

Pancreas y alcohol

Aparisi Quereda, L.

Servicio de Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Valencia

RESUMEN

La asociación entre alcoholismo y pancreatitis ha sido firmemente establecida, basándose especialmente en los estudios epidemiológicos. La pancreatitis clínica sin embargo se da en un número reducido de sujetos con etilismo crónico, a pesar de encontrarse un porcentaje mayor de éstos con lesiones morfológicas comprobadas en estudios necrópsicos. Entre las razones invocadas para dar una explicación a estos hechos se han reseñado la demostración de factores genéticos, incremento de frecuencia de antígenos HLA, factores dietéticos, la hipertriglicéridemia o el consumo excesivo de tabaco. La pancreatitis aguda de origen etílico se da predominantemente en las áreas de mayor consumo de alcohol, habiéndose comprobado que el incremento de su incidencia se relaciona con el aumento del consumo de alcohol. La pancreatitis crónica es fundamentalmente de origen etílico en los países occidentales, habiéndose demostrado que existe una relación significativa entre el consumo de alcohol y el riesgo de padecer esta enfermedad, al igual que se ha comprobado que en las últimas décadas se ha multiplicado por diez su incidencia. En España son escasos los estudios epidemiológicos efectuados, no obstante se ha comprobado que, en las áreas de mayor consumo de alcohol, predomina la etiología etílica de la pancreatitis aguda, y en las restantes la de origen biliar. En las pancreatitis crónicas es también el etilismo la causa principal.

Finalmente, se hace un resumen de las hipótesis patogenéticas de la pancreatitis de origen etílico.

Palabras clave: Alcoholismo, páncreas, pancreatitis aguda etílica, pancreatitis crónica, epidemiología, fisiopatología.

SUMMARY

The relationship between alcoholism and pancreatitis has been firmly established, mainly based on epidemiological studies. Despite having found a higher percentage of patients with morphological damage manifested in necrological studies, there is a low number of patients suffering from clinical pancreatitis. These findings have been attributed to genetic factors, an increase in the number of H.L.A. antigens, dietetic factors, hypertriglyceridemia or excessive tobacco consumption. Acute ethilic pancreatitis is more frequent in areas with a higher alcohol consumption, having discovered that the increase in its incidence is related to an increase in alcohol consumption. In western countries chronic pancreatitis stems mainly from ethanol, there being a significant relationship between alcohol con-

Correspondencia:

L. Aparisi Quereda. Félix Pizcueta, 10, 7.º. 46004-Valencia.

sumption and the risk of suffering from this illness; moreover, its incidence has multiplied tenfold. Although there are few epidemiological studies being carried out in Spain, we know that there is a predominance of ethilic ethiology in acute pancreatitis in areas with a high alcohol consumption, and biliar ethiology is predominant in other areas. Ethilism is also the principal cause of chronic pancreatitis.

Key words: *Alcoholism, pancreas, acute ethilic pancreatitis, chronic pancreatitis, epidemiology, physiopatology.*

En la patología pancreática el alcohol tiene una importancia preponderante, aunque hasta fechas recientes no se ha encontrado una relación causal entre ambas. Este hecho se debe a que, entre otras, el diagnóstico de las afecciones pancreáticas ha sido históricamente dificultoso, ya que a los inconvenientes derivados de su intrincada anatomía y fisiopatología, se añaden: 1.º Unos síntomas clínicos frecuentemente inespecíficos, en las fases iniciales de la enfermedad, con una evolución insidiosa en la mayoría de los casos (ver tabla I); 2.º La esteatorrea no aparece hasta que la función pancreática se ha reducido a menos del 10% (1), pasando ésta, aun así, desapercibida con frecuencia; 3.º Las alteraciones endocrinas, la diabetes pancreática, aparece igualmente en fases avanzadas de la enfermedad; 4.º Sólo recientemente se ha llegado a un acuerdo internacional sobre el concepto y clasificación de la enfermedad pancreática (2,3), confirmando el importante papel etiológico que el alcohol tiene en las pancreopatías.

Elman en 1929 (5) evidencia por vez primera el valor diagnóstico de la hiperamilasemia en la pancreatitis aguda; en 1936 Agreen y Lagerlof (6) proponen el primer método de exploración del páncreas exocrino mediante intubación duodenal y estímulo exógeno con secretina, constituyendo la base de los métodos actuales de exploración directa del páncreas; finalmente, la primera descripción clínica completa de la pancreatitis crónica no es efectuada hasta 1946, por Confort (4). En la última década, la aplicación sistemática de las nuevas técnicas de diagnóstico morfológi-

co mediante la imagen, como la pancreatografía endoscópica (ERCP), la ultrasonografía y la tomografía axial computarizada han facilitado la detección de alteraciones de la morfología pancreática; sin embargo no ha habido un crecimiento paralelo de la toma de biopsias de páncreas, por lo que el diagnóstico de las pancreopatías permanece en el mayor parte de los casos basado aún en parámetros indirectos como la sintomatología clínica, las alteraciones morfológicas detectadas por métodos de imagen antedichos y las modificaciones de la función exocrina y endocrina. En el 2.º Simposium de Marsella en 1984 (3), se acordó distinguir la pancreatitis aguda (PA) de la crónica (PC) mediante las siguientes definiciones: 1.º «La P.A. es caracterizada por dolor abdominal agudo acompañado de un incremento de enzimas pancreáticas en sangre y/u orina...», «...cuando la causa principal de la afección y sus complicaciones, como los pseudoquistes, son eliminados, hay una restitución a la normalidad, funcional y morfológicamente.» 2.º «La P.C. es caracterizada por dolor abdominal recurrente o persistente o ausencia de dolor. Puede evidenciarse la insuficiencia pancreática con la esteatorrea o la diabetes...» «caracterizada morfológicamente por una esclerosis irregular con destrucción y pérdida permanente de parenquima.» «...acompañada de progresiva y permanente pérdida de función pancreática.» «En las fases iniciales de la P.C. etilica, las exacerbaciones pueden ser indistinguibles de un ataque de P.A.» Todo lo cual pone de manifiesto lo inespecífica que es la clínica frente a lo tajante de la sepa-

ración patológica entre P.A. y P.C. La pobreza de información morfológica especialmente la obtenida mediante seguimientos evolutivos, referencia patológica necesaria, impiden interpretar adecuadamente las manifestaciones clínicas de estas afecciones.

