

# Variaciones de parámetros de funcionalidad hepática por efecto del aluminio \*

González, Marcela; Contini, María del Carmen; Millen, Néstor; Mahieu, Stella

Cátedra de Fisiología Humana. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo. CC 530 (3000) Santa Fe. FAX 042-571153.

**RESUMEN:** Se han estudiado los efectos producidos por el aluminio sobre algunos parámetros de la función biliar (clearance de bromosulfaleína -BSF- y valoración del flujo biliar) y las posibles alteraciones que concomitantemente se pudieren producir en las actividades de las enzimas detoxificadoras hepáticas GST y Cit. P<sub>450</sub> y en la concentración total de GSH, mediante el suministro de inyecciones de hidróxido de aluminio i.p (80 mg/kg peso), 3 veces por semana.

Se observaron disminuciones significativas del pasaje del colorante (BSF) desde el plasma hacia el hepatocito, de la actividad de la enzima GST, y del Citocromo P<sub>450</sub>, del flujo biliar con su correspondiente disminución en la velocidad de excreción de ac. biliares y la fracción independiente de éstos.

El aluminio, así utilizado, produjo una alteración en la distribución del colorante atribuible a una posible modificación en la afinidad hacia la BSF de algunos componentes de la membrana sinusoidal y/o canalicular involucrada en el transporte de colorante. A su vez, del análisis enzimático de GST y Cit. P<sub>450</sub> es posible estimar un daño importante en los mecanismos de conjugación y detoxificación hepática.

**SUMMARY:** To study the effects of aluminum on some parameters indicative of gall bladder functions (sulfbromophthalein-BSP-clearance and bile flow assessment), and the possible disturbances that may concomitantly occur as regards both the activity of the hepatic detoxification enzymes GST and Cit.P<sub>450</sub> and in total concentration of GSH, i.p. aluminum (80 mg/Kg body wt.) was injected 3 times a week.

A significant decrease in dye transfer (BSP) from plasma into the hepatocytes, GST and Cit.P<sub>450</sub>, activities and bile flow, together with a lower excretion rate of bile acids and their corresponding independent fraction was observed.

Aluminum used as described above produced an alteration of dye distribution attributable to a possible change in BSP affinity shown by some components of the canalicular and/or sinusoidal membrane involved in dye transport.

The results of enzymatic analyses GST and Cit. P<sub>450</sub> strongly suggest that the hepatic detoxification and conjugation mechanism have been seriously damaged.

## Introducción

La intoxicación con aluminio puede constituir un grave riesgo de alteraciones a nivel del sistema nervioso central, el metabolismo osteomineral y la eritropoyesis (1, 2, 3, 4). Su acumulación tisular, documentada en pacientes con insuficiencia renal, en animales de experimentación con función renal normal y con falla renal, ha permitido identificar los órganos y sistemas involucrados, fundamentalmente el sistema nervioso central, el hueso, la paratiroides y el sistema eritropoyético (5, 6).

Pacientes expuestos al aluminio a través de nutrición parenteral o soluciones de diálisis, muestran acumulación de ese metal en el hígado (7, 8, 9). Este órgano presenta una gran capacidad para almacenar aluminio, aun con función renal normal (10).

Se acepta que el aluminio es excretado principalmente por orina (11); no obstante, puede ser

eliminado también por vía biliar. En efecto, experimentos realizados en ratas muestran que la concentración de aluminio en materia fecal disminuye con la ligadura de los conductos biliares, indicando que la vía biliar puede jugar un papel significativo (12).

Estudios realizados en perros demuestran que el 0,1% del aluminio plasmático es excretado por vía biliar, y que el 37% de la carga de aluminio es encontrado en orina (13); como así también clearances renales más bajos con elevadas concentraciones de aluminio plasmático (14), postulando sus autores que el riñón no sería el principal órgano de excreción.

Si bien el aluminio no ha sido directamente asociado a disfunciones hepáticas en pacientes sometidos a diálisis o alimentación parenteral, su administración a cerdos y a ratas está relacionada con un aumento de la concentración sérica de ácidos biliares (15, 16). Este efecto está acompañado por una reducción del flujo biliar (16), por la inversión de la relación de los ácidos biliares conjugados a glicina y taurina (17), y por la reducción de la concentración del Citocromo P<sub>450</sub>, con un aumen-

\* En algunos de sus aspectos, este trabajo ha sido presentado en la XL Reunión Anual de SAIC. Mar del Plata. 1995.

to simultáneo de la glucuronil transferasa microsomal (18, 19).

