

LA BUSQUEDA DE LOS INHIBIDORES DEL PANCREAS

REPORTE PRELIMINAR¹

DR. MARIO ALVIZOURI²

En este trabajo se plantea la hipótesis de que el proceso pancreático puede ser yugulado, cuando menos en forma teórica a los siguientes niveles. Inhibición de la producción o actividad de las hormonas estimulantes del páncreas, la secretina y la pancroezimina. Bloqueo de la producción de enzimas pancreáticas. Inhibición de la actividad de las enzimas pancreáticas.

La más factible de estas posibilidades es la segunda, aprovechando algunas sustancias, como la d-1 etionina, que induce atrofia pancreática y disminución de la producción enzimática.

En vista de que esta sustancia es muy tóxica, se han estado ensayando otras sustancias químicamente relacionadas con la d-1 etionina y que son: la d-1 etionina sulfóxido, la d-1 etionina sulfona y la l-cisteína. Las tres sustancias mostraron muy poca toxicidad general y fueron capaces de inducir cambios del tejido acinar pancreático, respetando, a la vez lo islotes de Langerhans. La d-1 etionina sulfóxido produjo atrofia acinar pancreática difusa en un término de 8 días. La d-1 etionina sulfona indujo focos de necrosis acinar en un período de 7 días. La l-cisteína fue capaz de inducir atrofia zonal del lobulillo pancreático en ratas tratadas durante 25 días. Estas sustancias, principalmente la primera y la tercera, ofrecen buena perspectiva como posibles inhibidores del páncreas. (GAC. MÉD. MÉX. 97: 719, 1967).

CUANDO UNO examina los medios actuales con que cuenta el clínico para el tratamiento de la pancreatitis se encuentra: 1º con que no hay hasta el momento ningún medicamento es-

pecífico, 2º que la mayor parte de las medidas que se usan tienen como objetivo la disminución de la secreción pancreática.

En nuestro concepto el tratamiento básico de la pancreatitis debería ser la inhibición de la secreción enzimática, la cual se podría lograr mediante diversos caminos:

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 14 de septiembre de 1966.

² Académico correspondiente. Hospital Civil. Morelia, Mich.

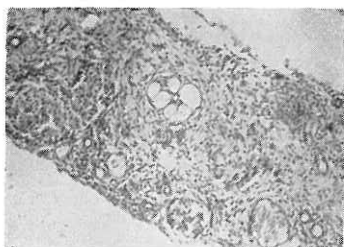


FIG. 1. Atrofia acinar del páncreas inducida por etionina oral durante 20 días.

1º Inhibición de la producción o de la actividad de las hormonas estimulantes del páncreas, secretina y pancreozimina. Este primer camino es el que se pretende seguir con las medidas dietéticas habituales como el ayuno, succión gástrica, etc. Sin embargo, el resultado no ha podido valorarse correctamente y no es suficiente por sí solo, sino simplemente constituye un coadyuvante.

2º Bloqueo de la producción de enzimas pancreáticas. En el momento presente este es el cambio más factible aprovechando una serie de sustancias capaces de inducir cambios anatómicos de la célula acinar pancreática que tienen como resultado lógico la inhibición de la producción enzimática. El ensayo de estas sustancias constituye el motivo de este reporte.

3º Inhibición de la actividad de las enzimas pancreáticas. A este nivel numerosos autores han usado, en plan experimental, el inhibidor de tripsina y kalikreína (Trasylol), con resultados altamente contradictorios.^{1, 2, 3, 4, 5}

MATERIAL Y MÉTODOS

El experimento en general consiste en la búsqueda de sustancias que tengan efecto sobre el páncreas o sobre el proceso pancreático. Las sustancias que se han ensayado son las siguientes:

d-l homocisteína,
ácido homocisteico,
S-carbamil cisteína,
S-etil cisteína,
inhibidor de tripsina y
kalikreína (Trasylol),
azaserina,
d-l etionina,
N-acetil metionina,
d-l etionina sulfóxido,
d-l etionina sulfona,
L cisteína.