EPIDEMIOLOGIA

En la P.A., la incidencia fluctúa de un país a otro entre 47.5 y 110 casos/millón habitantes/año (7), habiéndose relacionado su incremento con una creciente prevalencia del alcoholismo. En estudios prospectivos se ha comprobado que las causas más frecuentes de P.A. son la enfermedad biliar y el alcoholismo, comprendiendo entre ambas entre el 70 y el 90% de los casos. La proporción de cada una de estas causas varía ampliamente, dependiendo de la comunidad y año estudiado. Así, en Gran Bretaña, la causa más frecuente es la litiasis biliar (10), y en Italia (12), EE.UU. (7, 12, 21), y países nórdicos es la etílica (16, 17) (ver tabla II). Se ha podido demostrar que el incremento del consumo per cápita de alcohol se ha acompañado, en los países en que se ha estudiado, de un incremento paralelo de la etiología etílica de la P.A. (9, 10, 11, 15, 16, 17, 18).

La P.A. etílica se da más frecuentemente en los hombres y en la década tercera y cuarta de la vida, por contra la de origen biliar es más frecuente en las mujeres, en la quinta y sexta décadas (12). Estas diferencias se han explicado por el diferente consumo de alcohol de cada uno de los sexos y por la diferente evolución de cada etiología (tabla III).

En la P.C. la etiología más frecuente es el etilismo. Worning en una reciente revisión de las publicaciones efectuadas a este respecto, entre 1950 y 1984 (32), encuentra que en estos años se ha multiplicado por 10 su incidencia y se ha duplicado el porcentaje de los casos de etiología etílica; aunque se da predominantemente en los hombres, en las últimas décadas se ha incrementado la tasa de mujeres, y adicionalmente el número de casos asintomáticos ha aumentado (ver tabla IV). En diversos es-

tudios necrópsicos efectuados sobre sujetos alcohólicos asintomáticos se ha encontrado un alto porcentaje de casos con lesiones fibróticas del páncreas (22, 23) y por contra las manifestaciones clínicas de pancreopatía durante la vida los alcohólicos son escasas (22), lo cual vendría a indicar claramente que la pancreopatía crónica etílica evoluciona en la mayoría de los casos de manera solapada. Desde un punto de vista clínico únicamente el 2% de los pacientes con etilismo crónico han presentado manifestaciones de pancreatitis (22) (tabla I). Se ha demostrado que existe una relación estadísticamente significativa entre la aparición de pancreatitis y consumo de alcohol (24) y que el logaritmo del riesgo relativo de pancreatitis crónica se incrementa linealmente en función de la cantidad de alcohol consumida (25), sin que parezca importante el tipo de bebida (26); igualmente se ha calculado que la sintomatología clínica aparece a los 18 ~~±~~ 11 años del inicio del etilismo, en los hombres, y a los 11 ~~±~~ 8 en las mujeres (25), sugiriéndose que las mujeres son más sensibles a la acción del alcohol (25). Las manifestaciones clínicas de los primeros ataques agudos de la P.C. etílica son indistinguibles de la PA (3), en cambio la recuperación anatómica y funcional es rara, disminuyendo progresivamente con cada ataque (27), especialmente si continúa el hábito etílico (28, 29). Mediante pancreatografías endoscópicas seriadas, en sujetos con etilismo crónico se ha comprobado la aparición de distorsiones irreversibles en los conductos pancreáticos, aunque las manifestaciones clínicas sean intermitentes (30), igualmente se ha podido constatar mediante ERCP alteraciones pancreatográficas en el 47% de un grupo de alcohólicos crónicos en los que existían manifestaciones clínicas, mientras que las alteraciones funcionales se observaban sólo en el 22% de los casos (31).

En el estudio de la historia natural de la P.C. se ha constatado que el dolor abdominal disminuye en el tiempo con la evolución de la enfermedad (28, 33, 34), habiéndose comprobado que este hecho está

Tabla I. Incidencia de la pancreatitis en el alcoholismo crónico. DÜRR, G.H. (1978) (22)

Revisión de 5 series de autopsias en alcohólicos entre 1952 y 1972:

Pancreatitis crónicas en 162/584 casos = 28%

Revisión de 4 series clínicas en alcohólicos entre 1971 y 1977:

Pancreatitis clínicas en 51/2.424 casos = 2%

Tabla II. Pancreatitis Aguda. Etiología. Distribución por países

País	Autor (ref.)	Intervalo años		Años/consumo alcohol	
		% Panc. Ag.	Etiología	litros/habít./año	
Finlandia, Mero (16)		1967-1968	1977-1978	1950	1981
		15,9%	57,5%	2,2	6,5
Suecia, Svensson (17)		1956-1969	1974-1975	1950	1981
		14%	66%	3,9	5,4
Reino Unido, Read (18)		1963	1968	1950	1981
		4,5%	20%	3,9	7,3
Francia, Edelman (19)			1974	1950	1981
			47	18,8	14,9
Francia, Retori (20)			11%		
			1985	1950	1981
Italia, Cavallini (12)			33%	9,4	10,4
				
EE. UU.		1974-1980		1950	1981
Revisión 7 artículos		Alcohol = 51%		5,5%	8,5%
1.864 pacientes p.a.		Biliar = 32%			
(7, 12, 21)					
Reino Unido		1973-1978		1950	1981
Revisión 8 artículos		Alcohol = 11,5%		3,9	7,3
1.569 pacientes p.a.		Biliar = 51,7%			
(7, 12, 21)					

relacionado con la disminución de la función residual o la atrofia glandular (28, 33, 35). El abuso continuado del consumo de alcohol ha sido asociado a una mayor frecuencia de crisis agudas del dolor (28, 36, 37), especialmente en las fases iniciales de la enfermedad (39), hecho no confirmado por algunos autores (38). Se ha comprobado que con los años el porcentaje de sujetos con diabetes pancreopriva se va incrementando significativamente, habiéndose encontrado un porcentaje de diabéticos en-

tre el 15-30% a los 5 años, y hasta un 35-65% después de 10 años de evolución, desde el inicio clínico de la enfermedad (38).