En ratones, el aluminio acumulado en hígado produce, según el tiempo de exposición y la dosis, un daño que afecta al glutatión y continúa con un incremento sostenido de la actividad de la hemoxigenasa, a la que sigue la caída del Citocromo P<sub>450</sub> como evento temprano y producción de malonil dialdehído como evento tardío (20).

El objetivo del presente trabajo es estudiar los posibles efectos de la intoxicación crónica con aluminio sobre la secreción biliar, el transporte hepatobiliar de bromosulfaleína (BSF) y la actividad de enzimas que participan en los procesos de detoxificación hepática.

## Materiales y métodos

### Animales y tratamiento

Se trabajó con ratas Wistar, machos, sometidas a dieta standard (Nutric, Córdoba, Argentina) y con agua ad libitum. Fueron divididas en dos grupos experimentales:

1.- Ratas intoxicadas por vía intraperitoneal (i.p) desde el destete, por un período de 6 meses, con una dosis de aluminio elemental de 27 mg/kg de peso (bajo la forma de hidróxido de aluminio, en volúmenes variables de solución fisiológica - entre 0.3 y 0.5 ml- según el peso de cada animal), 3 veces por semana, de acuerdo al modelo experimental desarrollado por la cátedra de Anatomía Patológica de Odontología, UBA, para el estudio de alteraciones óseas provocadas por el aluminio (21, 22).

2.- Ratas controles, las que recibieron 0.5 ml de placebo (solución fisiológica), en forma i.p, durante idéntico período y frecuencia.

Los animales de ambos grupos se mantuvieron a temperatura controlada (22°C), con un ciclo luz - oscuridad de 12/12 horas.

### Protocolo experimental

Se realizaron los siguientes estudios:

#### 1. Estudio de secreción biliar

Diez animales controles y diez animales tratados fueron anestesiados con pentobarbital sódico (50 mg/kg peso i.p). Se cateterizó vena femoral con

un catéter PC-50 y se insertó un catéter PE-10 en el conducto biliar cerca de su bifurcación para evitar la contaminación con secreciones pancreáticas. Durante el transcurso de la experiencia, se mantuvo la temperatura con lámpara infrarroja a 38 +/-0,5 °C, a fin de prevenir variaciones del flujo biliar por hipotermia.

Utilizando una bomba de infusión constante (Syringe Pump-Model 341 B-Sage Instruments), se infundió por vía endovenosa una solución conteniendo taurocolato de sodio (Sigma Chem Co) disuelto en buffer fosfato pH 7,4, a una velocidad de 3,5 ml/hora. La bilis fue recogida cada 15 minutos en tubos pre-tarados, durante 90 minutos, comenzando inmediatamente después de la cateterización del conducto biliar. Al completar la recolección de la bilis, cada animal fue sacrificado, extrayéndosele el hígado para obtener su peso neto.

En cada muestra se determinó el flujo biliar por gravimetría, expresándose en ul/min/g de hígado. Se estableció también la concentración de ácidos biliares por medio de la actividad enzimática de la 3 alfa hidroxisteroide deshidrogenasa, método descrito por Talalay y modificado por Berthelot (23, 24), calculándose su velocidad de excreción (VEAB) que se expresa en mmol/min/g hígado.

La fracción del flujo independiente de ácidos biliares (FIAB), se calculó por extrapolación a cero de la recta de regresión obtenida al relacionar el flujo biliar (FB) y la velocidad de excreción de los ácidos biliares (VEAB). La intersección con la ordenada al origen permitió calcular el FB que se produce a valor cero de la excreción de los mismos. La pendiente de la recta de regresión, permitió estimar la eficiencia colérica del total de sales biliares excretadas.

#### 2. Determinación de la actividad enzimática

Los hígados de seis animales controles y de seis animales tratados, fueron removidos, pesados y preparados para determinar la actividad de la enzima Glutatión- S- Transferasa (GST) en la fracción citosólica, y Citocromo P<sub>450</sub> en la fracción microsomal.