Para el ensayo de estas sustancias se utilizaron ratas blancas Evans, adultas, de ambos sexos, de peso variable, pero uniforme para cada experimento. Las sustancias se inyectaron por vía peritoneal, a dosis altas, buscando la adecuada para que el animal viviera

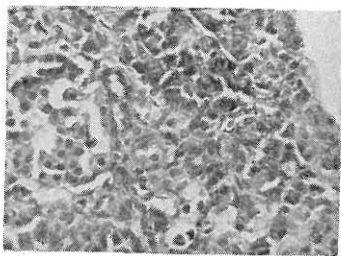


FIG. 2. Grado de atrofia acinar logrado mediante L-cisteína intraperitoneal. Hacia un lado se observa un islote intacto.

durante 10 días o más. Las dosis fueron calculadas en mg. por cada 100 gr. de peso, cada 24 hs. A la defunción o al sacrificio se hizo autopsia y se estudió el páncreas. Cuando con algunas sustancias el páncreas mostraba cambios morfológicos se procedía a hacer otro experimento en ratas a las cuales, previa administración de la sustancia en estudio, se les inducía pancreatitis.

El método de inducción de pancreatitis consistió en la instilación en el conducto pancreático de 0.1 cc/100 gr. de peso de una solución acuosa de taurocolato de sodio al 2% y azul de metileno al 0.5%. El azul de metileno tiene como objetivo visualizar la sustancia en el momento de su instilación al páncreas. Las ratas que morían eran autopsiadas y las que sobrevivían eran sacrificadas a las 48 hs. de inducida la pancreatitis, procediendo al estudio histológico del páncreas.

RESULTADOS

La mayoría de las sustancias estudiadas dieron resultados negativos, a juzgar por sus efectos sobre la célula acinar pancreática o sobre el proceso pancreático. Se mencionarán sólo aquellas que indujeron cambios del tejido pancreático o que modificaron el proceso pancreático.

Inhibidor de la tripsina y kalikreína (Trasylol). Se trataron en total 60 ratas blancas Evans de ambos sexos. Se hizo un grupo experimental preventivo al cual se le administró por vía peritoneal el inhibidor a dosis de 15,000

a 50,000 unidades cada 24 hs. durante dos días previamente a la inducción de la pancreatitis y durante 48 horas después de inducida ésta. En otro grupo, curativo se administró el inactivador a dosis de 50,000 U. cada 24 hs., durante dos días, empezando inmediatamente después de inducida la pancreatitis. Se hizo un grupo control que no recibió el inhibidor. En los tres grupos la mortalidad, la extensión y la intensidad de la pancreatitis fueron iguales.

Azaserina. Sternberg⁶ reportó por primera vez el efecto de esta sustancia sobre el páncreas, encontrando focos de necrosis acinar. Nuestros estudios nos han permitido confirmar este hallazgo. Se trataron con azaserina un total de 60 ratas con dosis de 1 a 5 mg./100 gr. de peso/24 hs., por vía peritoneal. Con dosis de 1 mg. diario no se produjo lesión pancreática y la supervivencia fue de 12 días en promedio. A dosis de 2 mg. aparecieron focos de necrosis acinar, pero la mortalidad fue de 100% entre los 3 y 7 días. La mortalidad se hizo más temprana al aumentar la dosis, al grado de que con 5 mg. los animales morían en menos de 24 hs. sin que se les encontrara lesión anatómica. En 22 ratas, después de tratarlas con 1 mg. de azaserina durante 4 días se indujo pancreatitis, no encontrándose diferencia alguna en comparación con 10 controles que no fueron sometidos a tratamiento con azaserina. La mortalidad y las lesiones propias de la pancreatitis fueron las mismas en ambos grupos. Como consecuencia esta sustancia ha sido

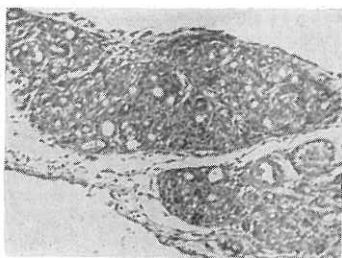


FIG. 3. Atrofia difusa del páncreas inducida mediante d-1 etionina sulfóxido.

