



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Descubrimientos y técnicas que han contribuido a mejorar el tratamiento de las enfermedades pancreáticas



Salvador Navarro

*Consultor senior jubilado, Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España*

Recibido el 4 de noviembre de 2014; aceptado el 6 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 12 de diciembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Páncreas;  
Historia;  
Cirugía;  
Técnicas de imagen;  
Técnicas de laboratorio;  
Endoscopia

**Resumen** El páncreas, por su situación retroperitoneal, ha sido un órgano misterioso de difícil exploración y complicado tratamiento. No fue hasta mediados del siglo XIX, con la introducción de la anestesia y la asepsia, que se consiguieron diagnósticos laparotómicos que antes solo se realizaban en la sala de autopsias. Además, el descubrimiento de los grupos sanguíneos, la vitamina K y el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos mejoraron las expectativas de la cirugía. Por otro lado, los avances de los métodos de laboratorio (determinación de amilasa y lipasa, marcadores tumorales, genética y pruebas de función exocrina), de las técnicas de imagen, de la endoscopia y el perfeccionamiento de los procedimientos quirúrgicos han permitido alcanzar altas cotas de diagnósticos previos a la cirugía y una indiscutible mejora en los resultados de esta. En esta publicación se repasa la historia de los principales hitos que han permitido avanzar en todos estos aspectos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Pancreas;  
History;  
Surgery;  
Imaging techniques;  
Laboratory methods;  
Endoscopy

### Discoveries and techniques that have contributed to improving the treatment of pancreatic diseases

**Abstract** Due to its retroperitoneal location, the pancreas has historically been a mysterious organ that is difficult to examine and which complicates treatment. The discovery of anesthesia and asepsis in the mid-19th century allowed laparotomic diagnosis, which was previously only possible at autopsy. The expectations of surgery were improved by the detection of blood groups, vitamin K synthesis, and the development of intensive care units. In addition, high

Correo electrónico: [6119snc@comb.cat](mailto:6119snc@comb.cat)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.11.005>

0210-5705/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

levels of presurgical diagnosis and an unquestionable improvement of its results were enabled by advances in laboratory methods (serum quantification of amylase and lipase, tumoral markers, genetics, and techniques for measuring exocrine pancreatic function), imaging and endoscopic modalities, and fine tuning of surgical techniques. In this article, we review the history of the main milestones that have allowed progress in all these aspects.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

Durante siglos las diferentes enfermedades que asientan sobre esta enigmática y oculta glándula llamada páncreas solo pudieron ser identificadas en la mesa de autopsias debido a la falta de accesibilidad por su localización retroperitoneal y su aspecto parecido a la grasa mesentérica. Por ello solo era posible hacer diagnósticos retrospectivos.

No fue hasta mediados del siglo XIX que gracias a la introducción de una serie de innovaciones fueron mejorando las posibilidades de diagnóstico incruento y de tratamiento de sus diferentes enfermedades. Los avances que han permitido alcanzar estas mejoras han sido el empleo de la anestesia, la introducción de la asepsia, el hallazgo de los grupos sanguíneos y, a partir de ello, la posibilidad de la transfusión sanguínea, el descubrimiento de la vitamina K, la creación de las unidades de cuidados intensivos, el hallazgo de los rayos X y, posteriormente, de las diferentes técnicas de imagen y endoscopia, la aportación del laboratorio (determinación sérica de amilasa y lipasa, marcadores tumorales, prueba del sudor y genética), las técnicas de valoración de la función exocrina pancreática, la comercialización de los suplementos enzimáticos y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas.

## Primeros descubrimientos que mejoraron la cirugía en general y el tratamiento del páncreas en particular

La anestesia, la asepsia, la transfusión sanguínea, la vitamina K y las unidades de cuidados intensivos fueron métodos que se emplearon en diversos campos de la medicina, pero aplicados a la cirugía mejoraron sensiblemente sus resultados y, por supuesto, los beneficios obtenidos en el campo de la pancreatología.

La *anestesia* general mediante inhalación de dietil éter fue utilizada por primera vez en el mundo occidental en 1843 por el cirujano y farmacólogo Crawford Williamson Long (1815-1878; Georgia, EE. UU.)<sup>1</sup>. Fue empleada inicialmente en la extirpación de un tumor de cuello, pero unos años más tarde, en 1867, permitió a George Albert Lücke (1829-1894; Magdeburg, Alemania) realizar la primera resección quirúrgica de un tumor quístico pancreático<sup>2</sup>.

La *asepsia* fue otro factor determinante en el éxito de los procedimientos quirúrgicos. Fue introducida en cirugía en 1869 por Joseph Lister (1827-1912; Essex, Gran Bretaña), cirujano de Glasgow. El método consistía en la pulverización

de la sala de operaciones y del campo operatorio, y de la limpieza del instrumental, las manos del cirujano y de la herida del paciente con ácido carbónico, hoy conocido como fenol<sup>3</sup>. Fue también el primero en utilizar el catgut como hilo de sutura.

La realización de *transfusiones sanguíneas* fue posible gracias a Karl Landsteiner (1868-1943; Viena, Austria) que en 1901 desarrolló los grupos sanguíneos ABO mediante una técnica de aglutinación química de la sangre, por lo que le concedieron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1930. En 1922 había emigrado a EE. UU. y trabajó en el *Rockefeller Institute for Medical Research*. Junto con Alexander Salomon Wiener (1907-1976; Nueva York, EE. UU.) identificó el factor Rh en 1940<sup>4</sup>. Estos descubrimientos abrieron el camino a la creación de los bancos de sangre.

