DIG 1001

REVISTA ESPAÑOLA

DE LAS

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

1978

TOMO LIV

INDICES

POR MATERIAS Y AUTORES

UNIVERSIDAD DE NAVARRA
BIBLIOTECA DE CIENCIAS

R. 69.813

REVISTA ESPAÑOLA DE LAS ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

Precios de suscripción anual: 3.000 pesetas. — Extranjero: 50 $ USA.
Administrador: F. G. SICILIA. Londres, 17, Madrid-28

Depósito legal: M. 3.872-1958 Neografis, S. L. - Santiago Estévez, 8 - Madrid-19

Tomo LIV	15 DICIEMBRE 1978	Núm. 8

SUMARIO

Páginas

TRABAJOS ORIGINALES

M. Moreno Azcoita, P. Rico Selas, A. García Ocaña, J. Hebrero Sanmartín, F. Escudero Benito, J. M. Sánchez Blanco, R. Campo Jiménez y E. Moreno González: **Perforaciones y fístulas del colon** 775

J. A. Rodríguez Montes, I. Rossi, J. A. Cienfuegos, J. L. Castillo-Olivares y P. Escartín: **Secreción biliar, función hepática y metil-prednisolona. Estudio en hígado aislado** 799

E. García Romero, M. López-Cantarero, J. Linares e I. Mº Arcelus Imaz: **Acción del clofibrato sobre la vía biliar y duodeno tras perfusiones por un tubo en T** 805

E. Sapisochin, G. Feldman y E. Schieppati: **Indicaciones quirúrgicas en las pancreatitis agudas** 811

V. Sancho-Cerquella, J. A. García y J. Boix-Ochoa: **Las reintervenciones quirúrgicas abdominales en la infancia** 819

NOTAS CLINICAS

J. L. Rodríguez Alvarez, R. Pérez Maeztu, F. Pardo Sánchez, C. Masa Vázquez y J. E. Frieyro Segui: **Hemorragia crónica gastrointestinal por un cistoadenoma pancreático** 825

J. Bort Marti, F. Alcacer García, F. Gómez-Ferrer Bayo, C. Carbonell Canti y E. Nogues Pelayo: **Dos nuevos casos de síndrome de Peutz-Jeghers** 835

F. Chaves Pecero, S. Gutiérrez del Mondelo, A. de las Morenas Guilarte, F. Argüelles Martín, F. Fuertes Seda y J. Cantillana Martínez: **Invaginaciones intestinales atípicas** 845

SUMARIO (Conclusión)

Páginas

J. L. Martínez Veiga, M. Diego Estévez, C. Lucea Martínez, E. Gutiérrez Santos, y G. Salgado: **Invaginación intestinal primaria del adulto** 851

B. Sánchez Alcala, J. M. Marfil Lizana, J. F. Peña Angulo, M. Montero García y S. Martos Padilla: **Linfangiectasia intestinal (Presentación de un caso).** 857

ESTADO ACTUAL

J. M. Herrerías Gutiérrez: **Alteraciones gastroenterológicas en la diabetes mellitus. II. Desórdenes hepáticos y vesiculares** 865

REVISTA DE LIBROS

Patel, Cachera, Cukier, Lavarde, Rettori, Roy Camille, Vayre, Sicard, Mialaret, Roux, Olivier, Turcot, Patel y Leger: **Patología quirúrgica** 877

D. Vasconcellos: **Gastroenterología práctica** 877

J. M. Orellana Alcalde: **Hígado y vías biliares** 878

NOTA NECROLOGICA

Fallecimiento del Dr. Enrique Vidal Colomer 879

NOTICIAS

XXV Reunión extraordinaria de la sociedad española de Patología Digestiva en las Palmas de Gran Canaria 881

X Reunión ordinaria de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva 882

