

ARTÍCULO ESPECIAL

Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas



Salvador Navarro

Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 3 de junio de 2014; aceptado el 27 de junio de 2014

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Páncreas;
Historia;
Anatomía;
Fisiología

Resumen El páncreas debido a su situación retrogástrica y enmascarado por su aspecto similar a la grasa mesentérica ha sido durante siglos un órgano misterioso, oculto y al que pareció prestarse poca atención. Sin embargo, ya en la antigüedad Herófilo, Rufus de Éfeso y Galeno captaron su presencia e intuyeron su importancia. A partir del siglo ^{xvi} empezó a aparecer con cierta asiduidad en los diferentes tratados médicos. Existen 2 científicos destacados en la historia del páncreas, Johann Georg Wirsung a partir de cuya descripción del conducto pancreático en 1642 muchos autores consideran que se inicia la Pancreatología y Claude Bernard que entre 1849-1856 describió la función exocrina pancreática y es considerado el padre de la fisiología pancreática. Además de estos 2 destacados prohombres existe una constelación de personalidades que han aportado los resultados de sus estudios al mejor conocimiento de esta enigmática glándula. Este artículo no pretende describir exhaustivamente la historia del páncreas sino que su finalidad es llamar la atención sobre algunos de los hechos más destacados que han llevado al conocimiento de la glándula a lo largo de los años.

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

KEYWORDS

Pancreas;
History;
Anatomy;
Physiology

A brief history of the anatomy and physiology of a mysterious and hidden gland called the pancreas

Abstract Because of its retrogastric location and appearance, which is similar to mesenteric fat, for centuries the pancreas has been a mysterious, hidden organ that has received little attention. However, its importance was intuited and described by Herophilus, Rufus of Ephesus and Galen. This gland began to appear in distinct medical treatises from the 16th century. There are two important scientists in the history of the pancreas. The first, Johann Georg Wirsung, described the main pancreatic duct in 1642, a date considered by many to be the start of Pancreatology. The second, Claude Bernard, described pancreatic exocrine function between

Correo electrónico: 6119snc@comb.cat

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.06.007>

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

1849 and 1856 and is considered the father of pancreatic physiology. Besides these two outstanding figures, there is a constellation of personalities who contributed to improving knowledge of this enigmatic gland with the results of their studies. The aim of this article is to call attention to some of the most notable findings that have enhanced knowledge of this gland over the years.

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

Introducción

El páncreas por su peculiar situación retroperitoneal ha sido siempre un órgano misterioso y poco conocido. Las primeras descripciones anatómicas tuvieron lugar hacia el 300 a. C., siendo en sus inicios torpemente interpretadas. Durante siglos las diferentes enfermedades que asientan sobre él solo pudieron ser identificadas en la mesa de autopsias y, a partir de la segunda mitad del siglo XIX, en la mesa de operaciones, puesto que hasta entrada la segunda mitad del siglo pasado no se desarrollaron las diferentes técnicas de imagen que han permitido reconocer las distintas patologías sin tener que adentrarse «in vivo» en las entrañas del paciente. Su historia va ligada a los progresos en microscopía, anestesia, asepsia, transfusión sanguínea y técnicas quirúrgicas, radiológicas y endoscópicas.

Este artículo no pretende describir exhaustivamente la historia del páncreas sino que su finalidad es llamar la atención sobre algunos de los hechos más destacados que han llevado al conocimiento de la glándula desde el punto de vista anatómico y funcional.

Descripciones anatómicas

La historia del páncreas es, por supuesto, más antigua que la propia palabra. La primera descripción se atribuye a Herófilo (325-280 a. C.) y a Erasístrato (304-250 a. C.) anatómicos y cirujanos griegos. El primero nacido en Calcedonia, en el lado asiático del Bósforo y que fue uno de los fundadores de la antigua escuela de Alejandría (Egipto). El segundo nacido en Iulis (isla de Ceos). Pero no fue hasta finales de la primera centuria de nuestra era que Rufus de Éfeso, de la escuela hipocrática, dio el nombre griego de páncreas a esta glándula (del griego, *pan*=todo y *kreas*=carne). Este nombre se debe a que en las observaciones anatómicas en cadáveres humanos no se identificaba cartílago ni hueso alguno en este órgano confiriéndole una consistencia relativamente uniforme^{1,2}. Unos años más tarde Claudio Galeno de Pérgamo (130-216 dC), médico de gladiadores y del emperador Marco Aurelio, identificó el páncreas como una glándula cuya función principal pensó que era proteger los vasos sanguíneos que pasaban por detrás del mismo³. Parece ser que comparó el jugo pancreático a la saliva siendo el primero que intuyó su función digestiva.

Posteriormente a esta fecha se encuentran descripciones en el Talmud de Babilonia. Se trata de un compendio de la cultura judía, muchos de cuyos datos se obtuvieron de los conocimientos plasmados en tabletas escritas con caracteres cuneiformes (finales IV milenio a. C.) originarios

de Sumeria (antigua Mesopotamia) y recopilados entre el 200 a. C. y el 600 d. C. Incluye datos sobre astronomía, matemáticas, curaciones, magia, etc. y da mucha importancia a la medicina⁴. En él al páncreas se le llama «dedo del hígado» por lo que era considerado como un órgano accesorio de este⁵.

Sin embargo, en otras latitudes, como en Japón, la primera referencia sobre el páncreas no aparece hasta el periodo Edo en que Kouan Kuriyama (1727-1791) escribe un artículo anatómico a su maestro Toyo Yamawaki (1706-1762)².

