

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INFLUENCIA DE
RESECCIONES DE DISTINTA LONGITUD DEL INTESTINO
DELGADO, SOBRE ALGUNOS PARAMETROS FISIOLÓGICOS
EN RATAS

Carmen María Vázquez Cueto

Tesis Doctoral

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

Sevilla, Junio de 1983

R. 6479

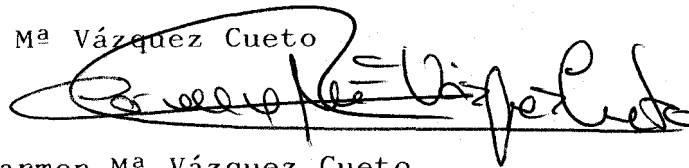
T 297

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Memoria para optar al grado de
Doctor en Farmacia, presentada
por la Licenciada

Carmen M^a Vázquez Cueto

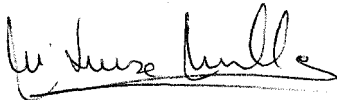


Fdo: Carmen M^a Vázquez Cueto

V^oB^o

Los directores de la Tesis

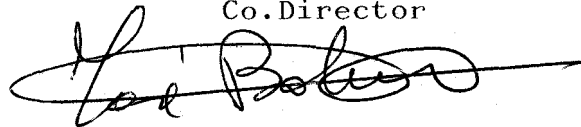
Directora:



Fdo: Prof. Dra. M^a Luisa

Murillo Taravillo

Co.Director



Fdo: Prof. Dr. José

Bolufer González

Quiero expresar mi agradecimiento, a todas las personas que han contribuido a que esta Tesis pudiera llevarse a cabo.

Al Dr. D. José Bolufer González, Director del Departamento de Fisiología Animal, por su asesoramiento en distintos momentos de la realización de esta Tesis.

A la Dra. Dña. Maria Luisa Murillo Taravillo, por el cariño y apoyo con que me ha dirigido durante todo el trabajo, y a quién debo la realización de esta Tesis.

Al Dr. D. Felipe García de Pesquera, por ofrecerme su ayuda desinteresada en algunas determinaciones analíticas.

A mi marido, por su ayuda en la confección de las gráficas.

A D. Bernardo Murillo y a D. Rafael Molina, por la colaboración en las técnicas analíticas.

Al Dr. D. Rafael Fernandez, Jefe del Servicio de animales de la Facultad de Medicina de Sevilla, pues gracias a su ayuda pudimos disponer de los animales de experimentación.

A todos los compañeros del departamento de Fisiología animal, y más especialmente a Dña Maria José Delgado y a D. Francisco Murillo, que tanto me han ayudado en la confección de esta memoria.

A mi padre(en memoria)

INDICE

| | <u>Página</u> |
|--|---------------|
| 1.- OBJETO | 1 |
| 2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA | 4 |
| 2.1.- HIGADO | 5 |
| 2.1.A.- ASPECTOS GENERALES DE LA FISIOLOGIA HEPATICA | 5 |
| 2.1.B.- MECANISMOS DE FORMACION DE BILIS | 10 |
| 2.1.B.1.- Biosíntesis de colesterol | 17 |
| 2.1.B.2.- Biosíntesis de ácidos biliares ... | 31 |
| 2.1.C.- CIRCULACION ENTERO-HEPATICA | 46 |
| 2.1.D.- REGULACION DE LA SECRECION BILIAR ... | 63 |
| 2.1.D.1.- Factores hormonales | 63 |
| 2.1.D.2.- Factores nerviosos | 73 |
| 2.1.D.3.- Sales biliares | 74 |
| 2.1.D.4.- Otros factores | 74 |
| 2.1.E.- EFECTOS DE LAS RESECCIONES INTESTINALES | 79 |
| 2.1.E.1.- Sobre la síntesis hepática de sales biliares y colesterol | 79 |
| 2.1.E.2.- Sobre la absorción de sales biliar- res | 90 |
| 2.1.E.3.- Sobre la eliminación de sales biliar- res | 97 |

| | <u>Página</u> |
|--|---------------|
| 2.2.- HORMONAS CON ESTRUCTURA ESTEROIDEA | 103 |
| 2.2.A.- METABOLISMO. 17 HIDROXIESTEROI- DES Y 17 CETOESTEROIDES | 103 |
| 2.2.B.- ACCIONES FISIOLÓGICAS | 111 |
| 2.2.B.1.- Aldosterona | 111 |
| 2.2.B.2.- Cortisol | 115 |
| 2.2.B.3.- Testosterona | 120 |
| 2.2.C.- INFLUENCIA DE LAS RESECCIONES INTESTI- NALES SOBRE LAS HORMONAS ESTEROIDICAS. | 125 |
| 2.3.- FISIOLÓGIA RENAL | 127 |
| 2.3.A.- MORFOLOGIA RENAL | 127 |
| 2.3.B.- COMPOSICION ELECTROLITICA DE LA ORINA. | 130 |
| 2.3.C.- EFECTOS DE LAS RESECCIONES INTESTINA- LES SOBRE LOS ELECTROLITOS EN SANGRE Y ORINA | 135 |
| 3.- MATERIAL Y METODOS | 147 |
| 3.1.- DISEÑO EXPERIMENTAL | 148 |
| 3.2.- ANIMALES | 148 |
| 3.3.- PREPARACIONES QUIRURGICAS | 148 |
| 3.4.- ABSORCION INTESTINAL | 150 |
| 3.5.- DETERMINACIONES ANALITICAS | 154 |
| 3.5.1.- EN BILIS | 154 |
| 3.5.2.- EN HECES | 157 |
| 3.5.3.- EN ORINA | 159 |

| | <u>Página</u> |
|---|---------------|
| 3.5.4.- EN SUERO | 163 |
| 3.5.4.1.- En sangre porta | 163 |
| 3.5.4.2.- En sangre periférica | 164 |
| 3.6.- DESARROLLO DE LOS EXPERIMENTOS | 170 |
| 4.- RESULTADOS | 172 |
| 5.- DISCUSION | 228 |
| 5.1.- SALES BILIARES EN BILIS | 229 |
| 5.2.- ABSORCION INTESTINAL DE SALES BILIARES | |
| "IN VITRO" | 235 |
| 5.3.- SALES BILIARES EN HECES | 239 |
| 5.4.- CONTENIDO DE AGUA FECAL | 242 |
| 5.5.- COLESTEROL | 244 |
| 5.6.- EVOLUCION DE LOS NIVELES DE COLESTEROL .. | 248 |
| 5.7.- HORMONAS ESTEROIDEAS | 250 |
| 5.8.- ELECTROLITOS Y ALDOSTERONA | 252 |
| 5.9.- DIURESIS | 261 |
| 5.10.- OXALATO EN ORINA | 262 |
| 6.- CONCLUSIONES | 266 |
| 7.- BIBLIOGRAFIA | 277 |

1.- OBJETO

Hoy día está claro, que la resección intestinal produce alteraciones fisiológicas, en muchos casos indeseables, como consecuencia de la adaptación del organismo a una situación anómala.

Los datos, hasta ahora obtenidos, son generalmente parciales, en el sentido de que unas veces se determinan electrolitos en suero u orina, otras veces sales biliares, hormonas ó colesterol, pero cada uno de ellos en condiciones experimentales distintas. Como consecuencia, resulta despues un poco difícil coordinar los distintos resultados.

Por esto, nosotros hemos querido realizar un trabajo amplio, que además del estudio de las alteraciones hepáticas, abarque la medida de varios parámetros, para despues intentar correlacionarlos, dándonos una idea más amplia de los cambios que se producen, a la vez, tras la resección.

Con esta finalidad, hemos estudiado las hormonas esteroídicas que metabólicamente provienen del colesterol, para ver si como consecuencia de los cambios en la producción de colesterol, se modifican los niveles de 17 hidroxisteroides y 17 cetoesteroides urina-

rios, y de cortisol, testosterona y aldosterona séricos.

Las hormonas esteroídicas, y fundamentalmente la aldosterona, intervienen en el intercambio de electrolitos y agua, a través de las distintas membranas biológicas, lo que puede ocasionar alteraciones electrolíticas, y por este motivo, hemos estudiado los niveles de Na^+ , Cl^- y K^+ en suero, y Na^+ , Cl^- , K^+ y oxalato en orina.

Es por tanto, la pretensión de este trabajo, el comprobar la posible existencia de un comportamiento uniforme y coordinado, por parte de distintos parámetros, que previamente han sido estudiados de forma aislada ó individualizada.

2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA

2.1.- HIGADO

2.1.A.- ASPECTOS GENERALES DE LA FISIOLOGIA HEPATICA

La actividad secretora del hígado se pone de manifiesto por la producción de bilis. Esta secreción es una solución acuosa de compuestos orgánicos e inorgánicos. Entre los compuestos orgánicos se encuentran los ácidos biliares(A.B.), pigmentos biliares, fosfolípidos y micelas de colesterol; y entre los inorgánicos Na^+ , K^+ , Cl^- y CO_3H^- . Además de estos componentes, las células hepáticas segregan activamente gran variedad de compuestos(73) (419).

En la rata, la bilis que se segrega de forma continua y en proporción variable por los hepatocitos, pasa a los canalículos biliares y a conductos biliares de diámetro progresivamente mayor hasta alcanzar finalmente el conducto hepático, y desde aquí va directamente al duodeno. Como la especie animal por nosotros utilizada no posee vesícula biliar, no nos referiremos en esta revisión bibliográfica a los procesos que normalmente se realizan en dicha vesícula.

La secreción biliar interviene en dos funciones fisiológicas importantes:

a) Proporciona las sales biliares(S.B.) necesarias para una mejor absorción de lípidos.

b) Es el vehículo de secreción para muchos aniones orgánicos, incluyendo entre ellos la bilirrubina y otros compuestos porfirínicos(312).

En la rata, el flujo biliar oscila entre 30 y 150 ul/min.Kg..La distribución de cationes es parecida a la del plasma, siendo por tanto el catión predominante el Na^+ que se encuentra presente en la bilis a unas concentraciones de 157 a 166 meq/l(451). La concentración de aniones es algo distinta a la del plasma(245) (479). Así por ejemplo la concentración de cloruros(94-98meq/l) en la bilis hepática es más baja que en el plasma, mientras que la de bicarbonatos(22-26 meq/l) es generalmente superior(400) (472). Estas diferencias podrían ser debidas a uno ó más de los siguientes fenómenos: a) La formación de micelas por los A.B. con baja actividad osmótica(67), b) Diferencias en los potenciales eléctricos entre el lumen biliar y el líquido extracelular, c) Distinta concentración de los diferentes electrolitos debido al equilibrio Donnan y d) Una posible existencia de mecanismos de transporte activo para los iones inorgánicos(130).

Entre los componentes orgánicos mayoritarios que posee la bilis, solo las S.B. y lecitina ejercen una función significativa en la asimilación de nutrientes, ya que son los responsables de las propiedades disolventes de la bilis para otros lípidos presentes en la secreción

biliar como son el colesterol y los fosfolípidos(36). Otros componentes orgánicos como los pigmentos biliares, colesterol y algunas proteínas que están a baja concentración, posiblemente sean solo producto de excreción.

La bilis además de ser una vía de excreción para distintos pigmentos tóxicos, es un fluido digestivo que podrá ó no actuar en mayor ó menor cuantía sobre los distintos componentes del contenido intestinal; así las S.B. no actúan sobre los aminoácidos ni hidratos de carbono, aunque en el último caso puede existir una interacción entre las S.B. y el mucus intestinal que facilite la absorción intestinal de los hidratos de carbono. Sin embargo, es muy importante la acción de las S.B. sobre la digestión y absorción intestinal de lípidos, pues mediante la acción de las S.B. y de la lipasa pancreática la emulsión grosera de los triglicéridos de la dieta que entran en el intestino delgado, se transforma en una solución micelar de S.B., ácidos grasos y monoglicéridos, que serán absorbidos por la mucosa intestinal, actuando las S.B. de forma parecida a los agentes tensioactivos polimerizando las micelas en solución acuosa(483).

Los aniones de los ácidos biliares son necesarios para la absorción intestinal de las grasas, ya que las S.B. "per se" presentan un débil poder emulsionante(118), que aumenta al adicionarle un monoglicérido y ácidos gra-

sos(145).

En el colon, las S.B. presentan otras dos funciones fisiológicas muy importantes ya que evitan que las heces se deshidraten indebidamente(144), induciendo la secreción de agua y electrolitos(144) (156) (289) (290) (318). Por tanto, en los estados patológicos del íleon distal en los que entran gran cantidad de S.B. en el colon, se producen procesos diarreicos(205) (206), lo que indica la importancia de los A.B. sobre el contenido hídrico fecal(236) (344).

El efecto de los A.B. sobre la secreción de agua y electrolitos por la mucosa del colon, varía según la estructura química de los A.B.(69) (72) (100). Así, las dihidroxi S.B. no conjugadas inducen la secreción de fluidos y electrolitos, aumentando la permeabilidad de la mucosa en el colon(290) e íleon humano(254) y canino(289), y produce daño en el colon del conejo y de la rata(190). Por el contrario, las dihidroxi S.B. conjugadas bloquean la absorción de agua en el yeyuno del hamster(445), y en el yeyuno(381), íleon(254) y colon humano(290).

La sal biliar predominante en la rata es el taurocolato y según FORTH y col.(144), HARRIES y col.(190) y TEEM y col.(445), esta sal no presenta ningún efecto sobre el transporte neto de agua en el intestino delgado de la

rata. Por tanto, las S.B. no pueden regular al menos en esta especie el agua luminal del intestino delgado, como previamente habían afirmado algunos autores(417). Por otro lado, y según los estudios de BRIGHT=ASARE(58) estas sales tampoco presentan efecto sobre la absorción de agua en el intestino grueso.

Junto a todos estos efectos, se debe mencionar la acción inhibidora sobre el transporte de agua, electrolitos y glucosa de los metabolitos bacterianos de las S.B.. Así, HARRIES y col.(190) y SLADEN y col.(417) demostraron que en la rata, las S.B. endógenas pueden regular la fluidez del contenido intestinal, siendo más pronunciados los efectos inhibidores del deoxicolato (a concentraciones 1 mM) en la absorción de agua y ClNa en el yeyuno que en el íleon.

Tras la administración de S.B., se produce un retardo del vaciamiento gástrico y del tránsito en el intestino delgado proximal, pero también una aceleración del tiempo de estancia del contenido intestinal en el area distal, acompañada de una entrada de líquido en el tracto digestivo proporcional a la cantidad de S.B.(140) (239).

Finalmente, las S.B. también juegan un papel importante en la motilidad intestinal y en la secreción de las hormonas intestinales(251).

2.1.B.- MECANISMOS DE FORMACION DE BILIS

La secreción de bilis es un proceso activo que requiere gasto de energía, dependiente del metabolismo oxidativo de las células hepáticas, no siendo simplemente una ultrafiltración, como lo demuestra el hecho de que la bilis puede ser segregada en el árbol biliar a una presión 4 ó 5 veces superior a la de los sinusoides(312).

En hígados perfundidos de ratas, la secreción máxima se presenta a 40-41°C y cae bruscamente a los 28°C, entre los 28°C y los 38°C el coeficiente de temperatura de la secreción biliar oscila entre 3,0 y 5,2. Estas cifras tan elevadas caracterizan a los procesos secretores dependientes del metabolismo, pues el coeficiente de temperatura en los procesos de ultrafiltración es aproximadamente la unidad(94). Como consecuencia, la secreción hepática no puede ser una ultrafiltración del plasma.

Según HANZON.(187), cuando la temperatura hepática disminuye 5°C, el flujo disminuye la mitad, y cesa el flujo a 20°C. Esto probablemente se deba a la disminución de la actividad celular.

El flujo de bilis depende del flujo de la sangre hepática, solo en el sentido de la provisión de oxígeno a las células hepáticas, por lo tanto su provisión de

Fig.1 MECANISMOS DE FORMACION DE BILIS

Tomado de: "Cellular mechanisms of bili formation"

BLITZER, L.B. y BOYER, J.L.- Gastroenterology. Vol.82

p 346-57, 1982.

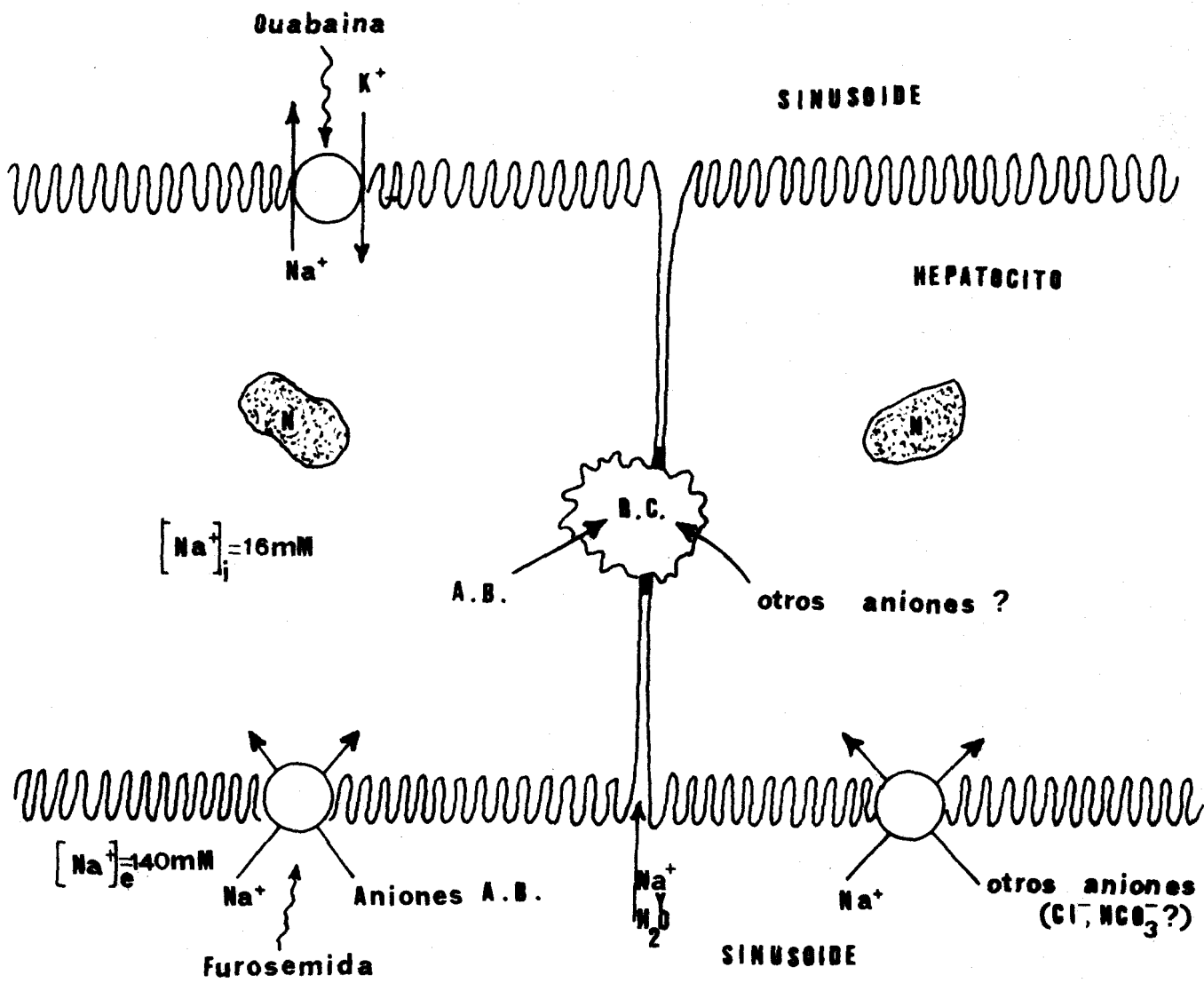


Fig.1

la fuerza conductora para este transporte acoplado al Na^+ . El Na^+ se mueve pasivamente por medio de gradientes químicos y eléctricos favorables así da la energía necesaria para el trasbase de A.B. en la célula contra un gradiente electroquímico desfavorable. La ouabaina dañaría este proceso inhibiendo específicamente el $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$. Alternativamente, otros aniones aun no identificados como el Cl^- y CO_3H^- se pueden transportar al interior de la célula en contra de sus gradientes electroquímicos y acoplados al Na^+ , representando la fracción biliar independiente de los A.B..

Los A.B. u otros aniones, luego seran transportados a través de la membrana canalicular y concentrados en la bilis por mecanismos poco entendidos, creando gradientes osmóticos y eléctricos que favorecerían el movimiento de iones Na^+ y agua desde el espacio intercelular a el lumen canalicular.

Como la bilis canalicular se mueve dentro de los conductos biliares, la secreción puede verse modificada por la adición de agua y electrolitos procedentes del epitelio del conducto biliar, ó en algunos casos por absorción de agua y electrolitos(109). Por tanto, los conductos biliares intervienen activamente en la conducción de la bilis, modificando su volumen y concentración por medio de fenómenos de absorción y secreción. Esta observación ha sido confirmada por los estudios realizados por CHENDEROVITCH(73)

con secretina, observando que efectivamente se producen fenómenos de secreción en los segmentos de los túbulos biliares.

La ingestión de bilis produce un aumento en el flujo biliar, pues los A.B. estimulan la formación de bilis en el hígado. En muchas especies incluidas el hombre, (54) (115) (391) (432) (433), se ha observado que existe una relación entre la secreción de S.B. y el flujo biliar. Esta coleresis inducida por los A.B. probablemente es de origen canalicular.

Una explicación para esta fracción canalicular biliar dependiente de A.B., es que el efecto colerético de los A.B. podía ser en parte debido a la regulación de la actividad de otras bombas de soluto(131), estimulando el transporte de iones inorgánicos. Así en algunas especies, el dehidrocolato produce mayor flujo biliar que otros A.B. como el taurocolato(335). Esta diferencia se debe a que los A.B. con tendencia a formar micelas son coleréticos menos potentes que los que no presentan esta tendencia. También los experimentos realizados en ratas por DUMONT y col.(121), con ursodeoxicolato y 7 cetolitocolato(precursor en la síntesis de ácido quenodeoxicólico), demostraron que estos ácidos ejercían mayor efecto colerético que el taurocolato, observándose que se estimulaba el transporte de CO_3H^- .

Datos recientes, sugieren que la actividad de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ puede estar en parte regulada por la concentración de A.B. hepáticos(473). Aunque no se conoce con certeza si los A.B. regulan la concentración del transportador de la membrana, existen evidencias de que mediante su efecto sobre la bomba de Na^+ , pueden modular la fuerza conductora para la toma de A.B.. Por el contrario, la incubación in vitro de las membranas del hepatocito con A.B. inhibe la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ (288) (390). Como este efecto solo ocurre a altas concentraciones de A.B. y no es específico para este enzima, no está claro su importancia fisiológica y es posible que pueda servir para proteger a la célula de concentraciones potencialmente tóxicas de A.B..

La $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, también puede verse alterada por cambios en la composición lipídica de la membrana del hepatocito(237).

Se ha estudiado en distintas especies(37) (52) (391) (404) (433), los mecanismos de formación de la fracción canalicular independiente de A.B., sin que hasta ahora esten definitivamente establecidos, pero la hipótesis más razonable implica el transporte de Na^+ unido a la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ (132) y según estudios más recientes al transporte de CO_3H^- (189).

Recientes estudios morfológicos y fisioló-

gicos han sugerido que los hepatocitos de distintas regiones del lóbulo difieren en su contribución para la formación de bilis. Así, los hepatocitos situados en el pericentro elaboran preferentemente la fracción independiente de A.B., mientras que los encontrados en la zona periportal preferentemente el flujo rico en A.B.(171).

Resumiendo, tres procesos importantes se han postulado para la formación del flujo biliar:

- 1) Fracción dependiente de las S.B., secretada por las células hepáticas en los canalículos. Su flujo está relacionado con la secreción activa de S.B., que supone un gradiente osmótico y como consecuencia un flujo pasivo de agua. Constituye aproximadamente el 30-60% del flujo basal espontáneo.
- 2) Fracción independiente de las S.B., secretadas por las células hepáticas dentro de los canalículos. Su flujo está relacionado con la secreción activa de Na^+ mediado Na^+K^+ ATPasa, y posiblemente otras bombas de iones inorgánicos. Representa el 30-60% del flujo biliar basal.
- 3) Fracción independiente de las S.B., secretadas por las células del conducto biliar dentro del conducto. Esta secreción ocurre principalmente en respuesta a la secretina y constituye el 30% del flujo basal. Es rica en CO_3H^- y está relacionada con la secreción activa de ClNa mediante una bomba neutra acoplada, y también con la secreción activa de CO_3H^- (12).

El flujo biliar canalicular también depende de la integridad de los orgánulos intracelulares, principalmente microfilamentos pericanaliculares y posiblemente microtúbulos(130).

2.1.B.1.- BIOSINTESIS DE COLESTEROL

El colesterol es un esteroide presente en el organismo animal y humano, y desempeña una función importante como componente estructural de las células y tejidos.

Es el precursor obligado para la síntesis de las hormonas esteroideas. Al oxidarse en el hígado, forma A.B. de gran importancia para la digestión de los alimentos grasos en el intestino. Finalmente forma parte en el transporte orgánico de las grasas por ser componente de las lipoproteínas.

En el hígado, el colesterol puede tener varios destinos: ser almacenado como ésteres de colesterol, ser secretado en el plasma como lipoproteínas ó en bilis como colesterol libre, y convertirse en A.B. primarios tales como el ácido cólico y quenodeoxicólico(107) (169).

Todos los tejidos animales son capaces de incorporar el acetato marcado con C^{14} a colesterol, con la excepción del sistema nervioso, pero el hígado es el que cuantitativamente contribuye más a esta síntesis(337).

La síntesis endógena de colesterol y la absorción del aportado por los alimentos, conducen a la constitución de un pool de aproximadamente 140g en el indi-

viduo adulto. De ellos, de 3 a 5g se encuentran en el hígado, 5 a 6g en los eritrocitos y la misma cantidad en el plasma, formando la proporción rápidamente intercambiable que alcanza unos 15g.

Aproximadamente el 70% del colesterol sérico está esterificado. Entre los ácidos grasos de estos ésteres de colesterol predomina el linoleico(50%), seguido del oleico(20%) y palmítico(10%). La esterificación se realiza principalmente en el plasma, a expensas del enzima de origen hepático lecitina-colesterol-aciltransferasa(LCAT), aunque también ocurre en el intestino e hígado pero en menor cuantía.

En el hombre, el transporte del colesterol sérico se realiza principalmente por las lipoproteínas, siendo en su mayor parte transportado por las LDL ó (low density lipoprotein) ó lipoproteínas β y en cantidades menos considerables por las HDL(high density lipoprotein) ó lipoproteínas α , las VLDL(very low density lipoprotein) ó lipoproteínas pre β y los quilomicrones, siendo posible un intercambio de colesterol libre y esterificado entre las lipoproteínas(336).

La determinación del colesterol en sangre implica la cuantificación del transportado por todas las lipoproteínas, y sus cifras normales en sangre en un indi-

viduo adulto sin patología y en ayuna, oscila entre los 150 y los 200 mg%, variando ligeramente con la edad y sexo.

El colesterol en la rata, al contrario que en el hombre, es transportado en su mayor parte por las HDL.

La biosíntesis del colesterol ocurre principalmente en los microsomas de la célula hepática, existiendo aproximadamente 26 reacciones enzimáticas involucradas en la conversión bioquímica de acetato a colesterol. Esta biosíntesis puede resumirse de la siguiente forma:

acetato $\xrightarrow{4\text{pasos}}$ ácido mevalónico $\xrightarrow{7\text{pasos}}$ escualeno $\xrightarrow{15\text{pasos}}$ colesterol(154).

En la rata, esta biosíntesis está influenciada principalmente por la llegada de quilomicrones al hígado(476).

El principal paso determinante en la biosíntesis del colesterol, es la formación del ácido mevalónico a partir de 3β Hidroxi- 3β Metil-Glutaril-CoenzimaA (HMG-CoA), formado este compuesto por condensación de 3 Acetil CoenzimaA, que está catalizado por el enzima microsomal HMG-CoA-reductasa(287).

La regulación homeostática de la síntesis

de colesterol hepático es compleja(350), estando influenciada por distintos factores tales como la incorporación calórica de alimentos, stress, sexo, edad y biorritmos(107)(476). Sin embargo, los dos factores más importantes son:

I.- La cantidad de colesterol absorbido en el tramo intestinal y

II.- La transformación de colesterol en A.B..

Existiendo diferencias entre distintos autores(410) (411) (416) sobre la incidencia que cada uno de estos factores ejercen en la síntesis hepática de colesterol. Por el contrario, la síntesis extrahepática no queda bloqueada por el aporte de colesterol exógeno.

I.- Efecto de la absorción de colesterol

SIPERSTEIN y FAGAN(416) estudiaron el efecto del colesterol exógeno sobre la transformación del acetato marcado con C^{14} en HMG-CoA y mevalonato, observando que la síntesis de mevalonato se veía marcadamente suprimida por la adición de colesterol, no ocurriendo igual con la HMG-CoA.

SHAPIRO y RODWELL(403) encontraron una disminución de la transformación de acetato en los extractos libres de la célula hepática, 4 horas después de la administración de colesterol(5%). Esta disminución de la síntesis

de colesterol iba acompañada con disminución en la actividad de la HMG-CoA reductasa.

Los mismos resultados obtuvieron UKAI y col.(459) y GUSTAFSSON y col.(173), observando que el colesterol exógeno disminuía la actividad de la HMG-CoA reductasa en la fracción microsomal, con la consecuente disminución en la síntesis de colesterol hepático.

RONALD y col.(376) administrando a las ratas una dieta que contenía un 2% de colesterol, comprobaron que existían dos fases de inhibición del enzima HMG-CoA reductasa. La primera fase a los 60 minutos después de la ingestión del colesterol, y fué completamente reversible por la preincubación de los microsomas con fosfoprotein fosfatasa. La segunda fase de inhibición se observó a los 120 minutos y no era reversible por la acción de la fosfoprotein fosfatasa. Estos resultados estaban de acuerdo con la teoría de que la fosforilación de la HMG-CoA reductasa es el primer paso de una serie de reguladores in vivo desconocidos, que producen la inactivación y por último la degradación del enzima.

Por otro lado, BROWN y col.(61) postuló que el enzima HMG-CoA reductasa presentaba una forma activa (defosforilada) y otra inactiva (fosforilada). Pero la pro-

porción del enzima fosforilado permanecía constante en condiciones donde la actividad total de la reductasa y la síntesis de colesterol variaron aproximadamente 50 veces. Luego, las alteraciones a largo tiempo en la síntesis de colesterol en el hígado de rata, no son debidas a cambios en el estado de fosforilación de la reductasa, sino a cambios en la cantidad total existente de proteína enzimática.

HANS-STEPHAN(180) comprobó que esto mismo ocurría cuando la regulación era a corto plazo, donde los cambios de la actividad enzimática eran debidos a cambios en la cantidad del enzima.

EDWARDS y GOULD(125), demostraron que en la rata este enzima presenta una vida media de 4 horas, con un ciclo diurnal que va acompañado por cambios en la síntesis de colesterol(299). HIGGINS y col.(200) concluyeron que estas variaciones eran debidas a los cambios que se producen a lo largo del día en la concentración de la HMG-CoA reductasa.

Segun HIGGINS y col.(200), el colesterol disminuye la actividad de la HMG-CoA reductasa por dos mecanismos:

- Una inmediata inactivación del enzima preformado.
- Una reducción a largo tiempo de la síntesis enzimática.

En la rata y en condiciones normales, más del 85% de la HMG-CoA reductasa presente en el hígado se encuentra de forma inactiva (fosforilada), actuando por tanto como un reservorio que permitiría un aumento rápido en la concentración del enzima, mediante una defosforilación, cuando existiera una demanda extraordinariamente rápida de colesterol (61).

Por otro lado, diversos estudios sugieren que el nivel de HMG-CoA reductasa intestinal (408) ó hepática, está influenciado por el pool de A.B. circulantes, con lo cual este enzima a la vez que limita la síntesis de colesterol, puede estar limitado por la síntesis de A.B..

II.- Transformación de colesterol en A.B.

SHEFER y col. (410), administraron a ratas taurocolato, taurodeoxicolato ó tauroquenodeoxicolato, observando que la actividad de la HMG-CoA reductasa, se reducía después de una semana de la administración de S.B.. Estos resultados sugieren que las S.B. por sí mismas pueden afectar directamente la actividad de este enzima.

La administración de A.B. disminuye la actividad específica de este enzima en el intestino solo cuando esta actividad era superior a aquellos valores encontra-

dos en condiciones basales; como en caso de una fístula biliar ó administración de sitosterol al 2%.

Sin embargo, no podemos excluir la posibilidad de que los A.B. ejerzan su efecto regulador indirectamente, facilitando la entrada de un inhibidor como el colesterol en la célula. Por tanto, la acción del colesterol de la dieta para inhibir la colesterogénesis intestinal se puede atribuir a la capacidad de este esterol para alcanzar el interior de la célula(408).

Por el contrario, RAICHT y col.(365) al administrar taurodeoxicolato, no encontró cambios significativos en los niveles de colesterol hepáticos y plasmáticos, en ratas.

NERVI y col.(319), comprobaron que la administración de taurocolato ó tauroquenodeoxicolato en ratas sin colesterol disponible para su absorción, no producía una disminución de la síntesis de colesterol hepático. De sus resultados, concluyó que los A.B. no afectan directamente la síntesis de colesterol hepático, sino que la actividad inhibidora que se origina tras la administración de S.B. es porque se incrementa la absorción de colesterol. Los A.B. tienen un efecto indirecto intrahepático regulando la síntesis de colesterol, porque alteran la transformación de

colesterol celular a A.B..

LIERSCH y col.(270) y COOPER y col.(77), usando preparaciones de hígado de rata perfundido, demostraron que ni el taurocolato ni el tauroquenodeoxicolato tenían efecto directo sobre la HMG-CoA reductasa.

Sin embargo, RAICHT y col.(127) y COHEN y col.(75) demostraron que el taurocolato aumenta más la absorción de colesterol en la rata que el tauroquenodeoxicolato, conduciendo a una mayor acumulación hepática de colesterol y consecuente disminución de la síntesis de colesterol. ADLER y col.(7) y PONZ DE LEON y col.(358) obtuvieron los mismos resultados en el hombre y CARELLA y DIETSCHY (68) en la rata.

En consecuencia, el distinto poder inhibidor de los diferentes A.B. debe ser atribuido al efecto particular que cada A.B. produce sobre la absorción de colesterol.

Los experimentos de UCHIDA y col.(458) pusieron de manifiesto, que mientras el ácido cólico aumentaba los niveles de colesterol hepático y sérico, flujo biliar, secreción biliar de colesterol, fosfolípidos y A.B., el quenodeoxicólico no ejercía ninguno de dichos efectos.

GUSTAFSSON y col.(174) en ratas, observaron que la administración de ácido quenodeoxicólico al 0,4% y 1% no alteraba la actividad de la HMG-CoA reductasa.

AHLBERG y col.(9) en hombres, comprobaron que la administración de ácido quenodeoxicólico(15mg/kg peso/día) conducía a una disminución en la actividad de la HMG-CoA reductasa, mientras que el ácido cólico a igual dosis aumentaba tal actividad.

Pueden existir tres explicaciones a este hecho:

- 1) Que existiera un mayor aumento en la absorción de colesterol tras la administración de ácido quenodeoxicólico, con lo cual disminuiría la actividad de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, la absorción de colesterol en el hombre es similar ó más baja con ácido quenodeoxicólico que con ácido cólico(7).
- 2) La inhibición que produce el ácido quenodeoxicólico sobre la conversión de colesterol en A.B., puede ser mayor que la que ejerce el ácido cólico, y como consecuencia se origina una mayor inhibición feed-back del enzima. Sin embargo, las concentraciones de colesterol hepático son similares después del tratamiento con cólico y quenodeoxicólico e indican que este posible mecanismo es incorrecto(229).
- 3) Que existiera un efecto directo de los A.B. sobre la co-

lesterogénesis hepática, aunque de esta posibilidad aun no hay muchas evidencias.

MOK y col.(301), no encontraron aumento en la absorción de colesterol tras la terapia con A.B. tales como ácido cólico y quenodeoxicólico, pareciendo improbable que los A.B. condujeran a un aumento del pool de colesterol por aumentar su absorción intestinal. No existiendo diferencias en la absorción de colesterol entre los dos tipos de A.B., indicando que el ácido quenodeoxicólico ni aumentaba ni retardaba la absorción de colesterol, aumentando el pool de A.B. de la misma forma que el ácido cólico.

ANGELIN y col.(19), han observado que la administración de ácido quenodeoxicólico a la rata, y tras un periodo de ayuno, origina una mayor concentración de A.B. en la vena porta, que cuando se administraba ácido cólico en las mismas condiciones. Esto sería importante para explicar, porqué se produce una mayor supresión de la actividad de HMG-CoA reductasa tras la administración de ácido quenodeoxicólico.

Después de la formación del ácido mevalónico, tiene lugar la síntesis del escualeno, a través de dos productos, el isopentenil pirofosfato y el farnesil pi-

rofosfato.

Al administrar a las ratas dietas que contenían 1% de colesterol entre 1 y 640 días, disminuía la síntesis de colesterol a partir del mevalonato(164).

La conversión de escualeno a colesterol no estaba disminuida, pero la de farnesil pirofosfato a colesterol se veía reducida.

Los lugares de inhibición de la síntesis de colesterol se detectaron antes del mevalonato, entre éste y el farnesil pirofosfato y en la conversión de éste a escualeno. Estos resultados, sugieren que las inhibiciones producidas después del mevalonato, eran secundarias a la inhibición primaria de la síntesis de mevalonato.

GOLDSTEIN y BROWN(161), demostraron que la habilidad de las células para acumular colesterol, podía ser el elemento esencial para la síntesis de colesterol y esteroides en general. Además, se ha propuesto la existencia de un receptor al que se le ha denominado LDL, unido a esta lipoproteína plasmática transportadora de colesterol, que regularía la transferencia de colesterol a las células. Este LDL receptor está bajo el control de un mecanismo feedback, por tanto la cantidad de colesterol que entra en la

célula es inversamente proporcional al contenido de colesterol dentro de ella(161).

FAUST y col.(139) y TAKEUCHI y col.(443), al administrar colesterol encontraron que además de la inhibición que éste produce sobre la HMG-CoA reductasa, inhibe también la síntesis de colesterol a partir del escualeno.

La misma inhibición se produce según HOTTA (211) con el envejecimiento, ya que observando la capacidad del hígado para sintetizar colesterol a través del tiempo (cada 6 semanas), encontró una disminución de esta capacidad, disminución que es mayor a medida que aumenta la edad del animal.

Además de la edad, los dos factores endógenos principales que regulan la síntesis hepática de colesterol, son el ritmo circadiano y los estados de ayuno ó alimentación. Así, la HMG-CoA reductasa presenta un ritmo diurno con valores mayores a media noche, y menores a mediodía (403). El mayor aumento de la actividad de este enzima y como consecuencia de la síntesis de colesterol durante el ritmo circadiano, fué debido a la ingestión de comidas.

Así, en ratas en ayunas, los mayores valores de HMG-CoA reductasa eran solo una parte de los observa-

dos tras la comida. Ratas en ayunas y realimentadas, con una dieta suplementada con colesterol, demostraban una disminución en su capacidad para convertir el ácido mevalónico a escualeno, y éste a colesterol. Lo que sugiere que la síntesis de colesterol puede estar regulada entre dos pasos por cambio de las actividades enzimáticas(221).

WISS(488), también encontró una inhibición de escualeno, pues la incorporación de escualeno a colesterol se inhibió por el ayuno y esta inhibición era mayor que la inhibición producida en la incorporación de acetato y mevalonato, probablemente debido a un transporte menor de escualeno hasta el lugar de la reacción(390).

2.1.B.2.- BIOSINTESIS DE ACIDOS BILIARES

Los dos ácidos biliares primarios formados en el hombre son: 3,7,12 trihidroxicolánico llamado ácido cólico y el 3,7 dihidroxicolánico ó ácido quenodeoxicólico. Y los dos ácidos secundarios son: el 3,12 dihidroxicolánico y el 3 monohidroxicolánico llamados respectivamente ácido deoxicólico y ácido litocólico.

Estos ácidos biliares secundarios, se forman a partir de los A.B. primarios en el tramo intestinal, por la acción de bacterias que van a suprimir el grupo hidroxilo de la posición 7α . De estos dos, solo el deoxicólico se reabsorbe y excreta en la bilis en cantidad considerable.

BLOCH y col.(47) en 1943, comprobó que el colesterol era el precursor inicial de los A.B., y desde entonces los caminos de conversión del colesterol a A.B. se han estudiados intensamente(185) (286) (438) (439) (440) (471).

Aunque distintos autores están de acuerdo sobre la mayor parte de los pasos involucrados en la conversión de colesterol a A.B., relativamente poco de estos compuestos satisfacen los criterios aceptados para que una sus-

tancia se considere que es un intermediario bilógico(182).

Estos criterios son:

- 1) Identificación de los intermediarios propuestos en el tejido hepático ó de la bilis.
- 2) Conversión del colesterol marcado con isótopos en los intermediarios, in vivo.
- 3) Formación rápida y eficaz de S.B. "in vivo" a partir de los intermediarios sintéticos marcados.

El principal problema para satisfacer estos criterios, ha sido que las concentraciones de los supuestos precursores en los tejidos hepáticos ó en la bilis, no son las suficientes para permitir su detección usando la tecnología actual. Por tanto, algunos de los caminos propuestos se basan principalmente en el metabolismo de intermediarios hipotéticos encontrados en pacientes con fístula biliar, ó en homogeneizados hepáticos de animales y hombre (39) (182).

Hasta hace poco, se pensaba que la biosíntesis de A.B. en el hombre, era muy similar a la de la rata, pero los estudios actuales realizados in vivo en el hombre, han demostrado que en la degradación de colesterol a A.B., intervienen algunas rutas biosintéticas que no se han podido demostrar en los numerosos estudios hechos en la rata.

Segun MOSBACH y SALEN(310), en la biosíntesis de A.B. generalmente el nucleo se degrada antes que el radical. Las reacciones iniciales comprenden cambios en el anillo, seguidas de una oxidación y acortamiento de la cadena lateral.

Pero a pesar de lo dicho, también se ha propuesto un camino alternativo comenzando con la hidroxilación de la cadena lateral del colesterol, formándose el 26 hidroxicolesterol. ANDERSON y col.(14), al administrar este compuesto a pacientes con fístula biliar, observó que se transformaba en ácido cólico y quenodeoxicólico.

A la vez, parecen existir distintas rutas para la formación del ácido cólico y quenodeoxicólico a partir del colesterol(471). Sin embargo, se ha aceptado generalmente que la reacción inicial en la síntesis de A.B., es la introducción de un grupo hidroxilo en la posición 7α del anillo del colesterol, actuando el enzima microsomal 7α hidroxilasa, formándose el 7α hidroxicolesterol.

La 7α hidroxilasa, es un enzima que requiere el cofactor NADPH, oxígeno molecular y citocromo P-450 para su actividad(465).

OGURA y col.(330), demostraron que el subs-

trato para la 7α hidroxilasa era el colesterol libre, y no los ésteres del colesterol. BALASUBRAMANIAM y col.(28) y SCHWARTZ y col. (397), comprobaron que su substrato preferido, para la formación de A.B., era el colesterol nuevamente sintetizado(326) (412).

Por tanto, la 7α hidroxilasa tiene un papel importante, puesto que parece regular el reparto de colesterol libre y plasmático entre la síntesis de A.B. y la secreción de colesterol biliar. Así, SCHWARTZ y col.(398) estudiaron en el hombre, la participación relativa del colesterol nuevamente sintetizado y del colesterol extrahepático en la formación de A.B., observando que el colesterol no esterificado del plasma, particularmente la fracción HDL, se transformaba rápidamente en A.B.. Esta observación hace suponer, que el colesterol libre no esterificado unido a la lipoproteína HDL, sea el substrato preferido para la síntesis de A.B..

Se ha postulado , que la actividad de la 7α hidroxilasa está controlada por la composición, magnitud y tasa del pool circulante de A.B., siendo este enzima limitante en la rata(407), conejo(309) y posiblemente en el hombre(127). También se ha comprobado, que el fenobarbital incrementa la actividad de este enzima, en el hígado de ciertas especies de ratas (88) (405) y en el hamster(396).

Después de la síntesis de 7α hidroxicoles-
terol, el grupo 3β hidroxilo es oxidado dando un grupo 3β ce-
to, y el doble enlace en posición 5 es isomerizado en la
posición 4, por acción de otros enzimas microsomales que
todavía no se han determinado con detalle, resultando el
compuesto 7α hidroxil-4 colesteno-3-ona. Este compuesto se
piensa que es el sustrato para la 12α hidroxilasa. Este
enzima es importante, porque actualmente no están claros los
mecanismos que controlan la producción de ácido cólico y
quenodeoxicólico, y puede ser que uno de los mecanismos in-
volucrados sea la cantidad o actividad de la 12α hidroxila-
sa presente en los hepatocitos.

El enzima 12α hidroxilasa, al igual que
 7α hidroxilasa, es un enzima microsomal que requiere para
su actividad el cofactor NADPH y el oxígeno molecular.
También el fenobarbital parece suprimir la actividad de es-
te enzima en ratas(436). Sin embargo, hay que aclarar que
mientras la cantidad de la 7α hidroxilasa oscila a lo lar-
go del día(298), la 12α hidroxilasa no presenta esta varia-
ción(88).

A la 12α hidroxilación de 7α hidroxil-4 co-
lesteno-3-ona, le sigue una reducción del doble enlace en
posición 4 y del grupo ceto, dando lugar a 3α - 7α - 12α tri-
hidroxil 5β colestano, que es un alcohol biliar de 27 átomos

de carbono.

Este compuesto, es oxidado en la posición del carbono 26 de la cadena lateral, mediante el enzima 26 hidroxilasa, que no se sabe ciertamente si es mitocondrial ó microsomal(40), y posteriormente se sigue oxidando para dar lugar a su correspondiente ácido carboxílico ácido 3α 7α , 12α trihidroxi 5β colestano-26oico. Este ácido carboxílico, sufre enseguida una hidroxilación en el carbono 24, y una oxidación de este grupo 24 hidroxilado con eliminación del ácido propiónico y formación del ácido biliar de 24 átomos de carbono, que es el ácido cólico(39) (68) (184) (185) (186).

La cetona insaturada 7α hidroxil-4colesteno-3ona, es el último intermediario común en los dos ácidos biliares primarios(40). Esta cetona puede también transformarse en 3α - 7α dihidroxil- 5β colestano y sufrir todos los pasos anteriores al igual que 3α , 7α , 12α trihidroxil- 5β colestano, hasta la formación del ácido quenodeoxicólico.

Esta síntesis de A.B. primarios es compleja, y ciertos intermediarios, mal conocidos, pueden compartir otras vías propuestas para la formación de A.B..

IIDA y col.(216), administró a sus pacien-

tes, varios precursores de A.B., y observó que no se transformaban en ácido cólico. Esto implica que los pasos con la 7α , 12α y 26α hidroxilación, no son limitados para unos substratos determinados, y no supone que el punto de bifurcación entre el ácido cólico y quenodeoxicólico sea el compuesto 7α hidroxi-4colesteno-3ona(438).

SHEFER y col.(409), sugirieron un camino alternativo en la oxidación de la cadena lateral de 3α , 7α , 12α trihidroxi- 5β colestano, involucrando una hidroxilación en el carbono 25 en vez de el 26. Al inyectar en sujetos normales el compuesto marcado, 3α , 7α , 12α , 25 tetrahidroxi- 5β colestano, éste se metabolizó en ácido cólico.

SWELL y col.(438), también discrepan en algunos puntos aceptados generalmente, que están basados en estudios hechos en ratas, donde la 12α hidroxilación de la cadena esteroídica debe preceder la oxidación en el carbono 26. En todos los pacientes estudiados, el intermediario 5β colestano 3α , 7α , 26 triol se transformó eficazmente en ácido cólico y quenodeoxicólico.

También se comprobó que el enzima 7α hidroxilasa, podía tener otros substratos que no fueran el colesterol(471), demostrándose específicamente que una porción significativa de la síntesis de ácido cólico parece llevar-

se a cabo mediante una ruta que anula la 7α hidroxilación inicial del colesterol.

Se estima que aproximadamente el 30% del ácido cólico formado, es mediante la vía que no utiliza la hidroxilación 7α inicial. El 7α hidroxicolesterol y 7α hidroxi-4colésteno β ona son transformados preferentemente a ácido quenodeoxicólico, quizás por una exposición selectiva a los sistemas enzimáticos en la fracción soluble, más que en la fracción microsomal donde tiene lugar la 12α hidroxilación. Pero al administrar intravenosamente a las ratas 7α hidroxicolesterol marcado, se observó resultados idénticos en las actividades específicas, tanto para el ácido cólico como para el quenodeoxicólico, sugiriendo que esta especie no presenta este camino alternativo para la formación de ácido cólico a partir del colesterol, acentuándose más las diferencias en las rutas biosintéticas de A.B. entre el hombre y la rata.

KOK y col.(250) y SWELL y col.(439) proponen que en la célula hepática humana; existe otra ruta metabólica para la formación de ácido quenodeoxicólico a partir del colesterol, vía 26 dihidroxicolesterol, pero esta parece ser menos importante.

En el hombre, así como en la mayoría de los mamíferos, predominan los A.B. primarios. La bilis hu-

mana está compuesta aproximadamente por 40% de colato y 40% de quenodeoxicolato, el resto es del ácido deoxicólico que se forma en el intestino a partir del colato. Sin embargo, en el perro y la rata la principal secreción es de ácido taurocólico.

El pool de A.B. en el hombre, es constante oscilando entre 3-5g(279).

MOSBACH(309) en el hombre, indica que la cantidad diaria de S.B. sintetizadas por el hígado es baja, 200-600mg, pero es suficiente para compensar la pérdida de A.B. por día. Si los A.B. circulantes disminuyen por desviación biliar, la producción de A.B. se incrementa de 5-10 veces. Sobre esta base y otras observaciones, se concluyó que la síntesis de A.B. está bajo un control feed-back negativo, representado por la magnitud, nivel de circulación y composición del pool de A.B. sinusoidal que procede del hepatocito(406) (407) (408).

En el hombre, los A.B. se segregan en la bilis conjugados con taurina ó glicina en la posición del carbono 24. La proporción de S.B. conjugadas con glicina y taurina aproximadamente es de 3 a 1(150). Esta proporción se puede incrementar considerablemente en aquellas situaciones donde la síntesis de A.B. se vea aumentada(151). Inver-

samente, la proporción glicina a taurina se puede reducir con la administración de taurina. HARDISON y col.(189), observaron in vitro que la adición de taurina a homogenizados de hígado, aumentaba la proporción de ácido cólico conjugado con taurina, lo que significa que el principal determinante de esta relación, en el hombre, es el pool hepático de taurina.

KIBE y col.(241), comprobaron que modificando la proporción G:T en la conjugación de los A.B., se puede influenciar la síntesis de A.B.. Así, la administración de taurina durante 10 días, aumenta los A.B. conjugados con taurina, disminuyendo por consiguiente la razón G:T. También aumenta con ello la síntesis de A.B. y la actividad de la colestero l 7α hidroxilasa.

Estas reacciones de conjugación, se realizan en los microsomas hepáticos y en los lisosomas, con la intervención del CoenzimaA(242).

Otra característica importante, es que las S.B. también pueden existir como ésteres sulfatos. En concreto, el éster sulfato de la sal biliar secundaria(litocolato), fué el primero aislado en 1967 por PALMER(338). Desde entonces también se han aislado otros ésteres sulfatos de las demás S.B.. Así, el 3α sulfolitocolilglicina y 3α

sulfolitocoliltaurina están presentes en la bilis humana normal, lo que vuelve a estas sales más solubles, aumentando su eliminación fecal y disminuyendo su potencial hepatotóxico(82), pero los ésteres sulfatos de las demás S.B. solo se observaron en pacientes con desórdenes hepáticos biliares(463). Esta reacción de sulfatación probablemente tiene lugar en el hígado(82), aunque se ha comprobado que el riñon de rata también es capaz de sulfatar S.B. mono y dihidroxiladas(43 5). Algunas de las desulfataciones presumiblemente tienen lugar por la acción de las bacterias del colon, pero la mayoría de las S.B. sulfatadas se pierden en las heces(82).

Como el colesterol es el precursor obligado de la síntesis de A.B., el enzima limitante para la síntesis de colesterol(HMG-CoA reductasa) también modifica la síntesis de A.B.. Luego, la síntesis de A.B. dependerá de la actividad de la HMG-CoA reductasa y de la 7α hidroxilasa (91) (220).

La administración oral ó por vía i.v. de S.B., siempre inhibe la síntesis de colesterol y S.B., aunque el grado de inhibición varía de unas sales a otras (90) (302).

PERCY-ROBB y col.(347) en el hombre, ha

demostrado que cuando se interrumpe la circulación entero-hepática aumenta la actividad de la 7α hidroxilasa, bien sea por desviación biliar ó por administración de colestiramina. DANIELSSON(89) y KINUGASA y col.(244) obtuvieron resultados semejantes, en ratas, a las que le ligaban el conducto biliar.

RAICHT y col.(366) administraron a ratas una dieta normal suplementada con un 2% de colesterol, durante un periodo de 10-14 dias y observó que la actividad de la 7α hidroxilasa aumentaba en un 67%.

Existen numerosas evidencias, que indican que la síntesis de S.B. está regulada por la actividad del enzima 7α hidroxilasa(298) (407).

SHEFER y col.(407), en ratas, demostraron que la síntesis de S.B. a partir del colesterol, se inhibe al perfundir intraduodenalmente taurocolato a dosis mayores de 10mg/100g de rata/hora; sin embargo, una infusión de taurocolato en una cantidad menor, no inhibía esta síntesis. Por tanto, la síntesis de S.B. no parece variar de forma gradual en respuesta a la infusión de estas sales en pequeñas dosis.

No obstante, DOWLING y col.(114), en el

Rhesus monkey, observaron que una interrupción gradual de la C.E.H. producía un aumento gradual de la síntesis de S.B., hasta que se alcanzaba una síntesis máxima.

En 1981 SHEFER y col.(412), han comprobado en rata el efecto que ejerce la colestiramina, ácido cólico y colesterol sobre la actividad de la colesterol 7α hidroxilasa, observando un aumento en la proporción de hidroxilación del colesterol despues del tratamiento con colestiramina, y una disminución con la administración de ácido cólico. Por el contrario, no se obtuvieron cambios en la actividad de la colesterol 7α hidroxilasa durante la administración de colesterol. Estos resultados indican que el ácido cólico controla su síntesis, regulando la formación de 7α hidroxicolesterol. Por otro lado, el efecto conjunto del colesterol es aumentar la síntesis de A.B., puesto que al administrar colesterol existe un aumento de substrato para el enzima 7α hidroxilasa y por consiguiente más 7α hidroxicolesterol producido por unidad de tiempo.

DANIELSSON(88), en ratas, demostró que despues de la administración de ácido quenodeoxicólico durante dos semanas, se producía una reducción del 50% en la actividad in vitro de la 12α hidroxilasa. Estos datos sugieren que la síntesis de ácido cólico debe tener relación con el flujo de ácido quenodeoxicólico a través del hígado.

En el hombre, la absorción oral de ácido cólico inhibe la síntesis de ácido quenodeoxicólico(127), y la absorción del ácido quenodeoxicólico la del ácido cólico(302).

SWELL y col.(437), administró ácido cólico a hombres con una fístula biliar crónica, y observó que se producía una marcada inhibición de la síntesis del ácido cólico y del ácido quenodeoxicólico.

GUSTAFSSON y col.(174), estudiaron la influencia de la administración de ácido quenodeoxicólico sobre la biosíntesis de A.B. en ratas. Durante este tratamiento, el 60-70% del ácido quenodeoxicólico administrado se convirtió en el ácido α y β muricólico, indicando una alta actividad de la 6β hidroxilasa, y la excreción de ácido cólico fué casi completamente inhibida disminuyendo un 75% la actividad de la 7α hidroxilasa.

También, en pacientes con cirrosis del hígado, la síntesis de ácido cólico se ve reducida, mientras que la del ácido quenodeoxicólico permanece relativamente normal, lo que segun VLAHCEVIC y col.(470), puede deberse a una deficiencia ó inhibición de la 12α hidroxilasa(340).

Estos datos, servirían para apoyar la exis-

tencia de distintos pools colesteroicos para la síntesis de ácido cólico y quenodeoxicólico, como previamente había sido intuido por AYAKI y col.(24).

Fig.2 CIRCULACION ENTERO-HEPATICA DE SALES BILIARES

Tomado de: "The entero-hepatic circulation"

CAREY, M.C.- The liver: Biology and Pathobiology,
ed. by ARIAS, I., POPPER, D., SCHACHTER, D and SHAFRITZ,
D.A., Raven Press, New York, 1982.

C.S.- Circulación Sistémica.