La supervivencia observada por los diversos autores fluctúa considerablemente, habiéndose calculado recientemente que a los 7 años del inicio de la enfermedad clínica, la supervivencia es del 50% (33, 38). Las causas de muerte más comunes en estos pacientes son la desnutrición, complicaciones diabéticas, cáncer, cirrosis hepá-

Tabla III.
Pancreatitis aguda. Diferencias clínicas según la etiología (12, 13, 14)

	Biliar	Etílica
Sexo	Mujeres 60%	Hombres 95%
Edad	50-60 años	30-40 años
Intensidad	Mayor	Menor
Pseudoquistes	5%	13%
Amilasemia	Mayor	Menor
Bilirrubina	Mayor	Menor
Transaminasas	Mayor	Menor
Fosfat. Alcalinas	Mayor	Menor
Mortalidad	Mayor	Menor

Tabla IV. Pancreatitis crónica. 1950-1980
 Revisión según las publicaciones efectuadas entre 1946 y 1984. H. Worning (32)

	1950	1960	1970	1980	Significación
EPIDEMIOLOGIA:					
Incidencia					
n.º c/10 5h/año		1,55	5,78	10,21	0,01
Edad comienzo	45	44	43	42	N.S.
Sexo: Mascul./Femen.	10,6	8,9	7,1	5,4	0,05
ETIOLOGIA:					
Alcohol	34,2	43	52	61	0,01
Biliar	—	27	16	5	0,01
Idiopática	—	31	29	26	N.S.
CLINICA:					
Dolor	98	94	89	85	0,05
Mortalidad	17	20	23	26	0,05

tica y el suicidio (38). En general se ha señalado un incremento de la enfermedad en las clases sociales más bajas (38).

La asociación entre cirrosis hepática y pancreatitis crónica de origen etílico, ha suscitado lógicamente gran interés, aunque los resultados publicados han sido muy variables (38). Recientes estudios necrópsicos en cirrosis alcohólicas sin manifestaciones clínicas de pancreatía, han mostrado alteraciones histológicas, en este órgano, de diversa intensidad de este órgano en el 58%

de los casos (40) y lesiones típicas de P.C. en el 19% de los casos (41), valores significativos con respecto al grupo control. En un estudio retrospectivo efectuado en alcohólicos con síntomas de P.C. se ha encontrado una evidencia morfológica de pancreopatía crónica en el 58% de los casos y alteraciones histológicas propias de la cirrosis hepática en el 30.8% (42), resultados confirmados por otros autores (21, 33, 43, 44). En los estudios conjuntos de cohortes, donde se ha estudiado simultá-

neamente la presencia de alteración hepática y pancreática, no se ha hallado una estrecha coincidencia en la afectación de ambos órganos (45). Se ha intentado explicar este hecho al comprobarse que la duración del consumo de alcohol necesaria para desarrollar una cirrosis hepática es mucho más larga que la necesaria para desarrollar una P.C. (25, 46), o de la diferente dieta alimenticia de ambos grupos. En varios estudios se comprueba que los alcohólicos que desarrollan una P.C., consumen una dieta más rica en grasas y proteínas que la población general (25, 26, 47), hecho no confirmado por otros autores (48, 49, 50); otra de las hipótesis invocadas ha sido la de la existencia de un factor genético, inductor de la pancreatitis en determinados pacientes alcohólicos, al comprobarse una mayor frecuencia de determinados antígenos HLA en estos pacientes (51, 52), sin que se haya llegado a conclusiones firmes en este sentido. Existe, pues, grandes lagunas en el estudio de las causas de la diferente afectación de estos órganos.

En España no se conoce bien la incidencia de la pancreatitis, tanto la aguda como la crónica, siendo muy fragmentarios los datos obtenidos a este respecto. Gatell, en el único estudio prospectivo efectuado, en Barcelona, entre 1975 y 1978, ha calculado una incidencia de la P.A. entre 45 y 97 casos/millón habitantes/año, mayoritariamente por etilismo (53). Grau, en Tortosa, retrospectivamente, entre 1977 y 1979, encuentra una incidencia entre 100 y 135 casos/millón habitantes/años, debidas a la litiasis biliar principalmente (54). En general en la P.A., la etiología etílica predomina en la mitad norte de la península, así como en Tenerife, y la etiología biliar en el centro y sur (ver tabla V). Estos resultados son concordantes con la distribución geográfica del consumo de alcohol y con el importante incremento que ha tenido su consumo en los últimos años (ver tabla VI) (71); así se ha estimado que en 1950 el consumo per cápita era de 8.1 litros de alcohol por habitante y año, en 1960 8.5 litros, en 1970 de 10.7 litros y en 1974 de 14 litros (71), cifras que nos colocan entre los

de mayor consumo de Europa (21). Dada la relación ya reseñada entre consumo de alcohol y riesgo de pancreopatía (25) y el hecho de que ésta se desarrolle entre 11 y 18 años después del inicio del etilismo (25), es de prever en los próximos años un incremento significativo de estas afecciones.

Respecto a la P.C., los estudios sistematizados en España son aún más escasos, predominando la etiología etílica (64, 65, 69, 70), como en el resto de Europa (3, 21, 26, 29, 32, 33). En una encuesta efectuada por Estrada, entre 1972 y 1977, encuentra la etiología etílica en el 72% de los casos, mostrando adicionalmente la encuesta, lo precario de los medios usados en el diagnóstico de esta afección (65). En los escasos estudios efectuados posteriormente se confirma el predominio de esta etiología; en Alicante sobre 32 casos se encuentra esta etiología en el 91,6% (69), y en Barcelona sobre 106 casos en el 84% (70). Adicionalmente, se ha comprobado en España una estrecha relación entre el consumo intenso de tabaco y de alcohol (71), hecho de gran interés dado que recientemente se ha comprobado en los grandes fumadores diversas alteraciones histológicas crónicas del páncreas (24, 72).

MECANISMOS PATOGENETICOS

Se han sintetizado en tres las hipótesis patogenéticas de las pancreatitis causadas por el alcohol, todas ellas basadas en un verdadero «puzzle» de hechos experimentales y clínicos. Hipótesis tóxico-metabólica, hipótesis de los tapones en los conductos pancreáticos e hipótesis de las alteraciones del flujo/reflujo en los conductos pancreáticos (73).

