

nos en el cuadro periódico. Una deficiencia en yodo se sabe que constituye una de las causas del bocio endémico, pero se ha sospechado desde hace tiempo que debe de haber alguna otra causa, ya que ciertos lugares de Inglaterra son regiones bociosas y otras no lo son, en tanto que el yodo presente en los alimentos y en el agua de unas y otras regiones debe de ser aproximadamente el mismo. Ha quedado recientemente demostrado que las regiones bociosas de Inglaterra tienden a ser asimismo regiones en las que se encuentran dientes moteados, y lo mismo acontece en ciertos lugares de la India. Pudiera ser que el flúor que es el más activo químicamente, desplazase al yodo de sus acostumbradas asociaciones en los alimentos y en el suelo, o evitase que las cantidades que allí existen fuesen totalmente utilizadas. De ser así, la escasez fisiológica producida de tal modo pudiera ser la causa de los bocios (WILSON, 1941, b).

Volviendo la cabeza hacia los últimos 40 años, se han descubierto muchos hechos nuevos acerca del metabolismo mineral, pero más importante que todos los hechos ha sido el grande y provechoso cambio en la perspectiva. Reconocemos en la actualidad que los minerales no son cosas aparte. Son una parte íntima de la estructura protoplásrica, y su metabolismo jamás puede ser estudiado sin el de las porciones orgánicas de la célula.

Hubiera deseado poder exponer de manera más completa y detallada la absorción del calcio y hierro, y he tenido que incluir en mis manifestaciones sobre el cobalto, el cobre y el flúor muchos problemas aun no resueltos. No pido perdón por ello porque no es necesario. Se ha adelantado mucho y bien podemos de vez en cuando hacer una pausa para contemplar, y tal vez para enorgullecernos, de los conocimientos adquiridos. Pero el progreso en la ciencia siempre suscita nuevos problemas. En realidad ambos son inseparables y juntos harán que el conocimiento, que es la fuerza, se extienda más rápidamente cada día. Espero que algunos de los aquí presentes resuelvan los problemas que acabo de exponer hoy, de manera que nos sea dable terminar juntos las investigaciones sobre el cobre, el cobalto y el flúor que apenas si acaban de comenzar.

BIBLIOGRAFÍA

- ASKEW, H. O. y DIXON, J. K. — Cawthon Inst. Pasture and Soils Res. Publ. n.º 35, 1936.
 BENNETTS, H. W. — Austral. vet. J., 8, 187, 188, 1932.
 BENNETTS, H. W. y CHAPMAN, F. E. — Austral. vet. J., 13, 138, 1937.
 CHANALES, J. — Rev. Odont. (Buenos Aires), 20, 64, 1932.
 CONWAY, E. J. y BREEN, J. — Nature, 148, 724, 1941.
 CORNER, H. H. y SMITH, A. M. — Biochem. J., 32, 1800, 1938.
 DEAN, H. T. — Publ. Health. Rep., Wash., 53, 1443, 1938.
 DEAN, H. T., JAY, P., ARNOLD, F. A., MCCLURE, F. y ELVOVE, E. — Publ. Health. Rep., Wash., 54, 862, 1939.
 DEAN, H. T., JAY, P., ARNOLD, F. A. y ELVOVE, E. — Publ. Health. Rep., Wash., 56, 761, 1941.
 ELVEHJEM, C. A. — Physiol. Rev., 15, 471, 1935.
 FERGUSON, W. S. — Communication to the Nutrition Society, Great Britain, 1942.
 FERRARO, A. y HERNÁNDEZ, R. — Psych. Quart., 6, 121 y 319, 1932.
 FILMER, J. F. — Austral. vet. J., 9, 163, 1933.
 GAIGER, S. H. — J. Comp. Path., 30, 185, 1917.
 GREEN, D. E. — Mechanisms of biological oxidations. Cambridge University Press, 1940.
 HARRISON, D. C. y MELLANBY, E. — Biochem. J., 33, 1660, 1939.
 INNES, J. R. M. y SHEarer, G. D. — J. comp. Path., 53, 1, 1940.
 IRVING, J. T. — S. Afr. Dent. J., 15, 2, 1941.
 IRVING, J. T. — S. Afr. Dent. J., 15, 278, 1941.
 JONES, E. I., McCANCE, R. A. y SHACKLETON, L. R. B. — J. exp. Biol., 12, 59, 1935.

- KEILIN, D. y MANN, T. — Biochem. J., 34, 1.163, 1940.
 KING, E. J. y BELT, T. H. — Physiol. Rev., 18, 329, 1938.
 LEHMANN, H. y POLLAK, L. — J. Physiol., 100, 17, 1942.
 LEHMANN, H. y POLLAK, L. — Biochem. J., 36, 672, 1942.
 McCANCE, R. A. y MASTERS, M. — J. Amer. biol. Assoc., 22, 273, 1937.
 McCANCE, R. A. y WIDDOWSON, E. M. — Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. Lond. (En prensa), 1940.
 McCANCE, R. A. y WIDDOWSON, E. M. — J. Physiol., 101, 44, 1942.
 McCANCE, R. A. y WIDDOWSON, E. M. — J. Physiol., 101, 304, 1942.
 McCANCE, R. A., WIDDOWSON, E. M. y LEHMANN, H. — Biochem. J., 36, 686, 1942.
 MEIKLEJOHN, G. T. y STEWART, C. P. — Biochem. J., 35, 755, 1941.
 MELLANBY, E. — Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun., Lond., 93, 1925.
 MELLANBY, M. — Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun., Lond., 191, 1934.
 ROHOLM, K. — Fluorine intoxication. Lewis y Co., Londres, 1937.
 SCHILDER, P. — Z. ges. Neurol. Psychiat., 10, 1, 1912.
 SHELDON, J. A. — Brit. med. J., 1, 47, 1934.
 STANBURY, F. A. — J. mar. biol. Assoc., 19, 931, 1934.
 UNDERWOOD, E. J. — Nutr. Abstr. Rev., 9, 515, 1940.
 VELU, H. — a) Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 10, 41, 1932.
 VELU, H. — b) Bull. Acad. vét., 5, 94, 1932.
 VELU, H. — Bull. Acad. Méd., 109, 289, 1933.
 WIDDOWSON, E. M. y McCANCE, R. A. — Lancet, 1, 588, 1942.
 WILSON, D. C. — a) Lancet, 1, 375, 1942.
 WILSON, D. C. — b) Lancet, 1, 211, 1941.

Los siguientes trabajos contienen gran número de referencias y estudian diversos aspectos del metabolismo mineral:

- GLATZEL, H. — Erg. inn. Med. u. Kinderheilk., 53, 1, 1937.
 KERPEL-FRONIUS, E. — Erg. inn. Med. u. Kinderheilk., 51, 624, 1936.
 KING, E. J. y BELT, T. H. — Physiol. Rev., 18, 329, 1938.
 MACH, R. S. — Helvet. med. Acta, 4, 804, 1937.
 MACH, R. S. — Les hypochlorémies médicales. XXVe Congrès Français de Médecine, 44, 1938.
 McCANCE, R. A. — Lancet, 1, 643, 704, 765, 823, 1936.
 ROHOLM, K. — Fluorine intoxication. Lewis y Co., Londres, 1937.
 SANGUINETI, A. A. — Aplicaciones clínicas y dietéticas del metabolismo mineral. El Atenio, Buenos Aires, 1941.
 UNDERWOOD, E. J. — Nutr. Abstr. Rev., 9, 515, 1940.

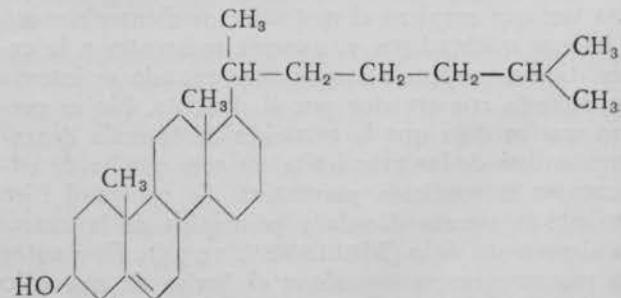
FISIOQUÍMICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES Y QUÍMICA DE LAS SALES BILIARES

G. TORRES GONZÁLEZ

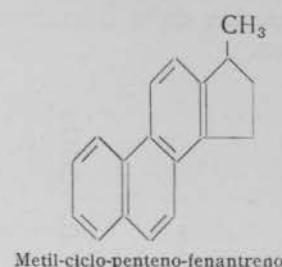
Profesor de la Beneficencia Municipal

De todas las zoosterinas la mejor conocida es la colesterina, llamada así por CHEVREUIL por hallarla en la bilis y que en forma de ésteres se encuentra en casi todos los órganos y muy especialmente en el sistema nervioso, cuerpo lúteo, suprarrenales, etc. La colesterina libre es el componente principal de los cálculos biliares. Para WACKERS la bilis no contiene ésteres colesterínicos.

