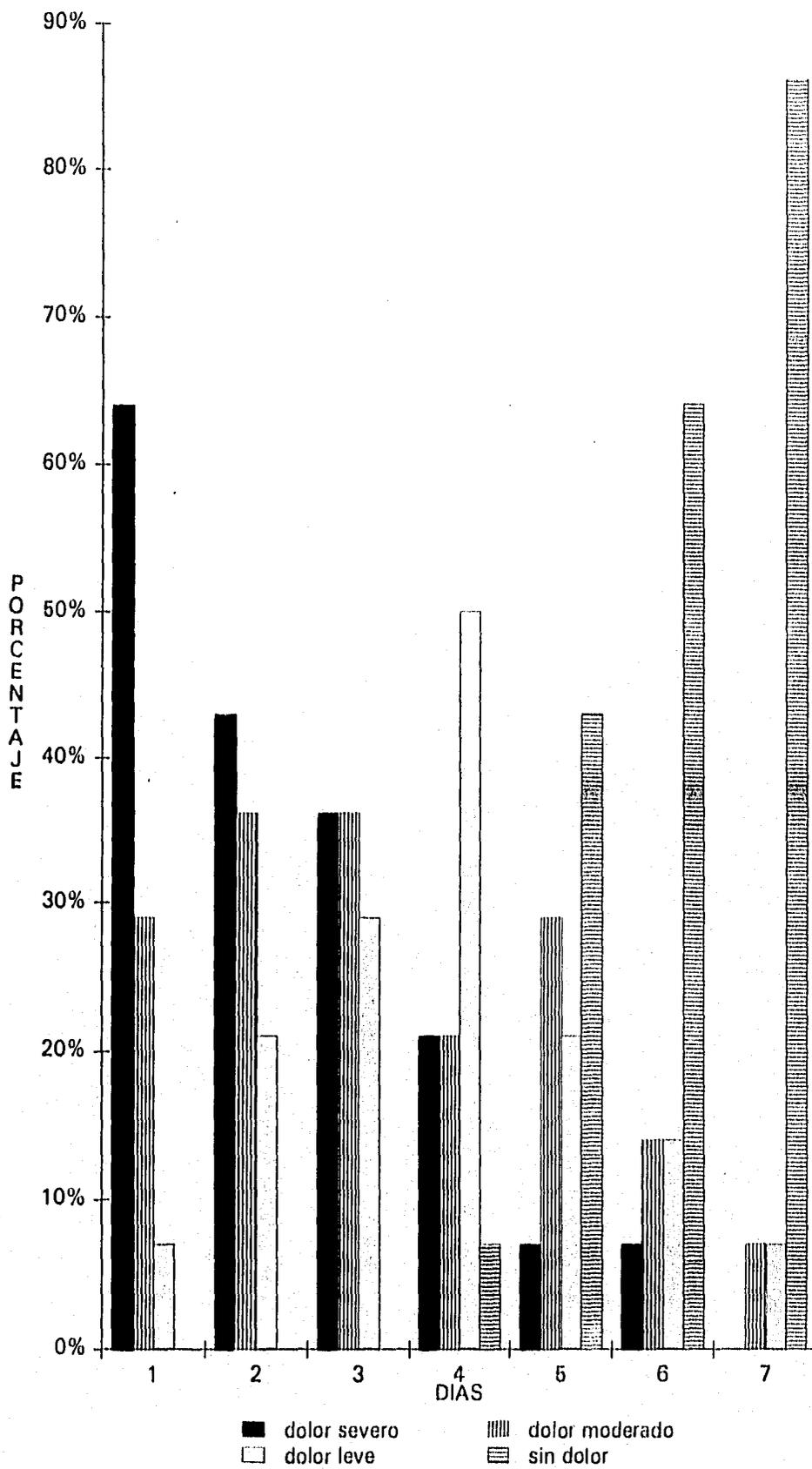
TABLA II  
CURSO CLINICO DE LA PANCREATITIS. Evaluado diariamente según una modificación de la escala de Trapnell. [Ver texto para definiciones].