descartada de nuestra lista de posibles inhibidores del páncreas.

d-1 etionina. Los efectos de esta sustancia sobre el páncreas en la actualidad son muy bien conocidos. En nuestra experiencia personal^{7, 8, 9} con la etionina ha sido posible inducir diversos grados de atrofia del tejido acinar del páncreas. En experimentos recientes, todavía no publicados,¹ nos fue posible prevenir la pancreatitis experimental en, aproximadamente, el 50% de ratas sometidas a tratamiento previo con etionina durante 20 a 25 días.

N-acetil metionina. El efecto de esta sustancia sobre el páncreas fue descubrimiento de nuestro grupo de trabajo¹⁰ y es muy similar al de la etionina, con la desventaja de ser menos uniforme, menos intenso y presentar mayor toxicidad. El pH de esta sustancia es tan ácido (2.1) que aplicada por vía peritoneal produce peritonitis intensa y por vía venosa produce flebitis también intensa, seguida rápidamente de trombosis. Cuando la sustancia es derramada en el tejido celular

subcutáneo produce necrosis de la piel y tejido celular subcutáneo.

Con esta sustancia se trataron 152 ratas a dosis que variaron desde 25 hasta 400 mg./100 gr. peso/día hasta su defunción. La lesión observada consistió en disminución de los gránulos zimogénicos, disminución de la sustancia basófila, desintegración alveolar y pancreatitis aguda. Considerando cuán agresiva es esta sustancia, su alta toxicidad y la irregularidad de sus efectos sobre el páncreas, también ha sido descartada de entre los posibles inhibidores del páncreas.

El efecto de las tres sustancias que a continuación se relata fue también descubrimiento de nuestro grupo de trabajo y constituyen la parte más importante de este reporte, el cual debe considerarse sólo como preliminar, ya que sólo se han estudiado grupos pequeños de animales. Todas estas sustancias tienen relación química con la etionina, razón por la cual fueron escogidas para su ensayo.

d-1 etionina sulfóxido. Se trataron 4 ratas a dosis de 50 mg./100 gm./día

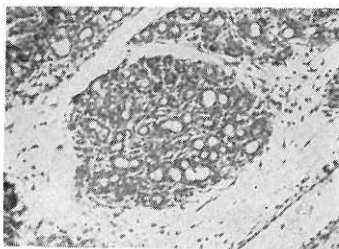


FIG. 4. Un lobulillo pancreático atrófico después de la administración de d-1 etionina sulfóxido durante 8 días.

y 4 ratas con dosis de 200 mg./100 gr./día. Los animales fueron sacrificados a los 8 días de tratamiento. En los 4 primeros animales no se encontró cambio pancreático alguno. De los 4 últimos 3 mostraron grados variables de atrofia pancreática, con disminución intensa de los gránulos zimogénicos y de la substancia basófila. La lesión era difusa, abarcando todo el lobulillo y todos los lóbulos del páncreas; es decir, muy uniforme. Los islotes de Langerhans no mostraron lesión alguna. De todas las sustancias sujetas a prueba

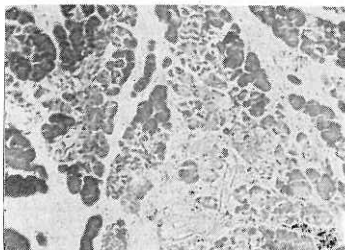


FIG. 5. Focos de necrosis acinar producidos por la administración de d-1 etionina sulfona.

ésta es la que ofrece más posibilidades de constituir el inhibidor pancreático adecuado. Como dato muy importante se observó que los animales no mostraban datos de intoxicación, se veían prácticamente normales.

d-1 etionina sulfona. Con esta sustancia se trataron 6 ratas en dos grupos que recibieron 50 y 200 mg./100 gr./día, respectivamente por vía peritoneal, siendo sacrificadas a los 7 días. De 3 ratas del segundo grupo dos mostraron focos de necrosis acinar con tendencia

a distribuirse en la parte central del lobulillo pancreático. El resto de las células acinares no mostró cambio alguno. Los islotes de Langerhans no presentaron cambios morfológicos. Las ratas del primer grupo no mostraron cambios histológicos.

