

Cambios anatómicos y funcionales en el intestino delgado de hamster inducidos por el 5-fluorouracilo

P. Fernández-Otero, A. Núñez *, M.ª A. Lamas y E. Sanmartín

Laboratorio de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
Universidad de Santiago de Compostela
(España)

(Recibido el 28 de septiembre de 1971)

P. FERNANDEZ-OTERO, A. NUÑEZ, M.ª A. LAMAS and E. SANMARTIN. *Anatomical and Functional Changes in the Small Intestine of Hamsters Treated with 5-Fluorouracil*. R. esp. Fisiol., 28, 43-46. 1972.

When an enzymatic valuation of the glycosidases in the small intestine of control Hamsters and those treated with different dosages of 5-fluorouracil for varying periods of time is made, changes in the enzymatic activity of mucous maltase, saccharase and lactase are found in the treated animals. There is a significant increase in the activity of maltase and saccharase during the first 72 hours, which later drops off in terms of the time passed. A decrease in the activity of lactase is observed during the first 72 hours of treatment.

El empleo del 5-fluorouracilo ha adquirido gran difusión en el tratamiento del cáncer gastrointestinal, pero existe poca información de los efectos de esta sustancia sobre el tracto alimenticio normal (3).

Debido a que la administración de esta sustancia puede ir acompañada de diversos trastornos gastrointestinales, se ha creído interesante hacer un estudio sobre su efecto en los enzimas de la mucosa intestinal de hámster.

Recientes estudios de KUGLER (2) han demostrado que estas sustancias producen cambios en la estructura y función del páncreas. Por otro lado, ROCHE *et al.* (4)

encuentran que existe una modificación de la absorción de glucosa por inyección del 5-fluorouracilo, y STENRAM y VILLEN (6) han estudiado el efecto de esta sustancia sobre la ultraestructura del hígado de rata.

Material y métodos

Las experiencias se han efectuado en hamster dorado (*Cricetus*) de peso comprendido entre 90 y 150 gramos.

Los hamsters, en ayuno de 24 horas, fueron matados por decapitación. Se les extrajeron los dos tercios superiores del intestino delgado. Después de lavarlo repetidamente con suero salino frío, se abre longitudinalmente y se lava de nuevo hasta dejarlo libre de todo contenido intesti-

* Laboratorio de Fisiología Animal. Facultad de Farmacia. Barcelona.

nal. Se seca ligeramente con papel de filtro y se raspa la mucosa con una espátula. Los fragmentos de mucosa así obtenidos se homogeneizan con nueve veces su peso en agua destilada fría en un homogeneizador Pobel operado manualmente.

El homogenado se diluye en agua destilada fría en proporción adecuada para cada enzima a valorar. Los enzimas han sido estudiados mediante los métodos recientemente desarrollados por SOLS y DE LA FUENTE (5).

Se valora la actividad enzimática intestinal de la maltasa, sacarasa y lactasa. El método se basa en que la hidrólisis de los respectivos glicósidos libera glucosa, que es estimada colorimétricamente con la ayuda de la glucosa-oxidasa. Se verifica por tratamiento directo de la mezcla incubada con un reactivo de glucosa-oxidasa-peroxidasa-cromógeno, conteniendo Tris para disminuir la actividad de las glicosidasas a un nivel fácilmente controlable.

El reactivo de glucosa oxidasa que hemos utilizado ha sido «Glucostat» de Sigma Chemical Company, St. Louis Mo. (U.S.A.) y los azúcares de Merck. Se utilizó el Spectronic-20 para verificar las lecturas de las intensidades de color.

Para el estudio histológico se ha seguido la siguiente técnica: Piezas fijadas en susa, incluidas en paraplast, cortadas a 5 m μ de espesor y teñidas con hematoxilina-eosina. Montaje en entellán. Observación microscópica concienzuda de cortes longitudinales y transversales de las vellosidades intestinales y particularmente de su epitelio cilíndrico, a diversas alturas, en las regiones duodenal y del yeyuno-íleon.

Resultados

En la tabla I se recogen el número de animales utilizados en las distintas experiencias así como los pesos medios con su error estándar y los pesos medios de las mucosas acompañados también de su error estándar.

Tabla I. *Peso de los animales y de las mucosas intestinales de hamster.*

	Peso animal g	Peso mucosa g
Normal (12)	118,44 \pm 32,80	0,23 \pm 0,01
3-Fu (10)	112,50 \pm 2,30	0,27 \pm 0,02
6-Fu (11)	100,00 \pm 2,09	0,16 \pm 0,01
3-2-Fu (10)	100,00 \pm 0,00	0,18 \pm 0,02

3-Fu. Animales tratados durante tres días con 5 mg de 5-fluorouracilo/día.

6-Fu. Animales tratados durante seis días con 5 mg de 5-fluorouracilo/día.

3-2-Fu. Animales tratados durante tres días con 10 mg de 5-fluorouracilo/día.

Se expresan los valores medios \pm el error estándar. Entre paréntesis, número de animales.

Los resultados de las actividades de los distintos enzimas ensayados se recogen en la tabla II; se resumen los valores medios obtenidos junto con el error estándar calculado de animales normales frente a tratados con distintas dosis de 5-fluorouracilo o durante períodos diferentes de tiempo.