GRADO	GRUPO I		GRUPO II	
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
LEVE	8	57.14	7	50.00
MODERADA	0	0	0	0
SEVERA	6	42.85	7	50.00

En el Grupo I se observó que en el primer día el dolor fue severo en 9 pacientes (64.28%) y moderado en 4 (28.57%). Hacia el cuarto día 7 pacientes (50%) presentaban dolor leve, 3 (21.42%) presentaban dolor moderado, 3 (21.42%) tenía dolor severo, y 1 (7.14%) se encontraban sin dolor. En el séptimo día 12 pacientes (85.71%) se encontraban sin dolor, 1 (7.14%) se encontraba con dolor leve, y 1 (7.14%) con dolor moderado (ver Fig. 1). En este mismo aspecto, en el Grupo II se observó que al ingreso 5 pacientes (35.71%) presentaron dolor severo y 9 (64.28%) lo

GRUPO I ( CONTROL )

FIGURA 1  
PERCEPCION SUBJETIVA DEL DOLOR



presentaron moderado. Hacia el cuarto día en este grupo 9 pacientes (64.28%) presentaban sólo dolor leve, 2 (14.28%) lo presentaban moderado, 2 (14.28%) se encontraban sin dolor, y sólo 1 (7.14%) tenía dolor severo (ver Fig.2).

La estancia hospitalaria media para el Grupo I fue de 20.64 días (rangos 8 a 77, desviación estándar 19.66), en tanto que para el Grupo II la media fue de 16.5 días (rangos 7 a 40, desviación estándar 8.54).

De los 14 pacientes del Grupo I, 5 (35.71%) evolucionaron hacia pancreatitis necrohemorrágica en el transcurso de los primeros 7 días, ocurriendo el deceso de 1 (7.14%) de estos pacientes (ver Fig. 3). En el Grupo II, a su vez, sólo 3 (21.42%) pacientes evolucionaron a pancreatitis necrohemorrágica, sin que se observaran defunciones en este grupo (ver Fig. 4). En todos los casos de pancreatitis necrohemorrágica se requirió manejo quirúrgico de urgencias (35.71% en el Grupo I y 21.42% en el Grupo II).

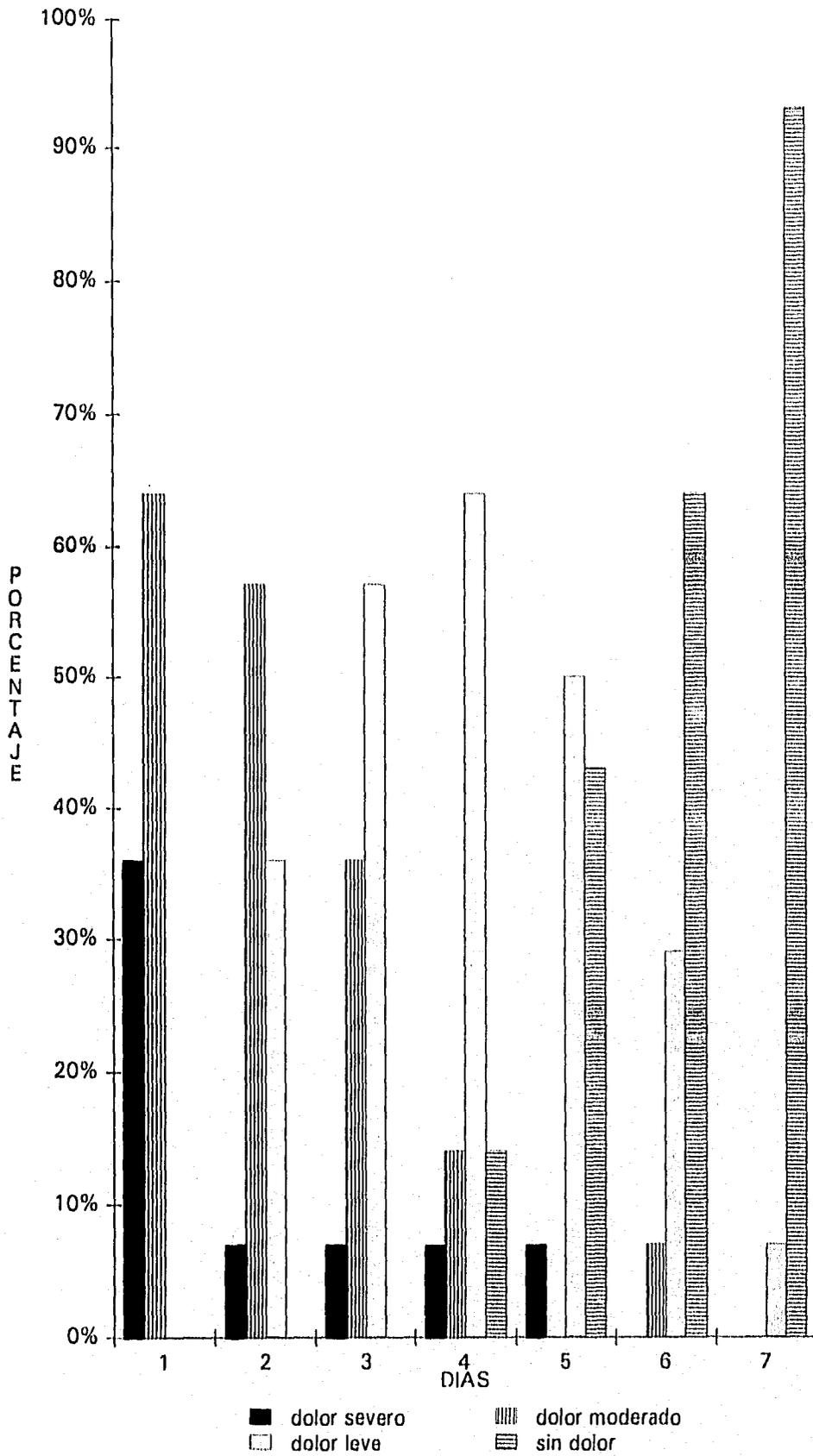
La muerte observada en el Grupo I ocurrió en el séptimo día, atribuida a complicaciones catalogadas como falla orgánica múltiple (7.14%).