L-cisteína. Para el ensayo de esta sustancia se utilizaron 6 ratas, a las que se les inyectó por vía peritoneal la dosis de 100 mg./kg. y fueron sacrificadas a los 25 días de tratamiento. En 4 ratas se encontró disminución de la sustancia basófila, disminución de los gránulos zimogénicos y atrofia acinar lobulillar. La lesión no era uniforme, y aunque abarcaba la mayor parte de los lobulillos, dejaba indemnes algunos. Los islotes de Langerhans estaban sin lesión. Al igual que con las otras sustancias mencionadas anteriormente, la toxicidad aparente era casi nula, ya que los animales se encontraban en aparente buen estado de salud. Esta sustancia ofrece también grandes esperanzas como inhibidor del páncreas.

COMENTARIOS

La selección de las sustancias que se han escogido para estudio se basa en tres razones:

- 1^a Aquellas sustancias que de acuerdo con la literatura han sido capaces de inducir cambios de la célula acinar del páncreas o de las secreciones pancreáticas, o del proceso pancreático.
- 2^a Conociendo el efecto tan notable de la d-1 etionina sobre el páncreas se han escogido algunas subs-

tancias que estén relacionadas químicamente con la etionina con la esperanza de que algunas tengan un efecto similar, pero quizá con menor toxicidad. Formando parte de este grupo se han ensayado la d-1 etionina sulfona, la d-1 etionina sulfoxido y la L-cisteína.

- 3^a Aquellas sustancias que se conoce tienen efecto sobre el metabolismo proteico de la célula, sobre el RNA, el DNA o sobre los gránulos zimogénicos.

Entre las sustancias del primer grupo cabe mencionar el inactivador de tripsina y kalikreína (Trasylol). No obstante que la literatura médica abunda en publicaciones que indican los beneficios de este inactivador,^{2 a 5} en nuestras manos, utilizándolo en la pancreatitis experimental de la rata los resultados han sido totalmente negativos,² no obstante que se siguió el mismo procedimiento reportado por autores alemanes, cuyos resultados fueron excelentes.^{2 a 5} Los resultados tan contradictorios observados en la literatura médica indican que esta sustancia no ha sido lo suficientemente evaluada y que su efecto no es tan bueno como lo indicaron los primeros investigadores que la utilizaron.

De entre las sustancias capaces de modificar la célula acinar del páncreas, la más interesante es la etionina. Esta sustancia produce disminución de la sustancia basófila del citoplasma (ergastoplasma), produce disminución y hasta desaparición de los gránulos zimogénicos y, en un período más avan-

zado, atrofia acinar intensa. Con estos antecedentes se podía postular que el páncreas, sujeto al efecto de la etionina, debería presentar disminución de su secreción, fenómeno que fue probado por varios autores en el perro.^{11, 12} El tiempo que dichos perros fueron tratados con etionina no es suficiente, de acuerdo con nuestra experiencia personal, para producir atrofia acinar, además de que en el perro la etionina produce lesiones hepáticas tan intensas que muere por insuficiencia hepática antes de desarrollar atrofia pancreática.¹³ Si en el perro hay disminución de enzimas pancreáticas en una etapa en que la etionina no ha producido atrofia pancreática, lo más lógico es que en la rata la inhibición de la producción enzimática sea más intensa, puesto que en ésta sí se llega a la atrofia. Por otra parte, es obvio que una glándula atrofica, con la intensidad de atrofia que se llega a obtener en la rata, sea incapaz de producir enzimas.