1.ª Hipótesis tóxico metabólica. Esta sostiene que el alcohol tiene una acción citotóxica directa y primaria sobre las células acinosas, a partir de la cual se desarrollará todo el proceso de la pancreatitis. Se ha demostrado en el páncreas la existencia de varios sistemas de oxidación del etanol. La presencia de alcohol deshidrogenasa en el páncreas significa que éste está tan expuesto a los efectos intracelulares del etanol co-

Tabla V. Pancreatitis aguda. Etiología. Distribución en España

Ciudad	Autor (ref.)	Años	N.º c.	Biliares	Alcohol	Mortalidad
Gijón	Pelletán (56)	1985	33	21%	45%	—
Oviedo	Estrada (55)	1973-83	404	36%	46%	14,3%
Pamplona	Borda (67)	1977	100	46%	13%	8 %
Granada	Revilla (68)	1969-75	460	61%	5,8%	—
Granada	Martínez (60)	1982-84	257	59%	11%	6,6%
Córdoba	Jaramillo (59)	1977-78	105	53%	12%	10,5%
Jaén	Martínez (58)	1978-80	98	65%	10%	10%
Málaga	Toril (58)	1977-78	256	51%	22%	12,9%
Sevilla	Docobo (58)	1969-79	347	53%	10%	10,3%
Tortosa	Grau (54)	1977-78	92	50%	15%	17,3%
Murcia	Parrilla (63)	1977-84	692	82%	7%	3,9%
Madrid	Ortiz, V. (66)	1969	108	29%	5%	15,7%
Madrid	Ruiz (61)	1977	70	46%	35%	12%
Barcelona	Marruecos (62)	1983-85	171	51%	36%	4,1%
Barcelona	Gatell (53)	1975-78	123	25%	48%	7,3%
Tenerife	Essardas (57)	1979-81	74	40%	44%	—

Tabla VI. España. Consumo de alcohol

AREA	Consumo per cápita Litros/habit./año
Noreste	6,5
Levante	7,0
Sur	7,5
Centro	6,7
Noroeste	11,5
Norte	12,5
SEXO	
Mujeres	3,4
Hombres	13,2
EDAD	
18-24 a.	11,5
25-34 a.	10,6
35-49 a.	7,5
50-64 a.	5,8
65-75 a.	3,7

Encuesta ICESA-GALLUP. 1980 (71).

mo otros parenquimas (74). El acetaldehído, metabolito del alcohol, 10 a 30 veces más tóxico que éste, involucrado claramente en los efectos tóxicos en otros tejidos, no ha demostrado experimentalmente hasta ahora ser el responsable de las alteraciones pancreáticas (75, 76). Noronha (77) y Bordalo (78) han comprobado histológica y ultraestructuralmente en el páncreas de pacientes alcohólicos y sin pancreatitis, alteraciones de degeneración grasa de las células acinares y fibrosis periacinar, de manera similar a lo que acontece en la hepatopatía alcohólica. Estudios experimentales en animales han comprobado alteraciones metabólicas en las células acinares que podrían apoyar esta hipótesis (79, 80, 81, 82, 83). En algunos estudios se ha involucrado una deficiencia de ácidos grasos esenciales en el alcoholismo como causante de una alteración de la permeabilidad de la membrana celular (84); en otros se ha comprobado que el etanol aumenta la fluidez y modifica la estructura de las membranas (85). Igualmente, se ha comprobado que el alil-alcohol, experimentalmente tóxico para las células acinares, se produce al incubar heces humanas con alcohol, lo que podría hacer suponer que en los alcohólicos se produce en la luz intestinal y tras absorberse produce las alteraciones pancreáticas (86). En el alcoholismo crónico se encuentra una disfunción secretora exocrina en una secuencia progresiva de hipersecreción e hiperconcentración de diversos constituyentes protéicos hasta finalmente producir la disminución secretora (87). En los alcohólicos en la primera fase se encuentra aumentada, entre otras, la secreción de tripsinógeno con una paralela disminución del inhibidor de la tripsina (88), lo que podría hacer pensar en su posible activación intraparenquimatosa y lesión de los tejidos en el P.A. alcohólica, donde al comienzo de los procesos de autodigestión se activa el tripsinógeno, que a su vez activa en cascada el resto de los enzimas pancreáticos, no obstante sigue sin demostrarse clínicamente esta sucesión de acontecimientos iniciales.

2.ª Hipótesis de los tapones o cálculos en

los conductos pancreáticos. Es la hipótesis más elaborada y aceptada en la patogénesis de la pancreatitis crónica. Ha sido desarrollada fundamentalmente en la escuela de Marsella por H. Sarles (89). En ésta se admite que en la primera fase del alcoholismo crónico existe un aumento del tono parasimpático (90) que induce la hipersecreción protéica con aumento de la viscosidad del jugo pancreático; estos hechos provocan la precipitación de las proteínas, formando tapones en los conductos pancreáticos. En una fase posterior se produciría su calcificación por la falta de compuestos estabilizadores del jugo pancreático, el cual realmente es una solución hiperconcentrada de sales; finalmente se desarrollarían la distorsión de conductos y la esclerosis del parenquima. Experimentalmente se ha demostrado que la atropina, el pentolinio y la vagotomía troncular modifican, en el animal intacto, la respuesta pancreática al alcohol (89, 90). En el perro no alcohólico, la administración I.V. de alcohol inhibe la secreción pancreática por acción central, por medio de fibras inhibitorias del vago (91), y en el animal alcoholizado durante un año, la administración de alcohol I.V. induce una gran estimulación, que es suprimida por la atropina (92), pero no por la vagotomía o los bloqueadores ganglionares (93), lo que supondría según estos autores una acción directa a través de los receptores muscarínicos de las células acinares o de los ganglios vagales intrapancreáticos (91). Estos hechos son aún controvertidos y pendientes de confirmación (94). Por otro lado, el alcohol modifica la tasa de liberación de las diversas hormonas gastrointestinales, mediante las cuales se influencia sobre el estado secretorio y trófico del páncreas. En este sentido se ha comprobado un aumento en la concentración plasmática de gastrina y una disminución en la de somatostatina o de neurotensina (94); asimismo se ha comprobado en los alcohólicos crónicos un incremento en las tasas plasmáticas de polipéptido pancreático, inhibidor de la secreción enzimática del páncreas (95) que

está relacionado estrechamente con el tono vagal.