De los parámetros laboratoriales medidos se obtuvieron los siguientes resultados:

GRUPO I. Amilasa urinaria al ingreso: media 10,884 U (rangos 1,050 a 21,595, desviación estándar 8,914.31); al séptimo día: media 2,616.92 U (rangos 180 a 30,000, desviación estándar 3,825.53) [ver Tabla 3]. Amilasa sérica al ingreso: media 2,258.14 U (rangos 900 a 5,530, desviación estándar 1,947); al segundo día: media 1,542 U (rangos 333 a 9,000, desviación estándar 753.92); al quinto día: media 647.42 U (rangos 86 a 9,000, desviación estándar 340.52); al séptimo día: media 356.35 U (rangos 56 a 1,000, desviación estándar 281.88) [Ver Tabla 4]. Calcio sérico al ingreso: media 8.36 mg (rangos 7.5 a 9.1, desviación estándar 0.62); al segundo día: media 8.15 mg (rangos 7.0 a 9.0, desviación estándar 0.60); al quinto día: media 8.01 mg (rangos 6.8 a 8.5, desviación estándar 0.92); al séptimo día: media 8.33 mg (rangos 6.8 a 8.5, desviación estándar 0.27). Glucosa al ingreso: media 192.78 mg% (rangos 90 a 537, desviación estándar 64.60); al séptimo día: media 148.14 mg% (rangos 104 a 600, desviación estándar 49.63). Urea al ingreso: media 29.45 mg (rangos 9 a 70, desviación estándar 11.89); al séptimo

GRUPO II (ESTUDIO)

FIGURA 2  
PERCEPCION SUBJETIVA DEL DOLOR



día: media 22.78 mg (rangos 9 a 110, desviación estándar 15.28). Creatinina al ingreso: media 1.30 mg% (rangos 0.60 a 0.98, desviación estándar 1.02); al séptimo día: media 0.91 mg% (rangos 0.70 a 6.0, desviación estándar 0.78). Hemoglobina al ingreso: media 15.18 mg (rangos 12 a 19, desviación estándar 2.30); al séptimo día: media 11.76 mg (rangos 10.9 a 16.0, desviación estándar 3.80).

Hematócrito al ingreso: media 46.61% (rangos 37 a 59, desviación estándar 6.16); al séptimo día: media 38.77% (rangos 32.3 a 48.0, desviación estándar 6.35).