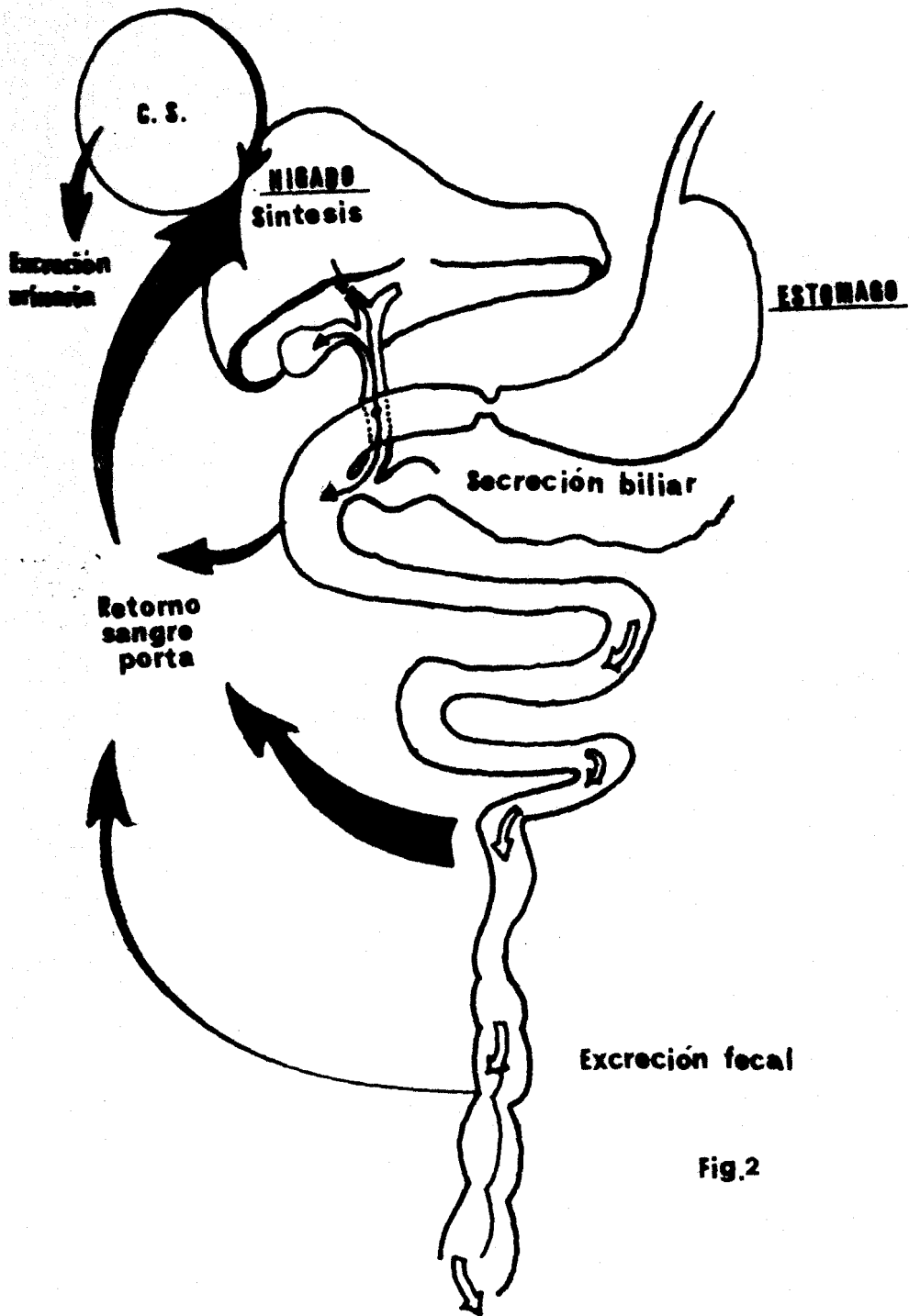


Fig.2

2.1.C.- CIRCULACION ENTERO-HEPATICA (C.E.H.)

Las S.B. son secretadas por la bilis y descargadas en el interior del intestino delgado(i.d.). Despues de cumplir sus funciones fisiológicas, son reabsorbidas desde la luz intestinal y transportadas por vía porta hasta ingresar en el hígado donde posteriormente seran reexcretadas, repitiéndose de nuevo el ciclo(49).

Esta reabsorción de S.B. desde la luz intestinal al hígado, se le denomina C.E.H., y permite un pool relativamente grande de S.B. a pesar de una pequeña síntesis hepática(182) (204).

El pool de S.B., en el hombre, es de 2-5g y circula de 5-10 veces por día, siendo la vida media de las S.B. aproximadamente de 3 dias.

La excreción fecal de S.B. es de 200-800mg/ /día, lo que indicaría que se absorbe el 97% de las S.B. circulantes. El 3% que se pierde, tiene que ser sustituido por nuevos A.B. producidos en el hígado a partir del colesterol(302).

Las S.B. son principalmente reabsorbidas en el íleon distal(160) (457), pero alguna reabsorción también puede tener lugar en el yeyuno(487) y en el colon(384),

siendo esta reabsorción en condiciones normales mínima.

Durante la C.E.H. los A.B. pueden quedar inalterados ó bién sufrir dos tipos de modificaciones:

- Biotransformación bacterial.
- Modificación hepática.

Las primeras son causadas por bacterias anaerobias que en el hombre sano se encuentran únicamente en el íleon y colon(167) (281). Estas biotransformaciones pueden ser:

- Desconjugación de los A.B. conjugados con glicina ó taurina.
- 7 dehidroxilación del esteroide libre, formándose el ácido litocólico a partir del quenodeoxicólico y el ácido deoxicólico a partir del cólico. El ácido litocólico , aunque es poco soluble y se reabsorbe en mínima cantidad, tiene no obstante una pequeña C.E.H.. El ácido deoxicólico sin embargo, es tan soluble como su precursor el ácido cólico, por lo que se reabsorbe bién incluso mejor que él(197), por tanto posee una C.E.H. considerable.
- 7 dehidrogenación, que convierte el ácido quenodeoxicólico en 7 oxolitocólico y éste a ursodeoxicólico.

En cuanto a las modificaciones hepáticas existen dos:

- reconjugación de los A.B. libres reabsorbidos, con los aminoácidos para su reexcreción en la bilis.
- sulfatación de los ácidos litocólicos conjugados con glicina y taurina(339).

En el hombre, ni el ácido litocólico ni el deoxicólico son rehidroxilados(183) (195).

La reabsorción de los A.B. se produce de distinta formas:

- inalterados.
- A.B. conjugados dehidroxilados.
- A.B. libres inalterados que posteriormente seran reconjugados en el hígado para su resecretión.
- A.B. libres dehidroxilados que seguiran las mismas rutas metabólicas que los anteriores, reconjugación y resecretión.

ARIES y HILL(21) en 1970, observaron que durante la C.E.H., existía una menor desconjugación de los conjugados de taurina(10%) que de los conjugados de glicina(20%), atribuyéndoselo a una mayor resistencia de los conjugados de taurina a los enzimas de la desconjugación ó a una mayor eficiencia de la reabsorción de los mismos, con una mayor absorción proximal y menor exposición a las bacterias de la desconjugación. Además segun GARBUTT y col.(150), una mayor cantidad de A.B. se conjuga con glicina, lo que

probablemente se deba a la carencia relativa de taurina.

PERCY-ROBB y col.(347) en 1971, observaron que la proporción de la desconjugación parecía exceder la proporción de la 7 dehidroxilación, atribuyéndoselo a que quizás la desconjugación bacteriana puede encontrarse más próxima que la dehidroxilación bacteriana.

Solo un 10-15% de los A.B. conjugados excretados por la bilis, no se absorben en el i.d. y pasan al ciego, donde tiene lugar la hidrólisis del enlace peptídico y el metabolismo de la mitad de los esteroides. De esta cantidad, 2/3 son absorbidos y vuelven al hígado donde son conjugados. El resto se elimina por heces.

MORRIS y HEATON(305), introdujeron S.B. radiactivas en el colon de nueve sujetos recogiendo la bilis durante 24 horas. El colato no conjugado y deoxicolato se absorbieron más eficazmente que las S.B. de taurocolato conjugadas. El colato y taurocolato se recogieron en forma dehidroxiladas, como conjugados de deoxicolato. Por tanto, el colon humano juega dos papeles en el metabolismo de S.B.: dehidroxilación bacteriana y absorción.

Resumiendo, podemos decir que la C.E.H. es un mecanismo muy eficaz para la conservación de las S.B.,

y que la pequeña cantidad perdida de estas sales en cada ciclo es reemplazada por las nuevas S.B. biosintetizadas en el hígado a partir del colesterol.

- FISIOLOGIA DE LAS S.B.

- Absorción intestinal de S.B.

DIETSCHY(105), ha realizado una revisión de todos los datos experimentales concernientes a los mecanismos de absorción de S.B., mencionando cuatro mecanismos diferentes que intervienen en el movimiento de los A.B. a través del tracto digestivo: Transporte activo, mecanismo pasivo iónico, no iónico y difusión micelar. De estos cuatro mecanismos, el transporte activo y la difusión pasiva no iónica son cuantitativamente los más importantes.

El transporte activo es específico para el íleon, pues cumple todos los requisitos para que así sea, especialmente la absorción de A.B. en contra de un gradiente electroquímico(108), el sistema presenta un transporte máximo, presenta una inhibición competitiva, es un transporte dependiente de Na^+ , y es inhibido por anaerobiosis e inhibidores metabólicos y por una disminución de la concentración del Na^+ y de la temperatura(148) (191) (257) (355).

Por el contrario, la absorción a través del yeyuno y colon no cumplen estas condiciones, dando lugar a un proceso pasivo(106) (484).

Se ha demostrado que el transporte activo de A.B. está bajo el control del desarrollo y de la regulación hormonal, así, el proceso activo no comienza en ratas recién nacidas hasta 15 días después de su nacimiento(266), y su aparición está acelerada por la administración de esteroides(272) (273).

Este transporte de A.B. en el íleon, se debe definir como un transporte activo secundario pues va acoplado al transporte del Na^+ y ayudado por la bomba de Na^+ , $\text{Na}^+\text{k}^+\text{ATPasa}$.

El transporte activo juega un papel esencial en la absorción de A.B. conjugados, mientras que la difusión pasiva constituye el primer mecanismo de absorción de A.B. no conjugados. No obstante, los estudios realizados por ANGELIN y col.(18) y SCHIFF y col.(392), sugieren que algunas S.B. dihidroxiladas conjugadas con glicina(ácido quenodeoxicólico y deoxicólico), son también absorbidas por un proceso de difusión pasiva iónica en el i.d. proximal.

Esto está de acuerdo con que los A.B. me-

nos polares, en particular los A.B. dihidroxi conjugados con glicina, se pueden absorber por difusión pasiva a través de toda la longitud del i.d., mientras que los A.B. más polares, principalmente los A.B. trihidroxi conjugados con taurina, solo son absorbidos por un transporte activo del íleon distal(238), como lo demuestran los experimentos realizados por SAUNDERS(385) administrando S.B. marcadas.

La absorción proximal de A.B. puede ser un componente importante de la C.E.H. normal. En el hombre, al menos el 50% de las S.B. de la C.E.H. se absorben pasivamente en el i.d. superior y colon. Esta fracción puede aumentar como compensación a una malabsorción de S.B., ó al aumentar la relación de S.B. conjugadas con glicina por disminuir el pool de taurina hepático.

El aumento de los A.B. dihidroxi en el suero tras la comida, se atribuye, al menos en parte, a una reabsorción proximal rápida de estos A.B. menos polares (17) (126) (358). Así, el ácido quenodeoxicólico se absorbe pasivamente un 30% en el i.d. superior, mientras que la absorción de los conjugados de ácido cólico en este sector parece ser mínima.

Alrededor de un 20% de conjugados de glicina son desconjugados y posteriormente absorbidos. Esta

absorción presumiblemente ocurre en el íleon ó colon, ya que ahí las bacterias anaerobias de la desconjugación estan en grandes concentraciones(162) (281).

En caso de los conjugados de taurina, la desconjugación es solo la mitad, alrededor del 10% son absorbidos en el íleon terminal y colon despues de la desconjugación.

La restricción de absorción de S.B. en el íleon terminal, permite a las S.B. permanecer en el lumen intestinal hasta que la absorción de triglicéridos y otros lípidos de la parte superior del i.d. es completa, pero sin embargo, como hemos visto anteriormente, también algunas S.B. pueden absorberse en el i.d. proximal.

- Transporte por la vena porta

A pesar de los avances realizados en el conocimiento de la C.E.H. de A.B., poco se conoce a cerca de su composición en la vena porta.

Una vez que las S.B. son reabsorbidas por el intestino, son aclaradas principalmente por vía porta más del 80% de estas sales. Para ello los A.B. se unen a la albúmina y a otras lipoproteinas, particularmente a las

HDL(62), uniéndose los A.B. dihidroxi más firmemente que los trihidroxi, ya esten conjugados ó no.

Estos A.B. se aclaran rápidamente, pero la desaparición de la sangre es mayor para los A.B. conjugados, aclarándose los derivados del ácido cólico más rápidamente que los del ácido quenodeoxicólico, mientras el ácido deoxicólico parece ser el que más tiempo tarda en aclararse(82).

CRONHOLM y SJOVALL(84), comprobaron que en la rata el ácido cólico era el A.B. predominante, variando las cantidades de los otros A.B. considerablemente.

En la rata, el ácido cólico se encuentra conjugado casi por completo con taurina. Otros A.B. estan presentes en trazas en los animales machos, estando solo el ácido deoxicólico a 0,5mM. Sin embargo en animales hembras, el 10% de los A.B. totales era de ácido quenodeoxicólico, coincidiendo con los resultados obtenidos por BEHER y col.(34) sobre las diferencias sexuales en el pool de ácido quenodeoxicólico en ratas.

BARNES y col.(32), demostraron que tras una noche de ayuno aumentaba la concentración de ácido deoxicólico en las ratas machos. Este hecho se podría explicar

por varios motivos.

En primer lugar, por una mayor acción bacterial debido a un menor tránsito intestinal, pues el aumento fué principalmente debido a deoxicoliltaurina. En segundo lugar, pudiera ser que tras el ayuno disminuya la capacidad hepática para la 7α hidroxilación, aumentando de esta forma la cantidad de ácido deoxicólico circulante. Pero la explicación más probable, es una disminución de la C.E.H. para este A.B., aunque es difícil de explicar por estar el ácido deoxicólico de forma conjugada.

BOTHAM y col.(50), demostraron que las concentraciones de ácido cólico y quenodeoxicólico en la vena porta de las ratas, mostraban un ritmo diurnal marcado, aumentando la concentración durante la fase oscura para disminuir en la fase de luz. Estos investigadores, al dar a las ratas colestiramina al 4%, observaron que disminuían las concentraciones de estos dos ácidos en la vena porta, y que era menor a medida que se aumentaba la cantidad de colestiramina administrada. A la vez se observaba, un aumento en la síntesis de A.B. hepática, pero este aumento no era mayor a medida que iban bajando las concentraciones en la vena porta, con lo cual parece probable que los cambios en las concentraciones de S.B. en la vena porta causadas por la administración de 4% de colestiramina, son su-

ficientes para desencadenar una estimulación máxima de la síntesis de S.B.. Por otro lado, comprobaron que el aumento en la síntesis de S.B. en ratas con un drenaje biliar, no aumentaba hasta 6-8 horas después de que las concentraciones en la vena porta alcanzaran sus valores mínimos, con lo que la respuesta de la síntesis de S.B. a cambios en las concentraciones de A.B. portal, es bastante lenta.

Estos datos no concuerdan con la idea mantenida durante mucho tiempo, de que la síntesis de S.B. está regulada por la concentración de A.B. en la vena porta, teniendo un efecto feed-back sobre la reacción limitante de la 7α hidroxilasa.

- Captación de A.B. por el hígado

Un componente importante de la C.E.H. de S.B., es su transferencia a través de la célula hepática desde el plasma a la bilis.

ISER y col. (218), han demostrado que en la transferencia a través de las células hepáticas intervienen tres procesos determinados experimentalmente: Toma hepática, difusión a través de las células y secreción activa. Según ellos estos tres procesos ocurren en cascada.

La captación de A.B. por el hígado ha si-

do tratada por varios autores(217). Así , la captación máxima de taurocolato ha sido estudiada en el perro por GLASINOVIC y col.(159), y en el hígado perfundido de rata por REICHEN y PAUMGARTNER(370), indicando que esta captación se inhibe competitivamente por el tauroquenodeoxicolato(371), siendo un proceso saturable dependiente de Na^+ (295) (333), e inhibido por la ouabaina(389).

Estos descubrimientos sugieren, pero no prueban, un mecanismo de transporte acoplado al Na^+ , conducido por la bomba de Na^+ basolateral $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ (44) (53).

Para demostrar este mecanismo, más recientemente BLITZER y col.(46) estudiaron los efectos de la bumetanida y furosemida, conocidos inhibidores del transporte acoplado al Na^+ en el epitelio, en los hepatocitos aislados de rata. Estos autores demostraron, que ambos agentes inhibían la toma de taurocolato, al mismo nivel que cuando se suprimió el Na^+ del medio de incubación. Los análisis de cinética indicaban que la bumetanida inhibía la toma de taurocolato competitivamente, mientras que la furosemida presentaba una inhibición no competitiva.

También se ha demostrado que la bumetanida posee una acción más potente que la furosemida. La inhibición producida por estos agentes, son una prueba más a

favor de la existencia de un mecanismo transportador acoplado al Na^+ , para la entrada de A.B. en el hígado.

TATSUJI y col.(214) (215), estudiaron el efecto de la conjugación y de la posición de los grupos hidroxilos de los A.B. sobre la extracción hepática de los mismos, en hepatocitos aislados de ratas, y de sus resultados concluyeron que la conjugación tiene un efecto más importante sobre la extracción hepática de A.B. in vivo, que el número de grupos hidroxilos. Sin embargo, mientras los A.B. trihidroxi se captan más fácilmente que los dihidroxi, los hepatocitos poseen mejor capacidad para transportar los dihidroxi que los trihidroxi.

Por tanto, la conjugación con glicina y taurina, aumenta la extracción hepática de los A.B., siendo la taurina más efectiva que la glicina. Solo el grupo OH colocado en el carbono 12 parece influir, pues el ácido quenodeoxicólico presentaba una mayor extracción hepática que el deoxicólico, teniendo los dos el mismo número de grupos hidroxilos.

Recientemente, se ha comprobado que la administración de colato incrementa el transporte máximo selectivo de S.B. en el hígado, probablemente a través de un aumento adaptativo del número de receptores específicos(414).

S.B. EXTRAENTEROHEPATICAS

En este apartado, nos referiremos a aquellas S.B. encontradas en otras zonas excluidas de la C.E.H., como son las heces, sangre periférica y orina.

- Heces

En las heces se elimina un 3% de S.B. que supone una cantidad de 500-600mg/día, y será la misma cantidad sintetizada de nuevo por el hígado a partir del colestero.

Así, como las S.B. libres no se encuentran en el i.d. del hombre, las S.B. conjugadas raramente se presentan en las heces.

Como la mayoría de las biotransformaciones de S.B. son la desconjugación y la 7α dehidroxilación, los A.B. que se encuentran en las heces normalmente son el deoxicólico(70%) y el litocólico(80%) y algunas S.B. no metabolizadas, como son el ácido cólico(7%) y el quenodeoxicólico(8%). El ácido ursodeoxicólico solo aparece en concentraciones pequeñas de 1 a 2%. El resto, alrededor del 10%, lo componen los A.B. oxoderivados, particularmente los 7 y 12 oxoderivados(128).

- Sangre periférica

En 1974 LA RUSSO y col.(264), encontraron que la concentración de ácidos cólicos se incrementaba de 3 a 10 veces en la sangre sistémica después de una comida. Esto sugiere, que el factor determinante de la concentración de S.B. en la circulación sistémica es la absorción intestinal.

Tan solo del 5-10% de las S.B. que han penetrado en el hígado, van a la circulación sistémica mediante la vena porta. En estas condiciones, la concentración de A.B. en el suero es baja, lo que indica que el hígado normal extrae S.B. de forma efectiva de la vena porta. Debido a este trasiego de S.B. relativamente grande al hígado, se comprende como los disturbios hepáticos dan lugar a un aumento de la concentración de S.B. en la circulación sistémica, disminuyendo en estas condiciones la secreción de A.B. al intestino.

BALISTRERI y col.(30), midieron los niveles séricos postprandiales de los A.B., y observaron que cuando el íleon estaba alterado por alguna causa y existía por tanto una malabsorción de A.B., el aumento postprandial de estos ácidos en el suero disminuía, lo que indica el papel tan importante que posee el íleon para la absorción de A.B..

SETCHELL y col.(402), midieron los A.B. no conjugados en el suero de determinados sujetos durante un periodo de 24 horas. Los A.B. encontrados fueron el ácido cólico, quenodeoxicólico, deoxicólico, isoquenodeoxicólico ursodeoxicólico, iso-ursodeoxicólico y el ácido litocólico. Durante este periodo, las concentraciones máximas de la mayoría de los A.B. ocurrieron entre el desayuno y la cena. Las concentraciones aumentadas de A.B. despues del desayuno, volvían a sus niveles normales en ausencia de la comida. El ácido deoxicólico era el A.B. no conjugado que se presentaba en mayores concentraciones.

Los A.B. del suero, representan aquella fracción de A.B. de la bilis que despues de la absorción intestinal y transporte por la vena porta, escapan de la extracción hepática.

Los A.B. no conjugados se producen por la acción bacterial sobre los A.B. conjugados, aunque alguna alteración bacterial de los A.B. conjugados pueda ocurrir sin una desconjugación, por lo que la mayoría de los A.B. secundarios nuevamente formados no estan conjugados. Luego, las concentraciones de los A.B. no conjugados, en suero, pueden ser índices de la absorción de A.B. secundarios nuevamente formados, puesto que los A.B. no conjugados no se encuentran normalmente en el duodeno y yeyuno superior ya

que todos los A.B. excretados por la bilis generalmente están conjugados.

Las concentraciones de los A.B. primarios en el suero, aumentan con la edad, hasta los dos años, época en la que ya se alcanzan los niveles del adulto, debido a que la capacidad del hígado para excretar las S.B. en la bilis, y aclararlas de la circulación, todavía no se han alcanzado(192)

- Orina

El hecho de que los niveles de S.B. arteriales y venosos no sean diferentes, apoyan el que el clearance renal y excreción urinaria de S.B. sean mínimos (menor de 10 μ moles/24horeas). Estos valores aumentan mucho en pacientes con desórdenes hepáticos (mayor de 400 μ moles/24horas).

En caso de obstrucción de la C.E.H., aumenta también bastante el clearance renal y como consecuencia se eliminará mayor cantidad de S.B. por la orina(285).

2.1.D.- REGULACION DE LA SECRECION BILIAR

Como todas las secreciones digestivas, la biliar está directa e indirectamente controlada por unas series de factores intrínsecos y extrínsecos que pueden variar su concentración y volumen, y que clasificaremos en 4 grupos.

2.1.D.1.- Factores hormonales.

2.1.D.2.- Factores nerviosos.

2.1.D.3.- Factores biliares.

2.1.D.4.- Otros factores.

2.1.D.1.- FACTORES HORMONALES

Consideraremos la acción de distintas hormonas.

SECRETINA

Está bien demostrado por distintos autores (261) (353) (359) (420) (489), que la secretina aumenta el flujo de bilis en todos los animales estudiados, pero no existe una total concordancia en cuanto a los cambios que se producen en las concentraciones de los componentes de la bilis

En el hombre , gato y perro, se aumenta la

producción de CO_3H^- , sin aumentar la de sales ni pigmentos biliares, originando también una ligera disminución de la concentración de Cl^- , aunque aumenta su producción.

En el perro, la secretina no presenta efecto si el flujo es elevado, lo que parece coincidir con lo que ocurre en el conejo, ya que el flujo biliar es especialmente alto en esta especie; sin embargo, en el cobaya a pesar de su alto flujo basal y de su elevada concentración en CO_3H^- , la secretina si presenta un efecto colerético.

BALABAUD y col.(26), estudiaron la influencia de la secretina sobre la formación de bilis en rata, y encontraron que esta hormona inducía un aumento en el flujo biliar, pero ejercía un efecto colerético muy débil en esta especie.

A pesar de todo lo dicho, las grandes dosis necesarias para obtener un aumento de volumen sobre el flujo basal, hacen difícil aceptar la importancia de dicha hormona como activador de la secreción biliar normal.

KAMINSKI y col.(233), estudiaron el efecto del glucagón sobre la secretina, concluyendo que la administración del glucagón producía un aumento de flujo biliar, mientras que disminuía la concentración de CO_3H^- en la

bilis producida por secretina.

El mecanismo de acción de la secretina es doble, pues actúa a nivel de los conductos estimulando la producción de un fluido rico en CO_3H^- , en un proceso ligado a la fracción independiente de S.B., y presenta también un efecto directo estimulante sobre el hepatocito(163), aunque este último efecto no se acepte por otros autores.

No está bien aclarado como la secretina promueve la coleresis, aunque LEVINE y HALL(267), han observado que la secretina causaba secreción del AMP_c en la bilis de humanos, pero no así en la de perros.

GASTRINA

El efecto colerético de la gastrina está demostrado(163) (225) (230) (256), siendo similar al de la secretina pero más atenuado. Aumenta también el flujo biliar, la concentración de CO_3H^- y disminuye la de S.B..

Todas las investigaciones sugieren que los cambios producidos en el flujo biliar durante la administración de gastrina, fueron el resultado de una descarga de secretina causada por la entrada de ácido en el intestino.

NESTERIN y col.(321), comprobaron que la

gastrina dada una hora despues de una comida grasa, incrementaba la secreción de bilis durante tres horas, debido quizás a que permite la entrada de ClH en el duodeno, facilitando así la secreción de secretina como se dijo anteriormente.

Los estudios realizados por NAHRWOLD y col. (317) en un segmento aislado del conducto biliar del perro, sugieren que el lugar de acción de la gastrina sobre el flujo biliar son los conductos biliares.

Se puede concluir, que la acción colerética de la gastrina es de una significación fisiológica pequeña, pero sin embargo, potencia la acción de otras hormonas durante la comida.

COLECISTOKININA-PANCREOZIMINA (CCK-PZ)

La CCK-PZ, es sintetizada en la mucosa duodenal y secretada a la sangre al ponerse en contacto la mucosa con grasa ó proteínas.

Estimula la secreción de CO_3H^- y Cl^- , así como aumenta el flujo biliar(153) (308) (394) (450), presentando un efecto directo sobre el hepatocito(163). Pero cuando se administra sola, la CCK-PZ no altera la excreción de S.B.(225).

La potencia colerética relativa de la CCK-PZ natural, es mayor que la de la gastrina pero considerablemente más pequeña que la secretina(225). El octapéptido sintético de CCK-PZ también causa coleresis, lo cual confirma la hipótesis de que el aumento del flujo biliar es debido a la CCK-PZ más que a la contaminación del extracto de mucosa (450).

En los estudios realizados por ESTELLER y MURILLO(134) en el conejo, se observó que la CCK-PZ aumenta el flujo de bilis y la concentración de S.B., aumentando ligeramente la de Na^+ y disminuyendo las de Cl^- y CO_3H^- , concluyendo que esta hormona era el factor decisivo en la regulación de la secreción biliar en el conejo.

A pesar de todo, para alcanzar el mismo nivel de secreción que el obtenido por la acción de los productos de una ingesta normal suplementada con bilis, se necesita una dosis muy alta de CCK-PZ.

GLUCAGON

Los primeros estudios sobre la acción colerética del glucagón en perros, indicaron que aumentaba el flujo biliar, la secreción de taurocolato, y también el flujo de sangre hepática(307). Los estudios posteriores reali-

zados por diversos autores y en distintas especies(27) (122) (227) (240), indican que el glucagón puede aumentar el flujo biliar, la concentración de Cl^- , la excreción de Cl^- , la excreción de CO_3H^- y disminuir la concentración de S.B., sin alterar la excreción de ellas, en el hombre(122), perro(240) y rata(27).

DYCK y col.(122), en estudios hechos en hombre, indicaron que el glucagón aumentaba el flujo biliar pero sin alterar significativamente la composición electrolítica de la bilis, que es semejante a la del plasma.

El aumento paralelo del eritritol y flujo biliar en el perro y rata, sugiere que la coleresis inducida por el glucagón es de origen canalicular más que de origen ductular. Este aumento en el flujo biliar canalicular, es al parecer enteramente debido a un aumento en la fracción independiente de A.B.(448).

El efecto de esta hormona, se ha reproducido en el hígado perfundido de rata, indicando que al menos parte del efecto colerético observado en el animal intacto se explica por una acción estimuladora directa del glucagón sobre el hígado, pero estos mecanismos de acción sobre el hígado no están del todo clarificados(262).

La acción colerética de la secretina es

5 veces mayor que la del glucagón, a pesar de la semejanza estructural que existe entre estas dos hormonas. Precisamente por esta semejanza, es por lo que en principio se pensó que las dos hormonas actuaban sobre el mismo receptor; pero los estudios realizados por KAMINSKI y col.(233) con eritritol, indicaron que esta hipótesis no era cierta.

THOMSEN y col.(449), sugirieron que el glucagón inducía la coleresis en las ratas via liberación de AMPc , y que la respuesta colerética a esta hormona podía ser secundaria a la estimulación de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ localizada en la membrana hepatocelular.

HISTAMINA

Todavía no está claro, el papel de la histamina en la secreción biliar, pero JONES y GROSSMAN(224), han demostrado la acción colerética de la histamina, la cual aumenta la concentración de Cl^- y no altera la de CO_3H^- .

INSULINA

Durante la investigación del papel del vago en la regulación de la secreción biliar, se observó como la insulina causaba un marcado incremento de la producción de bilis en el perro.

Numerosos experimentos posteriores, confirmaron el efecto colerético de la insulina(222) (232) (260).

La coleresis producida por la insulina se caracteriza por un aumento en la concentración de Cl^- , aumento de la producción de CO_3H^- y aumento también de la excreción biliar de Na^+ , no cambiando en general la producción de S.B., por lo que disminuye su concentración, afectando más específicamente a la fracción canalicular independiente de los A.B..

LARSEN y CHRISTENSEN(260), estudiando los efectos de la insulina sobre la composición del flujo biliar en gatos ayunados anestesiados, encontraron un aumento del flujo biliar junto con un aumento del eritritol biliar, lo que indica que la insulina presumiblemente no tiene efecto sobre el transporte del fluido ductular. Estos efectos de la insulina, no variaron después de administrar atropina ó realizar una gastrectomía.

Por tanto, estos resultados indican que la administración de insulina afecta la formación de bilis porque estimula el transporte activo de Na^+ a través de la membrana canalicular, no estando del todo aclarados los mecanismos por los cuales la insulina produce coleresis, aunque su efecto podría estar mediado porque la insulina pro-

duce hipoglucemia y estimulación vagal. En el perro, se ha comprobado que la vagotomía truncal tiene variables efectos sobre la coleresis inducida por la secretina, no aboliendo la coleresis, no presentando en la rata los estímulos vagales efecto sobre el flujo biliar(226).

NERVI y col.(320), pusieron de manifiesto que la insulina jugaba un papel muy importante en la regulación de la síntesis de A.B. y en la absorción intestinal.

Ultimamente, THOMSEN y col.(449) ha puesto un mecanismo de acción de la insulina, por el cual esta hormona actuaría estimulando directamente el hígado ó causando la secreción de otra hormona colerética.

Al igual que el glucagón, la respuesta colerética a esta hormona es secundaria a la estimulación de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, aunque la insulina pareció ser más estimulante que el glucagón.

Los datos actuales parecen afirmar que los factores humorales son más importantes que los impulsos vagales, como estimulantes del flujo biliar, aunque estos impulsos pueden posiblemente tener una influencia sobre la calidad de la bilis producida.

Aunque la insulina puede estimular la se-

vago en el perro ó en el mono, aumenta la secreción biliar de 2 a 4 veces. Después de la vagotomía bilateral, el aumento de la secreción biliar que se produce en respuesta a la comida se pierde, lo que demuestra que los reflejos mediados por el vago regulan gran parte de la respuesta biliar a la comida.

Sin embargo, KAMINSKI y col.(231) piensan que esta inervación probablemente no es esencial, y que el vago juega solo un pequeño papel ó ninguno en la regulación del flujo biliar.

Según JONES y BROOKS(223), la estimulación vagal solo facilitaría ó disminuiría la respuesta de los órganos receptores a una hormona circulante que podría ser la gastrina u otra liberada en el antro gástrico.

DEBRAY y col.(101), al estudiar el control vagal de la secreción biliar en la rata, encontraron que la vagotomía no disminuía el flujo de bilis.

La estimulación de los espláncnicos, provoca vasoconstricción y disminución del flujo biliar en el perro; y la sección de ellos un aumento del flujo de bilis (444).

creción biliar cuando se administra intravenosamente en dosis farmacológicas, no hay evidencias claras sobre el papel de la insulina en la regulación fisiológica de la secreción biliar.

2.1.D.2.- FACTORES NERVIOSOS

No está perfectamente aclarado el papel del estímulo nervioso directo sobre la secreción de bilis, pero la rica inervación autónoma del hígado sugiere que el sistema nervioso vegetativo, debe jugar un papel importante en la regulación de la secreción biliar.

Los estudios realizados por TANTURI e IVI (444) sobre los efectos de la estimulación del vago en la producción de bilis, demuestran un gran aumento del flujo de bilis en el perro, pero no en el gato ni en el conejo, incluso después de extirpar la mayor parte del aparato gastrointestinal, sin desechar la posibilidad de un mecanismo humoral gástrico.

Otros autores, también coinciden en que la estimulación directa del vago determina un aumento del flujo biliar en el perro y en el hombre(29).

La estimulación del cabo periférico del

2.1.D.3.- SALES BILIARES

Las S.B. está demostrado que son unos co-leréticos poderosos(271) (341) (359), siendo la sal más eficaz el dehidrocolato.

Las S.B. van a actuar directamente sobre el hígado, y su inyección intravenosa va rápidamente seguida por su secreción en la bilis. La secreción activa de las S.B. va acompañada de un flujo aparentemente pasivo de electrolitos a la bilis, con el resultado de que aumenta tanto el volumen como la secreción de S.B..

Según SHAW y HEATH(404), el glicodeoxicolato Na y el glicoquenodeoxicolato Na son agentes más co-leréticos que el taurocolato Na.

Según UCHIDA y col.(458), cuando se administra colato y deoxicolato oral ó parenteralmente aumenta el flujo biliar y la secreción de A.B., mientras que el quenodeoxicolato y el litocolato no produce tales cambios.

2.1.D.4.- OTROS FACTORES

Existen además unas series de factores a parte de los citados anteriormente, que pueden influir en

mayor ó menor cuantía en la secreción biliar.

MARCHENKO y GINOVKER(282), estudiando el efecto del hipotálamo sobre la formación de bilis en perros, indicaron que la estimulación del hipotálamo anterior inhibía la coleresis y reducía la capacidad sintética de los hepatocitos. Sin embargo, la estimulación del nucleo hipotalámico posterior aumentaba la coleresis tanto en el perro como en el gato(38).

La hipofisectamía disminuye la secreción biliar(85) (248).

MACAROL y col.(277), demostraron el efecto colerético de la hidrocortisona en perros, por estimular el sistema que precede a la formación en el canalículo de la fracción independiente de S.B.(277), obteniéndose un efecto similar posteriormente en la rata.

GUMUCIO y VALDIVIESO(170), afirmaron que el etinil estradiol disminuía el flujo biliar, inhibiendo la fracción canalicular independiente de S.B., aunque también se observó una disminución en el transporte máximo de S.B. y en la secreción de A.B..

DAVIS y col.(98), han demostrado una inhibición de la actividad de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ de la membrana he-

pática, "in vivo"; pero los esteroides que no tenían efecto sobre la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ tampoco presentaban efecto sobre el flujo biliar.

Experimentos hechos "in vivo" con ratas tratadas con estrógenos, muestran un decremento paralelo entre la actividad de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ y del flujo independiente de A.B. (372).

En la rata, la pregnenolona 16α carbonitrilo (PCN), la espironolactona y el cortisol aumentan el flujo biliar, pero el aumento de secreción biliar no es debido a la coleresis osmótica causada por un aumento de la eliminación de S.B.. la relación entre el flujo biliar canalicular y la excreción de S.B., revelan que el PCN acelera el flujo biliar por aumento significativo de la fracción independiente de S.B. de la bilis canalicular. El efecto de los otros dos es similar pero menos pronunciado (497).

DANGOUMAU y col. (87), estudiaron la influencia de la calcitonina sobre la producción de bilis en la rata, concluyendo que disminuye el flujo biliar, y que esto era debido a una disminución en la fracción dependiente de S.B., suponiendo la hipótesis de que esta fracción puede estar regulada por el calcio. Los resultados obtenidos sugieren que la calcitonina, en este caso, actúa direc-

tamente sobre las células hepáticas.

La somatostatina, en ratas, no varía el flujo biliar(303),

Según GRAF y PETERLIK(165), la ouabaina aumenta el flujo biliar, lo que apoya una vez más la idea de que la secreción de bilis es controlada por movimiento de Na^+ transcelular.

La administración de tiroxina, causa un aumento en la fracción canalicular independiente de S.B., aumentando también el flujo biliar y Na^+K^+ ATPasa de la membrana plasmática del hepatocito, lo que sugiere que la Na^+K^+ ATPasa está relacionada con la fracción independiente de S.B., ya que otros enzimas no se afectaron(265).

BOGACH y col.(48), estudiando la acción colerética de la serotonina, comprobaron que el efecto era mayor a medida que aumentaba la dosis administrada.

La adrenalina y nor-adrenalina a dosis mayores a las fisiológicas, producen vasoconstricción disminuyendo posiblemente por ello el flujo biliar(247).

MERLE y col.(291), estudiando la produc-

ción de bilis en respuesta a la ingesta, encontró que aumentaba la producción de bilis relajándose el esfínter de Oddi, por acción de la CCK-PZ y el aumento del peristaltismo duodenal, aumentando como consecuencia el flujo que ingresa en el intestino, siendo esta respuesta distinta para los diferentes nutrientes.

2.1.E.- EFFECTOS DE LAS RESECCIONES INTESTINALES

2.1.E.1.- SOBRE SINTESIS HEPATICA DE SALES BILIARES Y CO- LESTEROL

La interrupción de la C.E.H. conduce a una alta reducción de las concentraciones de S.B. tisular y endoluminal, que dan por resultados cambios en la absorción de grasas y en algunos procesos metabólicos intracelulares.

La C.E.H. puede quedar interrumpida a nivel hepático, biliar ó intestinal. A nivel hepático por una captación defectuosa debido a la alteración de un parénquima. A nivel de las vias biliares intra ó extrahepáticas por un obstáculo funcional u orgánico en las vias de salida normal de la bilis. A nivel intestinal, por un fallo del íleon en la reabsorción de S.B., bién sea por una lesión de la mucosa ó por una intervención quirúrgica.

La resección de la tercera parte del intestino delgado distal, ó una enfermedad inflamatoria de este segmento, producen unas deficiencias en la recirculación de S.B.. Además, parece que en estos casos los metabolitos bacteriales persisten más tiempo que los compuestos originales. Estos metabolitos, que tan solo tienen una

importancia cuantitativa pequeña, pueden presentar efectos desfavorables en la absorción de agua y electrolitos(190).

En perros, PLAYOUST y col.(356) midiendo la desaparición de la radiactividad en la bilis tras la administración i.v. de taurocolato marcado con C^{14} , comprobaron que la resección ileal siempre conduce a una casi total interrupción de la C.E.H., por lo que a los animales a los cuales se les realizaron estas resecciones solo pueden utilizar las S.B. sintetizadas de nuevo por el hígado.

Pero para otros autores, esta circulación no queda abolida totalmente despues de la pérdida del íleon, ya que se ha encontrado un alcance modesto de S.B. al hígado(76) (114) (193). Esto, nos viene a confirmar que el transporte activo ileal, no es el único mecanismo por el cual las S.B. retornan al hígado, ya que muchos segmentos del tracto intestinal absorben S.B. por difusión. Por tanto, en la resección ileal, la absorción del intestino delgado residual puede ser un factor importante en el mantenimiento de C.E.H.(114), de tal forma, que una reabsorción ileal insuficiente puede ser en parte ó en su totalidad compensada por un aumento en la absorción a nivel de otros segmentos del intestino y ó por una mayor síntesis hepática(21).

Según estudios realizados por KAY y col.

(235) y SHEFER y col.(406), en ratas ileoctomizadas un aumento en la síntesis no puede compensar totalmente la pérdida de A.B..

En el mono, el aumento en la síntesis hepática de S.B. en respuesta a la interrupción de la C.E.H., está limitada y alcanza un valor máximo con un 20% de interrupción de la C.E.H.. Así pues, se compensa la pérdida de S.B. y la secreción y pool de S.B. se mantiene a niveles normales cuando queda un 80% de intestino remanente. Pero cuando la reducción es del 33% ó más de tal circulación, el aumento de la síntesis no es suficiente para compensar la pérdida de S.B., resultando una disminución en la secreción de S.B. y en el pool de las mismas(114). De lo que se deduce, que el aumento de la síntesis de S.B. es solo capaz de ofrecer una compensación completa cuando esta interrupción es parcial.

HOFMANN y col.(205), estudiaron el pool de S.B. con ácido cólico y taurocólico marcados con C^{14} , y determinaron que el pool de S.B. tras la ileoctomía es solo 1/6 ó 1/4 de lo normal, de lo que se deduce que el aumento de síntesis hepática tras la ileoctomía es insuficiente para mantener una producción normal de S.B., una vez que la C.E.H. se ha interrumpido.

PERCY-ROBB y col.(347), encontraron que

en pacientes con una interrupción parcial de C.E.H., existía una concentración de S.B. en el duodeno casi normal, sugiriendo que el aumento de la síntesis hepática es solo capaz de dar una compensación completa cuando la interrupción de la C.E.H. es parcial. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por DOWLING y col. (114) en el mono.

Existen muchas pruebas a cerca de que la síntesis de S.B. está regulada al menos en parte, por la cantidad de S.B. que vuelven al hígado por medio de la C.E.H. (49) (182) (204) (367), y es bien conocido, que la interrupción de la C.E.H. produce cambios en los niveles de síntesis de colesterol hepático, pero no está bien claro si el sistema control primario depende de los niveles de colesterol ó de las S.B.. Pero considerando que el mecanismo homeostático está adaptado para mantener una cantidad mínima de A.B. en el intestino, es lógico pensar que el estímulo fisiológico sea la disminución o ausencia de A.B. en unas determinadas areas sensitivas.

No obstante, MOK y GRUNDY(301) observaron que la síntesis de A.B. disminuía marcadamente durante el ayuno, a pesar de que es menor la llegada de A.B. al hígado, por quedar estos almacenados en la vesícula biliar, lo que sugiere que existen otros factores para el control de la síntesis de A.B..

HOFFMAN y col.(202) realizaron experimentos con hígados perfundidos de perros, para probar si una hormona era la responsable del notable aumento observado en la síntesis de A.B., ocurrido después de la interrupción de la C.E.H. por la resección ileal. Ellos llegaron a la conclusión de que la responsable de este aumento de síntesis no recaía sobre ninguna sustancia hormonal.

Los datos obtenidos de colesterol sérico tras la ileoectomía no están muy de acuerdo. Así mientras algunos autores (316) (413) en estudios realizados en hombre y ratas respectivamente, obtuvieron una disminución respecto a los valores normales, MIETTINEN y PELTOKALLIO(294), observaron que los valores de colesterol sérico eran normales en pacientes con ileoectomía, indicando que el aumento de pérdida de colesterol como A.B. estaba balanceado suficientemente por el aumento de la síntesis de colesterol.

SORENSEN y col.(421) (422), estudiaron extensamente el efecto del bypass yeyuno-ileal en distintas proporciones, sobre el colesterol sérico total y sus diferentes fracciones. Ellos demostraron que el colesterol sérico total se redujo un 40% en los dos tipos de bypass estudiados, bypass 1:3(se mantenía 1 parte de yeyuno y 3 de íleon) y bypass 3:1(se mantenía 3 partes de yeyuno y 1 de íleon), a pesar de una degradación más baja de coleste-

rol a S.B. con el bypass 1:3, disminuyendo la síntesis de A.B..

Según algunos autores esta caída se atribuye casi enteramente a la disminución de la fracción LDL, (378) (469). Sin embargo, para HALLORAN y col.(177) la fracción HDL es el precursor predominante de la síntesis de A.B., no cambiando esta fracción en los dos tipos de bypass, excepto después de tres meses de la operación y para el bypass 1:3.

Esta disminución del colesterol sérico total tras el bypass, ha sido también observado por otros autores(6) (395), acompañado por aumento de la síntesis de colesterol hepático(393) (482).

EVENSEN y col.(135), estudiando biopsias de hígado de pacientes sometidos a bypass yeyuno-ileal, encontraron que la biosíntesis de colesterol se estimulaba marcadamente, aumentando la excreción fecal de A.B. y colesterol. Esta interpretación es compatible con el hecho de que la regulación del metabolismo del colesterol hepático involucra un doble mecanismo feed-back. Así los A.B. inhiben el paso de colesterol a A.B., seguido por una inhibición de la síntesis de colesterol, con lo que se reafirma la hipótesis de que los A.B. influyen sobre la síntesis de colesterol.

La desviación biliar en la rata estimula la producción de A.B. y la colesterogénesis hepática e intestinal en 24 horas, pues aumenta la actividad de la co-
lesterol 7 α hidroxilasa HMG CoA reductasa respectivamente. Así la síntesis hepática de A.B. a partir de co-
lesterol, trae como consecuencia una disminución del colesterol séri-
co(315), compensado por un aumento de la síntesis de coles-
terol y movilización del colesterol tisular.

la actividad de estas dos enzimas, se ve inhibida por un doble mecanismo feed-back después de la ad-
ministración de A.B.. Así el taurocolato y tauroquenodeoxi-
colato inhiben por igual la síntesis de A.B.(89).

POUPON y GROSDÉMOUGE(360), estudiaron la influencia de los A.B. sobre la excreción de colesterol en
perros, deduciendo que el colesterol excretado estaba li-
nealmente relacionado con los A.B. excretados durante la
infusión de taurocolato y tauroquenodeoxicolato, estando
la bilis menos saturada de colesterol con las primeras in-
fusiones que con las segundas. Estos resultados están de
acuerdo con la hipótesis, de que la formación micelar por
parte de los A.B. es el determinante principal de la secre-
ción de colesterol en perros.

La administración de colesterol dió por

resultado una aceleración de la formación y excreción de A.B., acompañada de una casi total inhibición de la síntesis de colesterol. Estos dos mecanismos compensatorios, son suficientes para mantener a cero el balance de un organismo con alta toma de colesterol. La absorción incrementada de colesterol del colesterol de la dieta, estuvo exactamente equilibrada por una supresión de la síntesis de colesterol y aumento en la excreción de A.B.(350).

Según GILFILLAN y col.(158), al utilizar polímeros aniónicos en el intestino que interfieren la C.E.H. de S.B., se aumenta la degradación de colesterol a A.B. seguido por un aumento de la síntesis de colesterol de nuevo. Sin embargo, en caso de la rata el colesterol plasmático no estuvo significativamente afectado. Esto debe ser debido a la capacidad de la rata para compensar la pérdida de A.B. de esta forma.

Como consecuencia de la resección ileal, existen variaciones en la relación entre los conjugados de glicina y taurina. Así, para GARBUTT(151), la relación glicina /taurina aumenta tras la ileotomía, siendo la relación entre los conjugados de 9/1 ó superior, frente a la relación 3/1 que es la encontrada en personas normales.

Según HEPNER(196), en todas las malabsorciones existen una disminución de tauroconjugados.

Para algunos autores (152) (296), la resección del íleon distal, interrumpe la C.E.H. y el metabolismo de S.B. se vuelve anormal, sin embargo para otros (293) (346) (348), la ileoctomía no produce ningún cambio marcado en el metabolismo de las S.B..

Recientemente KRAG y HOJGAARD (252), observaron que el bypass 1:3 yeyunoileal afectaba el metabolismo de S.B., produciendo una disminución en el pool de S.B., una disminución en la concentración de S.B. en el yeyuno tras la comida, una disminución en la relación G/T conjugados y aumento de la cantidad de colesterol saturado en bilis, respecto al bypass 3:1.

Todos estos resultados, indican que no solo se producen cambios en el metabolismo de A.B., sino que también hipotéticamente es necesario el buen funcionamiento de la parte superior del yeyuno para la síntesis de A.B..

Ultimamente, SORENSEN y col. (423), observaron que la síntesis de A.B. era menor en aquel grupo que sufría el bypass 1:3, pero que a la vez estos pacientes presentaban también evidencias de una deficiencia mayor de A.B., con lo cual la síntesis de A.B. no era la suficiente para evitar esta falta de A.B..

Por tanto, estos resultados están de acuer-

do con KRAG y HOJGAARD(252) quienes afirman que el yeyuno superior es un segmento importante para la síntesis de A.B., y que posiblemente exista algún factor que promueva un aumento de la síntesis de A.B. en el yeyuno superior; no de una forma general, sino solo en respuesta a una deplección de A.B..

BARNES y col.(32), observaron que en ratas la resección del íleon terminal causa una reducción en la sangre portal de 3 a 4 veces el total de la concentración de A.B., siendo la más afectada la colilaurina, aunque quedara como el ácido biliar predominante.

EWERTH y col.(136), estudiaron los niveles séricos postprandiales de los A.B. tras la resección ileal, y observaron un aumento en la concentración de ácido quenodeoxicólico y no del ácido cólico, debido a que el transporte activo ileal estaba ausente como consecuencia de la resección, con lo cual solo existía una difusión pasiva no iónica típica de los A.B. dihidroxi.

Las S.B. juegan un papel muy importante en la solubilización de las grasas de la dieta, y esta solubilización puede afectarse tras la resección intestinal; pero según CAMPBELL(64) y MIETTINEN(294), tras la ileotomía aunque disminuye el pool de A.B., existe una concentración duodenal adecuada de S.B. para una absorción normal

de comida grasa. No obstante, se ha sugerido que la esteatorrea encontrada en pacientes con resección ileal, estaba asociada con una disminución en el i.d. superior de la concentración de S.B.

LAPLACE (259), estudió la eficiencia de la compensación de los mecanismos biosintéticos tras la resección y ha encontrado que en el hombre después de la resección ileal, se observa una variación regular de la concentración endoluminal de las S.B., siendo reestablecido el pool durante la noche. Esta capacidad es sin embargo insuficiente para evitar la esteatorrea, y es especialmente deficiente para la perfecta absorción de las vitaminas liposolubles.

2.1.E.2.- SOBRE LA ABSORCION DE SALES BILIARES

Las S.B. retornan al hígado no solo por un transporte ileal activo, sino que también intervienen muchos segmentos del tracto intestinal que pueden absorber S.B. por difusión, por lo cual en la resección ileal la absorción del i.d. residual puede ser un factor importante en el mantenimiento de la C.E.H, que puede compensar total ó parcialmente el déficit de absorción por pérdida del íleon.

En el yeyuno, KELLY y col.(238) observaron que los A.B. dihidroxilados se absorbían rápidamente por mecanismos pasivos.

Se demostró por técnicas de perfusión intestinal, que los A.B. con altos valores de pK, tales como los conjugados de glicina, eran también absorbidos por el yeyuno constituyendo por tanto, una parte importante de la C.E.H. normal. Esta absorción por el yeyuno es de gran importancia sobre todo, tras la resección ileal, pues esto hace que aumente la relación G/T. Por tanto, la resección ileal varía no solo cuantitativamente la producción de S.B., sino también cualitativamente.

Según RAUTERAU y col.(129), en aquellos

pacientes ileoectomizados la anomalía más evidente es un aumento de los A.B. dihidroxi en la bilis y sangre portal.

La explicación, es que tales A.B. son rápidamente absorbidos por mecanismos pasivos en el yeyuno, retornando al hígado; mientras que una gran parte de otras S.B., y en particular las trihidroxi normalmente absorbidas en el íleon, pasan al colon donde son dehidroxiladas y transformadas en ácido deoxicólico, que es reabsorbido ó desconjugado y eliminado por heces, disminuyendo la C.E.H. de los trihidroxi conjugados.

El ácido litocólico se produce normalmente en el íleon terminal y colon, por 7 dehidroxilación bacteriana del A.B. primario quenodeoxicólico. Al disminuir la C.E.H. debido a una resección ileal se favorece la formación de ácido litocólico en el colon.

Es importante hacer diferencias entre pacientes compensados (resección menor de 100cm), donde el aumento de síntesis de A.B. junto a una reabsorción residual buena puede compensar la pérdida de la absorción ileal, y descompensados (resección mayor de 100cm) donde el aumento de síntesis es muy grande pero no lo suficiente para compensar la pérdida.

En la bilis y heces de pacientes compensa-

dos no se ha encontrado el ácido deoxicólico, pero en los descompensados apareció una proporción normal ó más alta de ácido deoxicólico.

En condiciones donde se pierde el transporte ileal de S.B., gran cantidad de S.B. pueden penetrar en en colon, y despues de una desconjugación bacterial ser reabsorbidas por difusión pasiva, pudiendo llegar a ser considerable la absorción colónica de tales S.B.(347). Pero un exceso de S.B. en el contenido del colon, resulta de una absorción insuficiente, empeora la diarrea y la pérdida de agua y electrolitos.

A la vista de todos los datos bibliográficos consultados, pensamos que el papel del intestino grueso en la absorción de S.B. aun no está del todo aclarado.

En el intestino grueso no se absorben el taurocolato y otras S.B. conjugadas como tales sales, pues cuando se inyecta taurocolato marcado con C^{14} en el colon de rata, reaparece un 24% de la radiactividad a las 3 horas, en la bilis, lo que significa que ha sido hidrolizado y modificado por los microorganismos. Por tanto, la mayoría de estas hidrólisis tienen lugar en el colon, lo que hace pensar que las S.B. no conjugadas encontradas en la vena porta, representan el suministro del colon(150).

Otra forma de valorar la absorción cólica, es midiendo la cantidad de colato convertido en deoxicolato por los microorganismos.

La absorción del intestino grueso representa entre 3-15% de la cantidad total de S.B., sometidas a la circulación en la rata intacta. Este margen probablemente permita que después de la resección ileal se incremente el pool del intestino grueso, aunque algunos trabajos (259) mencionen casi una total carencia de absorción de S.B.. A pesar de todo lo dicho, aun cuando después de la resección distal, la absorción cólica aumenta hasta que un nuevo equilibrio se alcance entre ella, la biosíntesis hepática y la excreción fecal, parece imposible hablar de un verdadero incremento de compensación por parte de la absorción del colon.

Pero ya indicamos anteriormente, que tras la resección junto al aumento de la síntesis de S.B., también puede existir una absorción de estas sales en tramos digestivos donde normalmente no se absorben, lo que llevaría a un traslado en la localización de la C.E.H. desde el íleon al yeyuno principalmente.

PERRY y col.(349), en ratas, observaron que de 3 a 6 meses después de la resección distal, se ori-

ginaba un aumento compensador de la absorción de colato y taurocolato por el yeyuno, notando también una absorción mayor ileal acompañada por una hiperplasia del íleon.

DOWLING y col.(117), demostraron que existía una doble absorción de S.B. despues de la pérdida del íleon, afirmando que es simplemente debido a una hiperplasia del yeyuno remanente. Pero además RODRIGUEZ MONTES(374), observó un aumento en el número de células absortivas en el yeyuno del perro tras la resección, lo que proporciona un aumento de la absorción yeyunal.

TILSON y col.(453) afirman que tras un intervalo de tiempo, el yeyuno se adapta para recuperar las S.B.. Según ellos, la hipertrofia e hiperplasia de las vellosidades del yeyuno despues de la ileoectomía, son triviales en comparación con la gran respuesta del íleon despues de la yeyunoectomía. No obstante, es importante considerar la posibilidad de un aumento en los lugares de transporte para las S.B., como consecuencia de la adaptación de las células del yeyuno, ó un aumento en la afinidad del transportador por el substrato.

URBAN y col.(460), al resecar la región proximal del i.d. de rata, observaron un crecimiento significativo de la mucosa en el intestino remanente, sugirien-

do que la adaptación funcional es rápida alcanzándose la respuesta morfológica compensadora 12 días después de la resección(461).

Los estudios de ROY y col.(379), acerca del efecto que la bilis y el taurocolato Na tienen sobre las células epiteliales del i.d. de rata, indican que la bilis y los A.B. constituyen un factor regulador importante que influye en la proliferación, migración y pérdida del enterocito.

DOWLING(144) observó también una doble absorción de S.B. tras la ileoctomía.

ARANYA y col.(20) y HANSON. (181), han encontrado un aumento en el número de células intestinales junto con un cambio en las características proliferativas como respuesta adaptativa a la resección intestinal.

GRENIER y col.(167), describen que después de una gran enterectomía, el intestino remanente modifica su morfología, estructura y función. Estas modificaciones son posiblemente inducidas por un mecanismo hormonal segregado por los elementos endocrinos del i.d..

KIRCHNER y col.(246), defienden la hipótesis de que existe un factor humoral que influye sobre la

respuesta compensadora producida en el i.d. remanente.
pero hasta ahora, no existe evidencia cierta de la existencia de tal factor inducido por resección que controle la proliferación del epitelio del i.d..

2.1.E.3.- SOBRE LA ELIMINACION DE SALES BILIARES

La resección ileal también aumenta la pérdida de A.B. (10) (16) (64) (146) (281) (294) (327) (454), y esta pérdida va en relación inversa con la longitud del intestino remanente; así WOODBURY y KERN(490), afirmaron que mientras la pérdida fecal diaria de A.B. es dos veces la normal en pacientes con resección ileal inferior a 100 cm, en aquellos con resección superior a 100 cm, la excreción podía ser incluso de 8 veces la normal.

Al administrar S.B. marcadas con C¹⁴ a pacientes con desórdenes ileales, la excreción de éstas es muy rápida(328). Sin embargo, esta pérdida puede estar total ó parcialmente compensada por un aumento en la síntesis de A.B., dependiendo de las especies.

Los resultados obtenidos por distintos autores son a veces contradictorios. Así, mientras para PERCY-ROBB y col.(347), un aumento en la síntesis puede compensar totalmente las pérdidas de A.B. en ratas, para KAY y ENTENMAN(235) este aumento es insuficiente.

La diarrea y esteatorrea encontrada en adultos con resección, puede ser atribuida al menos en parte a una disminución del pool de S.B., acompañada por concentraciones intraluminales reducidas, y consecuente daño en la solubilización de las grasas.

Las concentraciones de S.B. duodenales pueden estar cercas a las normales durante la primera comida; sin embargo, las comidas sucesivas sufren unas concentraciones intraluminales por debajo de la concentración micelar crítica(357).