Durante varios siglos debe considerarse un paréntesis de silencio pues no se tiene conocimiento de ninguna aportación novedosa al respecto. En 1542 Andreas Vesalius (1514-1564, Bruselas, Bélgica) en el quinto libro de los 7 de que consta su tratado *De humani corporis fabrica* da una descripción del páncreas, sin utilizar este nombre, y le otorga una función protectora sobre los vasos que pasan a su través, no mencionando en ningún momento su sistema ductal⁶. Por esta obra Vesalius es considerado el padre de la anatomía moderna. Fue justamente cien años más tarde, en 1642, cuando Johann Georg Wirsung (1589-1643; Munich, Alemania), alemán emigrado a Padua, describió el conducto pancreático principal. Interpretó que se trataba de una arteria o una vena aunque dudó de ello porque no había visto nunca sangre en su interior. Al año de su descubrimiento Wirsung fue asesinado y su maestro, Johann Wesling, y un estudiante llamado Giacomo Cambier fueron acusados y posteriormente absueltos. El motivo del asesinato se rumoreó que había sido la envidia³. El hallazgo de Wirsung se considera por muchos autores como la fecha de inicio de la Pancreatología.

Fue Francis Glisson (1597-1677; Bristol, Inglaterra), profesor de anatomía durante 40 años en Cambridge, quien en 1654 publicó en su libro *Anatomia hepatis* el mecanismo esfinteriano que rodea la zona terminal del conducto biliar común². No obstante, esta descripción quedó olvidada hasta 1887 en que Ruggero Oddi (1866-1913; Perugia, Italia) publicó en *Archives Italiennes de Biologie*, cuando aún era estudiante, la descripción de las fibras musculares circulares y longitudinales que rodean el extremo distal de los conductos biliar y pancreático, caracterizando, además, sus propiedades fisiológicas. Anteriormente en 1720, Abraham Vater (1684-1751; Wittenberg, Alemania), profesor de anatomía y botánica, describió lo que posteriormente recibiría el nombre de ampolla o papila de Vater que consistía en una elevación de la mucosa de la segunda porción duodenal debido a la fusión de los 2 conductos, biliar y pancreático². Sin embargo, existe un desacuerdo en quién fue el primero que describió la papila, algunos, como Velasco-Suarez,

apuestan por Giovanni Domenico Santorini⁷, aunque ya la había descrito en 1685 Samuel Collins (1618-1710) en humanos y en perros. Incluso algunos atribuyen a Andreas Vesalius una vaga descripción de esta zona en 1543⁸.

En 1724 Giovanni Domenico Santorini (1681-1737; Venecia, Italia) publicó su libro *Observationes anatomicae* en el que describió el conducto pancreático accesorio que lleva su nombre. Con base en sus hallazgos se interpretó lo que actualmente se conoce como *pancreas divisum*. Sin embargo, no existe unanimidad sobre quién fue el que describió esta alteración anatómica por primera vez. Ha sido atribuida a Johann Rhode (1587-1656), Thomas Wharton (1614-1673; York, Inglaterra), anatómico inglés, que describió también el conducto de la glándula submaxilar, Franciscus de Le Boë Sylvius (1614-1672; Hanau, Alemania), que trabajó y murió en Holanda y al que se atribuye también la invención del tónico *gin*⁸, Niels Stensen (1638-1686; Copenhague, Dinamarca), Regnier de Graaf (1641-1673; Leiden, Países Bajos) y Josef Hyrtl (1810-1894; Kismarton, Hungría). La explicación de este embrollo probablemente se deba, tal como propone Stern⁹, a los múltiples nombres que esta alteración ha recibido a través de los tiempos (ducto pancreático accesorio, páncreas accesorio, *ampulla hepaticopancreatica*, papila duodenal *major* y *minor* y, finalmente, *pancreas divisum*). Esta última nomenclatura se le otorgó en el 5.º Congreso Internacional de Anatomistas que tuvo lugar en Oxford en 1950 y que consta en la *Nómina Anatómica*, índice de términos anatómicos redactados por el *International Anatomical Nomenclature Committee*, libro que en 1998 pasó a denominarse *Terminología Anatómica*¹⁰.

Posteriormente Johann Friederich Meckel (1781-1833; Halle, Alemania), tercer miembro de una saga de médicos alemanes y profesor de anatomía y cirugía en su ciudad natal, y conocido por sus estudios de embriología, observó en 1812 la existencia de un doble conducto en los estadios iniciales del desarrollo embrionario del páncreas y le llamó la atención que, en algunas ocasiones, uno de estos no había desaparecido en el momento del nacimiento^{8,9}. En 1888 Rudolf Albert von Kölliker (1817-1905; Zúrich, Suiza), profesor en Würzburg, describió la forma como se desarrollaba el páncreas en el embrión mediante la fusión de los esbozos de páncreas dorsal y ventral.

La primera noticia que se tiene de la descripción de páncreas heterotópico, la anomalía pancreática más común después del *pancreas divisum*, se remonta a 1729 y se atribuye a Jean Shultz que lo observó en el interior de un divertículo ileal¹¹. Pero fue Klob el primero que describió 2 casos confirmados histológicamente en 1859¹².

En 1818 Friederich Tiedemann (1781-1861; Kassel, Alemania)¹³ realizó la primera descripción de un páncreas anular asociado a atresia duodenal, entidad esta última que había descrito el cirujano escocés Calder en 1733.