Leucocitos al ingreso: media 16,635.71/mm<sup>3</sup> (rangos 7,000 a 18,500, desviación estándar 3,964.76); al séptimo día: media 11,692.85/mm<sup>3</sup> (rangos 2,900 a 22,500, desviación estándar 2993.18).

Plaquetas al ingreso: media 209,714.28/mm<sup>3</sup> (rangos 20,500 a 505,000, desviación estándar 56,300.60); al séptimo día: media 187,142.85/mm<sup>3</sup> (rangos 60,000 a 409,000, desviación estándar 57,246).

Bilirrubina total al ingreso: media 3.27mg (rangos 0.5 a 11.8, desviación estándar 2.78); al séptimo día: media 2.08 mg (rangos 0.6 a 8.0, desviación estándar 1.85).

Bilirrubina directa al ingreso: media 1.85 mg (rangos 0.2 a 7.9, desviación estándar 1.32); al séptimo día: media 1.15 mg (rangos 0.2 a 6.0, desviación estándar 1.32).

Bilirrubina indirecta al ingreso: media 1.42 mg (rangos 0.3 a 3.9, desviación estándar 0.88); al séptimo día: media 0.86 mg (rangos 0.1 a 4.8, desviación estándar 0.54).

ALT al ingreso: media 185.57 U (rangos 14 a 393, desviación estándar 248.41); al séptimo día: media 92.14 U (rangos 11 a 645, desviación estándar 149.17).

AST al ingreso: media 137.14 U (rangos 27 a 608, desviación estándar 136.79); al séptimo día: media 103.64 U (rangos 17 a 812, desviación estándar 99.84).

Fosfatasa alcalina al ingreso: media 215.21 U (rangos 50 a 540, desviación estándar 186.25); al séptimo día: media 158.57 U (rangos 50 a 700, desviación estándar 143.92).

Sodio al ingreso: media 144.35 mEq (rangos 133 a 150, desviación estándar 4.93); al séptimo día: media 142.85 mEq (rangos 137 a 148, desviación estándar 4.65).

Potasio al ingreso: media 4.36 mEq (rangos 3.3 a 7.4, desviación estándar 0.69); al séptimo día: media 4.38 mEq (rangos 3.6 a 7.1, desviación estándar 0.96).

GRUPO II. Amilasa urinaria al ingreso: media 8,533 U (rangos 1,119 a 32,955, desviación estándar 6,324.64); al séptimo

FIGURA 3

5-FU EN PANCREATITIS AGUDA  
GRUPO I

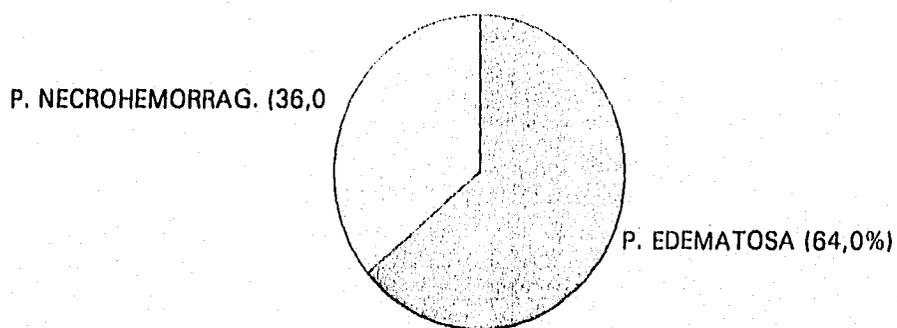
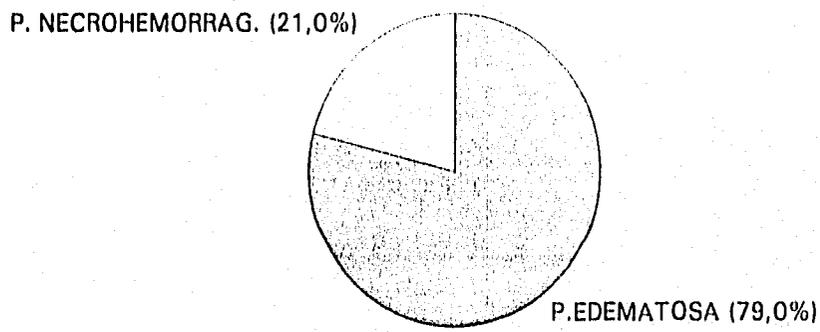