Ayudas de estudio de la Sociedad andaluza de Patología Digestiva 882

Comité de investigación de la Organización Mundial de Gastroenterología 884

X Jornadas Hispano-Francesas de Gastroenterologia 884

Premio «Ciudad de Sevilla» 885

XV Curso sobre Enfermedades del Aparato Digestivo para Postgraduados y II Curso de iniciación a la Patología Digestiva para Pre-graduados, organizados por la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva 886

II Curso de Actualización en Aparato Digestivo 886

I Curso de Endoscopia Digestiva 887

V Curso de Iconografía Radiológica del Aparato Digestivo 888

Simposio sobre el hígado en Obstetricia y Ginecología 889

Curso internacional de Coloproctología 889

Sumario del próximo número 890

Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.
LIV, 799 (1978)

Servicios de Cirugía Experimental y Gastroenterología. Clínica «Puerta de Hierro».
Universidad Autónoma de Madrid.

Secreción biliar, función hepática y metil-prednisolona. Estudio en hígado aislado

Por J. A. RODRIGUEZ MONTES; I. ROSSI; J. A. CIENFUEGOS; J. L. CASTILLO-OLIVARES y P. ESCARTIN

INTRODUCCION

Los efectos fisiológicos de la administración aguda de glucocorticoides en el hígado normal no están bien definidos. Los estudios realizados en clínica humana han dado resultados contradictorios respecto a la influencia del cortisol y otros glucocorticoides sobre el flujo y composición biliar (1, 2, 3, 4). Ambas respuestas —colerética y no colerética— han sido observadas tras la administración de cortisona e hidrocortisona; sin embargo, estos resultados tan dispares pueden reflejar diferencias en el método de recogida de bilis o en la selección de los pacientes más que diferentes respuestas a la misma hormona.

Una marcada sensibilidad de los mecanismos de secreción hepatobiliar a ciertos corticoides ha sido ampliamente demostrada. La secreción activa de sales biliares primarias, por ejemplo, produce mayor ímpetu para la formación de bilis en determinadas especies (5). Por el contrario, algunos esteroides (estrógenos, andrógenos) tienen efectos deletéreos sobre la función excretora hepática (6, 7, 8, 9).

Aunque se han realizado estudios en animales para conocer los efectos de algunos esteroides sobre el flujo y composición biliar (10, 11, 12), la experimentación en este sentido parece olvidada.

En el presente trabajo se estudian los efectos de la 6-metil-prednisolona sobre el flujo biliar y función hepática en hígado de cerdo aislado.

El modelo experimental utilizado presenta la ventaja sobre otras preparaciones de la gran reproductibilidad de los resultados obtenidos y lo consideramos

adecuado, tanto para el estudio del metabolismo de fármacos como para el estudio de la función hepática, siendo en nuestra opinión más manejable que otros análogos.

MATERIAL Y METODOS

Hemos utilizado cerdos de raza ibérica y de peso comprendido entre 20 y 24 kilogramos a los que se les extirpó el hígado.

La metódica seguida fue la siguiente: Previa anestesia del animal se realizó laparotomía media con canulación de porta y colédoco. Cinco minutos antes de quitar el hígado se administraron 3 mg./kg. de heparina en cava inferior y a