Otro paso importante para mejorar la evolución y el éxito quirúrgico de los pacientes con cáncer de páncreas que presentaban ictericia fue el descubrimiento de la *vitamina K*. Como es sabido su déficit produce trastornos de la coagulación, con el consiguiente riesgo quirúrgico. El hallazgo fue realizado por el bioquímico y fisiólogo Henrich Dam (1895-1976; Copenhagen, Dinamarca) en 1935<sup>5</sup>, pero no fue hasta 1939 que Edward Adelbert Doisy (1893-1986; Illinois, EE. UU.), bioquímico americano, sintetizó dicha vitamina, lo que les valió a ambos el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1943<sup>6</sup>.

Un factor muy importante que ha sido definitivo en el cuidado postoperatorio de los pacientes fue la creación de las *unidades de cuidados intensivos*. La primera unidad de este tipo fue organizada en el hospital Johns Hopkins de Boston por el neurocirujano Walter Edward Dandy (1886-1946; Missouri, EE. UU.) en 1926<sup>7</sup>. Sin embargo, fue Peter Safar (1924-2003; Viena, Austria), que emigró a EE. UU. después de permanecer en un campo de concentración nazi y que se graduó como médico anestesiólogo en la universidad de Pensilvania, quien rápidamente se interesó por la resucitación cardiopulmonar y estableció en el hospital John Hopkins de Baltimore la primera UCI en 1962, tal como las conocemos hoy en día<sup>8</sup>.

En otro orden de cosas, el 8 de noviembre de 1895 Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923; Lennep, Prusia), profesor de física en la Universidad de Wüzburg (Alemania) descubría los *rayos X*. Por este hallazgo se le concedía el Premio Nobel de Física en 1901. Se debe destacar su renuncia a registrar la patente de su descubrimiento por motivos éticos. Murió de carcinoma intestinal en 1923<sup>9</sup>. No obstante, no fue hasta 1927 cuando se consiguió, mediante un estudio abdominal con rayos X, hacer el primer diagnóstico de

enfermedad pancreática al identificar un cálculo en el área pancreática. Esta técnica abrió la puerta a otras tecnologías de la imagen que se desarrollaron posteriormente y que permitieron el diagnóstico no cruento de las enfermedades pancreáticas.

## Descubrimientos y técnicas que han mejorado el diagnóstico

Otras técnicas han contribuido de forma directa al diagnóstico y mejora del tratamiento de las enfermedades pancreáticas, como son determinados métodos de laboratorio, las técnicas de imagen y endoscopia, las pruebas de función exocrina pancreática, el tratamiento oral con enzimas sustitutivas y las técnicas quirúrgicas.

### Técnicas de laboratorio

El laboratorio ha ayudado de una forma importante en la mejora del diagnóstico de las diferentes enfermedades pancreáticas y, por ende, a mejorar su tratamiento. Entre las técnicas que se han desarrollado en el laboratorio deben considerarse la determinación de amilasa y lipasa, la prueba del sudor, los marcadores tumorales y los hallazgos genéticos.

Así, en 1908 el fisiólogo Julius Wohlgemuth (1874-1948; Berlín, Alemania) descubrió un método para medir la concentración de *amilasa* en suero, lo que permitió el diagnóstico de la pancreatitis aguda antes de la laparotomía o de la autopsia, significando un gran avance en la asistencia clínica de los pacientes<sup>10,11</sup>. Tres años más tarde Peter Rosenfeld Rona (1871-1945; Budapest, Hungría), fisiólogo de origen judío, y Leonor Michaelis (1875-1949; Berlín, Alemania), bioquímico y médico que en 1926 emigró a EE. UU. en donde trabajó en el Instituto Rockefeller de Nueva York, determinaron la actividad de *lipasa* en sangre<sup>12</sup>. Con los datos aportados por estos autores el clínico alemán Gerhard Kalsch propuso la determinación de los valores de amilasa y lipasa para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas en 1925<sup>13</sup>, y en 1929 Robert Elman estableció la relación entre el aumento de los valores de las enzimas pancreáticas y la inflamación de esta glándula, lo que demostraba definitivamente la utilidad diagnóstica de estas determinaciones<sup>14</sup>.

Una técnica que ha contribuido de forma muy importante al diagnóstico de la fibrosis quística, enfermedad con herencia autosómica recesiva más frecuente en la raza blanca, ha sido la *prueba del sudor*. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1938 por la anatomopatóloga Dorothy Hansine Andersen (1901-1963; Carolina del Norte, EE. UU.)<sup>15</sup>. Pero fue el pediatra Paul di Sant'Agnese (1914-2005; Nueva York, EE. UU.) quien se dio cuenta de la notable pérdida de sal en el sudor de estos pacientes durante la ola de calor que azotó Nueva York en agosto de 1948<sup>16</sup>. En 1953 publicó su trabajo en el que describía las anomalías en el sudor de estos enfermos<sup>17</sup>. Su técnica para medir estas singularidades fue mejorada por Gibson y Cooke, y se considera el patrón oro para el diagnóstico de la fibrosis quística<sup>18</sup>. Una anécdota interesante relacionada con esta enfermedad es la reciente duda razonable de que el genial compositor y pianista romántico Frederic Chopin muriera por la evolución de