En consecuencia, si el páncreas no produce enzimas entonces no se puede producir pancreatitis, puesto que, según el estado actual de nuestros conocimientos, son las enzimas proteolíticas las que dan lugar fundamentalmente a los fenómenos de la pancreatitis. Mediante nuestros experimentos hemos llegado a probar que esta hipótesis es correcta, cuando menos hasta cierto grado, ya que hemos podido prevenir la pancreatitis en el 50% de ratas sujetas a tratamiento con etionina durante 20 a 25 días previamente a la inducción de la pancreatitis.¹

En vista de que la d-1 etionina es

muy tóxica en especies animales, como el conejo y el perro,¹³ pensamos que tal vez otros productos químicamente relacionados con esta sustancia serían capaces de tener el mismo efecto, pero quizá con menor toxicidad.

Entre las sustancias de este grupo que se empezaron a ensayar se encontró que la N-acetil-metionina era capaz de inducir lesiones pancreáticas similares a la d-1 etionina.¹⁰ Desgraciadamente esta sustancia resultó ser muy tóxica y altamente agresiva localmente debido, probablemente, a su alta acidez, ya que su pH es de 2. Por otra parte, el efecto sobre páncreas era menos intenso y más irregular, por lo cual ha sido abandonada como inhibidor del páncreas.

De las otras sustancias que se han estado ensayando, las más prometedoras como inhibidores del páncreas son, en orden de importancia: la d-1 etionina sulfóxido, la L-cisteína y la d-1 etionina sulfona. Estas tres sustancias han demostrado muy poca toxicidad, ya que cuando los animales fueron sacrificados se encontraban en muy buen estado general, con muy poca pérdida de peso. Es prematuro decir cuál de estas sustancias resulte más útil, ya que por razones de índole económica los experimentos han sido muy limitados todavía. Sin embargo, a pesar de los pocos animales estudiados, ya se ha podido ver que la d-1 etionina sulfóxido es capaz de inducir atrofia pancreática temprana, al 8o. día de tratamiento, más uniforme, más intensa y más difusa que las otras dos.

En segundo lugar de posibilidades se

encuentra la L-cisteína, que a dosis de 100 mg./100 gr./día, fue capaz de inducir atrofia pancreática importante a los 25 días de tratamiento, aunque no con la extensión e intensidad de la d-1 etionina sulfóxido. Es de esperarse que aumentando la dosis de L-cisteína sea posible conseguir un grado más intenso de atrofia, quizá más difusa y en menor tiempo.

Considerando que estas dos sustancias son capaces de inducir atrofia acinar pancreática, que la experiencia con d-1 etionina ha demostrado disminución de producción enzimática y de que ha sido posible con esta sustancia prevenir la pancreatitis, es de esperarse que estas sustancias sean capaces de reducir también la producción enzimática y de prevenir el desarrollo de la pancreatitis.

La menos promisoría de estas sustancias es la d-1 etionina sulfona, la que más que inducir atrofia produjo focos de necrosis acinar, por lo cual es de esperarse que empeore el proceso pancreático en lugar de prevenirlo.

Es muy importante que ninguna de estas tres sustancias ha producido alteraciones de los islotes de Langerhans. Naturalmente que es prematuro establecer este hecho en forma definitiva, máxime que no ha sido posible hacer estudios de glicemia en nuestros animales. Sin embargo, tomando como base la experiencia que se tiene con d-1 etionina, que tampoco produce alteraciones de los islotes, ni cambios de la glicemia, es de esperarse que así ocurra con estas sustancias.

El estudio de estas tres sustancias se

encuentra sólo en su etapa inicial y queda mucho por esclarecer, motivo por el cual se insiste, una vez más, en que éste es sólo un reporte preliminar.

REFERENCIAS

1. Almeida, A. L. de; y Grossman, M. I.: *Experimental production of pancreatitis with ethionine*. Gastroenterology. 20: 554, 1952.
2. Alvizouri, M. y Borunda, L.: *El inactivador de tripsina y kalikreina en la pancreatitis experimental*. Rev. Gastroenterología. Méx. 30: 275, 1965.
3. Alvizouri, M. y Cortés, J.: *Effect of d-1 ethionine on the liver of dog and rabbit*. Arch. of Path. 77: 57, 1964.
4. Alvizouri, M.; Macouzet, J.; Vázquez, H.; Cortés J. y Ramírez, V.: *Efecto de la d-1 etionina sobre el tejido y secreción del páncreas*. Rev. Gastroenterol. Méx. 168: 501, 1963.
5. Alvizouri, M.; Vázquez, H.; Cortés, J.; y Macouzet, J.: *Pancreatic lesions by N-acetylmethionine*. Arch. Surg. 90: 11, 1965.
6. Alvizouri, M., y Warren, S.: *Effects of d-1 ethionine on the pancreas and other organs*. Arch. Path. 57: 130, 1954.