Así, existe una disminución en el pool total de ácido cólico y taurocólico, con una leve reducción del pool del ácido glicocólico. No hubo disminución en el pool del ácido quenodeoxicólico, posiblemente a causa de la conservación por la difusión pasiva yeyunal.

Por otro lado, se ha comprobado el efecto del ácido ursodeoxicólico sobre la diarrea que sigue a la resección ileal. Así este ácido no satura la bilis de colesterol, no induce a la secreción colónica de agua y sufre absorción pasiva en la parte proximal del i.d., por tanto y en contraste a otros A.B. dihidroxi, su ingestión en pacientes con resección ileal no agrava la diarrea(263).

Los estudios de TEJANI y col.(446), sugieren que en los niños incluso cuando las resecciones exceden de los 100cm, la diarrea y la esteatorrea no son muy frecuentes. Iguales resultados fueron encontrados por HEUBI y col. (199), con lo cual las pérdidas pequeñas de S.B. son inmediatamente compensadas por un aumento en la síntesis hepática. Esto sería la explicación entre niños y adultos con re-

sección.

HOFMANN(203) y MEKHJIAN y col.(290), hallaron cantidades significativas de A.B. en la fase acuosa fecal de adultos con resección, y un aumento en la concentración de A.B. dihidroxi en disolución, originando la secreción de agua y electrolitos que puede ser el origen de esta diarrea.

CUMMINGS y col.(86) y MITCHELL y col.(297), estudiaron la influencia del colon en la diarrea asociada con la resección ileal. Según CUMMINGS(86), el grado de la diarrea aumenta al incrementarse la longitud de la resección colónica, siendo mucho menos influenciada por la longitud de la resección ileal.

También MITCHELL(297) comprobó que los pacientes con resecciones intestinales pero con colon y válvula ileocecal intacta, tenían pesos fecales más bajos, siendo sus diarreas menos graves que aquellos con la misma resección intestinal pero con la válvula ileocecal y parte del colon suprimidos. Este estudio claramente demuestra, que la gravedad de la diarrea en pacientes ileoctomizados depende más de la extensión del colon contiguo que del íleon resecado.

La contribución del íleon en la diarrea con resección ileal ha sido muy estudiado. En pacientes con resecciones de menos de 100cm de íleon, el agua fecal contiene S.B. a concentraciones que inhiben la absorción de agua y electrolitos por el colon. En este síndrome que se llama "enteropatía colereica", se ha propuesto como principal mecanismo para la diarrea, el efecto de las S.B. dihidroxi en exceso sobre el colon.

Así podríamos decir que existen dos tipos de enteropatía(66):

- 1) Enteropatía colereica, que se dá cuando la resección es menor de 100 cm. En este caso la diarrea es preferentemente de A.B. y existe una pequeña malabsorción de grasas, pues el aumento en la síntesis de A.B. mantiene la concentración de S.B. en el i.d. proximal a unos niveles normales para la digestión y absorción de grasas.
- 2) Enteropatía esteatogénica, que ocurre cuando la resección practicada es mayor de 100 cm. En este caso, la diarrea es de grasa acompañada ó no con una pequeña cantidad de S.B., debido a que la síntesis de A.B. no mantiene una concentración de S.B. normal para la digestión y absorción de las grasas.

Recientemente COSNES y col.(79), han propuesto la importancia de la presencia del recto para dis-

minuir todas las pérdidas fecales.

Es lógico también pensar, que como consecuencia de la resección intestinal ileal existan unas modificaciones en la microflora intestinal. DANO y col.(93), estudiaron estas modificaciones tras una anastomosis yeyuno-ileal, indicando que se producían cambios en el metabolismo de los A.B. con un aumento de S.B. no conjugadas, además de aumentar el número de enterobacterias en el jugo del yeyuno superior.

Los mayores cambios en la flora bacterial se observaron en aquellos pacientes a los cuales se les había privado de 36 cm del íleon distal. Concluyendo que los cambios en el metabolismo de los A.B., era debido a la mala absorción de tales ácidos biliares, y particularmente a una flora anormal en el i.d. restante.

BJORNEKLETT y col.(41), también comprobaron que existían cambios en la microflora intestinal después del bypass yeyuno-ileal, apareciendo una flora anormal en el yeyuno superior típica del colon.

SIPAROV(405), en perros, encontró que la resección ileal producía serios disturbios en la función hepática.

Posteriormente, MURILLO(314) realizando resección en perros, observó que a los 3 meses de la operación, el análisis microscópico de cortes histológicos de hígado mostraban un deterioro parcial de los hepatocitos.

O'LEARY(331) en hombre, ha encontrado que el bypass producía serias y progresivas alteraciones hepáticas e incluso cirrosis. Estas anomalías se presentan en los primeros 18 meses que siguen al bypass, y a menudo se asocian con periodos de rápida pérdida de peso.

MANUBIO y col.(284) y SALMON y col.(383), hallaron que posteriormente al periodo de pérdida de peso, se produce un proceso adaptativo y la histología hepática mejora.

La etiología de estos cambios hepáticos está mal conocida, pero quizás un factor determinante sea la malnutrición producida por la disminución en la absorción de nutrientes. Esta malabsorción produciría un descenso en la energía proteica. En apoyo a esta hipótesis están los resultados obtenidos en ratas por VANDERHOOF y col.(466), en los que se ponía de manifiesto que al aumentar el area absortiva del intestino, disminuye la gravedad de los desórdenes hepáticos.

2.2.- HORMONAS CON ESTRUCTURA ESTEROIDICA

2.2.A.- METABOLISMO. 17HIDROXIESTEROIDES Y 17CETOESTEROIDES

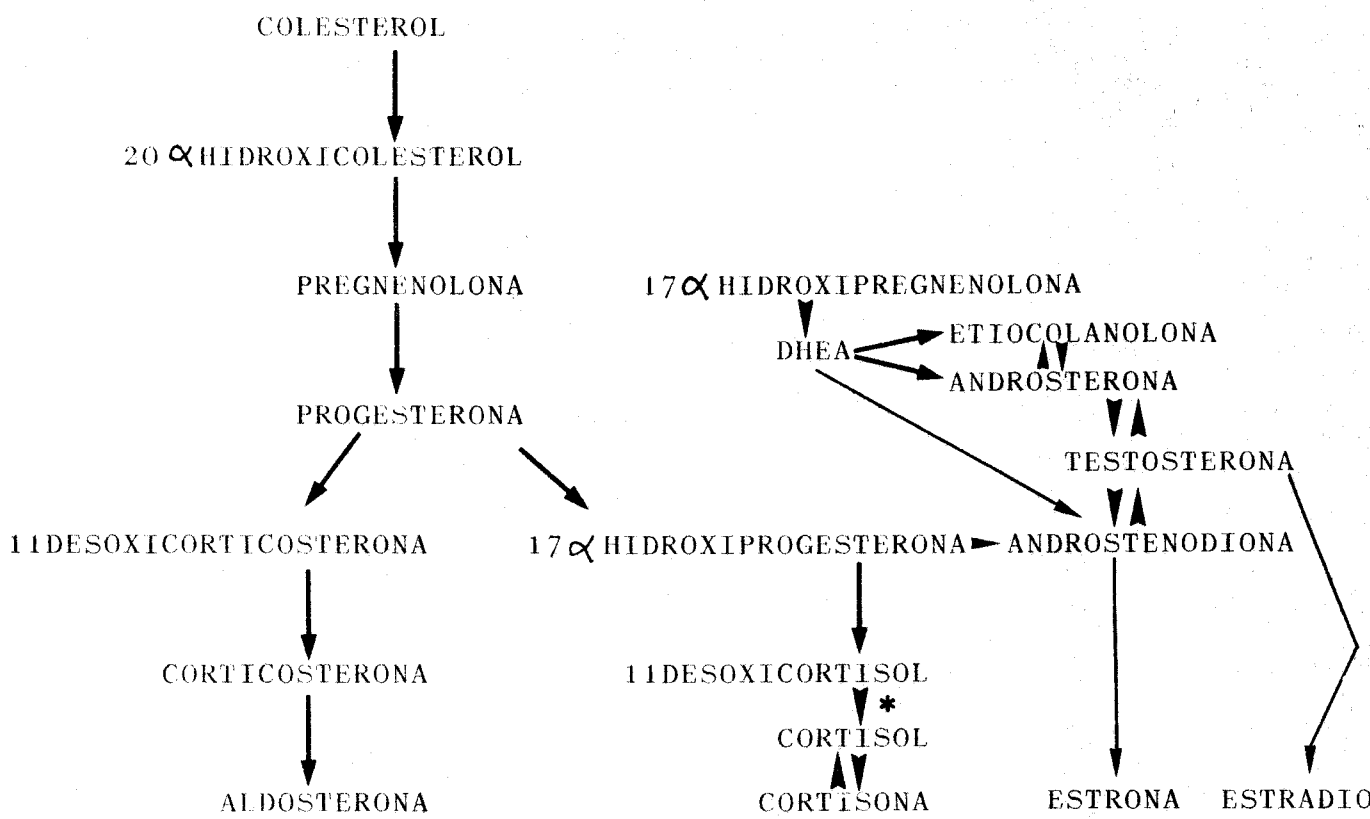
Las hormonas derivadas de la corteza suprarrenal al igual que las procedentes de las gónadas presentan una estructura esteroide, teniendo como precursor obligado el colesterol.

Los esteroides producidos por la corteza suprarrenal se pueden agrupar en distintos apartados:

- Glucocorticoides
- Mineralocorticoides
- Estrógenos
- Progesteroides
- 17 Cetoesteroides ó andrógenos adrenales

De estas sustancias algunas son biológicamente muy potentes, mientras que otras son relativamente inactivas.

La actividad secretora de la corteza suprarrenal está regulada totalmente por la corticotropina hipofisaria anterior, conocida también como hormona adrecorticotrópica (ACTH). La aldosterona sin embargo queda regulada principalmente por la angiotensina II, cambios en el volu-



Tomado de: NETTER, F.- Tomo IV, pág. 91, ed. Salvat, 1980.

men sanguíneo y niveles de Na^+ y K^+ .

De todos los glucocorticoides, solo el cortisol ó la cortisona con un grupo 17 OH, pueden inhibir la liberación de ACTH cuando se encuentran en la circulación sanguínea a unos niveles superiores a los fisiológicos. Por el contrario, si se produce un descenso en el nivel de cortisol, esto estimula la secreción de ACTH, aumentando así su nivel.

En ausencia de la ACTH, solo se observa una síntesis de esteroides suprarrenales aproximadamente de un 10%.

En el hombre, la máxima actividad adrenal ocurre entre las 2-8 horas. Después de las 8 horas, se produce una disminución gradual de la actividad de la ACTH y en la secreción de cortisol, de forma que en las últimas horas de la tarde la corteza suprarrenal es bastante menos activa.

La variación diurna donde más se manifiesta es en los niveles en sangre de los 17hidroxiesteroides (456). Habiéndose encontrado que tanto en sangre como en orina, los niveles de estos 17OHesteroides, por la tarde, son la mitad de los valores encontrados por la mañana(494).

Los 17 cetoesteroides(17CS) u 17 oxoesteroides, se producen en ambos sexos en la corteza suprarrenal; se caracterizan por la presencia de un átomo de oxígeno en la posición 17, y representan los llamados andrógenos débiles. De todos ellos la más abundante es la dehidroepiandrosterona(DHEA) que constituye aproximadamente el 75%, también se encuentra junto con otros la androsterona, androstenodiona y la etiocolanolona.

Estos 17CS se excretan por orina, sufriendo un ritmo diurnal(352), en forma de sulfatos, glucurónidos y en pequeña cantidad de forma libre, con una cantidad total de 10 ± 5 mg en la mujer y de 15 ± 5 mg en el hombre en 24 horas, diferencia que se atribuye a la contribución testicular de los 17CS.

En el metabolismo de los 17CS, la DHEA constituye el precursor de cierto número de 17CS adrenales, entre los cuales se incluye la etiocolanolona y la androsterona.

Los 17CS presentan un efecto androgénico débil, pues el más potente presenta una actividad del orden de la dieciseisava parte de la testosterona. Sin embargo, presentan una cierta acción anabólica, de forma que los aminoácidos son desviados desde el hígado hacia otros

órganos, donde pasan al interior de la célula incorporándose a las proteínas.

La androsterona, en dosis muy superiores a las fisiológicas, tiende a disminuir el nivel del colesterol en el plasma.

Los 17OH esteroides se caracterizan por la presencia de un grupo hidroxilo(OH) en la posición del carbono 17. Entre ellos se encuentran estrógenos como el estriol y el estradiol junto con el cortisol, la cortisona y la testosterona.

La supresión máxima de la secreción hipofisaria de ACTH, reduce los niveles de 17 OHesteroides en la orina. Por el contrario, la estimulación máxima con ACTH a lo largo de un periodo de 8 horas, aumenta los niveles de 17 OHcorticoesteroides en la orina.

En estados normales el hombre elimina de 15-20 mg/24h de 17 OHesteroides y la mujer de 6-12 mg/24h.

El colesterol formado a partir del acetato, queda almacenado en la corteza suprarrenal, donde su anillo ciclopentanoperhidrofenantreno es modificado por diferentes enzimas, dando lugar a todas las hormonas ya cita-

das con estructura esteroidea.

En la rata, ANDERSEN y col.(12) demostraron que la síntesis de esteroides disminuía hasta unos niveles muy bajos, por la acción del HDL; la fracción LDL también podía inhibirla, pero al ser la fracción HDL mayoritaria en la rata, es lógico pensar que éste sea el inhibidor más importante en circunstancias fisiológicas.

La glándula adrenal utiliza principalmente el colesterol localizado en la fracción HDL, por tanto, éste será el principal precursor en la síntesis de los esteroides adrenales(468). Cuando está disponible el colesterol HDL, se suprime la colesterogénesis en la glándula adrenal, sin embargo si sus niveles disminuyen, la síntesis de colesterol en la glándula puede aumentar hasta 50 veces, supliendo de esta forma el colesterol necesario para la síntesis de hormonas adrenales.

Según GWYNNE y col.(176), la toma de colesterol HDL y no del LDL por la glándula adrenal, se estimula por la administración de ACTH.

Las investigaciones a cerca del papel de los estrógenos en la regulación del metabolismo del colesterol, son contradictorios. Estudios "in vivo" e "in vitro", han indicado que los estrógenos pueden aumentar el metabo-

lismo (8), disminuirlo(97) ó no(377) presentar efecto sobre los niveles de colesterol sérico.

Más recientemente FERRERI y NAITO(141), demostraron que las variaciones observadas en los niveles de colesterol podían ser debidas a las dosis, duración del tratamiento y tipo de estrógeno.

ABUL-HAJJ(4), demostró que la administración de benzoato de estradiol originaba una estimulación de la HMG-CoA reductasa acompañada por un aumento en los niveles de colesterol sérico. Pero quedaba por elucidar si los estrógenos actúan sobre la regulación del enzima HMG-CoA reductasa, ó bien, por un mecanismo de regulación feedback vía colesterol. Demostrándose, que los estrógenos regulaban los niveles de colesterol actuando simultaneamente sobre distintos sistemas enzimáticos involucrados en el catabolismo del colesterol(5).

Por otro lado, GIELEN y col.(157) demostraron que el ritmo circadiano de la colesterol 7 α hidroxilasa estaba controlado por la actividad del eje hipofisis-adrenal. Puesto que la adrenalectomía provocaba una inhibición completa del ritmo circadiano de la colesterol 7 α hidroxilasa, se determinaron cuales eran las hormonas suprarrenales responsables de este efecto.

Para ello VAN CANTFORT(464), inyectó a las ratas intraperitonealmente un glucocorticoide como el cortisol y un mineralocorticoide como la aldosterona. 3 horas despues de esta inyección no se observaron cambios en la actividad enzimática de la colestero1 7 α hidroxilasa con la aldosterona, no ocurriendo igual con el cortisol, cuya actividad enzimática aumentaba significativamente.

A fin de precisar cual era el mecanismo por el cual estas hormonas aumentaba la actividad de la colestero1 7 α hidroxilasa, se inyectó actinomicina D que es un antibiótico inhibidor de la síntesis de proteínas. En este caso, el aumento de actividad enzimática observado tras la administración de cortisol, se inhibió.

Estos resultados conducen a la conclusión, de que el mecanismo de acción de los glucocorticoides está en inducir la síntesis de la colestero1 7 α hidroxilasa.

Por otro lado, en el animal adulto normal, se observa una evolución similar entre el ritmo de la actividad del enzima colestero1 7 α hidroxilasa, y el principal glucocorticoide natural en la rata, que es la corticosterona.

En la rata, MORIMOTO y col. (304) y TAKAHASHI y col.(442), observaron que la actividad circadiana de la glándula adrenal se veía más afectada por el ciclo luz-oscuridad, que por la ingestión de comidas.

Se ha demostrado, el efecto que tienen los estrógenos sobre la formación de una bilis litogénica, de forma que esto explicaría la mayor incidencia de formación de piedras que existe en la mujer, debido a que posee una mayor concentración de estrógenos que el hombre(276).

Por último AYAKI(23) estudió el efecto que producía la hormona 17β estradiol sobre el metabolismo de A.B. en ratas machos, observando un aumento en el catabolismo del colesterol hepático a A.B..

2.2.B.- ACCIONES FISIOLÓGICAS

2.2.B.1.- ALDOSTERONA

Según se ha demostrado por estudios "in vitro" (179) (300), en la mayoría de mamíferos, la aldosterona que es el principal mineralocorticoide del organismo, se sintetiza específica y exclusivamente en la capa glomerular de la corteza suprarrenal, pues es la única dotada con el equipo enzimático necesario para la síntesis de esta hormona. Solo en algunos animales, como la rata, la biosíntesis de la aldosterona se realiza indistintamente en cualquiera de las tres zonas de la corteza adrenal.

El colesterol, es también el precursor más importante para la síntesis de la aldosterona, y mineralocorticoide en general, y para el resto de las hormonas esteroidales (306).

De las dos fuentes posibles de colesterol, el sintetizado "in situ" y el extraído por la corteza de la circulación, es éste último el llamado colesterol libre plasmático, el más importante para la síntesis de esteroides (25).

La ruta biosintética expuesta en el

esquema anterior es la más común, de forma que el 90% de la aldosterona formada deriva de la corticosterona(25). Sin embargo, se conoce la existencia de otras rutas alternativas para la síntesis de aldosterona. TOVITOV y col.(455) demostraron como los barbitúricos inhibían la biosíntesis "in vitro" de 18 hidroxicorticosterona, un precursor para la síntesis de aldosterona.

Es característico de la corteza adrenal, a diferencias de otras glándulas endocrinas, no almacenar las hormonas que sintetiza a no ser en pequeñas cantidades(441), de modo que las vierte a la sangre tan pronto como las produce, gracias a su intensa vascularización.

La concentración media plasmática de aldosterona obtenida en sujetos normales es aproximadamente 7-8ng/ml, y la mayoría de ella está unida débilmente a la albúmina.

La regulación de la secreción de aldosterona se efectúa a través de un mecanismo de retroalimentación negativa sumamente complejo, cuyo exacto funcionamiento no podido ser aún totalmente esclarecido(43) (51) (83).

La información disponible procede de estudios realizados en el hombre y en distintas especies

animales como son el perro, la rata y la oveja, demostrándose según los datos obtenidos que los mecanismos de regulación no son idénticos entre las distintas especies, existiendo diferencias cuantitativas importantes, aunque son fundamentalmente tres los factores que intervienen en el control directo de la secreción de aldosterona:

- El ACTH
- El sistema renina-angiotensina y
- El balance $\text{Na}^+\text{-K}^+$.

Respecto al primero, existe mucha controversia respecto al exacto papel del ACTH en el control de la secreción de la aldosterona(42).

Existen argumentos en favor de una participación de esta hormona, así el aumento de la secreción de aldosterona que aparece durante la infusión i.v. con ACTH. También se ha demostrado que el ACTH estimula "in vitro" la biosíntesis de aldosterona. Sin embargo, la aldosterona es poco eficaz como frenadora de la liberación de ACTH.

En conclusión, a pesar de que el ACTH no es esencial para la secreción de aldosterona, y su papel es muy secundario respecto al sistema renina-angiotensina proporciona las condiciones óptimas para su producción por

la cápsula suprarrenal(313).

La ACTH, activa la adenil ciclasa de la membrana celular, con la formación del AMPc, siendo el punto de acción de esta hormona el paso de colesterol a pregnenolona.

En 1960 se descubrió la síntesis y liberación por las células yuxtaglomerulares del riñon, de una hormona estimuladora de la secreción de aldosterona(95), que luego resultaría ser la renina.

La disminución de la presión renal y/ó una disminución del flujo renal junto con la disminución de la carga de Na^+ en el túbulo renal, provoca la liberación de renina por estas células, que pasa a la sangre y transforma el angiotensinógeno en angiotensinaI, que rápidamente es convertida en angiotensinaII. Ésta es captada por la cápsula suprarrenal, que actúa como un potente estímulo para la secreción de aldosterona, acelerando el paso de colesterol a pregnenolona y la incorporación de acetato, sin afectar de modo significativo la secreción de las demás hormonas adrenocorticales(133).

Pero los niveles plasmáticos elevados de aldosterona no son capaces, por sí mismos, de actuar di-

rectamente sobre la corteza ó sobre las células yuxtaglomerulares, impidiendo una secreción de aldosterona(43), por lo que el cierre del circuito de retroalimentación se obtiene indirectamente a partir de la retención de Na^+ y agua producidos por la aldosterona, lo cual hace recuperar la presión sanguínea y el contenido corporal de Na^+ .

En cuanto al balance $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, la aldosterona es la hormona reguladora de electrolitos en la corteza suprarrenal(323). Su centro de acción radica en el túbulo distal donde facilita la reabsorción de Na^+ y Cl^- y aumenta la secreción de K^+ e iones H^+ .

La reabsorción de Na^+ y Cl^- aumenta la osmolalidad del fluido extracelular, y este aumento estimula la secreción de la hormona antidiurética(ADH) que facilita la conservación del agua. Luego la aldosterona indirectamente promueve la reabsorción tubular de agua.

Por tanto, el déficit de Na^+ y el exceso de K^+ son dos factores que estimulan la secreción de aldosterona. Por el contrario, la deplección de K^+ y la sobrecarga de Na^+ poseen el efecto inverso. La tendencia actual es considerar independiente la acción de las variaciones del Na^+ respecto a las de K^+

El déficit de Na^+ estimula la secreción de aldosterona de una forma indirecta, a través del sistema renina-angiotensina, del ACTH, y de otros factores humorales actualmente desconocidos, que actúan en el paso de deoxicorticosterona a aldosterona(51).

Por otro lado, el exceso de K^+ actúa indirectamente liberando renina y directamente estimulando la síntesis de aldosterona a nivel del paso colesterol a pregnenolona(96).

La aldosterona también aumenta la absorción de Na^+ por el intestino, lo cual evita la pérdida de Na^+ por las heces. En ausencia de aldosterona, la absorción de Na^+ por el intestino puede ser muy poca, causando imposibilidad de absorber aniones y agua. El ClNa y el agua no absorbidos producen diarrea que significa una pérdida corporal todavía mayor de sal.

En el perro, la excreción fecal normal de Na^+ es de 4-6 meq/día y la de K^+ de 1-2 meq/día. Cuando estos valores descienden hasta 1-4 meq/día de Na^+ y 8-13 meq/día de K^+ , estos cambios van acompañados por una secreción elevada de aldosterona. De forma que la aldosterona actuaría disminuyendo la absorción de K^+ en el colon y aumentando la de Na^+ (94).

2.2.B.2.- CORTISOL

El cortisol representa más del 80% de los llamados 17 OHeteroides presentes en la circulación sanguínea(2).

El cortisol junto con la corticosterona, forman los dos glucocorticoides más importantes y de mayor actividad. La mayoría de las especies producen los dos, pero existen marcadas diferencias en sus proporciones relativas: en el hombre, mono, perro, hamster y la mayoría de las aves se segrega principalmente cortisol, mientras que en rata, ratón, conejo y la mayoría de los reptiles se segrega preferentemente corticosterona.

El cortisol se sintetiza preferentemente en las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal, a partir del colesterol,(según esquema anterior). Una vez sintetizado es segregado a la sangre.

El 50% del cortisol formado circula en forma de molécula original, mientras que el resto circula en forma del derivado tetrahydro reducido inactivo, conjugado en el carbono 3 con ácido glucurónico y en grado bastante menor con sulfatos ó fosfatos(269).

El cortisol presente en el plasma no

conjugado que es biológicamente activo, se encuentra ligado en cierto grado a la albúmina y también a una glubulina derivada principalmente del hígado. Esta sustancia se llama trascortín ó globulina fijadora de cortisol(CBG).El mecanismo de CBG es asegurar una fuente de hormona en circulación, pues del 20-30% siempre está disociado del transportador, el cual protege el material restante del proceso de inactivación y conjugación en el hígado. Además la CBG solubiliza al cortisol, el cual por sí mismo solo presenta una solubilidad limitada.

Los niveles de cortisol en plasma fluctúan a lo largo del día, tanto en el hombre como en algunas especies estudiadas(228).Los valores máximos se alcanzan en las primeras horas de la mañana, disminuyendo durante la tarde para terminar con aquellos valores más bajos que se alcanzan a media noche(102) (478).

En sujetos normales existe de 50-200ng/
/ml de cortisol en plasma.

Según WHIPP y col.(481), el ritmo circadiano de cortisol observado en conejos, es similar a aquel visto en hombres, aunque los niveles en conejos sean mucho más bajos. Se presentan dos picos de máxima secreción aproximadamente cada 12 horas(425).

QUIGLEY y YEN(362), estudiaron la importancia de la comida del mediodía para el flujo circadiano del cortisol, y comprobaron que la toma de alimentos en estas horas representa un estimulante para la secreción de cortisol en el hombre.

En la rata, la toma de alimentos afecta más al ciclo circadiano del cortisol que el ritmo luz-oscuridad.

A diferencia de la secreción de aldosterona, la secreción de cortisol, y en general de los glucocorticoides, está controlada casi totalmente por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) secretada por la hipófisis anterior (194). Esta hormona hipofisaria, está controlada por un factor de liberación del hipotálamo denominado "factor de liberación de corticotropina" (CRF). Este factor es transportado hacia la hipófisis anterior donde provoca la secreción de ACTH. Así las concentraciones plasmáticas de cortisol están reguladas por mecanismos de retroalimentación negativos.

Normalmente un valor creciente de cortisol plasmático libre, inhibe la liberación de CRF desde lugares hipotalámicos hacia la circulación portal hipofisaria, provocando una disminución de la liberación de ACTH

que origina una reducción de la secreción de cortisol por las suprarrenales. En el caso inverso se estimularía la liberación de CRF y así de ACTH que elevaría los niveles de cortisol en el plasma.

La acción de la ACTH sobre la corteza suprarrenal se ejerce a nivel de la membrana, activando a la adenil-ciclasa para facilitar la síntesis de AMPc.

Al igual que el cortisol, los ritmos secretorios de CRF y ACTH son altos al comienzo de la mañana y bajos al final de la tarde ó en la noche. Este efecto resulta de una alteración cíclica durante las 24 horas de las señales procedentes del hipotálamo que provocan la secreción de cortisol.

El cortisol es una hormona catabólica que causa la desviación de los aminoácidos desde el músculo hacia el hígado para su desaminación, originando por consiguiente un agotamiento muscular con la debilidad consiguiente. Se observa una menor síntesis de proteína y una mayor resorción de la matriz ósea. Esto anterior junto al hecho de que en general los glucocorticoides anulan de forma brusca la secreción de la hormona hipofisaria del crecimiento en los niños, provoca una detención del crecimiento.

Los aminoácidos, cuya entrada en el músculo queda bloqueada, van al hígado donde quedan desaminados, formando sus esqueletos orgánicos hidratos de carbono (principalmente glucógeno) y grasas (166). Esta mayor gluconeogénesis aumenta el nivel de glucosa en sangre (258), que quedará reducida por la excreción de insulina procedente de las células β . Pero estas células quedan agotadas en aquellos sujetos con una reserva insulinogénica deficiente, con lo cual se podría provocar una diabetes permanente.

Por otro lado, el exceso de cortisol inhibe la lipogénesis, se liberan grasas a la sangre, con lo cual aumentan los niveles de lípidos y colesterol en el suero.

Por último, el cortisol actúa de forma parecida a la aldosterona en los túbulos renales, pero con una intensidad menor.

2.2.B.3.- TESTOSTERONA

La testosterona es el principal andrógeno que se sintetiza en las células intersticiales de LEYDIG. Además de en los testículos, también se sintetiza aunque en menores cantidades en la corteza adrenal y en los ovarios(2).

Los estudios realizados con acetato ó colesterol marcado con C^{14} , muestran que ambos pueden dar origen a la testosterona. Sin embargo, en las células de LEYDIG, los ésteres de colesterol parecen ser los principales precursores para la hormonas sexuales masculinas.

Una vez segregada en la sangre, el 95% aproximadamente de la testosterona circula en el plasma unida a una globulina específica. El resto, (5%), queda en forma libre y forma la porción metabólicamente activa(22). Solo de esta forma puede la testosterona penetrar en las membranas de los tejidos.

En el hígado, tiene lugar su conjugación con el ácido glucurónico, siendo la mayor parte de la testosterona conjugada excretada por el riñon en su forma soluble con agua, junto con parte de la testosterona libre no conjugada.

El contenido total urinario de testosterona libre, raramente excede los 10 μ g/día en mujeres normales, detectándose en el hombre cantidades muy superiores sobre todo en jóvenes, procedente principalmente de los testículos.

Los niveles de testosterona en sangre varían considerablemente según la especie(137), el sexo(467), la edad(35)(268) y las condiciones fisiológicas.

Los límites normales de testosterona en adultos jóvenes son de 440-1000ng/100ml de plasma, existiendo una disminución progresiva de testosterona plasmática desde la mitad de la vida en adelante.

En las hembras, los límites normales son bastante más bajo, oscilando entre 34-90ng/100ml.

Los niveles de testosterona en plasma presentan un ritmo circadiano, con valores máximo por la mañana y mínimos por la tarde(103)(380). Sin embargo, la magnitud de esta variación es muy pequeña y es mucho menor que la del cortisol.

PERACHIO y col.(345), también observaron estas variaciones circadianas de los niveles de testosterona en el Rhesus monkey.

Por otro lado, tanto las situaciones de stress como la estimulación de ACTH, disminuye los niveles de testosterona en plasma, pero el mecanismo por el cual actúan está todavía pobremente entendido(280).

Para que la testosterona actúe, primeramente tiene que ser transformada en el interior de la célula en su metabolito más activo, que es la dehidrotestosterona(243).

La formación de este metabolito de la testosterona varía considerablemente según las especies. En la mujer, la función de la dehidrotestosterona no está muy clara y parece ser que la androstenodiona es su precursor principal.

Los niveles de dihidrotestosterona en el hombre son el 10% de los de la testosterona, mientras que en la mujer constituye el 40-50% de los niveles de testosterona.

Cuando llega la pubertad, se aumentan las gonadotropinas hipofisarias que estimulan la maduración del testículo. La LH u hormona luteinizante ó también llamada ICSH u hormona estimulante de las células intersticiales, actúa sobre las células de LEYDIG, aumentando la con-

versión de colesterol a testosterona.

Al igual que sucedía con la ACTH, en el hipotálamo se libera un factor de la LH que es la LRH (factor de liberación de la LH). Estas hormonas funcionan activando la adenil-ciclasa, aumentando así la concentración intracelular del AMPc.

El sistema LH-testosterona funciona según el esquema bien conocido de retroalimentación (485). Por encima de una concentración crítica de testosterona plasmática, ésta interfiere con la liberación de LH. No se sabe si esto se logra por inhibición de la secreción de LRH (112) ó por una acción frenadora directa de la testosterona sobre la hipófisis anterior. Sea como fuere, la disminución de los valores plasmáticos de LH, tiene por consecuencia una disminución de la secreción de testosterona, completando así el asa de retroalimentación negativa (234).

La testosterona puede aumentar también la reabsorción de Na^+ en los túbulos distales del riñón, al igual que los mineralocorticoides pero en menor cuantía.

GRIZARD y col. (168), estudiaron el efecto de la gonadectomía sobre los lípidos, comprobando que aumentaba los niveles de lípidos, el colesterol y la corticosterona en las glándulas adrenales así como los niveles

de corticosterona en el plasma. Por el contrario, la testosterona revertía estos efectos.

Por último, el hígado puede eliminar mediante la bilis algunos andrógenos junto con sus derivados metabólicos. Así, la metiltestosterona puede inhibir la secreción de bilis, mediante un efecto aun no esclarecido sobre las células epiteliales de los canalículos biliares, ocasionando a veces trastornos de la función hepática(447)

2.2.C.- INFLUENCIA DE LAS RESECCIONES INTESTINALES SOBRE
LAS HORMONAS ESTEROIDICAS

Los estudios a cerca de los efectos de la resección intestinal sobre las hormonas con estructura esteroidea, son en la actualidad muy escasos.

Muy recientemente ANDERSEN y col.(13), estudiaron los niveles de varias hormonas en suero de mujer, tras realizarse el bypass intestinal por obesidad. Ellos, comprobaron la ausencia de diferencias en los niveles basales de estradiol, estrona, estrona conjugada, androstenodiona, testosterona y progesterona entre las pacientes operadas y las no operadas.

RASK-MADSEN y col.(368) y SPANIER y col.(424), observaron como tras el bypass intestinal no aumentaba la tasa plasmática de aldosterona, llevando a un buen mantenimiento del Na^+ .

STOKHOLM y col.(431), determinaron los niveles de cortisol plasmáticos tras el bypass yeyuno-ileal, y observaron que los niveles disminuían estando relacionado con la disminución producida en el GFR(filtración glomerular).

Los mismos resultados fueron obtenidos por

NOLAN y col.(325), observando como los niveles de cortisol disminuían significativamente aunque muy lentamente tras el bypass yeyuno-ileal.

2.3.- FISIOLOGIA RENAL

2.3.A.- MORFOLOGIA RENAL

El riñon es un órgano tubular compuesto, formado por un gran número de unidades semejantes llamadas nefronas, que trabajan en paralelo, siendo la nefrona la unidad anatómica y funcional del riñon(57) (322).

El número de nefronas que poseen los riñones varía según las especies, tamaño de los riñones y edad del animal, siendo mayor este número en los primeros meses y años de vida.

En la rata, por ejemplo, los riñones poseen alrededor de unos 30.000 nefronas, mientras que en el hombre el número se eleva grandemente hasta alcanzar los dos millones de nefronas.

La nefrona está compuesta básicamente de:

- 1) Un glomérulo, a través del cual el líquido que sale de la sangre se filtra.
- 2) Un largo túbulo, donde el líquido filtrado se convierte en orina al ir circulando hasta la pelvis del riñon.

La sangre penetra en el glomérulo por

la arteriola aferente y lo abandona por la arteriola eferente. El glomérulo está compuesto por una red de hasta 50 capilares paralelos, cubiertos por células epiteliales e incluidas en la cápsula de BOWMAN. El espacio de BOWMAN se continua con el segmento inicial del túbulo renal, formado por el tubo contorneado proximal situado en la corteza del riñon. Le sigue la porción recta del tubo contorneado proximal, cuyo diámetro disminuye bruscamente al mismo tiempo que el epitelio se adelgaza, para formar la rama descendente del asa de HENLE. Esta estructura en horquilla puede ser corta y estar situada enteramente en la corteza renal, ó larga si especialmente pertenece a los glomérulos yuxtamedulares, en cuyo caso penetra en la médula renal.

La porción inferior del asa, tiene una pared muy delgada y se le dá el nombre de segmento delgado del asa de HENLE. A cierta distancia de la incurvación del asa, el epitelio aumenta de altura y forma la rama ascendente del asa de HENLE, que se continua en la corteza con el túbulo distal.

Finalmente, el líquido penetra en el túbulo colector, que reúne líquidos de varias nefronas, y está situado perpendicularmente a la superficie del riñon, pasando nuevamente desde la corteza a través de la médula, para drenar el líquido en la pelvis renal (175).

Los segmentos delgados de las nefronas nacidas de glomérulos yuxtamedulares, son mucho más largos que los nacidos en la parte externa de la corteza, presentando más capacidad para conservar el agua.

Cuando el filtrado glomerular sigue a través de los túbulos, gran parte de agua y cantidades variables de sus solutos son reabsorbidos hacia los capilares tubulares. Los no reabsorbidos se transforman en orina.

Después que la sangre pasa desde el glomérulo hasta la arteriola eferente, la mayor parte fluye a través de la red peritubular que rodea las porciones corticales de los túbulos. El resto de la sangre de las arteriolas eferentes, cuya mayor parte proviene de los glomérulos yuxtamedulares, fluye por asas capilares rectas llamadas vasos rectos, que se extienden hacia la médula rodeando las partes más bajas de los segmentos delgados antes de dar la vuelta y subir para vaciarse en las venas corticales.

2.3.B.- COMPOSICION ELECTROLITICA DE LA ORINA, FORMACION.

El papel fisiológico de los riñones es considerable, puesto que representa el principal órgano encargado de la eliminación de los desechos de la nutrición y porque, por la eliminación equilibrada del agua y de las sales regulan la tensión osmótica y la concentración iónica, en particular el pH del medio interno.

Pero el producto de la función renal, la orina, es más bien una excreción que una secreción, en el sentido que los elementos constitutivos de la orina son, con algunas excepciones elementos del plasma y no el resultado de una elaboración metabólica de las células renales.

No existe, por consiguiente, una orina sino varias orinas, pues la eliminación urinaria presenta variaciones cualitativas y cuantitativas a veces muy importantes, según las condiciones biológicas del individuo.

Por esto, es extremadamente difícil definir la composición de la orina, pero pueden trazarse los límites entre los que se encuadran los caracteres de la excreción urinaria fisiológica(198).

La orina está constituida esencialmen-

te por agua, que contiene en solución elementos muy variados y que proceden prácticamente todos del plasma. Pero esta excreción es selectiva, en el sentido de que si casi todos los elementos de la orina son elementos del plasma, no todos los elementos del plasma se encuentran en la orina, tales como las proteínas, la glucosa, el ión bicarbonato y otros compuestos más. Por otra parte, el valor de la relación concentración en la orina:concentración en el plasma es, en general, superior a la unidad, lo que demuestra que cuando el riñón elimina una sustancia del plasma, la concentra.

La nefrona, produce esencialmente un filtrado libre de proteínas a nivel del glomérulo. Cada día son filtrados por los glomérulos 160 litros de agua, conteniendo cada litro 300mosml. de solutos, principalmente Na^+ , Cl^- , K^+ y CO_3H^- . Este filtrado, por un proceso de resorción selectiva y secreción a varios niveles del túbulo, es modificado para formar la orina definitiva.

Las fuerzas que mueven los distintos iones no son distintas. El movimiento de Cl^- es pasivo, según su gradiente de concentración. Por el contrario, el paso del sodio desde la luz del túbulo al peritúbulo es activo, penetrando en la célula epitelial renal al ser muy permeable la membrana, expulsándolo de allí al intersticio por las llamadas bombas de sodio(149).

El K^+ se mueve, al igual que el Na^+ por un proceso activo.

El agua es absorbida al propio tiempo junto con los otros elementos de la orina glomerular, a fin de mantener la isosmolaridad entre el líquido tubular y el de los espacios intersticiales. Esta reabsorción para producirse, solo exige la permeabilidad al agua del segmento correspondiente.

En condiciones normales de hidratación, el agua y la sal son reabsorbidas en un 50-60% en el túbulo proximal. En las primeras porciones de este segmento, el sodio es reabsorbido activamente por un mecanismo acoplado al transporte de solutos orgánicos.

En la porción descendente del asa de HENLE(A. de H.), al ser esta impermeable al sodio y cloro pero permeable al agua, el agua pasa hacia el líquido intersticial medular hipertónico, de forma que cuando el fluido llega al final del A.de H. es hipertónico y contiene el 15% del filtrado glomerular.

Por el contrario, la rama ascendente del A. de H. es relativamente impermeable al agua, pero permeable al sodio y cloruro, por lo que el $ClNa$ pasa a favor

de un gradiente de concentración desde la luz del túbulo al líquido intersticial, siendo el líquido que penetra en el túbulo contorneado distal hipotónico.

Hoy día, ha cobrado importancia la disposición de los segmentos ascendentes y descendentes del A. de H., en relación con la teoría de la contracorriente. Este concepto, se basa esencialmente en que los líquidos renales intersticiales e intraluminales (durante la antidiuresis), aumentan su osmolaridad y sus concentraciones de Na^+ y Cl^- cuando las asas penetran en la médula, disminuyendo por el contrario, cuando la rama ascendente sube hacia la corteza, donde proporciona líquido hipotónico al túbulo distal (129).

Esta teoría de contracorriente requiere pues, una estructura en asa en equilibrio osmótico con el líquido intersticial y con cada lado de dicha asa, en la cual la parte ascendente extrae Na^+ del líquido tubular y lo manda al líquido intersticial y a la rama descendente. La impermeabilidad para el agua de la rama ascendente, permite que el líquido se vuelva progresivamente más diluido (175).

Por otra parte, el K^+ filtrado es resorbido en su mayor parte en el túbulo proximal, en tanto que la fracción excretada siempre es añadida al líquido tubular en las partes distales de la nefrona, de forma que

a lo largo del túbulo distal, la concentración de K^+ aumenta conforme el líquido avanza por este segmento.

Por último, la cantidad de agua existente en el túbulo distal y colector, depende de la magnitud de la ADH. Así, en la hidropenia, cuando el título de ADH es alto, el epitelio del túbulo distal y colector es muy permeable al agua, y esto nos conducirá a una orina concentrada.

En la diuresis acuosa, el título de ADH circulante es bajo, y el epitelio del túbulo distal y colector es impermeable al agua. La hipotonicidad de la orina tubular que sale del A. de H. se conserva a lo largo del resto de la nefrona, y aún aumenta por expulsión activa continua de iones, obteniéndose de esta forma una orina diluida con un volumen considerable(354).

2.3.C.- EFFECTOS DE LAS RESECCIONES INTESTINALES SOBRE LOS NIVELES DE ELECTROLITOS EN SANGRE Y ORINA

En este apartado, nos centraremos en aquellos electrolitos por nosotros estudiados, y los efectos que sobre ellos produce la exclusión de parte del i.d..

De todos ellos quizás el más estudiado sea el oxalato, de tal forma que tras los desórdenes intestinales aumenta la excreción de oxalato por orina.

En 1970 HOFMANN y col.(208), observaron la presencia de cálculos de oxalato cálcico en el riñón de pacientes con resección ileal. Además estos sujetos, tenían una gran diarrea acuosa debida a la malabsorción existente de S.B..

SMITH y col.(418) en sus hipótesis iniciales, propusieron que la hiperoxaluria encontrada en estos individuos era debida a las anormalidades en el metabolismo de S.B.. De forma que, en estos pacientes con resección ileal, aumenta la cantidad de S.B. que entran en el colon, las cuales son desconjugadas por las bacterias intestinales. Así la glicina libre se metaboliza a glioxalato que es una de la fuente de producción de oxalato, junto con la vitamina C, excretándose rápidamente por orina.

Pero en estudios posteriores, HOFMANN y col.(442) comprobaron administrando glicina marcada con C^{14} , que la excreción renal de oxalato marcado con C^{14} no era mayor en pacientes con desórdenes ileales e hiperoxaluria que en los sujetos normales. Con lo cual era improbable que la glicina proveniente de las S.B. conjugadas sirviera como la principal fuente para el oxalato urinario.

Por otro lado, el glioxalato formado a partir de la glicina, es metabolizado en el hígado a glicolato tanto como a oxalato. Por tanto, si la hiperoxaluria encontrada en pacientes con desórdenes ileales fuera debida a una excesiva producción de glioxalato, debería aumentar tanto la excreción urinaria de glicolato como la de oxalato, y esto no ocurre pues la excreción de glicolato se encuentra en sus límites normales(123).

CHADWICK y col.(70) y STAUFFER y col.(428), demostraron que la hiperoxaluria observada tras la resección ileal era debida a una hiperabsorción del oxalato de la dieta, que revertía al administrar dietas con bajas cantidades de oxalato.

EARNEST y col.(124), comprobaron como existía mayor excreción urinaria de oxalato a medida que aumentaba la resección ileal. De esta forma, la hiperoxaluria fué mayor en pacientes con una resección ileal mayor

ó igual a 100cm, pero normal en aquellos con resección ileal menor de 50cm. A la vez cuando la resección era mayor a 50cm la absorción del oxalato marcado con C¹⁴ era significativamente aumentada, con lo cual estos resultados estaban de acuerdo con la teoría anteriormente expuesta, donde el oxalato de la dieta era la principal fuente para el oxalato urinario.

Los mismos autores(124), encontraron una relación entre la hiperoxaluria y el grado de esteatorrea, de forma que a una mayor malabsorción de grasa se eliminaba más cantidad de oxalato por la orina.

La excreción aumentada del oxalato urinario, también se ha observado en pacientes con otros desórdenes acompañados por una malabsorción de grasas, tal como el síndrome de pseudo-obstrucción intestinal(418). Por tanto, aquellos factores que conducen a una malabsorción de grasas parecen tener una mayor importancia en la hiperoxaluria que la resección de un segmento del íleon. Así, la absorción del oxalato de la dieta aumenta cuando aumenta el contenido de grasa de la dieta y su malabsorción.

Este aumento de la absorción de oxalato, que ocurre en la malabsorción de grasas, parece que se debe a que se altera la solubilidad intraluminal del oxalato(15) (427). El ácido oxálico, es un ácido fuerte di-

carboxílico que es moderadamente soluble en agua, luego al estar en solución, el oxalato de la dieta se presenta como un anión y disponible para la absorción. Pero a pH intestinal, el ácido oxálico existe como sal cálcica, formando el oxalato cálcico que es poco soluble en agua.

Al existir grandes cantidades de grasas no absorbidas, los ácidos grasos tienen mayor afinidad por el calcio que el oxalato, con lo cual disminuye la cantidad de calcio intraluminal disponible para formar el oxalato cálcico. Esto trae como consecuencia, la formación de sales de oxalato más solubles, como sería el oxalato sódico, que haría aumentar la absorción de oxalato. A la vez los ácidos grasos no absorbidos, se excretan por heces predominantemente como sales de calcio.

STAUFFER y col.(429), comprobaron que al aumentar el calcio de la dieta disminuía la excreción urinaria de oxalato. Estos resultados estaban de acuerdo con la teoría anteriormente expuesta, sobre la solubilidad del oxalato, pues de esta forma existiría mayor cantidad de calcio para unirse al oxalato.

También se ha demostrado por distintos autores(126) (209) (212) (213) (249) (343), la presencia de hiperoxaluria tras el bypass intestinal, acompañada por una mayor incidencia de piedras de oxalato cálcico en

el riñon, debido a una alteración en la solubilidad intraluminal del oxalato.

Sin embargo KLAHR y col.(249), propusieron que quizás esta excreción excesiva de oxalato se debiera a una disminución en la reabsorción renal del oxalato, pero WEINMAN y col.(474) recientemente comprobaron por técnicas de microperfusión y micropuntura que el oxalato marcado con C¹⁴, en el riñon sufre perfectamente los procesos de filtración, reabsorción y secreción.

No obstante, no debemos excluir la posibilidad de la existencia de alguna anomalía en la síntesis de oxalato, ya que la excreción de oxalato al administrar una dieta normal sin oxalato, fué algo mayor en los pacientes con hiperoxaluria que en el resto de los sujetos.

El lugar del intestino donde se produce esta absorción aumentada de oxalato, en pacientes con desórdenes del intestino y esteatorrea, aún no está aclarado. El hecho de que no exista hiperoxaluria en aquellos sujetos con una resección ileal grande y colectomía total, sugiere que el colon debe ser el lugar primario para esta absorción anormal de oxalato, en aquellos pacientes con solo resección del i.d..

DOBBINS y BINDER(110), investigaron

el efecto de las S.B. y de los ácidos grasos sobre la difusión pasiva de oxalato a través de la mucosa del colon. Ellos demostraron que la exposición a la mucosa del colon de deoxicolato 5mM aumentaba significativamente la absorción de oxalato, sugiriendo que el colon es necesario para el desarrollo de la hiperoxaluria entérica en pacientes con esteatorrea(111).

Según CHADWICK y col.(71) y SAUNDERS y col.(387), la absorción aumentada de oxalato tiene lugar en el colon de rata, pero no en el yeyuno e íleon durante la perfusión con S.B. ó soluciones de ácidos grasos. Por otro lado, también comprobaron que en el mono, el 80% de la absorción de oxalato tenía lugar en el colon. Todas estas evidencias, apoyan la teoría de que el colon es el lugar primario para la absorción aumentada de oxalato.

Así, la hiperoxaluria secundaria a los desórdenes ileales debería ser llamada "hiperoxaluria colónica" y no "hiperoxaluria entérica".

Por tanto, existe una relación cualitativa pero no cuantitativa, entre la excreción fecal de grasas ó malabsorción de grasas y la excreción urinaria de oxalato, de tal forma que aunque la esteatorrea es importante, no es el único determinante en la patogénesis de la hiperoxaluria. De hecho, ANDERSSON y JAGENBURG(15) demost-

ron la presencia de hiperoxaluria en pacientes que no tenían esteatorrea.

El mecanismo por el cual aumenta la absorción de oxalato por el colon, se debe a que las S.B. y los ácidos grasos no absorbidos aumentan la permeabilidad del colon al oxalato, como lo demostró DOBBINS y BINDER(110) en el colon de la rata.

Esto sería la posible explicación para aquellos pacientes que sin tener esteatorrea presentan hiperoxaluria, debido a una malabsorción de S.B. , dando por resultado un aumento en la permeabilidad del colon para el oxalato(386).

Este aumento en la absorción de oxalato, trae como consecuencia una severa nefropatía(78) (462), acompañada con litiasis renal (31) (74) (178) (332).

DRENICK y col.(119), observaron el deterioro que se producía en el riñon tras el bypass intestinal. Según estos autores, un 20-30% de oxalato cálcico se depositó en el parénquima renal, dando lugar a cambios estructurales con una nefritis intersticial y fibrosis periglomerular, junto con un deterioro de la función renal que frecuentemente son irreversibles(495).

También BROCHNER-MORTENSEN y col.(59), observaron una disminución en el GFR(fracción de filtración glomerular) despues del bypass intestinal, al comparar con los sujetos normales. Estos resultados, están de acuerdo con los anteriores en cuanto al daño que se produce en el riñon, tras practicar el bypass intestinal.

La resección produce alteraciones en los valores en sangre y orina de otros electrolitos, así, SENYUTOVICH y GENYK(401), en experimentos realizados en el hombre tras una resección del i.d. de 1-4m, observaron una disminución de K^+ en sangre que se compensaba a los 25-30 dias despues de haber practicado una resección limitada. Cuando las resecciones fueron masivas, además de la disminución de K^+ , se producía también una disminución de los valores de Na^+ sérico, pero en este caso, la disminución de los valores de Na^+ retrocedían a los 4-8 meses de la operación, no ocurriendo igual con el K^+ cuyos niveles no se recuperaron a largo plazo.

Estas disminuciones de K^+ en suero, también fueron puestas de manifiesto por DANO y col.(92), SALMON(382) y STARKLOFF y col.(426) tras el bypass yeyuno-ileal, pudiendo acarrear grandes modificaciones fisiológicas e incluso la muerte(155) (275) (342).

De igual forma, CAMPBELL y col.(65) y DEAN y col.(99), observaron una acidosis metabólica que es muy habitual en estos pacientes con bypass yeyuno-ileal.

RASK-MADSEN y col.(368) y SPANIER y col.(424), en hombre, no observaron modificaciones en el Na^+ total corporal tras el bypass yeyuno-ileal, ni tampoco un aumento en la tasa plasmática de aldosterona, que conllevaría a un buen mantenimiento del Na^+ .

DEAN y col.(99), FULLER y col.(147) y VAINDER y col.(462), observaron un aumento de cloruros en sangre tras el bypass yeyuno-ileal, junto con una tendencia a la acidosis metabólica(155). Según estos autores, estos cambios en el Cl^- se deben a una disfunción renal tubular, que estaría apoyada por la alteración observada en el riñón tras la resección, como consecuencia de la hiperoxaluria, ya que se depositan cálculos de oxalato cálcico, que originarían una alteración de la función tubular renal, frecuentemente irreversible(78) (119) (462)(495).

PIETZ(351), en experimentos hechos en perros, tras una resección masiva, observó una pérdida fecal de Na^+ 10 veces mayor de lo normal, junto a una pérdida fecal de K^+ también mayor. Estos resultados fueron también obtenidos por PULLAN(361) y SAUTIER y col.(388), en el hombre,

quienes también veían aumentada la pérdida fecal de K^+ y Na^+ tras la resección intestinal, junto con la de Cl^- .

Según PIETZ(351), la excreción excesiva de estos electrolitos junto con la alta acidez fecal, se puede explicar por la pérdida existente de la superficie de absorción tras la resección, en particular la parte distal, pues parece ser que la absorción de Na^+ y Cl^- tiene lugar a nivel del i.d. proximal, aumentando esta absorción a medida que nos acercamos a la parte distal, existiendo la máxima absorción en el colon.

Frente a estas alteraciones, el organismo presenta otros dos mecanismos compensadores, independiente de la mejora de absorción progresiva de estas sustancias, a nivel del i.d. residual. Así, el colon es responsable de aumentar la capacidad de absorber agua y electrolitos, y los riñones tienden a preservar la homeostasia segregando una orina muy ácida.

ROBINSON y col.(373), en perros, tras la resección proximal del 70% de i.d., observaron una disminución "in vivo" de la absorción de agua, Na^+ y K^+ , mientras que no variaba la de Cl^- . Prácticamente, la absorción de K^+ se abolió en el íleon remanente.

Estos cambios, son debidos a cambios existentes en la morfología y estructura del intestino, pues tras la resección proximal se hipertrofia el intestino remanente, aumentando el flujo secretor y haciendo disminuir la absorción de sustancias. Por el contrario, NIZET y col.(324), observaron que en el yeyuno del perro existía una mayor secreción de agua y Na^+ que absorción.

MACARONE-PALMIERI y col.(278), observaron tras un bypass intestinal en ratas, una secreción aumentada de K^+ en el íleon remanente, debido posiblemente a una actuación elevada del íleon tras la falta del resto del intestino.

YOUNOSZAI y col.(493), observaron por técnicas de perfusión, que el Na^+ se absorbía por igual en el yeyuno e íleon de rata, siendo algo mayor en el yeyuno que en el íleon, sin ser esta diferencia muy significativa. Mientras el K^+ , a diferencia del Na^+ , es segregado en el yeyuno e íleon de rata.

WU y col.(491), estudiaron intensamente el efecto que producía el VIP(polipéptido intestinal vasoactivo), una hormona gastrointestinal segregada en yeyuno e íleon, sobre el transporte de electrolitos y agua en el colon e íleon de rata "in vivo".

Demostraron que la infusión i.v. de VIP, inhibía la absorción de agua y electrolitos en el íleon, y cambiaba la absorción por secreción en el intestino grueso.

Estos autores junto con COUPAR(80) y RACUSEN y col.(363), mostraron que el VIP actuaba como modificador efectivo del transporte de fluido en el i.d. e i.g..

Así, el VIP induce la secreción de Cl^- por el íleon de conejo, e i.g. de rata(363), alterando también la absorción del i.d. "in vivo", como COUPAR(80), observó una secreción yeyunal en la rata tras la infusión por vía arterial de una dosis de 97.5 ug/Kg/h de VIP.

Según estos autores, el VIP actúa de igual forma que otra hormona, produciéndose cambios en el AMPc mucosal de la célula, pues se ha observado que el VIP activa el adenilato ciclasa, en los homogenados de células del i.d. y de la mucosa del colon.

3.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1.1.-Ratas intactas.

3.1.2.- Ratas con resección del 50% del i.d. a partir de la válvula ileocecal y en dirección craneal.

3.1.3.- Ratas con resección del 80% del i.d. a partir de la válvula ileocecal y en dirección craneal.

3.2.- ANIMALES

Hemos utilizado ratas machos adultas de la raza WHISTAR, de pesos comprendidos entre 260 y 320 g, procedentes del servicio de animales de laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

La dieta usada ha sido pienso comercial para ratas de la casa Sanders^R.

3.3.- PREPARACIONES QUIRURGICAS

Los animales se mantienen en ayunas las 24horas que preceden a la operación, pero sin privarles del agua.