**Figura 1** Francis Sellers Collins (1950; Virginia, EE. UU.) fue uno de los 3 descubridores de la mutación  $\Delta F508$  de la fibrosis quística.

una fibrosis quística y no de tuberculosis, tal como se había aceptado clásicamente. Esta posibilidad se sustenta en los datos aportados por el artículo de Kubba y Young<sup>19</sup> en el que, además de los resultados de la autopsia, revisan sus antecedentes familiares (2 hermanas fallecidas de problemas respiratorios crónicos), sus síntomas personales (infecciones respiratorias recurrentes y diarreas crónicas desde la infancia), su muy probable esterilidad (convivió 10 años con su amante George Sand que tenía 3 hijos y nunca quedó embarazada de él), además ni Sand ni sus hijos se contagiaron de tuberculosis durante estos 10 años. Todo ello permite sostener razonablemente que el compositor padecía fibrosis quística.

En el campo de los *marcadores tumorales*, aunque han sido evaluados muchos de ellos en enfermedad cancerosa pancreática, únicamente el anticuerpo monoclonal CA19.9 ha mostrado utilidad en el caso de adenocarcinoma pancreático, especialmente para predecir la aparición de recidiva en los pacientes que fueron tratados previamente<sup>20,21</sup>. Fue Hilary Koprowski (1916-2013; Varsovia, Polonia), virólogo e inmunólogo, que además de excelente científico destacó también como pianista clásico, compositor y entendido en arte, quien en 1970 aisló este anticuerpo monoclonal cuando estaba trabajando en el *Wistar Institut of Anatomy and Biology* de Filadelfia, a donde había emigrado desde Italia y Brasil durante la Segunda Guerra Mundial<sup>22</sup>.

La *genética* también ha desempeñado un importante papel en la enfermedad pancreática. En 1946 la ya comentada Dorothy Hansine Andersen realizó una serie de estudios familiares en pacientes con fibrosis quística que revelaron que se trataba de una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva. En 1985 se trazó el mapa del gen *cystic fibrosis transmembrane regulator gene* (CFTR) y 4 años más tarde Francis Sellers Collins (1950; Virginia, EE. UU.) (fig. 1), Lap-Chee Tsui (1950; Shanghai, China) y John

Richard Riordan (1943; New Brunswick, Canadá) descubrieron la primera y más frecuente mutación de este cromosoma que denominaron  $\Delta F508$ . Posteriormente se han descrito más de 1.000 mutaciones ligadas a esta enfermedad, lo que ha permitido ampliar el diagnóstico de la misma<sup>23,24</sup>.

En estos últimos años se han reconocido diversas mutaciones y polimorfismos genéticos asociados a un riesgo variable de sufrir pancreatitis. Los principales genes que se han relacionado con la enfermedad son los del tripsinógeno catiónico (PRSS1), el inhibidor de la tripsina (*serin protease inhibitor Kazal type 1* o SPINK1) y el ya comentado CFTR ligado a la fibrosis quística. Las mutaciones descritas en los genes del quimotripsinógeno (*Chymotrypsin C* o CTRC) y el de los receptores del calcio (*calcium sensing receptor* o CASR) presentan un riesgo más sutil, con menos repercusión fenotípica. Varias mutaciones han sido identificadas en el gen PRSS1, la más frecuente es la R122H descrita en 1996 por David C. Whitcomb y sus colegas de la Universidad de Pittsburg (Pensilvania) al identificarla en 5 familias con pancreatitis hereditaria<sup>25</sup>. El pediatra alemán Heiko Witt (1966; Berlín, Alemania) y su equipo describieron la primera mutación en el gen SPINK1, la N345, en el año 2000, que se ha relacionado especialmente con pancreatitis crónica familiar (varios miembros de una familia están afectados sin que exista evidencia de patrón de herencia dominante)<sup>26</sup>.

También durante estos últimos años se han identificado diversas mutaciones relacionadas con el cáncer pancreático, como son el oncogén *K-ras* y los genes supresores *p53*, *INK4A* y *Smad4*. John Michael Bishop (1936; Pensilvania, EE. UU.) y Harold Eliot Varmus (1939; Nueva York, EE. UU.) describieron en la década de los ochenta, trabajando en la facultad de Medicina de San Francisco, el primer oncogén humano, lo que les valió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1989<sup>27</sup>. Posteriormente se observó que el oncogén *K-ras* estaba presente en alrededor del 75% de los carcinomas pancreáticos<sup>28,29</sup>. En cuanto a los genes supresores su modelo de funcionamiento fue propuesto por Alfred Knudson (1922; Los Ángeles, EE. UU.) en 1971 para explicar el mecanismo hereditario del retinoblastoma. Cuando existe una mutación en uno de estos genes aumenta el riesgo de que se desarrolle un tumor<sup>30</sup>. En 1979 David Philip Lane et al. (1952, Gran Bretaña) descubrieron el gen *p53*, el llamado «el guardián del genoma»<sup>31</sup>. En 1995 2 grupos científicos, uno en Nueva York y otro en Carolina del Norte, descubrieron el gen supresor *INK4A* que codifica las proteínas *p16* y *p19*, y este mismo año se publicó el primer trabajo sobre el gen supresor *Smad4* que regula la transcripción genética de los genes diana<sup>32</sup>.