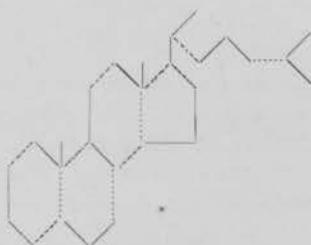
Desde el punto de vista químico es un alcohol secundario no saturado, al que por las investigaciones de WINDAUS, WIELAND y O. ROSENHEIN se le asigna la siguiente constitución:



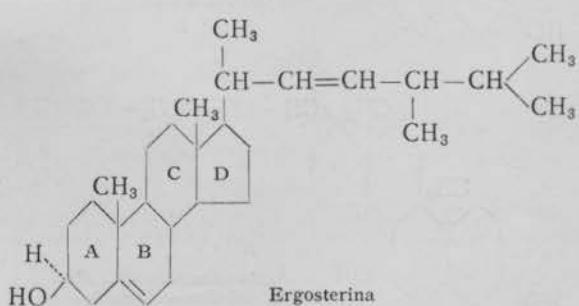
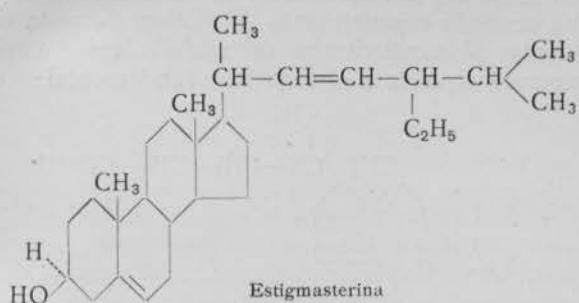
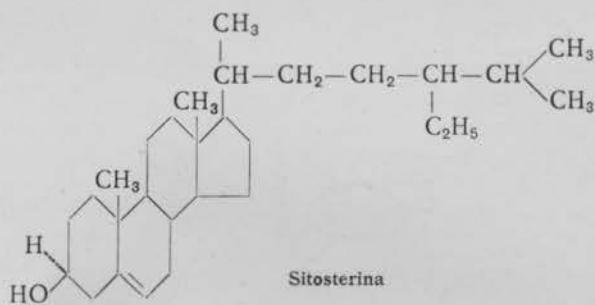
que interpreta satisfactoriamente todas sus propiedades físicas y químicas y que contiene el esqueleto carbonado del metil-ciclo-penteno-fenantreno, compuesto encontrado por DIELS entre los productos de su dehidrogenación:



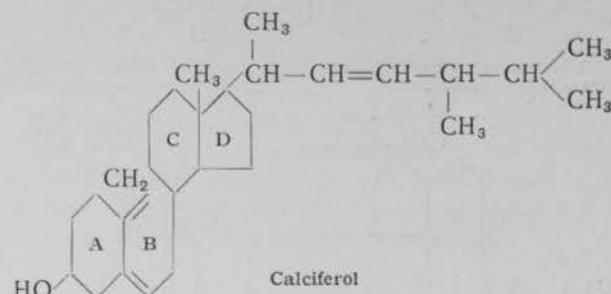
Es muy verosímil que la formación de la colesterina en el organismo animal tenga lugar a expensas de hidratos de carbono, ya que del examen de la fórmula se desprende la posibilidad de su formación a partir de los glúcidos más sencillos: dioxacetona y aldehido glicérico, azúcares de tres átomos de carbono $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{COH}$ y $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ (nueve moléculas).



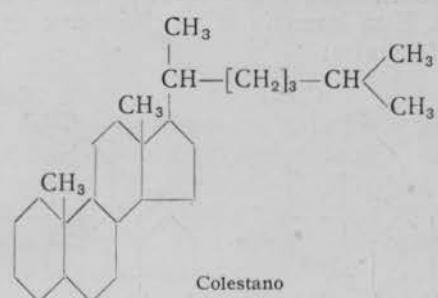
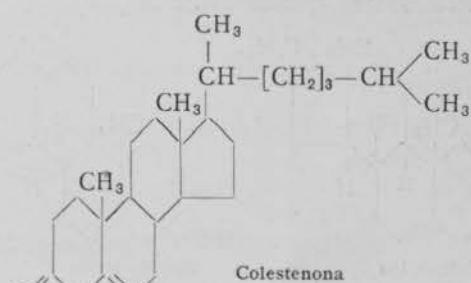
También en los organismos vegetales se encuentran esterinas, las *fitosterinas*, figurando como más importantes y mejor conocidas las siguientes:



que, como la colesterina, están relacionadas genéticamente con las hormonas sexuales y corticales. Especialmente la ergosterina guarda una estrecha relación con la vitamina D, en la que se convierte por la acción de los rayos ultravioleta y para ello se rompe el anillo B



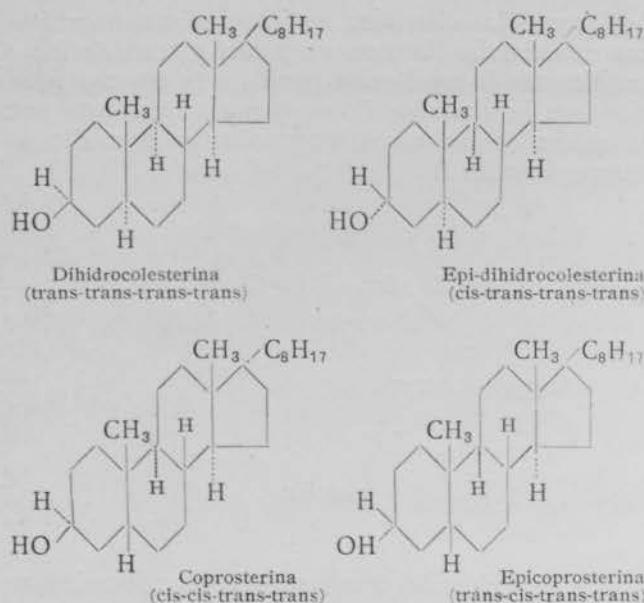
Por la oxidación moderada de la colesterina se obtiene un compuesto cetónico, la *colestenona*, y reduciendo ésta se puede llegar a un hidrocarburo, el *colestano*



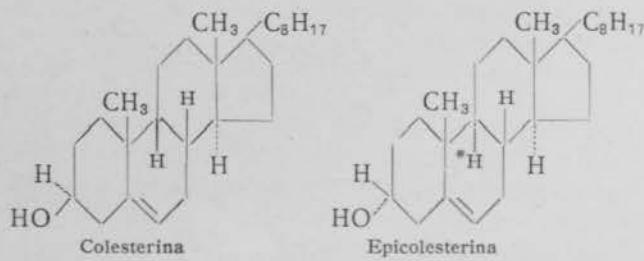
Contiene la colesterina ocho átomos de carbono asimétricos, lo que da lugar a numerosos isómeros. Actualmente se conocen algunos de éstos, como son: *isocolesterina*, la *alocolesterina*, la *metacolesterina*, la *seudocolesterina* y las *epicolesterinas*.

En el intestino se forma a expensas de la colesterina, por la acción de las bacterias, la *coprosterina*, que se encuentra en las heces fecales y contiene dos átomos más de hidrógeno que la colesterina. Es, pues, una *dihidrocolesterina*.