Como anestesia utilizamos el Pentobarbital

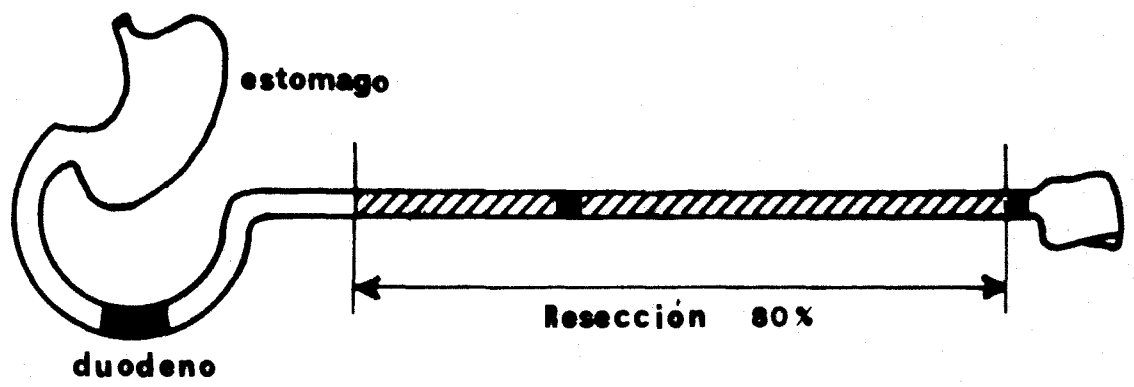
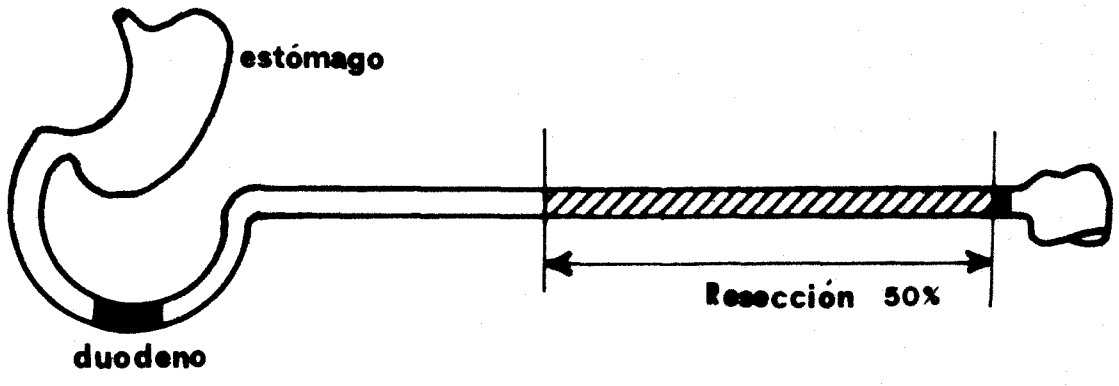


FIG. 3

sódico(Nembutal^R), administrado por vía i.p. a una dosis de 4mg/100g peso. Posteriormente y antes de proceder a la intervención quirúrgica, se le administra por vía i.m. 0.1ml de Atropina al $\frac{1}{2}\%$, para disminuir las secreciones. El grado de anestesia se controla por la observación de los reflejos corneal y oculo-parpebral.

Tras laparotomía media, mediante la que se seccionan los diversos planos musculares, se penetra en la cavidad abdominal. Una vez localizada el intestino, se mide la longitud total de éste desde el esfínter pilórico hasta la válvula ileocecal, determinando posteriormente la longitud que vamos a reseca.

Una vez señalada, se comienza a ligar cada uno de los vasos de la zona a excluir, reservando la vascularización del intestino remanente. Después de ligados todos los vasos, los seccionamos y procedemos a cortar el intestino por los lugares previamente señalados. Finalmente se realiza la anastomosis termino-terminal.

Para efectuar la sutura intestinal, se utiliza seda BRAUM del 4/0 USP, con aguja atraumática procurando no lesionar los vasos. Después de realizar en cada caso la intervención adecuada, se procede a cerrar los planos peritoneal y muscular con aguja curva utilizando CATGUT

nº 0 a puntos seguidos. Posteriormente el cierre de la piel, se hace con aguja recta y lino de calibre mediano a puntos entrecortados en forma de herradura.

La herida se trata exteriormente con tintura de yodo, siendo la duración de la operación aproximadamente de 1 hora.

3.4.- ABSORCION INTESTINAL

Como medio de incubación se ha utilizado la solución KREBS-HENSELEIT, tampón bicarbonato exenta de Cl_2Ca , que se prepara a partir de las siguientes soluciones (255)

- 1) ClNa 9%
- 2) ClK 1.5%
- 3) $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ 2.11%
- 4) $\text{SO}_4\text{Mg}.7\text{H}_2\text{O}$ 3.82%
- 5) CO_3HNA 1.3% gaseado durante 1 hora con CO_2 .

Estas soluciones se conservan en nevera. Se toman 10 c.c. de la solución 1 y se completa hasta 100 c.c. con agua destilada, lo llevamos a un erlenmeyer y se le añade:

- 4 c.c. de la solución 2
- 1 c.c. de la solución 3

Fig. 4.- Distribución de los tramos intestinales, empleados en el sistema de sacos evertidos.

TRAMO A.- Tramo evertido, en ratas control y ratas con resección del 50%

TRAMO B.- Tramo evertido, tanto en rata control, como en resección del 50% y 80%.

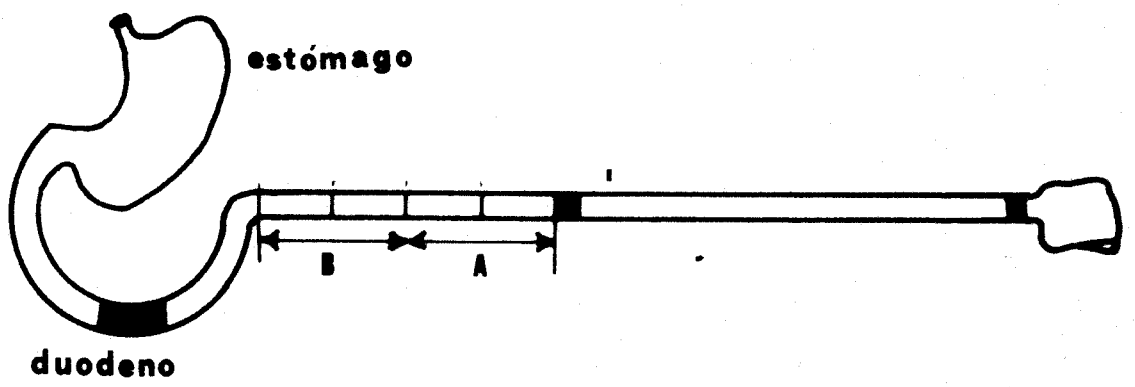


FIG. 4

1 c.c. de la solución 4

21 c.c. de la solución 5

Antes de su uso como medio de incubación, se oxigena durante 10 min. con carbógeno (95% de O_2 y 5% de CO_2).

Se pesan 0.1312 mg de ácido cólico de pureza un 98% de la casa MERCK nº 1150026, y se disuelven en 100 ml de la solución anteriormente preparada, obteniendo de esta forma una solución 4 mM de ácido cólico. Para la perfecta disolución del ácido cólico, se añaden 300 μ l de NaOH 1N.

Como técnica de incubación utilizamos la de WILSON y WISEMAN (486). Los animales una vez anestesiados con Uretano al 10%, se les realiza la laparotomía extrayéndosele rápidamente el intestino delgado que se lava con solución de ClNa 0.9%, invirtiendo el intestino con ayuda de una varilla de vidrio de punta roma, lavándose nuevamente con suero fisiológico.

Una vez el intestino invertido, se preparan trozos de intestino iguales de aproximadamente 2 ó 3 cm de longitud. El número de trozos preparados depende del tipo de resección. Así para las ratas controles y las de

resección del 50% se toman cuatro trozos, mientras que para aquellas que se les ha practicado la resección del 80% de i.d., solo dos trozos, procurando que estos tramos coincidan entre unos animales y otros.

El llenado del asa intestinal se lleva a cabo ligando un extremo con hilo de algodón; en el extremo abierto, se coloca otra ligadura abierta en la que se introduce una aguja de punta roma unida a una jeringa, para llenar el saco intestinal con el volumen que se desee de la solución de KREBS-HENSELEIT.

Hay que cuidar que el grado de distensión de los sacos sea adecuada para colaborar a la oxigenación de la mucosa, metabólicamente muy activa, y que en todos los casos sea semejante. Para ello, se llena el saco intestinal hasta que las vellosidades adquieran la típica separación apreciable a simple vista.

Las asas intestinales así preparadas, se introducen en un erlenmeyer con 20 ml de la solución 4mM de ácido cólico anteriormente preparada. Los erlenmeyers se colocan en un baño termostático a 37°C y se burbujea con carbógeno durante todo el tiempo del experimento, que en este caso es una hora.

Al final del periodo experimental, se retira el erlenmeyer del baño y sacamos el saco intestinal. Se seca sobre papel de filtro húmedo y se pesa. A continuación, se extrae mediante un pequeño corte del intestino el líquido serosal, que se recoge para la posterior valoración del ácido cólico. Por diferencia entre el peso del saco lleno y vacío, determinamos el volumen final del líquido serosal, determinándose de la misma forma el volumen inicial del líquido serosal antes de la incubación.

Es conveniente, que el tiempo transcurrido desde que se saca el intestino hasta que se introducen los sacos en los erlenmeyers, no sea superior a los tres minutos.

Con esta técnica se puede distinguir un medio que llamaremos mucosal que es el que baña directamente la mucosa intestinal, y otro medio serosal que es el que queda dentro del intestino.

Los datos finales se expresan como μ moles finales de ácido cólico que pasan por 100 mg de tejido, en el tiempo del experimento (1 hora).

3.5.- DETERMINACIONES ANALITICAS

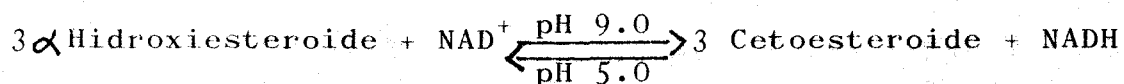
3.5.1.- DETERMINACIONES EN BILIS

- SALES BILIARES

- COLESTEROL

- SALES BILIARES

La determinación de S.B. en bilis se realiza mediante una reacción enzimática, donde el enzima 3 α Hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 α -HSD) transfiere el grupo 3 α hidroxi de los esteroides de las series C-19, C-21 y C-24 incluyendo los conjugados de glicina y taurina del último, a sus correspondientes formas cetos, con la consecuente formación de NADH a partir de NAD⁺.



Esta reacción es fácilmente reversible, sin embargo, a pH alcalino y con un agente captador de cetonas como es la hidrazina hidratada, la oxidación de los 3 α hidroxiesteroides es prácticamente cuantitativa, pudiéndose medir el NADH formado por técnicas espectrofotométricas (138) (201).

Para el análisis hay que seguir el siguiente esquema:

- En el tubo I se añade 2.5 ml de la solución que posee el enzima(enzima más hidrazina hidratada), junto con 0.5 ml de metanol y 10 μ l de la muestra problema.
- En el tubo II, lo mismo que el anterior, pero con la diferencia de que lleva 2.5 ml de hidrato de hidrazina, en lugar del enzima.
- En el tubo III, se vuelve a añadir 2.5 ml de la solución del enzima, 0.5 ml de metanol, pero se añade 10 μ l de un disolvente que en este caso es 0.15mol/l de ClNa previamente preparado.
- En el tubo IV, se añade igual que el III, cambiando la solución del enzima por 2.5 ml de hidrato de hidrazina.

Los tubos III y IV, son para corregir posibles diferencias en las extinciones entre la solución con el enzima y el hidrato de hidrazina.

Despues de dejar incubar 15 min. los tubos a temperatura ambiente, se mide las extinciones de todos los tubos frente a agua en un espectrofotómetro a 340nm.

La extinción neta se halla: $\Delta E = (E_I - E_{III}) - (E_{II} - E_{IV})$

La concentración: mmol, A.B./l bilis = $\frac{\Delta E (3.0+a)}{a.l.\xi}$

a= muestra 0.01ml

ϵ = coeficiente de extinción milimolar de NADH a 340nm=

- 6.22 mmol⁻¹.cm⁻¹.l l=1cm

- COLESTEROL

Se determina mediante la técnica de ALLAIN(11) modificado, que consiste en que los ésteres de colesterol son hidrolizados por una esterasa dando lugar al colesterol libre. Este colesterol libre producido, es oxidado por la colesterol oxidasa con producción de peróxido de hidrógeno, que se acopla a la 4 amino antipirina en presencia de peroxidasa, produciendo un color cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol, medido en un espectrofotómetro a 500nm.

El análisis de colesterol en bilis se realiza directamente sobre las muestras crudas, tomando 20 μ l de la muestra problema.

3.5.2.- DETERMINACIONES EN HECES

- SALES BILIARES

- AGUA FECAL

- SALES BILIARES

La determinación de S.B. en heces, es igual a la de la bilis, pero mientras las determinaciones directas de los A.B. totales de las muestras crudas de bilis han demostrado funcionar bien, no ha sido así en caso de las heces, las cuales sufren un procedimiento de extracción. El método está basado en el principio de DEWAEEL(104), extrayéndose los A.B. de la siguiente forma.

Las heces se recogen durante los tres últimos días, se homogenizan y secan a 110°C durante 24h. Se pesa con precisión una cantidad exacta de 100 mg, a la cual se añade 1 ml de una solución previamente preparada de 4g de KOH en 100 ml de etilenglicol. Esta mezcla se calienta a 220°C durante 15 min. en un condensador de reflujo de aire, mezclando bien 3 ó 4 veces durante el proceso.

Posteriormente, se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se añade 1 ml de ClNa 3.4mol/l. Una vez bien mezclada se continúa con 0.2ml de ClH concen-

trado. Finalmente se añaden 6 ml de dietil éter agitándose el tubo durante 1 min., el cual después se centrifuga 3 min. a 2000 r.p.m.. La capa superior se recoge, repitiéndose estos dos últimos pasos una vez más con la capa inferior. Los extractos de dietil éter recogidos se combinan y se dejan evaporar a 40°C.

El residuo que queda disuelto en 1ml de metanol es el usado en la determinación enzimática. En este caso el disolvente de la muestra es también metanol.

- AGUA FECAL

Para la determinación de agua fecal, se recogen las heces excretadas durante 24 horas, se pesan y se llevan a la estufa a 110°C durante un día para que se sequen. Una vez pasadas las 24 horas, se pesan estas heces secas, determinando por diferencia la cantidad de agua fecal correspondiente por 24 horas, expresándose finalmente en tantos por ciento(%).

3.5.3.- DETERMINACIONES EN ORINA

- 17 HIDROXIESTEROIDES
- 17 CETOESTEROIDES
- SODIO Y POTASIO
- CLORUROS
- OXALATOS

- 17 HIDROXIESTEROIDES

Los esteroides con un hidroxilo en el C-17 se oxidan con bismutato a 17 cetoesteroides, valorándose como tales conjuntamente con éstos últimos. De esta forma, el valor de los 17 hidroxisteroides se obtienen restando del valor total el correspondiente a los 17 cetoesteroides, efectuándose siempre la determinación de manera paralela a la de los 17 cetoesteroides.

la determinación se realiza por cromatografía en columna, basada en la reacción de NORYNBERSKI (329) y de ZIMMERMANN (496).

La orina de 24 horas se recoge en un recipiente que contiene unas gotas de ClH concentrado, se mezcla

y se mide el volumen, filtrándola ó centrifugándola antes de usarla.

Se toman 3 ml de orina, con un pH que oscile entre 3 a 6, y se mezclan con 3 ml de ácido acético glacial. A esta mezcla se le añade el bismutato sódico, y se agita mecánicamente durante 1 hora al abrigo de la luz directa, adquiriendo la solución un color naranja. Pasada la hora, se le añade 10 ml de agua y metabisulfito sódico hasta que el color naranja de la solución desaparezca.

De esta forma todos los 17 hidroxisteroides contenidos en la orina pasan a 17 cetoesteroides que se determinan ahora conjuntamente como tales, con lo cual a partir de este momento todos los pasos realizados son los mismos que para la determinación de los 17 cetoesteroides

Una vez la solución haya perdido el color naranja, se le añade 5 ml de ClH concentrado, junto con una pequeña cantidad de solución reductora. Se mezcla bien y se introducen los tubos en un baño maria hirviendo durante 10 min.. Pasado este tiempo, se enfrían rápidamente y se añade el contenido a una columna 17-oxo-T column Kit. Se deja eluir, y posteriormente se añade a la columna 10ml de una solución de potasa(KOH) y un eluyente alcohólico (etanol 95%) que es el que se recoge. En este eluido alco-

hólico es donde se hace la determinación.

Se toma 1 ml de eluido que se mezcla con 0.5 ml del cromógeno de ZIMMERMAN y con 1.5 ml de KOH. Se mezcla bien y se mantiene durante una hora en nevera para que se desarrolle bien el color. Una vez pasado este tiempo, se añade 3.5 ml de diclorometano y se centrifuga durante 3 min. a 3500r.p.m., aspirando con una pipeta la fase superior que se lee frente a un blanco a 520 nm.

El cálculo es: $\frac{\text{D.O. problema}}{\text{D.O. standard}} \cdot 25 = \text{mg 17 hidroxisteroides/ l orina.}$

para obtener la cantidad en 24 horas, se multiplica por la diuresis producida en esas 24 horas.

- 17 CETOESTEROIDES

Para la determinación de éstos, los pasos a seguir son los mismos que en caso de los 17 hidroxisteroides, exceptuando el paso previo de oxidación, con el único cambio de que parte de 5 ml de orina en lugar de 3 ml.

Los cálculos serían: $\frac{\text{D.O. problema}}{\text{D.O. standard}} \cdot 15 = \text{mg 17 cetoesteroides/ l orina}$

Para obtener la cantidad en 24 horas, se multiplica igualmente por la diuresis de 24 horas. Este valor será el

que se restará al anterior para obtener los 17 hidroxiesteroides. En este caso, la columna usada es la de 17 Keto column, Kit.

- SODIO Y POTASIO

Los valores determinados de Na^+ y K^+ en orina, se han obtenido por fotometría de llama, utilizando un fotómetro de llama "Electro-Synthese" tipo PHF-102.

- CLORUROS

Las determinaciones efectuadas en suero y orina, han sido realizadas mediante métodos potenciométricos (CMT 10, Radiometer, Copenhagen).

- OXALATOS

la determinación de oxalato en orina se realiza mediante una técnica de valoración volumétrica, realizando previamente una extracción de oxalato en la orina a analizar(142).

3.5.4.- DETERMINACIONES EN SUERO

3.5.4.1.- SANGRE PORTA

- COLESTEROL
- SALES BILIARES

3.5.4.2.- SANGRE PERIFERICA

- COLESTEROL
- CLORUROS
- SODIO Y POTASIO
- ALDOSTERONA
- CORTISOL
- TESTOSTERONA
- BUN

3.5.4.1.- SANGRE PORTA

- COLESTEROL

Los niveles de colesterol en este caso, se determinaron de la misma forma que el colesterol en bilis, mediante una técnica enzimática(11).

- SALES BILIARES

Se determinaron igual que en la bilis,

directamente sobre el suero, sin necesidad de una extracción previa(138) (201).

3.5.4.2.- SANGRE PERIFERICA

- COLESTEROL

Se determinó por la misma técnica enzimática que en caso de la bilis y del suero de la sangre porta, realizando el análisis directamente sobre la muestra problema.

- CLORUROS

Se analizaron por potenciometría, como en el análisis de orina, expresándose los resultados en meq/l.

- SODIO Y POTASIO

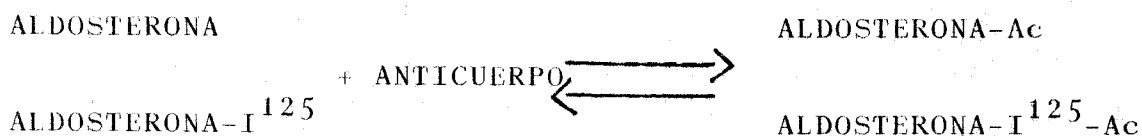
Se determinaron por fotometría de llama, dando los valores en meq/l.

- ALDOSTERONA

La determinación de aldosterona se realiza

por radioinmunoensayo, directamente sobre las muestras de suero sin extracción previa.

El principio de esta reacción es el siguiente:



El anticuerpo(Ac) usado, presenta la misma afinidad para la aldosterona marcada con I^{125} que para la encontrada en la muestra problema; así, los dos tipos de aldosterona compiten con el Ac dando lugar a los dos tipos de complejos A-Ac y A- I^{125} -Ac. Por tanto, los niveles de radiactividad encontrados son inversamente proporcionales a la concentración de aldosterona en la muestra problema.

Después de un periodo de incubación apropiado, las fracciones unidas y libres de la aldosterona se separan, y la radiactividad se cuantifica en un contador de centelleo (ABBOTT-Antologic) ajustado a su máxima eficiencia para I^{125} (492).

Paralelamente, se realiza una curva estándar donde se representa en ordenada el % de radiactividad

encontrada(B/Bo.100) y en abcisa las concentraciones patrones de aldosterona. Siendo B=c.p.m. del problema ó estandard y Bo=c.p.m. del estandard cero(0pg/ml de aldosterona).

En el análisis de aldosterona, se utilizan unos tubos recubiertos con el Ac a los que se les añade 0.2 ml de suero y 0.1 ml de Aldosterona I¹²⁵, que previamente se prepara disolviendo un vial radiactivo en 8.5 ml de agua destilada.

Posteriormente, se añade 0.7 ml de una solución formada por un tampón y ANS(8 anilino 1 naftaleno sulfonato sódico), que libera la unión de la aldosterona con su proteína portadora.

Estos tubos se dejan en incubación a 2-8°C durante un periodo de 38 horas. Pasado este tiempo, se decantan y se les añade 1 ml de agua destilada. Se vuelven a decantar y se dejan durante 10 min. boca abajo. Al pasar este tiempo se miden en el contador.

La curva patrón se realiza de igual manera que los sueros problemas.

Todas las muestras se realizaron por duplicado, expresándose los resultados en pg/ml.

- CORTISOL

La sistemática de la determinación de cortisol es similar a la de la aldosterona, variando las cantidades tomadas y los reactivos utilizados.

Se toman 100µl de suero que se añaden a los tubos con el Ac preparado, más 0.5 ml de Cortisol-I¹²⁵, que se prepara disolviendo previamente el vial en 6 ml de agua destilada. Se dejan los tubos incubar a temperatura ambiente durante 24 horas, decantando posteriormente y realizando el mismo procedimiento que con la aldosterona(1) (3) (375).

La curva patrón se hace paralelamente con los sueros problemas.

Todas las muestras se hacen por duplicado, expresando los valores en ng/ml.

- TESTOSTERONA

El método de determinación de testosterona en suero, es el mismo que el usado para la aldosterona y el cortisol. Se realiza por radioinmunoensayo compitiendo la testosterona y testosterona marcada con I¹²⁵ por el Ac, y midiendo la radiactividad desarrollada en un contador .

En este caso, las muestras se deben tratar previamente para la extracción de esta hormona.

Se toman 0.2 ml de suero que se mezcla con 3 ml de éter, se agitan los tubos durante 30 seg. Se centrifugan posteriormente a 2000r.p.m. durante 5 min., congelándose para que el sobrenadante(éter) se decante perfectamente, pasándolo a otro tubo donde se realizará su perfecta evaporación a sequedad.

Una vez evaporado el sobrenadante, se diluye el residuo con 1 ml de tampón(sales de fosfatos Na y K⁺) a pH 7.5.

A partir de este ml se toman las muestras como si se tratara del suero problema.

Paralelamente se hace una curva patrón.

Se añade sobre un tubo de cristal normal (sin Ac), 0.2 ml de la extracción anterior, más 0.1 ml de testosterona-I¹²⁵ disuelta en buffer y 0.1 ml de antitestosterona(Ac). Se deja 18 horas a la temperatura de la nevera.

Posteriormente se añade 1 ml de polietilenglicol(PEG) y se agita dejando los tubos en nevera 15 min..

Se centrifugan durante 15 min. a 2000xg y se decanta el sobrenadante(467). Se vuelve a añadir 1 ml de PEG frio sin agitar. Se vuelven a centrifugar los tubos y a decantar midiendo la radiactividad seguidamente por el contador .

Todas las muestrars se realizan por duplicado y los valores se expresan en ng/ml.

- BUN(NITROGENO UREICO EN SANGRE)

La urea al reaccionar con diacetilmonoxima, forma un producto coloreado, que es medido en un espectrofotómetro a 520nm. Para facilitar la reacción, la mezcla se calienta a 90°C, desarrollándose más intensamente el color(283).

A todos los datos bioquímicos obtenidos, se les ha realizado un estudio estadístico para ver la significación existente entre los distintos casos experimentales, aplicando el test estadístico de la test Student.

3.6.- DESARROLLO DE LOS EXPERIMENTOS

Durante el periodo postoperatorio, los animales se alojaron en jaulas individuales.

A las 24 horas de la operación, se les administró solo agua, y a las 48 horas pienso molido. sucesivamente se vá observando la presencia ó no de diarrea, considerándose a las ratas recuperadas cuando la ingesta y las heces son normales.

Transcurrido un periodo de un mes ó 5 meses, según el caso desde la intervención quirúrgica, previo ayuno de 24 horas pesamos la rata y se anestesia con Pentobarbital sódico por vía i.p., abriendo la cavidad abdominal tras laparotomía media.

Para la recogida de bilis, se localiza el conducto biliar cerrándose en el extremo inferior, realizándose una incisión en pico de flauta e introduciendo una cánula que nos servirá para la recogida de la bilis directamente desde este conducto.

Para la recogida de orina y heces, colocamos a las ratas individualmente en jaulas de metabolismo, que permite separar la orina de las heces, donde se realizaran

las determinaciones.

Para obtener las muestras de suero, se extrae sangre del corazón mediante una jeringa y aguja, y se deja a 37°C durante 30 min., centrifugándose después 5 min. para la obtención del suero.

Para obtener el suero de la sangre porta, se liga previamente esta vena para facilitar la recogida de sangre, ya que las paredes presentan gran fragilidad. El tratamiento a seguir de la sangre porta para la obtención del suero, es el mismo que el seguido para el caso de la sangre periférica.

4.- RESULTADOS

RATAS PATRONES

| <u>Concentración A.B.</u> (mmol/l bilis) | <u>Volumen de bilis</u> (ml/15min.) | <u>Producción A.B.</u> (mmol/15min.) |
|---|--|--|
| 25.40 | 0.300 | 76.20 $\cdot 10^{-4}$ |
| 31.35 | 0.370 | 115.00 $\cdot 10^{-4}$ |
| 55.40 | 0.200 | 110.80 $\cdot 10^{-4}$ |
| 49.16 | 0.300 | 147.48 $\cdot 10^{-4}$ |
| 41.32 | 0.208 | 85.94 $\cdot 10^{-4}$ |
| 33.14 | 0.370 | 122.61 $\cdot 10^{-4}$ |
| 58.45 | 0.270 | 157.81 $\cdot 10^{-4}$ |
| 35.95 | 0.290 | 97.06 $\cdot 10^{-4}$ |
| 29.71 | 0.325 | 96.57 $\cdot 10^{-4}$ |
| 39.99 [±] 3.94 (9) | 0.290 [±] 0.02 (9) | 112.16 $\cdot 10^{-4}$ [±] 9.04 $\cdot 10^{-4}$ ★ (9)★ |

TABLA I . ACIDOS BILIARES EN BILIS. Valor medio[±]E.S.M.★
Número de animales.★

RATAS CON RESECCION DEL 50% (1 MES)

| <u>Concentración A.B.</u> <u>(mmol/l bilis)</u> | <u>Volumen de bilis</u> <u>(ml/15min.)</u> | <u>Producción A.B.</u> <u>(mmol/15min.)</u> |
|--|---|---|
| 23.56 | 0.200 | 47.12 $\cdot 10^{-4}$ |
| 25.50 | 0.190 | 48.45 $\cdot 10^{-4}$ |
| 33.24 | 0.170 | 56.50 $\cdot 10^{-4}$ |
| 23.03 | 0.100 | 23.03 $\cdot 10^{-4}$ |
| 28.84 | 0.230 | 66.33 $\cdot 10^{-4}$ |
| 22.07 | 0.200 | 44.13 $\cdot 10^{-4}$ |
| 29.62 | 0.070 | 20.73 $\cdot 10^{-4}$ |
| 22.16 | 0.260 | 57.63 $\cdot 10^{-4}$ |
| 26 [±] 1.46 (8) | 0.18 [±] 0.023 (8) | 45.49 $\cdot 10^{-4}$ [±] 5.72 $\cdot 10^{-4}$ (8)* |

TABLA II. ACIDOS BILIARES EN BILIS. Valor medio[±]E.S.M.☆
Número de animales.*

RATAS CON RESECCION DEL 50% (5 MESES)

| <u>Concentración A.B.</u> <u>(mmol/l bilis)</u> | <u>Volumen de bilis</u> <u>(ml/15min.)</u> | <u>Producción A.B.</u> <u>(mmol/15min.)</u> |
|--|---|--|
| 21.34 | 0.080 | 17.07 $\cdot 10^{-4}$ |
| 20.13 | 0.085 | 17.11 $\cdot 10^{-4}$ |
| 22.55 | 0.090 | 20.29 $\cdot 10^{-4}$ |
| 16.11 | 0.190 | 30.62 $\cdot 10^{-4}$ |
| 20.27 | 0.080 | 16.21 $\cdot 10^{-4}$ |
| 26.08 | 0.090 | 23.47 $\cdot 10^{-4}$ |
| 29.18 | 0.060 | 17.50 $\cdot 10^{-4}$ |
| 22.40 | 0.080 | 17.92 $\cdot 10^{-4}$ |
| 19.45 | 0.130 | 25.28 $\cdot 10^{-4}$ |
| 15.43 | 0.150 | 23.14 $\cdot 10^{-4}$ |
| 21.29 [±] 1.31 (10) | 0.100 [±] 0.013 (10) | 20.86 $\cdot 10^{-4}$ [±] 1.48 $\cdot 10^{-4}$ ☆ (10)* |

TABLA III. ACIDOS BILIARES EN BILIS. Valor medio[±]E.S.M. ☆

Número de animales.*

RATAS CON RESECCION DEL 80% (1 MES)

| <u>Concentración A.B.</u> (mmol/l bilis) | <u>Volumen de bilis</u> (ml/15min.) | <u>Producción A.B.</u> (mmol/15 min.) |
|---|--|--|
| 32.47 | 0.060 | 19.48 $\cdot 10^{-4}$ |
| 26.91 | 0.060 | 16.15 $\cdot 10^{-4}$ |
| 26.86 | 0.070 | 18.80 $\cdot 10^{-4}$ |
| 14.42 | 0.160 | 23.07 $\cdot 10^{-4}$ |
| 29.03 | 0.070 | 20.32 $\cdot 10^{-4}$ |
| 30.25 | 0.080 | 24.20 $\cdot 10^{-4}$ |
| 26.66 \pm 2.60 (6) | 0.083 \pm 0.016 (6) | 20.34 $\cdot 10^{-4}$ \pm 1.19 $\cdot 10^{-4}$ (6)* |

TABLA IV . ACIDOS BILIARES EN BILIS. Valor medio \pm E.S.M. ☆

Número de animales.*

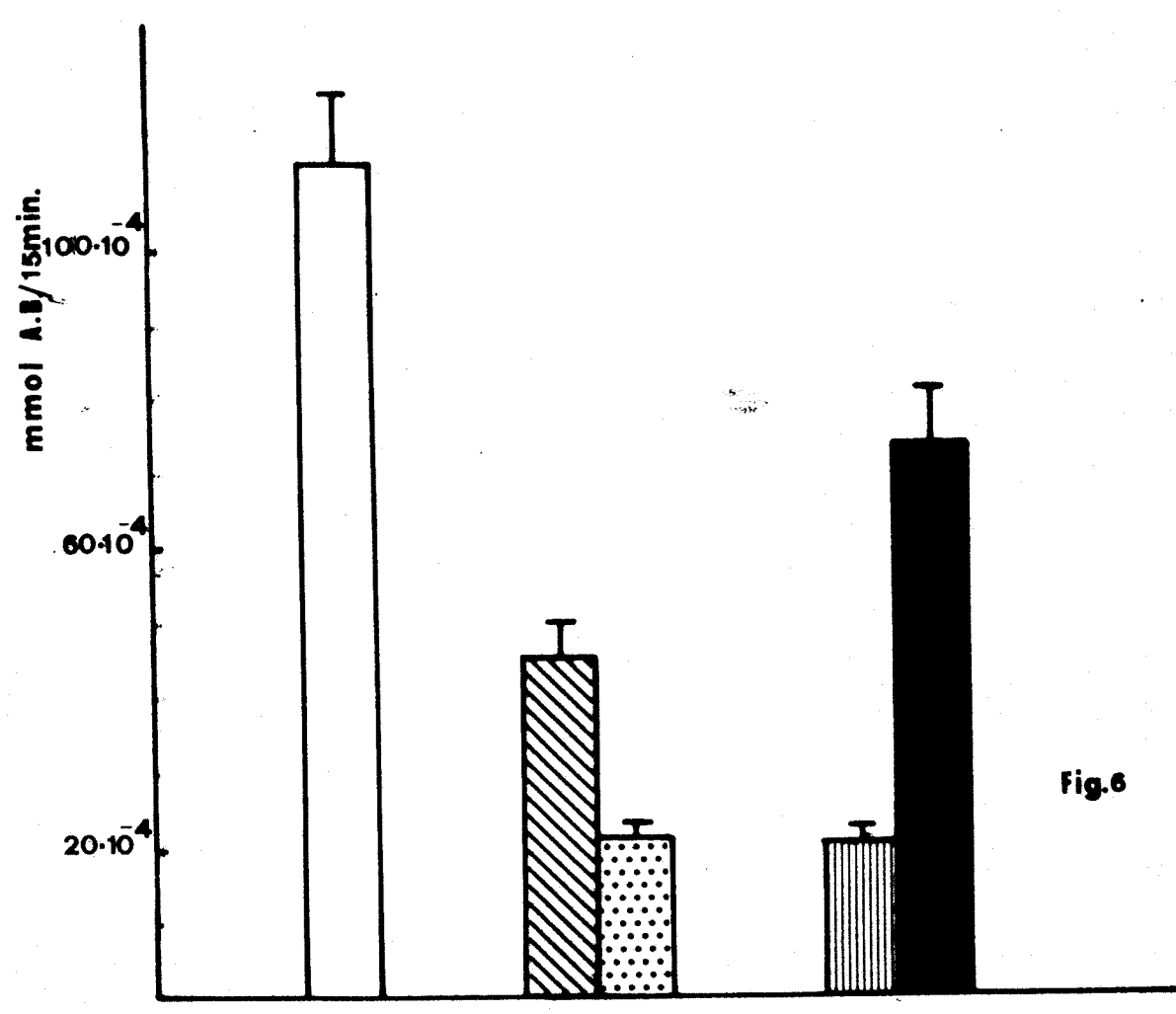
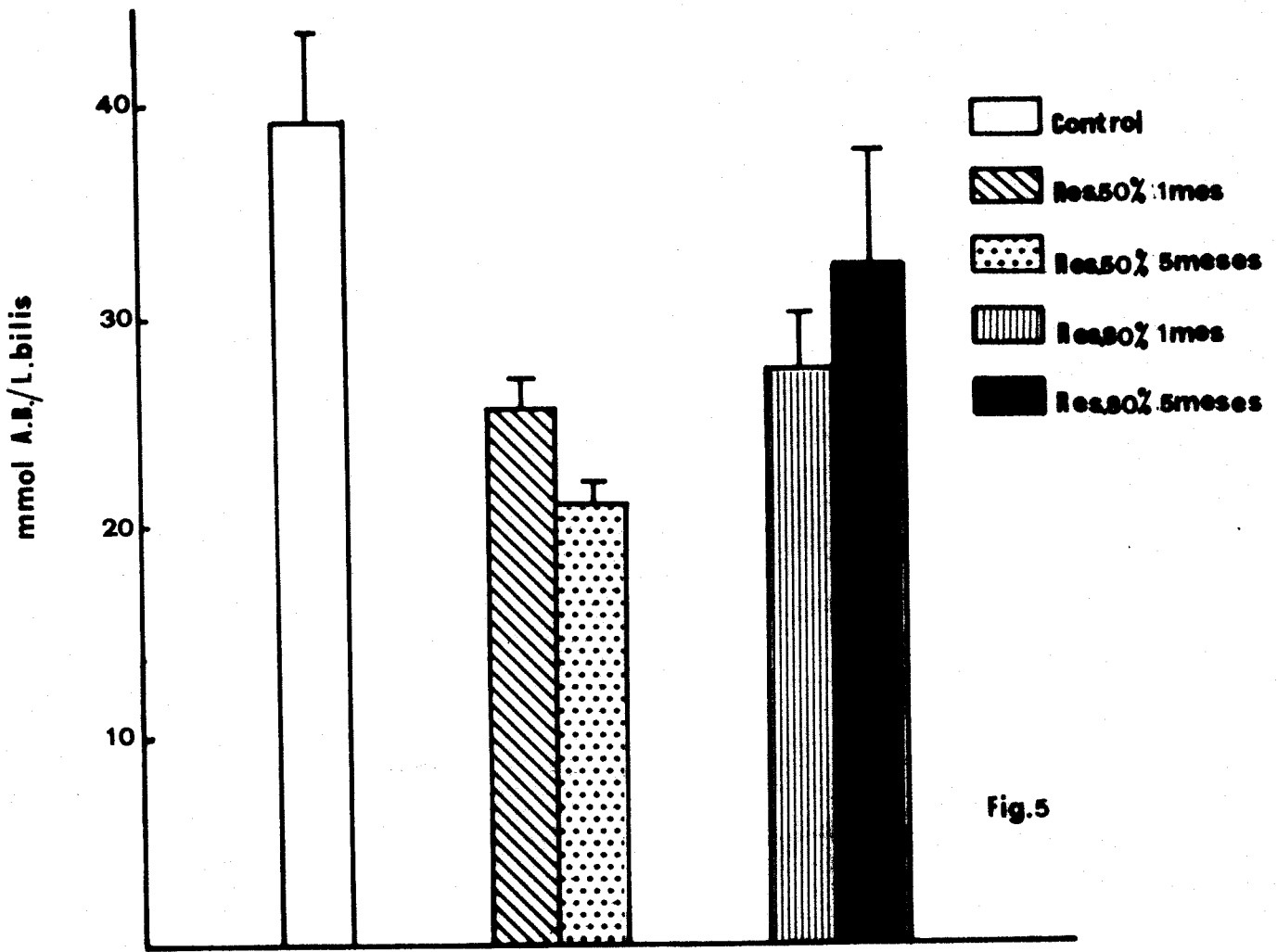
RATAS CON RESECCION DEL 80% (5 MESES)

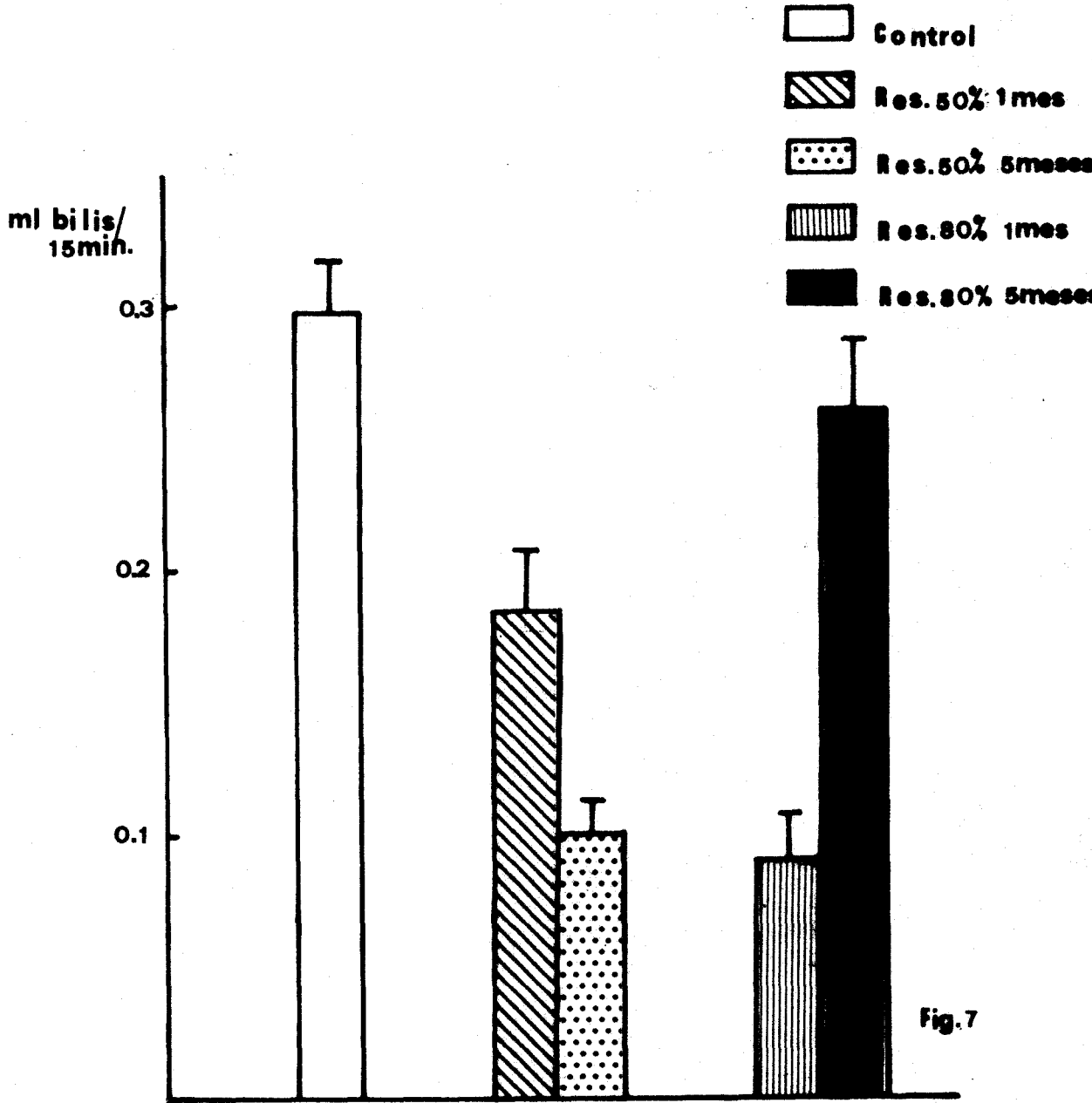
| <u>Concentración A.B.</u> <u>(mmol/l bilis)</u> | <u>Volumen de bilis</u> <u>(ml/15min.)</u> | <u>Producción A.B.</u> <u>(mmol/15min.)</u> |
|--|---|---|
| 22.55 | 0.220 | 49.21 $\cdot 10^{-4}$ |
| 72.54 | 0.080 | 40.99 $\cdot 10^{-4}$ |
| 35.37 | 0.225 | 79.59 $\cdot 10^{-4}$ |
| 27.54 | 0.290 | 79.85 $\cdot 10^{-4}$ |
| 23.91 | 0.290 | 69.33 $\cdot 10^{-4}$ |
| 22.41 | 0.330 | 73.94 $\cdot 10^{-4}$ |
| 31.11 | 0.320 | 99.57 $\cdot 10^{-4}$ |
| 24.34 | 0.330 | 80.33 $\cdot 10^{-4}$ |
| 32.47 [±] 5.95 (8) | 0.260 [±] 0.030 (8) | 73.78 $\cdot 10^{-4}$ [±] 6.91 $\cdot 10^{-4}$ (8)* |

TABLA V. ACIDOS BILIARES EN BILIS

Valor medio[±]E.S.M. ☆

Número de animales. *



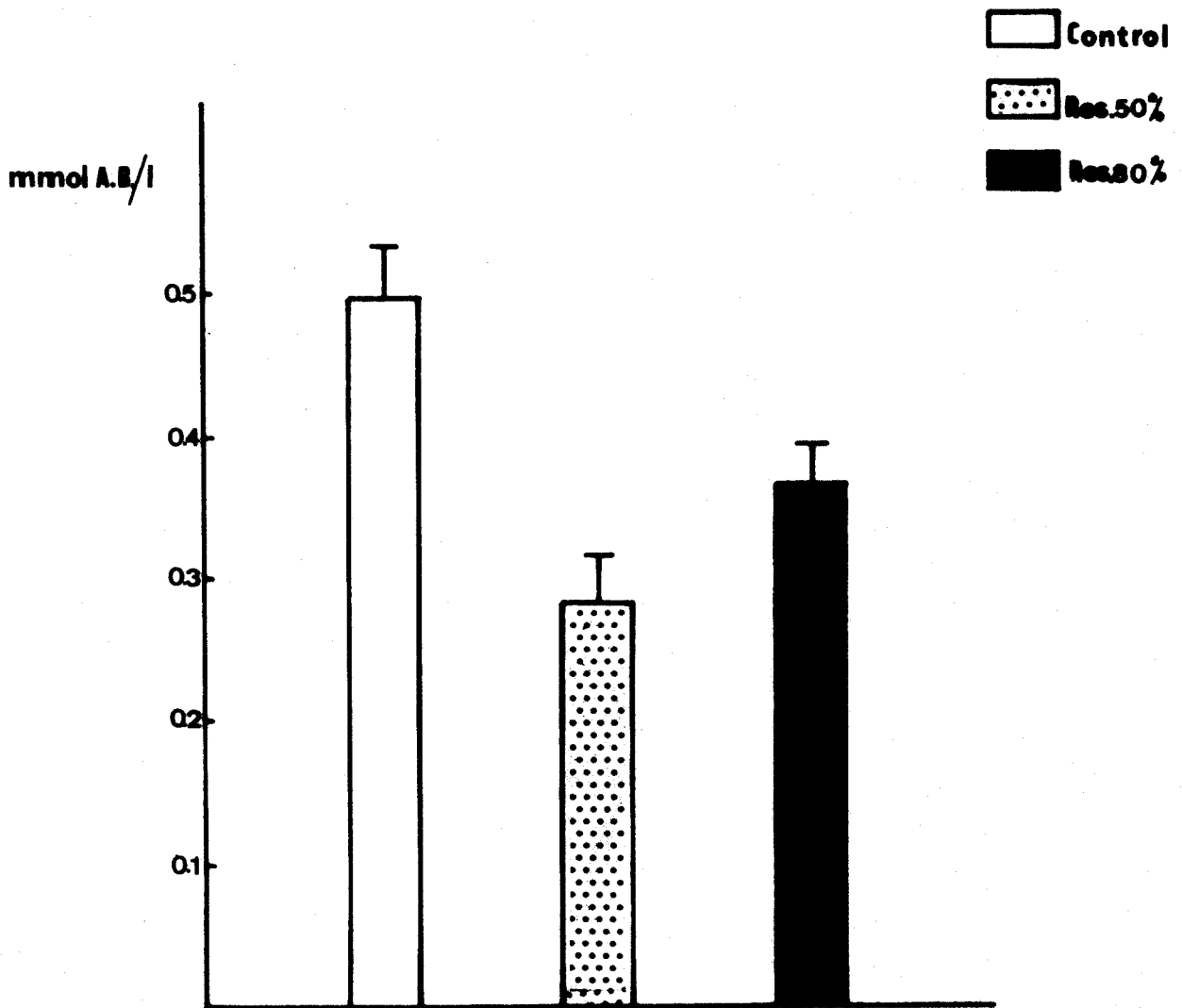


FLUJO DE BILIS

| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS CON RESECCION 50%</u> | <u>RATAS CON RESECCION 80%</u> |
|--------------------------------|--------------------------------|--|
| 0.53 | 0.19 | 0.42 |
| 0.34 | 0.29 | 0.25 |
| 0.48 | 0.43 | 0.40 |
| 0.53 | 0.26 | 0.33 |
| 0.72 | 0.1 | 0.28 |
| 0.48 | 0.21 | 0.44 |
| 0.50 | 0.24 | 0.46 |
| 0.53 | 0.25 | 0.43 |
| 0.52 | 0.43 | 0.32 |
| 0.36 | 0.35 | 0.37 |
| 0.50 [±] 0.03 (10) | 0.28 [±] 0.03 (10) | 0.37 [±] 0.02 [☆] (10) [●] |

TABLA VI. ACIDOS BILIARES EN SANGRE PORTA(5 MESES).

Valor medio[±]E.S.M..[☆] Número de animales.[●]



A.B. SUERO PORTA

Fig.8

| <u>RATAS</u> | <u>TRAMO INTESTINAL</u> | S_F (mM) | $V_i - V_f$ (ml) | <u>μmoles/100mg Tejido húmedo</u> |
|--------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--|
| | A | 0.35 ± 0.04 (6) | 0.038 ± 0.022 (6) | 0.106 ± 0.006 (6) |
| CONTROL | B | 0.28 ± 0.03 (6) | 0 ± 0.017 (6) | 0.080 ± 0.01 (6) |
| RES. 50% | A | 0.34 ± 0.05 (10) | 0.079 ± 0.023 (10) | 0.070 ± 0.01 (10) |
| | B | 0.35 ± 0.04 (10) | 0.038 ± 0.017 (10) | 0.075 ± 0.006 (10) |
| RES. 80% | B | 0.35 ± 0.03 (7) | 0.126 ± 0.035 (7) | $0.064 \pm 0.007 \star$ (7) \star |

TABLA VII. EFECTO DE LA RESECCION DEL INTESTINO DELGADO DISTAL, SOBRE LA ABSORCION DE ACIDO COLICO EN SACOS DE YEYUNO EVERTIDOS. $\text{Media} \pm \text{E.S.M.} \star$ Número de animales \star

TABLA VII . La concentración inicial de substrato en el medio mucosal fue de 4mM, y en el serosal de 0 mM.

Tiempo de incubación 60 min. con burbujeo constante de carbógeno.

S_f = Concentración final en el medio serosal

V_i y V_f = Volumen serosal inicial y final

RATAS PATRONES

| <u>Heces Secas(g)</u> <u>excretadas/24h</u> | <u>Concentración A.B.</u> <u>μmol/100mg heces secas</u> | <u>EXCRECIÓN A.B.</u> <u>(μmol/24h)</u> |
|--|--|--|
| 0.8 | 2.13 | 18.65 |
| 1.8 | 0.82 | 14.80 |
| 1.03 | 3.24 | 33.23 |
| 1.53 | 0.73 | 11.10 |
| 0.46 | 2.81 | 12.90 |
| 2.72 | 1.31 | 35.66 |
| 1.72 | 0.73 | 12.56 |
| 3.06 | 0.77 | 23.56 |
| 1.51 | 0.68 | 10.27 |
| 1.89 | 0.98 | 18.29 |
| 1.65 [±] 0.25 (10) | 1.42 [±] 0.30 (10) | 19.10 [±] 2.86☆ (10)* |

TABLA VIII. ACIDOS BILIARES EN HECES. Valor medio[±]E.S.M.☆

*Número de animales

RATAS CON RESECCION DEL 50% (1 MES)

| <u>Heces Secas(g)</u> <u>excretadas/24h</u> | <u>Concentración A.B.</u> <u>μmol/100mg heces secas</u> | <u>Excreción A.B.</u> <u>(μmol/24h)</u> |
|--|--|--|
| 0.84 | 3.73 | 31.26 |
| 0.93 | 2.86 | 26.49 |
| 2.06 | 3 | 61.8 |
| 0.89 | 1.84 | 16.29 |
| 2.26 | 2.52 | 56.79 |
| 1.12 | 3.3 | 36.79 |
| 0.67 | 4.94 | 33.37 |
| 2.90 | 1.26 | 36.5 |
| 3.24 | 1.31 | 42.4 |
| 1.66 [±] 0.33 (9) | 2.75 [±] 0.39 (9) | 37.97 [±] 4.73 ☆ (9)* |

TABLA IX . ACIDOS BILIARES EN HECES. Valor medio[±]E.S.M. ☆

* Número de animales.

RATAS CON RESECCION DEL 50% (5 MESES)

| <u>Heces Secas(g)</u> <u>excretadas/24h</u> | <u>Concentración A.B.</u> <u>μmol/100 mg heces secas</u> | <u>Excreción A.B.</u> <u>(μmol/24h)</u> |
|--|---|--|
| 2.53 | 1.21 | 30.61 |
| 1.46 | 2.27 | 33.01 |
| 0.75 | 3.44 | 25.66 |
| 1.80 | 1.80 | 32.40 |
| 2.78 | 1.21 | 33.60 |
| 1.48 | 2.42 | 35.76 |
| 2.38 | 1.40 | 33.40 |
| 1.28 | 2.76 | 35.28 |
| 1.81 [±] 0.29 (8) | 2.06 [±] 0.28 (8) | 32.47 [±] 1.3 ☆ (8)* |

TABLA X ACIDOS BILIARES EN HECES. Valor medio[±]E.S.M. ☆

* Número de animales

RATAS CON RESECCION DEL 80% (1 MES)

| <u>Heces Secas(g)</u> <u>excretadas/24h</u> | <u>Concentración A.B.</u> <u>μmol/100 mg heces secas</u> | <u>Excreción A.B.</u> <u>(μmol/24h)</u> |
|--|---|--|
| 5.81 | 1.06 | 61.86 |
| 3.97 | 1.98 | 78.77 |
| 1.92 | 3.82 | 73.40 |
| 2.21 | 2.56 | 56.68 |
| 2.16 | 3 | 64.81 |
| 3.49 | 1.55 | 54.04 |
| 3.72 | 2.03 | 75.61 |
| 2.4 | 1.84 | 44.13 |
| 4.6 | 1.07 | 48.98 |
| 5.2 | 1.55 | 80.85 |
| 3.55 [±] 0.43 (10) | 2.05 [±] 0.27 (10) | 63.91 [±] 4.09☆ (10)* |

TABLA XI ACIDOS BILIARES EN HECES. Valor medio[±]E.S.M.☆

* Número de animales.