Se prepararon los homogenados hepáticos utilizando un homogeneizador Potter. Se obtuvo el citosol y la fracción microsomal por dos centrifugaciones sucesivas (10.000 g por 10 minutos y 100.000 g por 60 minutos) de homogenados con buffer conteniendo 0,001M EDTA, 0,03M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 0,25M de Sacarosa (pH 7,4).

En la fracción citosólica se determinó GST por el método de Goldstein y Combes (25) con CDNB (1-2 dicloro 4 nitrobenzeno) como sustrato. En la fracción microsomal se determinó el Citocromo P<sub>450</sub> mediante el método de Omura y Sato (26), tomándose en cuenta las diferencias espectrofotométricas de CO entre 450 – 490 nm.

La concentración de proteínas citosólicas y microsomas se obtuvo por el método de Lowry modificado (27)

La determinación de GSH se realizó en homogenados hepáticos preparados con ácido tricloroacético al 5% en CIH 0.01M y se midió según Ellman (28).

### **3. Transporte hepático de Bromosulfaleína**

Diez animales controles y diez animales tratados con aluminio fueron sometidos a la misma preparación que la señalada en el punto 1 (estudio de secreción biliar).

Se administró por vía endovenosa BSF en bolo, en una dosis de 6 mg/100g de peso. Las muestras de sangre se obtuvieron de la cola del animal a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 18 y 20 minutos, post administración de la BSF. Las muestras de bilis se recogieron cada 10 minutos, por espacio de 2 horas, en ampollas, en baño de hielo y al abrigo de la luz.

Se determinaron: el flujo biliar, por diferencia de peso; y, la concentración de BSF en plasma y bilis, por el agregado de OHNa 0,05 N, realizando la lectura a 580 nm.

Las gráficas de las concentraciones de BSF en plasma en función del tiempo, mostraron una relación biexponencial que fue ajustada por el método de los cuadrados mínimos.

El modelo bicompartimental descrito por Richard et al (29) (con salida final del flujo biliar) fue considerado fisiológicamente adecuado para el análisis cinético, permitiendo obtener las tres tasas de transferencia fraccional del transporte del colorante: desde el plasma al hígado (captación hepática,  $r_{1-2}$ ), reflujo hígado-plasma (eflujo sinusoidal,  $r_{2-1}$ ) y eliminación hepática-biliar (excreción canalicular,  $r_3$ ).

### **Análisis estadístico**

Los resultados se expresan como la media +/- SEM. Se compararon las medias de los grupos

control y tratados. Se utilizó t-Student, previo test de normalidad y homogeneidad de las variaciones entre ambos grupos.

## **Resultados**

La albuminemia alcanzada al finalizar el tratamiento, fue de 750 +/- 50 ug/l en los animales tratados vs. 8,5 +/- 4 ug/l en los animales controles.

### **1. Estudio de la función biliar:**

En la tabla 1 se presentan los datos del efecto del aluminio sobre la secreción biliar. Se observa una disminución significativa del flujo biliar y de la velocidad de excreción de los ácidos biliares en los animales tratados. El flujo biliar independiente estimado a partir de la ordenada al origen experimentó una reducción significativa por el aluminio; no obstante ello, la eficiencia colerética del pool de sales biliares no presentó modificaciones.

### **2. Actividad enzimática:**

Los datos de la actividad enzimática obtenida en los homogenados hepáticos están resumidos en la tabla 2, observándose una disminución significativa por efecto del aluminio de GST y Citocromo P<sub>450</sub> sin alterarse la concentración de Glutacion.

### **3. Transporte hepático de BSF:**

La BSF administrada en bolo mostró una disminución significativa de su efecto colerético respecto de su flujo biliar basal en las ratas tratadas (fig. 1).

Las caídas en las concentraciones plasmáticas de BSF fueron menos pronunciadas en las ratas tratadas que en los controles (fig. 2).

En la tabla 3 puede observarse que la captación hepática ( $r_{1-2}$ ) está disminuida significativamente en el grupo sometido a intoxicación con hidróxido de aluminio, no existiendo variaciones en el eflujo sinusoidal ( $r_{2-1}$ ) ni en la excreción canalicular ( $r_3$ ) respecto al grupo control.

