

Algunos aspectos de la secreción biliar en cuatro especies de Primates (*P. mandrillus*, *P. papio*, *M. mulatta*, *E. patas*)

A. Esteller, F. Lisbona, E. Martínez de Victoria y A. Murillo †

Departamento Interfacultativo de Fisiología Animal
Universidad de Granada

(Recibido el 8 de junio de 1976)

A. ESTELLER, F. LISBONA, E. MARTINEZ DE VICTORIA and A. MURILLO. *Some Aspects of Biliary Secretion in Four Species of Primates* (*P. mandrillus*, *P. papio*, *E. patas* and *M. mulatta*). *Rev. esp. Fisiol.*, 33, 31-35. 1977.

Effect of several factors on flow and composition of bile of four species of Primates has been studied. Flow of bile widely varied. The smallest flow was found in *E. patas* and the greatest in *P. mandrillus*; *P. papio* and *M. mulatta* flows were intermediate. Cholic acid concentration in basal bile was small. Electrolytes Na⁺, K⁺ and Cl⁻ were found in concentration close to its plasmatic values. In all four species, interruption of enterohepatic circulation of bile salt, induced a clear decrease in basal flow. Secretin injection (1 U/kg) induced flow increases in *P. mandrillus*. In *M. mulatta* and *E. patas* relationship between logarithm of secretin doses and biliary responses seems to occur. Cholecistokinin-Pancreozimine (2 U/kg) produced in *P. papio* spectacular increases of flow and bile salts concentration with concomitant chloride decreases. Vagal stimulation gave no clear results, although vagal section and use of parasymphathetic drugs induced bile flow decreases that show a possible tonic vagal action on extrahepatic biliary tree.

Mucho se ha avanzado, en los últimos quince años, en el conocimiento de la fisiología biliar. En muchas especies de mamíferos se distinguen diversos mecanismos implicados en la formación de bilis y algunos de los aspectos fundamentales que regulan su secreción. Sin embargo, en el Orden Primates tan sólo *Macaca mulatta* y *Papio papio* han sido objeto de investigación. Así, se conoce el flujo de reposo, composición y la influencia de la circulación enterohepática (C.E.H.) de sales biliares sobre ambos parámetros (1-3, 5, 7,

10, 14, 15), el efecto de la presión en el tracto biliar (1, 13), el papel de la ingesta (6, 13, 16) y el mecanismo de actuación de los ácidos biliares monohidroxilados sobre la secreción de bilis (11). Teniendo en cuenta que la especie humana presenta una estrecha similitud, en su fisiologismo biliar, con algunas de estas especies (11), y que se desconocen aspectos importantes de su regulación, como el control hormonal y nervioso, el interés del estudio de dicha secreción es evidente.

El presente trabajo pretende aportar da-

tos que aclaren algunos aspectos peor conocidos de la secreción biliar, en cuatro especies del Orden Primates.

Material y métodos

Se ha utilizado un total de 7 primates: 2, *Erythrocebus patas*, un macho de 11 kg y una hembra de 4,5 kg; 3, *Papio mandrillus*, machos de 22, 32 y 40 kg; un *Papio papio* macho de 25 kg, y una *Macaca mulatta* de 16 kg. Veinticuatro horas antes de la intervención se les retiró la comida.

Preparación quirúrgica. En todos los animales se procedió a una sedación previa con diazepam (1 mg/kg); a continuación se colocó una sonda en la vena tarsal, para la administración del anestésico, pentobarbital sódico (30 mg/kg). Se canularon la vena y la arteria femorales, para la administración de sustancias y registro de la presión arterial. Se realizó traqueotomía de rutina y se empleó un sistema abierto de respiración mediante un aparato Boyle tipo «BOC» mantenido con O₂ medicinal. La anestesia se mantuvo con N₂O. Se prepararon los nervios vagos cervicales para su estimulación. Tras laparotomía media, se ligó el píloro respetando los vasos epigastroduodenales. Se canuló el colédoco cerca de su entrada al duodeno y se dejó libre el cístico.

Para los registros se utilizó un polígrafo de seis canales y los transductores apropiados para presión arterial y flujo. Para

la infusión de sustancias se empleó una bomba peristáltica. Para las estimulaciones nerviosas, se utilizó un estimulador electrónico, conectado a unos electrodos metálicos o de fluido.