RATAS CON RESECCION DEL 80% (5 MESES)

| <u>Heces secas(g)</u> <u>excretadas/24h</u> | <u>Concentración A.B.</u> <u>μmol/100 mg heces secas</u> | <u>Excreción A.B.</u> <u>(μmol/24h)</u> |
|--|---|--|
| 3.27 | 1.89 | 61.71 |
| 3.75 | 1.55 | 45.72 |
| 2.71 | 1.16 | 31.44 |
| 2.5 | 2.03 | 50.85 |
| 1.57 | 4.11 | 64.58 |
| 1.15 | 2.95 | 33.86 |
| 2.25 | 2.52 | 56.65 |
| 2.71 | 1.5 | 40.65 |
| 0.82 | 4.07 | 33.3 |
| 1.38 | 3.29 | 45.28 |
| 2.21 [±] 0.30 | 2.51 [±] 0.34 | 46.4 [±] 3.77 ☆ |
| (10) | (10) | (10) * |

TABLA XII ACIDOS BILIARES EN HECES. Valor medio[±]E.S.M. ☆
Número de animales. *

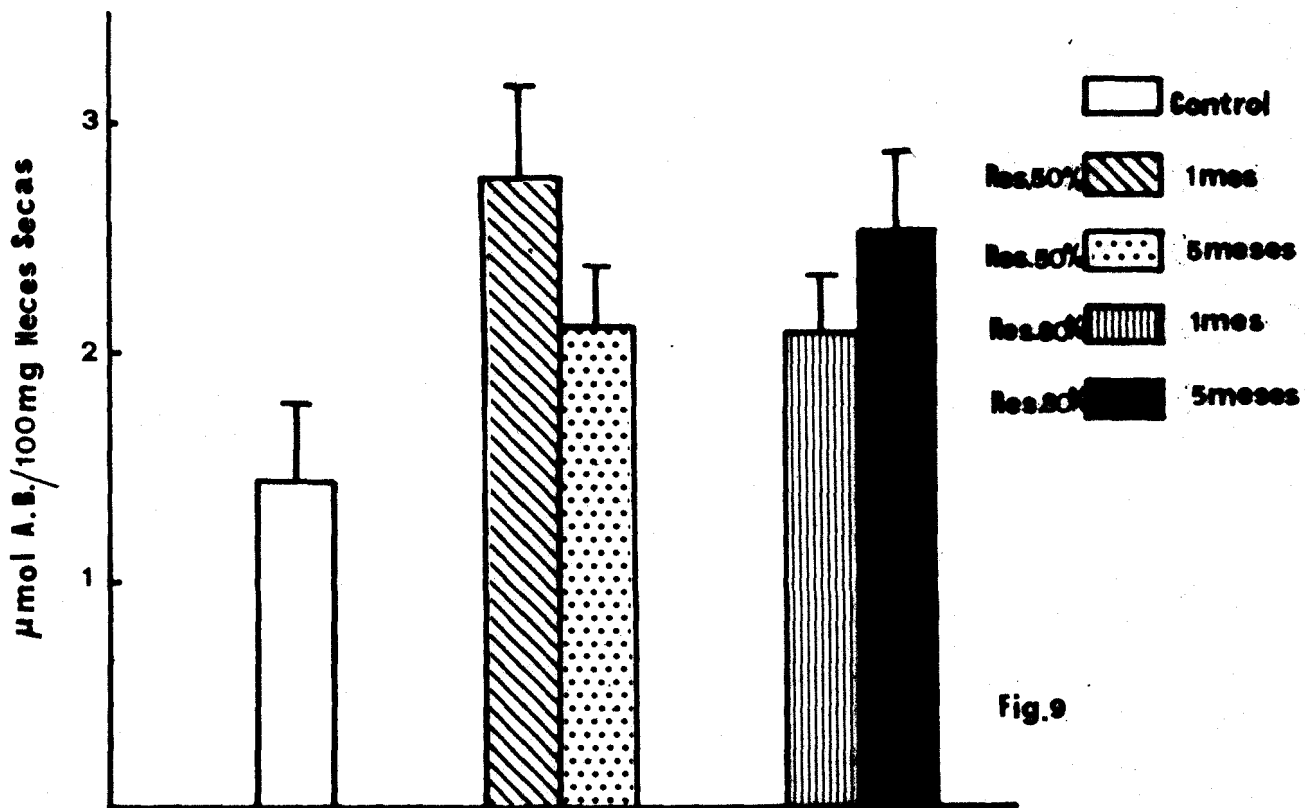


Fig.9

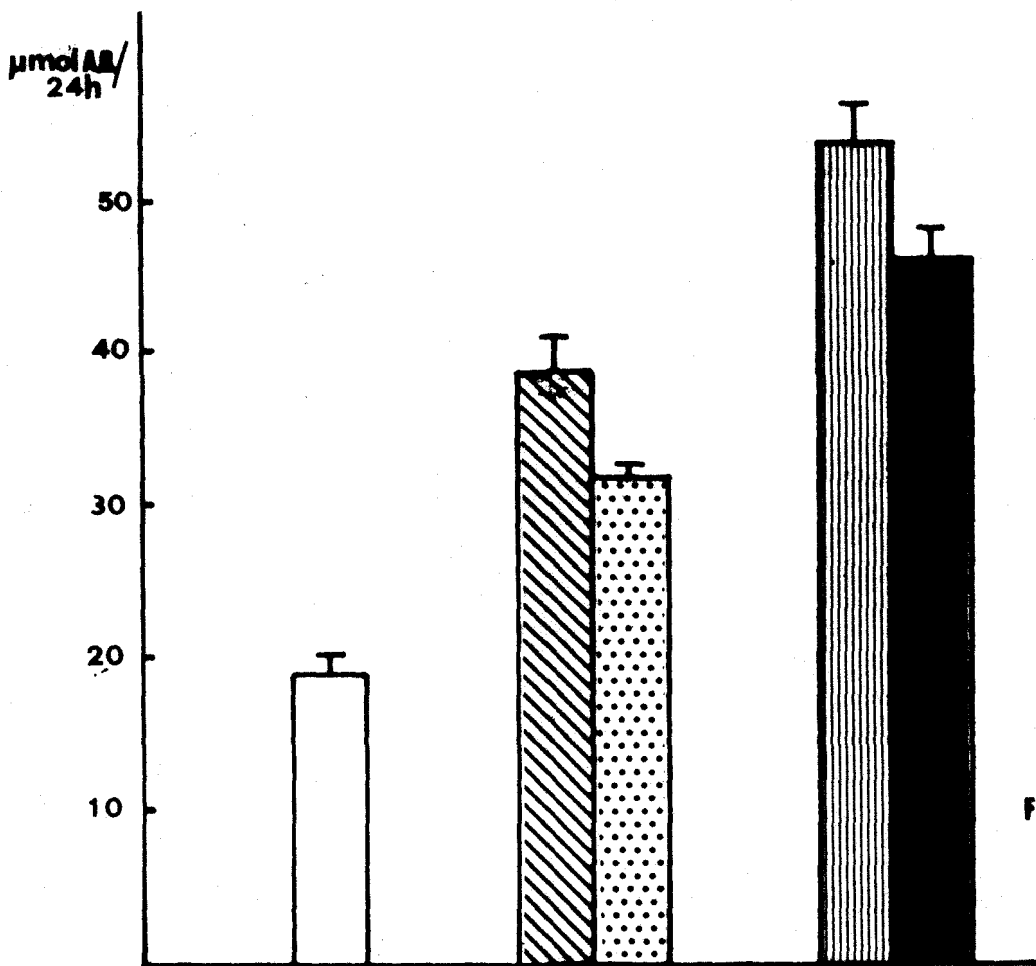


Fig.10

ACIDOS BILIARES EN NECES

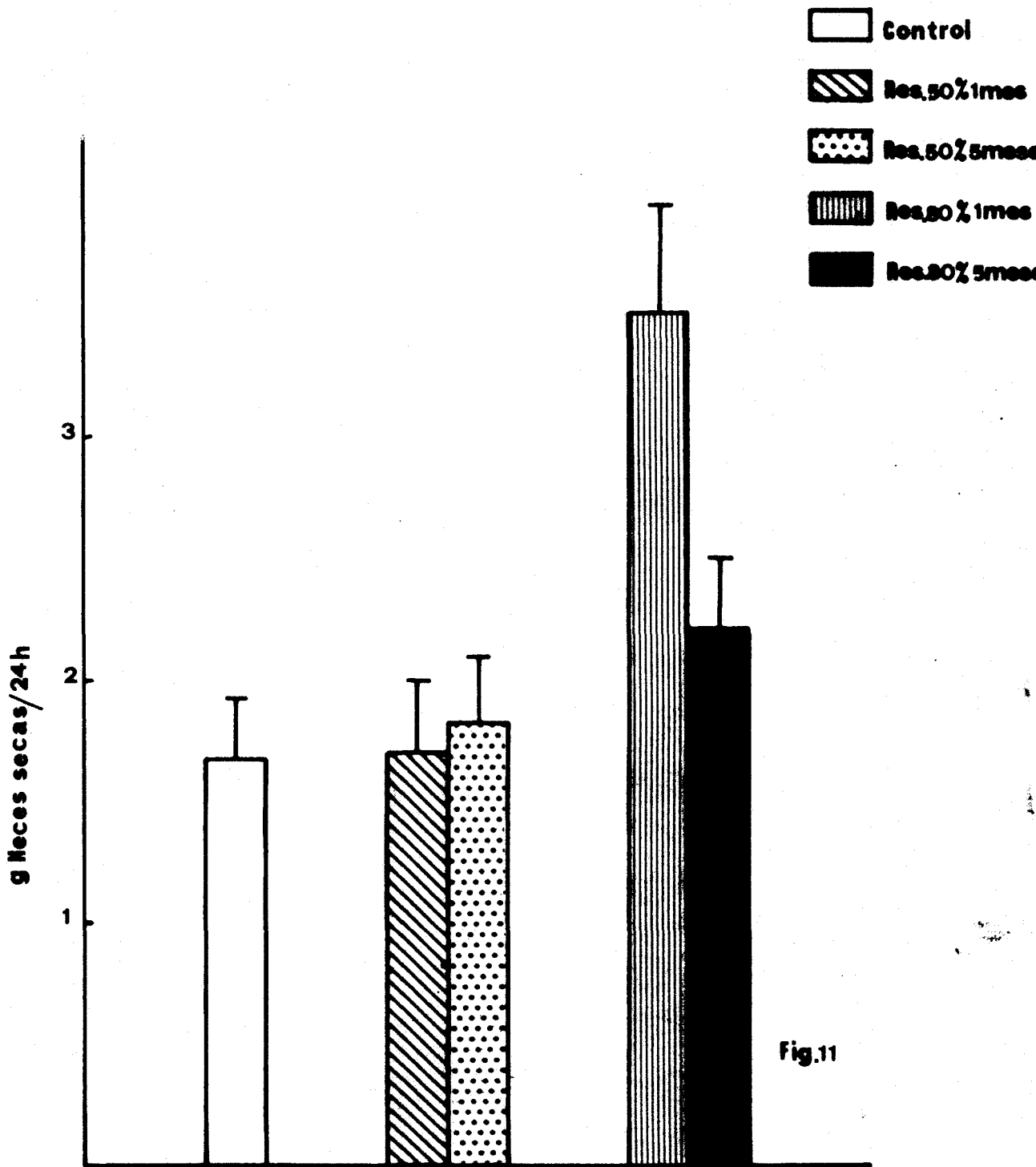


Fig.11

EXCRECION DE NECES

| <u>RATAS PATRONES</u> | | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 50%</u> | | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 80%</u> | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <u>% agua</u> | <u>Peso</u> | <u>Peso</u> | <u>% agua</u> | <u>Peso</u> | <u>Peso</u> | <u>% agua</u> | <u>Peso</u> | <u>Peso</u> |
| | <u>húmedo/24h</u> | <u>seco /24h</u> | | <u>húmedo/24h</u> | <u>seco /24h</u> | | <u>húmedo/24h</u> | <u>seco /24h</u> |
| 21.94 | 1.42 | 1.11 | 22.65 | 2.24 | 1.73 | 31.96 | 3.65 | 2.48 |
| 19.91 | 1.64 | 1.32 | 25.39 | 2.49 | 1.86 | 37.4 | 2.20 | 1.38 |
| 25.47 | 1.32 | 0.98 | 23.70 | 4.40 | 3.36 | 43.95 | 1.46 | 0.82 |
| 27.49 | 3.87 | 2.81 | 24.26 | 3.25 | 2.46 | 41.90 | 4.66 | 2.71 |
| 161 27.18 | 4.04 | 2.94 | 24.75 | 2.45 | 1.84 | 36.54 | 4.38 | 2.78 |
| 20.20 | 1.20 | 0.96 | 23.50 | 1.67 | 1.28 | 35.3 | 2.25 | 1.46 |
| | | | 21.74 | 0.84 | 0.66 | | | |
| | | | 34.96 | 1.35 | 0.88 | | | |
| | | | 34.38 | 3.19 | 2.09 | | | |
| 23.7 [±] 1.41 | 2.25 [±] 0.54 | 1.69 [±] 0.38 | 26.15 [±] 1.65 | 2.57 [±] 0.36 | 1.79 [±] 0.27 | 37.84 [±] 1.8 | 3.1 [±] 0.54 | 1.94 [±] 0.34☆ |
| (6) | (6) | (6) | (9) | (9) | (9) | (6) | (6) | (6)● |

TABLA XIII CONTENIDO DE AGUA FECAL (5 MESES). ☆ Valor medio[±]E.S.M.. ● Número de animales.

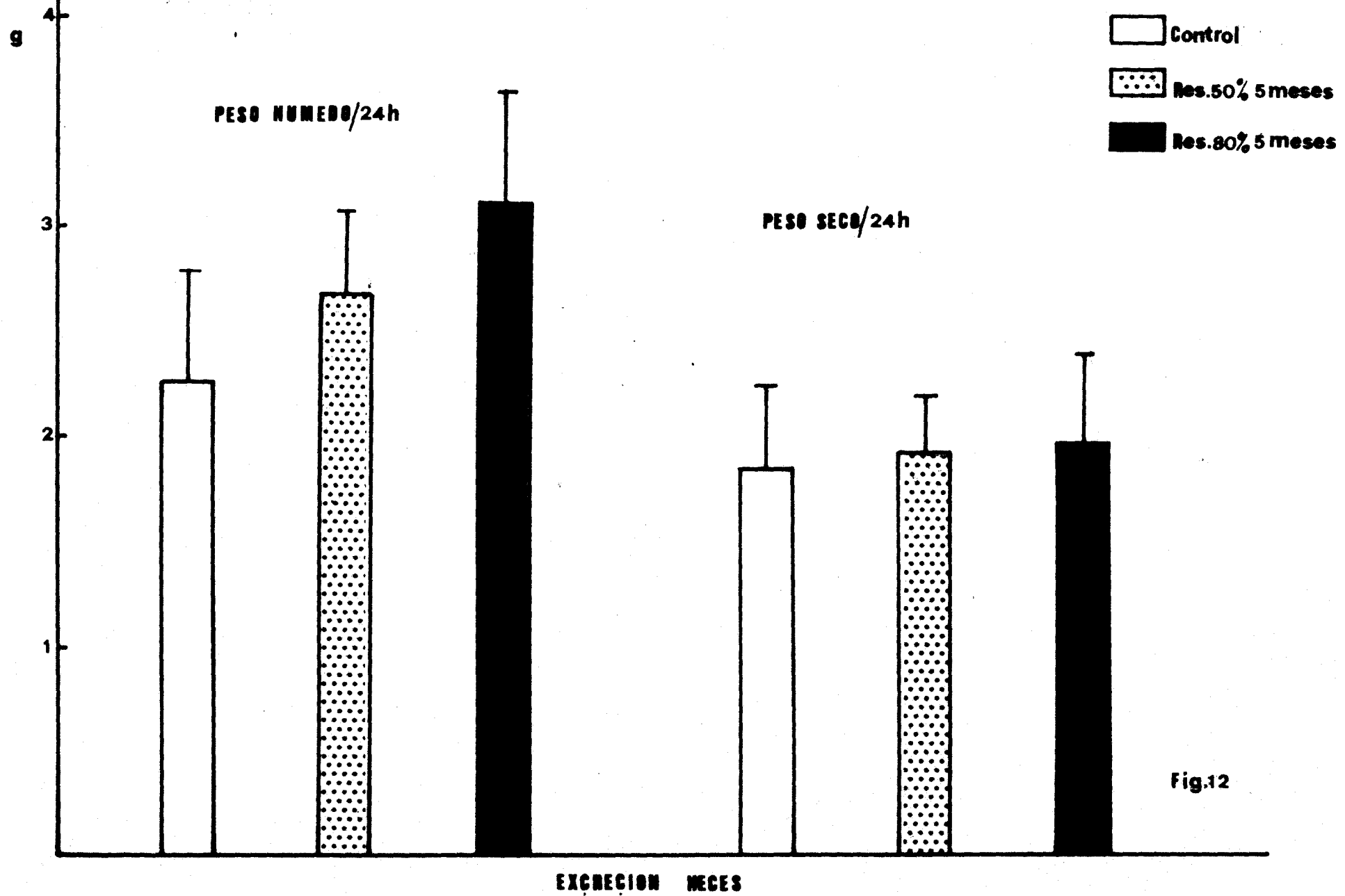
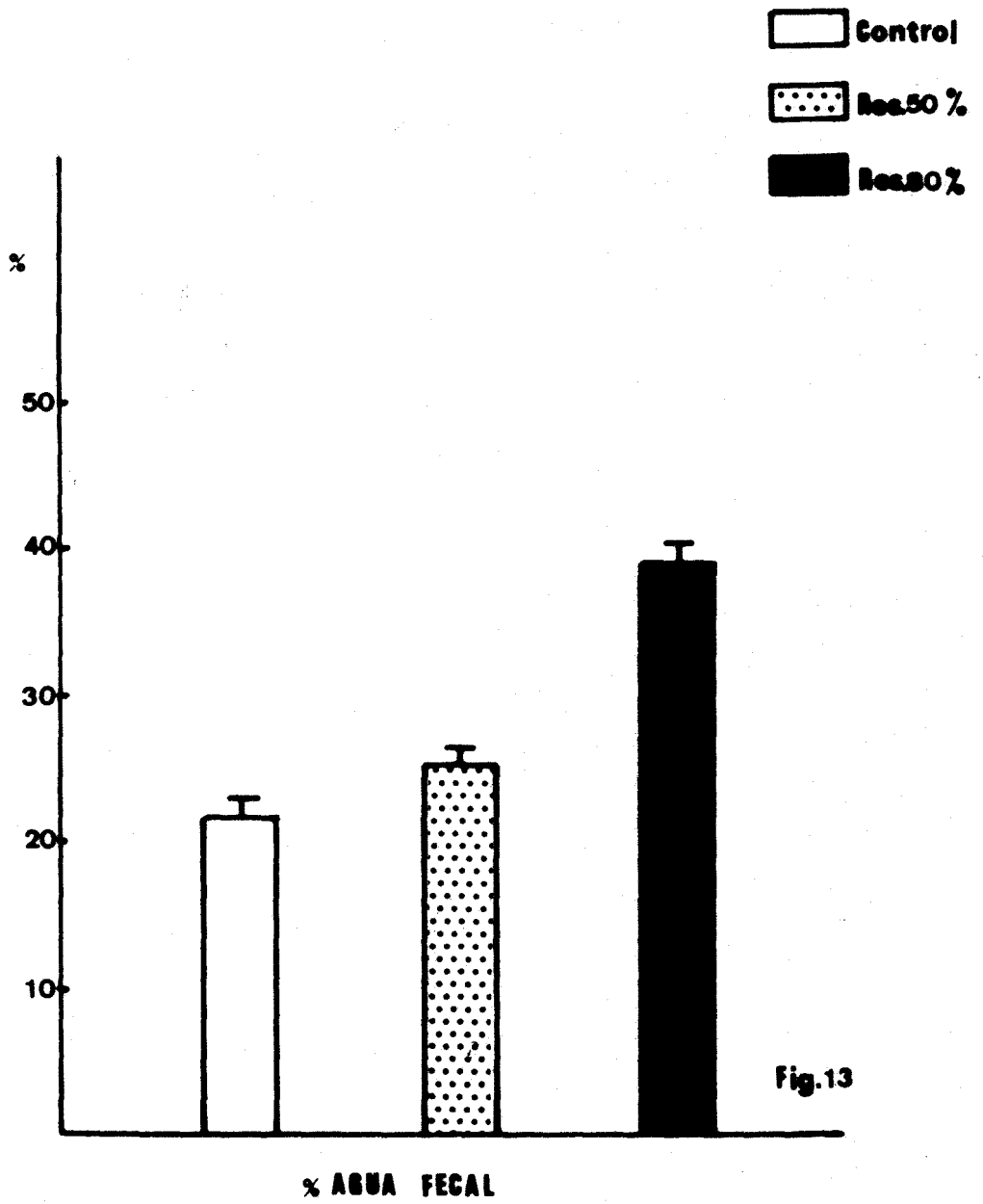


Fig.12



| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS CON RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 80%</u> | |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
| 32.10 | 25.29 | 43.80 | 32.07 | 29.03 |
| 23.68 | 29.5 | 40.95 | 37.13 | 32.54 |
| 24.39 | 47.52 | 47.61 | 28.69 | 31.58 |
| 29.26 | 36.02 | 45.13 | 42.11 | 24.88 |
| 34.14 | 37.62 | 43.36 | 27.68 | 44.98 |
| 22.22 | 45.33 | 46.84 | 38.53 | 30.62 |
| 31.83 | 31.22 | 44.87 | 21.10 | 41.15 |
| 22 | 21.43 | 34.14 | | 27.75 |
| 25 | 14.68 | 42.92 | | 26.79 |
| 34.41 | 28.44 | 50.90 | | 42.86 |
| 27.90 [±] 1.57 (10) | 31.71 [±] 3.23 (10) | 44.05 [±] 1.41 (10) | 32.47 [±] 2.75 (7) | 33.22 [±] 2.27 ☆ (10) * |

TABLA XIV COLESTEROL EN SUERO(mg%). ☆ Valor medio[±]E.S.M.. * Número de animales.

| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS CON RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 80%</u> | |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
| 30.67 | 33.51 | 39.04 | 41.35 | 39.46 |
| 28.40 | 34.59 | 44.70 | 31.19 | 27.96 |
| 34.48 | 47.57 | 56.63 | 39.53 | 27.18 |
| 23.65 | 24.86 | 61.30 | 31.40 | 29.13 |
| 49.26 | 45.41 | 62.43 | 31.40 | 41.75 |
| 38.19 | 35.44 | 40.97 | 36.05 | 42.72 |
| 27.03 | 24.42 | 53.65 | 45.57 | 34.95 |
| 29.19 | 20.18 | 40.36 | 45.2 | 26.21 |
| 34.59 | 36.70 | | | |
| 32.85 [±] 2.53 | 33.63 [±] 3.09 | 49.89 [±] 3.44 | 37.71 [±] 2.15 | 33.67 [±] 2.44☆ |
| (9) | (9) | (8) | (8) | (8)* |

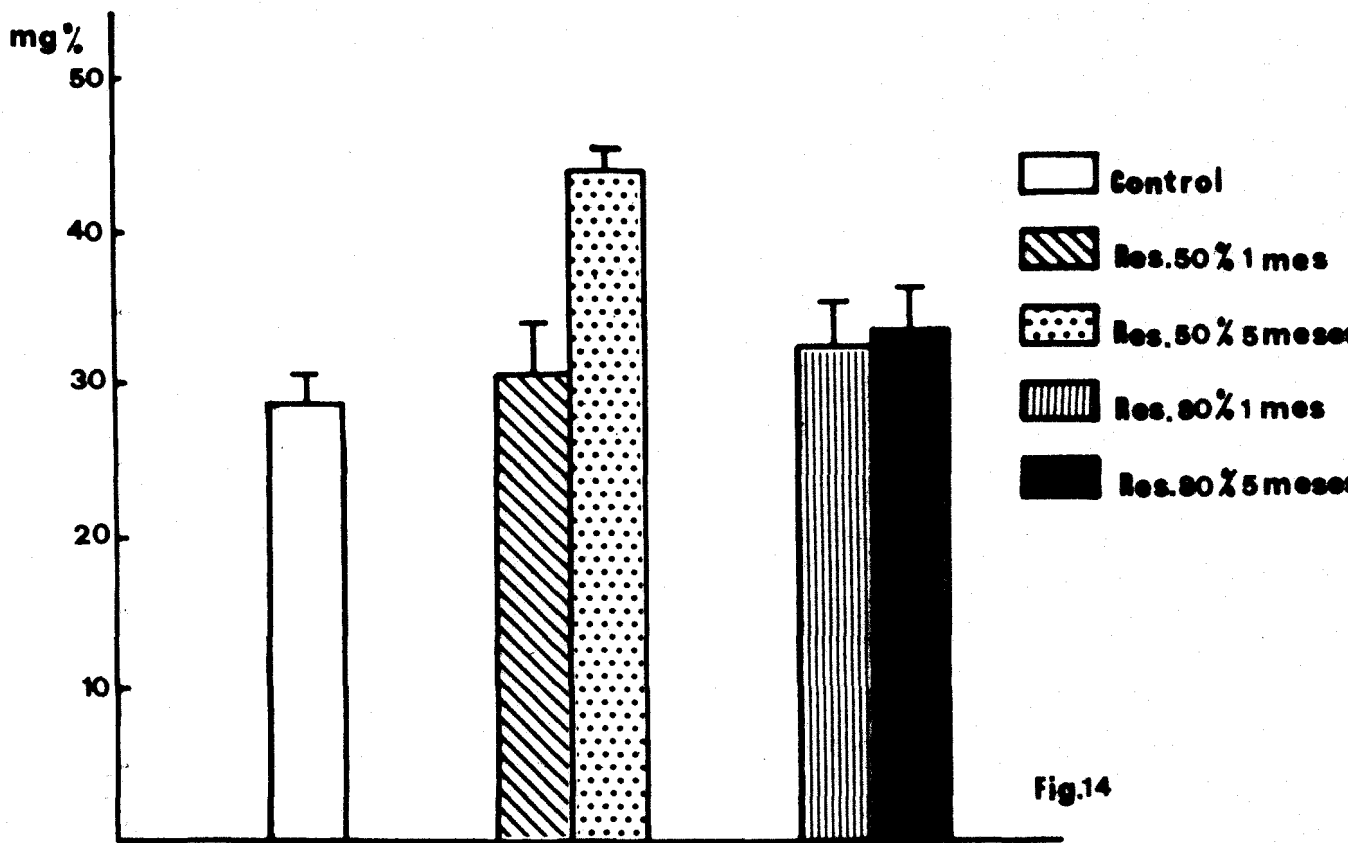
TABLA XV . COLESTEROL EN SANGRE PORTA(mg%). ☆Valor medio-E.S.M.. *Número de animales.

| | <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS CON RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 80%</u> | |
|-------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--|
| | | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
| | 17 | 25 | 36.35 | 18.53 | 24.2 |
| | 25.56 | 30.10 | 34.08 | 24.39 | 29.75 |
| | 26.70 | 29 | 28.40 | 29.75 | 26.45 |
| | 26.45 | 25.34 | 37.49 | 28.1 | 41.09 |
| | 31.15 | 23.29 | 33.90 | 27 | 38.02 |
| | 26.45 | 18.64 | 55.93 | 23.14 | 22.76 |
| | 25 | 23.72 | 59.32 | 25.04 | 21.48 |
| | | 32.20 | 47.93 | | 34.15 |
| | | 45.76 | 46.28 | | |
| | | | 69.42 | | |
| MEDIA | 25.47 ⁻ 1.60 (7) | 28.12 [±] 2.59 (9) | 44.91 [±] 4.19 (10) | 25.14 [±] 1.40 (7) | 29.74 ⁻ 2.59 [☆] (8)* |

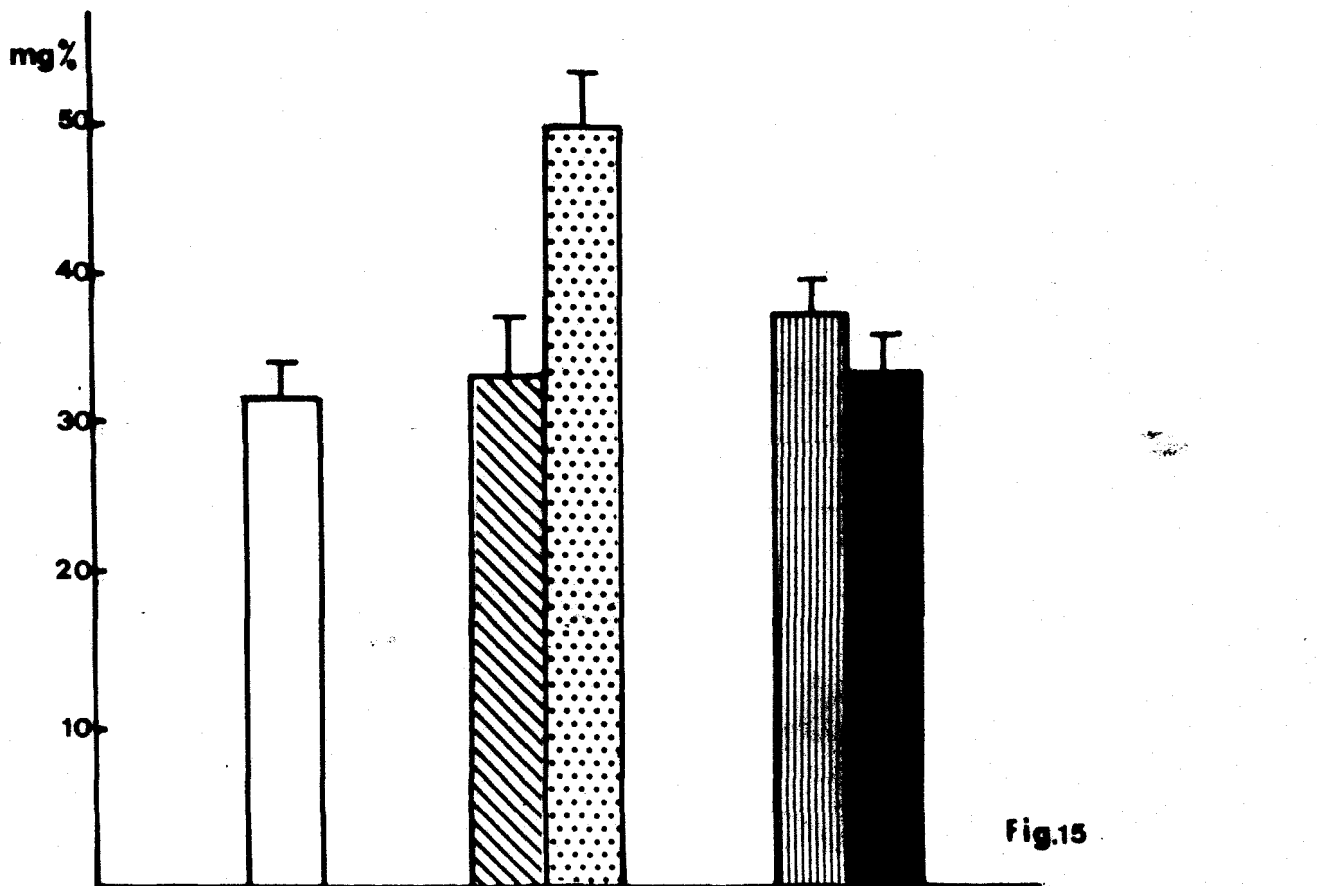
TABLA XVI .COLESTEROL EN BILIS(mg%)

☆ Valor medio-E.S.M..






* Número de animales.

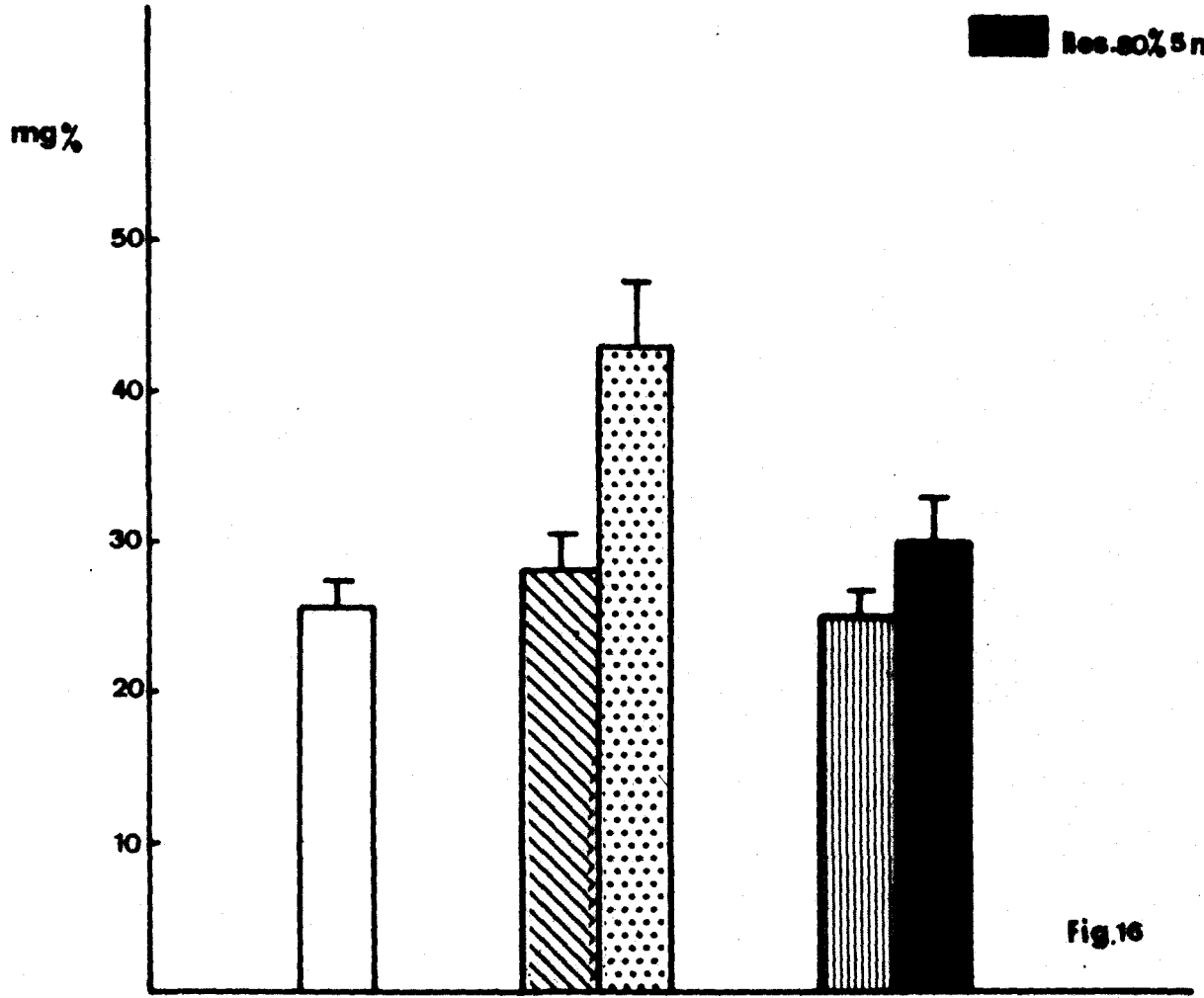


COLESTEROL EN SUERO



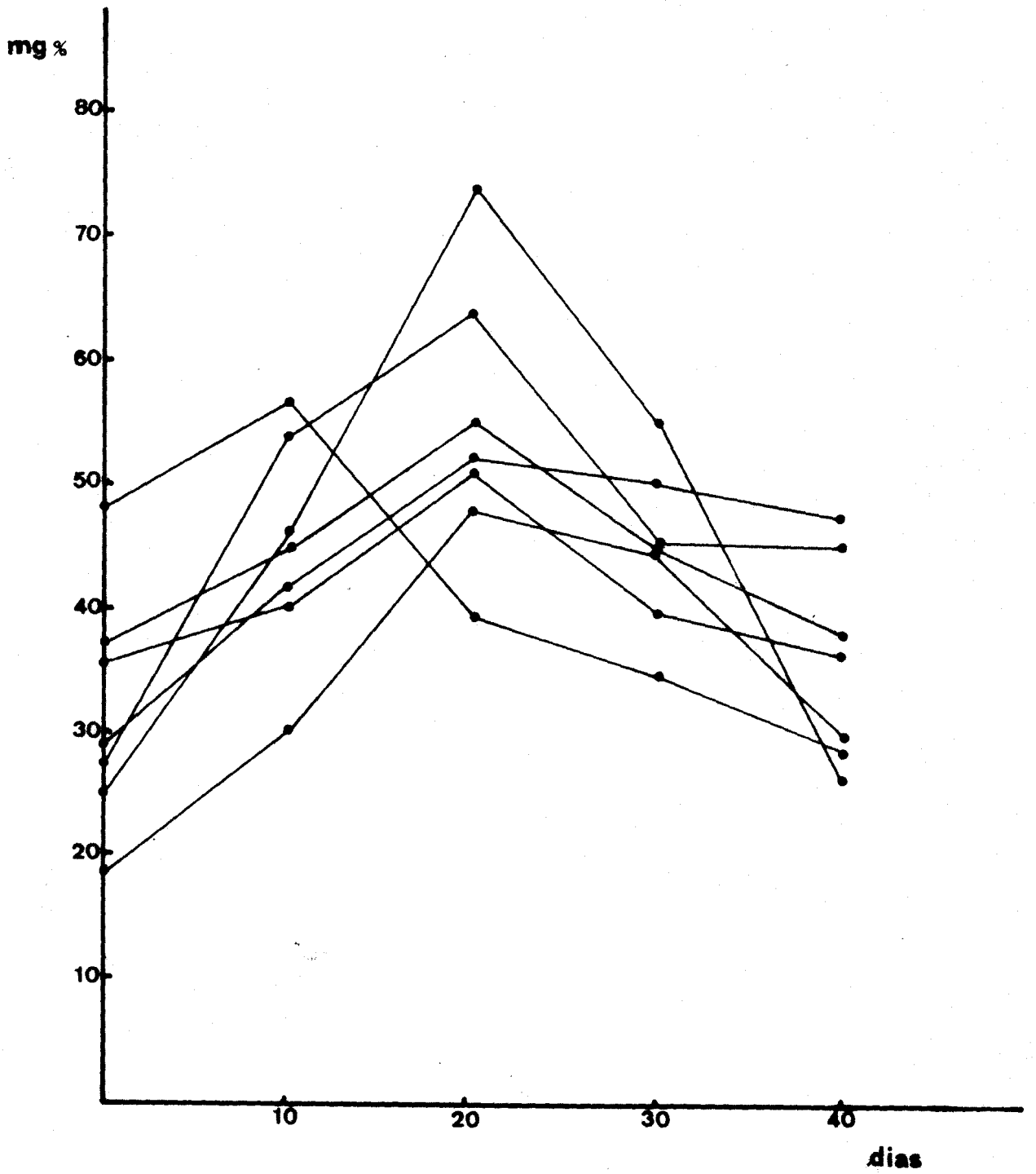
COLESTEROL SANGRE PORTA

-  Control
-  Res. 50% 1 mes
-  Res. 50% 5 meses
-  Res. 80% 1 mes
-  Res. 80% 5 meses



COLESTEROL EN BILIS

Fig. 16

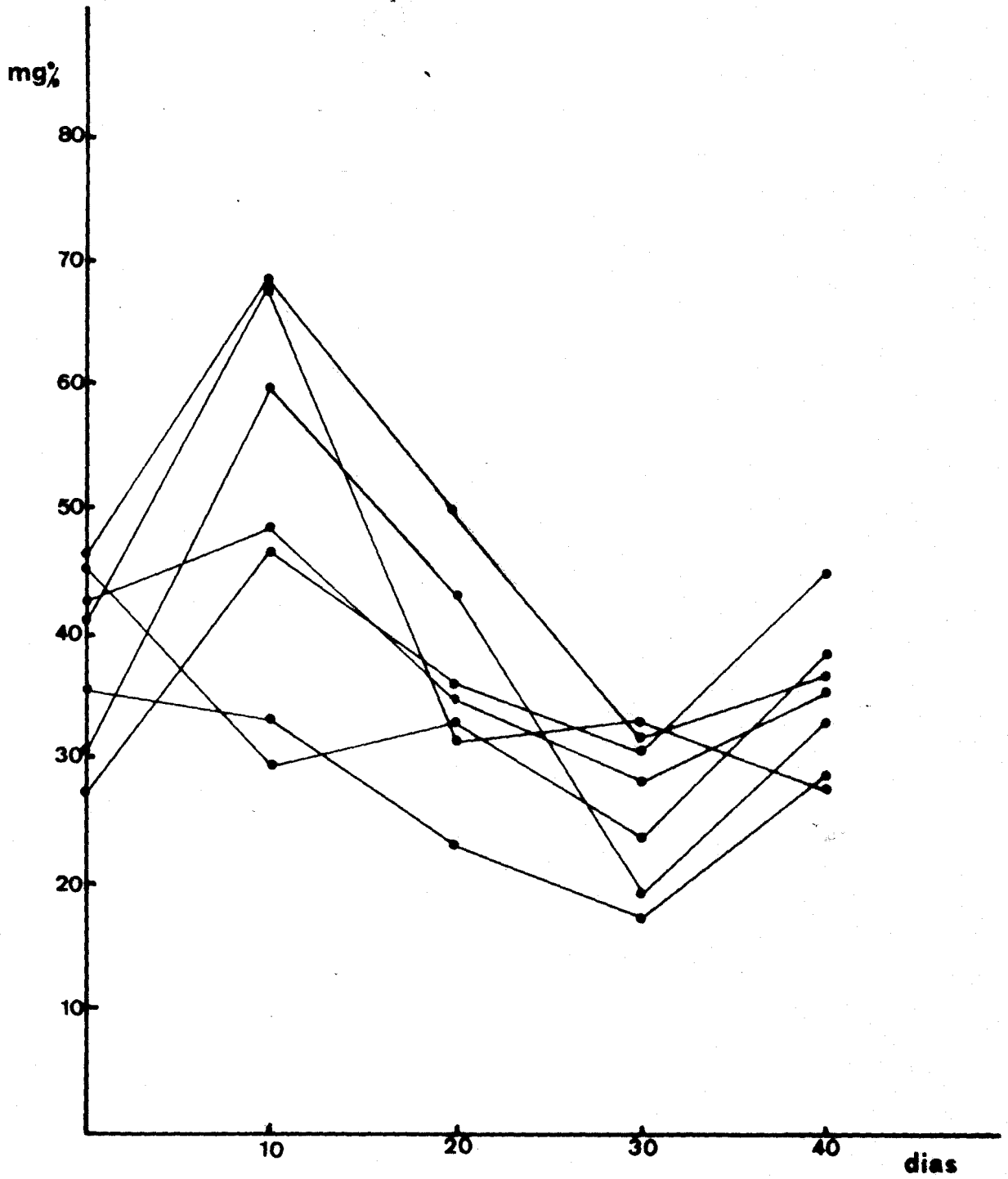


EVOLUCION

COLESTEROL

RES. 50%

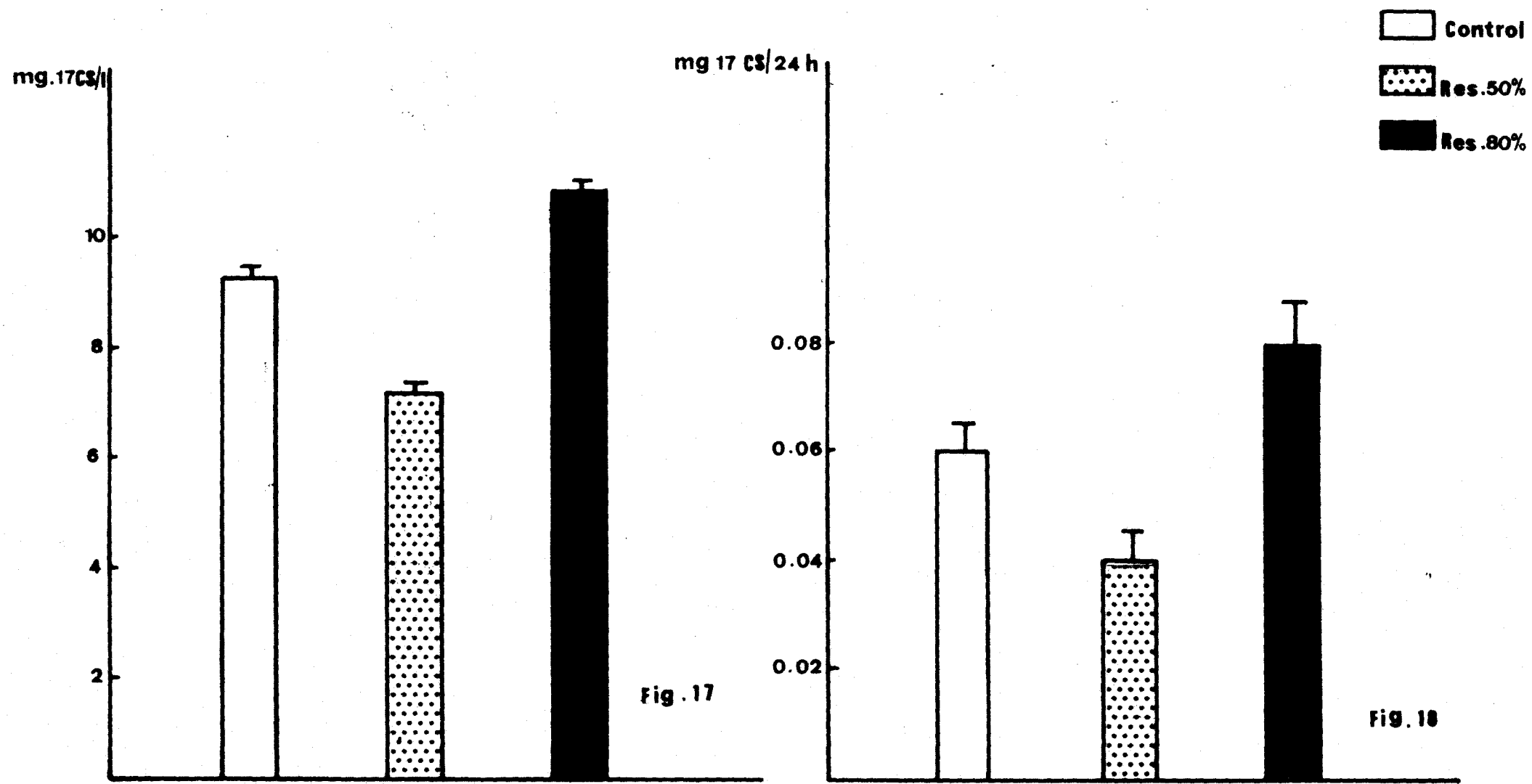
Gráf. 1



EVOLUCION COLESTEROL RES. 80% Gráf. 2

| <u>RATAS PATRONES</u> | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 80%</u> | |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| <u>mg 17CS/ l orina</u> | <u>mg 17CS/ 24h</u> | <u>mg 17CS/ l orina</u> | <u>mg 17CS/ 24h</u> | <u>mg 17CS/ l orina</u> | <u>mg 17CS/ 24h</u> |
| 14.44 | 0.063 | 5.44 | 0.025 | 12.34 | 0.08 |
| 6.62 | 0.081 | 9.65 | 0.05 | 12.95 | 0.05 |
| 11.78 | 0.05 | 10.30 | 0.05 | 17.86 | 0.1 |
| 8.08 | 0.053 | 9.04 | 0.065 | 7.91 | 0.06 |
| 6.50 | 0.061 | 6.35 | 0.039 | 5.18 | 0.05 |
| 7.54 | 0.046 | 5.15 | 0.06 | 10.13 | 0.08 |
| | | 2.71 | 0.033 | 8.93 | 0.11 |
| | | 7.07 | 0.03 | 10.2 | 0.1 |
| 9.15 \pm 1.31 | 0.06 \pm 0.005 | 6.95 \pm 0.91 | 0.04 \pm 0.005 | 10.69 \pm 1.34 | 0.079 \pm 0.008 \star |
| (6) | (6) | (8) | (8) | (8) | (8) \bullet |

TABLA XVII. ELIMINACION DE 17CETOESTEROIDES (17 CS) URINARIO. Valor medio \pm E.S.M. \star
Número de animales. \bullet



EXCRECION URINARIA 17 CS

RATAS PATRONESRATAS CON RESECCION DEL 50%

| <u>mg 17OH/ l orina</u> | <u>mg 17OH/ 24h</u> | <u>mg 17OH/ l orina</u> | <u>mg 17OH/ 24h</u> |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 14.29 | 0.06 | 33.46 | 0.16 |
| 7.98 | 0.09 | 25.35 | 0.13 |
| 14.5 | 0.06 | 21.3 | 0.13 |
| 7.45 | 0.05 | 15.3 | 0.11 |
| 8.1 | 0.08 | 24.9 | 0.15 |
| 11.15 | 0.07 | 16.51 | 0.19 |
| | | 16.04 | 0.20 |
| | | 18.67 | 0.11 |
| 18.58 [±] 1.32 | 0.068 [±] 0.006 | 21.44 [±] 2.19 | 0.15 [±] 0.01☆ |
| (6) | (6) | (8) | (8)• |

TABLA XVIII .ELIMINACION DE 17 HIDROXIESTEROIDES(17 OH) URINARIO.☆ Valor mdio[±]E.S.M.. Número de animales.•

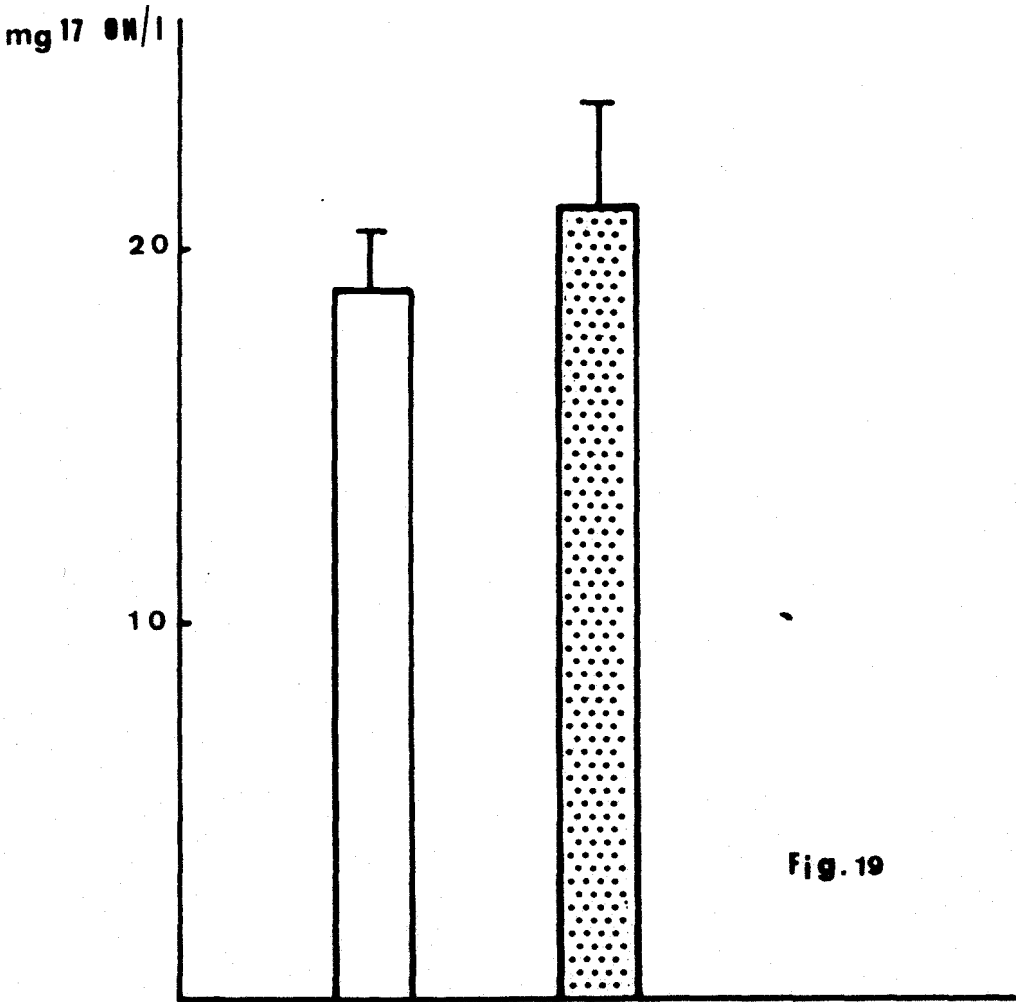


Fig. 19

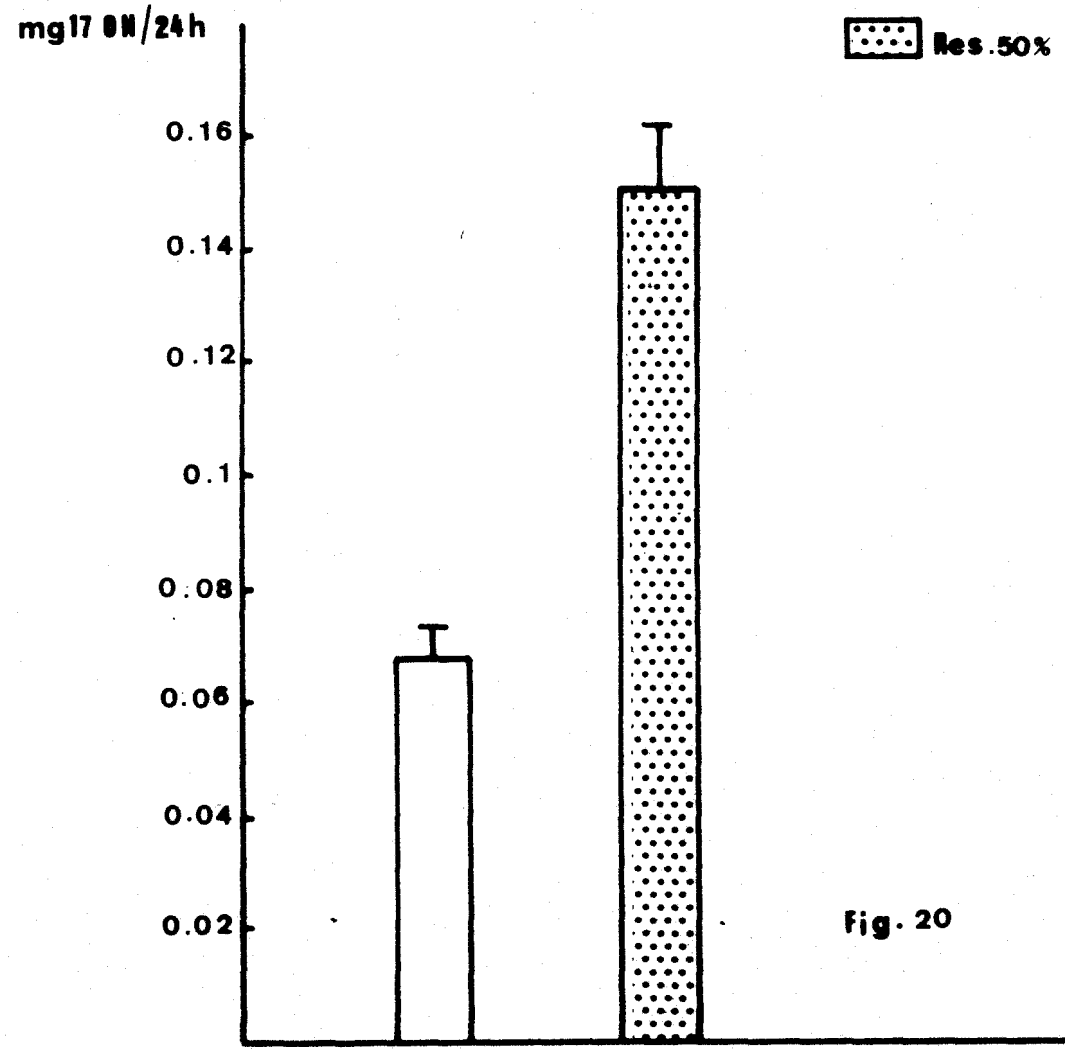


Fig. 20

EXCRECION URINARIA DE 17 OH

| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS RESECCION DEL 80%</u> | |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
| 161.96 | 21.17 | 32.70 | 10.33 | 20.91 |
| 78.79 | 48.69 | 21.19 | 10.33 | 14.24 |
| 50.89 | 84.42 | 25.90 | 25.86 | 20.91 |
| 30.23 | 47.73 | 46.69 | 28.50 | 19.73 |
| 19.55 | 92.37 | 40.17 | 34.10 | 22.11 |
| 40.83 | 13.23 | 33.12 | 20.25 | 13.23 |
| 49.56 | 13.23 | 34.50 | | 14.24 |
| 77.58 | | 45.76 | | 12.23 |
| | | 25.84 | | 20.91 |
| | | 34.98 | | 37.06 |
| 63.67 [±] 15.83 | 45.83 [±] 12.35 | 34.09 [±] 2.66 | 21.56 [±] 3.99 | 19.56 [±] 2.28 [★] |
| (8) | (7) | (10) | (6) | (10) [★] |

TABLAXIX. CORTISOL EN SUERO (ng/ml). [±]Valor medio [±]E.S.M.. [★]Número de animales

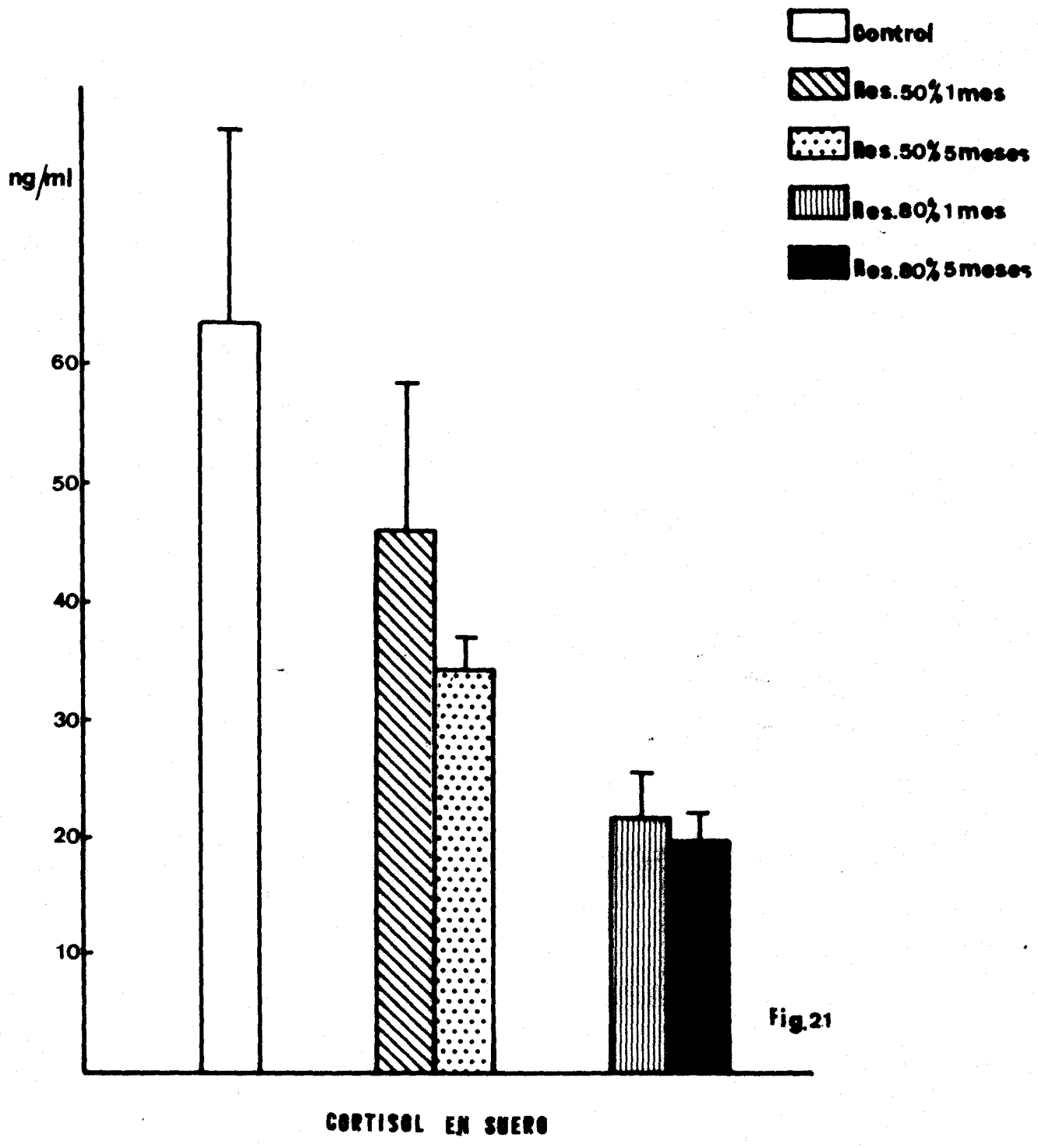
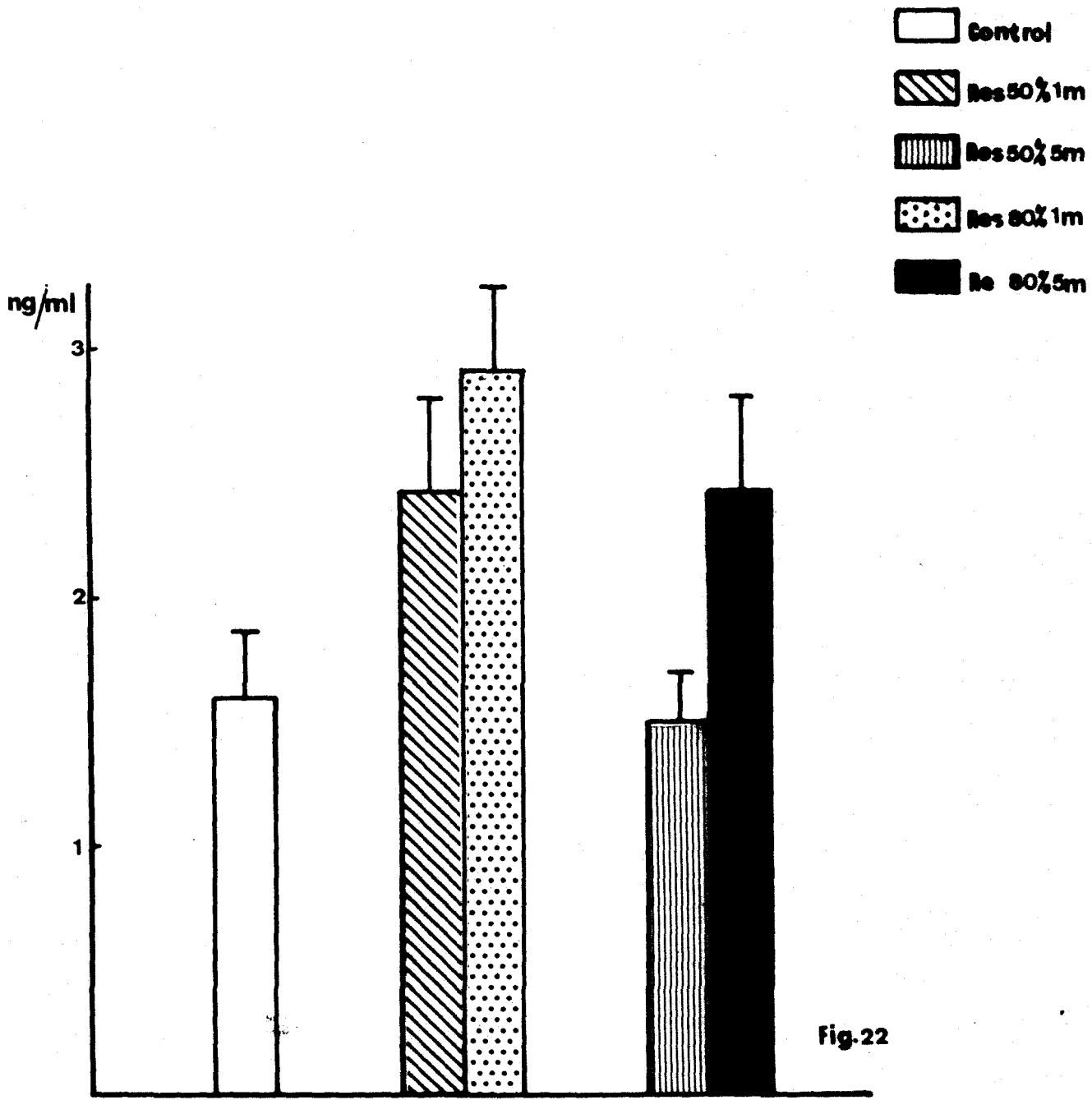