**Figura 1. Variaciones del flujo biliar.** Los resultados están expresados como la media  $\pm$  SEM, de los grupos controles y tratados, respectivamente.  $\sigma$  se corresponde con el error standard de la media.

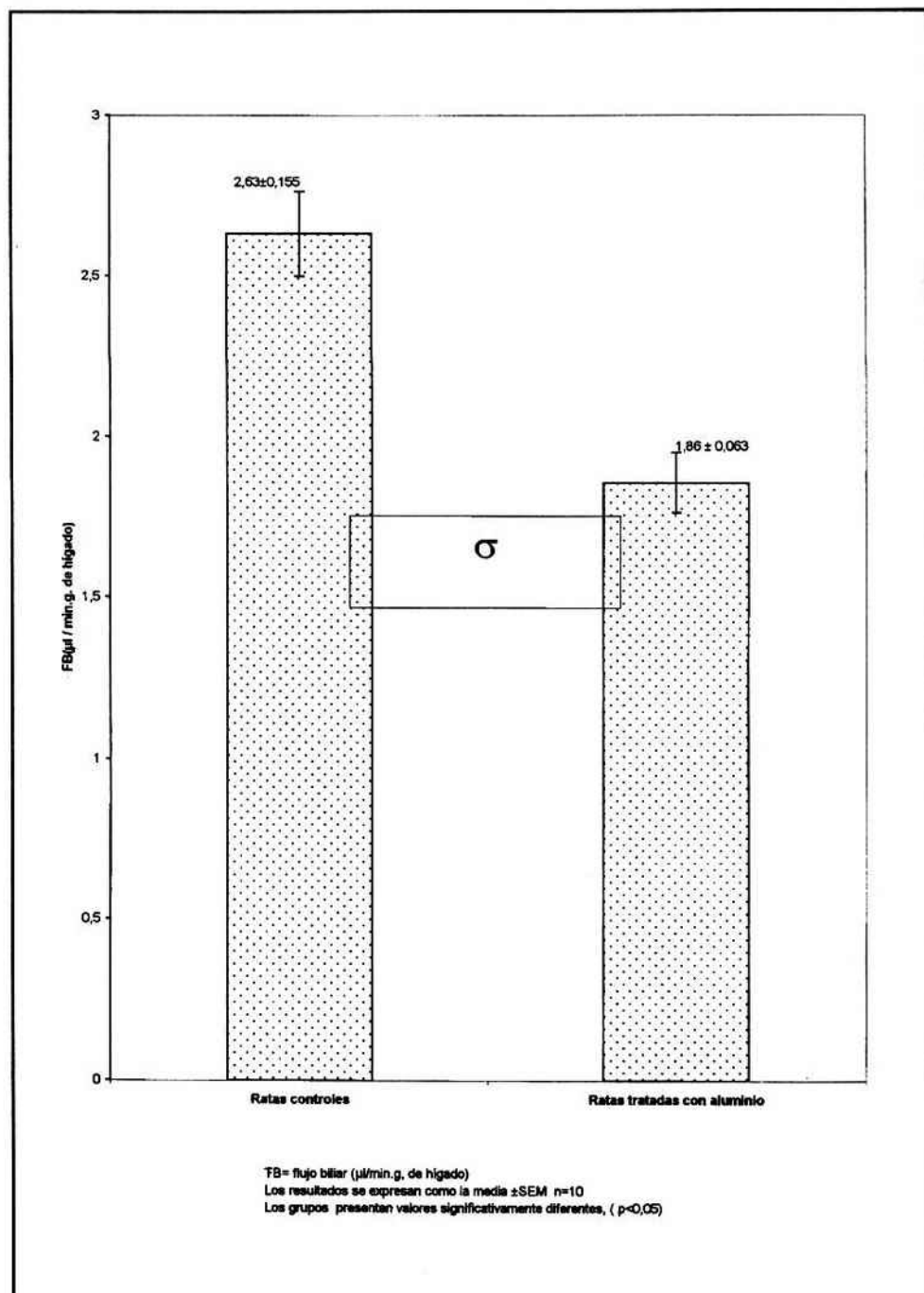
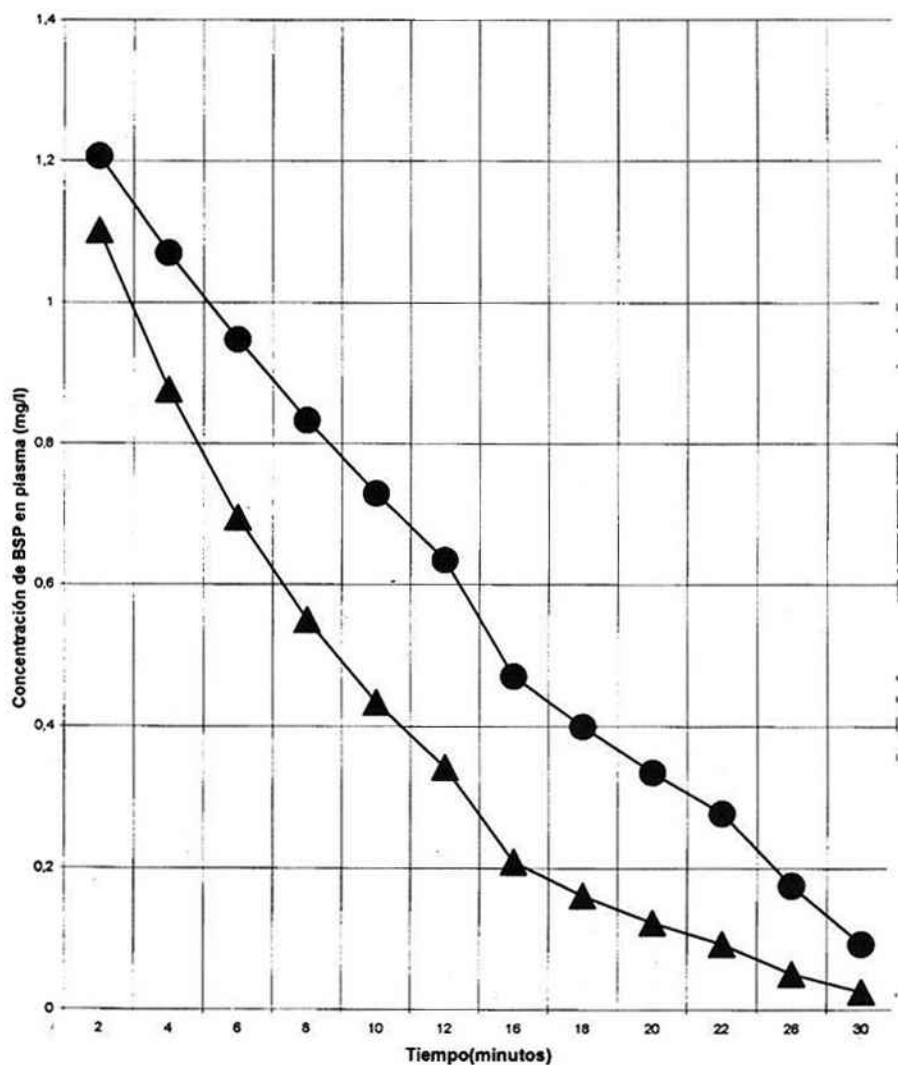