CAMARA DE PERFUSION

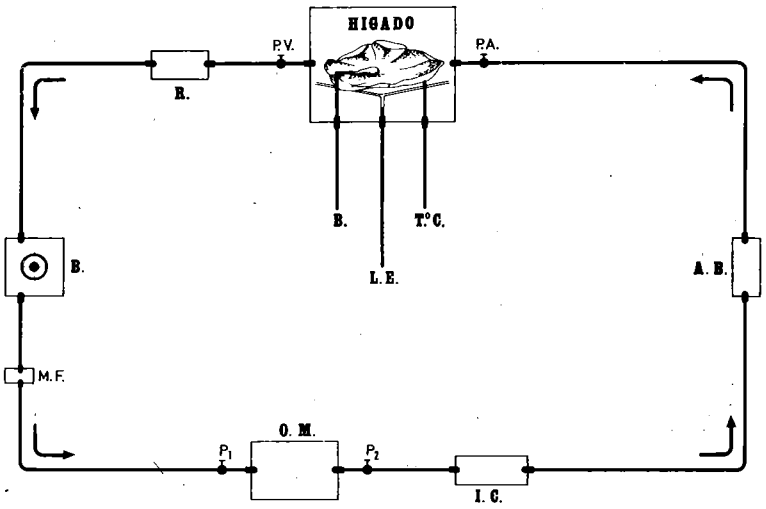

FIG. I.—Esquema del circuito de perfusión.

Leyenda: PV = Presión venosa.
R = Reservorio.
B = Bomba.
MF = Medidor de flujo.
P_1 = Presión de entrada.
OM = Oxigenador.
P_2 = Presión de salida.
IC = Intercambiador de calor.
AB = Atrapaburbujas.
PA = Presión arterial.
Tº C = Teletermómetro.
LE = Exudado.
B = Bilis.

continuación se resecó el hígado efectuándose lavado con solución de Ringer lactato a 4º C a la que se añadieron 50 mg./l. de heparina y 20 mEq/l de bicarbonato sódico mediante una bomba (Roller Pump Sarns) con un flujo aproximado de 500-600 ml/min. a través de la porta. Previo pesaje del hígado, éste

fue transferido a un circuito de perfusión (figura 1) siendo perfundido, una vez aislado, por medio de una bomba (Travenol Roller type Blood Pump 5M 0053) con el siguiente líquido: 900 ml. de sangre autóloga y 500 ml. de suero salino heparinizado en dosis adecuadas y aireado con O_2 al 94 por 100 y CO_2 al 6 por 100. Los tubos eran de Tygon de 1/4 de pulgada de diámetro interior para cava y porta y de polivinilo para el colédoco. El oxigenador utilizado fue modelo Rigg-Kistvgaard tipo infantil. La temperatura del hígado medida continuamente en la cámara de perfusión (teletermómetro Sarns) osciló entre 36 y 37º C. Durante toda la perfusión la pO_2 arterial se mantuvo a unos 90 mm. de Hg y la del CO_2 a 16 mm. de Hg., oscilando el pH entre 7,1 y 7,4. El flujo a través del hígado (Blood Flow-Meter Nycotron) osciló entre 2,5 y 3 ml./g./min. Se recolectó la bilis. Unicamente los hígados con flujo constante y producción continua de bilis fueron utilizados.

Los experimentos fueron divididos en los siguientes grupos:

A) Cinco hígados en perfusión (testigos).

B) Siete hígados en perfusión a los que se administró 120 mg. de 6-metil-prednisolona.

En todas las preparaciones se realizaron las siguientes determinaciones bioquímicas: excreción de BSP, transaminasas, fosfatasa alcalina, ácidos láctico y pirúvico y lactodehidrogenasa (LDH); las muestras fueron extraídas del reservorio del líquido perfundido. El drenaje biliar se recogió y midió cada 60 minutos durante las seis horas que duró la perfusión.

La BSP se obtuvo del Laboratorio Merck en ampollas de 10 c.c. siendo el contenido de cada ampolla 0,5 g. de BSP, inyectándose 1 mg. de BSP/g de hígado; se determinó su excreción en el colédoco y su «clearance» del líquido perfundido cada 15 minutos. Las transaminasas fueron analizadas por el método modificado de Reitman-Frankel (Lab. DADE).

Tras su colocación en el circuito y previo equilibrio de la perfusión se determinaron las constantes biológicas a los 10, 20 y 30 minutos de comenzar el experimento. En este momento (30 minutos) se añadieron los 120 mg. de 6-metil-prednisolona a los hígados del grupo de estudio. A los 45 minutos se inyectó la BSP en el reservorio.

Los resultados se estudiaron estadísticamente por el *test* de Student.