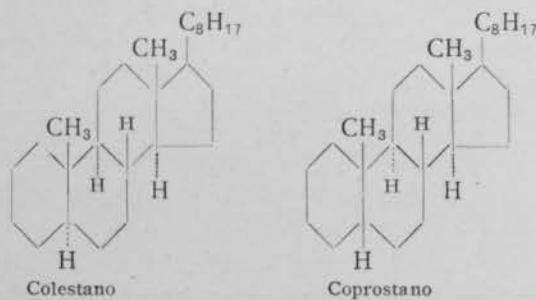
La existencia de cuatro anillos condensados en el producto de hidrogenación de la colesterina determina que ésta pueda presentarse en formas estereoisómeras "cis-trans". En efecto, se conocen diferentes dihidrocolesterinas estereoisómeras, a las que se asignan los nombres y fórmulas que figuran a continuación:



y que por pares representan los isómeros cis y trans, resultantes de la hidrogenación de la colesterina y un estereoisómero epicoleserina



Por reducción de la coprosterina se origina el hidrocarburo llamado coprostano, estereoisómero del colestano. Esta isomería se ve claramente en las siguientes fórmulas:

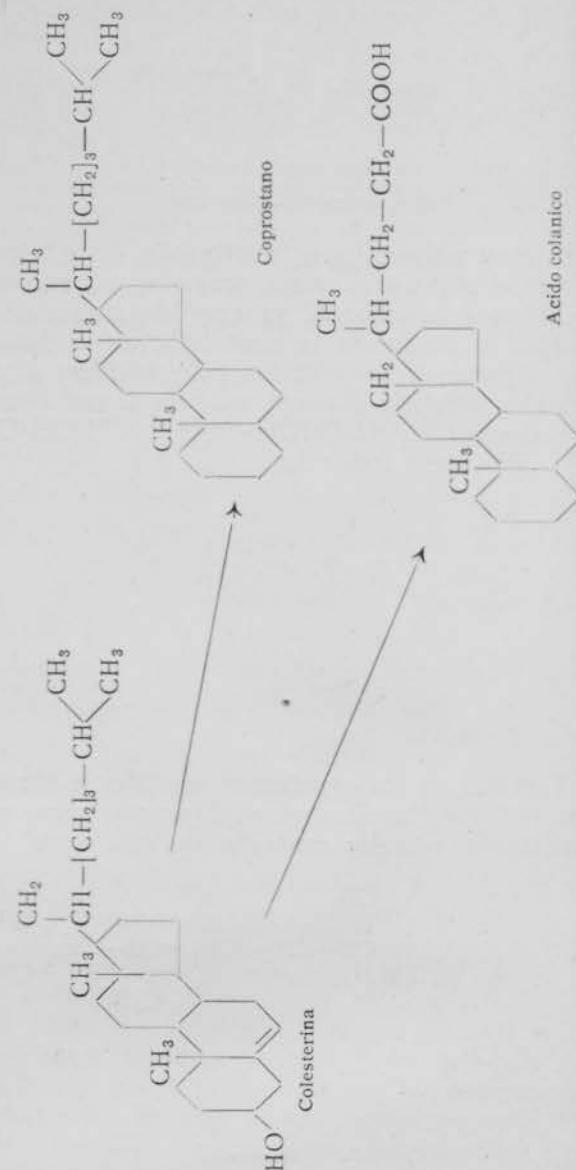


Degradando la coprosterina o el coprostano por los oxidantes ha llegado a obtener WINDAUS ácido colánico: $C_{28}H_{39}-COOH$. Compuesto que también se origina por reducción de una serie de ácidos encontrados en la bilis humana y de otros animales, llamados ácidos biliares,

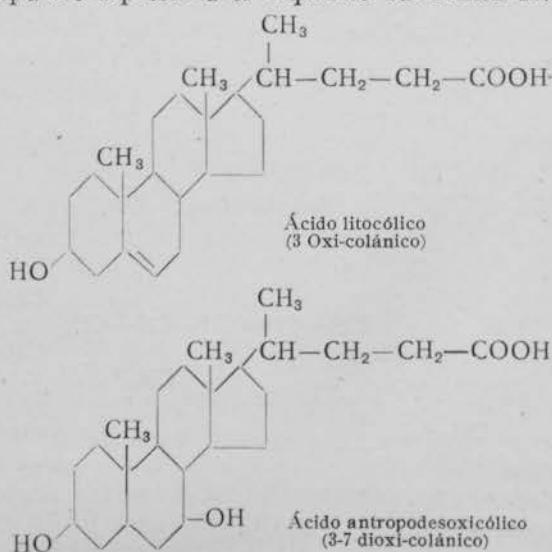
Ácido cárdenoico	$C_{28}H_{39}(OH)_3-COOH$
Ácido desoxicárdenoico	$C_{28}H_{37}(OH)_2-COOH$
Ácido antropodesoxicárdenoico	$C_{28}H_{37}(OH)_2-COOH$
Ácido litocárdenoico	$C_{28}H_{39}(OH)-COOH$

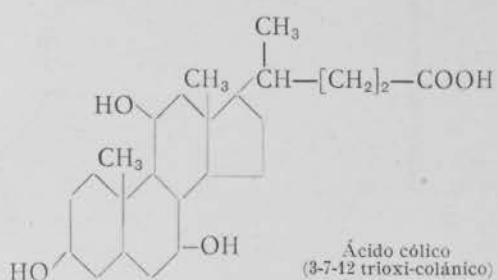
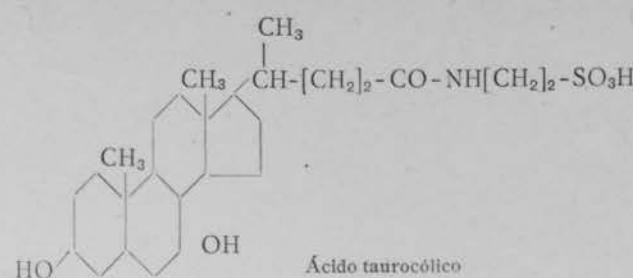
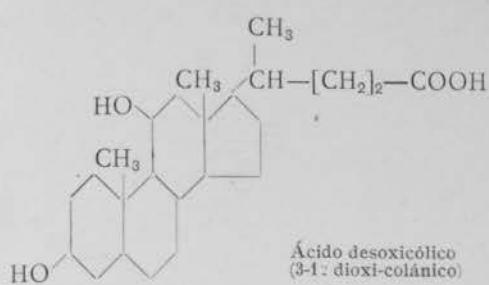
quedando así demostrada la relación de constitución que existe entre las esterinas y los ácidos biliares. La formación intraorgánica de los ácidos biliares en el metabolismo parece realizarse en virtud de la colesterina. Los ácidos biliares serían así pro-

ductos de degradación de la colesterina por acción de las oxidaciones.

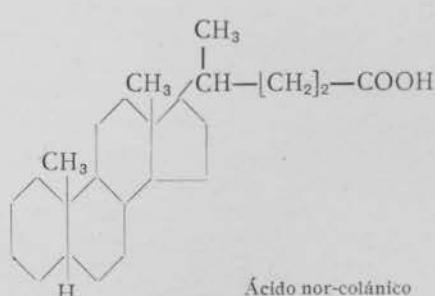
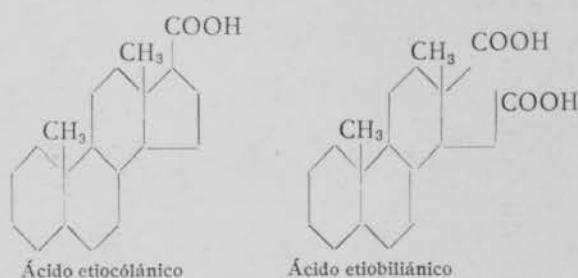
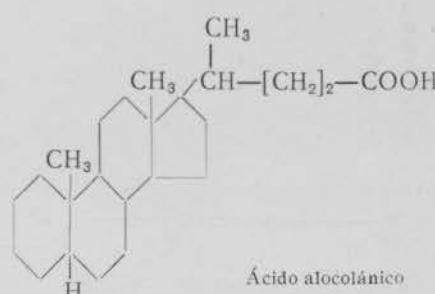


De esclarecer la constitución de los ácidos biliares se ha ocupado especialmente WIELAND. Se trata de diferentes hidroxiderivados del ácido colánico, cuyo compuesto representa el esqueleto fundamental:

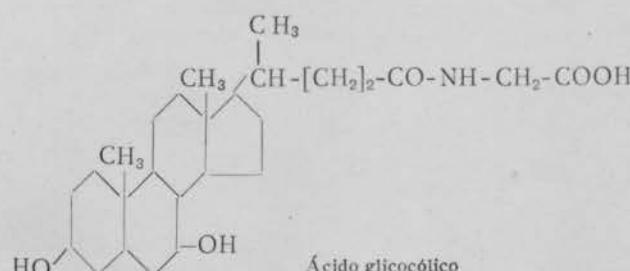




Además de estos ácidos se conocen otros ácidos *oxicolánicos*, unos obtenidos por síntesis y otros extraídos de diversos animales, habiéndose logrado averiguar la constitución de la mayoría de ellos. Isómeros del ácido colánico son los ácidos *alocolánico* y *norcolánico*.