Figura 2. Clearánc de bromosulfotaleína. Las curvas son de tipo exponencial y responden a la siguiente expresión matemática:  $C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$ .



Cada punto representa el valor promedio. Todos los puntos tiene diferencias significativas respecto a los controles ( $p < 0,05$ )

● Ratas tratadas con aluminio (n=10)    ▲ Ratas control (n= 10)

## Discusión

Los datos obtenidos en este modelo de exposición prolongada con altas dosis de hidróxido de aluminio, muestran una toxicidad manifiesta en varios aspectos.

El aluminio produjo efectos adversos sobre la función oxidasa en el metabolismo de detoxificación de drogas y en la conjugación, tal como lo hace en forma aguda (18,19), a través de una disminución de la actividad enzimática de Citocromo P<sub>450</sub> y de GST. La reducción de la actividad enzimática del Citocromo P<sub>450</sub> podría tener su origen en una disminución en la síntesis del hemo o en un aumento de su degradación o ambos. Se ha publicado que el aluminio inhibe la dehidrolasa  $\delta$ -aminolevulinica ( $\delta$ -ALAD)(30) y que produce una anemia microcítica en ratas tratadas con aluminio (31), confirmando que compromete la síntesis del hemo.

La GST es una enzima detoxificadora de fase II, que cataliza la conjugación del glutatión con sustratos electrofílicos. Cuando existe un daño oxidativo esta enzima marcadora de la toxicidad hepática presenta una reducción por acción del aluminio que es significativa, aunque este hallazgo no haya sido acompañado por una reducción de la concentración de glutatión celular. Otros grupos de investigación que trabajaron con dosis agudas de aluminio, encontraron una reducción en la concentración del glutatión dependiente de la dosis y del tiempo (20).

El hidróxido de aluminio produjo un importante efecto colestásico al reducir significativamente el flujo biliar, observación coincidente con los hallazgos de Klein y col. (16, 17), quienes igualmente encontraron un aumento de la concentración de ácidos biliares en plasma.

La reducción del FB estuvo acompañada de una disminución en la velocidad de excreción de los ácidos biliares y de la fracción independiente de los ácidos biliares estimada por extrapolación convencional.

Sin embargo, el mecanismo del efecto colestásico no queda claro, no pudiéndose excluir la posibilidad de que el aluminio pueda dañar la membrana del hepatocito interfiriendo en la captación de los aniones orgánicos.

En el hígado, expuesto crónicamente al aluminio, se ha encontrado disminuido el clearance de BSF. El transporte hepático de este anión incluye varios pasos: la captación hepática, el transporte intracelular, la conjugación y finalmente la excreción canalicular (32). Cambios en cualquiera de estas

etapas pueden dar como resultado una excreción biliar alterada. Los datos que se aportan en este trabajo muestran que el aluminio disminuye la captación hepática, sin modificar el eflujo sinusoidal ni la excreción canalicular. Esta disminución podría estar vinculada a la también disminuida actividad de GST, ya que se ha propuesto que la GST y la ligandina pueden ser una sola proteína con dos funciones separadas (33).

Por lo tanto, el aluminio alteraría el transporte de aniones orgánicos al disminuir tal vez la captación intrahepática. Es posible que la disminución del clearance de ácidos biliares y BSF, sea consecuencia de alteraciones en la matriz de la membrana del hepatocito ocasionadas por el aluminio.

De acuerdo a los resultados obtenidos es factible que el aluminio sea responsable de una variedad de efectos en el hígado de aquellos pacientes con función renal alterada, o que constituya un factor adicional cuando existe una disfunción hepatobiliar.

## Agradecimiento

Trabajo realizado con fondos de la Universidad Nacional del Litoral a través de la Programación C.A.I.+D.

## Referencias Bibliográficas

- 1- Klein GL, Alfrey AC y Miller NL. 1982. Aluminium loading during parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* **35**:1425-1429.
- 2- Andress D, Fendelfeld AJ, Voigts A y Llach F. 1983. Parathyroid hormone response to hypocalcemia in haemodialysis patients. *Kidney Int.* **24**:364-370.
- 3- OHare JA y Mumaghan DJ. 1983. Reversal of aluminium-induced haemodialysis anaemia by a low-aluminium, dialysate. *N Engl J Med.* **306**:654-656.
- 4- Díaz López JB, Cannata JB y D'Haese P. 1987. Parathyroid hormone release in aluminium loaded rats with and without renal failure. *Proc of Trace Element in Human Health and Disease.* World Health Organization, **20**:21-25.
- 5- Wills M y Savory J. 1983. Aluminium poisoning: Dialysis encephalopathy osteomalacia and anaemia. *Lancet.* **2**:29-34.
- 6- Cannata JB. 1988. Aluminium-induced toxicity in dialysed patients. Role of water and other sources on its pathogenesis. *Water treatment monograph.* EDTNA-ERCA, Pitman, **3**:50-64.
- 7- Klein GL, Berquist WE, Arment ME, Cobura JW, Miller NL and Alfrey AC. 1984. Hepatic aluminium accumulation in children on total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **3**:740-743.
- 8- Galle P  $\delta$  Giudicelli CP. 1982. Toxicité de l'aluminium pour