RESULTADOS

Al comparar ambos grupos, se obtuvo un incremento del flujo biliar (Tabla 1) y una disminución de la actividad del ácido láctico (Tabla 2) en todos los hígados a los que se les administró corticoide, ambos resultados con significación estadística ($P < 0,002$).

UNIVERSIDAD DE NAVARRA
BIBLIOTECA DE CIENCIAS

En los restantes parámetros estudiados no se observaron modificaciones valorables, salvo moderado aumento de la GOT y GPT. La excreción de la BSP no reflejó cambios importantes.

TABLA I

VALORES MEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR DEL FLUJO BILIAR DURANTE EL PERIODO DE PERFUSION

Tiempo (horas)	Flujo biliar en c.c./h	
	Grupo A (5)	Grupo B (7)
1	1,8 ± 0,4	2,9 ± 0,2
2	1,7 ± 0,3	2,8 ± 0,3
3	2,0 ± 0,2	3,1 ± 0,2
4	1,6 ± 0,4	2,8 ± 0,3
5	1,5 ± 0,5	2,5 ± 0,3
6	1,8 ± 0,4	2,8 ± 0,2

Entre paréntesis, número de experimentos.
Grupo B significativamente diferente al testigo ($P < 0,002$).

El análisis de los resultados obtenidos indica que la 6-metil-prednisolona, a la dosis administrada y en nuestras condiciones experimentales es altamente activa estimulando la coleresis.

TABLA II

VALORES MEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR DEL ACIDO LACTICO

Tiempo (horas)	GRUPOS	
	A (5)	B (7)
0	10,8 ± 0,3	1,8 ± 0,1
0,30	11,1 ± 0,2	1,7 ± 0,2
1	9,7 ± 0,3	1,9 ± 0,2
1,30	10,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2
2	10,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3
2,30	11,3 ± 0,2	1,8 ± 0,2
3	10,4 ± 0,2	1,9 ± 0,2
3,30	10,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2
4	9,8 ± 0,3	2,1 ± 0,2
4,30	9,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2
5	10,6 ± 0,3	2,1 ± 0,2
5,30	10,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2
6	9,1 ± 0,3	2,1 ± 0,2

Entre paréntesis número de experimentos.
Los resultados se expresan en mEq/l.
Grupo B significativamente diferente al testigo ($P < 0,002$).

DISCUSION

La excreción biliar está regulada por dos fracciones de mecanismo de acción diferente (13, 14, 15). La primera es sal biliar dependiente y se cree que el efecto colerético de las sales biliares es debido a su acción osmótica. Además de las sales biliares el Na y K mediado a través de la ATP-NaK actúa probablemente como una segunda bomba canalicular siendo evidencia para esta hipótesis la reducción canalicular inducida por Na y K ATPasa de las membranas canaliculares con la administración de fenobarbital u hormonas tiroideas (16).

Ambos mecanismos serían activos ya que actúan en contra de un gradiente de concentración, al ser mayor en términos absolutos la cantidad de bilis en el canalículo biliar que en el hepatocito. Los ácidos biliares existen normalmente en la bilis en forma de micelas y por lo tanto tienen una cierta actividad osmótica, que probablemente no es la única responsable de la excreción biliar como lo demuestra el hecho de la coleresis inducida por derivados de la ferroxamina. El volumen de agua excretado por mole de ferroxamina es hasta ocho veces mayor que el volumen de agua que podría asociarse con un mole de esta sustancia asociado a plasma isotónico (17). Parece deducirse de este hecho que son los iones asociados los mayores responsables de la coleresis.

Al lado de esta fracción del flujo biliar sal biliar dependiente, y dejando aparte sus mecanismos íntimos, existe otra fracción del flujo cuya excreción no está relacionada con las sales biliares y sí probablemente por la «bomba de sodio» (17).