## Técnicas de imagen

El descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen abrió la puerta, como se ha comentado, al primer diagnóstico de enfermedad pancreática al identificarse en 1927 calcificaciones en el área pancreática en una radiografía simple de abdomen. Sin embargo, el diagnóstico *premortem* y/o *prequirúrgico* de la mayoría de enfermedades pancreáticas no pudo llevarse a cabo hasta la introducción de las distintas técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

La *ecografía* médica se basa en los principios del sonar y radar puestos en marcha en la década de los 30, poco antes de la segunda guerra mundial. Su promotor fue Douglas Howry (1920-1969), que en 1948 la aplicó en el estudio de tejidos blandos. En 1957 junto con Joseph Holmes (1902-1982; Illinois, EE. UU.) y otros ingenieros construyeron un ecógrafo bidimensional y tomaron fotografías en película Polaroid publicando sus resultados en 1958. En 1971 se introdujo la escala de grises, dando comienzo a la creciente aceptación médica para el diagnóstico clínico<sup>33</sup>.

La *tomografía computarizada* ha sido uno de los más importantes avances en el estudio de las enfermedades del páncreas. Los primeros ensayos los realizaron en 1972, independientemente, Allan McCormack (1924-1998; Johannesburgo, Sudáfrica), que emigró a EE. UU. en 1956, y Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004; Newark, Gran Bretaña). En 1974 se obtuvo la primera TC de cuerpo y en 1979 compartieron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología<sup>34</sup>.

Isidor Isaac Rabi (1898-1988; Rymanov, Polonia) emigró a EE. UU. e ideó un método de resonancia que permitió la medición de las propiedades magnéticas de los átomos, lo que le valió el premio Nobel de Física de 1944<sup>35</sup>. Los físicos Felix Bloch (1905-1983; Zúrich, Suiza), de origen judío que emigró a EE. UU., y Edwards Mills Purcell (1912-1997; Illinois, EE. UU.) perfeccionaron la técnica y en 1946 desarrollaron la *resonancia magnética nuclear*, lo que permitió a los astrónomos medir la rotación de la Vía Láctea, localizar nubes de hidrógeno y trazar el mapa de nuestra galaxia. Por ello recibieron el Premio Nobel de Física de 1952<sup>36</sup>. Posteriormente su descubrimiento se aplicó a la obtención de imágenes médicas, siendo de gran ayuda para la exploración del páncreas.

Dentro de la endoscopia la *colangiopancreatografía endoscópica* también contribuyó al mejor conocimiento de la enfermedad pancreática, especialmente para el estudio del conducto pancreático principal y la vía biliar. En 1965 K.R. Rabinov y M. Simon, radiólogos del Beth Israel Hospital de Boston, llevaron a cabo la primera canulación peroral de la papila bajo control radiológico pero sin control visual<sup>37</sup>. Fue W.S. McCune quien en 1968 realizó la primera pancreatografía endoscópica en la Universidad George Washington<sup>38</sup>. En 1973 los alemanes Ludwig Demling y Meinhard Classen y el japonés Keiichi Kawai efectuaron la primera esfinterotomía endoscópica<sup>39</sup>, y en 1980 B.H. Laurence y P.B. Cotton llevaron a cabo la colocación de la primera prótesis biliar<sup>40</sup>. Las primeras *ecoendoscopias* esofagagástricas fueron realizadas, en 1976, por H. Lutz y W. Rösch del equipo de Ludwig Demling en Erlangen<sup>41</sup>. Sin embargo, no fue hasta 1980 cuando Eugene DiMagno en la Mayo Clinic y Meinhard Classen en Alemania iniciaron la ecografía endoscópica a tiempo real que ha permitido mejorar el diagnóstico de las diferentes enfermedades pancreáticas, determinar el estadio de los tumores y realizar procedimientos terapéuticos<sup>42,43</sup>. La *pancreatoscopia peroral* no fue realizada hasta unos años más tarde, en 1994, por Soda et al.<sup>44</sup> que emplearon un catéter de 2,09 mm de calibre que podía ser introducido en el interior del conducto pancreático. Con ello se mejoró el diagnóstico de pequeñas lesiones intraductales, como el carcinoma *in situ* que no puede ser detectado por otros medios.

## Pruebas de función exocrina pancreática

Han sido muchas las técnicas desarrolladas para medir la función exocrina pancreática con la intención de identificar diferentes enfermedades y conocer qué pacientes precisan tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas orales. Sin embargo, muchas de estas técnicas han caído progresivamente en desuso. Antes de los años 40 de la pasada centuria varios grupos habían utilizado la administración de comidas de prueba para estudiar la función exocrina pancreática, que se observó frecuentemente disminuida en la pancreatitis crónica y en el cáncer pancreático<sup>45</sup>. Pero con la introducción de la inyección de *secretina* estas técnicas cayeron en el olvido. La prueba de la secretina fue ya descrita por Maurice Chiray en París en 1930<sup>46</sup> y mejorada más tarde por el sueco Henrik Olof Lagerlöf<sup>47</sup>. Esta prueba ha sido considerada el patrón oro para la identificación de mínimos déficits de la función exocrina pancreática, habiéndose descrito diferentes variantes (*secretina-pancreocimina*, *secretina-eruleína*, etc.). No obstante, dado la complejidad que entraña esta prueba, Göran Lundh, cirujano de Estocolmo, reintrodujo el uso de la comida de prueba estandarizada en 1962, aunque se perdió en sensibilidad y especificidad<sup>48</sup>. Unos años más tarde, con el fin de evitar a los pacientes la molestia y complejidad de la intubación duodenal, se desarrollaron los llamados test orales, que consistían en la administración de una sustancia química por vía oral, junto con una comida que servía para estimular la secreción pancreática. Así, se comercializaron Bentriomide® (Bz-Ti-PABA) y Pancreolauril® (dialurato de fluoresceína). El primero era hidrolizado por la quimotripsina, y los primeros ensayos en humanos fueron publicados en 1976, simultáneamente por el suizo Klaus Gyr<sup>49</sup> y por Constantine Arvanitakis (1939; Tesalónica, Grecia)<sup>50</sup>. El Pancreolauril es hidrolizado por una esterasa pancreática, y la primera publicación apareció en 1971 por los alemanes H. Kaffarnik y Meyer-Bertenrath<sup>51</sup>. Ambas técnicas eran útiles para detectar insuficiencias exocrinas moderadas y graves.