La precipitación de las proteínas en el jugo pancreático hiperconcentrado está favorecida, en estos pacientes, por un aumento concomitante de la tasa de calcio y una disminución de citrato, del inhibidor de la tripsina, del PH y de la concentración de los bicarbonatos (89). Al haberse comprobado que la pancreatitis crónica se desarrolla en un número limitado de sujetos alcohólicos, se ha supuesto que existe una predisposición congénita para padecerla. Esta podría estar en relación con la disminución de la concentración de una proteína con propiedades inhibitorias de la precipitación de calcio y encontrada precisamente en los cálculos pancreáticos de esta enfermedad, por lo que se la ha llamado proteína del cálculo pancreático (96, 97). Esta proteína, una fosfoglicoproteína con un peso molecular de 13.500, previene experimentalmente la precipitación del calcio en el jugo pancreático. En los cálculos pancreáticos se encuentra como única proteína en el 0,5% de su peso (96). Mediante cromatografía se han identificado 5 proteínas diferentes de las que sólo algunas poseen la citada propiedad inhibitoria (89). También se ha localizado en el retículo endoplasmático y en los gránulos de zimógeno de las células acinares de los sujetos normales, segregándose normalmente al jugo pancreático del que representan el 14% de todas las proteínas (89). En los pacientes con pancreatitis crónica calcificada está constantemente disminuida, no así en los pacientes alcohólicos «normales» (98), lo cual sugiere un papel en la patogénesis de la P.C. Los siguientes pasos en la evolución de esta enfermedad serían la formación de los cálculos en los conductos pancreáticos, con lesión secundaria y destrucción del tejido de los acinos correspondientes a ese conducto (de aquí lo característico de las lesiones en parches irregularmente repartidas), reacción inflamatoria y finalmente fibrosis. Recientemente se ha comprobado una progresiva distorsión de los conductos pancreáticos de los pacientes con pancreatitis crónica etílica frente a las

no etílicas, mediante pancreatografías seriadas, lo que señala la gran importancia que cobran las alteraciones causadas en los conductos pancreáticos (30, 99).

3.^a Hipótesis de las alteraciones del flujo/reflujo del conducto pancreático. De acuerdo con ésta, el alcohol no sólo estimula, en una primera fase, la secreción pancreática, si no que también causa una pérdida de la coordinación secretor y motora del páncreas, esfínter de Oddi, vesícula biliar y duodeno con lo que se impide la normal salida del jugo pancreático al duodeno o se propicia un reflujo del contenido duodenobiliar a los conductos pancreáticos. Al haberse comprobado en diversas experiencias que la inyección de jugo duodenal en el conducto pancreático provoca la aparición de una pancreatitis, se ha pensado que las alteraciones capaces de provocar un reflujo podrían tener un papel importante en la patogenia de la pancreatitis. Experimentalmente se ha comprobado que la administración intragástrica de etanol se produce un aumento de la presión en los conductos pancreáticos y una disminución si es intraduodenal, lo que podría provocar este reflujo (100). También se ha comprobado que las reacciones provocadas al depositar el jugo biliopancreático en los conductos pancreáticos se intensifican si los animales se han alcoholizado previamente (101). Otros autores han comprobado que experimentalmente está alterada la barrera fisiológica de los conductos pancreáticos, provocando un aumento de la permeabilidad y de la difusión de los enzimas pancreáticos que lesionarían el parénquima pancreático (102). En la actualidad esta hipótesis ofrece numerosas lagunas en su planteamiento, siendo tenida en cuenta por un escaso número de autores (103).

En general estas tres hipótesis se basan en un «puzzle» de observaciones en donde permanece sin conocerse con exactitud la patogenia de las pancreatitis en las fases iniciales. Son necesarios nuevos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos, etc. para poder llegar a comprender con mayor firmeza los procesos por los que se

desencadena la pancreatitis de origen etílico. Posiblemente estén involucrados múltiples mecanismos y sea la conjunción de una susceptibilidad endógena y el alcohol, aisladamente o en concomitancia de otros factores, los responsables de la pancreatitis etílica (73, 89, 103).

Desde un punto de vista clínico se puede concluir que ante un paciente con alcoholismo crónico debe considerarse entre otras, la hipótesis diagnóstica de una pancreopatía, aunque las manifestaciones clínicas no sean sugestivas de esta afección (104, 105).

BIBLIOGRAFIA

1. DIMAGNO, E.P.; GO V.L.W.; SUMMERSKILL, W.H.J. (1973). Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 288, pp. 813-15.
2. SARLES, H. (1965). (Edit.). *Pancreatitis*. Karger. Basel.
3. GYR, K.E.; SINGER, M.V., and SARLES, H. (1984). (Edit.). *Pancreatitis. Concepts and Classification*. Elsevier. Amsterdam.
4. COMFORT, M.W.; GAMBILL, E., and BAGGENSTOSS, A.H. (1946). Chronic relapsis pancreatitis, and analysis of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 6, pp. 239-85.
5. ELMAN, R., ARNESON, N.; GRAHAM, E.A. (1929). Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease: A clinical study. *Arch. Surg.*, 19, pp. 943-67.
6. AGREN, G.; LAGERLOF, H. (1936). The pancreatic secretion in man after intravenous administration of secretin. *Acta. Med. Scand.*, 90, pp. 1-29.
7. DÜRR, G.H. (1979). Acute pancreatitis en: *The exocrine pancreas*. Howat, H.; Searles, H. (Edit.). Saunders. London.
8. O'SULLIVAN, J.N.; NOBREGA, F.T.; MORLOCK, C.G., et al. (1972). Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology*, 62, pp. 373-79.
9. TRAPNELL, J.E.; DUNCAN, E.H. (1975). Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br. Med. J.*, 2, pp. 179-83.
10. BURKE, J.B. (1975). Variation in annual incidence of primary acute pancreatitis in Nottingham. *Lancet*; II: pp. 967-69.
11. CORFIELD, A.P.; COOPER, M.J., and WILLIANSON, R.C.N. (1985). Acute pancreatitis: A lethal disease of increasing incidence. *Gut*, 26, pp. 724-29.
12. CABALLINI, G.; RIELA, A.; BROCO, G. et al. (1987). Epidemiology of acute pancreatitis en *Acute pancreatitis*. Berger, H.G.; Buchler, M. (edit). Springer Verlag. Berlín.
13. VAN GOSSUM, A.; SEFERIAN, V.; RODZYNEK, J. et al. (1984). Early detection of biliary pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 29, pp. 97-101.
14. GOODMAN, A.J.; NEOPTOLEMOS, J.P.; CARR-LOCKE, D.L. et al. (1985). Detection of gallstone after acute pancreatitis. *Gut*, 26, pp. 125-32.
15. MCMAHON, M.J. (1977). Incidence and mortality of acute pancreatitis. *Br. Med. J.*; 2, pp. 1.350.
16. MERO, M. (1982). Changing aetiology of acute pancreatitis. *Ann. Chir.. Gynaecol.*, 71, pp. 126-29.
17. SVENSSON, J.O.; NORBÄCK, B.; BOKEY, E.L. et al. (1979). Changing pattern in aetiology of pancreatitis in an urban Swedish area. *Br. J. Surg.*; 66, pp. 159-61.
18. READ, G.; BRAGANZA, J.M.; HOWAT, H.T. (1976). Pancreatitis a retrospective study. *Gut*, 17, pp. 945-52.