- hepatocyte: localisation ultrastructurale at micro-analyse des depots. *Nouv Presse Med*, **11**:1123-1125.
- 9- Verbeuken AH, Van de Vyver FL, Van Grieken RE, Paulus GJ, Visser WJ, D'Haese & DeBroe ME. 1984. Ultrastructural localization of aluminum in patients with dialysis-associated osteomalacia. *Clin Chem*, **30**:763-768.
- 10- Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Menéndez Rodríguez P, Fernández Soto I, Virgos MJ y Cannata JB. 1990. Acúmulo de aluminio en presencia de función renal normal: riesgo de intoxicación por vía oral. *Nefrología X*, **4**:386-392.
- 11- Wilhelm M, Jäger DE and Ohnesorge FK. 1990. Aluminium Toxicokinetics. *Pharmacology & Toxicology*, **66**:4-9.
- 12- Klein AM, Burnatowska-Hledin MA, Kovan Y, Mayor GH. 1983. Reduced fecal aluminum excretion in rats following parathyroid hormone or bile duct ligation. *Kidney Int*, **23**:215-221.
- 13- Kovalchik MT, Kaehny WD, Hegg AP, Jackson JT and Alfrey AC. 1978. Aluminium kinetics during haemodialysis. *J Lab Clin Med*, **92**:712-720.
- 14- Henry DH, Goodman WG, Nudelman RK, DiDomenico NC, Alfrey AC, Slatopolsky E, Stanley TM and Coburn JW. 1984. Parenteral aluminum administration in the dog: plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism and parathyroid hormone. *Kidney Int*, **25**:362-369.
- 15- Klein G, Sedman AB, Heyman MB, Marathe G, Battifora HA, Worral JL, Horst RL, Brewer GJ, Miller NL & Alfrey AC. 1987. Hepatic abnormalities associated with aluminum loading in piglets. *J Parenter Enter Nutr*, **11**:293-297.
- 16- Klein GL, Heyman MB, Lee TC, Miller NL, Marathe G, Gourley WK & Alfrey AC. 1988. Aluminum associated hepatobiliary dysfunction in rats: relationships to dosage and duration of exposure. *Pediatr Res*, **23**: 275-278.
- 17- Klein GL, Lee TC, Heyman MB & Rassin DK. 1989. Altered glycine and taurine conjugation of bile acids following aluminum administration to rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **9**:361-364.
- 18- Bidlack WR, Brown RC, Meskin MS, Lee TC & Klein GL. 1987. Effect of aluminum on the hepatic mixed-function oxidase and drug metabolism. *Drug-Nutr Interact*, **5**:33-42.
- 19- Jeffery EH, Jansen HT & Dellinger JA. 1987. In vivo interactions aluminum with hepatic cytochrome P<sub>450</sub> and metallothionein. *Fund Appl Toxicol*, **8**:541-548.
- 20- Fulton B and Jeffery EH. 1994. The temporal relationship between hepatic GSH loss, heme oxygenase induction and cytochrome P<sub>450</sub> loss following intraperitoneal aluminium administration to mice. *Toxicology and applied Pharmacology*, **127**:291-297.
- 21- Calvo ML, Mahieu S, Millen N, González M, Contini MC. 1998. Evaluation of biochemical parameters in aluminized rats. *Acta physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, **48**:32-40.
- 22- DeGiorgis NM, Itoiz ME y Cabrini RL. 1987. Modelo experimental para el estudio de las alteraciones óseas producidas por aluminio. *Actas II Congr. Osteolog. y metab.mineral*, **19**.
- 23- Talalay P. 1960. Enzymatic analysis of steroid hormones. *meth. Biochem. Analysis*, **8**:119-143.
- 24- Berthelot P, Erlinger S, Dhumeaux D, Preaux AM. 1970. Mechanism of phenobarbital induced hyperchloresis in the rats. *Am J Physiol*, **219**:809-813.
- 25- Goldstein J y Combes B. 1966. Spectrophotometric assay of the liver enzyme that catalyzes sulfobromophthalein-glutathione conjugation. *J Lab Clin Med*, **67**:863-872.
- 26- Omura T and Sato R. 1964. The carbon monoxid binding pigment of liver microsomes. I Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem*, **239**: 2370-2378.
- 27- Lowry OH, Rodebrough NJ, Fair AL and Randall RJ. 1990. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, **87**: 9024-9027.
- 28- Ellman GL. 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archs Biochem Biophys*, **82**:70-73.
- 29- Richard TG, Tindell VR, Young A. 1959. A modification of the bromosulphthalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile. *Clin Sci*, **18**:499-511.
- 30- Zaman K, Zaman W, Dabroski Z and Mitszta H. 1992. b-Inhibition of delta aminolevulinic acid dehydratase activity by aluminum. *Comp Biochem Physiol*, **104 C**:269-273.
- 31- Kaiser L, Schwartz K, Burnatowska-Hledin MA and Mayor G. 1984. Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminum in normal and uremic rats. *Kidney Int*, **26**:269-274.
- 32- Goresky CA. 1965. The hepatic uptake and excretion of sulfobromophthalein and bilirubin. *Can Med Assoc J*, **92**:851-857.
- 33- Habig WH, Pabst MJ, Fleischner G, Gatmaitan Z, Arias IM, Jakoby WB. 1974. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, **71**:3879-3882.