FIGURA 4

5-FU EN PANCREATITIS AGUDA  
GRUPO II



día: media 1,301.28 U (rangos 150 a 3,500, desviación estándar 1,034.82) [ver Tabla 3]. Amilasa sérica al ingreso: media 3,131.21 U (rangos 487 a 8,882, desviación estándar 2001.28); al segundo día: media 2146.62 U (rangos 500 a 3,205, desviación estándar 2,227.65); al quinto día: media 1,446.14 U (rangos 112 a 1000, desviación estándar 2,506.18); al séptimo día: media 1,029.64 U (rangos 68 a 4,050, desviación estándar 2,621.28) [Ver Tabla 4].

TABLA III

AMILASA URINARIA: Diferencias observadas en los niveles al ingreso y al séptimo día en un mismo grupo y entre ambos.

	GRUPO 1 X	GRUPO 2 X
INGRESO	10,884.64 U	8,533.21 U
7° DIA	1,301.28 U	4,572.85 U

Calcio sérico al ingreso: media 8.46 mg (rangos 6.7 a 9.4, desviación estándar 0.41); al segundo día: media 8.26 mg (rangos 6.5 a 9.0, desviación estándar 0.49); al quinto día: media 7.94 mg (rangos 5.0 a 9.0, desviación estándar 0.53); al séptimo día: media 7.91 mg (rangos 8.0 a 9.0, desviación estándar 0.50). Glucosa al ingreso: media 228.42 mg% (rangos 85 a 353, desviación estándar 128.36); al séptimo día: media 207.64 mg% (rangos 96 a 257, desviación estándar 140). Urea al ingreso: media 31.07 mg (rangos 17 a 53, desviación estándar 17.29); al séptimo día: media 26.35 mg (rangos 2 a 43, desviación estándar 25.83). Creatinina al ingreso: media 0.79 U (rangos

0.70 a 4.5, desviación estándar); al séptimo día: media 1.07 U (rangos 0.8 a 1.1, desviación estándar 1.42). Hemoglobina al ingreso: media 15.28 gm% (rangos 11.1 a 18.2, desviación estándar 2.99); al séptimo día: media 12.40 gm% (rangos 9.7 a 18, desviación estándar 1.75).

TABLA IV

AMILASA SERICA. Niveles observados al ingreso, 2°, 5° y 7° días en un mismo grupo y entre ambos.

	GRUPO 1 X	GRUPO 2 X
INGRESO	2,258.14 U	3,131.82 U
2° DIA	1,542.00 U	2,146.62 U
5° DIA	647.42 U	1,446.14 U
7° DIA	356.35 U	1,029.64 U

Hematácrito al ingreso: media 46.54 % (rangos 35.9 a 55.0, desviación estándar 6.53); al séptimo día: media 34.81% (rangos 30.0 a 53.9, desviación estándar 11.00). Leucocitos al ingreso: media 13,685/mm<sup>3</sup> (rangos 10,000 a 24,900, desviación estándar 2,959.49); al séptimo día: media 11,135/mm<sup>3</sup> (rangos 9,000 a 17,000, desviación estándar 5,049.54). Plaquetas al ingreso: media 236,178/mm<sup>3</sup> (rangos 111,000 a 302,000, desviación estándar 113,905.42); al séptimo día: media 180,571.42/mm<sup>3</sup> (rangos 106,000 a 280,000, desviación estándar 91,715.87). Bilirrubina total al ingreso: media 3.56 mg (rangos 0.7 a 11.2, desviación estándar 3.63); al séptimo día: media