Los conocimientos de la estructura microscópica del páncreas se consiguieron gracias al instrumento inventado en 1610 por Galileo llamado microscopio, aunque otros lo atribuyen al holandés Zacharias Janssen (1588-1638; Middelburg, Países Bajos), y posteriormente perfeccionado por el también holandés Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723; Delft, Países Bajos). Se atribuye a D. Moysé, un estudiante de París, la primera descripción de la histología del páncreas que publicó en su tesis en 1852, en la que aparecen dibujadas toscamente las estructuras que representan los



Figura 1 Paul Langerhans (1847-1888) describió los islotes pancreáticos en 1869.

acinis pancreáticos. Unos años más tarde, en 1869, Paul Langerhans (1847-1888; Berlín, Alemania), alumno de Rudolph Virchow en el famoso Instituto de Patología de Berlín, publicó su tesis «Contribución a la anatomía microscópica del páncreas» en la que describió, mediante estudios de tinción y trasiluminación, la estructura de lo que a partir de 1893 se llamaría islotes de Langerhans (fig. 1). Epónimo dado por el histólogo francés Gustave Édouard Laguesse (1861-1927; Dijon, Francia) que postuló que estas células producían una sustancia que influía en el metabolismo de los hidratos de carbono¹⁴. Sin embargo, esta sustancia no recibió el nombre de insulina hasta 1909 por el belga Jean Meyer (1878-1934), aunque algunos lo atribuyen al fisiólogo escocés Edward Albert Sharpey-Shafer (1850-1935; Middlesex, Inglaterra). En 1921 Frederick Grant Banting (1891-1941; Alliston, Canadá), un joven cirujano ortopédico pediátrico, y Charles Herbert Best (1899-1978; West Pembroke, Washington County, Maine, EE. UU.), un estudiante de medicina, que trabajaban en la Universidad de Toronto, la aislaron, la ensayaron una vez purificada primero en perros y, finalmente, en el paciente Leonard Thompson con diabetes tipo I desde los 13 años y que gracias a este tratamiento sobrevivió 14 años, falleciendo de neumonía, complicación surgida después de un accidente de moto, a los 27 años³.

En 1882 Friederich Wilhelm Kühne (1837-1900; Hamburgo, Alemania) y A.Sh. Lea describieron la red capilar que rodea las células de los islotes en el conejo poniendo las bases para el estudio de los mecanismos de secreción de los islotes^{15,16}.

Años más tarde, en 1901, el patólogo de Baltimore, Eugene Linsay Opie (1873-1971; Staunton, Virginia, EE. UU.), utilizando inyecciones intraarteriales de azul Berlín, demostró que los islotes mostraban más vascularización que el

tejido exocrino de su alrededor debido a un mayor diámetro de los capilares, lo que se conoce hoy día como propio de los tejidos endocrinos¹⁴. Opie fue el que también planteó la teoría del canal común como factor responsable de la pancreatitis aguda.

Conocimientos fisiológicos

Durante siglos los conocimientos médicos se basaron en afirmaciones dogmáticas y no fue hasta medianos del siglo XIX que Claude Bernard (1813-1878; Saint-Julien Ródano, Francia) inició lo que hoy conocemos como «la ciencia basada en la evidencia» por lo que se le considera el fundador de la medicina experimental.

Así pues, a lo largo de los tiempos, algunos autores intuieron que el páncreas era un órgano que debía tener una determinada función. El primero que apuntó esta posibilidad fue Galeno que comparó el jugo pancreático con la saliva. De hecho muchos autores interpretaron que el páncreas era la «glándula salival abdominal». El primero en usar este término fue Samuel Thomas von Sömmerring (1755-1830; Thorn, Alemania), que empleó en su lengua vernácula la palabra *Bauchspeicheldrüse* y la aplicó a la literatura científica⁶. Ese vocablo fue mantenido por Körte en varias de sus publicaciones, entre los años 1791-1796, y usado por algunos autores hasta pasada la mitad del siglo XIX¹⁷.

Pero fue con los estudios llevados a cabo por Regnier de Graaf (1641-1673), alumno de Franciscus de Le Boë Sylvius, que se considera el inicio de los conocimientos sobre fisiología pancreática. En 1663, cuando aún era estudiante en Leiden (Holanda), su ciudad natal, y solo contaba con 22 años, descubrió el jugo pancreático gracias a la canulación del conducto pancreático principal mediante una pluma hueca de ganso. En su trabajo afirma que el jugo pancreático es ácido, hecho que fue desmentido posteriormente. Sus hallazgos los publicó en el libro *Disputatio medica de natura et usu succi pancreatici* que fue traducido inmediatamente al francés y alcanzó varias ediciones. Prácticamente este fue el texto de referencia sobre esta glándula hasta los trabajos desarrollados por Claude Bernard en el siglo XIX. Fue de Graaf quien introdujo la experimentación como base del conocimiento médico pancreático. Murió de peste bubónica en 1673³. Un año más tarde, en 1674, Thomas Willis (1621-1675; Wiltshire, Inglaterra) anatómico y fisiólogo, uno de los fundadores de la Royal Society en 1662, estableció que existían 2 tipos de diabetes, una con sabor dulce de la orina que denominó Mellitus (del latín: miel) y otra sin este sabor dulce que denominó insípida. La descripción de orinas de sabor dulce ya aparece en el papiro de Ebers, datado en 1.500 a. C. descubierto cerca de Luxor (antigua Tebas) por Edwin Smith en 1862 y comprado y traducido posteriormente por el arqueólogo y novelista alemán George Ebers. El nombre de diabetes lo aplicó Aretaeus de Capadocia (81-150 d. C.) durante la segunda centuria de nuestra era. En el siglo III o IV d. C. se describe en el libro de Ayur Veda Súsruta una enfermedad, propia de las personas pudientes, obesos, que comen mucho dulce y arroz y cuya característica más peculiar consiste en tener la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas, por lo que la llamaron «madhumeha» (orina de miel). De esta manera Súsruta, el padre de la medicina hindú, describió la