Las muestras de bilis se recogieron en recipientes de vidrio y se almacenaron a -20° C hasta el momento de su análisis. El cloruro se determinó por volumetría potenciométrica (9). El sodio y potasio se determinaron por espectrofotometría de absorción atómica. Las sales biliares se determinaron mediante una técnica colorimétrica (12).

Resultados y discusión

Flujo y composición de reposo. El flujo de reposo, aunque constante para cada especie, varía interespecíficamente (tabla I), es pobre en sales biliares, en relación con otras especies, incluso menos rica que la bilis del conejo (8). Sin embargo, STRASBERG *et al.* (16), en *M. mulatta*, dan valores ligeramente superiores. Los electrolitos no presentan ninguna peculiaridad, pues sus concentraciones en bilis son muy similares a las plasmáticas.

Importancia de la C.E.H. El corte de la C.E.H. de sales biliares, por drenaje de la bilis al exterior, produce un descenso del flujo de bilis (fig. 1), así se exceptúa el caso de un *E. patas*, lo que posiblemente se deba a su bajo flujo de reposo. El descenso es más marcado en las pri-

Tabla I. Flujo y composición de la bilis de reposo en distintas especies de Primates. Valor medio \pm SEM. n = número de determinaciones.

Especie	n	Flujo μ l/min	mEq/l			
			Acido cólico	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
<i>E. patas</i>	3	34,7 \pm 25,1	6,3 \pm 1,7	97 \pm 8	—	—
<i>P. mandrilus</i>	6	777,7 \pm 51,3	9,3 \pm 2,2	109 \pm 3	196 \pm 2,9	3,9 \pm 0,1
<i>P. papio</i>	5	226,8 \pm 9,1	11,1 *	90 *	172 *	3,8 *
<i>M. mulatta</i>	5	229,8 \pm 29,0	—	—	—	—

* No se da SEM porque sólo se analizó una muestra.

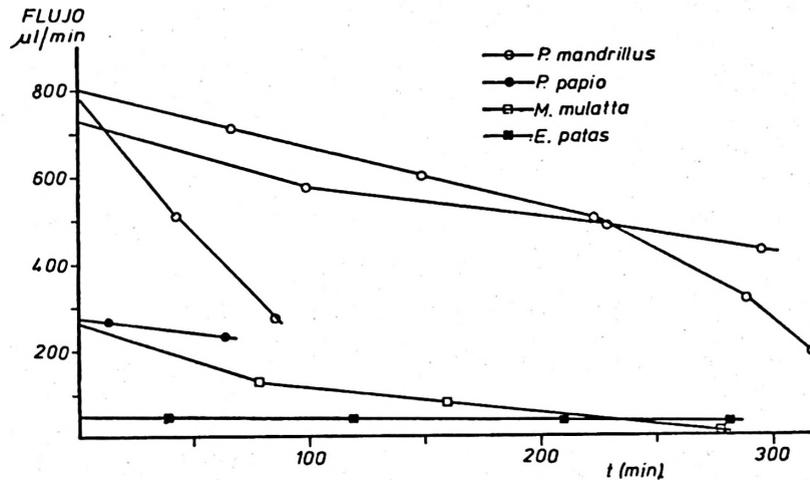


Fig. 1. Efecto de la interrupción de la C.E.H. sobre el flujo de bilis en las distintas especies de Primates estudiadas.

meras horas y posteriormente se va atenuando conforme el flujo de bilis va haciéndose dependiente de la síntesis endógena de sales biliares en los hepatocitos y de la fracción independiente de las sales biliares (HCO_3^-). Este efecto bien probado en numerosas especies, lo ha sido recientemente en *M. mulatta* (2, 4-7) y *P. papio* (10). El descenso del flujo de bilis se acompaña de otro menos marcado en la concentración de sales biliares. Si se reingresa, por vía endovenosa, una cantidad de sales biliares semejante a la segregada, se revierten los efectos de la interrupción de la C.E.H. sobre el flujo y la concentración en sales biliares. En los *E. patas* la infusión de colato sódico a las siete horas de la canulación, cuadruplicó los valores de flujo y triplicó la concentración en sales biliares.