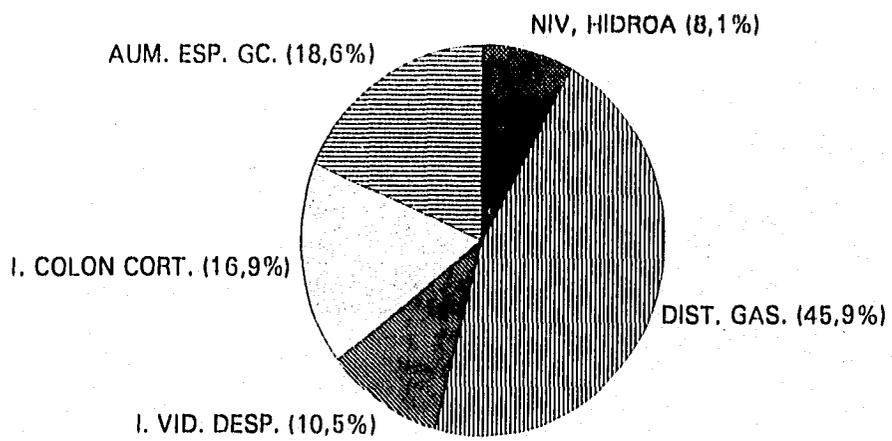
2.46 U (rangos 0.5 a 4.5, desviación estándar 2.23). Bilirrubina directa al ingreso: media 2.11 U (rangos 0.3 a 8.9, desviación estándar 2.76); al séptimo día: media 1.27 U (rangos 0.2 a 5.0, desviación estándar 1.58). Bilirrubina indirecta al ingreso: 1.45 U (rangos 0.3 a 3.8, desviación estándar 1.08); al séptimo día: media 1.13 U (rangos 0.4 a 2.2, desviación estándar 1.34). ALT al ingreso: media 98.78 U (rangos 16 a 1,012, desviación estándar 104.47); al séptimo día: media 112.14 U (rangos 15 a 600, desviación estándar 195.35). AST al ingreso: media 115.07 U (rangos 30 a 440, desviación estándar 152.03); al séptimo día: media 122.35U (rangos 30 a 314, desviación estándar 220.85). Fosfatasa alcalina al ingreso: media 154.14 U (rangos 50 a 540, desviación estándar 151.21); al séptimo día: media 171.14 U (rangos 50 a 500, desviación estándar 180.90). Sodio al ingreso: media 143.64 mEq (rangos 130 a 150, desviación estándar 4.60); al séptimo día: media 135.5 mEq (rangos 133 a 149, desviación estándar 28.4). Potasio al ingreso: media 4.47 mEq (rangos 3.5 a 5.5, desviación estándar 1.09); al séptimo día: media 4.42 mEq (rangos 3.0 a 7.2, desviación estándar 0.88).

Considerados los 28 casos en total, los hallazgos radiológicos fueron los siguientes: niveles hidroaéreos 14.28%, distensión gaseosa de asas intestinales sin niveles hidroaéreos 78.57%, imagen en vidrio despulido 17.85%, imagen de colon cortado 28.57%, aumento del espacio gástrico 32.14% (ver Fig. 5).

Los hallazgos tomográficos fueron reportados por el servicio de radiología como sugestivos de pancreatitis aguda, sin colecciones líquidas peripancreáticas, en el 100% de los casos. La tomografía reportó datos sugestivos de enfermedad litiásica de las vías biliares en 6 de los 28 casos (21.42%); 2 casos (7.14%) ocurrieron en el Grupo I, y 4 (14.28%) en el Grupo II. Sólo 1 de los casos de pancreatitis asociados a enfermedad litiásica de las vías biliares reportado por la TAC evolucionó a pancreatitis necrohemorrágica en el Grupo I; 2 de los 4 casos similares del Grupo II evolucionaron a pancreatitis necrohemorrágica.

FIGURA 5

**5-FU EN PANCREATITIS AGUDA**  
HALLAZGOS RADIOLOGICOS



## DISCUSION

El análisis de los datos obtenidos por el estudio reveló una significativa reducción en la media de estancia hospitalaria en el Grupo II, comparado con el Grupo I, lo cual resultó consistente con reportes previos de estudios similares en la literatura mundial (18). Lo anterior se relacionó con una menor tendencia a evolucionar hacia las formas necrohemorrágicas (y por ende menor necesidad de manejo quirúrgico de urgencias), y ausencia de mortalidad en el Grupo II.