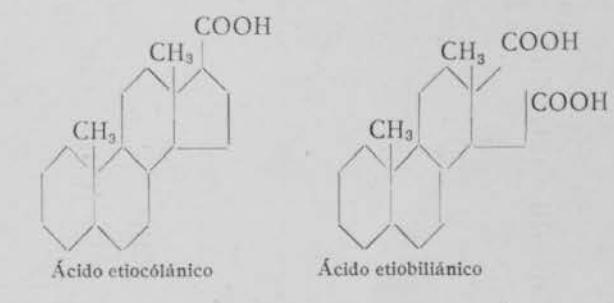
Los ácidos biliares se encuentran en la bilis casi siempre combinados con aminoácidos en uniones peptídicas; así se han encontrado el ácido colánico unido a la glicocola y a la taurina formando los ácidos *glicocólico* y *taurocólico*.



Ciertos ácidos biliares, como el desoxicólico y el colánico, tienen la propiedad de unirse con diversas substancias insolubles en el agua (ácidos grasos, alcanfor, etc.), dando compuestos de adición que forman con el agua disoluciones coloidales.

Una combinación de este tipo es el ácido *coleínico*, encontrado en la bilis humana y formado por la unión de 8 moléculas de ácido desoxicólico con una molécula de un ácido graso superior (palmítico o estearíco).

La oxidación del ácido colánico conduce a los ácidos *etiocolánico* y *etiobiliánico*.

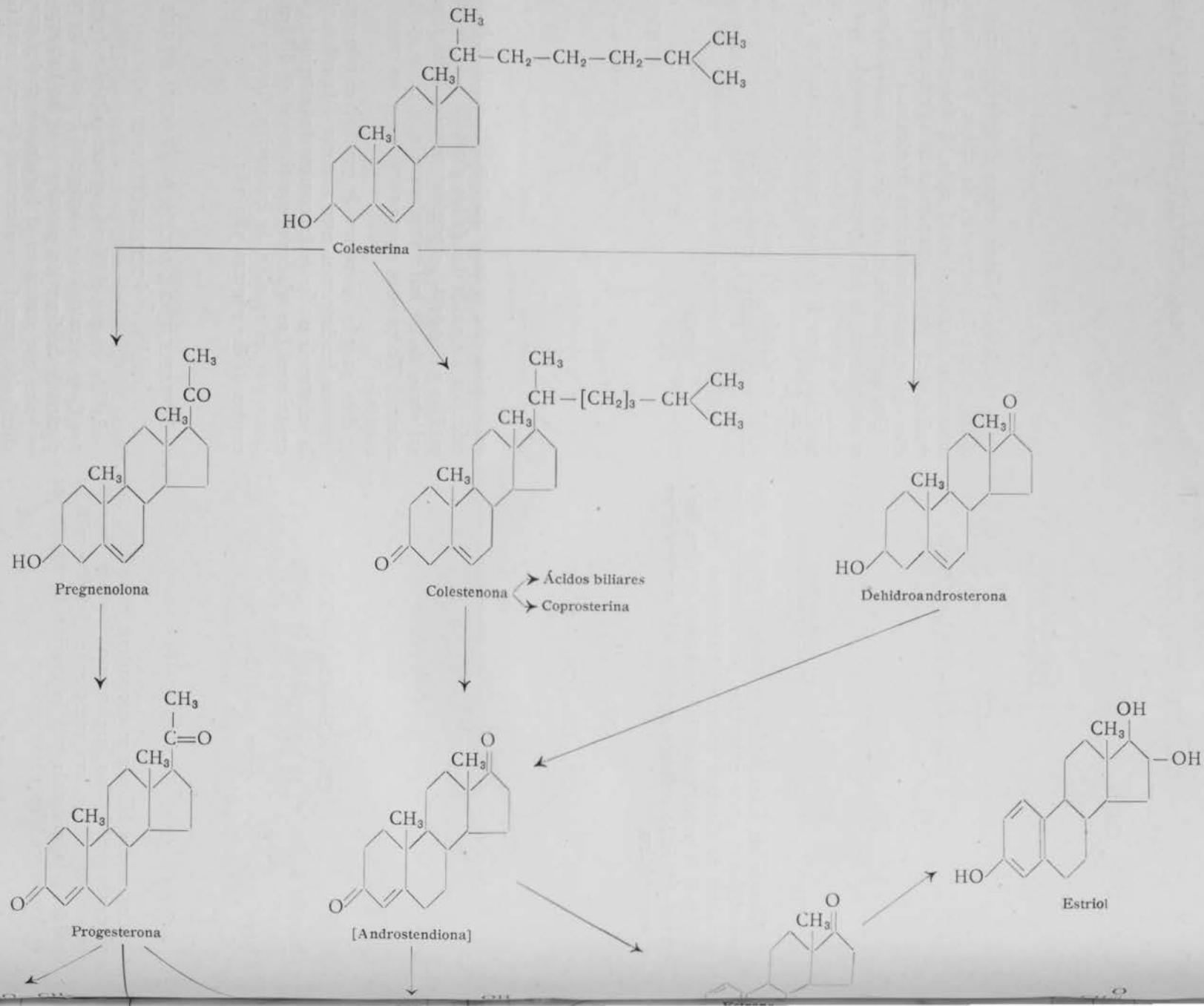


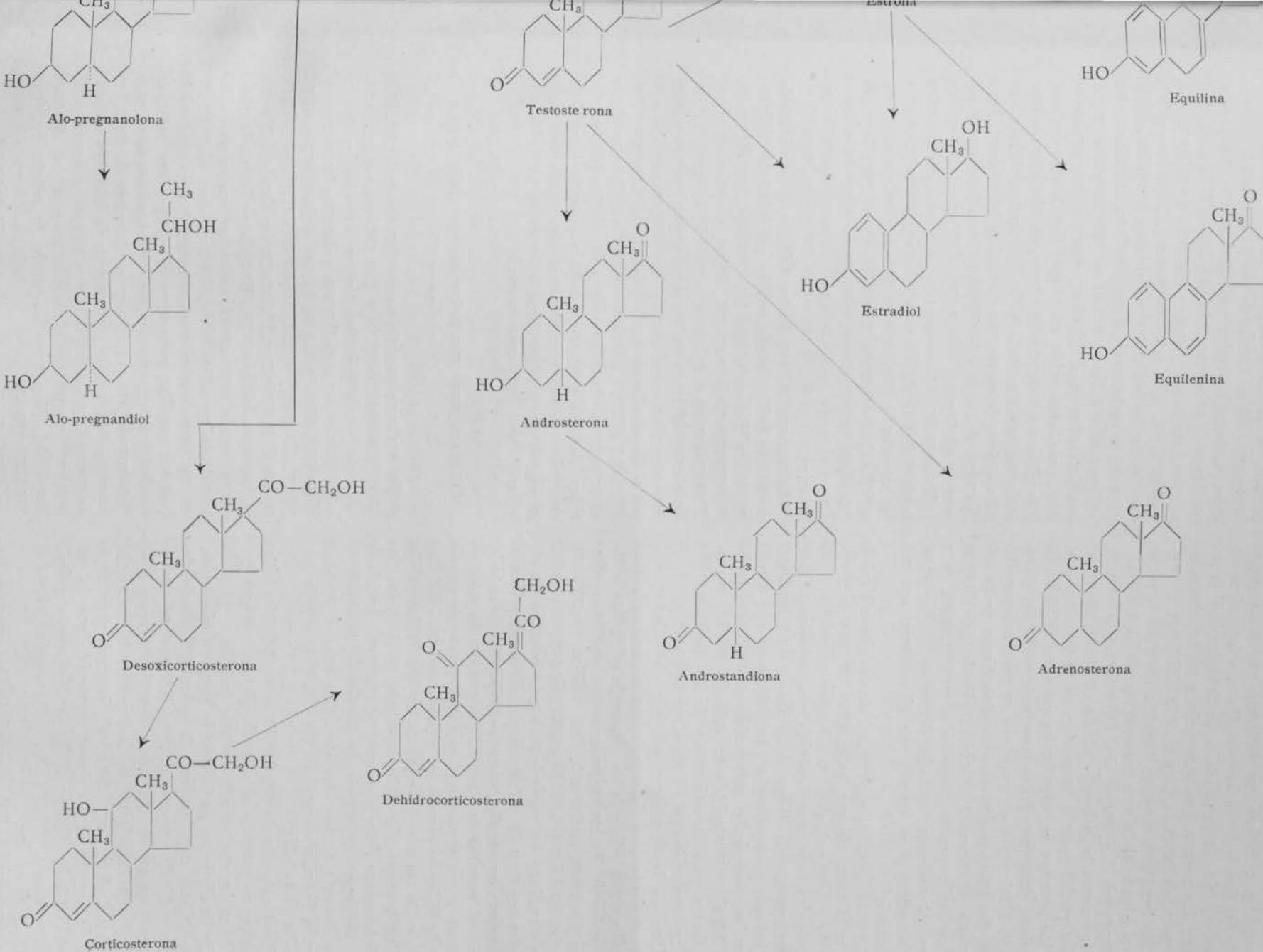
substancias que se originan también en la degradación por los oxidantes de los glucósidos de tipo digitálico y estrofanto, saponinas, veneno de los sapos, así como de las hormonas sexuales y de la corteza adrenal. Todos estos compuestos tienen un esqueleto esterínico.