Regulación hormonal. La inyección intravenosa de 1 U/kg de secretina (Calbiochem, grado A) produjo en *P. mandrillus* un incremento del 26 % en el flujo. En *M. mulatta* y en *E. patas* parece existir una relación entre el logaritmo de la dosis de secretina inyectada y el aumento de flujo. La mínima dosis efectiva fue de

0,01 U/kg/min y hasta la máxima dosis empleada de esta hormona, 1 U/kg/min, aún se encontraron efectos crecientes sobre el flujo de bilis. El aumento de bilis producido por la secretina llegaba a un máximo aproximadamente a los 5 minutos de empezar la infusión, se había reducido a la mitad a los 20-25 minutos del término de la misma y había desaparecido a los 30 minutos.

La inyección i.v. de 2 U/kg de colecistokinina-pancreozimina (Calbiochem, grado B) produjo en *P. papio* un gran incremento del flujo (355 %), y de la concentración de sales biliares (1.450 %), mientras que la concentración de cloruros descendió (62 %). En la figura 2 se aprecia la existencia de una relación directa sobre la dosis de hormona infundida y el flujo de bilis en *E. patas* (a) y *M. mulatta* (b). Sin embargo, dicha relación está sujeta al grado de repleción de la vesícula ya que esta hormona actúa casi exclusivamente por mecanismo colecistocinético.

Regulación nerviosa. La estimulación de los vagos cervicales produce efectos variables en el flujo de bilis, aunque en 5 de los 9 ensayos hay un aumento de

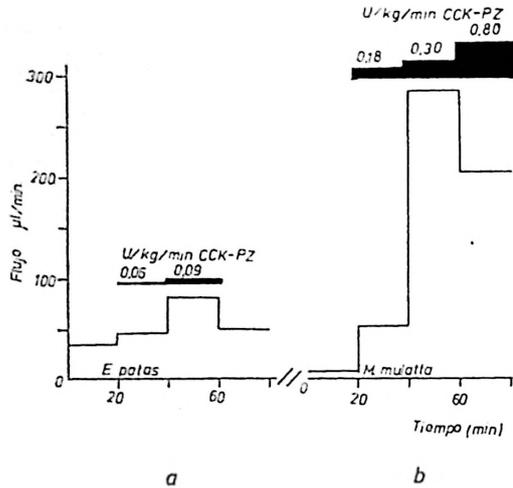


Fig. 2. Efectos de la infusión endovenosa de colecistokina-pancreozimina (PZ-CCK) sobre el flujo de bilis en Primates.

flujo. Si además se tiene en cuenta que tanto el corte de los vagos en el cuello como la administración de sulfato de atropina (0.5 mg/kg) (fig. 3-b) provocan ligeros descensos de flujo, se puede pensar en la existencia de una probable acción tónica de dichos nervios sobre la vesícula. Estas acciones vagales deben depender principalmente del estado de llenado de la vesícula, aunque no se puede descartar cambios circulatorios subsecuentes a la bradicardia y posibles variaciones de tono en el árbol biliar. Inversamente el tono adrenérgico quizás sea un factor limitante del flujo de bilis, pues la inyección de cloruro de benzilimidazolina (1 mg/kg) (figura 3-a) produce un claro aumento del mismo.

Agradecimientos

Agradecemos al Prof. Dr. D. Francisco Santisteban García su colaboración en la anestesia de los animales, así como al Excmo. Sr. D. Juan Fernández García del Busto, Alcalde de Sevilla, y a la Corporación Municipal, la donación de los ejemplares sujeto de este trabajo.

Resumen

Se ha estudiado el efecto de varios factores sobre el flujo y composición de la bilis de cuatro especies de Primates. Los flujos de bilis variaron ampliamente. El menor flujo se encontró en *E. patas* y el mayor en *P. mandrillus*; los flujos de *P. papio* y *M. mulatta* fueron intermedios. La concentración de ácido cólico en la bilis de reposo fue muy pequeña. Los electrolitos Na^+ , K^+ y Cl^- se encontraron en concentraciones similares a las plasmáticas. En las cuatro especies el corte de la circulación enterohepática de sales biliares hizo disminuir el flujo de reposo de forma ostensible. La inyección de secretina (1 U/kg) indujo a aumentos de flujo en *P. mandrillus*. En *M. mulatta* y en *E. patas* parece existir una relación entre el logaritmo de la dosis de secretina y la respuesta biliar. La colecistokina-pancreozimina (2 U/kg) produjo incrementos de flujo y concentración de sales biliares en *P. papio*, con descensos concomitantes de los cloruros. La estimulación vagal no dio resultados concluyen-