No se observaron diferencias apreciables en la severidad inicial del ataque de pancreatitis determinada al ingreso de los pacientes; tampoco el grado de severidad con el que la enfermedad evolucionó durante los primeros siete días tuvo diferencia significativa entre los dos grupos.

En el caso del dolor, se observó que durante los primeros 3 a 4 días, éste tendió a manifestarse igualmente intenso en ambos grupos, advirtiéndose sólo en los 2 últimos días un muy discreto predominio en el porcentaje de pacientes sin dolor (o sólo con dolor leve) en el Grupo II, en relación al Grupo I.

De los parámetros laboratoriales monitorizados para evaluar la supresión de la producción de enzimas proteolíticas por el páncreas, la amilasa resultó ser marcadamente mayor en el Grupo I que en el Grupo II. Los niveles de amilasa sérica, por su parte - y de manera paradójica para lo esperado-, se mantuvieron persistentemente elevados en todo el período de observación en el Grupo II, en tanto que en el Grupo I hubo una tendencia al más rápido retorno a valores normales. En general los niveles de amilasa no se relacionaron directamente con el grado de severidad con que la pancreatitis evolucionó [aspecto ya establecido en la literatura mundial (4)], ni con el porcentaje de pacientes del Grupo I que evolucionaron hacia pancreatitis necrohemorrágica. Esto resulta contradictorio, ya que de acuerdo al mecanismo de acción propuesto para el 5-fluorouracilo, era de esperarse una reducción de los niveles de amilasa en el Grupo II acordes con una menor tendencia a evolucionar hacia la pancreatitis necrohemorrágica, menor tiempo de estancia hospitalaria, y menor necesidad de manejo quirúrgico de urgencia, observados en este mismo grupo. ¿Existen mecanismos de acción del 5-fluorouracilo alternos, independientes de -o asociados a- los propuestos con anterioridad? Este podría

ser un punto para investigaciones futuras.

La calcemia en general se mantuvo en valores normales en ambos grupos, ocurriendo descenso en los niveles séricos de calcio generalmente en relación con los casos que evolucionaron hacia pancreatitis necrohemorrágica.

La glucemia fue ostensiblemente mayor en el Grupo II y permaneció elevada durante mayor tiempo que en el Grupo I, sin que se observara una relación directa entre la intensidad de ésta y la severidad con la que la pancreatitis evolucionó durante el período de observación.

La hemoglobina y el hematócrito en ambos grupos se presentaron elevados discretamente en forma semejante - reflejando muy probablemente el secuestro de líquidos que se sabe ocurre en este tipo de pacientes-, valores que tornaron a la normalidad paulatinamente en la medida en que la enfermedad tendía a remitir. Observaciones similares se obtuvieron en relación a la urea y la creatinina (4).

La leucocitosis observada por igual en ambos grupos no tuvo relación con el desarrollo de sepsis abdominal ni con la intensidad con la que la pancreatitis evolucionó. Los valores de leucocitos presentaron retorno a valores de normalidad en ambos grupos (4).

Los valores plaquetarios se mantuvieron con valores medios dentro de la normalidad, evidenciando ausencia de efectos mieltóxicos del 5-flurouracilo.

Las bilirrubinas (total y directa) y la fosfatasa alcalina presentaron discreta elevación en sus niveles en ambos grupos. Salvo en los casos en que la pancreatitis se relacionó con enfermedad litiásica de las vías biliares (6 casos del total de 28), tal elevación puede estar en relación con obstrucción extrínseca de la porción intrapancreática del conducto colédoco, secundario a edema de la cabeza del páncreas, según ha sido sugerido por diversos autores (4).

Los electrolitos monitorizados durante el período de observación se mantuvieron con valores medios dentro de la normalidad, reflejando también los cambios en el medio interno relacionados con alteraciones hidroelectrolíticas.