19. EDELMAN, G.; BOUTELIER, P.H. (1974). Le traitement des pancréatites aiguës nécrosantes par l'ablation chirurgicale précoce des portions nécrosées. *Chirurgie*, 100, pp. 155-167.
20. RETTORI, R.; PLAT, J.; TORDEANU, N. (1974). Resultat du traitement chirurgical et éléments du pronostic dans les pancréatites aiguës avec nécrose. A propos d'une statistique de 121 cas. *Chirurgie*, 100, pp. 68-79.
21. LELBACH, W.K. (1985). Epidemiology of alcohol use and its gastrointestinal complications, en *Alcohol related disease in gastroenterology*. Seitz, H.K. and Kommerell B. (edit.). Springer Verlag. Berlin, pp. 1-17.
22. DÜRR, H.K. (1978). Alkoholschädigung des pankreas. *Internist*, 19, pp. 123-30.
23. PITCHUMONI, C.S.; GRASSER, M.; SARAN, R. M. et al. (1984). Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics and non alcoholics without clinical pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*, 79, pp. 382-8.
24. YEN, S.; HISIEH, C.; MACMAHON, B. (1982). Consumption of alcohol and tobacco and other risk factor for pancreatitis. *Amer. J. Epidemiol.*, 116, pp. 407-14.
25. DURBEC, J.P. and SARLES, H. (1978). Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*, 18, pp. 337-50.
26. SARLES, H.; CROS, R.C.; BIDAT, J.M. (1979). IGSPD a multicenter inquiry into the etiology of pancreatic disease. *Digestion*, 19, pp. 110-25.
27. REID, B.G.; KUNE, G.A. (1980). Natural history of acute pancreatitis. A long term study. *Med. J. Austr.*, 2, pp. 555-8.
28. AMMANN, R.W.; AKOVBIANTZ, A.; LARGLADER, F. et al. (1984). Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of mixed medicalsurgical series of 245 patients. *Gastroenterology*, 86, pp. 820-8.
29. BERNADES, P.; BELGHITTI, J.; ATHOUËL, M. et al. (1983). Histoire naturelle de la pancréatite chronique. *Gastroent. Clin. Biol.*, 7, pp. 8-13.
30. NAGATA, A.; HOMMA, T.; VENNO, K. et al. (1982). Sixteen years follow-up of a patient with alcoholic pancreatitis: serial finding of morphology and function on the pancreas and the liver. *Gastroenterol. Japonica*, 17, pp. 368-73.
31. ELSBORG, L.; BRUUSGAARD, A.; STRANDGAARD, L., and REINICKE, V. (1981). Endoscopic retrograde pancreatography and the exocrine pancreatic function in chronic alcoholism. *Scand. J. Gastroenterol*, 16, pp. 941-4.
32. WORNING, H. (1984). Chronic pancreatitis-epidemiology, etiology and clinical picture 1946-1984. En *Pancreatitis. Concepts and classification*. Gyr, K.E.; Singer, M.; Sarles, H. (edit.). Elsevier Sci. Amsterdam, pp. 347-50.
33. PEDERSEN, N.T.; ANDERSEN, B.N.; PEDERSEN, G. and WORNING, H. (1982). Chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand. J. Gastroenterol.*, 17, pp. 925-31.
34. MARKS, I.N.; GIRDWOOD, A.H.; BANK, S. et al. (1980). The prognosis of alcohol-induced calcific pancreatitis. *S. Afr. Med. J.*, 57, pp. 640-3.
35. GIRDWOOD, A.H.; MARKS, I.N.; BORMAN, P.C. (1981). Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? *J. Clin Gastroenterol.*, 3, pp. 241-5.

36. AMMANN, R.; LARGANDIER, F.; AKUBIANT, A. (1979). Pain relief by surgery in chronic pancreatitis? *Scand. J. Gastroenterol.*, 14, pp. 209-215.
37. KALTHOFF, L.; LAYER, P.; CLAIN, J.E. (1984). The course of alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 29, pp. 953-63.
38. WORNING, H. (1984). Chronic pancreatitis: Pathogenesis, natural history and conservative treatment. *Clinics Gastroent.*, 13, pp. 871-94.
39. KONDO, T. (1981). Follow-up study of chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Japonica*, 16, pp. 46-53.
40. STIGENDAL, L.; OLSSON, R. (1984). Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative Study. *Scand. J. Gastroenterol*, 19, pp. 582-7.
41. RENNER, I.G.; SAVAGE, W.T.III; STAGE, H. et al. (1984). Pancreatitis associated with alcoholic liver disease. A review of 1.022 autopsy cases. *Dig. Dis. Sci.*, 29, pp. 593-99.
42. GREINER, L.; SCHUBERT, E.; FRANKEN, F.H. (1983). Koinzidenz von chronischer pankreatitis und leberzirrhose bei alkoholabusus eine röntgen-und histomorphologische studie. *Z. Gastroenterol.*, 21, pp. 526-32.
43. DUTTA, S.K.; MOBRAHAN, S. and IBER, F.L. (1978). Associated liver disease in alcoholic pancreatitis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 25, pp. 618.
44. SELIGSON, V.; CHO, J.W.; IHRE, T.; LUNDH, G. (1982). Clinical course and autopsy findings in acute and chronic pancreatitis. *Acta. Chir. Scand.*, 148, pp. 269-74.
45. POEGEL, K.; RIEDEL, H.; ARNOLD, K.; FRIEDRICH, P. (1981). Häufigkeit simultaner athylischer pankreas-schäden bei alkoholtoxischen lebererkrankungen. *Dtsch. Ges. Wesen*, 36, pp. 269-71.
46. DURBEC, J.P.; BIDART, J.M. and SARLES H. (1979). Etude des variations du risque de cirrhose du foi en fonction de la consommation d'alcool. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 3, pp. 725-34.
47. GOEBELL, H.; HOTZ, J.; HOFFMEISTER, H. (1980). Hipercaloric nutrition as an aetiological factor in chronic pancreatitis. *Zeitschrift zur Gastroenterol*, 18, p. 94.
48. PITCUMINI, C.S.; SOMNENSHEIN, M.; CANDIDO F.M. et al (1980). Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, pp. 631-36.
49. WILSON, J.S.; BERNSTEIN, L.; MCDONALD, C. et al. (1985). Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut*, 26, pp. 882-87.
50. JOHSON, C.D. (1987). Diet and chronic pancreatitis in England and Wales. *Digestion*, 38, p. 28.
51. ANDERSON, R.J.; DONNAI, D.; DYER, P.; BRAGANZA, J.M. (1982). HLA-A and B antigens in alcoholic and non alcoholic chronic pancreatitis: is non alcoholic chronic pancreatitis an autoimmune disease?. *Gut*, 23, p. A895.
52. WILSON, J.S.; GOSSAT, D.; TAIL, A. et al. (1984). Evidence for an inherited predisposition in alcoholic pancreatitis. A controlled HLA typing study. *Dig. Dis. Sci.*, 29, pp. 727-30.
53. GATELL, J.M.; GALINDO, F.; CAMP, J. y MILLA, J. (1979). Pancreatitis aguda en el área de Barcelona, Consideraciones epidemiológicas. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2, pp. 136-40.
54. GRAU, A.; ENGUIZ, A.; GOMEZ, A. y cols. (1983). Estudio epidemiológico de la pancreatitis aguda en el área no urbana. *Revista Clín. Esp.*, 171, pp. 273-75.