Aun cuando carecemos de pruebas convincentes, tenemos fundamentos para suponer a la colesterina la substancia madre de los compuestos esterínicos del organismo. Las relaciones constitutivas de diferentes hormonas entre sí y la colesterina figuran en el cuadro de las páginas 382-383.

METABOLISMO Y ACCIÓN FISIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Sabido es que el hígado posee múltiples funciones. Como resultado de la actividad hepática, los productos de la digestión proteica y de los hidratos de carbono que atraviesan el hígado acarreados por la circulación portal experimentan diversas modificaciones químicas. En virtud de ellas, forma el glucógeno necesario al organismo y se hace la síntesis de los principales cuerpos proteicos. La urea es uno de los productos resultantes de dicha actividad hepática. Las grasas también son metabolizadas en el hígado merced a cambios en su constitución molecular, formándose cuerpos cetónicos, fosfolípidos, etc. Es igualmente conocida la función antitóxica del hígado; así, por ejemplo, la acción sobre la nicotina





que previene a los fumadores contra los accidentes resultantes de la intoxicación por esta substancia. El hígado modifica también una gran cantidad de substancias químicas que le llegan por la sangre y que proceden de la actividad celular e interviene en la regulación del equilibrio ácidobásico del organismo. La anemia que acompaña a las hepatopatías con necrosis hepática central y la acción de los extractos hepáticos en otro tipo de anemias, indican que el hígado tiene una importante misión en la hematopoyesis. La síntesis del fibrinógeno es otra de las funciones hepáticas y sabido es que es necesaria su integridad para la formación de la protrombina. En los procesos de coagulación y como inhibidor de la misma interviene en la formación de la *heparina*. Juega igualmente un papel en el metabolismo del agua. Su intervención en el metabolismo de la colesterolina es conocida. Elimina pigmentos, algunos de los cuales son de formación extrahepática, pero en su mayoría son formados dentro de él. Almacena la vitamina A y transforma el caroteno en esta substancia.

La multiplicidad y variedad de funciones hepáticas es la causa de que todas ellas no sean bien conocidas. Los métodos funcionales empleados para estimar las funciones hepáticas son imprecisos, pues dependen además de genuinas alteraciones hepáticas de las que acompañan a otros órganos que obran o actúan sinérgica o antagonísticamente con el hígado. MCCLURE¹⁰ calcula en más de mil los procedimientos para la estimación de las funciones hepáticas aparecidos en libros y revistas.

Una de las funciones parciales del hígado menos estudiada y la de mayor importancia es la formación de la bilis y la de segregarla a las vías biliares: *coleteresis*. En los animales se han podido estudiar estas funciones mediante la fistula biliar. BROUGSCH, WHIPPLE, ROUS, McMMASTER, ELMANN y otros han estudiado las variaciones de la coleteresis en estado normal y la influencia de diversos estímulos normales y anormales sobre la producción de la bilis.

En el hombre es muy difícil conocer la coleteresis normal y sus variaciones, porque, aparte de que la fistula biliar se ejecuta en sujetos enfermos del hígado o de las vías biliares, en los que la formación y vías de excreción están infectadas y alteradas patológicamente, hay que tener en cuenta el hecho de que la simple existencia de la fistula biliar basta para destruir la relación armónica que se establece entre la función normal de las vías biliares y la formación de la bilis.

Por otra parte, la circulación *enterohepática* biliar también es alterada al crear la fistula, aunque por vía bucal se vuelva a introducir la bilis.

En la clínica y en la especie humana sólo podemos utilizar para analizar la coleteresis los métodos indirectos, tales como: el sondaje duodenal, cuyos inconvenientes son de sobra conocidos, pues a las oscilaciones fisiológicas de la secreción biliar vienen a sobreaddirse los "débacles" intermitentes de la vesícula, que se libera de su contenido con la penetración de la oliva en el duodeno, sin ser necesaria la introducción del sulfato de magnesia, peptona, aceite de oliva, etc.

Sabemos que la bilis es una solución acuosa o sus-

pensión de los constituyentes sólidos, entre los cuales tenemos: las sales biliares, pigmentos biliares, colesterol, mucina, sulfatos, ácido glucurónico conjugado, jabones, fosfolípidos y las substancias inorgánicas: sodio, calcio, fósforo, magnesio, hierro, cobre, en combinación con los ácidos clorhídrico, fosfórico y sulfúrico (HOPPE-SEYLER²⁴); además se encuentra la urea, según demostraron MARSHALL y DAVID⁴⁰). Los constituyentes sólidos son el resultado de las múltiples actividades funcionales endógenas y exógenas del metabolismo hepático.

Los *ácidos biliares*, que es el tema que nos ocupa, son formados en el hígado y pueden ser considerados como la secreción más específica de este órgano. Por ello, son reconocidos como los más característicos constituyentes de la bilis. Los ácidos biliares han sido objeto de numerosos estudios biológicos. Para FOSTER, HOOPER y WHIPPLE¹⁶ son de origen exógeno y endógeno. WIELAND y WEIL⁸², WINDAUS y NEUKIRCHEN⁸³ encuentran una relación química entre el ácido colálico y la colesterina, hecho que ya fué observado con anterioridad por un químico español (CARRACIDO⁹) y que le sirvió para suponer que dada la semejanza estructural entre la colesterina y el ácido colálico, que éste proviene de la colesterina.

La síntesis de los ácidos biliares a partir de la colesterina fué sugerida también por WIELAND, WINDAUS, etc. Sin embargo, SCHOENHEIMER, RUDOLF, RITTENBERG, BENJAMIN, BERG y ROUSSELOT⁸⁴, THANHAUSER y colaboradores⁷⁷ lo niegan; basándose estos últimos en trabajos experimentales para nosotros poco convincentes hoy que conocemos mejor el metabolismo de la colesterina. LEHNARTZ⁴³, JIMÉNEZ DÍAZ²⁸, etc., consideran que lo más lógico es aceptar que la colesterina y los ácidos biliares derivan de una substancia previa común (complejo esterínico), pero que a partir de un determinado momento se produce bien colesterina, bien ácidos biliares, bien hormonas sexuales.

VARIACIONES FISIOLÓGICAS DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Por trabajos ya antiguos de BIDDER y SCHMIDT⁵, STADELmann⁷, PFAFF y BALCH, etc., que practicaron la fistula biliar en diversas especies de animales, y por los casos de ROGER y BINET, BROUGSCH y HORSTER, SEIDERHELM, ALLER y EPPINGER, GILBERT, CARNOT y sus discípulos, CHABROL, BENARD, CHARONAT y MAXIMIN de fistula biliar en el hombre. McMMASTER, BROWN y ROUS⁴⁸ consideran marcadas e inexplicables las variaciones diarias de la secreción biliar. La cantidad de bilis en las 24 horas varían normalmente dentro de límites bastante amplios, pero de todos modos para la mayoría de los autores no se aparta mucho de los mil centímetros cúbicos por día en un hombre de 65 kilogramos. Además, la secreción de la bilis no se hace de manera regular, sino que está sujeta a grandes oscilaciones en su cantidad y calidad en las diversas horas del día, *versatilidad de la célula hepática* (STADELmann).