## CONCLUSIONES

Del análisis de los datos obtenidos en el estudio surgen las siguientes conclusiones:

- El 5-fluorouracilo fue capaz de disminuir la estancia hospitalaria media, administrado en las fases tempranas de la evolución de la pancreatitis aguda.
- El curso clínico de la enfermedad (en términos de la duración de la sintomatología e intensidad y duración del dolor) mostró una pequeña pero significativa diferencia a favor del grupo en que se utilizó el 5-fluorouracilo.
- El 5-fluorouracilo redujo la proporción de casos que evolucionaron hacia las formas necrohemorrágicas.
- No hubo mortalidad durante el período de observación en el grupo en que se administró 5-fluorouracilo.
- La necesidad de manejo quirúrgico de urgencias fue menor en el grupo del 5-fluorouracilo.
- Los efectos benéficos del 5-fluorouracilo observados en este estudio parecen ser debidos a mecanismos diferentes que los postulados anteriormente.
- Son necesarios más estudios que evalúen la efectividad del 5-fluorouracilo en el tratamiento inicial de la pancreatitis aguda.
- Es necesario investigar la posible participación de mecanismos de acción del 5-fluorouracilo diferentes a los hasta ahora propuestos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Longneker, D. S.; Pathology and Pathogenesis of Diseases of the Pancreas; Am. J. Pathol. p. 107:103; 1982.
- 2.- Paloyan, D. (ed.); Pancreatitis; New Hyde Park; New York Medical Examination Publishing; 1983.
- 3.- Robbins, S. L.; Patología Estructural y Funcional; Ed. Interamericana; 3ª edición; p.948; 1988.
- 4.- Zuideama, G. D.; Shackelford. Cirugía del Aparato Digestivo; Tomo III; Ed. Médica Panamericana; 3ª edición; pp. 24-36; 1993.
- 5.- Bess, N. A. et al; Hyperparatiroidism and Pancreatitis, chance, or a causal association?; JAMA; pp. 243-246; 1980.
- 6.- Keith, R. G.; Symposium on Pancreatitis; Can. J. Surgery; 21:56 ; 1978.
- 7.- Opie, E. L.; The Etiologie of Acute Pancreatitis; Bol. Johns Hopkins Hospital; 12:182; 1901.
- 8.- Harvey, M. H.; Cates, M. C.; and Reber, H. A.; Possible Mechanisms of Acute Pancreatitis Induced by Ethanol; Am. J. Surg.; 155:49; 1988.
- 9.- Cameron, J. M., et al; Acute Pancreatitis With Hyperlipidemia; Surgery; 70:53; 1971.
- 10.- Saharia, P. et al; Acute Pancreatitis With Hyperlipidemia; Studies With an Isolated Perfused Canine Pancreas; Surgery; 82:60; 1977.
- 11.- Sanfey, H; Cameron, J. L.; Increased Capillary Permeability: An Early Lesion in Acute Pancreatitis; Surgery; 96:485; 1984.
- 12.- Goebell, H.; The Role of Calcium in Pancreatic Secretion and Disease; Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg.); 23:151; 1976.
- 13.- Sanfey, H.; Bulkey, G. B., and Cameron, J. L.; The Pathogenesis of Acute Pancreatitis: The Sorce and Role of Oxigen-Derivated Free Radicals in Three Different Experimental Models; Ann. Surg.; 201:633; 1985.
- 14.- Skyring, A.; Singer, A.; Tornya, P.; Treatment of Acute Pancreatitis with Traylol: A Report of a Controlled Clinical Trial. Br. Med. J.; 2:627; 1965.
- 15.- Imrie, C. W.; Benjamin, I. S.; Ferguston, J. C.; et al; A Single Center Double Blind Trial of Trasylol Therapy in Primary Acute Pancreatitis; Br. J. Surg.; 65:337; 1978.

- 16.- Niederau, C.; Liddle, R. A.; Ferrell, L. D.; et al;  
Beneficial Effects of Cholecystokinin-Receptor  
Blockade and Inhibition of Proteolytic Enzyme  
Activity in Experimental Acute Hemorrhagic  
Pancreatitis in Mice; J. Clin. Invest.; 78:1056;  
1986.
- 17.- Leese, T; Holliday, M.; Heath, D.; et al; Multicentre  
Clinical Trial of Low Volume Fresh Frozen Plasma  
Therapy in Acute Pancreatitis. Br. J. Surg.; 74:907;  
1987.
- 18.- Saario, I. A.; 5-Fluorouracil in the Treatment of  
Acute Pancreatitis; The Am. J. of Surg.; 145:349-  
352; 1983.