55. ESTRADA, L.; GONZALEZ, J. (1983). La cirugía en la pancreatitis aguda. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 64, pp. 473-80.
56. Mesa redonda: Pancreatitis aguda. (1987). *Boletín Soc. Asturiana. Pat. Dig.*, 1, pp. 53-63.
57. ESSARDAS, H.; SANTAOLARIA, F.J.; GONZALEZ, C.E. y cols. (1984). Valor predictivo de algunos datos clinicobiológicos en el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol. Hepatol.*, 7, pp. 61-64.
58. XI Reunión Extraordinaria de la Soc. Andaluza de Pat. Digestiva. Mesa redonda: Pronóstico y tratamiento de las pancreatitis agudas. (1980). *Rev. Soc. Andaluza Pat. Digest.*, 3, pp. 1-79.
59. JARAMILLO, J.; GRILLO, A.; MIÑO, G. y cols. (1980). Factores pronósticos en la pancreatitis aguda. Estudio prospectivo de 105 casos. *Gastroenterol. Hepatol.*, 3, pp. 63-67.
60. MARTINEZ, J.; PEREZ, J.; GUERRERO, P. y cols. (1985). Complicaciones médico-quirúrgicas de la pancreatitis aguda en nuestro medio. *Rev. Soc. Andaluza Pat. Digest.*, 8, pp. 419-23.
61. RUIZ, A.; BARRIENTOS, A.; VARA, J.L. (1978). Pancreatitis aguda. Estudio basado en 73 historias clínicas. *Rev. Clín. Esp.*, 150, pp. 179-82.
62. MARRUECOS, L.; ROGLAN, A.; ORDÓÑEZ, J. y cols. (1987). Valoración de los criterios de gravedad de Ranson en las pancreatitis agudas. *Med. Clín.*, 89, pp. 184-87.
63. PARRILLA, P.; GARCIA, D.; ESTEBAN, E. (1987). Valoración de los factores pronósticos en las pancreatitis agudas. Estudio retrospectivo de 692 casos. *Rev. Quir. Esp.*, 14, pp. 13-17.
64. MORENO, J.; ESTRADA, R.; FERRERO, J. y cols. (1982). Estudio epidemiológico en el área de Madrid de la pancreatitis crónica calcificada. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 61, pp. 337-40.
65. ESTRADA, L.; AZA J.; GONZALEZ, J. (1979). Sobre la incidencia de la pancreatitis crónica en España. Resultados de una encuesta. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 56, pp. 119-26.
66. ORTIZ, J.; SILVA, J.; MARTINEZ, P. (1969). Pancreatitis aguda: Estudio clínico de 108 casos. *Rev. Clín. Esp.*, 112, pp. 376-90.
67. BORDA, J.; ARIN, A.; AYENSE, C. y cols. (1978). Estudio clínico prospectivo de 100 casos de pancreatitis aguda. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 54, pp. 151-170.
68. DE LA REVILLA, L.; GUTIERREZ, J.A.; MARTIN-VIVALDI, F. y cols. (1978). La participación pleural en el curso de la pancreatitis aguda. A propósito de 62 observaciones. *Med. Clín.*, 70, pp. 196-199.
69. PALAZON, J.M.; GARCIA, A.; GOMEZ, A., y CARNICER, F. (1986). Pancreatitis crónica. Un estudio de 32 casos. *Gastroenterol. Hepatol.*, 9, pp. 21-24.
70. NAVARRO, S.; ADRIAN, M.J.; GARCIA-PUGES, A.M. y cols. (1988). Pancreatitis crónica. Estudio retrospectivo de 106 casos. *Gastroenterol. Hepatol.*, 11, pp. 10-15.
71. Encuesta ICSA-Gallup. (1984). *Estudio de los hábitos de consumo de alcohol de la población adulta española*. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo.
72. AURBACH, O.; GARFINKEL, L. (1986). Histologic changes in pancreas in relation to smoking and coffee-drinking habits. *Dig. Dis. Sci.*, 31, pp. 1.014-20.