7. Fitzgerald, P. J., y Alvizouri, M.: *Rapid restitution of rat pancreas following acinar cell necrosis subsequent to ethionine*. Nature (London) 170: 929, 1952.
8. Forell, M. M.: *Acerca de la posibilidad de influir etiológicamente sobre la pancreatitis aguda por inactivación de la Tripsina*. Klin. Wochr., 39: 47, 1961.
9. Kalser, M. H. y Grossman, M. I.: *Pancreatic secretion in dogs with ethionine-induced pancreatitis*. Gastroenterology, 26: 189, 1954.
10. Maurer, G., y Asang, E.: *Recent advances in the treatment of acute necrotizing pancreatitis*. German Med. Mont. 6: 210, 1962.
11. Sternberg, S. S. y Philips, F. S.: *Azaserine: pathological and pharmacological studies*. Cancer, 10: 889, 1957.
12. Orbach, H.: *Progrés Realisés dans le traitement de la pancreatite aiguë*. Acta Chir. Belgica. 8: 718, 1960.
13. Werle, E., Tauber, K.; Hartenback, L., y Forell, M. M.: *Acerca del problema de la terapéutica de la pancreatitis*. Münch. Med. Wschr. 35: 1265, 1958.

(Este estudio fue sostenido mediante el donativo AM-06-429-03 del Depto. de Salud Pública de los Estados Unidos de América).

COMENTARIO OFICIAL

DR. HORACIO JINICH¹

Durante las últimas décadas se ha registrado un considerable progreso en el conocimiento del páncreas normal y patológico. Comprendemos ahora mejor su funcionamiento y contamos con recursos cada día mejores para establecer el diagnóstico cuando se enferma.

Por lo que respecta a la inflamación del órgano, pancreatitis, sabemos ahora que no

se trata de una entidad clínica única, y aquí me permito oponer una objeción al trabajo del Dr. Alvizouri, porque no insiste en este hecho. Hay muchas pancreatitis. Sus cuadros clínicos son muy similares y se confunden entre sí, pero, no obstante, su etiología y, posiblemente su patogénesis, son diferentes, y es fundamental que el clínico reconozca este hecho e intente establecer el diagnóstico preciso en cada caso, si quiere llevar a cabo una terapéutica racional.

¹ Académico numerario. Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

Los avances en el tratamiento de las pancreatitis han sido considerables. Abarcan desde el mantenimiento del volumen sanguíneo y del equilibrio hidroelectrolítico, hasta el control cuidadoso de los niveles de glucosa y calcio sanguíneos; el control de la infección mediante antibióticos; succión nasogástrica; medicación anticolinérgica, corticosteroides. Contamos también con numerosos procedimientos quirúrgicos, aplicables sobre todo en las pancreatitis crónicas: corrección de procesos patológicos en el aparato biliar, esfinterotomía, anastomosis de los conductos pancreáticos al estómago o intestino, pancreatectomías parciales y totales, etc.¹

Es verdad que muchas de estas medidas son inespecíficas, pero algunas como la supresión del alcoholismo, la corrección de los procesos patológicos biliares o de las obstrucciones de los conductos pancreáticos, la curación del hiperparatiroidismo, la supresión de factores iatrogénicos, etc., pueden considerarse como verdaderas medidas terapéuticas específicas. Gracias a los avances terapéuticos mencionados, la mortalidad de las pancreatitis agudas, que era de más de 50 por ciento en 1928² ha descendido a 15 por ciento.³ En cambio, el pronóstico de las pancreatitis crónicas continúa siendo sombrío, no sólo por su elevada mortalidad sino por los numerosos sufrimientos y complicaciones que producen. En una estadística reciente⁴ basada en el estudio de la evolución de 56 pacientes durante 20 años, hubo 113 complicaciones y una mortalidad de 66 por ciento.