diabetes mellitus, denominándola «enfermedad de los ricos», llegando incluso a diferenciar una diabetes que se daba en los jóvenes que conducía prontamente a la muerte y otra que se daba en personas de una cierta edad. También explica que esta enfermedad habitualmente afectaba a varios miembros dentro de una misma familia¹⁸.

Fue Johann Conrad Brunner (1653-1727; Diessenhofen, Suiza), anatómico y fisiólogo de la Universidad de Heidelberg, quien en 1683 publicó en el tratado *Experimenta nova circa pancreas. Accedit diatribe de lympha & genuino pancreatis usu* sus experimentos en los que había observado que la resección del páncreas en los perros les provocaba sed y poliuria; sin embargo, no tuvo la intuición de relacionar el papel del páncreas con la diabetes¹. En 1798 el escocés John Rollo (1740-1809), cirujano militar, describió ampliamente la enfermedad y algunas de sus complicaciones, incluyendo la neuropatía, y dio gran importancia a la dieta en el tratamiento de esta afección¹⁹.

Alexander John Gaspard Marcet (1770-1822; Ginebra, Suiza) trabajó en Edimburgo y Londres y en 1815 descubrió la lipasa²⁰ y Johann Nepomuk Eberle (1798-1834; Würzburg, Alemania), pocos años más tarde, observó la capacidad lipolítica del jugo pancreático pero no precisó ningún detalle de cómo se realizaba. Esta información está aislada en su gran tratado de fisiología y expresada de una forma ambigua. Sin embargo, Claude Bernard (1813-1878; Paris, Francia) redescubrió las observaciones de Eberle 14 años más tarde e inmediatamente se percató de su importancia. Entre 1849-1856 describió diversos aspectos de la función exocrina pancreática. En sus experimentos observó que la digestión gástrica es solo un acto previo a la acción del jugo pancreático que separa las grasas en ácidos grasos y glicerina, convierte el almidón en hidratos de carbono y actúa sobre los proteoides no disueltos por el estómago. Creó el primer modelo experimental de pancreatitis aguda al inyectar bilis y aceite de oliva en el páncreas de perros (fig. 2)^{8,21}. En 1844 Gabriel Gustav Valentin (1810-1883; Breslau, Alemania) profesor de fisiología en Berna demostró que el jugo pancreático actuaba sobre el almidón igual como comprobaría unos años más tarde Claude Bernard⁸.

Alexander Yakovlevich Danilevsky (1838-1923; San Petersburgo, Rusia) observó que el jugo pancreático filtrado actuaba sobre las proteínas y el almidón pero no sobre las grasas. Estudió las proteínas de diferentes tejidos y su transformación metabólica y en 1862 descubrió la tripsina. Ivan Petrovich Pavloff (1849-1936; Riazan, Rusia) director del Departamento de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental de San Petersburgo y premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1904 por sus estudios en fisiología de las secreciones digestivas, demostró la existencia de lo que llamó reflejo condicionado y que la estimulación secretora del páncreas se realizaba a través del nervio vago⁶. Friederich Wilhelm Kühne (1837-1900; Hamburgo, Alemania) fisiólogo general que estudió, entre otros profesores, con Claude Bernard, fue reclamado en 1861 por Rudolf Virchow empezando a trabajar como químico en el Instituto de Patología de Berlín y en 1874 aisló la tripsina como resultado de sus estudios sobre la digestión pancreática de las proteínas y acuñó el término enzima^{6,22}.

Oskar Minkowski (1858-1931; Aleksotas, Lituania) y Joseph Frieprich von Mering (1849?-1908; Halle an der Saale,



Figura 2 Claude Bernard (1813-1878) se le considera el padre de la medicina experimental.

Alemania) investigaron las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre. Durante el año 1889, estando trabajando en la Universidad de Estrasburgo, realizaron una pancreatometomía a un perro para averiguar si el páncreas era necesario para la vida. Después de la operación observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una diabetes con poliuria, polidipsia e hiperfagia. Minkowski observó la presencia de hiperglucemia e intensa glucosuria. De esta forma se demostró que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y se abrió el camino de las investigaciones para tratar de aislar de esa glándula de secreción mixta el principio activo que pudiera servir para el tratamiento de la diabetes²³.

Gustave Édouard Laguesse nació en Dijon (1861-1927) y se doctoró en París en 1885. En 1891 empezó a investigar en Lille donde fue nombrado profesor de histología en 1896. En 1893 reivindicó que las células de los islotes pancreáticos recibieran el nombre de su descubridor, Langerhans, y postuló que generaban hormonas¹⁴. Con base en sus hallazgos acuñó la palabra «endocrine» y abrió el camino a lo que se conoce como endocrinología y que posteriormente reafirmó Nicola Pende (1880-1970; Noicattaro, Italia) en su tratado *Endocrinologia. Patologia e clinica degli organi a secrezione interna* publicado en 1915.