Es precisamente esta fracción no sal biliar dependiente la que es estimulada por el cortisol (18) y en este hecho podría estar la explicación de los resultados obtenidos. En principio, la 6-metil-prednisolona ejerce su acción estimulando este flujo no sal biliar dependiente en grado suficiente como para producir la coleresis obtenida.

Del presente trabajo podría concluirse, pues, que la 6-metil-prednisolona actuaría activando la fracción del flujo no sal biliar dependiente en hígado de cerdo aislado.

BIBLIOGRAFIA

1. SHAY, H. y SUN, D. C. H.: «Possible effect of hydrocortisone on bilirrubin excretion by the liver». *N. Engl. J. Med.*, 257: 62, 1957.
2. CLIFTON, J. F.; INGELFINGER, J. y BURROWS, B. A.: «The effect of cortisone and hydrocortisone on hepatic excretory function». *J. Lab. Clin. Med.*, 51: 701, 1958.
3. JOHNSON, H. C. Jr. y DOENGES, J. P.: «Intrahepatic obstructive jaundice (primary cholestasis), a clinico-pathologic syndrome of varied aetiology: a review with observations of the use of corticotropin as a diagnostic tool». *Ann. Inter. Med.*, 55: 589, 1956.
4. PATTERSON, P. R.; DINGMAN, J. F. y SCHWACHMAN, H.: «Choleretic action of cortisone». *N. Engl. J. Med.*, 251: 502, 1954.
5. SPERBER, I.: «Secretion of organic anions in the formation of urine and bile». *Pharmacol. Rev.*, 11: 109, 1959.

6. FORKER, E. L.: «The effect of estrogen on bile formation in rat». *J. Clin. Invest.*, 48: 654, 1969.
7. KAPPAS, A.: «Studies in endocrine pharmacology. Biologic actions of some natural steroids on the liver». *N. Engl. J. Med.*, 278: 378, 1968.
8. SCHERB, B. J.; KIRSCHNER, M. y ARIAS, T.: «Studies of hepatic excretory function. The effect of 17- -ethyl 19-nortestosterone on sulfobromophtalein sodium (BSP) metabolism in man». *J. Clin. Invest.*, 42: 404, 1963.
9. JAVITT, N. B. y EMERMAN, S.: «Effect of sodium taurolithocholate in bile flow and bile excretion». *J. Clin. Invest.*, 47: 1002, 1968.
10. SETTIMI, A.: «Il cortisone aumenta il flusso biliare nella cavia». *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 31: 679, 1955.
11. TELKKA, A. y KUUSISTO, A. N.: «Bile flow in adrenalectomized rats». *Acta Endocrinol.*, 41: 57, 1962.
12. BAUMAN, J. W.; CHENG, B. S. y HALL, F. R.: «The effects of adrenalectomy and hypophysectomy on bile flow in the rat». *Acta Endocrinol.*, 52: 404, 1966.
13. BISSEL, M. D.: «Formation and elimination of bilirrubin». *Gastroenterology*, 69: 519, 1975.
14. SCHERSTEN, T.; NILSSON, S.; CAMLIN, E.; FELIPSON, M. y BROWN, G.: «Relationship between the biliary excretion of bile acids and the excretion of water lecithin and cholesterol in man». *Eur. J. Clin. Invest.*, 1: 242, 1971.
15. BOYER, J. L.: «Canalicular bile formation in the isolated perfused rat liver». *Am. J. Physiol.*, 222: 1156, 1971.
16. ERLIMGER, S.: «Cholestasis: Pump failure, microvilli defects hormon both?». *Lancet*, 1: 533, 1978.
17. ERLINGER, S.: «Physiology of bile flow. En «Progress in Liver Disease». Vol. IV, pág. 63. Grune-Stratton, 1972.
18. MACAROL, V.; MORRIS, T. Q.; BAKER, K. y BRADLEY, S. E.: «Hydrocortisone choleresis in the dog». *J. Clin. Invest.*, 49: 1714, 1970.

(Recibido el 18-X-78)