Fig.21

RATAS PATRONESRATAS RESECCION DEL 50%RATAS RESECCION DEL 80%

| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 2.15 | 1.88 | 2.12 | 2.59 | 1.23 |
| 1.45 | 0.98 | 2.24 | 1.02 | 3.33 |
| 0.73 | 0.99 | 2.06 | 0.79 | 2.34 |
| 2.50 | 3.22 | 4.02 | 0.58 | 4.05 |
| 0.95 | 0.64 | 2.51 | 1.39 | 1.40 |
| 0.58 | 4.70 | 3.45 | 1.64 | 1.92 |
| 0.84 | 4.17 | 2.68 | 2.50 | 1.98 |
| 2.79 | 2.99 | 3.72 | | 1.19 |
| 1.64 | 2.12 | 2.59 | | 2.69 |
| 2.42 | | 3.33 | | 3.58 |
| 1.61 [±] 0.26 | 2.41 [±] 0.48 | 2.87 [±] 0.22 | 1.5 [±] 0.30 | 2.37 [±] 0.32 ☆ |
| (10) | (9) | (10) | (7) | (10)● |

TABLA XX. TESTOSTERONA EN SUERO (ng/ml). ☆ Valor medio[±]E.S.M... ● Número de animales



TESTOSTERONA EN SUERO

Fig-22

| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS CON RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS CON RESECCION DEL 80%</u> | |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|--|
| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
| 777.99 | 851.80 | 315.06 | 1250 | 854.93 |
| 865.88 | 126.50 | 546.35 | 1800 | 404.28 |
| 450.31 | 423.41 | 409.43 | 1400 | 464.34 |
| 820.93 | 747.92 | 425.12 | 984.4 | 915.78 |
| 500.57 | 587.76 | 533.32 | 1600 | 464.37 |
| 915.78 | 793.98 | 496.65 | 1250 | 1250 |
| 511.7 | 276.01 | 570.78 | | 597.42 |
| 487.18 | 404.28 | 580.66 | | 751.57 |
| 511.69 | 487.18 | 464.34 | | 854.93 |
| 800.60 | | 354.37 | | 707.64 |
| 664.26 [±] 58.74 | 522.04 [±] 81.62 | 469.61 [±] 29.07 | 1380.73 [±] 117.71 | 726.55 [±] 81.78 [☆] |
| (10) | (9) | (10) | (6) | (10) [*] |

TABLA XXI. ALDOSTERONA EN SUERO (pg/ml). [☆]Valor medio[±]E.S.M.. ^{*}Número de animales

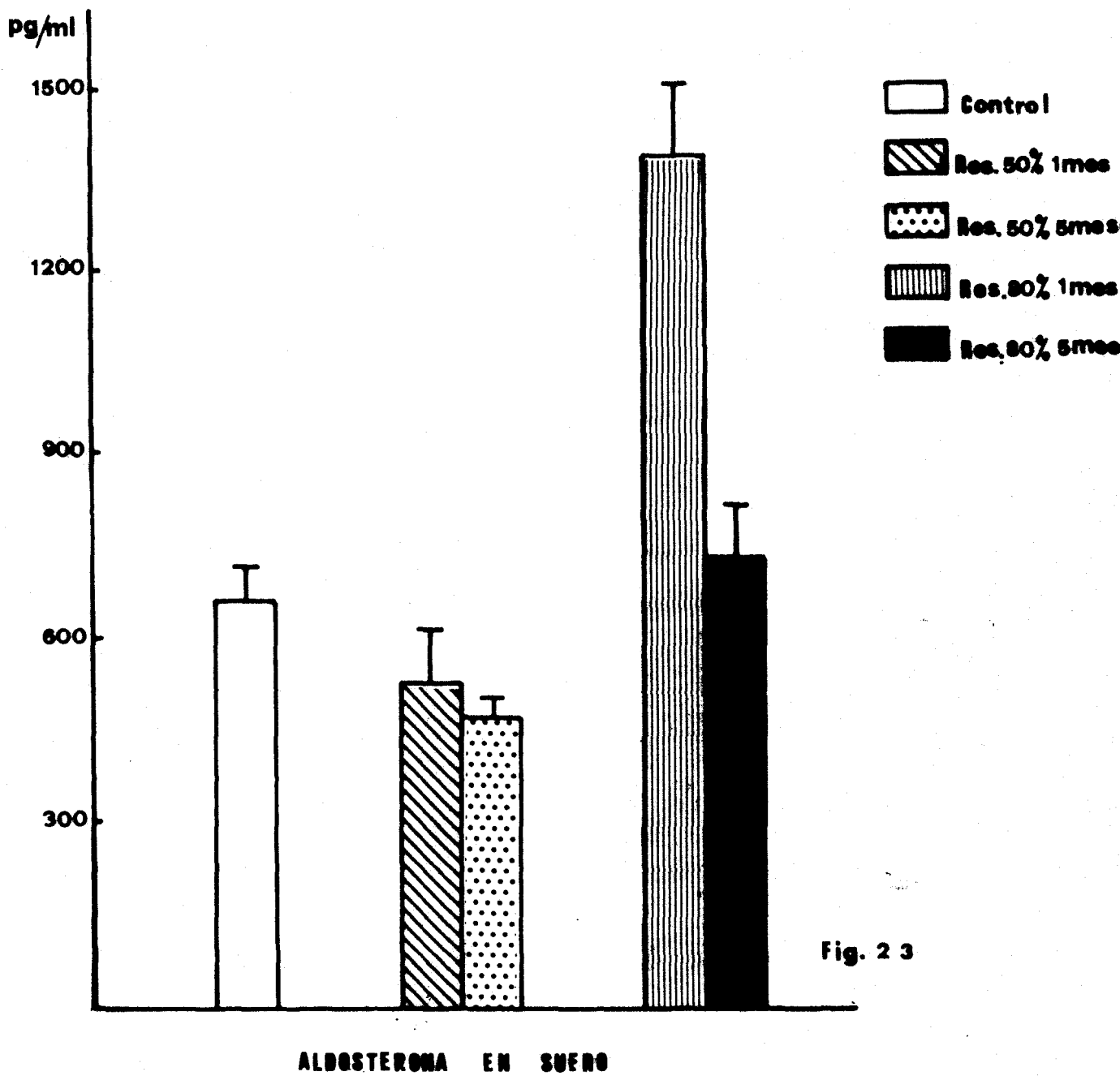


Fig. 23

| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS RESECCION DEL 50%</u> | | <u>RATAS RESECCION DEL 80%</u> | |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
| 145 | 144 | 145 | 141 | 168 |
| 142 | 143 | 145 | 150 | 160 |
| 144 | 143 | 139 | 170 | 160 |
| 141 | 143 | 147 | 161 | 146 |
| 142 | 148 | 143 | 183 | 153 |
| 142 | 147 | 146 | 137 | 149 |
| 135 | 142 | 137 | 145 | 143 |
| 142 | 145 | 141 | | 141 |
| 146 | | 140 | | 144 |
| | | | | 146 |
| 142.1 [±] 1.05 (9) | 144.38 [±] 0.75 (8) | 142.56 [±] 1.16 (9) | 155.29 [±] 6.34 (7) | 151 [±] 2.83 [☆] (10) [★] |

TABLA XXII. SODIO EN SUERO(meq/l)

[☆]Valor medio[±]E.S.M.. [★]Número de animales

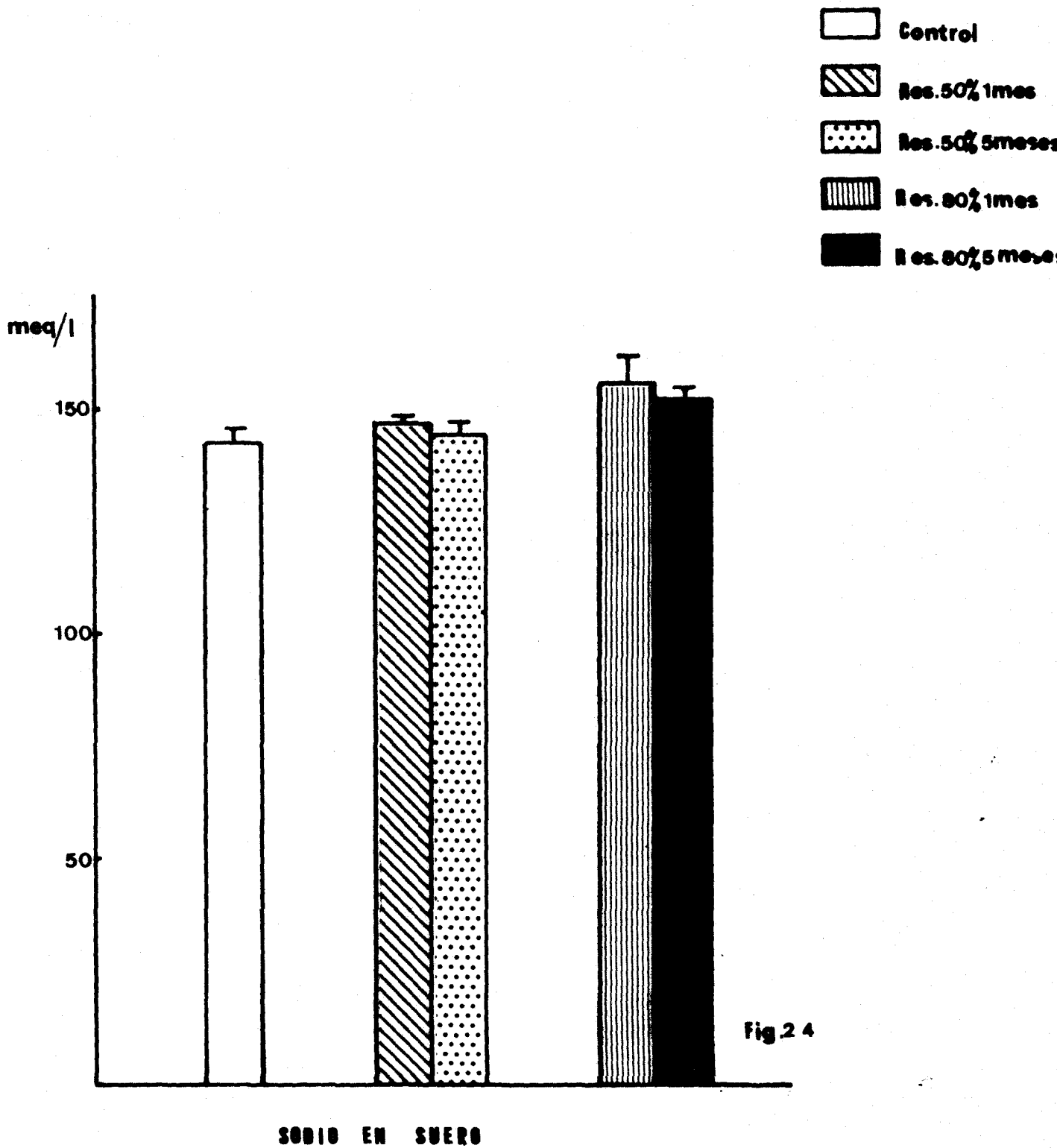


Fig. 24

RATAS PATRONES

| <u>meq Na⁺/l orina</u> | <u>ml orina/24h</u> | <u>meq Na⁺/Kg peso/24h</u> |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| 14.44 [±] 1.67 (9) | 34.39 [±] 4.06 (9) | 1.46 [±] 0.15 (9) |

RATAS CON RESECCION DEL 50%

| | | | |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 MES | 23.33 [±] 2.22 (9) | 37.5 [±] 3.1 (9) | 2.62 [±] 0.27 (9) |
| 3 MESES | 27.63 [±] 4.94 (8) | 31.31 [±] 4.15 (8) | 1.93 [±] 0.24 (8) |
| 5 MESES | 19.1 [±] 3.34 (9) | 31.61 [±] 4.9 (9) | 1.44 [±] 0.28 (9) |

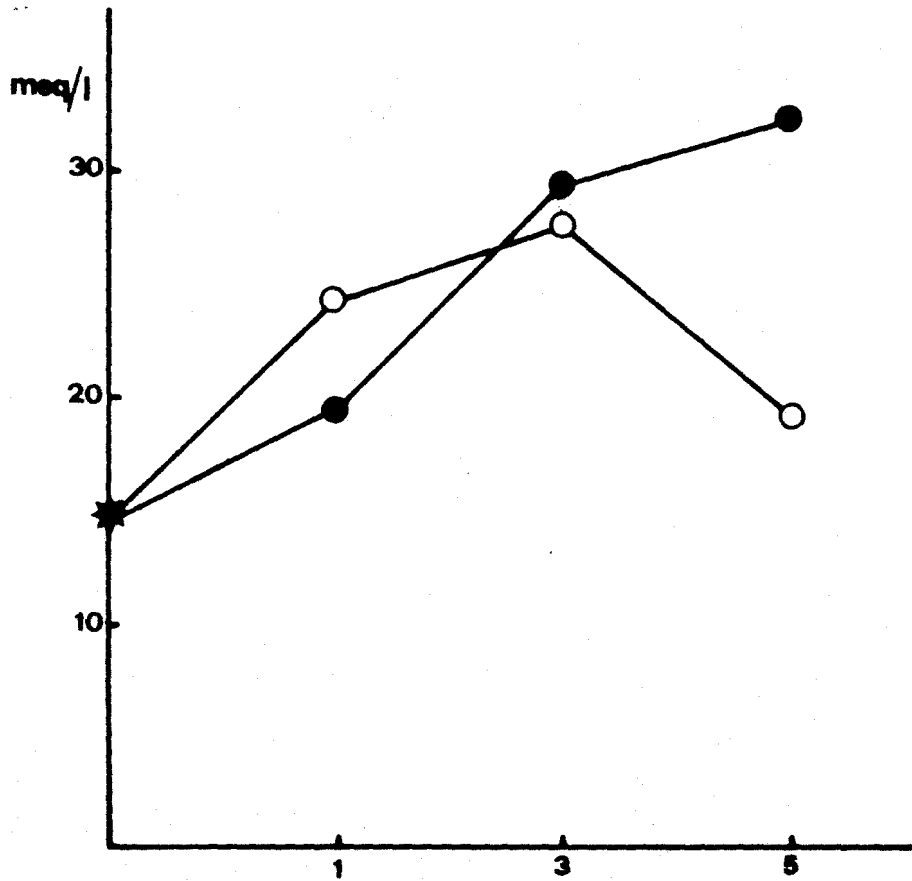
RATAS CON RESECCION DEL 80%

| | | | |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1 MES | 19.75 [±] 4.34 (8) | 29.88 [±] 4.81 (8) | 2.39 [±] 0.29 (8) |
| 3 MESES | 29.63 [±] 2.6 (8) | 18.06 [±] 1.29 (8) | 2.20 [±] 0.21 (8) |
| 5 MESES | 31.89 [±] 4.47 (9) | 19.06 [±] 4.39 (9) | 2.08 [±] 0.28 ☆ (9)* |

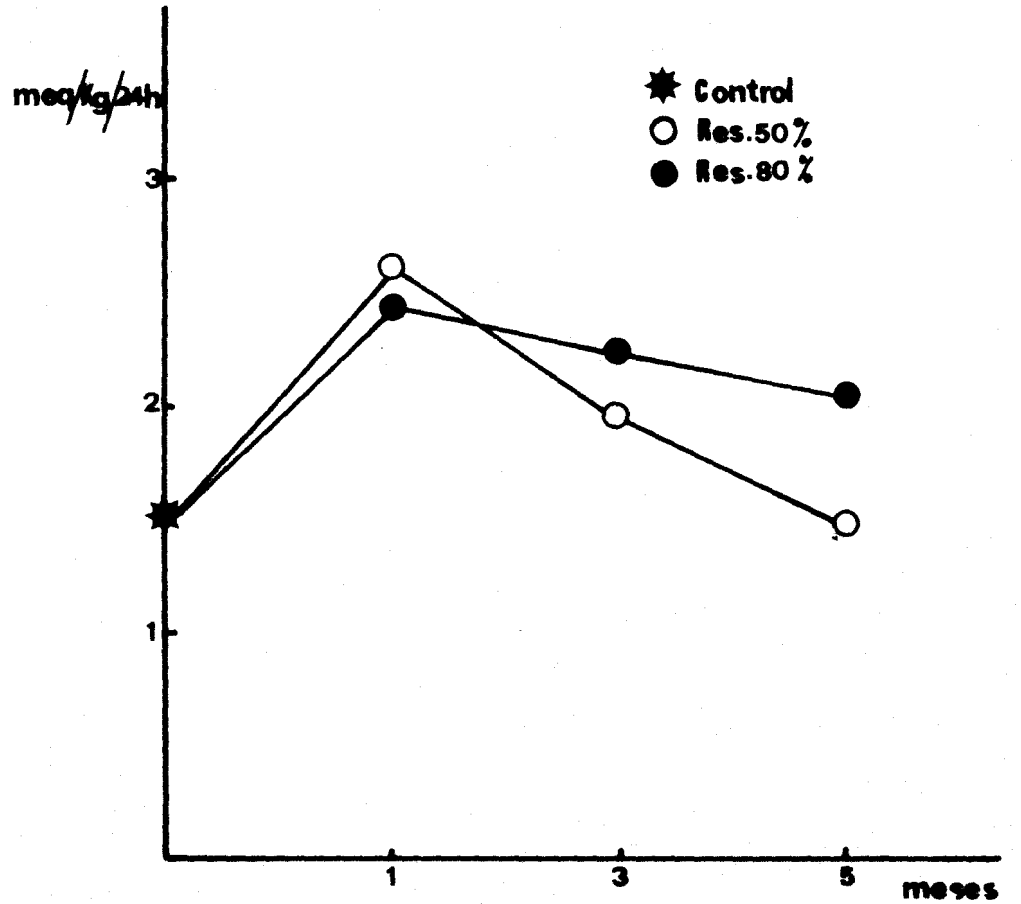
TABLA XXIII ELIMINACION URINARIA DE SODIO

Valor medio[±]E.S.M. ☆

Número de animales *

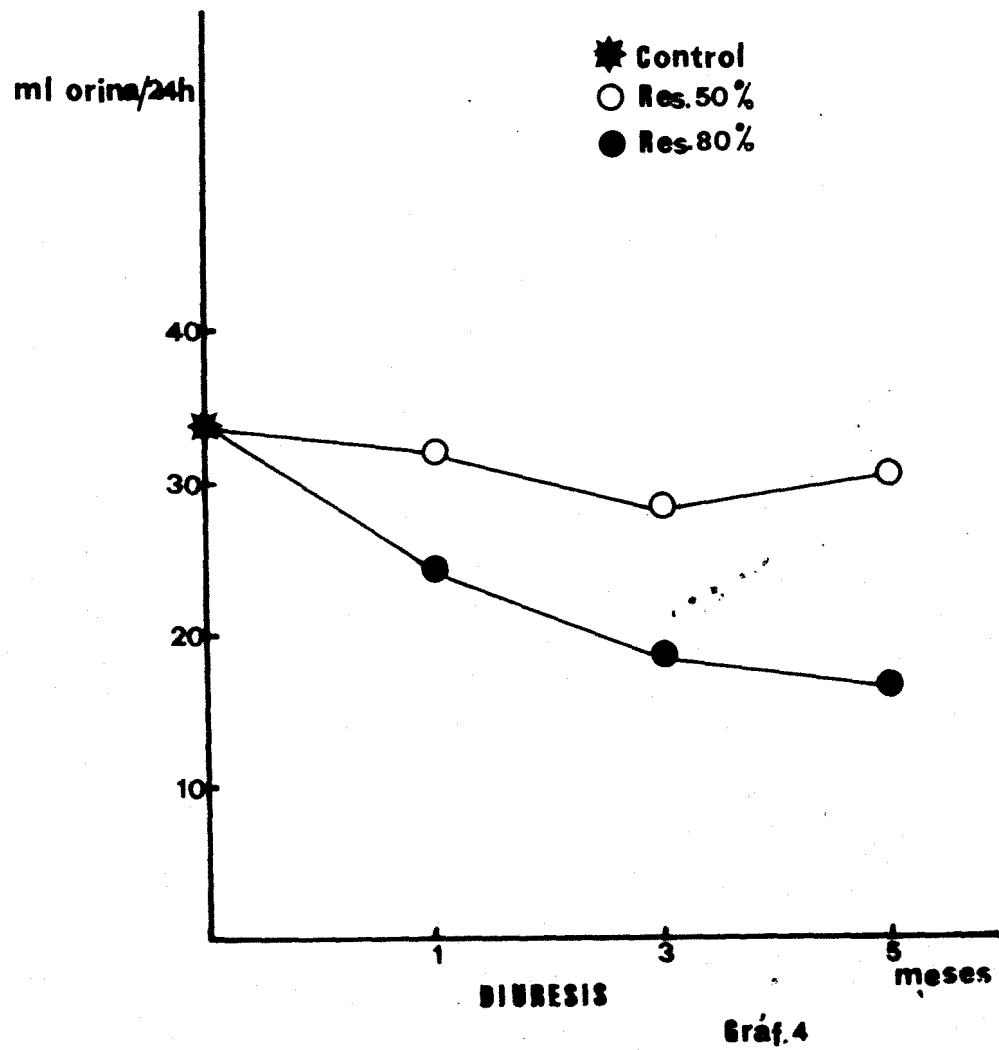
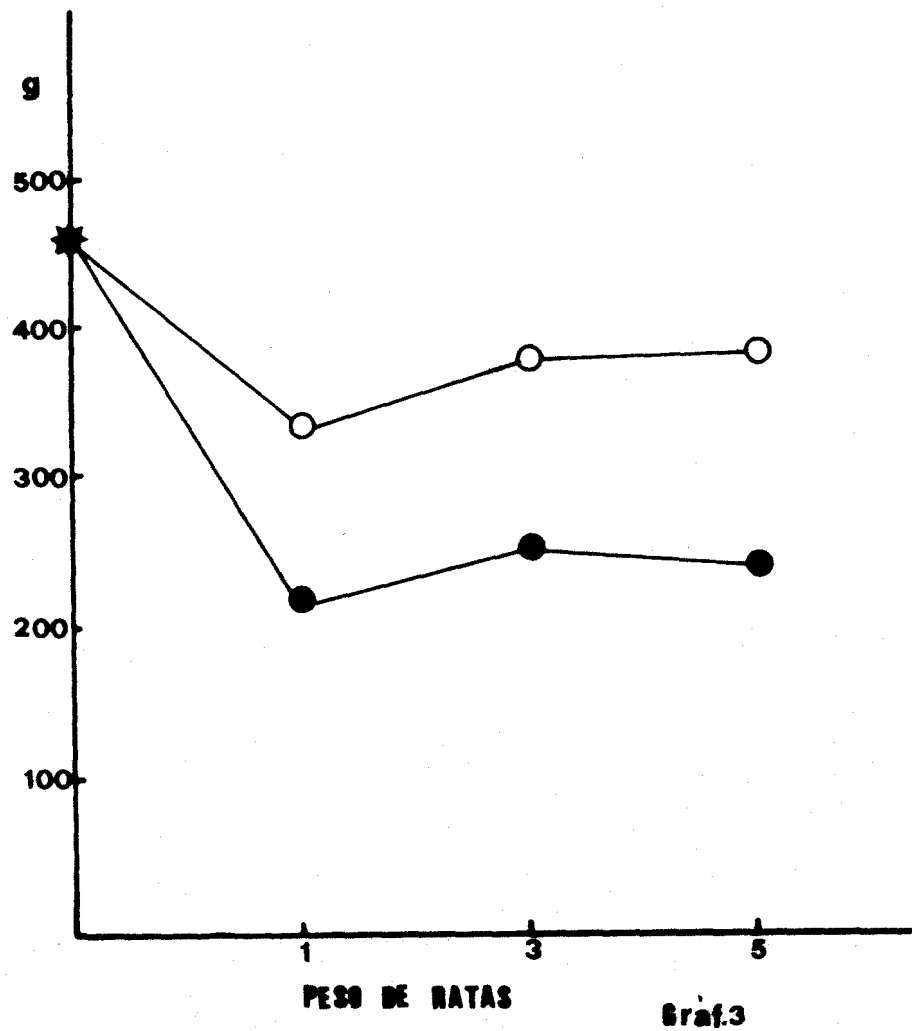


Graf.5



Graf.6

ELIMINACION URINARIA DE SODIO



RATAS PATRONES

| <u>meq K⁺/l orina</u> | <u>ml orina/24h</u> | <u>meq K⁺/Kg peso/24h</u> |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 46.6 [±] 4.62 (10) | 33.35 [±] 3.52 (10) | 4.49 [±] 0.19 (10) |

RATAS CON RESECCION DEL 50%

| | | | |
|---------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 1 MES | 44.1 [±] 4.84 (10) | 32.32 [±] 3.02 (10) | 4.07 [±] 0.38 (10) |
| 3 MESES | 59.78 [±] 9.44 (9) | 28.22 [±] 3.51 (9) | 3.86 [±] 0.30 (9) |
| 5 MESES | 54.9 [±] 5.26 (9) | 30.61 [±] 5.09 (9) | 4.00 [±] 0.23 (9) |

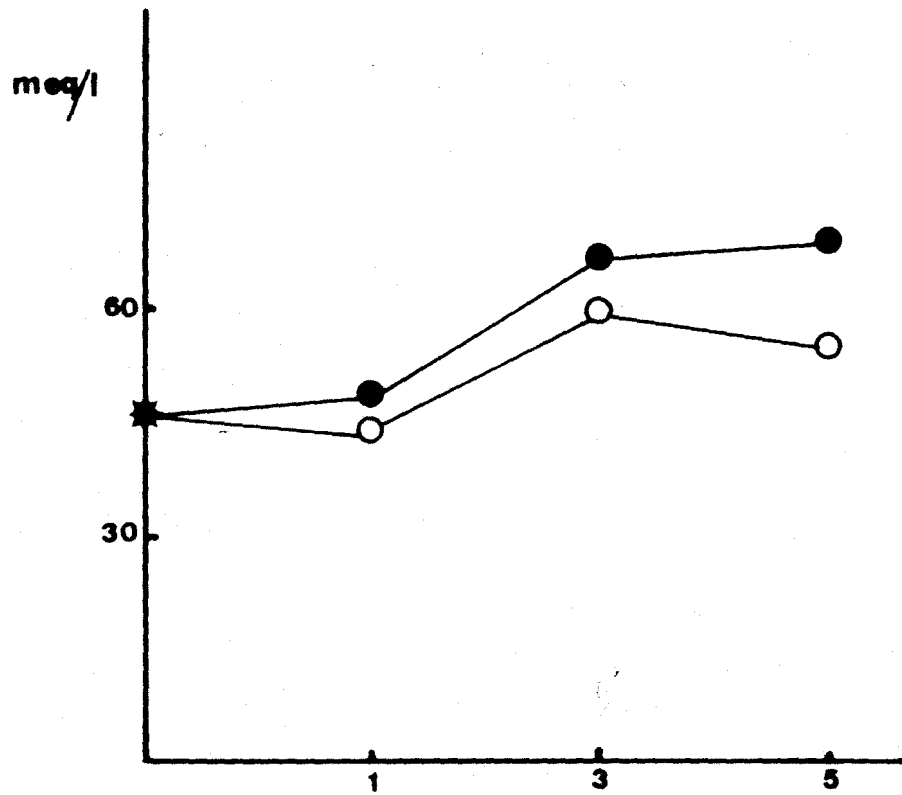
RATAS CON RESECCION DEL 80%

| | | | |
|---------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 MES | 48.1 [±] 4.4 (10) | 24.60 [±] 3.28 (10) | 5.17 [±] 0.48 (10) |
| 3 MESES | 66.4 [±] 5.00 (10) | 19.00 [±] 1.34 (10) | 5.04 [±] 0.51 (10) |
| 5 MESES | 67.8 [±] 10.85 (10) | 16.65 [±] 1.84 (10) | 4.06 [±] 0.31★ (10)* |

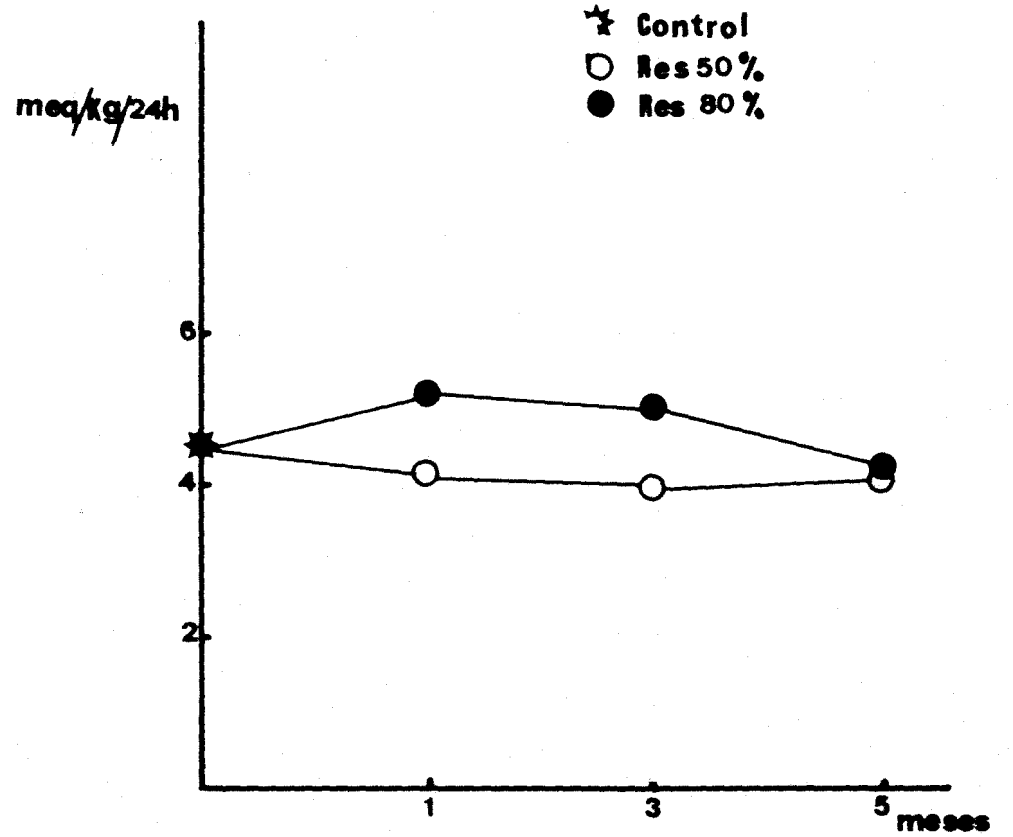
TABLA XXV. ELIMINACION URINARIA DE POTASIO

Valor medio[±]E.S.M. ★

Número de animales.*



Graf.7



Graf.8

ELIMINACION URINARIA DE POTASIO

RATAS PATRONESRATAS CON RESECCION DEL 50%RATAS CON RESECCION DEL 80%

| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 7.1 | 6.8 | 6.4 | 6.8 | 9.6 |
| 5.1 | 8.3 | 7.5 | 6.2 | 10 |
| 7 | 6.4 | 8.6 | 12 | 8.5 |
| 5.5 | 9.4 | 6.1 | 9.7 | 8.9 |
| 5.9 | 6.7 | 8.1 | 8.6 | 13 |
| 6.3 | 6.7 | 8.3 | 7 | 7.8 |
| 7.9 | 6.8 | 8.4 | 8.4 | 8 |
| 5.1 | 6.5 | 5.4 | | 6.3 |
| 7 | | 7.2 | | 7 |
| | | | | 8 |
| 6.32 [±] 0.33 | 7.2 [±] 0.38 | 7.33 [±] 0.38 | 8.39 [±] 0.76 | 8.7 [±] 0.59☆ |
| (9) | (8) | (9) | (7) | (10)* |

TABLA XXIV. POTASIO EN SUERO(meq/l)☆ Valor medio[±]E.S.M.*: Número de animales

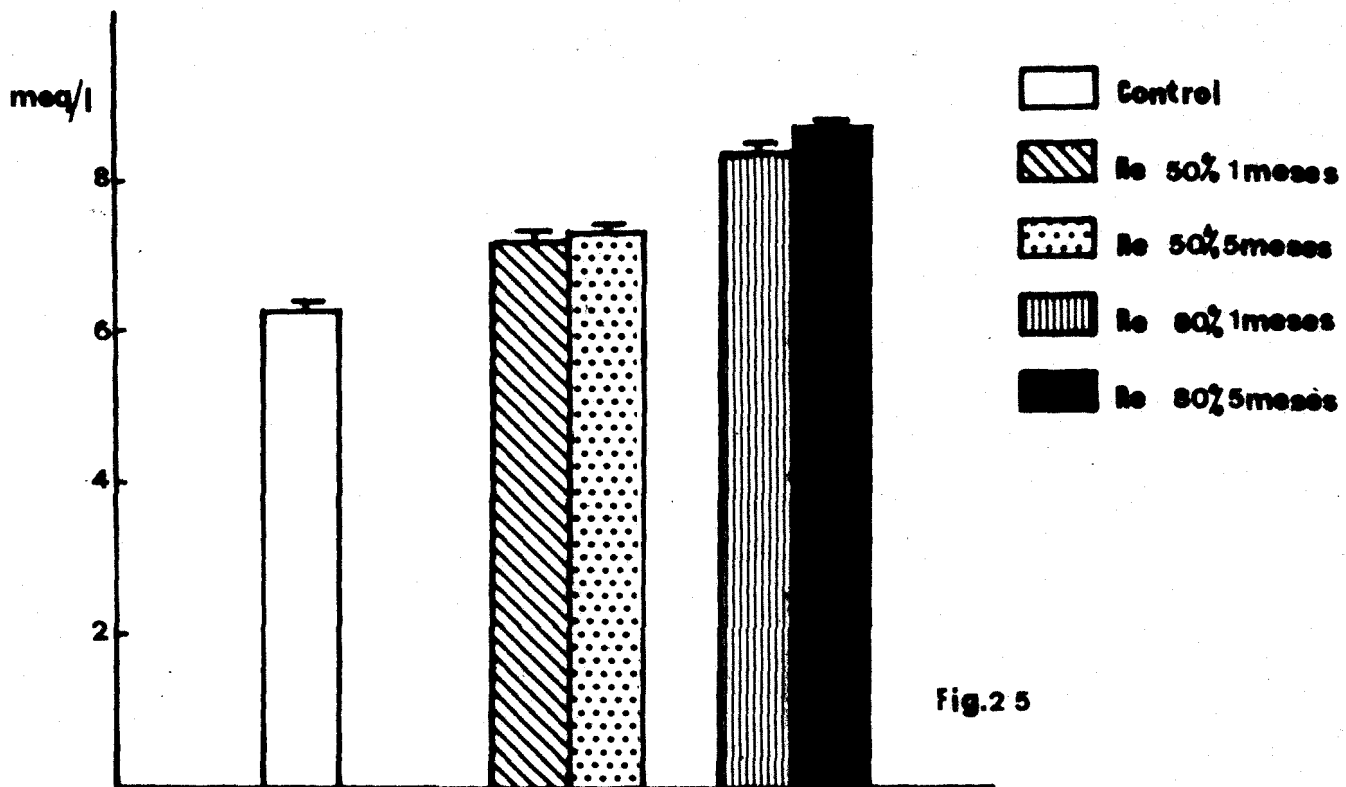


Fig.25

POTASIO EN SUERO

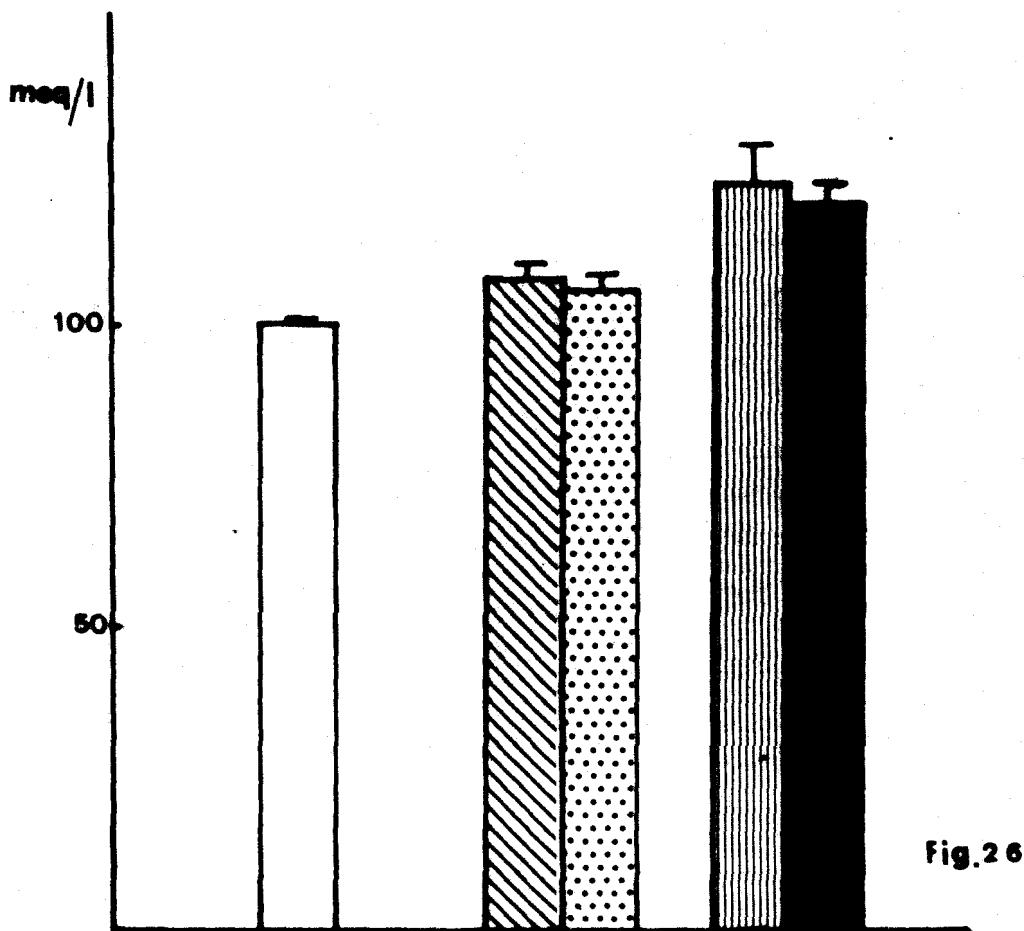


Fig.26

CLORURO EN SUERO

RATAS PATRONES

| <u>meq Cl⁻/l orina</u> | <u>ml orina/24h</u> | <u>meq Cl⁻/Kg.peso/24h</u> |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 29.6 [±] 3.37 (10) | 33.35 [±] 3.52 (10) | 2.99 [±] 0.34 (10) |

RATAS CON RESECCION DEL 50%

| | | | |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 MES | 25.83 [±] 1.75 (9) | 34.06 [±] 2.53 (9) | 2.62 [±] 0.20 (9) |
| 3 MESES | 24.78 [±] 5.08 (9) | 28.33 [±] 3.29 (9) | 1.53 [±] 0.07 (9) |
| 5 MESES | 33.38 [±] 4.15 (8) | 33.69 [±] 5.04 (8) | 2.54 [±] 0.27 (8) |

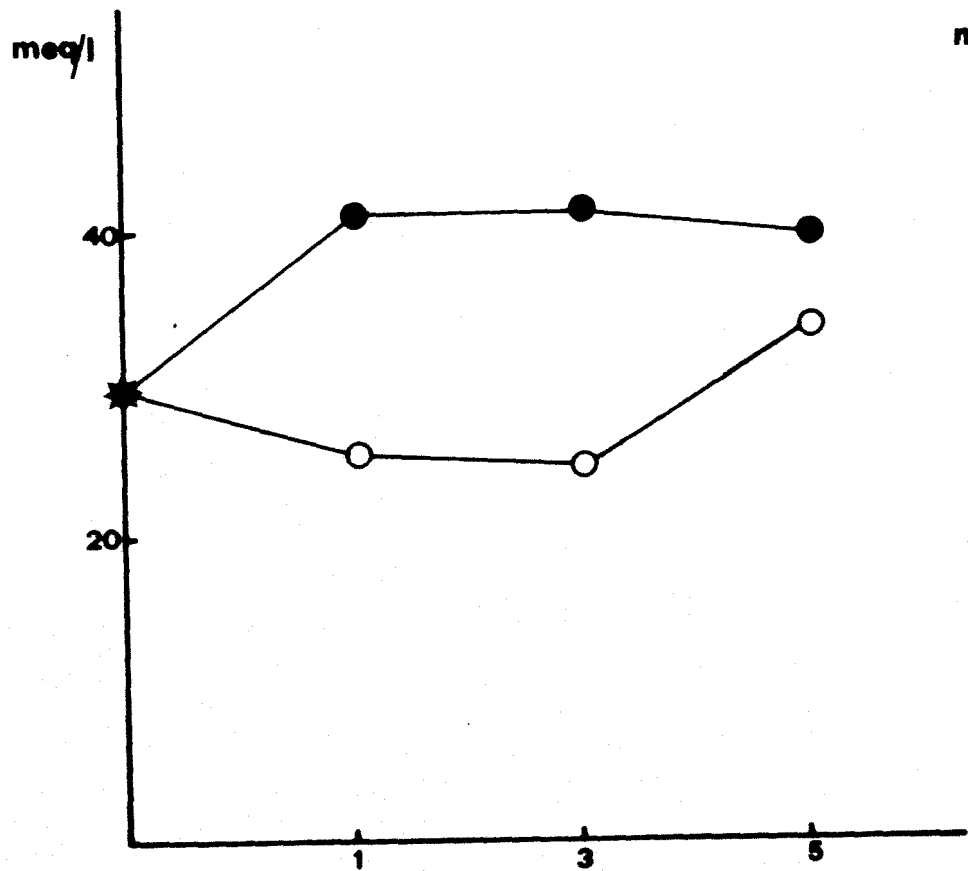
RATAS CON RESECCION DEL 80%

| | | | |
|---------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1 MES | 41.1 [±] 5.56 (10) | 28.20 [±] 4.46 (10) | 4.41 [±] 0.29 (10) |
| 3 MESES | 41.00 [±] 3.05 (10) | 19.95 [±] 1.67 (10) | 3.24 [±] 0.21 (10) |
| 5 MESES | 39.10 [±] 8.53 (10) | 20.00 [±] 3.87 (10) | 2.45 [±] 0.28 ☆ (10)* |

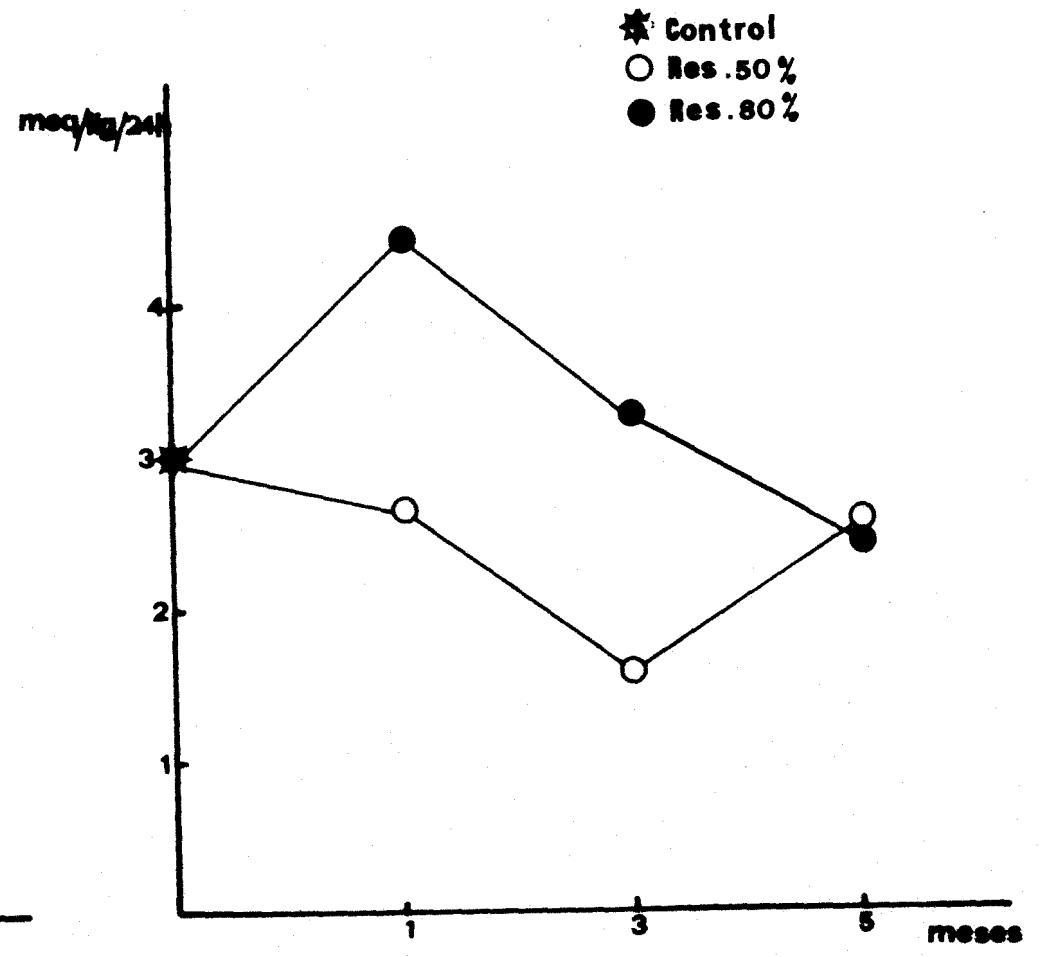
TABLA XXVII ELIMINACION URINARIA DE CLORURO

Valor medio[±]E.S.M. ☆

Número de animales *



Graf. 9



Graf. 10

ELIMINACION URINARIA DE CLORURO

RATAS PATRONESRATAS CON RESECCION DEL 50%RATAS CON RESECCION DEL 80%

| | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> | <u>1 MES</u> | <u>5 MESES</u> |
|-------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 107 | 104 | 109 | 107 | 137 |
| 100 | 106 | 106 | 110 | 132 |
| 100 | 106 | 106 | 134 | 127 |
| 100 | 109 | 103 | 127 | 117 |
| 100 | 106 | 102 | 142 | 119 |
| 99 | 115 | 102 | 108 | 113 |
| 101 | 105 | 108 | 137 | 112 |
| 98 | 108 | 105 | | 115 |
| 94 | | 113 | | 116 |
| | | | | 108 |
| 99.89 [±] 1.12 | 107.38 [±] 1.22 | 106 [±] 1.2 | 123.58 [±] 5.65 | 119.6 [±] 2.96☆ |
| (9) | (8) | (9) | (7) | (10)* |

TABLA XXVI CLORURO EN SUERO (meq/l)☆ Valor medio[±]E.S.M. .. * Número de animales

| <u>RATAS PATRONES</u> | <u>RATAS CON RESECCION 50%</u> | <u>RATAS CON RESECCION 80%</u> |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 18 | 19 | 24 |
| 21 | 22 | 29 |
| 17 | 23 | 24 |
| 13 | 16 | 28 |
| 25 | 16 | 18 |
| 20 | 19 | 24 |
| 19 | 18 | 21 |
| 19 | | |
| 23 | | |
| 20 | | |
| 19.5 [±] 1.04 (10) | 19.5 [±] 1.34 (7) | 24 [±] 1.43 ☆ (7)★ |

TABLA XXVIII. BUN(NITROGENO UREICO EN SANGRE) (mg%).

Número de animales ★

Valor medio[±]E.S.M. ☆

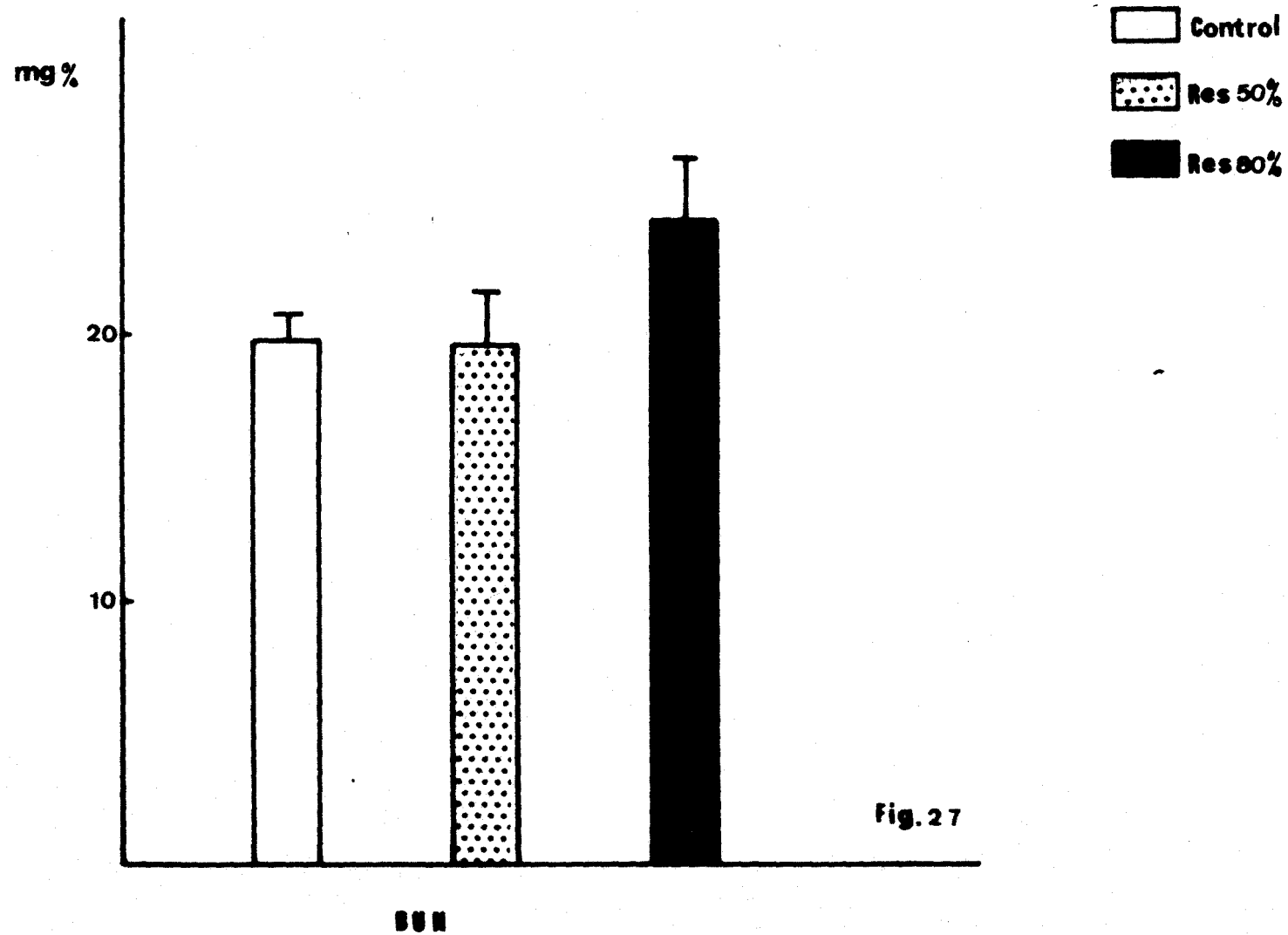


Fig. 27

RATAS PATRONES

| <u>mg oxalato/ml orina</u> | <u>ml orina/24h</u> | <u>mg oxalato/24h</u> |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0.063 [±] 0.007 | 28.35 [±] 3.13 | 1.63 [±] 0.063 |
| (10) | (10) | (10) |

RATAS CON RESECCION DEL 50%

| | | | |
|---------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1 MES | 0.077 [±] 0.01 (10) | 36.1 [±] 4.49 (10) | 2.40 [±] 0.11 (10) |
| 2 MESES | 0.077 [±] 0.008 (10) | 33.5 [±] 3.12 (10) | 2.51 [±] 0.18 (10) |
| 3 MESES | 0.103 [±] 0.019 (10) | 34.5 [±] 2.70 (10) | 3.17 [±] 0.48 (10) |
| 4 MESES | 0.072 [±] 0.006 (10) | 27.6 [±] 2.30 (10) | 2.01 [±] 0.01 (10) |
| 5 MESES | 0.071 [±] 0.008 (10) | 30.5 [±] 4.48 (10) | 2.08 [±] 0.30☆ (10)● |

TABLA XXIX. ELIMINACION URINARIA DE OXALATO

Valor medio[±]E.S.M.☆

Número de animales●

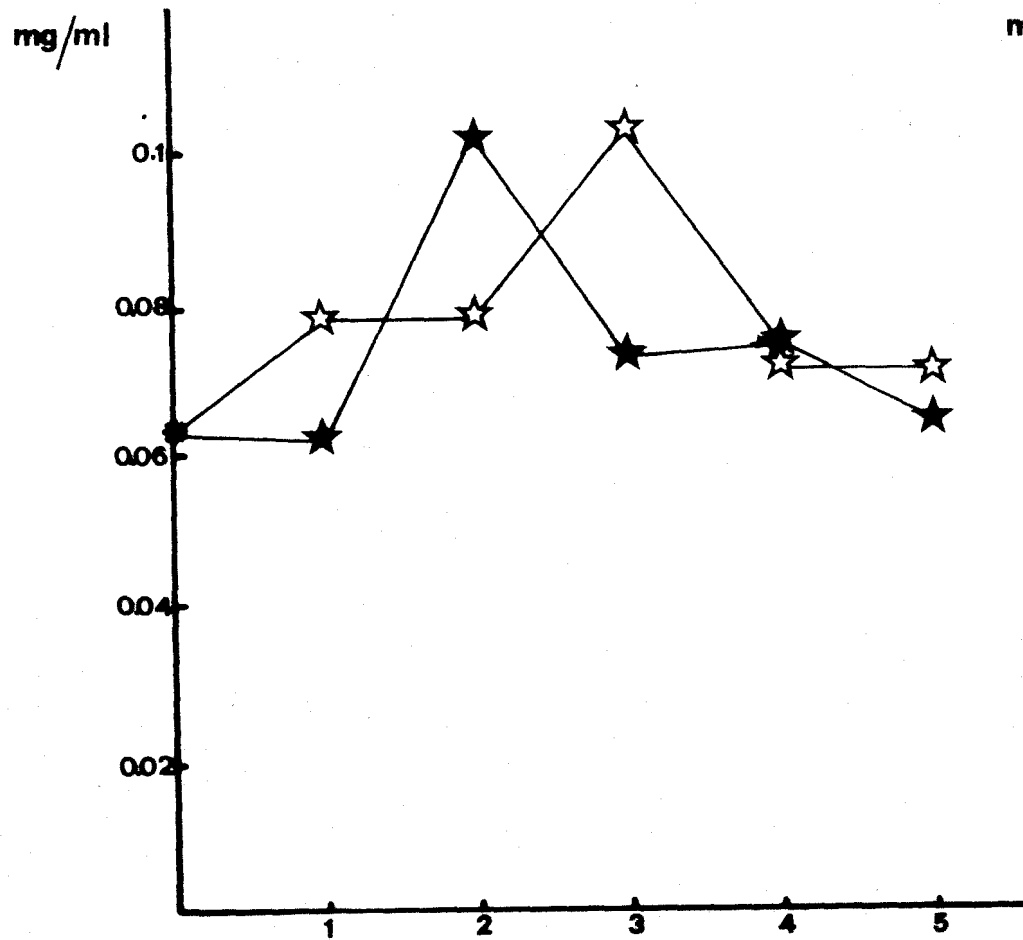
RATAS CON RESECCION DEL 80%

| | <u>mg oxalato/ml orina</u> | <u>ml orina/24h</u> | <u>mg oxalato/24h</u> |
|---------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 1 MES | 0.063 [±] 0.006 (10) | 29.3 [±] 4.09 (10) | 1.61 [±] 0.05 (10) |
| 2 MESES | 0.102 [±] 0.014 (10) | 26.7 [±] 3.35 (10) | 2.38 [±] 0.16 (10) |
| 3 MESES | 0.073 [±] 0.006 (10) | 21.1 [±] 1.55 (10) | 1.46 [±] 0.07 (10) |
| 4 MESES | 0.074 [±] 0.005 (10) | 22 [±] 2.09 (10) | 1.58 [±] 0.13 (10) |
| 5 MESES | 0.064 [±] 0.008 (8) | 21.75 [±] 3.88 (8) | 1.27 [±] 0.17★ (8)* |

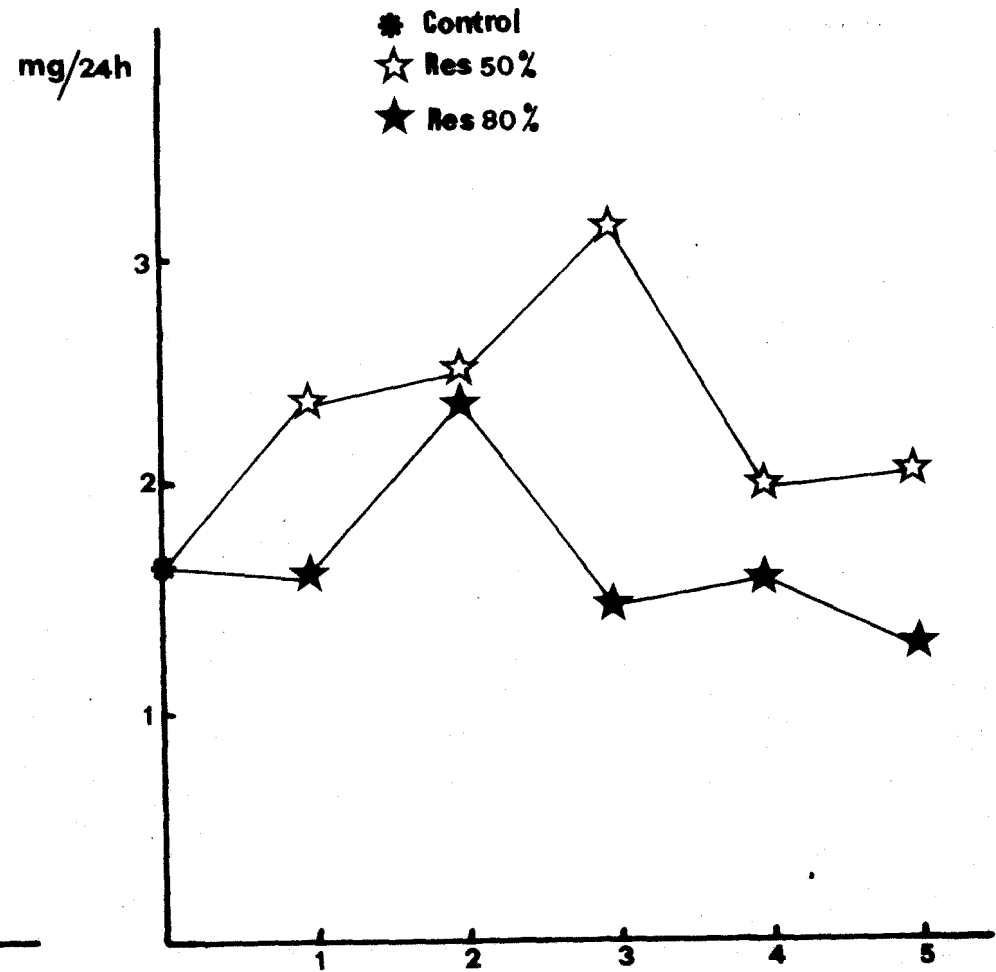
TABLA XXX. ELIMINACION URINARIA DE OXALATO

Valor medio[±]E.S.M. ★

Número de animales.*



Graf. 11



meses

Graf. 12

ELIMINACION URINARIA DE OXALATO

5.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS

SALES BILIARES EN BILIS

La secreción hepática de S.B., medida mediante la canulación directa del conducto biliar, nos pone de manifiesto que la exclusión de la mitad distal del i.d. produce una disminución muy significativa en la producción de S.B., tanto a los 5 meses de la resección ($20.86 \cdot 10^{-4}$ mmolA.B./15min. $p < 0.0005$) como al mes de la misma ($45.49 \cdot 10^{-4}$ mmolA.B./15min. $p < 0.0005$), respecto a las ratas patrones ($112.16 \cdot 10^{-4}$ mmolA.B./15min.); observándose que esta disminución es mayor a medida que aumenta el periodo post-operatorio ($p < 0.025$) (fig.6).