Años antes se habían desarrollado las técnicas llamadas fecales, como la cuantificación de la *grasa* y de la *quimotripsina fecales*. La primera servía para determinar la presencia de esteatorrea, pero solo era positiva cuando estaba afectada más del 90% de la glándula, por lo que únicamente identificaba insuficiencias graves y no era específica de enfermedad pancreática. La técnica fue descrita en 1949 por el bioquímico holandés van de Kamer<sup>52</sup>. Otra técnica empleada para valorar la reserva funcional pancreática fue la cuantificación de la *quimotripsina fecal*, descrita en 1978 por el grupo de Marburg liderado por H.K. Dürr<sup>53</sup>, específica de la insuficiencia pancreática moderada y grave, pero no detectaba la insuficiencia leve. Más recientemente, en 1989, Sziegoleit et al.<sup>54</sup> de la Universidad de Giessen (Alemania) describieron la determinación de *elastasa fecal*, enzima que al contrario de la quimotripsina sufre una muy escasa degradación de su actividad durante el tránsito intestinal, lo que la convierte en un método muy útil para la valoración de la función pancreática. En este mismo año, en Lovaina (Bélgica), Vantrappen<sup>55</sup> describió la *prueba del aliento con triglicéridos C<sup>13</sup>*, que ha demostrado su eficacia como método sustitutorio de la cuantificación de grasa fecal, con la ventaja de no requerir de

la siempre desagradable manipulación de las heces. En la actualidad esta técnica y la elastasa fecal son las 2 formas más utilizadas para medir la reserva funcional exocrina del páncreas.

## Avances que han mejorado el tratamiento

### Suplementos orales de enzimas pancreáticas

Este ha sido un descubrimiento que se utiliza para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina en la pancreatitis crónica, tumores pancreáticos con obstrucción del conducto principal, después de pancreatitis agudas con gran destrucción del tejido, en pacientes con pancreatectomías y en la fibrosis quística. Los estudios sobre la terapéutica con enzimas pancreáticas los inició en 1872 Wilhelm Oliver von Leube (1842-1922; Ulm, Alemania) que fue rector de la Universidad de Würzburg. Sin embargo, no fue hasta 1900 cuando se demostró que reducían el exceso de pérdidas de grasa y nitrógeno fecales. Fue en esta fecha cuando apareció el primer preparado comercial (Pankreon®) obtenido de extractos de páncreas bovinos y porcinos<sup>2</sup> (fig. 2).

Inicialmente esta medicación era parcialmente inactivada por acción del ácido gástrico, pero desde 1983 se presentan en forma de minimicroesferas con cubierta entérica, con lo que se consigue una mejor mezcla con el alimento y se evita la acidez gástrica. Este mismo año se planteó utilizarlos con el fin de reducir el dolor pancreático en los casos de obstrucción ductal, basándose en un mecanismo de retroalimentación negativo, pero este efecto no ha sido totalmente confirmado<sup>56</sup>.



Figura 2 Primera presentación comercial de comprimidos de enzimas pancreáticas en 1900.

## Evolución de las técnicas quirúrgicas

La autopsia era el único medio para alcanzar un diagnóstico y también el principal método de enseñanza clínica hasta la introducción de la anestesia en 1843<sup>1</sup>. A partir de esta fecha la laparotomía exploradora fue la única forma de realizar un diagnóstico anticipado hasta que se introdujeron las técnicas de imagen casi un siglo más tarde.

Como ya se ha comentado el alemán George Albert Lücke realizó, con éxito, la primera resección quirúrgica de un tumor quístico pancreático en 1867, y 15 años más tarde, otro alemán, Friederich Trendelenburg (1844-1924; Berlín, Alemania) extirpó el primer tumor sólido de la cola del páncreas<sup>2</sup>. En 1883 Carl Gussenbauer (1842-1903; Basilea, Suiza), discípulo en Viena de Theodor Billroth, fue el primero en diagnosticar preoperatoriamente un quiste pancreático y marsupializarlo<sup>57</sup>. Otto Kappeller en Suiza y Nestor Monastyrski en Rusia realizaron, independientemente, en 1887 la primera colecistoyunostomía paliativa por ictericia en cáncer de páncreas<sup>58,59</sup>. Este mismo año el suizo Karl Hagenbach publicó un trabajo en la *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* que revisaba 13 casos de quistes pancreáticos operados, y August Socin (1837-1899; Vevey, Suiza) drenó un quiste pancreático que provocaba obstrucción intestinal a una mujer de 45 años que falleció a las 24 h. El quiste resultó ser un hematoma en la cabeza pancreática<sup>60</sup>. En 1898 Alessandro Codivilla (1861-1912; Bolonia, Italia) practicó, en el hospital de Imola (Bolonia), la primera resección en bloque del duodeno y la cabeza pancreática por cáncer de páncreas realizando 3 tipos de anastomosis. El paciente falleció 24 días más tarde<sup>57</sup>. Este mismo año William Stewart Halsted (1852-1922; New York, EE. UU.) realizó con éxito la primera resección de un carcinoma ampular en una paciente de 60 años con historia de 6 meses de ictericia silente<sup>57</sup>. Él, junto con William H. Welch (patólogo), William Osler (internista) y Howard A. Kelly (ginecólogo), llamados los *big four*, fundaron el Johns Hopkins Hospital de Baltimore.