Discusión

En animales tratados con 5-fluorouracilo se manifiesta un aumento de las actividades de la maltasa y sacarasa mucosales dentro de las primeras 72 horas, para declinar después el contenido enzimático en función del tiempo; apoyaría esto el hecho de que la dosis 3-2-Fu (10 mg/día de 5-fluorouracilo durante tres días) aunque equivale en potencia a la de 6-Fu (5 mg de 5-fluorouracilo/día, durante seis días) es «menos crónica» y tal vez por eso menos eficaz.

Esta influencia del tiempo (sobre la que puede tener la dosis) también parece clara, pues la dosis de 6-Fu y 3-2-Fu son equivalentes en cuanto a dosis y, sin embargo, son significativamente diferentes en cuanto a efecto, lo que aboga por la idea de un efecto acumulativo en función del tiempo y, tal vez, con independencia de la dosis total.

Esto podría explicarse, de acuerdo con los trabajos de HORTON *et al.* (1), como

Tabla III. Efecto del 5-fluorouracilo (5-Fu) sobre la actividad de las disacaridasas intestinales del hamster.

Disacaridasas	N	3-Fu	6-Fu	3-2-Fu
Actividad en mucosa ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ mucosa)				
Maltasa	26,91 \pm 0,98	28,50 \pm 1,02	11,63 \pm 0,84	14,01 \pm 1,19
Sacarasa	13,35 \pm 1,15	15,50 \pm 0,84	3,09 \pm 0,54	5,13 \pm 0,47
Lactasa	0,33 \pm 0,02	—	—	—
Actividad en proteína ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ proteína/h)				
Maltasa	8,68 \pm 0,28	9,12 \pm 0,31	3,81 \pm 0,34	5,63 \pm 0,65
Sacarasa	4,50 \pm 0,21	5,14 \pm 0,55	0,84 \pm 0,12	1,86 \pm 0,38
Lactasa	0,21 \pm 0,05	—	—	—

3-Fu. Animales tratados durante tres días con 5 mg de 5-Fu/día.

6-Fu. Animales tratados durante tres días con 5 mg de 5-Fu/día.

3-2-Fu. Animales tratados durante tres días con 10 mg de 5-Fu/día.

Se expresan los valores medios \pm el error estándar.

que el 5-fluorouracilo-2-dioxiuridina-5'-monofosfato — posiblemente la forma activa del 5-fluorouracilo —, persiste en los tejidos durante 72 horas, por lo que el efecto sería acumulativo.

En los estudios sobre la actividad enzimática de la lactasa intestinal se encuentra una pérdida de actividad en las primeras 72 horas de tratamiento con 5 mg de 5-fluorouracilo/día, lo que podría dar lugar a una intolerancia a la leche de los enfermos tratados con este medicamento, hecho que debe tenerse en cuenta cuando se trata de someterlos a una medicación continuada.

Como en muchos trastornos de malabsorción se encuentra también reducción notable de la actividad de la lactasa antes de que puedan ser detectados cambios en el microscopio de luz, de tipo morfológico.

Se comprueba también que, generalmente, es la actividad de la lactasa la primera en desaparecer. Parece establecerse que el 5-fluorouracilo produce modificaciones en las actividades de las disacaridasas intestinales, lo que podría dar lugar a una alteración selectiva de la absorción de hidratos de carbono.

Las disacaridasas, enzimas destinadas a realizar el desdoblamiento de disacári-

dos a monosacáridos, se hallan distribuidas en el ribete de las células epiteliales del intestino delgado. La falta de uno de estos enzimas da lugar a que el disacárido no sea absorbido en el intestino delgado y pase como tal al colon, donde es desdoblado parcialmente por los enzimas bacterianos y luego disociado en ácidos de peso molecular bajo, principalmente ácidos láctico y acético y en menor proporción en propiónico y butírico.

Como consecuencia, el pH fecal baja y puede producirse intensa diarrea por acción irritante de estos productos sobre la mucosa intestinal y, sobre todo, por su efecto osmótico sobre la pared del colon.

Resumen

En la valoración enzimática de las glicosidasas del intestino delgado de hamster, de animales controles frente a tratados con 5-fluorouracilo a distintas dosis y distintos tiempos de tratamiento, se observan modificaciones de las actividades enzimáticas de la maltasa, sacarasa y lactasa mucosales, en el sentido de un incremento significativo de las actividades de la maltasa y sacarasa en las primeras 72 horas de tratamiento, para declinar luego el contenido enzimático en función del tiempo. En la lactasa se observa pérdida de actividad en las primeras 72 horas de tratamiento.

Bibliografía

1. HORTON, J., OLSON, K., SULLIVAN, J., REILLY, C. y SHNIDER, B.: *Ann. Internal Med.*, **73**, 879, 1970.
2. KUGLER, J. H., LEVIN, R. J., MARTIN, B. F. y SNEDDON, V.: *J. Physiol.*, **190**, 42, 1967.
3. LEVIN, R. J.: *Gut*, **7**, 250, 1966.
4. ROCHE, A. C., BOGNET, J. CL., BOGNET, C. y BERNIER, J. J.: *Digestion*, **3**, 195, 1970.
5. SOLS, A. y DE LA FUENTE, G.: En «Methods in Medical Research» (J. H. Quastel). Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1961, p. 303.
6. STENRAM, U. y VILLEN, R.: *Chem. Biol. Interactions*, **2**, 79, 1970.