Ante esta situación, resulta particularmente interesante y digno de encomio y apoyo el esfuerzo de Alvizouri, quien ha dedicado muchos años de estudios y experimentos metódicos a la búsqueda de nuevos caminos terapéuticos.

Con toda razón hace notar Alvizouri que, muy probablemente, la vía final común de muchas, quizá la mayoría de las pancreatitis, es la activación y subsecuente acción de las enzimas proteolíticas producidas por el páncreas y que, en consecuencia, deben

buscarse métodos que bloqueen estos mecanismos. Estamos de acuerdo con él en que 2 de los 3 caminos abiertos para lograr este objetivo no han dado los resultados apetecidos. Así, el ayuno, la succión gástrica y la medicación anticolinérgica no inhiben en grado suficiente a las hormonas y nervios responsables de estimular la secreción pancreática. Así también, el Trasylol no ha demostrado capacidad genuina de inhibir la actividad de las enzimas pancreáticas: a los resultados experimentales negativos de Alvizouri podemos agregar ahora los resultados clínicos igualmente negativos encontrados por Skyring y colaboradores⁵ en el único estudio realizado bajo estricta metodología científica, incluyendo controles doblemente ciegos. Queda un tercer camino, que es el que Alvizouri explora ahora: el bloqueo de la producción de enzimas pancreáticas mediante sustancias que determinan atrofia del páncreas exócrino. Trátase de una verdadera pancreatectomía médica. Los resultados experimentales son alentadores, aunque, como Alvizouri insiste en señalar, son aún preliminares. Observaremos con positivo interés la marcha de sus experimentos. El método es lógico y el autor ha demostrado imaginación, originalidad y el más riguroso apego a la metodología científica. Los resultados que nos expone con toda honestidad nos enseñan que, aunque la meta todavía parece lejana, el camino está lleno de promesas.

Algunas preguntas y dudas que quisiera dirigir al Dr. Alvizouri son las siguientes:

1) ¿Cómo reacciona el páncreas humano a los compuestos que ha estudiado en la rata? Sabemos que las distintas especies reaccionan de manera diferente a la aplicación de fármacos.

2) ¿No convendría llevar a cabo los experimentos en pancreatitis experimentales provocadas por otros métodos, quizá más cercanos a la realidad clínica, como serían la introducción de tripsina, la estimulación del simpático, la obstrucción del flujo pancreático con estimulación secretora simultánea, etc.?

3) ¿Qué capacidad de regeneración tiene el páncreas, atrofiado mediante la acción de la d-1 etionina y sus derivados?

Dr. Alvizouri, es para mí un positivo honor el poder darle la bienvenida a la Academia Nacional de Medicina, con motivo de su ingreso como socio correspondiente, y ser el portavoz de los señores académicos en la expresión de nuestros votos por su ventura personal y éxito en su carrera científica.

REFERENCIAS

1. Warren, K. W., McDonald, W. M. y Veidenheimer, M. C.: *Trends in Pancreatic Surgery*. Surg. Clin. North America, 44: 743-761, 1964.
2. Schmieden, V. y Sebening, W.: *Surgery of pancreas, with special consideration of acute pancreatic necrosis*. Surg., Gynec. and Obst. 46: 735, 1928.
3. Thompson, J. A. y Derrick, J. R.: *The diagnosis and management of acute pancreatitis*. Am. J. Surg. 94: 558, 1957.
4. Gambill, E. E., Baggenstoss, A. H. y Priestley, J. T.: *Chronic relapsing pancreatitis: fate of 56 patients first encountered in the years 1939 to 1943, inclusive*. Gastroenterology 39: 404, 1960.
5. Skyring, A., Singer, A y Tornya, P.: *Treatment of acute pancreatitis with Trasylol; a report of a controlled therapeutic trial*. Brit. Med. J. 2: 627, 1965.