En 1897 Cesar Roux (1857-1934; Lausana, Suiza) ideó la anastomosis en Y que lleva su nombre en la cirugía del cáncer gástrico. En 1904 el francés Ambrose Monprofit (1857-1922; Saint Georges sur Loire, Francia) introdujo la colecistoyunostomía en Y-Roux y 4 años después el sueco Robert Dahl la hepaticoyunostomía en Y-Roux<sup>61</sup>. Estas técnicas abrieron la posibilidad de realizar la resección de la cabeza pancreática junto con la porción del conducto biliar intrapancreático.

Emile Theodor Kocher (1841-1917; Burdorf, Suiza) describió en 1903 la maniobra quirúrgica que lleva su nombre, que está de total actualidad, y que permite la exposición del páncreas mediante la movilización del duodeno, facilitando así la cirugía pancreática<sup>62</sup>. Kocher diseñó diverso instrumental quirúrgico y recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1909 por sus trabajos sobre fisiología, patología y cirugía tiroidea.

Este mismo año Walter Kausch (1867-1928; Königsberg, Alemania) realizó en Berlín, con éxito, la primera duodenopancreatectomía documentada<sup>63</sup>. La intervención fue ejecutada en 2 tiempos, ya que el paciente estaba icterico y existía el problema de sangrado (la vitamina K no se sintetizaría hasta 1939). Primero mejoró la ictericia practicando una colecistoyunostomía, y 2 meses más tarde efectuó la resección. El paciente falleció de sepsis 9 meses después.



**Figura 3** Allen Oldfather Whipple (1885-1963; Urmia, Persia) es considerado el padre de la cirugía pancreática.

Veinte años más tarde, en Toronto, Roscoe Graham (1890-1948) realizó exitosamente la primera enucleación de un insulinoma<sup>64</sup>, tumor que había sido descrito en 1902 por Nicholls<sup>65</sup>. En 1944 Allen Oldfather Whipple (1885-1963; Urmia, Persia) publicó una casuística personal de 39 casos de tumores insulares<sup>66</sup>. Este mismo autor había realizado en 1935, en el hospital presbiteriano de Nueva York, una resección parcial del páncreas en 2 tiempos, dado el riesgo de hemorragia por la ictericia, en un paciente afecto de carcinoma ampular. En 1940 practicó la duodenopancreatectomía estándar en un solo tiempo, tras corregir el déficit de vitamina K de un paciente aquejado de tumor de cabeza pancreática<sup>57</sup>. A esta intervención, a partir de este momento, se la conoce como operación de Whipple. Por ello se le considera el padre de la cirugía pancreática (fig. 3). Sin embargo, en 1942 consideró, erróneamente, que en las enfermedades benignas, como la pancreatitis crónica, solo debían realizarse anastomosis bilioentéricas si existían complicaciones biliares<sup>67</sup>, concepto que fue ampliado posteriormente a casos de dolor intratable, dificultad de vaciado gástrico, hipertensión portal segmentaria y hemorragia.

En 1942 James T. Priestley realizó en la Mayo Clinic la primera duodenopancreatectomía total por adenoma insular en una mujer de 49 años que sobrevivió más de 5 años<sup>68</sup>. Dos años más tarde Watson desarrolló una pancreaticoduodenectomía con preservación pilórica, pero no fue hasta 1978 cuando Louis William Traverso y William P. Longmire (1913-2003), en la Universidad de Los Ángeles, reportaron haber conseguido un menor tiempo quirúrgico, una menor estancia hospitalaria y mejor tolerancia a la alimentación con esta técnica<sup>69</sup>.

M.K. DuVal ideó, en 1954, la pancreaticoyunostomía con drenaje caudal (anastomosis término-terminal) para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica recidivante. Sin embargo, esta intervención solo se demostró efectiva cuando existía una única estenosis en el conducto de wirsung, lo cual ocurre en pocas ocasiones<sup>70</sup>. Por este motivo C.B. Puestow y W.T. Gillesby en 1958 plantearon la realización de la pancreaticoyunostomía longitudinal (anastomosis latero-lateral), con lo cual se conseguía que el conducto

pancreático quedara totalmente drenado, consiguiendo de este modo mejores resultados<sup>71</sup>. Unos años más tarde, en 1980, Hans Beger (1936; Meissen, Alemania), de la Universidad de Ulm, planteó la resección parcial de la cabeza pancreática con preservación duodenal, con lo que disminuía la agresividad quirúrgica y se evitaban complicaciones<sup>72</sup>. En 1987 Charles F. Frey, de la Universidad de California, combinó esta intervención con una pancreaticoyunostomía longitudinal de cuerpo y cola pancreáticas<sup>73</sup>.