En 1894, J. L. Dolinsky, colaborador del fisiólogo ruso Ivan Petrowitsch Pawloff, observó que la introducción de ácido en el duodeno provocaba la secreción pancreática por lo que intuyó que el ácido gástrico estimulaba esta secreción posiblemente por producción de una sustancia que circulando a través de la sangre llegaba al páncreas^{6,24}. A esta sustancia Ernest Henry Starling (1866-1927; Londres, Inglaterra) y su cuñado William Maddock Bayliss (1860-1924;

Wolverhampton, Inglaterra) la denominaron secretina en 1902^{3,6}. En junio de 1905, Ernest Henry Starling expuso ante la Royal Society of Physicians una conferencia con el título *The chemical control of the function of the body*, en la que demostraba cómo las células de un organismo se comunicaban por medio de mensajeros químicos que utilizaban la circulación para efectuar su acción biológica específica a distancia. Se cree que durante una cena en el Gonville & Caius College de Cambridge, Starling conversó con William Hardy, director del colegio y biólogo de gran prestigio, y surgió la conveniencia de encontrar una palabra apropiada para designar a tal mensajero químico. En consecuencia, se consultó a William T. Vesey, un colega experto en griego, quien sugirió usar el verbo «ὀρμᾶω» (hormáō, que significa excitar o estimular) y así nació el término «hormona»²⁵. Esta narración aparece en un ensayo de Joseph Needham (bioquímico de Cambridge que estuvo presente en la conversación) titulado *Order and life* publicado en 1936. A William Maddock Bayliss se le atribuye también el descubrimiento de que la tripsina se origina en forma de un profermento que denominó tripsinógeno²⁶.

Schepowalnikoff (alumno de Pawloff) observó, en 1899, que el jugo pancreático obtenido a través de una fístula pancreática adquiría una acción proteolítica al ponerse en contacto con la mucosa duodenal o un extracto de la misma asumiendo que este contenía una enzima que activaba dicho jugo. Posteriormente se le dio a esta sustancia el nombre de enterocinasa, responsable de activar el tripsinógeno a tripsina⁶. Los resultados de estas investigaciones están englobados en el libro de Pawloff titulado *The work of the digestive glands*, editado en Londres en 1902 y que representa la más importante contribución a la fisiología de la digestión de nuestro tiempo (fig. 3).

Otra personalidad científica destacada fue Eugene Linsay Opie (1873-1971; Staunton, Virginia, EE. UU.) que se graduó en la Johns Hopkins School (Baltimore, Maryland, EE. UU.) y se doctoró en 1897. Inició su afición a la investigación de la mano del patólogo William Henry Welch, que junto con William Osler, internista; William Steward Halsted, cirujano; y Howard Atwood Kelly, ginecólogo fueron llamados los «Big Four» o, también, «Four Horsemen», fundadores del Johns Hopkins Hospital. En 1900, Opie intuyó la correlación entre la lesión de los islotes y el desarrollo de diabetes mellitus y relacionó la obstrucción de la ampolla de Vater por litiasis con el subsecuente desarrollo de pancreatitis aguda²⁷⁻²⁹. Arthur Salomon Loevenhart (1878-1929; Lexington, Kentucky, EE. UU.), farmacólogo y fisiólogo de la Universidad de Wisconsin, publicó un artículo en 1899 sobre los mecanismos de oxidación orgánica y un año más tarde demostró la reversibilidad de la acción de las enzimas, entre ellas la lipasa³⁰. Por otro lado, Leonid Vasiljevich Sobolev (1876-1919; Trubchevsk, Rusia) observó, en 1902, que la ligadura del conducto de Wirsung producía atrofia del tejido acinar pancreático mientras los islotes permanecían intactos³¹. Esta experiencia fue confirmada en 1920 por Moses Barron (1883-1961).

En 1905 John Sidney Ekins (1863-1940; Londres, Inglaterra) descubrió una sustancia obtenida de extractos de mucosa pilórica en gatos anestesiados que provocaba la secreción de ácido y pepsina gástrica y que denominó gastrina³. Este hallazgo quedó, sin embargo, eclipsado al descubrirse la histamina

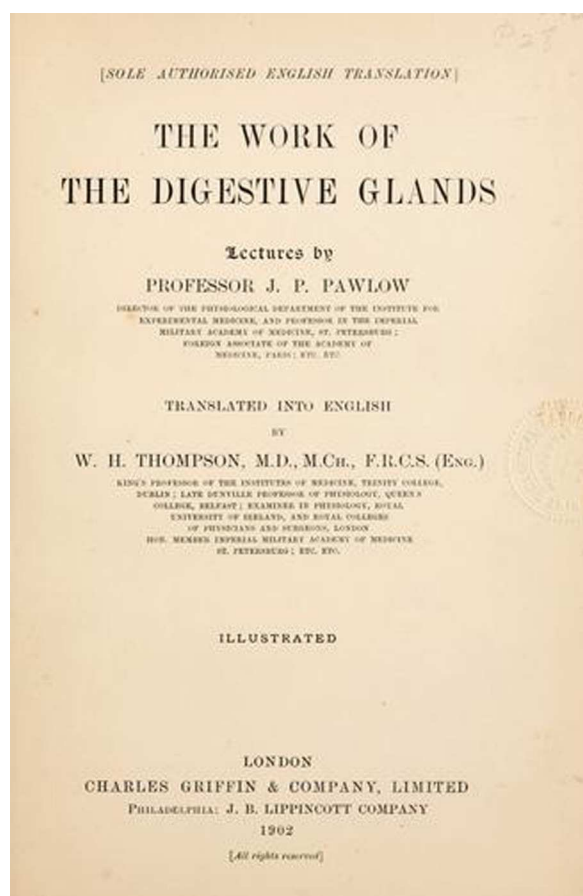


Figura 3 Portada del libro publicado en 1902 por Ivan P. Pawloff (1849-1936). La más importante contribución a la fisiología de la digestión.