FORSGREN¹⁵ cree que la secreción del hígado es

rítmica, y sostiene que este ritmo es independiente de la alimentación y del trabajo muscular, y que, contrariamente a MANN⁴⁷, no cesa en el ayuno ni durante el sueño. JOSEPHSON y LARSON³¹ notan, mediante una fistula del hepático, que la secreción parece independiente de las comidas y que muestra una periodicidad con dos máximas: una al mediodía y otra al atardecer.

Muy recientemente, KOCOUR e IVY³⁷, mejorando la técnica de los métodos de recogida de la bilis, han sido capaces de obtener resultados parecidos en condiciones experimentales idénticas o similares; usan perros, y modificando el método de ROUS y McMMASTER la secreción de la bilis no varía más que en un cuatro por ciento.

Concluyen que el volumen de bilis segregada por el hígado mediante su proceder, es tan constante como la secreción de cualquiera de las glándulas de secreción externa. Las variaciones que puede experimentar la colerésis por el régimen alimenticio, mediante las alteraciones del metabolismo y el uso de los agentes estimuladores de la secreción, esto es, los *coleréticos*, se reflejan tanto en la cantidad total como en el contenido en sus tres elementos principales: pigmentos, sales y colesterina.

Aunque pueda variar aisladamente la cantidad de agua de la bilis, es decir, su concentración y riqueza en sales alcalinas y sales metálicas, es lo corriente que al propio tiempo que aumenta la cantidad de agua de la bilis, aumente alguno de sus componentes y principalmente las *sales biliares*.

WHIPPLE y SMITH⁸¹ con su método gasométrico y en perros sometidos a una dieta *standard* (dieta de salmón y pan), encuentran que la dieta de carne aumenta la secreción de colatos. La caseína la aumenta menos, las mollejas no producen ningún aumento, la yema de huevo ligeramente. La digestión pancreática de la carne disminuye su potencia colagoga y colálica. La adición de aminoácidos (tripptófano, glicina y prolina) aumenta la colerésis salina, no así la glucocola, que más bien parece inhibirla. El envenenamiento por el cloroformo produce una disminución evidente de la colerésis salina y también de la colerésis global.

Las diversas fracciones de hígado activas en las anemias (humana y canina) no ejercen efecto sobre la colerésis salina ni sobre el volumen de la bilis. LEITERS y JUSSIN⁴², en perros, observan que la ingestión de manteca aminora la secreción biliar y la concentración de los ácidos biliares, mientras que la ingestión de carne aumentaba la proporción de colatos. El aceite de lino y de cáñamo y también el nucleinato sódico, aumentaba la concentración de los ácidos biliares, aunque variaba la cantidad absoluta. Para SCHINDEL⁶⁵, los ácidos succínico, fumárico y pirúvico no influencian la secreción de la bilis. KOCOUR e IVY³⁷, y otros autores, confirman estas variaciones coleréticas mediante cambios en las dietas. La carne es el mayor colerético, tanto ingerida sola como asociada a otros elementos; el hígado es más efectivo que el músculo y el corazón. FUKASE y FUZIWARA¹⁷ (en conejos) consiguen variar la cantidad de ácidos biliares con la alimentación. BALCH, WHIPPLE y colaboradores nos demuestran sin dejar lugar a dudas que los ácidos

biliares son coleréticos. El mayor aumento de volumen biliar se produce con la administración de bilis. MANN⁴⁷ resume nuestros conocimientos actuales del modo siguiente: cree que los ácidos biliares como consecuencia de la digestión gástrica entran en el duodeno por apertura del esfínter de Oddi, se reabsorben y estimulan la secreción de la bilis (circulación enterohepática). REGAN y HORRAL⁶², con el ácido dehidrocólico consiguen un marcado efecto colerético y más prolongado que con el ácido glicocólico, produciendo un aumento absoluto de la bilis y una relativa disminución de los sólidos. DURGERN consigue un aumento de la colerésis, tanto con bilis vesicular como con bilis hepática. MANN considera las sales biliares como *verdaderas hormonas de la colerésis*. La escuela francesa (CHABROL, MAXIMIN, etcétera), así como la vienesa (ADLERSBERG, PORGES, etc.) y la americana (RIEGEL, RAVDIN, SCHMIDT y colaboradores), comprueban igualmente esta acción colerética y destacada de los ácidos biliares.

Tras inyección intravenosa los colatos son rápida y cuantitativamente excretados en la bilis; este hecho, ya sugerido por KUHNE³⁸, STADELMANN⁷⁴, HUPPERT²⁵, modernamente ha sido comprobado por GREENE²¹, SNELL, ROWNTREE, MANN y BOLLMANN, CHABROL, MAXIMIN y COTTET, GIORDANO y GALIGANI¹⁹, JOSEPHSON y RYDIN³⁰, quienes observan que en la sangre el colato sódico inyectado desaparece siempre antes de los treinta minutos.

Las *hormonas digestivas* que intervienen preferentemente en la colerésis son: la *secretina* de BAYLIS y STARLING, y la *colecistoquinina* de IVY y colaboradores²⁷, pues la *gastrina* sólo puede intervenir indirectamente estimulando la formación de ácido clorhídrico, merced al cual se forma a su vez en el intestino secretina y colecistoquinina. Recientemente, OKADA y sus colaboradores han comprobado tales experimentos y demostrado, al propio tiempo que MELLANBY, que el flujo biliar de la secretina tiene un período latente y que el mecanismo de la producción es consecutivo a la acción de la secretina sobre el páncreas. En efecto, ligando las venas pancreáticas y extirpando el intestino no se produce la colerésis secretinica. Para STILL y colaboradores⁷⁵, la secretina pura sin vasodilatina parece que obra a manera de un estímulo directo de la secretina sobre la célula hepática y no sobre los vasos, pues no cambia el volumen del hígado ni depende de los metabolitos producidos por la secreción pancreática.

Además de estas hormonas digestivas, tiene una acción sobre la colerésis la *tiroxina*, que produce en los perros una disminución de la cantidad de secreción biliar. En cambio, provoca un aumento absoluto en la cantidad de la colesterina. LEITER e ISABO LINSKAJA⁴⁴, en perros ven que la adrenalina, la paratioreocrina y la atropina reducen la secreción. Dosis relativamente grandes de insulina y de histamina la aumentan: las pituitrinas A-D, A y B, así como la ergotamina y dosis menores de histamina, no producen un efecto muy marcado sobre la secreción biliar. Trabajos de BALTACEANO y VASILIN³, y otros, vienen a confirmar los anteriores, con ligeras variantes entre ellos. El aumento que sobre la colerésis tienen determinadas drogas (cloral y sus derivados, el ácido iodosalicílico y el atofán) ha

sido estudiado principalmente por CHABROL y los suyos¹³, SAKAMOTO⁶⁴, NAKAGAWA, KAUPTHEIL y RAPPAPORT. El atofán no actuaría sobre el sistema nervioso autónomo estimulando la colerésis, sino sobre la célula hepática misma, de acuerdo con BROUGSCH y HORSTERS.

BALTACEANO y colaboradores^{14, 2}, LEITERS, SCHMIDT, BEAZELL, ATKINSON e IVY⁶⁷, y otros autores, enumeran una gran cantidad de drogas (cloruro amónico, morfina, atropina, urea, octinum, gluconato cálcico y sulfamidas) que no tienen ningún efecto colerético e incluso la inhiben. Las sulfamidas y derivados se eliminan por la bilis a concentraciones de efecto bacteriostático.

MCCLURE¹⁰, basado en sus trabajos, deduce que los diferentes estímulos producen una secreción biliar variable en sus principales constituyentes y considera que la secreción, resulta de una acción química directa humorar de los estimulantes absorbidos y no de la acción intermedia de una hormona.

Entre los agentes físicos, la diatermia tiene efecto positivo sobre la colerésis salina y global, persistiendo esta acción durante algún tiempo, hecho que no acaece si la célula hepática está gravemente enferma (MITANI⁵¹).

Muy inciertos son los resultados que demuestran la influencia del sistema nervioso autónomo sobre la formación de la bilis. LINDBERG no encuentra efecto constante después de la denervación. Para HILLGARD²³ el aumento de la secreción biliar tras la ingestión de alimentos no depende de la enervación. El sistema retículoendotelial es muy destacado en la producción de la bilis. CRONHEIN¹², MIKAMI⁴⁹ y NAKAGAWA⁵², bloqueando este sistema producen una disminución de la secreción biliar, pero la secreción de la bilirrubina depende del tipo de coloide que se haya usado.