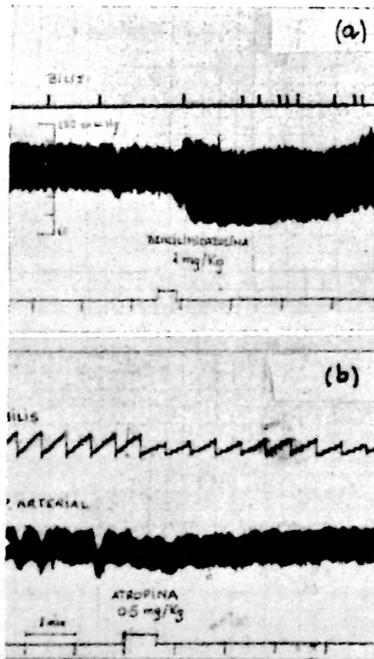


Fig. 3. Efectos de la administración endovenosa de fármacos parasimpaticolíticos y simpaticolíticos sobre el flujo de bilis.
a. *E. patas*. b. *M. mulatta*.
a. *E. patas*: Efecto de la benzilimidazolina cloruro (1 mg/kg). b. *P. mandrillus*: Efecto de la atropina sulfato (0,5 mg/kg).

tes, aunque el corte de los vagos y el empleo de fármacos parasimpaticolíticos produjeron descensos del flujo de bilis que indican una posible acción tónica sobre el árbol biliar extrahepático.

Bibliografía

1. CAMPBELL, C. B., BURGESS, P., ROBERTS, S. A. y DOWLING, R. H.: *Austr. N.Z.J. Med.*, **2**, 49-56, 1972.
2. CAMPBELL, C. B., SPENCER, J. y DOWLING, R. H.: *Gut.*, **10**, 1.050A, 1969.
3. DOWLING, R. H., COWLEY, D., WHITW, J. y CAMPBELL, C. B.: *Eur. J. Clin. Invest.*, **1**, 369-370, 1971.
4. DOWLING, R. H., MACK, E., PICOTT, J., VERGER, J. y SMALL, D. M.: *J. Lab. Clin. Med.*, **72**, 169-176, 1968.
5. DOWLING, R. H., MACK, E. y SMALL, D. M.: *J. Clin. Invest.*, **49**, 232-242, 1970.
6. DOWLING, R. H., MACK, E. y SMALL, D. M.: *J. Clin. Invest.*, **50**, 1917-1926, 1971.
7. DOWLING, R. H. y SMALL, D. M.: *J. Clin. Invest.*, **47**, Abst., 1968.
8. ESTELLER, A.: «La secreción biliar en el conejo». Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1974.
9. ESTELLER, A., HIGUERA, M., LÓPEZ, M., ZAMORA, S. y MURILLO, A.: *Rev. esp. Fisiol.*, **31**, 91-94, 1975.
10. MCSHERRY, C. K. GLENN, F., CARVALHO, J. E. y JAVITT, N. B.: *Gastroenterology*, **60**, 163A, 1971.
11. MORRISSEY, K., KOK, E., MCSHERRY, C. K. y JAVITT, N. B.: *Gastroenterology*, **62**, 874A, 1972.
12. MURILLO, A. y LÓPEZ, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, **27**, 131-138, 1971.
13. REDINGER, R. N., HERMAN, A. H. y SMALL, D. M.: *Gastroenterology*, **60**, 198A, 1971.
14. STRASBERG, S. M., DORN, B. C. y RENDINGER, R. N.: *Gastroenterology*, **61**, 357-362, 1971.
15. STRASBERG, S. M., DORN, B. C., SMALL, D. M. y EGDAHL, R. H.: *Surgery*, **70**, 140-146, 1971.
16. STRASBERG, S. M., SIMINOVITCH, K. A. y ILSON, R. G.: *Ann. Surg.*, **180**, 356-363, 1974.