73. MALAGELADA, J.R. (1986). The pathophysiology of alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 1, pp. 270-78.
74. ESTIVAL, A.; CLEMENTE, F.; RIBERT, A. (1981). Ethanol metabolism by the rat pancreas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 61, pp. 155-65.
75. ANDERSEN, B.N.; DEMOL, P.; TREFFOT, M.; SARLES, H. (1980). The effect of acetaldehyde on pancreatic and gastric secretion. *Scand. J. Gastroenterol*, 15, pp. 805-9.
76. DEMOL, P.; ANDERSEN, B.N. and SARLES, H. (1980). Chronic ethanol consumption and exocrine pancreatic response to ethanol and acetaldehyde in the rat. *Digestion*, 20, pp. 85-94.
77. NORONHA, M.; BAPTISTA, A. and BORDALO, O (1984). Sequential aspects of pathology in chronic alcoholic disease of the pancreas, en: *Pancreatitis. Concepts and classification*. Gyr, K.; Singer, M.; Sarles, H. (Edit.). Elsevier. Amsterdam, pp. 61-65.
78. BORDALO, O.; BAPTISTA, A.; DREILING, D. and NORONHA, M. (1984). Early pathomorphological pancreatic changes in chronic alcoholism, en: *Pancreatitis. Concepts and classification*. Gyr, K.; Singer, M.; Sarles, H. (Edit.). Elsevier, Amsterdam, pp. 57-60.
79. SINGH, M. (1983). Effect of chronic ethanol feeding on pancreatic enzyme secretion in rats in vivo. *Dig. Dis. Sci.*, 28, pp. 117-23.
80. WILSON, J.S.; COLLEY, P.W.; SOSNIA, L. et al. (1982). Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcoholism (N.Y.)*, 6, pp. 117-21.
81. DURAN, S.; ESTIVAL, A.; CLEMENTE, F. et al. (1982) The decrease of the non secretory phospholipase a in rat pancreas during a chronic alcohol intoxication. *Biomed. Pharmacother.*, 36, pp. 254-6.
82. CALDERON-ATTAS, P.; FURNELLE, J.; CHRISTOPHE, J. (1980). In vitro effects of ethanol and ethanol metabolism in the rat pancreas. *Biochim. Biophys. Acta.*, 620, pp. 387-99.
83. SOMER, J.B.; THOMPSON, G.; PIROLA, R.C. (1980). Influence of ethanol on pancreatic lipid metabolism. *Alcoholism. (N.Y.)*, 4, pp. 341-5.
84. TANIMURA, H.; TEKENAKA, M.; SETOYAMA, M. et al. (1977). Pathogenesis and treatment of pancreatitis due to essential fatty acid deficiency. *Gastroenterol. Japonica.*, 12, pp. 483-89.
85. RUBIN, E. and ROTTENBERG, H. (1982). Ethanol induced injury and adaptation in biological membranes. *Fed. Proc.*, 41, pp. 2.465-71.
86. LEVITT, M.D.; DOIZAKI, W.; LEVINE, A.S. (1982). Hypothesis: Metabolic activity of the colonic bacteria influences organ injury from ethanol. *Hepatology*, 2, pp. 598-600.
87. HARADA, H.; YABE, H.; HANAFUSA et al. (1979). Analysis of pure pancreatic juice in patients with chronic alcoholism. *Gastroenterol. Japonica*, 14, pp. 458-66.
88. RENNER, S.G.; RINDERKNECHT, H.; VALENZUELA, J.E. et al. (1980). Studies of pure pancreatic secretion in chronic alcoholic subjects without pancreatic insufficiency. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15, pp. 241-4.
89. SARLES, H. (1986). Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 31, 91 S-107 S.
90. TISCORNIA, O.; PALASCIANO, G.; SARLES, H. (1975). Atropine and exocrine pancreatic secretion in alcohol fed dogs. *Am. J. Gastroenterol.*, 63, pp. 33-36.

91. SARLES, H. (1984). Epidemiology and physiopathology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein. *Clinics in Gastroenterol.*, 13, pp. 895-912.
92. TISCORNIA, O.; PALASCIANO, G.; SARLES, H. (1974). Effects of chronic ethanol administration on canine exocrine pancreatic secretion. Further studies. *Digestion*, 11, pp. 172-82.
93. TISCORNIA, O.; PALASCIANO, G.; SARLES, H. (1974). Pancreatic changes induced by chronic ethanol treatment in the dog. *Gut*, 15, p. 839.
94. SINGER, M.; GOEBELL, H. (1985). Acute and chronic actions of alcohol on pancreatic exocrine secretion in humans and animals en: *Alcohol related disease in gastroenterology*. Seit, H.K.; Kommerell, B. (edit). Springer Verlag. Berlín.
95. FIND, R.S.; ADRIAN, T.A.; MARGOT, D.H. and BLOOM, S.R. (1983). Increased plasma pancreatic polypeptide in chronic alcohol abuse. *Clin. Endocrinology*, 18, 417-21.
96. DE CARO, A.; LOHSE, J.; SARLES, H. (1979). Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 87, pp. 1.176-82.
97. GIORGI, D.; BERNARD, J.P.; DE CARO, A. et al. (1986). Pancreatic stone protein. I evidence that it is encoded by a pancreatic messenger ribonucleic acid. *Gastroenterology*, 89, pp. 381-86.
98. MULTIGNER, L.; SARLES H.; LOMBARDO, D. et al. (1985). Pancreatic stone protein. II implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology*, 89, pp. 387-91.
99. NAGATA, A.; HOMMA, K.; TAMAI, K. et al. (1981). A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology*, 81, pp. 884-91.
100. KLEIN, E.S.; GRATERON, H.; RUDICK, J.; DREILING, D.A. (1983). Pancreatic intraductal pressure: I a consideration of regulatory factors. *Am. J. Gastroenterol*, 78, pp. 507-9.
101. JALAVAARA, P.; APAJA, M. (1978). Alcohol and acute pancreatitis. An experimental study in the rat. *Scand. J. Gastroenterol*, 13, pp. 703-9.
102. REBER, H.A.; ROBERT, C.; WAY, L.W. (1979). The pancreatic duct mucosal barrier. *Am. J. Surg*, 137, pp. 128-34.
103. SING, M. (1986). Ethanol and pancreas, en: *The exocrine pancreas. Biology, pathobiology and diseases*. Go, V.L.; Gardner, J.D.; Brooks, F.P.; Lebenthal, E.; DiMugno, E.P. and Schelee, G.A. (edit.). Raven Press. New York.
104. PEDRO-BOTET, J.; GRAU, J.M.; CASADEMONT, J. y cols. (1986). Prevalencia de alcoholismo crónico y patología orgánica asociada al mismo en los enfermos ingresados en el departamento de Medicina Interna de un Hospital General. *Med. Clín.*, 87, pp. 101-3.
105. TAYLOR, C.; KILBANE, P.; PASSMORE, N. and DAVIES, R. (1986). Prospective study of alcohol-related admission in an inner-city Hospital. *Lancet*, II, pp. 265-68.