FUNCIONES DE LOS COLATOS. — La influencia que los ácidos biliares tienen en la absorción y metabolismo de las grasas, ha sido estudiada merced a los trabajos de FURTH y SCHOL¹⁸, VERZAR y KUTHI y colaboradores⁷⁸, TAKATA⁷⁶, etc. Estos autores han demostrado que las grasas son absorbidas mediante un proceso fermentativo — fosfatasa intestinal — que permite la fosforilización previa necesaria para la absorción, hecho similar a lo que ocurre con los hidratos de carbono. En estos últimos diez años, se ha comprobado por los trabajos de VERZAR y colaboradores, GREAVES y SCHMIDT²⁰, que los colatos de la bilis favorecen la absorción de las grasas en virtud del principio de las *ácidos coleínicos*, que convierten los ácidos grasos insolubles en solubles por su acción hidrotropa. Esta acción la ejercen igualmente con los demás compuestos grasos: lipoides, esterinas y también con las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Para MURAKAMI y FUGIMAKI, el déficit vitamínico A inhibe la secreción hepática y por consiguiente la colerésis; vemos, por tanto, la interrelación que hay entre las sales biliares en la absorción de la vitamina A y entre ésta y la eliminación de colatos. La hipoavitaminosis A favorece a su vez la formación de cálculos biliares de colesterina puros y mixtos. Hechos semejantes se presentan con la vitamina E, pues los trastornos

hepáticos con deficiencia de formación y eliminación de colatos pueden condicionar una hipoavitaminosis.

Se crea una deficiencia de vitamina K cuando la absorción intestinal es insuficiente a consecuencia de los procesos hepatobiliarios, en los que el contenido de sales biliares, bien por menor proporción (insuficiencia hepática) o bien porque su excreción al duodeno está dificultada o abolida (obstrucción del colédoco, etc.). SNELL y colaboradores⁷¹ en la clínica de los MAYO, han demostrado en muchos pacientes afectos de síndromes hepáticos e intestinales (enfermedad celíaca, sprue, colitis ulcerosa, etc.), que es frecuentísima la deficiencia de protrombina. SMITH y los suyos⁷⁰, demuestran experimentalmente lesionando el hígado (cloroformo, etc.) que se produce un déficit de protrombina con la consiguiente tendencia a las hemorragias. Comprobaciones anteriores fueron hechas por WHIPPLE, MANN y colaboradores, y posteriores por WARREN y RHOADS⁷⁹, etcétera.

SEYDERHELM, WINDAUS, SEEL y otros encuentran en la avitaminosis D disminución en la formación de dichos ácidos. Se sabe de antiguo que en las hepatopatías crónicas y obstrucciones del colédoco se aprecian con alguna frecuencia alteraciones óseas del tipo de las osteoporosis (PAWLOW, TAMMANN y SEYDERHELM, LOEWY⁴⁵, etc.). Sin embargo, en otras afecciones hepatobiliarias, tales como la ictericia por obstrucción o las colangiopatías crónicas, únicamente se pueden registrar alteraciones en la distribución del calcio sanguíneo (CANTAROW, DODEK, GORDO⁸), o modificaciones en la curva de la calcemia tras la inyección intravenosa de Ca (BOWLER y WALTERS EMERSON, y *colesterol*⁴⁸).

BECNAK⁴, OKII⁵⁵, KURAMOTO⁴⁷, etc., encuentran que las sales biliares influencian favorablemente la absorción del calcio y del fósforo.

En el *metabolismo de los hidratos de carbono* los ácidos biliares tienen una acción hipoglucemante consecutiva al efecto glucogenético sobre el hígado y músculos. Este efecto lo posee lo mismo el ácido colálico simple que los ácidos apohidro, dehidro y deoxicólicos, que inhiben la dehidrogenación y oxidación de la glucosa, fructosa, ácido láctico, glicerofosfórico y succínico (MIKI, URAKI, FUZIWARA, OKII⁵⁶, OHASHI⁵⁴, FUKASE¹⁷, etc.). Sin embargo, para KURAMOTO las pequeñas cantidades de colatos aumentan el glucógeno hepático, y en cambio las grandes dosis de ácido colálico la disminuyen.

Con el ácido colálico, TAKU, de acuerdo con los resultados de TSUJI, en animales esplenectomizados encuentra un aumento de la excreción de la *creatina*. En concentraciones débiles los ácidos biliares aceleran y en alta inhiben la acción hidrolítica del ácido *nucleico* (KURAMOTO⁴¹).

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA BILIS. — La bilis es el resultado de diferentes funciones metabólicas, hepáticas (célula propia y de KUPFER) y extrahepática, además de las correspondientes a los órganos de excreción biliar. Hoy día, merced a los trabajos de BROUGSCH y HORSTERS, ROSENTHAL y ZIMR⁶³, NEUBAUER⁵³, RAVDIN, ANDREWS y HRDINA⁵⁹, JOHNSTON y colaboradores^{31, 32}, IVY²⁶, etc., se consideran en la vesícula funciones de absorción,

de secreción y de actividad motora. La vesícula biliar absorbe rápidamente el agua, absorción que varía en diversos animales (ROUS y McMMASTER). Todo líquido introducido experimentalmente en la vesícula, tiende a alcanzar una presión osmótica igual a la del suero. Las sales biliares se absorben muy lentamente. Para RAVDIN la colesterina no se absorbe en la vesícula normal. Por el contrario, cree que es segregada en los procesos infectivos de la misma. El contenido en bicarbonato y otras bases es mayor en la bilis vesicular que en el suero, menor los de cloruros y variables las de calcio. Los cationes y aniones de la bilis varían en diferentes momentos. La bilis vesicular tiene una mayor concentración de bases, de sales biliares y de calcio que la bilis hepática y una concentración más baja de bicarbonato y cloruros.

El pH de la bilis varía con la alimentación. BRONNER⁷ consigue hacerla alcalina con dieta vegetal y ácida con dieta de carne. La oscilación del pH varía entre 7.5 y 6.5. Además todas estas variaciones en la composición iónica de la bilis producen por sí solas alteraciones de la reacción biliar.