en 1910 que tenía efectos similares. Se levantaron, así, serias incógnitas respecto a la existencia de la gastrina. Sin embargo, en 1938 Simón Andrew Komarov (1892-1964; Lugansk, Rusia) fisiólogo que siendo estudiante había trabajado bajo la dirección de Pawloff y su colaborador Boris P. Bobkin y que emigró por desacuerdo con la ideología comunista a Letonia y posteriormente a Canadá, demostró que la gastrina era el único estimulante antral de la secreción ácida gástrica. Roderic Alfred Gregory (1913-1990; Londres, Inglaterra) profesor de fisiología en la Universidad de Liverpool, trabajó en procesos bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono y la circulación, especialmente, el corazón. En 1939 consiguió una beca de la Fundación Rockefeller y trabajó en el laboratorio de Andrew Conway Ivy en la Universidad de Northwestern (Illinois) donde se interesó por problemas del tracto gastrointestinal³². Posteriormente regresó al Departamento de Química de la Universidad de Liverpool donde realizó importantes contribuciones en el estudio de hormonas intestinales y junto con su colaboradora Hilda J. Tracy definieron la estructura química de la gastrina en 1964 y descubrieron que se producía en exceso en los tumores de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison³³. Estos hallazgos permitieron la validación de la hipótesis original de Edkins³⁴.

En relación con este hallazgo Robert Milton Zollinger (1903-1992; Millersport, Ohio, EE. UU.), cirujano editor de la revista *Am J Surg* desde 1958-1986, y Edwin Homer Ellison (1918-1970; Dayton, Ohio, EE. UU.)³⁵ describieron, en 1955, un tumor productor de gastrina que denominaron gastrinoma. Este tumor desarrolla un síndrome caracterizado por múltiples úlceras pépticas de curso tórpido generadas por la hipersecreción gástrica estimulada por el exceso de gastrina. Algunos le denominan síndrome de Strøm-Zollinger-Ellison ya que fue Roar Strøm (1903-1958; Oslo, Noruega) quien en 1952 publicó una primera descripción^{3,36}.

En 1908 Julius Wohlgemuth (1874-1948; Berlín, Alemania), fisiólogo alemán, descubrió un método para medir la concentración de amilasa en suero lo que permitió el diagnóstico de la pancreatitis aguda antes de la laparoscopia o autopsia, significando un gran avance en la asistencia clínica de los pacientes^{3,37}. En 1911, Peter Rosenfeld Rona (1871-1945; Budapest, Hungría), fisiólogo de origen judío, y Leonor Michaelis (1875-1949; Berlín, Alemania), bioquímico y médico que en 1922 emigró a Japón (Universidad de Nagoya) y en 1926 a EE. UU. en donde trabajó en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore y posteriormente en el Instituto Rockefeller de Nueva York, determinaron la actividad de lipasa en sangre³⁸. Con los datos aportados por Wohlgemuth, Rona y Michaelis, Gerhard Kalsch propuso la determinación de los valores de amilasa y lipasa para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas en 1925³⁹ y en 1929 Robert Elman estableció la relación entre el aumento de los valores de las enzimas pancreáticas y la existencia de inflamación de esta glándula lo que demostraba definitivamente la utilidad diagnóstica de estas determinaciones⁴⁰.

Inspirado en los trabajos de Leonid Vasiljevich. Sobolev y Moses Barron que, como se ha comentado, demostraron que la ligadura del conducto pancreático principal provocaba degeneración de los acinios pero no afectaba a los islotes de Langerhans, Frederick G. Banting y Charles Herbert Best realizaron en 1921 la ligadura de los conductos pancreáticos en una serie de perros aislando una hormona que denominaron inicialmente isletina, y que vino a llamarse posteriormente insulina. También pancreatectomizaron a otra serie de perros provocándoles diabetes que resolvieron al administrarles el extracto obtenido del páncreas de los primeros. En 1923 Banting y John James Rickard MacLeod (1876-1935; Clunie, Escocia), profesor de fisiología de Toronto recibieron el premio nobel de Medicina y Fisiología. Best, el estudiante que había ayudado a Banting fue ignorado. Banting se sintió incómodo por este motivo por lo que compartió el dinero que le correspondió por el premio con su joven colega^{3,41}. Sin embargo, la insulina humana no fue sintetizada hasta 1974 por el suizo P. Sieber.

John Raymond Murlin (1874-1969) profesor de fisiología en la Universidad de Rochester entre 1919-1945 y cofundador del *American Institute of Nutrition* en 1928, investigó sobre diabetes, insulina y metabolismo proteico. En 1923 descubrió, junto con Charles P. Kimball, el glucagón en un extracto de mucosa duodenal y páncreas de perro⁴², aunque este descubrimiento ha sido atribuido también a Christian de Duve (1917-2013, Thames-Ditton, Inglaterra), citólogo y bioquímico, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1974 compartido con Albert Claude y George Emil Palade por haber descrito la estructura y funciones de los diferentes

orgánulos en el interior de las células. No obstante, no fue hasta 1956 que W. W. Bromer describió la secuenciación de los aminoácidos que forman el glucagón⁴³.