La resección del 50% de i.d. distal, también produce una disminución en el flujo de bilis, siendo esta disminución muy significativa ($p < 0.0005$) cuando comparamos los valores de los flujos obtenidos tras 5 meses de la resección (0.1ml/15min.) con los flujos de las ratas patrones (0.29ml/15min.). Al mes de la resección, también existe una disminución en este flujo biliar (0.18ml/15min.), aunque menos significativo ($p < 0.005$), respecto a las ratas patrones (fig.7).

En cuanto al efecto que produce este tipo de resección sobre la concentración de A.B. en bilis, tendremos que exponer, que según nuestros resultados se pro-

duce también una disminución en la concentración de A.B. (fig.5) respecto a las ratas patrones (39.99 mmol A.B./l), tanto a los 5 meses (21.29 mmol A.B./l $p < 0.001$) como al mes (26 mmol A.B./l $p < 0.01$). Pero a diferencia de lo que ocurre en el flujo biliar, y la producción de S.B., no se observan diferencias significativas entre los datos obtenidos a los 5 meses y al mes de la resección.

En primera instancia, estos resultados indicarían simplemente que al privar al animal de la mitad distal del i.d., se interrumpe al menos parcialmente la C.E.H. y como consecuencia, disminuye la llegada de S.B. al hígado y la producción de S.B..

Para algunos autores como PLAYOUST (356), la ilectomía abole totalmente la C.E.H., pero por el contrario según otros (76) (114) (193), esta C.E.H. no queda totalmente suprimida tras la pérdida del íleon, ya que se ha encontrado un alcance modesto de S.B. al hígado.

En nuestro caso, hemos encontrado que la concentración de S.B. en sangre porta es significativamente menor ($p < 0.001$) tras la resección del 50% (0.28 mmol A.B./l) y algo menos significativo ($p < 0.005$) tras la resección del 80% (0.37 mmol A.B./l), respecto a las ratas patrones (0.50 mmol A.B./l). Lo que indica que a pesar de las resecciones intestinales, sigue existiendo un aporte de S.B.

al hígado por vía porta (fig.8).

Por otra parte, tras la resección del 50% del i.d. distal se produce un aumento de la síntesis hepática de S.B. (21), ya que tras la ilectomía se produce un incremento en la síntesis hepática de la HMG-CoA reductasa (408) y de la colesterol 7 α hidroxilasa (89) (366) (405), que son los enzimas limitantes para la formación de colesterol y S.B. respectivamente.

No obstante, parece claro, según nuestros resultados, que este aumento en la síntesis es insuficiente para compensar totalmente la pérdida de S.B. tras la ilectomía. Nuestros datos concuerdan con los obtenidos en ratas por KAY y col. (235) y SHEFER y col. (406), en el Rhesus monkey por DOWLING (114) y en el hombre por HOFMANN y col. (205).

Pero tras la resección, según PERRY y col. (349), DOWLING y col. (117), RODRIGUEZ-MONTES (374') y TILSON y col. (453), también se produce una hipertrofia de las vellosidades del intestino remanente, lo que proporcionaría un incremento de la absorción yeyunal de S.B.. No obstante, esto no está de acuerdo con los resultados obtenidos por nosotros "in vitro", en el intestino remanente de ratas con resección del 50%, pues no encontramos diferencias apreciables entre las ratas patrones y las con re

sección, en cuanto a la absorción intestinal de S.B..

De cualquier forma, parece claro que tras la resección del 50%, el aumento en la síntesis hepática de S.B. y las adaptaciones histológicas en la capacidad absorptiva del intestino remanente, son insuficientes para compensar la pérdida de S.B. producida por la exclusión del íleon. No obstante, nuestros resultados no son tan bajos como cabrían esperar si no existieran estos dos mecanismos compensadores. Pero es también de resaltar, que la capacidad compensatoria de estos dos mecanismos pierde eficacia a medida que aumenta el periodo postoperatorio, pues como ya hemos expuesto a los 5 meses hay una menor producción de S.B. que al mes ($p < 0.025$), lo que en parte podría explicarse, por un agotamiento en los mecanismos de retroalimentación ó una disminución en la capacidad del organismo para mantener la homeostasia de S.B..

La concentración de A.B. es significativamente ($p < 0.05$) menor en las ratas con resección del 80% al mes (26.66 mmol A.B./l bilis), que en las patrones (39.99 mmol A.B./l bilis). Sin embargo, no existen diferencias apreciables entre la concentración de A.B. a los 5 meses de la resección del 80% (32.47 mmol A.B./l bilis) y las ratas intactas (fig.5).

La producción biliar de S.B., al mes de la exclusión del 80% del i.d. distal ($20.34 \cdot 10^{-4}$ mmolA.B./15 min.), disminuye significativamente ($p < 0.0005$) respecto a los valores obtenidos en las ratas patrones ($112.16 \cdot 10^{-4}$ mmolA.B./15 min.) (fig.6).

Sin embargo, a los 5 meses ($73.78 \cdot 10^{-4}$ mmolA.B./15min.), aunque la producción sigue siendo significativamente inferior a las ratas patrones ($p < 0.005$), es significativamente superior ($p < 0.0005$) a los datos encontrados al mes de la resección (fig.6).

Estas diferencias, en la producción de S.B. y en ratas con resección del 80%, no se pueden explicar basándonos en datos experimentales ni bibliográficos, debido a que la mayoría de los trabajos publicados están realizados en otras especies animales, y a que las determinaciones se han hecho casi siempre antes de los 3 meses de la operación, donde efectivamente disminuye la producción de S.B., lo que coincide con los datos obtenidos por nosotros al mes de la resección.

Los resultados obtenidos a los 5 meses y con un 80% de i.d. reseccionado, se podrían explicar, al menos en parte, a que con el transcurso del tiempo se deteriora el hígado y se produce un hígado graso anormal,

cuya producción de bilis sería también anormal, como lo demuestra el hecho de que el flujo de bilis aumentó significativamente ($p < 0.0005$) en las ratas con resección del 80% con 5 meses (0.26ml bilis/15min.), respecto a las del mismo tipo de resección al mes (0.083ml bilis/15min.). Lo que no ocurría en las ratas con resección del 50%, pues en este caso el flujo era mayor al mes (0.18ml bilis/15min.) que a los 5 meses (0.10ml bilis/15min.) de la intervención (fig.7).

En apoyo de esta hipótesis, están los resultados obtenidos por O'LEARY(331) en el hombre, SIPAROV(415) en perros y VANDERHOOF(466) en ratas, donde demuestran que tras la resección se producían unas progresivas alteraciones hepáticas, cuya etiología no se conoce con detalle, pero en la que quizás, un factor determinante sea la malnutrición producida por la disminución en la absorción de nutrientes, y en donde se pone de manifiesto que al aumentar el área absorptiva del intestino, disminuye la gravedad de los desórdenes hepáticos.

ABSORCION INTESTINAL DE SALES BILIARES "IN VITRO"

Con el fin de determinar los efectos de la resección distal sobre la absorción de S.B., se hizo un estudio "in vitro" con la técnica de sacos evertidos de WILSON-WISEMAN(486). El estudio se inició dos meses después de la resección intestinal.

Previamente se habían realizado una serie de experimentos "in vivo" con circuito cerrado de perfusión, pero la absorción intestinal en los tramos utilizados era tan pequeña, que las variaciones entre las concentraciones inicial y final de ácido cólico no eran apreciables con el método de valoración empleado.

En las ratas control y con resección del 50% de i.d.distal(i.d.d.) se prepararon cuatro sacos intestinales de la primera porción del yeyuno, dos del tramo A y dos del tramo B, mientras que en las ratas con resección del 80% de i.d.d. sólo se prepararon dos sacos intestinales del yeyuno remanente(tramo B). (Fig.4)

Los resultados obtenidos se observan en la tabla VII y puede observarse que la concentración final en el serosal de los sacos del tramo A de ratas control y con resección del 50% no varía. En el tramo B, sin embar-

go, la concentración serosal final de los sacos precedentes de ratas con resección del 50% y 80% es algo mayor que en los controles(0.28 mM frente a 0.35 y 0.35 mM respectivamente), lo cual a primera vista indicaría una mayor permeabilidad. Pero al expresar los resultados en μ moles ácido cólico/100 mg tejido húmedo, la relación se hace inversa, siendo mayor en los controles(0.08) que en las ratas con resección del 50%(0.075) y del 80%(0.064). Esto es debido fundamentalmente a dos motivos: 1º El volumen serosal en los sacos control no varía($V_i - V_f = 0$) mientras que en los sacos de animales reseccionados disminuye el volumen serosal, lo cual tiende a concentrar el ácido cólico. 2º En este tramo, que es el más cercano a la zona de anastomosis término-terminal, es donde mejor se aprecia una hipertrofia intestinal, por lo que al referirlo a peso, los valores se hacen menores.

Es conocido que el yeyuno de rata puede absorber A.B. tanto "in vivo"(117) como "in vitro"(452). En estudios realizados tras resección distal aparece un aumento del transporte activo de A.B.(453) que no concuerda con nuestros resultados. Esto podría ser debido a que nosotros hemos utilizado ácido cólico, en vez de taurocolato sódico, concentración mayor, y hemos medido el paso a favor de gradiente, sin distinguir entre difusión pasiva y transporte activo. Precisamente por esto, en nuestras condiciones experimentales e "in vitro", podemos concluir que no

se produce una compensación, por el yeyuno remanente, de la pérdida de sales biliares que necesariamente produce la resección distal, ya que el íleon es el sitio preferente de absorción de las mismas(33) (253), con un mecanismo específico de cotransporte con el ión Na^+ (274).

Otra posible vía para compensar las pérdidas de S.B. en los animales con resección distal, es la absorción de las mismas en el intestino grueso.

En animales normales, las S.B. conjugadas o no, son también absorbidas por el mismo(172) (437). Esta absorción se hace fundamentalmente en forma de ácido cólico, que procede de la hidrólisis de S.B. conjugadas, y representa, en las ratas, el 15% de S.B. no conjugadas encontradas en la sangre portal(334).

Con el fin de estudiar si se desarrollaban mecanismos compensatorios en las ratas reseccionadas, se hicieron sacos intestinales evertidos con el ciego y cólón de animales control y con resección del 80% del i.d.d. Los resultados obtenidos en el colon no indican variación alguna entre los animales control y reseccionados (alrededor de $0.09 \mu\text{moles}$ ácido cólico/100 mg tejido húmedo), lo que coincide con los resultados de PERRY y col.(349).

En cuanto al ciego, las concentraciones serosales finales tampoco varían, siendo alrededor de 0.3 mM, y en consecuencia tampoco los μ moles absorbidos/100 mg de tejido, pero como el ciego de los animales reseccionados sufre una importante hipertrofia, claramente visible, la superficie total de absorción aumenta, y los μ moles finales difundidos pasan de 0.8 en los controles a 1.2 en los animales reseccionados. Esto nos indica, aunque hace falta un estudio posterior más detallado, que una posible vía de compensación sea la absorción cecal de S.B., ya que además de la hipertrofia citada, es lógico pensar que tras la resección distal, la concentración de las mismas en el ciego será mayor, facilitándose su paso al sistema porta, reincorporándose a la circulación entecohepática.

SALES BILIARES EN HECES

Cuando se someten a las ratas a una resección de la mitad distal del i.d., excretan más S.B. por heces al mes (37.97 $\mu\text{mol A.B.}/24\text{h}$) y a los 5 meses (34.42 $\mu\text{mol A.B.}/24\text{h}$) que las ratas patrones (19.10 $\mu\text{mol A.B.}/24\text{h}$), siendo el nivel de significación $p < 0.005$ y $p < 0.001$ respectivamente (fig.10).

En apoyo de nuestros resultados están los trabajos realizados por distintos autores, en el hombre, (16) (64) (281) (294) (454), y que obtuvieron un aumento de la excreción fecal de S.B. tras la ilectomía.

Este aumento de la excreción fecal de S.B. pone de manifiesto lo que ya habíamos expuesto en el apartado anterior, de que la hiperplasia e hipertrofia del i.d. remanente son insuficientes para compensar la gran pérdida que supone para la C.E.H. la exclusión del íleon.

Creemos que, este aumento en la eliminación de S.B. por heces no se debe solo a que se absorben menos S.B., sino también al aumento de la síntesis hepática de las mismas.

El hecho de que se elimine algo más de

S.B. al mes que a los 5 meses podría deberse, a que como ya dijimos en el apartado anterior, la secreción de S.B. en bilis es algo mayor al mes que a los 5 meses.

La exclusión distal del 80% del i.d., produce al mes un aumento significativo (63.91 $\mu\text{mol A.B.}/24\text{h}$ $p < 0.0005$) de la eliminación de S.B. en heces respecto a las patrones (19.10 $\mu\text{mol A.B.}/24\text{h}$). Pero este aumento está muy relacionado con la gran eliminación de heces que se produce en la primera época de la resección, pues mientras las ratas patrones eliminan 1.65g heces secas/24h, las del 80% de resección excretan 3.55g heces secas/24h ($p < 0.005$) (fig.10), (fig.11).

A los 5 meses, la eliminación fecal de S.B. (46.4 $\mu\text{mol A.B.}/24\text{h}$) es mayor que en las patrones ($p < 0.0005$), pero menor que en las de 1 mes, a pesar de que la concentración de A.B. en heces es mayor (2.51 $\mu\text{mol A.B.}/100\text{mg heces secas}$) que al mes (2.05 $\mu\text{mol A.B.}/100\text{mg heces secas}$). Estas diferencias podrían ser debidas al menos en parte, a que a los 5 meses disminuye la excreción de heces respecto al mes ($p < 0.025$) (fig.11).

Cuando se comparan los datos obtenidos al mes de la resección en las ratas del 50 y 80%, encontramos que en las del 80% hay un aumento significativo ($p < 0.001$) en la eliminación fecal de S.B. respecto a las del 50% (fig.10).

En apoyo de nuestros resultados, están los trabajos realizados por WOODBURY y KERN(490) en el hombre, y PLAYOUST(356) en el perro, que concluyeron que a medida que aumenta la longitud del intestino reseccionado aumenta la pérdida fecal de S.B..

CONTENIDO DE AGUA FECAL

Los datos obtenidos en el contenido de agua en heces, muestran un aumento muy significativo tras la exclusión del 80% del i.d.(37.84%) respecto a las ratas patrones(23.7% $p < 0.0005$) y respecto a las de resección del 50%(26.15% $p < 0.001$) (fig.13).

Este aumento en el porcentaje de agua fecal, va también acompañado por un aumento en la eliminación de heces que es mayor, al igual que antes, en las ratas con resección del 80%, aunque en este caso este aumento no es significativo(fig.12).

Estos resultados concuerdan con la bibliografía consultada, pues tras la resección entran gran cantidad de S.B. en el colon que producen procesos diarreicos, ya que estas sales evitan que las heces se deshidraten induciendo de esta forma la secreción de agua y electrolitos (144) (203) (289) (290).

Así HOFMANN(203) y MEKHIAN y col.(290), encontraron que aumentaba significativamente los A.B. en la fase acuosa fecal de adultos con resección, junto con un aumento en la concentración de A.B. dihidroxi en disolución (principalmente ácido deoxicólico), originando la secreción

de agua y electrolitos que puede ser el origen de la diarrea encontrada tras la resección del i.d. distal.

Nuestros resultados muestran una relación entre la excreción de heces y la eliminación de agua, debido a la reducción en la absorción de A.B. en el i.d. que hace aumentar su concentración en el colon, alterando de esta forma la absorción colónica de agua en las ratas con resección.

Sin embargo, no sólo los A.B. influyen en la eliminación de agua, sino también los ácidos grasos no absorbidos que entran en el colon a mayor concentración produciendo diarrea.

El hecho de que las ratas con la exclusión del 80% del i.d. eliminen mayor cantidad de agua que las del 50%, es debido a que al existir una mayor resección disminuye la superficie de absorción de agua en el i.d., y también a que se produce una esteatorrea con una mayor eliminación de S.B., que van a su vez acompañadas de una mayor eliminación de agua.

COLESTEROL

El colesterol en suero solo varía de forma significativa, cuando comparamos los resultados obtenidos en las ratas con resección del 50% y a los 5 meses (44.05 mg%) con las ratas patrones (27.90 mg% $p < 0.0005$). Siendo muy similares los valores encontrados entre las ratas patrones, ratas con resección del 50% al mes (31.71 mg%), y del 80% al mes (32.47 mg%) y a los 5 meses (33.22 mg%) (fig.14).

No existe un acuerdo total entre los diversos autores respecto a las variaciones de los valores de colesterol tras la ilectomía. Así, SHERR y col. (413) en hombre, obtuvieron una disminución respecto a los valores patrones, mientras que MIETTINEN y PELTOKALLIO (294), observaron en hombre que el colesterol sérico no variaba tras la ilectomía, concluyendo que la mayor pérdida de colesterol necesaria para aumentar la síntesis de S.B., estaba suficientemente balanceada por el aumento en la síntesis de colesterol.

Otros autores (315), estudiaron el efecto que producía la resección del i.d. en ratas sobre el colesterol sérico, y observaron que disminuían los niveles de colesterol sérico debido al aumento en la producción de A.B., pero que esta disminución estaba compensada en parte, por u

aumento en la síntesis de colesterol y movilización del colesterol tisular.

Pero WEIS y col.(477) mostraron que en ratas, la síntesis de colesterol aumentaba 3 veces tras la resección y STEINBACH y col.(430) encontró un aumento de un 30% de la colesterolemia en perros, a los cuales se les practicó la resección.

Estos dos autores estarían de acuerdo con la colesterolemia encontrada por nosotros a los 5 meses de la exclusión de la mitad distal del i.d.. Como consecuencia tras la resección aumenta la síntesis de A.B. y con ello la degradación de colesterol a A.B., acompañada por un aumento en la síntesis de colesterol.

Si la síntesis de colesterol está aumentada, y por alguna causa desconocida se encuentra disminuida la degradación de colesterol a A.B., deben aumentar los niveles de colesterol en suero; y hay que tener en cuenta que como ya citamos anteriormente, la secreción de S.B. por bilis es menor a los 5 meses que al mes de la resección del 50%, justo cuando los niveles de colesterol son mayores.

La resección del 80%, prácticamente no varía los valores de colesterol en suero, lo que indicaría

según MIETTINEN y PELTOKALLIO(294), que el aumento de pérdida de colesterol como A.B. estaría balanceado suficientemente por el aumento de la síntesis de colesterol, no existiendo diferencias apreciables en los niveles de colesterol sérico.

Al igual que sucede en el suero de la sangre periférica, los valores de colesterol en suero de la sangre porta, y la concentración de colesterol en bilis, son practicamente los mismos en las ratas controles que a las que se somete a resección del 80%(1 ó 5 meses) y 50% 1 mes. Sin embargo, y a semejanza de la sangre periférica, el colesterol en sangre porta se hace significativamente mayor($p < 0.005$) en las ratas con resección del 50% y a los 5 meses de la resección(49.89 mg%) que en las patrones(32.83 mg%), que en las ratas con resección del 50% 1 mes(33.63 mg%) u 80% 1 mes(37.71 mg%) ó 5 meses(33.67 mg% $p < 0.005$) (fig.15).

La concentración de colesterol en bilis, también es significativamente mayor($p < 0.005$) en las ratas con resección del 50% y a los 5 meses(44.91 mg%) que en las patrones(25.47 mg%), y que las ratas con resección del 80% 1 mes(25.14 mg%) ó a los 5 meses(29.74 mg% $p < 0.025$) (fig.16).

Resumiendo, podriamos decir que la

máxima concentración de colesterol en suero, porta ó bilis, es a los 5 meses de la resección del 50%, justo cuando disminuye la concentración de S.B. por bilis, debiendo existir alguna explicación a este hecho, pero que aún no está suficientemente estudiado.

- EVOLUCION DE LOS NIVELES DE COLESTEROL

Los datos bibliográficos sobre los niveles de colesterol en suero, tras la resección distal del i.d., no son coincidentes, pues mientras para algunos autores aumentan para otros disminuyen y para otros permanecen constantes. Estas discrepancias son debidas, al menos en parte, a que la medida del colesterol se hace cronológicamente en distintos momentos del periodo postoperatorio. Por este motivo y para unificar los resultados, hemos realizado un estudio evolutivo de los niveles de colesterol a los 10, 20, 30 y 40 días, tanto en las ratas con resección del 50% como en las del 80%.

En el caso de las ratas con resección del 50%, se produce el mayor aumento a los 20 días y después va decayendo como se observa en la gráfica 1, pero siempre manteniéndose algo más elevada que antes de la operación.

En las ratas del 80%, el mayor aumento se produce a los 10 días, y a partir de ahí empieza a disminuir llegando a valores de colesterol sérico, algo inferiores a los que tenían antes de la resección (gráf.2).

Así pues, se observa como los meca-

nismos compensadores que intervienen sobre el colesterol, no tienen siempre la misma efectividad, que explicaría la discordancia encontrada en la bibliografía.

- HORMONAS ESTEROIDEAS

Tras la resección del 50% del i.d. distal, se produce una disminución no significativa en los niveles de 17 cetoesteroides(17 CS)(0.04 mg 17CS/24h), junto a un aumento muy significativo($p < 0.0005$), en los niveles de 17 hidroxisteroides(17 OH)(0.15 mg 17OH/24h), respecto a las ratas intactas(0.06 mg 17CS/24h) y (0.068 mg 17OH/24h) respectivamente (fig.18) (fig.20).

Por el contrario, tras la resección del 80%, aumentan los niveles de 17CS excretados por 24h (0.079 mg 17CS/24h), no siendo este incremento significativo respecto a las ratas patrones, pero teniendo un nivel de significación de $p < 0.005$, respecto a las ratas con resección del 50% (fig.18).

Así pues, se observa como la resección del 50%, hace que disminuyan los niveles de 17CS y aumente los 17OH, mientras que la resección del 80%, hace que las rutas metabólicas a partir del colesterol, se desplacen hacia la formación de 17CS, llegando a ser tan bajos los niveles de 17OH, que no se han podido cuantificar por el método analítico empleado por nosotros.

La exclusión de la mitad distal del

La resección del 80%, no modifica los niveles de testosterona al mes(1.5 ng/ml), pero sin embargo, se aumenta a los 5 meses(2.37 ng/ml) de la resección (fig.22)

Como se observa, en las ratas con resección del 80%, se produce el mayor descenso en los niveles de cortisol, y el mayor aumento en los 17CS urinarios por 24 horas, junto con un aumento en los valores de la testosterona. Todo esto, supone una deficiencia en la 11 hidroxilación, implicada en el paso de 11desoxicortisol a cortisol, lo que traería como consecuencia un aumento en los niveles de 17CS(etiocolanólona, dehidroepiandrosterona, androsterona y androstenodiona) y de la testosterona, y una disminución en los 17OH(cortisol, cortisona, estradiol etc.).

Además, la deficiencia en cortisol encontrada por nosotros, conduce a un exceso en la producción de ACTH, que originaría a su vez una sobreproducción de los 17CS, yendo normalmente estas alteraciones, acompañadas de una elevación en el nivel de testosterona.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

- ELECTROLITOS Y ALDOSTERONA

La eliminación urinaria de Na^+ , expresada en meq/Kg/24h, aumenta después de la resección, y esta variación se modifica con el tiempo que transcurre desde la operación, de forma que tanto en el 50% como en el 80%, el aumento más significativo se produce al mes de la resección, para luego ir disminuyendo, llegando a normalizarse a los 5 meses de la resección en las ratas del 50% (1.44 meq/Kg/24h), y manteniéndose con valores altos en las ratas con resección del 80% (2.08 meq/Kg/24h), respecto a las ratas patrones (1.46 meq/Kg/24h) (gráf.6).

En el caso de las ratas con resección del 80%, si la eliminación de Na^+ se expresa en meq/l, se obtienen unos resultados algo distintos, ya que en este caso no tenemos en cuenta el peso de las ratas, con lo cual la concentración de Na^+ en orina, es superior a los 5 meses (31.89 meq/l) que a los 3 meses (29.63 meq/l), y que al mes (19.75 meq/l) (gráf.5).

Estas diferencias, son debidas a los cambios de peso que experimentan las ratas como consecuencia de la resección, siendo sus pesos significativamente inferior al mes (214g $p < 0.0005$), y permaneciendo casi constante entre los 3 (251g $p < 0.0005$) y 5 meses (241g $p < 0.0005$),

respecto al peso inicial de las ratas patronas (459g) (gráf.3).

En las ratas con resección del 50%, estas diferencias son menores, pero también son significativas respecto a las ratas patronas, siendo sus pesos al mes 335g $p < 0.001$, a los 3 meses 379g $p < 0.005$ y 380g $p < 0.05$ a los 5 meses. Estas diferencias, aunque menores, indican que las ratas no están sometidas a una desnutrición tan grande como en el caso de la resección del 80% (gráf.3).

La concentración de Na^+ en suero, se eleva significativamente tras la resección del 80%, tanto al mes de la resección (155.29 meq/l $p < 0.05$), como a los 5 meses (151 meq/l $p < 0.025$), respecto a las ratas patronas, (142.1 meq/l) y ratas con resección del 50% al mes (144.38 meq/l) ó a los 5 meses (142.56 meq/l) (gráf.24).

Los cambios de la concentración de Na^+ y aldosterona, en suero, se producen de forma paralela, pues al igual que sucedía con el Na^+ , no se encuentran modificaciones significativas entre los valores de aldosterona en las ratas patronas (664.26 pg/ml), y ratas con resección del 50% al mes (522.04 pg/ml) ó a los 5 meses (469.61 pg/ml). Pero también como sucedía con el Na^+ , el aumento más significativo ($p < 0.0005$) en los valores de aldosterona, se produce en las ratas con resección del 80% al mes

de la operación(1380.73 pg/ml), respecto a las ratas intactas (fig.23).

A los 5 meses de la resección del 80%, (726.55 pg/ml), se produce un aumento aunque no significativo en los niveles de aldosterona en suero (fig.23).

Las variaciones en los valores de Na^+ , se podrían explicar en parte, porque tras la resección se elevan los niveles de aldosterona en suero, intensificando esta hormona la absorción de Na^+ en el i.d. e i.g.(351), y como reflejo de este aumento de Na^+ en suero, aumenta también la eliminación de Na^+ por la orina.

Pero pensamos, que si solo se produjera un aumento de la aldosterona, éste hecho por sí solo no sería capaz de explicar el aumento de Na^+ después de la pérdida parcial(50%) ó casi total(80%) de la superficie de absorción intestinal.Por esto, creemos que es importante señalar, el gran desarrollo que se produce en el ciego, sobre todo en la resección del 80%.

Esto haría, que aumentara mucho la superficie de absorción para el Na^+ ; y esta absorción estaría, además, facilitada por el aumento en los niveles séricos de aldosterona.

i.d., origina una disminución aunque no significativa, en los niveles de cortisol respecto a las ratas patrones (63.67 ng/ml), tanto al mes (45.83 ng/ml) como a los 5 meses de la resección (34.09 ng/ml) (fig.21).

Cuando se priva a las ratas del 80% de i.d. distal, se origina una disminución aún mayor en los niveles de cortisol en suero, siendo estos 21.56 ng/ml al mes de la resección y 19.56 ng/ml a los 5 meses de la misma, con unos niveles de significación de $p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente respecto a las ratas patrones (fig.21).

Estos descensos en los valores de cortisol, coinciden con los hallados por STOKHOLM y col. (431) y NOLAN y col. (325), tras el bypass yeyuno-ileal, en el hombre. Estos mismos autores, observaron que a la vez, disminuía la tasa de filtración glomerular, y piensan que debe existir alguna relación, aún desconocida, entre la disminución del cortisol y la tasa de filtración glomerular.

Los niveles de testosterona, aumentan significativamente (2.87 ng/ml $p < 0.005$) a los 5 meses de la resección del 50%, respecto a las ratas patrones (1.61 ng/ml). Al mes (2.41 ng/ml), también es elevada la testosterona en suero, pero no de forma significativa, respecto a las ratas patrones (fig.22).

Según WU y col.(491), al administrar VIP(hormona gastrointestinal producida en la mucosa del yeyuno e íleon), se cambió la absorción en el i.g. de los electrolitos y agua, por secreción. Como tras la resección, se reduce la superficie donde se produce el VIP, sería lógico pensar que esten disminuidos los valores de VIP, favoreciendo este hecho por tanto, la absorción de electrolitos en el i.g.. Pensamos que esto es así, porque si la concentración de Na^+ está aumentada a la vez en suero y orina, y el Na^+ de la dieta no varía, es que tiene que existir un mejor aprovechamiento del Na^+ de la dieta, y este mejor aprovechamiento solo se puede conseguir aumentando la absorción en el i.g..

Los niveles de K^+ en suero en las ratas patrones es de 6.32 meq/l, y este valor aumenta aunque no significativamente, en las ratas con resección del 50%, tanto al mes(7.2 meq/l) como a los 5 meses(7.33 meq/l), haciéndose este aumento significativo en las ratas con resección del 80% al mes(8.39 meq/l $p < 0.025$), y a los 5 meses(8.7 meq/l $p < 0.005$). Con lo cual, los valores de K^+ en suero aumentan más a medida que aumenta la longitud del intestino reseccionado (fig.25).

La excreción urinaria de potasio al mes, 3 meses ó 5 meses de los dos tipos de resección, no

sufre modificaciones significativas, respecto a los valores encontrados en las ratas intactas (gráf.8).

El aumento de K^+ en suero, a pesar de que se encuentre disminuida la superficie de absorción, y esté aumentada la aldosterona principalmente en las ratas con resección del 80%, se podría explicar porque esta resección casi masiva, produce un estado de desnutrición, que origina una acidosis metabólica(65) (69) (155).

Cuando se produce una acidosis metabólica, se produce una salida de K^+ del líquido intracelular al extracelular, lo que haría que se aumentaran los niveles de K^+ en suero.

Pero también los niveles de VIP, deben estar disminuidos, como consecuencia de la abolición de gran parte de la mucosa del i.d., donde éste se produce, y por consiguiente debe ser menor de lo normal la secreción de K^+ en el i.g., lo que conllevaría también a un aumento en los niveles de K^+ en sangre.

Los datos bibliográficos referentes a los niveles de K^+ en suero, son escasos(92) (382) (401) (426), y no concuerdan con los resultados obtenidos por nosotros.

Sin embargo, estas discordancias pueden ser debidas, a que la bibliografía encontrada se refiere a datos humanos, y a resecciones realizadas en otras zonas del i.d., ó bién en bypass intestinal, debiendo existir diferencias interespecíficas en cuanto a las adaptaciones a la resección. Así, en condiciones normales, son patentes las diferencias entre el i. g. de la rata y del hombre, pues en la rata, el ciego está mucho más desarrollado que en el hombre, y como indicamos anteriormente, tras la resección se produce un desarrollo mucho mayor de este órgano.

La concentración de Cl^- en suero, aumenta significativamente tras la resección del 50%, al mes (107.38 meq/l $p < 0.001$) y a los 5 meses (106 meq/l $p < 0.005$), respecto a las ratas patrones (99.89 meq/l), no existiendo diferencias entre los valores de Cl^- al mes y a los 5 meses de la resección del 50% (fig.26).

Este aumento de Cl^- en suero tras la resección, se hace aún más patente en las ratas con resección del 80% con 1 mes (123.58 meq/l $p < 0.001$) y 5 meses (119.6 meq/l $p < 0.0005$) (fig.26).

Por tanto, al igual que sucedía con el Na^+ y K^+ , los niveles de Cl^- en suero, aumentan más a

medida que aumenta la longitud del intestino reseccionado.

En las ratas con resección del 50%, la excreción renal de Cl^- expresada en meq/Kg/24h, es prácticamente igual al mes (2.62 meq/Kg/24h) y 5 meses (2.54 meq/Kg/24h), pero sin embargo, es significativamente inferior ($p < 0.001$) a los 3 meses (1.53 meq/Kg/24h), respecto a las ratas patrones (2.99 meq/Kg/24h), lo que indicaría una variación en la actividad de los distintos mecanismos compensadores, que intervienen en la adaptación del organismo a la resección (gráf.10).

La eliminación urinaria de Cl^- en las ratas con resección del 80%, es significativamente mayor ($p < 0.01$) al mes de la resección (4.41 meq/Kg/24h), disminuyendo estos valores a medida que transcurre el periodo postoperatorio, llegando prácticamente a normalizarse a los 5 meses de la resección (2.45 meq/Kg/24h), respecto a las ratas intactas (gráf.10).

Según DEAN y col.(99), FULLER y col.(147) y VAINDER y col.(462), el aumento de Cl^- en sangre, se debería a una disfunción tubular renal, que estaría apoyada por las alteraciones observadas en el riñón tras la resección, como han observado DRENY y col.(19) y ZAWADA y col.(495).

Pero estas alteraciones en las funciones renales, son más patentes a medida que se aumenta la longitud del intestino reseccionado, como lo demuestran los valores del BUN(nitrógeno ureico en sangre). Así, tras la resección del 80% (24 mg%), aumentaron significativamente($p < 0.05$) los niveles de BUN respecto a las patrones(19.5 mg%). En el caso del 50%, solo se observó un ligero aumento, no significativo, a los 5 meses(22.2 mg%), sin existir cambios a los dos meses de la resección (19.5 mg%), respecto a las ratas patrones (fig.27).

Estas disfunciones renales, también deben influir en los niveles de Na^+ y K^+ tanto en suero como en orina, pero no hemos encontrado datos bibliográficos suficientes en los que apoyarnos para explicar estas modificaciones en el riñón, aunque han sido varios los autores que han encontrado alteraciones de la función tubular tras la resección(74) (178).

- DIURESIS

La diuresis en las ratas con resección del 50%, se va haciendo paulatinamente más pequeña a medida que transcurre el periodo postoperatorio, pero estos decrementos no son significativos.

En las ratas con resección del 80%, sucede lo mismo, pero los descensos son de mayor cuantía, llegando a ser significativos a los 3 meses (19 ml orina/24h $p < 0.005$), y aún más significativo a los 5 meses (16.65 ml orina/24h $p < 0.001$), respecto a las ratas patrones (33.35 ml orina/24h) (gráf.4).

Pensamos que este descenso, puede ser debido a que las ratas sometidas a la resección del 80%, consumen menos agua, y también a la gran pérdida de peso corporal.

El hecho de que la diuresis cada vez sea menor, podría explicarse, porque la exclusión del 80% distal de i.d. supone una alteración tan grande, que conlleva a un estado patológico que se intensifica, con el transcurso del tiempo.

OXALATO EN ORINA

Cuando se hace un estudio evolutivo, de como va variando la excreción urinaria de oxalato en 24 horas por las ratas, tras la resección del 50% del i.d., nos encontramos que esta excreción aumenta significativamente respecto a las ratas patrones (1.63 mg oxalato/24h), los 4 primeros meses, siendo los niveles de significación: al mes $p < 0.005$, a los dos meses $p < 0.001$, a los tres meses $p < 0.01$, a los cuatro meses $p < 0.005$, y a los cinco meses existe un aumento pero no significativo, observando que la máxima hiperoxaluria se produce a los tres meses de la resección (gráf.12).

Estos resultados coinciden con la bibliografía consultada, pues en todos se concluye que la resección del i.d. produce una hiperoxaluria, pero sin embargo existen distintas teorías sobre el origen de esta hiperoxaluria.

Los niveles de oxalato urinario pueden modificarse, por una variación en la producción de oxalato, por un cambio en la absorción intestinal de oxalato presente en el alimento ó bien por una alteración en los procesos de filtración, reabsorción y secreción que se dan en los túbulos renales.

Una hiperoxaluria puede ser debida primariamente a un aumento en la producción endógena de oxalato, ó secundariamente a un aumento en la absorción gastrointestinal del oxalato de la dieta. En las personas normales, el 90% del oxalato urinario, deriva del oxalato sintetizado endógenamente y el 10% de la absorción intestinal.

SMITH y col.(418) y HOFMANN y col.(207), atribuyen la hiperoxaluria encontrada en pacientes con resección ileal a una alteración en el metabolismo de S.B..

EARNEST y col.(124), al igual que otros autores(15)(418)(477), encontraron una relación entre la excreción de oxalato urinario y el grado de esteatorrea (malabsorción), indicando que al existir más grasas en el intestino, aumentaría la solubilidad intraluminal del oxalato, al formarse más sal de oxalato sódico de mayor solubilidad que la del oxalato cálcico, ya que las grasas captaban el calcio que normalmente se uniría al oxalato.

DOBBINS y BINDER(110), observaron que en la rata el lugar primario de la absorción del exceso de oxalato era el colon, pues la presencia en el colon del deoxicolato aumentaba significativamente la absorción de oxalato.

CHADWICK y col.(71) y SAUNDERS y col.(387),

observaron que al perfundir el i.d. ó i.g. con S.B. ó grasas aumentaba la absorción del oxalato en el colon, pero no en el yeyuno ó íleon. De forma que las S.B. y las grasas aumentan la permeabilidad del oxalato únicamente en el colon.

En nuestro caso tras ilectomía, ya hemos visto que se produce un aumento de las S.B. que entran en el colon, lo que produce un aumento de la permeabilidad colónica para el oxalato y como consecuencia aumenta la excreción urinaria del mismo.

La exclusión del 80% de i.d. distal, solo produce un aumento significativo de la oxaluria, a los dos meses de la resección(2.38 mg oxalato/24h) respecto a las ratas patrones(1.63 mg oxalato/24h $p < 0.001$). Y a diferencia de lo que ocurría con la resección del 50%, en la del 80% la oxaluria practicamente permanece constante al mes(1.61 mg oxalato/24h), tres meses(1.46 mg oxalato/24h) y cuatro meses(1.58 mg oxalato/24h); pero a los cinco meses se produce una bajada aunque no significativa de la oxaluria (gráf.12).

El hecho de que tras el 80% de resección no se encuentre una hiperoxaluria como sucedía en el caso del 50%, creemos que puede ser debido a que en la resección

del 80%, disminuye mucho la superficie de absorción intestinal para varias sustancias, entre las que estarían los precursores de la formación endógena de oxalato. Así por ejemplo disminuye la absorción intestinal de ácido ascórbico y por tanto se sintetiza menos oxalato a partir de la vitamina C, y como dijimos anteriormente el 90% del oxalato urinario proviene de vía endógena.

A la vez, tras la resección del 80% se produce una mayor alteración en los procesos renales de filtración, reabsorción y secreción que modificarían los valores de oxalato urinario.

Sin embargo, como en las ratas con resección del 50% el yeyuno permanece intacto, la producción endógena de oxalato no disminuiría con lo cual el incremento encontrado se debería solo a un aumento en la absorción del mismo.

6.- CONCLUSIONES

1ª.- La exclusión de la mitad distal del i.d., produce una disminución muy significativa en la producción de S.B. respecto a las ratas patrones, tanto al mes como a los 5 meses, observándose que la disminución es mayor a medida que aumenta el periodo postoperatorio.

2ª.- La resección del 50%, produce un descenso significativo en el flujo biliar respecto a las ratas patrones. Este descenso es menos significativo al mes que a los 5 meses de la resección.

3ª.- La concentración de ácidos biliares en bilis, es significativamente menor que en las ratas patrones, al mes y a los 5 meses de la resección del 50%, no existiendo diferencias significativas, entre los datos obtenidos a los 5 meses, y al mes de la resección.

4ª.- La concentración de ácidos biliares en sangre porta, decrece de forma significativa tras la resección del 50%, y algo menos significativamente, tras la resección del 80%, respecto a los animales patrones.

5^a.- La producción biliar de S.B., al mes de la exclusión del 80% de intestino delgado distal, disminuye significativamente respecto a los valores obtenidos en las ratas patrones. Sin embargo, a los 5 meses, aunque la producción sigue siendo significativamente inferior a las ratas patrones, es significativamente superior a los valores obtenidos al mes de la resección.

6^a.- El flujo de bilis, es significativamente inferior al mes de la resección del 80%, respecto al flujo de las ratas patrones. Los valores obtenidos a los 5 meses de la operación, resultan prácticamente equivalentes a los encontrados en ratas patrones.

7^a.- La concentración de A.B. en bilis es significativamente menor en las ratas con resección del 80% al mes, que en las patrones. Sin embargo, no existen diferencias apreciables entre la concentración de A.B. a los 5 meses de la resección del 80% y las ratas intactas.

8^a.- La absorción de ácido cólico por yeyuno de ratas reseccionadas, no varía respecto a los animales controles. En el intestino grueso, debido a la hipertrofia del ciego que provoca la resección, podría

aumentar la absorción de S.B., compensando en parte, la menor capacidad absorbente del i.d.remanente.

9ª.- La excreción fecal de S.B. es significativamente mayor, tras la resección del 50% que en las ratas patrones. Siendo estadísticamente más significativo a los 5 meses que al mes de la resección.

10ª.- La exclusión distal del 80% del i.d., produce, al mes, un aumento muy significativo de la eliminación de S.B. en heces, respecto a los patrones. A los 5 meses, la eliminación fecal de estas sales es mayor que en las patrones, siendo este incremento menos significativo que al mes de la resección.

11ª.- El contenido de agua fecal, aumenta muy significativamente tras la exclusión del 80% de i.d., no existiendo diferencias estadísticas significativas, entre los animales con resección del 50% y las patrones.

12ª.- Los niveles de colesterol en suero, bilis y en sangre porta, sólo aumentan significativamente a los 5 meses de la resección del 50%, permaneciendo con unos valores muy próximos a los patrones, en las otras condiciones experimentales.

13ª.- En las ratas con resección del 50%, el mayor aumento en los niveles de colesterol sérico se produce a los 20 días, y después tiende a disminuir, pero siempre manteniéndose algo más elevado que en el momento de la resección. El valor máximo de **colesteról** en suero tras la resección del 80%, se observa a los 10 días, y a partir de este momento cada vez se va haciendo menor, llegando a ser incluso inferior al momento de la intervención.

14ª.- Tras la resección del 50% del i.d., aumentan significativamente los 17 hidroxisteroides(17 OH), disminuyendo, aunque no de forma significativa, los niveles de 17 cetoesteroides(17 CS). Por el contrario, la resección del 80% aumenta los niveles de 17 CS, y disminuye hasta valores mínimos los niveles de 17 OH en orina.

15ª.- La exclusión de la mitad distal del i.d., produce una disminución, aunque no significativa, en los niveles de cortisol sérico, respecto a las ratas patrones, siendo esta disminución significativa cuando se excluye el 80% de i.d., sobre todo a los 5 meses.

16ª.- Los niveles de testosterona en suero, aumentan

significativamente a los 5 meses de la resección del 50%. Encontrándose también unos valores elevados, aunque no significativos, en las ratas sometidas a una resección del 80%.

17^a.- La eliminación urinaria de Na^+ aumenta después de los dos tipos de resecciones, siendo el incremento más significativo al mes de la resección, para luego ir disminuyendo hasta normalizarse a los 5 meses de la resección del 50%, y manteniéndose los valores altos en las ratas con resección del 80%.

La concentración de Na^+ en suero, se eleva significativamente tras la resección del 80%, siendo esta elevación mayor a los 5 meses que al mes. La resección del 50%, practicamente no modifica estos niveles respecto a las ratas patrones.

18^a.- La resección del 80%, origina una disminución muy significativa de peso respecto a las ratas patrones, manteniéndose durante todo el periodo experimental, con un peso inferior al momento de la operación.

Por el contrario, las ratas con la resección del 50%, aunque pesan significativamente menos que las patrones, ganan peso en el periodo postoperatorio.

19ª.- La concentración de aldosterona en suero, sólo aumenta de forma significativa al mes de la resección del 80%, no alterándose en las otras condiciones experimentales.

20ª.- La excreción urinaria de K^+ al mes, 3 meses ó 5 meses de la resección del 50% u 80%, no sufre modificaciones estadísticamente significativas, respecto a los valores hallados en las ratas intactas.

Los niveles de K^+ en suero, aumentan aunque no de forma significativa, al mes y 5 meses de la resección del 50%. Sin embargo, este incremento se hace significativo tras la resección del 80%, siendo mayor a los cinco meses que al mes.

21ª.- La concentración de Cl^- en suero, aumenta significativamente al mes y 5 meses de la resección del 50%, respecto a las ratas patrones. Este incremento se hace aún más patente en las ratas con resección del 80%.

En las ratas con resección del 50%, la excreción renal de Cl^- es prácticamente igual al de las ratas patrones, al mes y 5 meses de la resección, pero se hace significativamente inferior a los 3 meses. Por el contrario, tras la resección del 80%, la eliminación urinaria de Cl^- se eleva significativamente al

mes de la intervención, disminuyendo hasta normalizarse a los 5 meses de la misma.

22^a.- La diuresis, muestra tendencia a la disminución en los animales con resección del 50%, y disminuye considerablemente tras la resección del 80%, siendo más significativo este descenso a los 5 meses que a los 3 meses de la resección.

23^a.- Cuando se excluye la mitad distal de i.d., aumenta significativamente la excreción renal de oxalato, observándose la máxima hiperoxaluria a los 3 meses. Sin embargo, la exclusión del 80% sólo produce un aumento significativo de la oxaluria a los 2 meses, permaneciendo prácticamente constante al mes y 3 meses, y disminuyendo algo a los 5 meses.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- ABRAHAM,G.E., BUSTER,J.E. y TELLER,R.C.- Anal. Lett:
5, 757, 1972
- 2.- ABRAHAM,G.E., MANLINOS,F.S. y GARZA,R.- Radioimmunoassay
of steroids. eds.Jaffe,B.M., BERHMAN,H.R. New York,1977.
- 3.- ABRAHAM, G.E., MANLINOS,F.S. y GARZA,R.- Radioimmunoassay
of steroids. ed. DEKKER,M. New York, 1977.
- 4.- ABUL-HAJJ,Y.J.- Steroids: 31,841,1978
- 5.- ABUL-HAJJ,Y.J.- Steroids: 37,601,1981
- 6.- ACKERMAN,N.B.- Surg. Gyn.and Obst: 154, 1,1982.
- 7.- ADLER,R.D., BENNION,L.J., DUANE,W.C. y col.- Gastroen-
terology:68,326,1975.
- 8.- AFTERGOOD,L. y ALFIN-SLATER,R.B.- J.Lipid.Res: 6, 287,1965
- 9.- AHLBERG,J., ANGELIN.B. y EINARSSON,K.- J.Lipid.Res:22,
410,1981
- 10.- ALDINI,R. y col.- Dig. Dis. and Sc: 27,34,1982.
- 11.- ALLAIN,C.C. y col.- Clin.Chem: 20, 470,1974.
- 12.- ANDERSEN,J.M. y DIETSCHY,J.M.- Biochem.Biophys.Res.Commun:
72, 880,1976.
- 13.- ANDERSEN,N.A., LEBECH,P.E., SORENSEN,T.I.A. y BORGAARD,
B.- Int.J.Ob.: 6, 91,1982.
- 14.- ANDERSON,K.E., KOK,E. y JAVITT,N.B.- J.Clin.Invest: 51,
112,1972.
- 15.- ANDERSSON,H. y JAGENBURG,R.- Gut:15,360,1974.
- 16.- ANDRE,J.- Med.Chir.Dig.:3, 427,1974.
- 17.- ANGELIN,B. y BJORKHEM,I.- Gut:18,606,1977.

- 18.- ANGELIN,B.,EINARSSON,K. y HELLSTROM,K.- Gut:17, 420,
1976.
- 19.- ANGELIN,B. y col.- In Biological Effects of bile acids.
eds. Paugmgartner,W.G. y Stiehl,A. MTP Press, Ltd.
107, Abstract,1978.
- 20.- ARANYA,M y READ,I.- Ped.Res.:14, 1,1980.
- 21.- ARIES,V. y HILL,M.J.- Biochim.Biophys.Acta: 202, 526,1970.
- 22.- AULETTA,F.J., CALDWELL,B.V. y HAMILTON,G.L.- In Methods
of hormone radioimmunoassay, 2^aed. eds.Jaffe,B.M. y BEHR-
man,H.R. Academic Press, New York. 1979.
- 23.- AYAKI,Y.- J.Biochem.:82,1379,1977.
- 24.- AYAKI,Y., TSUMA,T., ENDO,S. y OGURA,M.- Steroids: 38,495,
1982.
- 25.- AYRES,P.J., EICHHORN,J., HECHTER,O., SABA,N., TAIT,S.
F. yTAIT,S.A.S.: Acta. Endocr.:33, 27, 1960.
- 26.- BALABAUD,C., NOEL,M. y DANGOUMAU,J.- J.Pharmacol.:8,
191,1977.
- 27.- BALABAUD,C., PERON-MARC.D., NOEL,M. y DANGOUMAU,J.-
J.Pharmacol.: 7, 265,1976.
- 28.- BALASUBRAMANIAM,S., MITROPOULOS,K.A. y MYANT,N.B.-
Eur. J. BIOCHEM.: 34, 77, 1973.
- 29.- BALDWIN,J., HEER,F., ALBO,R. y col.- Amer. J. Surge-
ry: 111, 66, 1969.
- 30.- BALISTRERI,W.F., SUCHY,F.J. y HEUBI,J.E.- J. Pediat.:
96, 582, 1980.
- 31.- BAMBACH,C.P., ROBERTSON,W.G., PEACOCK,M. y HILL,G.L.-
Gut: 22, 257,1981.

- 32.- BARNES,S., BILLING,B.H. y MORRIS,J.S.- Proc. Soc. Exp. Biol.Med.: 152, 292, 1976.
- 33.- BEESLEY,R.C. y FAUST,R.G.- Biochem. J.: 178, 299,1979.
- 34.- BEHER,W.T., CASAZZA,K.K. y LIN,G.J.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 138, 645,1971.
- 35.- BERGER,M., CHAZAUD,J., JEAN-FAUCHER, C., DETURCKHEIM,M., VEYSSIERE,G.L. y JEAN,C.L.- Biol. of REproduction: 15, 561, 1976.
- 36.- BERGSTROM,B., LUNDH, g. y HOFFMAN, N.E. - Gastroenterology: 45, 229, 1962.
- 37.- BERTHELOT,P., ERLINGER,S., DHUMETAUX,D. y PREAUX,A.- Amer. J. Physiol.:219, 809, 1970.
- 38.- BIRNBAUM,D. y FELDMAN,S.- J. Lab. Clin. Med.: 60, 914, 1962.
- 39.- BJORKHEM,I.y DANIELSSON, H.- In Progress in liver diseases. eds. Popper,H. y Schaffner,F. p. 215. New York. 1976.
- 40.- BJORKHEM,I. y GUSTAFSSON,J.- Eur. J. Biochem.: 36,201, 1973.
- 41.- BJORNEKLETT,A., VIDALAL,K.O. MIDTVEDT,T. y NYGAARD,K.- Scand. J. Gastroenterol.: 16, 681, 1981.
- 42.- BLAIR-WEST, J.R., COGLAN,J.P., DENTON,D.A. y SCOGGINS, B.A.- In Angiotensin. eds. Page,I.H., Bumpus, F.M. y Springer,V. p. 337. Berlin. 1974.
- 43.- BLAIR-WEST, J.R. y col.- Int. Congr., Series 219, Excerpta med.(aust.). p. 572.1972.
- 44.- BLITZER,B.L. y BOYER,J.L.- J. Clin. Invest.:62, 1104. 1978.

- 45.- BLITZER, B.L. y BOYER, J.L.- Gastroenterology: 82, 346, 1982.
- 46.- BLITZER, B.L., RATOOSH, S.L., DONOVAN, C.B. y BOYER, J.L.- Amer. J. Physiol.: 243, 648, 1982.
- 47.- BLOCH, K., BERG, B.N. y RITTENBERG, D.- J. Biol. Chem.: 149, 511, 1943.
- 48.- BOGACH, P.G. y LYASHCHENKO, P.S.- Fiziol. Zh. Sechenov.: 62, 283, 1976.
- 49.- BORGSTROM, B.- Acta. Med. Scand.: 196, 1, 1974.
- 50.- BOTHAM, K.M., LAWSON, M.E., BECKETT, G.J., PERCY-ROBB, I.W. y BOID, G.S.- Biochim. et Biophysica Acta: 665, 81, 1981.
- 51.- BOYD, G.W., ADAMSON, A.R., ARNOLD, M., JAMES, V.H.T. y PEART, W.S.- Clin. Sci.: 42, 91, 1972.
- 52.- BOYER, J.L.- Amer. J. Physiol. 221, 1156, 1971.
- 53.- BOYER, J.L.- Phys. Reviews: 60, 49, 1980.
- 54.- BOYER, J.L. y KLASTIN, G.- Gastroenterology: 59, 853, 1970.
- 55.- BRAVER, R.W.- Physiol. Rev. : 43, 115, 1963.
- 56.- BRAVER, R.W., LEONG, G. y HOLLOWAY, R.- Amer. J. Physiol.: 177, 103, 1954.
- 57.- BRENNER, B.M.- The Kidney. ed. Saunders and company. Philadelphia. 1981.
- 58.- BRIGHT-ASARE, P. y BINDER, H.J.- Gastroenterology: 64, 81, 1973.
- 59.- BROCHNER-MORTENSEN, J. RICKERS, H. y BALSLEV, I.- Scand. J. Clin. Lab.: 40, 695, 1980.
- 60.- BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L.- Science: 191, 150, 1976.