Los pigmentos biliares, y en ello están conformes los investigadores modernos, son absorbidos por la vesícula biliar, hecho que tiene una gran importancia clínica, pues nos sirve de índice en los procesos vesiculares para deducir en comparación con los demás elementos biliares, principalmente sales y colesterolinas, el estado funcional de la vesícula. Del estudio de estas variaciones, así como de las relaciones mutuas entre estos tres constituyentes biliares (pigmentos, sales, colesterina) se pueden obtener, y de hecho se obtienen, consecuencias diagnósticas, pronósticas y de tratamiento (OLIVER PASCUAL y G. TORRES⁵⁷).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 BALTACHANO, G., VASILIN, C. y VASILESCU, C. — C. R. Soc. Biol. 116, 1180, 1932.
- 2 BALTACHANO, G., VASILIN, C. — C. R. Soc. Biol., 118, 599, 1935.
- 3 BALTACHANO, G., ANGELESCU y VASILIN, C. — Arch. exp. Path. Pharmak., 177, 29, 1934.
- 4 BEZNAK, A. — Pflüger's Arch., 228, 604, 1931.
- 5 BIDDER, F. y SCHMIDT, C. — Die Verdauungssäfte und das Stoffwechsel. Leipzig, G. A. Reyer, 1852.
- 6 BLOOMSBURG, F. y JOHNSTON, C. G. — Klin. Wschr., 13, 1856, 1934.
- 7 BRONNER, H. — Klin. Wschr., 12, 1.562, 1933.
- 8 CANTAROW, A., DODEK, S. M. y GORDON, B. — Arch. of. int. Med., 11, 129, 1927.
- 9 CARRACO, J. R. — Tratado de química biológica. Ed. Hernando, 1917.
- 10 MCCLURE, C. W. — Stimulation of the flow of concentrated Bile. Functional Activities of Pancreas and Liver. Medical Authors Publishing. Co., 1937.
- 11 COTTET, J. — Une nouvelle technique de dosage des Sels biliaires dans le sang; ses résultats cliniques. Librairie E. Le François, 1935.
- 12 CRONHEIM, C. — Biochem. Z., 262, 86, 1933.
- 13 CHABROL, E. y CHARONNAT, B. — C. R. Soc. Biol., 105, 439, 1930.
- 14 CHABROL, E. y COLAB. — C. R. Soc. Biol., 117, 351, 1934.
- 15 FORSGREN, E. — Svenska Läkäråsksk. Handl., 61, 1, 1935.
- 16 FOSTER, M. G., HOOPER, C. W. y WHIPPLE, G. H. — Jour. Biol. Chem., 38, 393, 1919.
- 17 FUKASE, T. y FUJIWARA, K. — Biochem Tokyo, 15, 193, 1932.
- 18 FURTH, C. y SCHOLL, R. — Biochem Ztschr., 222, 430, 1930.
- 19 GIORDANO, C. y GALIGNANI, D. — Arch. per. le scienze mediche, 701, 732, 1936.
- 20 GREAVER, J. L. y SCHMIDT, C. Z. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 40, 1937.
- 21 GREENE, C. H., HOTZ, R., CARTER, R. F. y TURRISS, J. R. — Am. J. Surg., 1940.
- 22 HIGGINS, G. M., DEISSLER y MANN, F. C. — Amer. J. Physiol., 112, 461, 1935.
- 23 HILLGARD, L. V. — Am. J. Physiol., 92, 612, 1931.
- 24 HOPPE SEYLER, F. — Handbuch der Physiologisch und Pathologisch-Chemische Analyse für Ärzte und Studierende. Ed. D. Berlin, 706, 1929.
- 25 HUPPERT, H. — Arch. d. Heilk., 236, 256, 1864.
- 26 IVY, A. C. — J. A. M. A., 129, 1.557, 1941.
- 27 IVY, A. C. y COLAB. — Am. J. Physiol., 86, 599, 1925.
- 28 JIMÉNEZ DÍAZ, C. — Lecciones sobre enfermedades de la nutrición. Ed. Científico Méd., 1940.
- 29 JOSEPHSON, B. y LARSON, H. — Skand. Arch. Physiol., 69, 227, 1934.
- 30 JOSEPHSON, B., JUNGNER, G. y RYDIN, A. — Acta med. Scandinav., 1, 463, 1941.
- 31 JOSEPHSON, B. y LARSON, F. — Acta med. Scandinav., 99, 140, 1939.
- 32 JOSEPHSON, B. — J. Clin. Inv., 18, 343, 1939.
- 33 JUNGNER, G., RYDIN, A. y JOSEPHSON, B. — Acta med. Scandinav., 37, 254, 1938.
- 34 JUNGNER, G., RYDIN, A. y JOSEPHSON, B. — Physiological, Reviews, 1, 468, 1941.
- 35 KAWADA, Y. — J. Biochem. Tokyo, 20, 4.850, 1934.
- 36 KEGUT, B. — Am. J. Digest. Dis., 6, 270, 1939.
- 37 KOCOUR, E. J. e IVY, A. C. — Am. J. Physiol., 122, 325, 1938.
- 38 KUHN, W. — Virchow Arch. f. path. Anat., 14, 310, 1858.
- 39 KURAMOTO, T. y YUNKI, H. — J. Biochem. Tokyo, 17, 1, 1933.
- 40 KURAMOTO, T. — J. Biochem. Tokyo, 19, 315, 1934.
- 41 KURAMOTO, T. — J. Biochem. Tokyo, 19, 425, 1934.
- 42 LEITERS, S. y JUSSIN, W. — Arch. exp. Path. Pharmak., 169, 362, 1933.
- 43 LENHARTZ, E. — Fisiología química. Ed. Marín, 1942.
- 44 LEITERS, S. e ISABOLINSKAJA, R. — Arch. exp. Path. Pharmak., 170, 592, 1933.
- 45 LOEWY, G. — La Presse Médicale, 89, 1.627, 1931.
- 46 MARSHALL, E. K., DAVID, JR. y DAVIS, M. — J. Biol. Chem., 18, 53, 1914.
- 47 MANN. — Tomado de MCCLURE.
- 48 McMMASTER, P. D. y ROUS, P. — J. Exper. med., 37, 395, 1923.
- 49 MIKAMI, H. — J. Biochem. Tokyo, 15, 219, 1932.
- 50 MANIBECK, H. — Biochem. Z., 257, 160, 1933.
- 51 MITAMI, Y. — J. Biochem. 21, 309, 1935.
- 52 NAKAGAWA, H. — J. Biochem. Tokyo, 20, 327, 1934.
- 53 NEUBAUER, E. — Arch. exp. Path. Pharmak., 172, 393, 1938.
- 54 OHASHI, K. — J. Biochem., 20, 59, 1934.
- 55 OKII, J. — J. Biochem., 18, 45, 1933.
- 56 OKII, J. — J. Biochem., 20, 37, 1934.
- 57 OLIVER PASCUAL, E. y TORRES, G. — Acta Médica, 9, 516, 1942.
- 58 OLIVER PASCUAL, E., MONTEJO, S., GALÁN, J., OLIVER, A. y TORRES, G. — Rev. Esp. de las enf. del Ap. Dig. y de la Nutr., 1, 3, 1935.
- 59 RAVDIN, J. S. y COLAB. — Amer. J. Physiol., 99, 648, 1932.
- 60 RAVDIN y COLAB. — Amer. J. Physiol., 100, 317, 1932.
- 61 REGAN, J. F. y HORRALT, O. H. — Amer. J. Physiol., 101, 268, 1932.
- 62 RIEGEL, C., RAVDIN, J. S. y PRUSHAUER, M. — Proc. Soc. Exper. Biol. y Med., 41, 392, 1939.
- 63 ROSENTHAL, F. y ZINNER, K. — Z. ges. exp. med., 72, 498, 1931.
- 64 SAKAMOTO y FUJIKAWA, F. — J. Biochem., 15, 115, 1932.
- 65 SCHINDEL, Z. — Arch. exp. Path. Pharmak., 166, 36, 1932.
- 66 SCHMIDT, C. R., BEAZELL, J. M., BERMAN, A. L., IVY, A. C. y ATKINSON, A. J. — Am. J. Physiol., 126, 120, 1939.
- 67 SCHMIDT y COLAB. — Am. J. Digest. Dis., 5, 613, 1938.
- 68 SCHOENHEIMER, R., RITTENBERG, D., BENJAMIN, A., BERG y ROUSSELOT, L. — J. Biol. Chem., 115, 635, 1936.
- 69 SMITH, P. y WHIPPLE, G. — J. Biol. Chem., 89, 689, 1930.
- 70 SMITH, P., WARNER, E. D. y BRINKHOUS, E. M. — Jour. exp. med., 66, 801, 1937.
- 71 SNELL, A. M., MUGH, B., BUTT y ARNOLD, E. — Am. J. Dig. Dis., 15, 390, 1938.
- 72 SOBOTKA, K. H. y GOLDBERG, A. — Biochem. J., 26, 555, 1932.
- 73 SOBOTKA, H. — Physiological Chemistry of the Bile. Baltimore, William y Wilkins Company, 1937.
- 74 STADELMANN, E. — Der Icterus und seine Verschiedenen Formen, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Stuttgart, Ferdinand Enke, 1691.
- 75 STILL, U., MCLEAN y RIES. — Amer. J. Physiol., 99, 94, 1931.
- 76 TAKATA, H. — J. Biochem., 16, 83, 1932.
- 77 THANHAUSER, S. J. — Tratado del metabolismo y enfermedades de la nutrición. Ed. Labor, 1922.
- 78 VERZAR, F. y KUTHY. — Biochem. Ztschr., 230, 451, 1931.
- 79 WARREN, R. y RHOADS, J. E. — Am. J. Med. Soc., 198, 193, 1939.
- 80 WHIPPLE, G. H. — Physiol. Rev., 2, 440, 1932.
- 81 WHIPPLE, G. H. y SMITH, H. P. — Jour. Biol. Chem., 80, 697, 1928.
- 82 WIELAND, HEINRICH y FRIEDRICH JOSEF WEILL. — Ztschr. f. Physiol. Chem., 80, 277, 1912.
- 83 WINDAUS, A. y NEUKRICHEN, K. — Ber. d. deuts. Chem. Gesellsch., 521, 1.915, 1919.
- 84 ZUCKERMAN, I. C., HOGUT, B. y JACOBI, M. — Am. J. Digest. Dis., 6, 183, 1939.