Andrew Conway Ivy (1893-1978; Farmington, Missouri, EE. UU.), profesor de fisiología y farmacología en la Universidad de Northwestern (Illinois, EE. UU.) entre 1926-1945, descubrió en 1928 la colecistoquinina, hormona que estimula la secreción de enzimas pancreáticas y provoca la contracción de la vesícula biliar⁴⁴. Fue médico consultor de la US Military y representó a los EE. UU. en el juicio de Nuremberg por los crímenes de guerra nazis.

George Emil Palade (1912-2008; Isai, Rumanía) cursó los estudios de medicina en Bucarest y emigró a EE. UU. en 1945. Trabajó en la Fundación Rockefeller de Nueva York bajo la tutela del biólogo belga Albert Claude (1899-1983). Como se ha comentado, compartió con él y con el inglés Christian de Duve el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1974 por su descripción de los distintos mecanismos de síntesis proteica, almacenaje, transporte y secreción en las células pancreáticas exocrinas y la ultraestructura relacionada con cada proceso, lo que permitió un conocimiento integral de todo el funcionalismo intracelular pancreático tal como lo conocemos hoy en día³.

En 1930 Benjamin N. Berg de la Universidad de Columbia (Nueva York) observó, en ratones anestesiados, que el flujo de sangre entre las anastomosis de los capilares de los islotes y los del tejido exocrino adyacente estaba influenciado por el efecto de la inyección de adrenalina, siendo estas probablemente las primeras estimaciones de que el flujo de sangre de los islotes podría estar influenciado por la circulación de hormonas⁴⁵.

Frederick Sanger (1918-2013; Gloucestershire, Inglaterra), bioquímico que trabajó en la Universidad de Cambridge, fue uno de los 4 Premios Nobel galardonados en 2 ocasiones, como Marie Curie, Linos Pauling y John Bardeen. En 1958 recibió el primer galardón porque en 1955 había identificado la secuenciación de aminoácidos de la insulina. El segundo premio Nobel de Química lo recibió en 1980 por haber sido el primero en secuenciar un genoma, el del bacteriófago Phi-X174, mediante una metodología propia. El premio lo compartió con el físico y bioquímico Walter Gilbert (1932; Boston, EE. UU.) por su aportación a la secuencia de base de los ácidos nucleicos^{3,46}.

Roger Guillemin (1924-; Dijon, Francia), licenciado en medicina en la Universidad de Lion se trasladó al Canadá y en 1970 se incorporó al Instituto Salk de la Jolla (California) en donde aisló, en 1972, la somatostatina por cuyo motivo obtuvo el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1977 compartido con Andrew Viktor Schally (1926; Vilna, Polonia), médico endocrinólogo emigrado a Gran Bretaña y posteriormente a EE. UU., y Rosalyn Yalow (1921-2011; Nueva York, EE. UU.) profesora del Departamento de Medicina del Mount Sinai School. Los 3 trabajaron en los agentes hormonales de la hipófisis y del hipotálamo y en técnicas de radioinmunoanálisis para cuantificarlas⁴⁷.

En 1975 J. R. Kimmel, trabajando en el Departamento de Bioquímica y Medicina de la Universidad de Kansas, publicó un artículo en el que describía el aislamiento y caracterización de una nueva hormona pancreática que denominó polipéptido pancreático. Previamente había sido identificado en el páncreas de otros mamíferos, aves y reptiles⁴⁸. La

función del péptido pancreático es la de autorregular la función secretora (endocrina y exocrina) y tiene efecto sobre los niveles de glucógeno hepático y secreciones gastrointestinales. Su secreción en humanos se incrementa después de la ingesta de alimentos ricos en proteínas, ayuno, ejercicio e hipoglucemia y disminuye con la liberación de somatostatina y la administración de glucosa intravenosa.