En otro orden de cosas, en 1966, William Daniel Kelly y su equipo de Minnesota realizaron, con éxito, el primer trasplante pancreático 3 años después del primer trasplante de riñón. Se realizó en una mujer de 28 años que murió a los 3 meses de un embolismo pulmonar<sup>74</sup>. En nuestro país este gran avance se hizo realidad 17 años más tarde de la mano de Laureano Fernández-Cruz en el hospital Clínic de Barcelona. En 1977 John S. Najarian, jefe de cirugía de la Universidad de Minnesota, realizó el primer trasplante de islotes pancreáticos en un paciente diabético con pancreatitis crónica<sup>75</sup>.

Finalmente, Albert Cuschieri de la Universidad de Dundee (Escocia) publicó, en 1996, la primera serie de 5 pacientes con pancreatitis crónica con dolor médicamente intratable a los que había practicado una pancreatectomía distal del 70% con esplenectomía, mediante abordaje laparoscópico con el fin de minimizar la agresión quirúrgica<sup>76</sup>.

De esta forma llegamos al final de una parte de la historia del páncreas. Como es evidente, la mejora en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que afectan a esta glándula ha sido posible gracias al esfuerzo de una serie de hombres notables que han puesto gran empeño en sus ideas y en su trabajo. Rogamos a los lectores disculpen las lagunas que obviamente existen, pero una historia más detallada requeriría de un capítulo mucho más extenso.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Long CW. An account of the first use of sulphuric ether by Inhalation as an anaesthetic in surgical operations. *South Med Surg J.* 1849;5:705–13.
- Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, Kidd M, Eick GN. The history of the pancreas. En: Berger H, Washaw AL, Buchler M, Kozarek R, Lerch MM, Neoptolemos J, et al., editores. *The pancreas. An integrated textbook of basic science, medicine and surgery.* Massachusetts: Blackwell Publishing Inc; 2008. p. 9–41.
- Sutcliffe J, Duin N. *Historia de la medicina.* Barcelona: Blume; 1993.
- Rous P. Karl Landsteiner. 1868-1943. *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society.* 1947;5:294–6.
- Dintith J. *Biographical encyclopaedia of scientists.* 3th ed Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2009. p. 169.
- Carey CHW. *American scientists.* New York: Facts on line Inc; 2006. p. 90.
- Fox WL. *Dandy of Johns Hopkins.* Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1984. p. 82.
- Acierno LJ, Worrell LT. Peter Safar: Father of modern cardiopulmonary resuscitation. *Clin Cardiol.* 2007;30:52–4.
- Wilhelm Conrad Röntgen – Biographical. [consultado 5 May 2014]. Disponible en: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html)
- Howard JM. History of the pancreas [consultado Mar 2014]. Disponible en: <http://www.pancreasclub.com/history.html>
- Wohlgemuth J. Beitrag zur funktionellen diagnostik des pankreas. *Klin Wochenschr.* 1910;47:92–5.
- Rona P, Michaelis L. Über ester und fettspaltung im blute und im serum. *Biochem Z.* 1911;31:345–54.
- Kalsch G. Die diagnose der leischen pankreatitis. *Klin Wochenschr.* 1925;4:289–93.
- Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimations in diagnosis of pancreatic disease: A clinical study. *Arch Surg.* 1929;19:943–67.
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344–99.
- Littlewood J. A history of cystic fibrosis. [Consultado 13 May 2014]. Disponible en: <http://www.cfmedicine.com/history>
- Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12:549–63.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpina by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23:545–9.
- Kubba AK, Young M. The long suffering of Frederic Chopin. *Chest.* 1998;113:210–6.
- Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science.* 1981;212:53–5.
- Steinberg W. The clinical utility of the CA19.9 tumour-associated antigen. *Am J Gastroent.* 1990;85:350–5.
- Poltkin SA. In memoriam: Hilary Koprowski (1916-2013). *J Virol.* 2013;87:8270–1.
- Casals T, Fibrosis quística. *Epidemiología y genética.* En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. *Tratado de páncreas exocrino.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas S.L.; 2002. p. 456–61.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science.* 1989;245:1059–65.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14:141–5.
- Witt H, Luck W, Hennies HC, Clasen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor. Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25:213–6.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1989. J. Michael Bishop and Harold E. Varmus. *Biographical.* [Consultado 13 May 2014]. Disponible en: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1989](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1989)
- Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Matin J, Amheim N, Peruchio M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell.* 1988;53:549–54.
- Caldas C, Kern SE. K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol.* 1995;18:1–6.
- Weinberg RA. *How cancer arises.* New York: Munn & Co; 1996. p. 62–71.
- Levine AJ, Finlay CA, Hinds PW. p53 is a tumour suppressor gene. *Cell.* 2004;116 2 Suppl:S67–9.
- Markowitz S, Wang J, Myeroff L, Parsons R, Sun L, Lutterbaugh I, et al. Inactivation of the type II TGF- $\beta$ 3 receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science.* 1995;268:1336–8.
- Howry DH. Development of an ultrasonic diagnostic instrument. *Am J Phys Med.* 1958;37:234–9.

34. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1979. Allan M. Cormack and Godfrey N. Hounsfield. Biographical. [Consultado 20 May 2014]. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/nobel-prizes/medicine/laureates/1979>
35. Isidor Isaac Rabi – Biographical. [Consultado 20 May 2014]. Disponible en: <http://www.nobel-winners.com>
36. The Nobel Prize in Physics 1952. Felix Bloch and Edwards Mills Purcell. Biographical. [Consultado 20 May 2014]. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/nobel-prizes/medicine/laureates/1952>
37. Rabinov KR, Simon M. Peroral cannulation of the ampulla of Vater for direct cholangiography and pancreatography. Preliminary report of a new method. *Radiology*. 1965;85:693–7.
38. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: A preliminary report. *Ann Surg*. 1968;167:752–6.
39. Classen M, Demling L. Endoskopische sphinkterotomie der papilla vateri und steinextraktion aus dem ductus choledocus. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974;99:496–7.
40. Laurence BH, Cotton PB. Decompression of malignant biliary obstruction by duodenoscope intubation of the bile duct. *Br Med J*. 1980;280:522–3.
41. Lutz H, Rösch W. Transgastroscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1976;8:203–5.
42. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JT, et al. The ultrasonic endoscope. *Lancet*. 1980;1:629–31.
43. Strohm WD, Phillip J, Hagenmüller F, Classen M. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberoptic endoscope. *Endoscopy*. 1980;12:241–4.
44. Soda K, Yamanaka T, Yoshida Y, Shitou K, Kashii A, Miyata M. A newly developed fine-caliber endoscope for peroral cholangiopancreatocopy. *Endoscopy*. 1994;26:671–5.
45. McClure CW. The exocrine functions of the pancreas. *Ann Intern Med*. 1937;10:1848–66.
46. Chiray M, Jeandel A, Salmon A. L'exploration clinique du pancréas et l'injection intraveineuse de sécrétine purifiée. *Presse Med*. 1930;38:977–82.
47. Lagerlöf HO. Pancreatic function and pancreatic disease: Studied by means of secretin. *Acta Med Scand*. 1942;128 Suppl:1–289.
48. Lundh G. Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: A simple and reliable new test. *Gastroenterology*. 1962;42:275–80.
49. Gyr K, Staeder GA, Schiffmann I, Fehr C, Vonderschmitt D, Fahrlander H. Oral administration of chymotrypsin-labile peptide. A new test of exocrine pancreatic function in man (PFT). *Gut*. 1976;17:27–32.
50. Arvanitakis C, Grennberger NJ. Diagnosis of pancreatic disease by a synthetic peptide. A new test of exocrine pancreatic function. *Lancet*. 1976;1:663–6.
51. Kaffarnik H, Meyer-Bertenrath JG. Zur pankreasspezifität des oralen funktionstests mit fluoreszeindimonolaurat. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1971;77:524–6.
52. Van de Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949;177:347–55.
53. Dürr HK, Otte M, Forell MM, Bode JC. Fecal chymotrypsin: A study on its diagnostic value by comparison with the secretin-cholecystokinin test. *Digestion*. 1978;17:404–9.
54. Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem*. 1989;22:85–9.
55. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghooys YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: A noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology*. 1989;96:1126–34.
56. Isaksoon F, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28:97–102.
57. Busnardo AC, Didio LJA, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146:539–50.
58. Howard JM. History of pancreatic resection. The evaluation of surgical technique. *Am J Surg*. 2007;194:S6–10.
59. Goerig M, Schulte am Esch J. Otto Kappeler—a pioneer in anaesthesia in German-speaking regions. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1995;30:426–35.
60. Howard JM, Hess W. History of the pancreas: Mysteries of a hidden organ. New York: Kluwer Academic/Plenum; 2002. p. 455.
61. Schnellendorfer T, Adams DB, Warshaw AL, Lillemore KD, Sarr MG. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: Beyond the favourite few. *Ann Surg*. 2008;247:191–202.
62. Androulakis J, Colborn GL, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Skandalakis JE. Embryologic and anatomic basis of duodenal surgery. *Surg Clin North Am*. 2000;80:171–99.
63. Fernandez-del CC, Warshaw AL. Surgical pioneers of the pancreas. *Am J Surg*. 2007;194:S2–5.
64. Welbourn RB, Barabas AP. Hormone-secreting tumours of the pancreas. *Postgrad Med J*. 1967;43:24–30.
65. Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. *J Med Res*. 1902;8:385–95.
66. Whipple AO. Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumours. *Surgery*. 1944;16:289–305.
67. Whipple AO. Present-day surgery of the pancreas. *N Engl J Med*. 1942;226:515–26.
68. Priestley JT, Comford MW, Sprague RG. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma: Follow-up report five and half years after operation, including metabolic studies. *Ann Surg*. 1949;130:211–7.
69. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Sur Gynecol Obstet*. 1978;146:959–62.
70. Duval MK. Caudal pancreaticojejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg*. 1954;140:775–81.
71. Gillesby WJ, Puestow CB. Pancreaticojejunostomy for chronic relapsing pancreatitis: An evaluation. *Surgery*. 1961;50:859–62.
72. Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R. Erfahrung mit einer das duodenum erhaltenden pankreaskopfresektion bei chronischer pankreatitis. *Chirurg*. 1980;51:303–9.
73. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2:701–7.
74. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967;61:827–37.
75. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, Steffes MW, Simmons RL, Goetz FC. Human islet transplantation: A preliminary report. *Transplant Proc*. 1977;9:233–6.
76. Cuschieri A, Jakimowicz JJ, van Spreeuwel J. Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 1996;223:280–5.