**Tabla 1.** Efecto del aluminio sobre la función biliar

GRUPO	FB	VEAB	FIAB	EF
EXPERIMENTAL	ul/min.g hígado	nmol/min.g hig.	ul/min.g hig.	Ul/ nmol
Control (n= 10)	2,63 +/- 0,15	74,26 +/- 2,29	1,10 +/-0,05	0,021 +/-0,002
Aluminio (n=10)	1,86 +/- 0,06*	61,80 +/- 2,06*	0,63 +/-0,06 *	0,019 +/- 0,001

Las ratas tratadas recibieron hidróxido de aluminio (80 mg/kg peso i.p) tres veces por semana durante 6 meses.

Los datos están expresados como media +/- SEM

FB : Flujo Biliar.

VEAB: velocidad de excreción de ácidos biliares.

FIAB: Flujo biliar independiente.

EF: Eficiencia colerética.

n: número de casos

Estadísticamente significativa respecto al grupo control ( $p < 0,05$ )

**Tabla 2.** Actividad enzimática citosólica y microsomal.

GRUPO	GST	CITOC. P450	GLUTATION
EXPERIMENTAL	nmol/min.mg prot	nmol/min. mg prot	$\mu\text{mol/g}$
CONTROL (n=6)	1390,0 +/- 162,2	0,380 +/- 0,031	4.8 +/- 0.064
TRATADO (n=6)	639,7 +/-97,06 *	0,106 +/- 0,024 *	5.1 +/- 0.215

Los resultados están expresados como media +/- SEM, obtenidos de 6 ratas controles y 6 ratas intoxicadas con aluminio durante 6 meses.

GST: Glutation- S- Transferasa.

CITOC.P 450: Citocromo P 450.

n: número de casos

\* Estadísticamente significativo respecto al grupo control ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 3.** Efecto del aluminio sobre las constantes de velocidad, obtenidas del análisis bicompartimental del decrecimiento de BSF en plasma

GRUPO EXPERIMENTAL	$r_{1-2} (\text{min}^{-1})$	$r_{2-1} (\text{min}^{-1})$	$r_3 (\text{min}^{-1})$
CONTROL (n=10)	0,165 +/- 0,006	0,0305 +/-0,0038	0,026 +/-0,005
TRATADO(n=10)	0,089 +/- 0,010 *	0,0440 +/-0,0060	0,036 +/-0,006

Los resultados están expresados como media +/- SEM, obtenidos en animales controles y tratados con aluminio durante 180 días.

\* Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

n: número de casos

$r_{1-2}$ : velocidad de transferencia del colorante del plasma al hígado (captación hepática).

$r_{2-1}$ : velocidad de transferencia del colorante del hígado al plasma (eflujo sinusoidal).

$r_3$ : velocidad de transferencia del colorante del hígado a la bilis (excreción canalicular).