A partir de medianos del pasado siglo con la introducción de las diferentes técnicas de imagen, la mejora de las técnicas quirúrgicas y la creación de las unidades de cuidados intensivos se experimentó una increíble mejora en los resultados del tratamiento de los pacientes pancreáticos. Pero esto corresponde a un nuevo capítulo de la historia del páncreas.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Howard JM, Hess W. History of the pancreas: Mysteries of a hidden organ. New York: Kluwer Academic/Plenum; 2002.
- Tando Y, Yanagamachi M, Matsushashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. *Dig Surg*. 2010;27:84-6.
- Howard JM. History of the pancreas. [consultado Mar 2014]. Disponible en: <http://www.pancreasclub.com/history.html>
- Berstein A, Berstein HC. Medicine in the Talmud. *Calif Med*. 1951;74:267-8.
- Katzenelson JL. Ha-Talmud ve-Hokhmat ha-Refu'ah (Talmud and Medicine). Berlin: Haim Press; 1928.
- Busnardo AC, DiDio LJA, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146:539-50.
- Velasco-Suarez C. The Santorini valves. *Mt Sinai J Med*. 1981;48:149-57.
- Modlin IM, Champaneric MC, Chan AKC, Kidd M, Eick GN. The history of the pancreas. En: Berger H, Washaw A, Buchler M, Kozarek R, Lerch M, Neoptolemos J, et al., editores. The pancreas. An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Massachusetts: Blackwell Publishing Inc.; 2008. p. 9-41.
- Stern CD. A historical perspective on the discovery of the accessory duct of the pancreas, the ampulla «of Vater» and pancreas *divisus*. *Gut*. 1986;27:203-12.
- Comité Federal sobre terminología anatómica, Sociedad Anatómica Española. Terminología anatómica: terminología anatómica internacional. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- Elfbing G, Hastbacka J. Pancreatic heterotopias and its clinical importance. *Acta Chir Scand*. 1965;130:593-602.
- Bardosa DE, Castro JJ, Dockerty MB, Waugh JM. Pancreatic heterotopias: Review of the literature and report of 41 authenticated surgical cases of which 25 were clinically significant. *Surg Gynecol Obstet*. 1946;82:527-42.
- Reitano R. Pancreas annulare. *Arch Ital Anat Istol Patol*. 1932;3:755.
- Jolles S, Paul Langerhans. *J Clin Pathol*. 2002;55:243.
- Henderson JR, Daniel PM. A comparative study of the portal vessels connecting the endocrine and exocrine pancreas, with a discussion of some functional implications. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1979;64:267-75.
- Kühne W, Lea ASH. Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas. *Untersuch physiol Inst Univ Heidelberg*. 1882;2:448.

17. Whipple AO. Present-day surgery of the pancreas. *N Engl J Med*. 1942;226:515–26.
18. [consultado Abr 2014]. Disponible en: http://www.iqbes/d_mellitus/historia/h01.htm
19. Moore N, Rollo John. *Dictionary of National Biography*, 49. London: Smith Elder & Co; 1897. p. 169–70.
20. Coley NG. Alexander Marcet (1770-1822), physician and animal chemist. *Med Hist*. 1968;12:394–402.
21. Rodríguez de Romo AC. Dos científicos y su diferente percepción de la misma circunstancia. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2002;47:44–8.
22. Anónimo. Willy Kühne (1837-1900) general physiologist. *JAMA*. 1970;213:291–2.
23. Tattersall R. Pancreatic organotherapy for diabetes, 1889-1921. *Med Hist*. 1995;39:288–316.
24. Elman R. Probable influence of pancreatic juice in the regulation of gastric acidity. *Arch Surg*. 1928;16:1256–65.
25. Zarate A, Saucedo R. El centenario de las hormonas. Un recuerdo de Ernest H. Starling y William M. Bayliss. *Gac Med Mex*. 2005;141:437–9.
26. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. 1902;28:325–53.
27. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1901;12:182–8.
28. Anónimo. Eugene Lindsay Opie experimental pathologist. *JAMA*. 1967;199:420–1.
29. [consultado Abr 2014]. Disponible en: <http://www.hopkinsmedicine.org>
30. Loeventhart AS. Further observations on the catalytic decomposition of hydrogen peroxide. *Am J Physiol*. 1905;13:171–86.
31. Van Beek C, Leonid V. Sobolev. *Diabetes*. 1958;7:245–8.
32. Gregory RA. Physiology at Liverpool: Prof. R. A. Gregory. *Nature*. 1949;163:91.
33. Anderson JC, Barton MA, Gregory RA, Hardy PM, Kenner GW, MacLeod JK, et al. Synthesis of Gastrin. *Nature*. 1964;204:933–4.
34. Modlin IM, Kidd M, Marks IN, Tang LH. The pivotal role of John S. Edkins in the Discovery of gastrin. *World J Surg*. 1997;21:226–34.
35. Pontious B, Daly J. A history of the Robert M. Zollinger Chair of Surgery. *Am J Surg*. 2003;186:224–5.
36. Strøm R. A case of peptic ulcer and insulinoma. *Acta Chir scand*. 1952;104:252–60.
37. Wohlgemuth J. Beitrag zur funktionellen diagnostik des pankreas. *Klin Wochenschr*. 1910;47:92–5.
38. Rona P, Michaelis L. Über ester und fettsplaltung im blute und im serum. *Biochem Z*. 1911;31:345–54.
39. Kalsch G. Die diagnose der leischen pankreatitis. *Klin Wochenschr*. 1925;4:289–93.
40. 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.
41. Martínez-Mier G, Toledo-Pereyra LH. Frederick Grant Banting. Cirujano, caballero y premio Nobel. *Cir Ciruj*. 2000;68:124–31.
42. Kimball C, Murlin J. Aqueous extracts of pancreas III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem*. 1923;58:337–48.
43. Bromer W, Winn L, Behrens O. The amino acid sequence of glucagon V. Location of amide groups, acid degradation studies and summary of sequential evidence. *J Am Chem Soc*. 1957;79:2807–10.
44. Anónimo. Andrew Ivy 1893. *Physiologist*. 1974;17:11–4.
45. Berg BN. A study of the islands of Langerhans in vivo with observations on the circulation. *Am J Physiol*. 1930;95:186–9.
46. Sanger F, Air GM, Barrell BG, Brown NL, Coulson AR, Fiddes CA, et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature*. 1977;265:687–95.
47. [consultado Abr 2014]. Disponible en: http://www.fiscanet.com.org/biografias/nobelmedicina/biografias2/guillemin_roger.php
48. Kimmel JR, Hayden LJ, Pollock HG. Isolation and characterization of a new pancreatic polypeptide hormone. *J Biol Chem*. 1975;250:9369–76.