- 61.- BROWN,M.S., GOLDSTEIN,J.L. y DIETSCHY,J.M.- J. Biol. Chem.: 254, 5144, 1979.
- 62.- BURKE,C.W., LEWIS,B., PANVELEWALLA,D. y TABAQCHALI,S.- Clin. Chim. Acta: 32,207, 1971.
- 63.- CAMPBELL,D.J.- J. Steroid. Biochem.: 17, 49, 1982.
- 64.- CAMPBELL,C.B., COWEN,A.E. y MC IVOR,W.E.- Aust. Nz. J.M.: 3,635,1973.
- 65.- CAMPBELL,J.M., HUNT,T.K., KARAM,J.H. y FORSHAM,P.H.- Arch. Int. Med.: 137, 602, 1977.
- 66.- CAREY,M.C.- The liver: Biology and pathobiology. eds. Arias,I., Popper, D., Schachter y SHAFRITZ,D.A. p.429. Nex York. 1982.
- 67.- CAREY,M.C. y SMALL,D.M.- Arch. Intern. Med.: 130, 506, 1972.
- 68.- CARRELLA,M. y DIETSCHY,J.M.- Amer. J. Dig. Dis.: 22, 318, 1977.
- 69.- CASPARY,W.F. y MEYNE,K.- Digestion: 20, 168, 1980.
- 70.- CHADWICK, V.S., MODHA,K. y DOWLING,H.- New Engl. J. Med.:289, 172,1973.
- 71.- CHADWICK,V.S., ELIAS,E. BELL,G.D. y col.- Advances in bile acids res. III. eds. Matern,S., Hackenschmidt,J. y Back,P. y col. p.435. Stuttgart. 1975.
- 72.- CHADWICK,V.S. y col.- J.Lab. Clin. Med.: 94, 661, 1979.
- 73.- CHENDEROVITCH,J.- Clin. Gastroenterol.: 2, 31, 1973.
- 74.- CLAYMAN,R.V., BUCHWALD,H., VARCO,R.L., DEWOLF,W.C.y WILLIAMS,R.D.- Surg. Gynecol. Obst.: 147, 225, 1978.

- 75.- COHEN, B.I., RAICHT, R.F. y MOSBACH, E.H.- J. Lipid. Res.: 18, 223, 1977.
- 76.- COHEN, S., KAPLAN, M., GOTTLIAB, L. y PATTERSON, J.- Gastroenterology: 60, 237, 1971.
- 77.- COOPER, A.D.- J. Clin. Invest.: 57, 1461, 1976.
- 78.- COSNES, J.- Gastroent. Clin. et Biol.: 3, 769, 1980.
- 79.- COSNES, J., GENDRE, J.P., LACAINE, F., NAVEAU, S. y LEQUIN-
TREE, Y.- Gastroent. Clin. Biol.: 6, 19, 1982.
- 80.- COUPAR, I.M.- Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.: 3, 615, 1976.
- 81.- COWEN, A.E. y CAMPBELL, C.B.- Aust. Nz. J. Med.: 7, 579,
1977.
- 82.- COWEN, A.E., KORMAN, M.G., HOFMANN, A.F. y col.- Gastroen-
terology: 69, 59, 1975.
- 83.- CRABBE, J.- Mechanism of action of Aldosterone. Recent
developments.- Current Content: 23, 23, 1980.
- 84.- CRONHOLM, T. y SJOVALL, J.- Eur. J. Biochem.: 2, 375, 1967.
- 85.- CUCHET, P.- J. Physiol.: 70, 85, 1975.
- 86.- CUMMINGS, J.H., JAMES, W.P.T. y HIGGING, H.S.- Lancet:
1, 344, 1973.
- 87.- DANGOUMAU, J., BUSSIÈRE, C., NOEL, M. y BALABAUD, C.-
J. Pharmacol.: 7, 69, 1976.
- 88.- DANIELSSON, H.- Steroids: 20, 63, 1972.
- 89.- DANIELSSON, H.- Steroids: 22, 567, 1973.
- 90.- DANIELSSON, H.- Steroids: 22, 666, 1973.
- 91.- DANIELSSON, H. y SJOVALL, J.- Annu. Rev. Biochem.: 44,
253, 1975.

- 92.- DANO,P., JARNUM,S. y NIELSEN,O.V.- Scand. J. Gastroenterol.:9, 159, 1974.
- 93.- DANO,P., LENZ, K. y JUSTESEN,T.- Scand. J. Gastroent.:
9, 767, 1974.
- 94.- DAVENPORT,H.W.- Fisiología de la digestión. Ed.Interamericana. 2ª ed. p. 143. 1968.
- 95.- DAVIS,J.O.- Stimulating hormone by the kidney. 1st Int. Congr. of endocrinology. Copenhagen. 1960.
- 96.- DAVIS,J.O.- In Kidney hormones. eds. Fisher,J.W. p.173. New York. 1971.
- 97.- DAVIS,R.A., COAN,P., SCHOWALTER,J.P. y KERN,Jr.F.- Clin. Res.: 22, 190A, 1974.
- 98.- DAVIS,R.A. y col.- Proc. Natl. Acad. Sci. Usa: 75, 4130, 1978.
- 99.- DEAN,R.H., SCOTT,H.W., SHULL,H.J.y GLUCK,F.W.- Amer. J. Clin. Nutr.: 30, 90, 1977.
- 100.- DEBONGNIE,J.C. y PHILLIPS,S.F.- Gastroenterology: 72, 1046, 1977.
- 101.- DEBRAY,C., DE LA TOUR, J., ROZE,C. y col. - Digestion: 10, 413, 1974.
- 102.- DE LA CERDA, L., KOWARSKI,A.y MIGEON,C.J.- J.Clin. Endocrinol. Metab.: 36, 227, 1973.
- 103.- DE LA CERDA,L. Y col.- J. of Clin. Endocrinol. Metab.: 37, 366, 1973.
- 104.- DE WAEL,J., RAAUMAKERS,C.E. y ENDEMAN,H.J.- Clin. Chim. Acta: 79, 465, 1977.

- 105.- DIETSCHY, J.M.- J. of Lipid. Res.: 9, 297, 1968.
- 106.- DIETSCHY, J.M.- J. of Lipid. Res.: 17, 572, 1976.
- 107.- DIETSCHY, J.M. y WILSON, J.D.- N. Engl. J. Med.: 282,
1128, 1970.
- 108.- DIETSCHY, J.M., SALOMON, H.S. y SIPERSTEIN, M.D.- J.
Clin. Invest.: 45, 832, 1966.
- 109.- DIOGUARDI, N., Di PADOVA, C. y PODDA, M.- Minerva Med.:
66, 1, 1975.
- 110.- DOBBINS, J.W. y BINDER, H.J.- Gastroenterology: 70,
1096, 1976.
- 111.- DOBBINS, J.W. y BINDER, H.J.- N. Engl. J. Med.: 296,
298, 1977.
- 112.- DONOVAN, B.T.- Prog. Brain. Res.: 41, 239, 1974.
- 113.- DORFMAN, R.I.- Steroid Hormones. Nex York. Ed. Ame-
rican Elsevier Publishing Company. 1974.
- 114.- DOWLING, R.H., Mack, e. y SMALL, M.- J. Clin. Invest.:
49, 232, 1970.
- 115.- DOWLING, R.H., MACK, E. y SMALL, D.M.- J. Clin. Invest.:
50, 1917, 1971.
- 116.- DOWLING, R.H., ROSE, G.A. y SUTOR, D.J.- Lancet: 1,
1103, 1971.
- 117.- DOWLING, R.H., White, J. y PERRY, P.M.- Helv. Med. Acta:
37, 103, 1973.
- 118.- DREKER, K.D., SCHULMAN, J.H. y HOFMANN, A.F.- J. Colloid.
Interface Sci.: 25, 71, 1967.
- 119.- DRENICK, E.J., THOMAS, M.S. y WILLS, C.E.- Int. J. Obesi-
ty: 5, 501, 1981.

- 120.- DUMONT, M. y ERLINGER, S.- Biol. Gastroenterol.: 6,
197, 1973.
- 121.- DUMONT, M., UCHMAN, S. y ERLINGER, S.- Gastroenterology:
79, 82, 1981.
- 122.- DYCK, W.P. y JANOWITZ, H.D.- Gastroenterology: 60,
400, 1971.
- 123.- EARNEST, D.L., WILLIAMS, H.E. y ADMIRAND, W.H.- Gastro-
enterology: 64, 723, 1973.
- 124.- EARNEST, D.L., JOHNSON, G., WILLIAMS, H.E. y ADMIRAND, W.H.-
Gastroenterology: 66, 1114, 1974.
- 125.- EDWARDS, P.A. y GOULD, R.G.- J. Biol. Chem.: 247, 1520,
1972.
- 126.- EINARSSON, K.A., GRUNDY, S.M. y HARDISON, W.G.M.- Gut:
20, 1078, 1979.
- 127.- EINARSSON, K.A., HELLSTROM, K. y KALLNER, M.- Metabo-
lism: 22, 1477, 1973.
- 128.- ENEROTH, P., GORDON, B., RYHAGE, R y SJOVALL, J.- J.
Lipid. Res.: 7, 511, 1966.
- 129.- EPSTEIN, F.H.- Yale J. Biol. and Med.: 29, 282, 1956.
- 130.- ERLINGER, S.- The liver: Biology and Pathobiology.
eds. Arias, I.M. y Popper, H. p. 407. New York. 1982.
- 131.- ERLINGER, S. y DHUMEAUX, D.P.- Gastroenterology: 66,
281, 1974.
- 132.- ERLINGER, S. y col.- Amer. J. Physiol.: 219, 416, 1970.
- 133.- ESPLUGES, J.- Perspectivas terapéuticas con su funda-
mento farmacológico. 2ª ed. Vol. III. 1978.

- 134.- ESTELLER,A. y MURILLO,A.- Libro de la XIV Reunión de la S.E.C.F.. 1973.
- 135.- EVENSEN,S.A., RITLAND,S., NUGAARD,K., NIELSEN,E. y SKREDE,S.- Scand. J. Gastroenterol.:16, 657, 1981
- 136.- EWERTH, S.- Scand. J. Gastroent.: 17, 781, 1982.
- 137.- FALVO,R.E.y NALBANDOV,A.V.- Endocrinology:95, 1466, 1974.
- 138.- FAUSA,O. y SKALHEGG,B.A.- Scand. J. Gastroent.: 9, 249, 1974.
- 139.- FAUST,J.R., GOLSTEIN,J.L. y BROWN,M.S.- Arch. Biochem. Biophys.: 192, 86, 1979.
- 140.- FELDMAN,S. y GIBALDI,M.- Gastroenterology:54, 918, 1968.
- 141.- FERRERI,L.F. y NAITO,H.K.- Endocrinology:102, 1621, 1978.
- 142.- FLASCHKA,H.A.- Métodos quelatométricos y otros métodos volumétricos de análisis químicos. Ed. reverté. 19
- 143.- FORKER,E.L.- Ann. Rev. Physiol.: 39, 323, 1977.
- 144.- FORTH,W., RUMMEL,W. y GLASNER,H.- Arch. Exp. Path. Pharmacol.:254, 634, 1966.
- 145.- FRAZER,A.C., SCHULMAN,J.H. y STEWARTH,H.C.- J. Physiol (London).:103, 306, 1944.
- 146.- FROMM,D.- Surgery: 73, 639, 1973.
- 147.- FULLER,T.J., GARG,L.C., O'LEARY, J.P. CERDA,J.J. y HARTY,R.F.- Clin. Res.:25, 311A, 1977.
- 148.- GALLAGHER,K., MAUSKOPF,J., WALKER,J.T. y LACK,L.- J. of Lipid. Res.:17, 572, 1976.

- 149.- GANONG,W.F.- Manual de Fisiología médica. 7ª ed.
p. 573. Méjico. 1980.
- 150.- GARBUTT,J.T., LACK,L. y TYOR,M.P.- Amer. J. Clin.
Nutr.: 24, 218, 1971.
- 151.- GARBUTT,J.T., HEATON,K., LACK, L. y TYOR,M.P.- Clyn.
Res.:16, 284, 1968.
- 152.- GARBUTT,J.T., HEATON,K.W., LACK,L. y TYOR,M.P.-
Gastroenterology: 56, 711, 1969.
- 153.- GARDNER,B.N. y SMALL,D.M.- Gastroenterology: 70, 403,
1976.
- 154.- GAYLOR,J.L.- Adv. Lipid. Res.: 10, 89, 1972.
- 155.- GAZET,J.C., PILKINGTON,T.R., KALUCY,R.S., CRISP,A.H.
y DAY,S.- Br. Med. J.: 4, 311, 1974.
- 156.- GERSON,C.D., COHEN,T. y JANOWITZ,H.D.- Gastroentero-
logy.: 64, 907, 1973.
- 157.- GIELEN,J., ROBAYE,B., VAN CANTFORT,J. y RENSON,J.-
ARCH. INTERNAT. Pharmacodynamie et thérapie: 183,
403, 1970.
- 158.- GILFILLAN,J.L. y HUFF,J.W.- Res. Commun. Chem. Pathol.
Pharm.:33, 373,1981.
- 159.- GLASINOVIC,J.C., DUMONT,M., DUVAL,M. y col.- Gas-
troenterology: 69, 973, 1975.
- 160.- GLASSER,J.E., WEINER,I.M. y LACK,L.- Amer. J. Physiol:
208, 359, 1973.
- 161.- GOLDSTEIN,J.L. y BROWN,M.S.- Proc. Nat. Acad. Sci.
Usa: 70, 2804, 1973.

- 162.- GORBACH, S.L.- Gastroenterology: 60, 1110, 1971.
- 163.- GORDON, E.M., DOUGLAS, M.C. JABLONSKI, P. y col.-
Surgery: 72, 708, 1972.
- 164.- GOULD, R.G. y SWYRD, E.A.- J. of Lipid. Res.: 7, 698
1966.
- 165.- GRAF, J. y PETERLIK, M.- Amer. J. Physiol.: 230, 876,
1976.
- 166.- GREENGARD, O., WEBER, G. y SINGHAL, R.L.- Sc: 141, 160, 1963.
- 167.- GRENIER, J.F., ELOY, M.R. DAUCHEL, J. y col.- Acta.
Gastroent. Belg.: 36, 36, 1973.
- 168.- GRIZARD, G., BOUCHER, D. y THIEBLOT, L.- C.R.Soc. Biol.:
169, 1482, 1975.
- 169.- GRUNDY, S.M.- West. J. Med.: 128, 13, 1978.
- 170.- GUMUCIO, J. y VALDIVIESO, V.- Gastroenterology: 61, 339,
1971.
- 171.- GUMUCIO, J., BALABAUD, C., MILLER, D.L. y col.- J. Lab.
Clin. Med.: 91, 350, 1978.
- 172.- GUSTAFSSON, B.E. y NORMAN, A.- Scand. J. Gastroent.: 4,
585, 1969.
- 173.- GUSTAFSSON, B.E., ANGELIN, B., EINARSSON, K. y GUSTAFSSON,
J.A.- J. of Lipid. Res.: 18, 717, 1977.
- 174.- GUSTAFSSON, B.E. y col.- Lipids: 16, 229, 1981.
- 175.- GUYTON, A.C.- Tratado de Fisiología. 5ª ed. Ed.
Interamericana. Méjico. 1977.
- 176.- GWYNNE, J., MAHAFFEE, D., BREWER, H.B. Jr. y NEY, R.L.-
Clin. Res.: 13, 421A, 1975.

- 177.- HALLORAN, L.G., SCHWARTZ, C.C., VLAHCEVIC, Z.R., NISMAN, R.M. y SWELL, L.- Surgery: 84, 1, 1978.
- 178.- HALVERSON, J.D., GENTRY, K., WISR, L. y BALLINGER, W.F.- Surgery: 84, 241, 1978.
- 179.- HANING, R., TAIT, S.A. y TAIT, J.F.- Endocrinology: 87, 1147, 1970.
- 180.- HANS-STEPHAN, J., LOWEL, M. y BERNDT, J.- J. Biol. Chem.: 256, 9622, 1981.
- 181.- HANSON, A.W.- Current Content: 25, 197, 1982.
- 182.- HANSON, R.F. y PRIES, J.M.- Gastroenterology: 73, 611, 1977.
- 183.- HANSON, R.F. y WILLIAMS, G.- J. of Lipid. Res: 12, 688, 1971.
- 184.- HANSON, R.F., KLEIN, P.D. y WILLIAMS, G.C.- J. of Lipid Res.: 14, 50, 1973.
- 185.- HANSON, R.F., SZCZEPANIK, P.A., KLEIN, P.D. y col.- Biochim. Biophys. Acta.: 431, 335, 1976.
- 186.- HANSSON, R. y WIKVALL, K.- Eur. J. Biochem.: 125, 66, 1982.
- 187.- HANZON, V.- Acta Physiologica Scand.: 28, 101, 1952.
- 188.- HARDISON, W.G.M. y PROFFITT, J.H.- Amer. J. Physiol.: 232, E 75, 1977.
- 189.- HARDISON, W.G.M. y WOOD, C.A.- Amer. J. Physiol.: Amer. J. Physiol.: 235, E 158, 1974.
- 190.- HARRIES, J.T. y SLADEN, G.E.- Gut: 13, 596, 1972.
- 191.- HEATON, K.W. y LACK, L.- Amer. J. Physiol.: 214, 585, 1968.

- 192.- HEIKURA,S.,SIMILA,S.,KALEVI,F.,MAENTAUSTA,O. y JANNE,O.
Acta Ped. Scand.: 69, 659,1980.
- 193.- HELLER,I. y BOUCHIER,I.A.D.- Gut: 14, 83, 1973.
- 194.- HENRY,J.B. y KREIG,A.F.- Clinical diagnosis by laboratory methods. 15^a ed. eds. Davison,I. y Henry,J.B. p. 706, 1974.
- 195.- HEPNER,G.W., HOFMANN,A.F. y THOMAS,P.J.- J.Clin. Invest.: 51, 1898, 1972.
- 196.- HEPNER,G.W., STURMAN,J., HOFMANN,A.F. y THOMAS,P.J.- J.Clin.Invest.: 52, 433, 1973.
- 197.- HEPNER,G.W. y col.- Gastroenterology(In Press), 1971.
- 198.- HERMANN, H. y CIER,J.F.- Tratado de Fisiología. Ed. Toray-Masson,S.A., Barcelona. 1967.
- 199.- HEUBI,J.E., BALISTRERI,W.F., PARTIN,J.C., SCHUBERT,W.K. y SUCHY,F.J.- J.of Lab. Clin. Med.: 95, 231, 1980.
- 200.- HIGGINS,M.J.P., BRADY,D. y RUDNEY,H.- Arch. Biochem. Biophys.: 163, 271, 1974.
- 201.- HIRAYAMA,C. y IRISA,T.- Clin. Chim. Acta: 71, 21, 1976.
- 202.- HOFFMAN,N.E., DONALD,D.E. y HOFMANN,A.F.- Proc.Soc.Exp. Med.: 154, 49, 1977.
- 203.- HOFMANN,A.F.- Archs.Intern.Med.: 130, 597, 1972.
- 204.- HOFMANN,A.F.- Clin.Gastroenteral: 6, 3, 1977
- 205.- HOFMANN,A.F. y POLEY,J.R.- New.Eng.J.Med.: 281, 398, 1969.
- 206.- HOFMANN,A.F. y POLEY,J.R.- Gastroenterology: 62, 918, 1972.

- 207.- HOFMANN,A.F., TACKER,M.M. y FROMM,H.- Mayo Clin.Proc.: 48, 35, 1973.
- 208.- HOFMANN,A.F., THOMAS,P.J., SMITH,L.H. y MC CALL,J.T.- Gastroenterology: 58, 960, 1970.
- 209.- HOFMANN,A.F. y col.- Int.J.Obes.: 5, 513, 1981.
- 210.- HORAK,W. y GRABNER,G.- Acta Med.Austriaca: 2, 73, 1975.
- 211.- HOTTA,S.S.- Fed. Proc.: 13, 1, 1980.
- 212.- HYLANDER,E., JARNUM,S. y NIELSEN,K.- Scand.J.Gastroenterol.: 15, 200, 1980.
- 213.- HYLANDER,E., JARNUM,S., KENGEL,K. y THALE,M.- Scand. J.Gastroenterol.: 15, 200, 1980.
- 214.- IGA,T. y KLAASEN,C.D.- Biochem.Pharmacol.: 31, 205, 1982.
- 215.- IGA,T. y KLAASEN,C.D.- Biochem.Pharmacol.: 31, 211, 1982.
- 216.- IIDA,T. y CHANG,F.- J.Org.Chem.: 46, 81, 1981.
- 217.- ISER,J.H., PACKER,J.S., SMALLWOOD,R.A. y HOFFMAN,N.E.- Clin. Exp. Pharm. Physiol.: 3, 29, 1976.
- 218.- ISER,J.A., PACKER,J.S., STENING,G.S. y SMALLWOOD,R.A.- Aust. Nz. J. Med.: 4, 305, 1974.
- 219.- JAVITT,N.B.- New. Engl. J. Med.: 295, 1464, 1976.
- 220.- JOHANSSON,G.- Eur. J. Biochem.: 17, 292, 1970.
- 221.- JOHNSON,R.C. y SHAH,S.N.- Lipids: 9, 962, 1974.
- 222.- JONES,R.S.y Am. J. Physiol.: 231, 40, 1976.
- 223.- JONES,R.S. y BROOKS,F.- Am. J. Physiol.: 213, 1406, 1967.

- 224.- JONES,R., GROSSMAN,M.- Amer. J. Physiol.:
217, 532, 1969.
- 225.- JONES,R.S. y GROSSMAN,M.J.- Amer. J. Physiol.:
219, 1014, 1970.
- 226.- JONES,R.S. y SMITH,B.M.- J.Surg. Res.: 23, 149, 1977.
- 227.- JONES,R.S. , GEIST,R.E. y HALL,A.D.- Gastroente-
rology: 60, 64, 1971.
- 228.- KALIN,N.H., COHEN,R.M. y MURPHY, D.L.- Life Sc.:
26, 99, 1980.
- 229.- KALLNER,M.- J, Lab. Clin. Med.: 86, 595, 1975.
- 230.- KAMINSKI,D.L. y DESHPANDE,Y.G.- Amer. Physiol.
Endocrinol. Metabol. Gastrointest. Physiol.:
5, E-584, 1979.
- 231.- KAMINSKI,D.L., DORIGHI,J. y JELLINEK.M.- Amer. J.
Physiol.: 227, 487, 1974.
- 232.- KAMINSKI,D.L., ROSE,R.C.y NAHRWOLD,D.I.- Surge-
ry: 74, 758, 1973.
- 233.-KAMINSKI,D.L., RUWART,M.J. y JELLINEK,M.- Amer.
J. Physiol.: 229, 1480, 1975.
- 234.- KASTIN,A.J. y col. - J. Clin. Endocrinology.:
29, 1046, 1969.

- 235.- KAY,R.E. y ENTENMAN,C.- Amer. J. Physiol.:200, 397, 1969.
- 236.- KAY,R.M.; COHEN,Z., SIU,K.P. PETRUNKA,C.N. y STRASBERG,S.M.- Gut: 21, 128, 1980.
- 237.- KEEFE,E.B., SCHARSCHMIDT,B.F., BLANKENSHIP,N.M. y col.- J. Clin. Invest.:64, 1590, 1979.
- 238.- KELLY,T., KLEIN,R. y WOODFORD,J.- Arch. Surg.:105, 352, 1972.
- 239.- KERN,F y BORGSTROM,B.- Gastroenterology:49, 623, 1965.
- 240.- KHEDIS,A., DUMONT,M. DUVAL,M. y ERLINGER,S.- Biomed. Express.: 21, 176, 1974.
- 241.- KIBE,A., WAKE,C., KURAMOTO,T. y HOSHITA,T.- Lipids: 15, 75, 1980.
- 242.- KILLENBERG,P.- Gastroenterology: 71, 916, 1976.
- 243.- KING,R.J.B. y MAINWARING,W.T.P.- Steroid- cell interactions. p. 458. London. 1974.
- 244.- KINUGASA,T., UCHIDA,K., KADOWATI,M., TAKASE,H., NOMURA,Y. y SAITO,Y.- J. of Lipid. Res.: 22, 201, 1981.
- 245.- KIRCHMAYER,S., TARNAWSKI,A., DRODZ,H. y CICHECKA,K.- Gut: 13, 709, 1972.
- 246.- KIRCHNER,F.R. y OSBORNE,J.W.- Cell. Tissue. Kinet.: 11, 227, 1978.
- 247.- KJELLGREN,K.- Acta Soc. Med. Upsalien.:60, 172, 1965.
- 248.- KLAASEN,C.D.- Amer. J. Physiol.:220, 667, 1971.
- 249.- KLAHR,S., ARONBERG,D., HALVERSON,J., HOFFSTEN,P. y KISSANE,J.M.- Amer. J. of Med.: 67, 971, 1979.
- 250.- KOK,E., BURSTEIN,S., JAVITT,N., GUT,M. y BYON,C.- J. of Biol. Chem.: 256, 74, 1981.

- 251.- KONTUREK, S.T. y THOR,P.- Amer. J. Dig. Dis.: 18,
971, 1973.
- 252.- KRAG,E. y HOJGAARD,L.- Int. J. Obesity.: 5, 519,
1981.
- 253.- KRAG,E. y PHILLIPS,S.F.- J. Clin. Invest.: 53, 1686,
1974.
- 254.- KRAG,E. y PHILLIPS,S.F.- J. Lab. Clin. Med.: 83,
947, 1974.
- 255.- KREBS,H.A. y HENSELEIT,Z.- Fisiol. Chem. Hoppe. Sy
lers.:210, 23, 1932.
- 256.- KRISHNAMRA,N. y LIMLOMWONGSE, L.- Proc. Soc. Exp.
Biol.:158, 40, 1978.
- 257.- LACK,L. y WEINER,I.M.- Amer. J. Physiol.:200, 313, 1961.
- 258.- LANDAU,B.R., MAHLER,R., ASHMORE,J., ELWYN,D., HASTINGS,
A.B. y ZOTTU,S.- Endocrinology: 70, 47, 1962.
- 259.- LAPLACE,J.P.- World Review of Nutrition and Dietetics.
23, ed. Bourne,G.H. p. 96 Atlanta. 1975.
- 260.- LARSEN,J.A. y CHRISTENSEN,K.D.- Acta Physiol. Scand.:
102, 301, 1978.
- 261.- LARSEN, J.A. y KRARUP,N.- Acta Physiol. Scand.:102,
420, 1978.
- 262.- LARSEN,J.A. y THOMSEN, O.O.- Acta Physiol. Scand.:
114, 43A, 1982.
- 263.- LARUSSO,N.F. y THISTLE,J.L.- Dig. Dis. 26, 705, 1981.
- 264.- LARUSSO,N.F., KORMAN,M.G., HOFMANN,N.E. y HOFFMAN,A.F.-
N. Engl. Med.: 291, 659, 1974.

- 265.- LAYDEN, T.J. y BOYER, J.L.- J. Clin. Invest.: 57, 1009, 1976.
- 266.- LESTER, R., SMALLWOOD, R.A., LITTLE, J.M. y col.- J. Clin. Invest.: 59, 1009, 1977.
- 267.- LEVINE, R.A. y HALL, R.S.- Gastroenterology: 70, 537, 1976.
- 268.- LEWIS, J.G., GHANADIAN, R. y CHIHOLM, G.D.- Acta Endocrinologica: 82, 444, 1976.
- 269.- LIDDLE, G.W.- " The adrenal". Textbook of Endocrinology. eds. Williams, R.H. y Saunders, W.B. p.233. 1971.
- 270.- LIERSCH, M.E.A., BARTH, C.A., HACKENSCHMIDT, H.J. y col.- Eur. J. Biochem.: 32, 365, 1973.
- 271.- LINDBLAD, L. y SCHERSTEN, T.- Gastroenterology: 70, 1121, 1976.
- 272.- LITTLE, J.M. y LESTER, R.- Gastroenterology: 74, 1133, 1978.
- 273.- LITTLE, J.M. y LESTER, R.- Amer. J. Physiol.: 239, G-319, 1980.
- 274.- LUCKE, H., STANGE, G., KINNE, R. y MURER, H.- Biochem. J.: 174, 951, 1978.
- 275.- LUND, B., HEY, H., LUND, B. Jr., SORENSEN, O.H. y CHRISTENSEN, M.S.- Lancet: 8083, 265, 1978.
- 276.- LYNN, J., WILLIAMS, L., O'BRIEN, J. y col.- Ann. Surg.: 178, 514, 1973.
- 277.- MACAROL, V., MORRIS, T.: BAKER, K. y BRADLEY, S.- J. Clin. Invest.: 49, 1714, 1970.

- 278.- MACARONE-PALMIERI,R., MIRKOVITCH,V., ROBINSON, J.W.L.
y SAEGESSER,F.- Gastroenterol. Clin. Biol.:2, 279, 1978.
- 279.- MAGNE,F., SARIC,J y BALABAUD,C.- La Nouv. Perss. Med.:
9, 2561, 1980.
- 280.- MAGRINI,G., ISELIN,H., EBINER,J.R. y FELBER,J.P.-
Arch. of Andrology: 2, 141, 1979.
- 281.- MALLORY,A., SAVAGE,D., KERN,F. y SMITH,J.- Gastroen-
terology: 64, 34, 1973.
- 282.- MARCHENKO,L.J. y GINOVKER,A.G.- Bull. Exp. Biol. Med.:
79, 609, 1975.
- 283.- MARSH,W.H. y col.- Clin. Chem.: 11, 624, 1965.
- 284.- MARUBBIO,A.T.Jr., BUCHWALD,H., SCHWARTZ,M.Z. y VARCO,
R.- Amer. J. Clin. Pathol.: 66, 684, 1976.
- 285.- MATERN,S= y GEROK,W.- Rev. Physiol. Biochem.Pharmacol.:
85, 126, 1979.
- 286.- MATHE,D. y CHEVALLIER,F.- Digestion: 20, 121, 1980.
- 287.- MC NAMARA,D.J.y RODWELL, V.W.- In Biochemical Regula-
tory Mechanisms in Eukariotic Cells. eds. Kun,E. y
BRISOLIA,S. p. 205. New York. 1972.
- 288.- MEIJER,D.K.F., VONK,R.J. y WEITERING, J.G.- Toxicol.
Pharmacol.:43, 597, 1978.
- 289.- MEKHJIAN,H.S. y PHILLIPS,S.F.- Gastroenterology: 54,
120, 1970.
- 290.- MEKHJIAN,H.S., PHILLIPS,S.F. y HOFMANN,A.F.- J. Clin.
Invest.: 59, 1569, 1971.
- 291.- MERLE, L., DANGOUMAU,J. y BALABAUD,C.- Experientia:

34, 764, 1978.

292.- MIETTINEN, T.A.- Ann. Clin. Res.: 12, 295, 1980.

293.- MIETTINEN, T.A. y PELTOKALJO, P.- Scand. J. Clin. Lab. Invest.: 25, 55, 1970.

294.- MIETTINEN, T.A. y PELTOKALLIO, P.- Scand. J. Gastroenterol.: 6, 543, 1971.

295.- MINDER, E. y PAUMGARTNER, G.- Experientia: 35, 888, 1979.

296.- MITCHELL, W.D. y EASTWOOD, M.A.- Scand. J. Gastroent.: 7, 29, 1972.

297.- MITCHELL, J.E., BREVER, R.I., ZUCKERMAN, L., BERLIN, J., SCHILLI, R. y DUNN, J.K.- Dig. Dis. Sci.: 25, 33, 1980.

298.- MITROPOULOS, K.A., BALASUBRAMANIAM, S. y MYANT, N.B.- Biochim. Biophys. Acta.: 326, 428, 1973.

299.- MITROPOULOS, K.A., MYANT, N.B., GIBBONS, G.F. y col.- J. Biol. Chem.: 249, 6052, 1974.

300.- MIYANO, M.- J. of Org. Chem.: 46, 1846, 1981.

301.- MOK, H.Y.I. y GRUNDY, S.M.- Gastroenterology: 78, 62, 1980.

302.- MOK, H.Y.I., VON BERGMANN, K. y GRUNDY, S.M.- Gastroenterology: 73, 684, 1977.

303.- MORIGA, M., KOJIMA, K., AONO, M. y col.- Gastroenterol. JPN.: 13, 190, 1978.

304.- MORIMOTO, Y., ARISUE, K. y YAMAMURA, Y.- Neuroendocrinology: 23, 212, 1977.

305.- MORRIS, J.S. y HEATON, K.W.- Scand. J. Gastroent.: 9, 33, 1974.

306.- MORRIS, M.D., KRUM, A.A. y Lee, J.A.- Arch. Biochem.: 121, 331, 1967.

- 307.- MORRIS, T.Q., SARDI, G.F. y BRADLEY, S.E.- Fed. Proc.: 26, 774, 1967.
- 308.- MORRISET, J. y WEBSTER, P.D.- Amer. J. Physiol.: 220, 202, 1971.
- 309.- MOSBACH, E.H.- Tomado de: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 80. ed. Bergmann, J.F. p. 393. Munich. 1974.
- 310.- MOSBACH, E.H. y SALEN, G.- Dig. Dis.: 19, 920, 1974
- 311.- MOSS, S. y col.- Clin. Sci.: 61, 407, 1981.
- 312.- MOUNTCASTLE, V.B.- Physiol. Med: 2, 1197, 1974.
- 313.- MULLER, J.- In Monographs of Endocrinology. p. 1971. New York. 1971.
- 314.- MURILLO, M.L.- Tesis Doctoral. 1975. Granada.
- 315.- MURILLO, M.L., CAMPOS, M.S., MATAIX, F.J. y VARELA, G.- Quat. J. Exp. Physiol.: 66, 285, 1981.
- 316.- MURILLO, M.L., CAMPOS, M.S., MURILLO, A. y VARELA, G.- I Congreso de las Sociedades de Biología Experimental. Madrid. 1976.
- 317.- NAHRWOLD, D.L. y SHARIATZEDAH, A.N.- Surgery: 70, 147, 1971.
- 318.- NELL, G. y col. - Naynyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.: 227, 53, 1973.
- 319.- NERVI, F.O. y DIETSCHY, J.M.- J. Clin. Invest.: 61, 895, 1978.
- 320.- NERVI, F.O., SEVERIN, C.H. y VALDIVIESO, V.D.- Biochim. Biophys. Acta: 529, 212, 1978.

- 321.- NESTERIN, M.F., NARODETSKAYA, R.V. y MARKELOVA, V.F.-
Voprosy. Pitanika: 30, 7, 1971. Tomado de: Nutr.
Ann. Rev.: 42, 3194, 1972.
- 322.- NETTER, F.H.- Riñones, uréteres y vejiga urinaria. 1979
- 323.- NETTER, F.H.- Tomo IV. p. 91. Ed. Salvat. 1980.
- 324.- NIZET, A., ROBIN, M., MERCHIE, G. y GODON, J.P.- Contr.
Nephrol.: 13, 21, 1978.
- 325.- NOLAN, S., DANOWSKI, D.W., STEPHAN, C.T., NC COOL, C.,
AHMAD, U. y FISHER, E.R.- Obes. Bariat. med.: 5, 126, 1976.
- 326.- NORMAN, P.T. y NORUM, K.R.- Scand. J. Gastroent.: 11,
427, 1976.
- 327.- NORTHFIELD, T.- Br. Med.: 2, 743, 1973.
- 328.- NORTHFIELD, T., DRASAR, B. y WRIGHT, J.- Gut: 14, 341,
1973.
- 329.- NORZYMBERSKI, J.K.- Nature: 170, 1074. 1952.
- 330.- OGURA, M., SHIGA, J. y YAMASAKI, K.- J. Biochem.: 70,
967, 1971.
- 331.- O'LEARY, J.- J. Obesity: 5, 531, 1981.
- 332.- O'LEARY; J.P., THOMAS, W.C. Jr. y WOODWARD, E.R.- Amer.
J. Surg.: 127. 142, 1974.
- 333.- OLINGER, E.J., HERCKER, E.S. y OSTROW, J.D.- Fed. Proc.:
37, 1978.
- 334, OLIVERCRONA, T y SJOVALL, J.- Acta Physiol. Scand.: 46,
284, 1959.
- 335.- O'MAILLE, E.R. y RICHARDS, T.G.- J. Physiol.: 261,
337, 1976.

- 336.- ONCLEY, J.L.- J. Folch. Pi and H. Baver. p. 48. Amsterdam. 1963.
- 337.- OTT, D.B. y col.- Amer. J. Clin. Nutr.: 34, 2295, 1981.
- 338.- PALMER, R.H.- Proc. Acad. Sci. USA: 58, 1047, 1967.
- 339.- PALMER, R.H. y BOLT, M.G.- J. Lipid. Res.: 12, 671, 1971.
- 340.- PATTESON, T.E., VLAHCEVIC, Z.R., SCHWARTZ, C.C., GUSTAFSSON, J., DANIELSSON, H. y SWELL, I.- Gastroenterology: 79, 620, 1980.
- 341.- PAUMGARTNER, G., HERZ, R., SAUTER, K. y SCHWARZ, H.P.- Naunyn. Schmied. Arch. Pharm.: 285, 165, 1974.
- 342.- PAYNE, J.H, y DE WIND, L.T.- Amer. J. Surg.: 118, 141, 1969.
- 343.- PEDERSEN, J.H. y STEEN, J.- Scand. J. Gastroenterol.: 14, 97, 1979.
- 344.- PELED, Y., ROTMENSCH, H.H., TIOMNY, A., BAR-MEIR, S. y GILAT, T.- Isr. Med. Sci.: 18, 812, 1982.
- 345.- PERACHIO, A.A., ALEXANDER, m., MARR, I.D. y COLLINS, D.C.- Steroids: 29, 21, 1977.
- 346.- PERCY-ROBB, I.W., JALAN, K.N., MC MANUS; J.P.A. y SIRCUS, W.- Br. J. Surg.: 56, 694, 1969.
- 347.- PERCY-ROBB, I.W., JALAN, K.N., MC MANUS, J.P.A. y SIRCUS, W.- Clin. Sci.: 41, 371, 1971.
- 348.- PERCY-ROBB, I.W. y col.- Gut: 10, 1049, 1969.
- 349.- PERRY, P.M., WHITE, J. y DOWLING, R.H.- Gastroenterology: 5, 547, 1972.
- 350.- PERTSEMLIDIS, D., KIRCHMAN, E.H. y AHRENS, E.H. Jr.- J. CLIN. Invest.: 52, 2353, 1973.

- 351.- PIETZ, D.G.- Gastroenterology: 31, 56, 1956.
- 352.- PINCUS, G.- J. Clin. Endocrinol.: 3, 195, 1943.
- 353.- PISSIDIS, A.G., BOMBECK, C.T., MERCHANT, F. y NYHUS, L.M.- Surgery: 66, 1075, 1969.
- 354.- PITTS, R.F.- Fisiología del riñon y líquidos corporales. 3ª ed. Ed. Interamericana. 1976.
- 355.- PLAYOUST, M.R. y ISSELBACHER, K.J.- J. Clin. Invest.: 43, 467, 1964.
- 356.- PLAYOUST, M.R., LACK, L. y WEINER, J.M.- Amer. J. Physiol.: 208, 363, 1965.
- 357.- POLEY, J.R. y HOFMANN, A.F.- Gastroenterology: 71, 38, 1976.
- 358.- PONZ DE LEON, M., MURPHY, G.M. y DOWLING, R.H.- Gut: 19, 32, 1978.
- 359.- POST, J.A. y HANSON, K.M.- Digestion: 12, 65, 1975.
- 360.- POUPON, R., GROSDÉMOUGE, M.L. y col.- Eur. J. Clin. Invest.: 6, 279, 1976.
- 361.- PULLAN, J.M.- Proc. Soc. Med.: 52, 31, 1959.
- 362.- QUIGLEY, M.E. y YEN, S.S.c.- J. of Endocrinol and Metabolism: 49, 945, 1979.
- 363.- RACUSEN, L.C. y BINDER, H.J.- Gastroenterology: 73, 790, 1977.
- 364.- RAICHT, R.F., COHEN, B.I. y MOSBACH, E.H.- Gastroenterology: 67, 1155, 1974.
- 365.- RAICHT, R.F., COHEN, B.I., ELIAV, B. y MOSBACH, E.H.- Lipids: 13, 605, 1978.

- 366.- RAICHT,R.F., COHEN,B.I., SHEFER,S. y MOSBACH,E.H.-
Biochem. Biophys. Acta. Tomado de: Amer. J. Digest.
Dis.: 19, 920, 1974.
- 367.- RAICHT,R.F., COHEN,B.I., SHEFER,S. y MOSBACH,E.H.-
Fed. Proc. 33, 689, 1974.
- 368.- RASK-MADSEN,J. y col.- Scand. J. Gastroent.: 9,417,
1974.
- 369.- RAUTERAU,M., COSTE,T., RAUTERAU,J., PARAF,A. y GOUFFIER,
E.- Arch. Fr. Mal. App. Dig.: 63, 401, 1974.
- 370.- REICHEN,J. y PAUMGARTNER,G.- Gastroenterology: 68,
132, 1975.
- 371.- REICHEN,J. y PAUMGARTNER,G.- Amer. J. Physiol.:231,
734, 1976.
- 372.- REICHEN,J. y PAUMGARTNER,G.- J. Clin. Invest.:60,
434, 1977.
- 373.- ROBINSON,J.W.L., MACARONE-PALMIERI,R., WINISTORFER,
B. y MIRKOVITCH,V.- 2º Int. Conf. Adap. - Part.1ª.
399, 1981.
- 374.- RODRIGUEZ MONTES,J.A.- tesis Doctoral. 1975. Granada.
- 375.- ROLLERI,E., ZANNINO,M., ORLANDINI,S. y MALVANO,R.-
Clin. Chim. Acta: 66, 319, 1976.
- 376.- RONALD,A., HARDGRAVE,J. y SCALLEN,T.- J. of Biol.
Chem.: 256, 571, 1981.
- 377.- ROSENMAN,R.H., FRIEDMAN,M. y BYERS,S.O.- Endocrino-
logy: 60, 142, 1952.
- 378.- ROSSNER,S. y HALLBERG,D.- Acta Med. Scand.:204, 103,
1978.

- 379.- ROY,C.C., LAURENDAU,G., DOYON,G. y co.- Proc. Soc. Exp. Bio. Med.:149, 1000, 1975.
- 380.- RUBIN,R.T., POLAND,R.E. y TOWER,B.B.- J. Clin. Endocrinol.Metab.:42, 112, 1976.
- 381.- RUSELL,R.I., ALLAN,J.G., GERSKOWITCH,V.P. y COCHRAN, K.M.- Clin. Sci.: 45, 301, 1973.
- 382.- SALMON,P.A.- Gurg, Gynecol. Obstet.: 132, 965, 1971.
- 383.- SALMON,P.A. y REEDY, K.L.- Surg. Gynecol. Obstet.: 141, 55, 1975.
- 384.- SAMUEL,P., SAYPAL,G.M. MEILMAN,E., MOSBACH,E. y CHAFIZADEH,M.- J. Clin. Invest.: 47, 2070, 1968.
- 385.- SAUNDERS,D.R.- J. of Physiol.: 250, 373, 1975.
- 386.- SAUNDERS,D.R. y SILLERY,J.- Gastroenterology: 70,934, 1976.
- 387.- SAUNDERS,D.R., SILLERY,J. y MC DONALD,G.B.- Gut: 16, 543, 1975.
- 388.- SAUTIER,G. y col.- Cah. Nutr. Diet.: 6, 75, 1971.
- 389.- SCHARCHMIDT, B.F. y STEPHENS,J.E.- Proc. Natl. Acad. Sci.: 78, 986, 1981.
- 390.- SCHARCHMIDT,B.F., KEEFE,E.B. VESSEY,D. y col.- Hepatology: 1, 137, 1981.
- 391.- SCHERSTEN,T. y col.- Eur. J. Clin. Invest.:1/2, 242, 1971.
- 392.- SCHIFF,E.R., SMALL,N.C. y DIETSCHY,J.M.- J. Clin. Invest.: 51, 1351, 1972.
- 393.- SCHLIENGER,J.L., HOENING,V., y IMLER.M.- Comp. Rend. Sean. Soc. Biol.: 171, 1, 1981.

- 394.- SCHNEEMAN, B.O.- Fed. Proc.: 34, 1321, 1975.
- 395.- SCHNEIDER, P.D. y col.- Atherosclerosis: 34, 383, 1979.
- 396.- SCHOENFIELD, L.H., BONORRIS, G.G. y GANZ, P.- J. Lab. Clin. Med.: 82, 858, 1973.
- 397.- SCHWARTZ, C.C., VLAHCEVIC, Z.R., HALLORAN, L.G. y col.- Gastroenterology: 69, 1379, 1975.
- 398.- SCHWARTZ, C.C. y col.- J. Clin. Invest.: 61, 408, 1978.
- 399.- SCOTT, J.R. y MEYERS, W.C.- Ann. Rev. Physiol.: 41, 67, 1979.
- 400.- SCRATCHERD, T.- In "The biliary system". eds. Taylor, W.. p. 515. Oxford. 1965.
- 401.- SENYUTOVICH, V.F. y GENYK, S.N.- Vopr. Pitan.: 29, 21, 1970.
- 402.- SETCHELL, K.D., LAWSON, A.M., BLACK-STOCK, E.J. y MURPHY, G.M.- Gut: 23, 637, 1982.
- 403.- SHAPIRO, D.J. y RODWELL, V.W.- J. Biol. Chem.: 246, 3210, 1971.
- 404.- SHAW, H.M. y HEATH, T.J.- Comp. Biochem. Physiol. : 50, 615, 1975.
- 405.- SHEFER, S. HAUSER, S. y MOSBACH, E.H.- J. Lipid. Res.: 13, 69, 1972.
- 406.- SHEFER, S., HAUSER, S., BEKERSKY, I. y MOSBACH, E.H.- J. Lipid. Res.: 10, 646, 1969.
- 407.- SHEFER, S., HAUSER, S., BEKERSKY, I y MOSBACH, E.H.- J. Lipid. Res.: 11, 404, 1970.
- 408.- SHEFER, S., HAUSER, S., LAPAR, V. y MOSBACH, E.H.- J. Lipid. Res.: 14, 400. 1973.

- 409.- SHEFER,S., CHENG,F.W., DAGAL,B. y col.- J. Clin invest.:
57, 897, 1976.
- 410.- SHEFER,S., HAUSER,S., LAPAR,v. y col.-J. Lipid. Res.:
14, 573, 1973.
- 411.- SHEFER,S. y col.- J.Steroid Biochem.: 6, 1563, 1975.
- 412.- SHEFER, S. y col.- J. Lipid. res.: 22, 532, 1981.
- 413.- SHERR,H.P., Naip,P.P., WHITE,J.J., BANWELL,J.G. y
LOCKWOOD,D.H.- Amer. J. Clin. Nutr.: 27, 1369, 1974.
- 414.- SIMON,F.R. y col.- J. Clin. Invest.: 70, 401, 1982.
- 415.- SIPAROV,I.N.- VESTn. KHIR. GREKOVA.: 103, 47, 1969.
- 416.- SIPERSTEIN,M.D. y FAGAN,V.M.- J. Biol. Chem.: 241, 602, 1966.
- 417.- SLADEN,G.E. y HARRIES,J.T.- Biochim. Biophys.Acta:
288, 443, 1972.
- 418.- SMITH,L.H., FROMM,H. y HOFMANN,A.F.- N. Engl. J. Med.:
286, 1371, 1972.
- 419.- SOLOWAY,R.D. y SCHOENFIELD,L.J.- Amer. J. dig. Dis.:
20, 99, 1975.
- 420.- SOLOWAY,R.D. y col.- Amer. J. Physiol.:222, 681, 1972.
- 421.- SORENSEN,T.I., ANDERSEN,B. y DAMGAARD-PEDERSEN,F.- Scand.
J. gastroenterol.: 17, 199, 1982.
- 422.- SORENSEN, T.I., ANDERSEN,B. y KAMHASSEN,L.- Scand.J.
Gastroenterol.: 14, 865, 1979.
- 423.- SORENSEN,T.I. y col.- Scand. J. Gastroenterol.: 17,
577, 1982.
- 424.- SPANIER,A.H. y col.- Surgery :80, 171, 1976.
- 425.- SPENCER,G.S.G.- Horm. Metab. Res.:11, 586, 1979.

- 426.- STARKLOFF,G.B., DONOVAN;J.F., RAMACK,K.R. y WOLFE,
B.M.- Arch. Surg.: 110, 652, 1975.
- 427.- STAUFFER,J.Q.- Amer. J. Clin.Nutr.: 30, 64, 1977.
- 428.- STAUFFER,J.Q., HUMPHREYS,M.H. y WEIR,G.J.- Ann. Internal.
Med.:79, 383, 1973.
- 429.- STAUFFER, J.Q., STEWART,R.J. y BERTRAND,G.- Gastro-
enterology: 66, 783, 1974.
- 430.- STEINBACH,M. y col.- rev. Roum. Med. Interne.: 6,135,
1969.
- 431.- STOKHOLM,K.H. y col.- Int. J. Obesity: 5, 77, 1981.
- 432.- STRASBERG,S.M., SIMINOVITCH,K.A. y ILSOON,R.G.- Ann.
Surg.: 180, 356, 1974.
- 433.- STRASBERG,S.M., ILSOON,R.G., SIMINOVITCH,K.A. y col.-
Amer. J. physiol.: 228, 115, 1975.
- 434.- SULLIVAN,M.F.- Amer. J. Physiol.:209, 158, 1965.
- 435.- SUMMERFIELD,J.A., GOLLAN,J.L. y BILLING,b.H.- Bio-
chem. j.: 156, 339, 1976.
- 436.- SUZUKI,M., MITROPOULOS,K.A. y MYANT,n.B.- Biochem.
Biophys. Res. Commun.: 30, 516, 1968.
- 437.- SWELL,L., SCHWARTZ,C.C., HALLORAN,G. y VLAHCEVIC,Z.R.-
Biochem. Biophys, Res. Commun.: 64, 1083, 1975.
- 438.- SWELL,L. y col.- J. of Lipid. Res.: 21, 455, 1980.
- 439.- SWELL,L. y col.- cancer Res.:41, 3757, 1981.
- 440.- SWELL,L. y col.- J. Biol.Chem.: 256, 912, 1981.
- 441.- SYMINGTON,T.- "The morphology and zoning of the hu-
man cortex". ed. Currie,A.R. p. 56. 1962.

- 442.- TAKAHASHI,K., INOVE,K. y TAJAHASHI,Y.- Endocrinology:
100, 1097, 1977.
- 443.- TAKEUCHI,N., KOGA,M. y YAMAMURA,Y.- Exp. Gerontol.:
13, 1, 1978.
- 444.- TANTURI,C. e IVI,A.- Amer. J. PHYSIOL.:121, 61, 1938.
- 445.- TEEM,M.V. y PHILLIPS,S.F.-Gastroenterology:62, 261, 1972.
- 446.- TEJANI,A., DOBIAS,B., NANGIA,B.S. y MAHADENA,R.-
Pediatrics:61, 685, 1978.
- 447.- TEPPERMAN, J.- Fisiología metabólica y endocrina.
3ª ed. Ed. interamericana. 1975.
- 448.- THOMSEN,O.O. y LARSEN,j.A.- Acta Physiol. Scand.:
111, 23, 1981.
- 449.- THOMSEN,O.O. y LARSEN,J.A.- Scand. J. gastroenterol.:
17, 687, 1982.
- 450.- THULIN,L.- Acta Chir. Scand.: 139, 635, 1973.
- 451.- THUREBORN,E.- Acta Chir. Scand.: 303, 1, 1962.
- 452.- TIDBALL,c.s.- Amer. J. Physiol.: 206, 239, 1964.
- 453.- TILSON,m.d., BOYER,J.L. y WRIGHT,H.k.- Surgery: 77,
231, 1975.
- 454.- TOFFOLON,E.P. y GOLDFING,S.E.- Surg. Cl.Na.:54, 647,
1974.
- 455.- TOVITOV,y. y BODGAN,A.- Current Content: 23, 28, 1980.
- 456.- TYLER,F.H. y col.- J. Clin. Endocrinol. Metab.: 14,
774, 1954.
- 457.- TYOR,M., GARBUTT,J.T. y LACK, L.- Amer, j. Physiol.:
51, 614, 1972.
- 458.- UCHIDA,K., NOMURA,Y. y TAKEUCHI,N.- J. Biochem. To-
Kio: 87, 187, 1980.

- 459.- UKAI,M., TOMURA,A. y ITO,M.- J. Nutr.:106, 1175,
1976.
- 460.- URBAN,E. y PENA,M.- Amer. J. Physiol.: 226, 1304,
1974.
- 461.- URBAN,E. y RICKS,P.M.- Digestion: 20, 1, 1980.
- 462.- VAINDER,M. y KELLY,J.- J. A. M.A.:235, 1257, 1976.
- 463.- VAN BERGE HENEGOUWEN,G.P., BRANDT,K.H. y col.- Gut:
16, 861, 1976.
- 464.- VAN CANTFORT,J.- BIOCHIMIE:55, 1171, 1973.
- 465.- VAN CANTFORT,J. y GIELEN,J.- Eur. J. Biochem.:
55, 33, 1975.
- 466.- VANDERHOOF,J.A., METZ,M.J. TUMA, D.J. ANTONSON,D.L.
y SONELL,m.F.- Dig.Dis.Sci.: 25, 581, 1980.
- 467.- VERMEULEN,A.- Acta Endocrinologica.: 83, 651, 1976.
- 468.- VERSCHOOR,A.H., VERSCHOOR,L.A. y REAVEN,G=m-- J. of
Biol. Chem.: 257, 31, 1982.
- 469.- VESSBY,B.y col.- Eur. J. Clin. Invest.: 11, 49, 1981.
- 470.+ VLAHCEVIC,Z.R. JUTTIJUDATA,P., BELL,C.C.Jr. y col.-
Gastroenterology: 62, 1174, 1972.
- 471.- VLAHCEVIC,Z.R. y col.- J. biol. Chem.:255, 59, 1980.
- 472.- WAITMAN,A.M., DYCK,W.P. y JANOWITZ,H.D.- Gastroen-
terology: 56, 286, 1969.
- 473.- WANNAGAT,F.J., ADLER,R.D. y OCKNER,R.K.- J. Clin.
Invest.: 61, 297, 1978.
- 474.- WEINMAM,E.J., FRANKFURT,S.J. INCE,A. y col.- J. Clin.
Invest.: 61, 801, 1978.

- 475.- WEIS,H.J. y DIETSCHY,J.M.- J. Clin. Invest.: 48, 2,
1969.
- 476.- WEIS,H.J. y DIETSCHY,J,M,- Biochim. Biophys. Acta:
398, 315, 1975.
- 477.- WEIS,H.J., DIETSCHY,J,M, y BAAS,E.U.- Biol. Gastroen-
terol.:5, 514 c, 1972.
- 478.- WEITZMAN,E.D., FUKUSHIMA,D., NOGEIRE,C., FOLLWARD,H.,
GALLAGHER,T.F. y HELLMAN,L.- J, Clin. Endocr.: 33,
14, 1971.
- 479.- WHEELER,H.O.- Handbook of Physiology. Sec.6. Vol.5.
p. 2409. 1968.
- 480.- WHEELER,H.O.- Arch. Intern. Med.:130, 533, 1972.
- 481.- WHIPP,S.C., WOOD,R.L. y LYON,N.C.- Amer. J. Vet.
Res.: 31, 2107, 1970.
- 482.- WHITLOW,K., CLEATOR,I y FROHLICH,J.- Can. Med. Ass.:
124, 298, 1981.
- 483.- WILDGRUBE,H.J. y LEUSCHNER,V.- Leber. Magen Darm:
4, 5, 1974.
- 484.- WILSON, F.A.- Amer. J. Physiol.: 241, G-83, 1981.
- 485.- WILSON,J.D.- N. Engl. Med.: 287, 1284, 1972.
- 486.- WILSON,T.H. y WISEMAN,G.- J. Physiol.: 123, 116, 1954.
- 487.- WINGATE, D.L., PHILLIPS,S.F. y HOFMANN,A.F.- J. Clin.
Invest.: 52, 1230, 1973.
- 488.- WISS,O.- Biochem. Biophys. res. Commun.: 68,353, 1976.
- 489.- WOLFERT,W., HARTMANN,W. y HOTZ,J.- Digestion: 10,9,
1974.

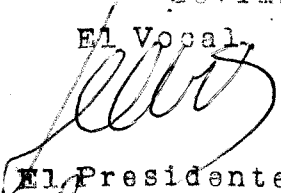
- 490.- WOODBURY, J.F. y KERN, F.Jr.- J. Clin. Invest.: 50,
2531, 1971.
- 491.- WU, B.S. y col.- Dig. Dis. Sc.: 24, 134, 1979.
- 492.- YALOW, R.S. y BERSON, S.A.- In "introduction and general
consideration principles of competitiva protein-bin-
ding assay. eds. Odell, W.D. y Danghaday, W.H. 1971.
- 493.- YOUNOSZAI, M.K.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 160, 192,
1979.
- 494.- ZADIK, Z. y col.- J. Clin. Endocrinol. Metab. 51,
1099, 1980.
- 495.- ZAWADA, E.T., JOHNSTON, W.H. y BERGSTEIN, J.- Arch.
Pathol. Lab. Med.: 105, 379, 1981.
- 496.- ZIMMERMANN, W.- Z. Physiol. Chem.: 233, 257, 1935.
- 497.- ZSIGMOND, G. y SOLYMOSS, B.- Proc. Soc. Exp. Biol.
Med.: 145, 631, 1974.

FACULTAD DE FARMACIA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes, en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Carmen María VAZQUEZ y CUETO titulada "Estudio comparativo de la influencia de resecciones de distinta longitud del intestino delgado, sobre algunos parámetros fisiológicos en ratas". acordó otorgarle la calificación de Sobresaliente cum laude

Sevilla, ocho de julio de 1.983

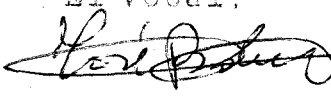
El Vocal,



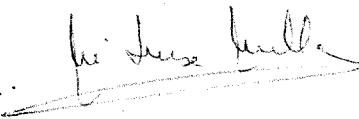
El Presidente,



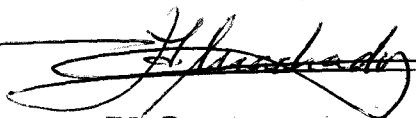
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

