

## FISIOLOGIA PANCREÁTICA

El páncreas humano pesa menos de 100 g. Aunque diariamente secreta 1 litro (10 veces su masa) de jugo pancreático. Se trata de un órgano excepcional, ya que reúne funciones secretoras endocrinas y exocrinas. Las secreciones exocrinas del páncreas son importantes en la digestión. El jugo pancreático consta de un componente acuoso, rico en bicarbonato, que ayuda a neutralizar el contenido duodenal y un componente enzimático, que contiene enzimas para la digestión de carbohidratos, proteínas y grasas. La secreción exocrina del páncreas está controlada por señales nerviosas y hormonales originadas sobre todo por la presencia de ácido y productos de digestión en el duodeno. La *secretina* desempeña un papel determinante en la secreción del componente acuoso, y la *colecistoquinina* estimula la secreción de las enzimas pancreáticas.

### ESTRUCTURA E INERVACIÓN DEL PÁNCREAS

La estructura del páncreas exocrino recuerda la de las glándulas salivares. Microscópicamente, los túbulos ciegos están rodeados por células acinares poligonales cuya principal función es secretar el componente enzimático del jugo pancreático. Los acinos están organizados en lóbulos: los finos conductos en los que drenan a su vez en los conductos intralobulares, que son algo mayores. Los conductos intralobulares de un mismo lóbulo drenan en un único conducto extralobular, que vacía todo el lóbulo en conductos aún mayores. Estos convergen en un conducto principal, que drena el páncreas y penetra en el duodeno junto al conducto biliar común.

Las células endocrinas del páncreas se encuentran en los islotes de Langerhans. Aunque los islotes celulares constituyen menos de un 2% del volumen del páncreas, sus hormonas son fundamentales para regular el metabolismo. La insulina, el glucagón, la somatostatina y el polipéptido pancreático son hormonas liberadoras por las células de los islotes de Langerhans.

El conocimiento actual de la síntesis de proteínas enzimáticas por las células acinares se inicia por la captación de aminoácidos de la sangre (para formación de las enzimas) por procesos que son susceptibles a inhibición por somatostatina, que también inhibe la secreción de agua y electrolitos por las células ductales, incluso en mayor grado que a las células acinares (la somatostatina regula también la absorción de nutrientes por parte de las células beta del páncreas). Viene luego la formación de enzimas en los ribosomas, liberación y paso a los espacios cisternales. Luego desplazamiento a las vacuolas apicales condensantes a la célula acinar, concentración en dichas vacuolas formando gránulo de zimógeno. Posteriormente, almacenamiento en dichos gránulos y finalmente descarga (extrusión, exocitosis). Todos estos fenómenos están motivados por la acción de los estimulantes hormonales de la célula acinar.

La inervación del páncreas corre a cargo de las ramas preganglionares parasimpáticas del vago. Las fibras vagales hacen sinapsis con las neuronas colinérgicas que se encuentran en el interior del páncreas y que inervan tanto las células acinares como las de los islotes. Los nervios simpáticos postganglionares de los plexos celíaco y mesentérico superior inervan los vasos sanguíneos pancreáticos. La secreción del jugo pancreático es estimulada por la actividad del parasimpático e inhibida por la del simpático.

## COMPONENTE ACUOSO DEL JUGO PANCREÁTICO

El páncreas segrega diariamente del 1.200 a 1.500 ml de jugo claro e incoloro, con un pH alcalino de 7.6 a 8.2, isoosmótico con el plasma. Su viscosidad varía según el estímulo de la producción. Su gravedad específica es de 1.01 a 1.02.

El componente acuoso del jugo pancreático es elaborado principalmente por las células epiteliales columnares que revisten los conductos. Las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{K}^+$  del jugo pancreático son similares a las del plasma. Los aniones principales son el  $\text{HCO}_3^-$  y el  $\text{Cl}^-$ . También hay trazas de  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ,  $\text{HPO}_4^{--}$  y  $\text{SO}_4$ . La concentración de  $\text{HCO}_3^-$  varía desde aproximadamente 70 mEq/L, a velocidades bajas de secreción hasta más de 100 mEq/L a velocidades altas. Las concentraciones de  $\text{HCO}_3^-$  y de  $\text{Cl}^-$  varían en proporción recíproca. El componente acuoso secretado por las células ducturales es ligeramente hipertónico y tiene una alta concentración de  $\text{HCO}_3^-$ . Según avanza por los conductos, el agua se va equilibrando a través del epitelio hasta que el jugo pancreático se hace isotónico y parte del  $\text{HCO}_3^-$  se intercambia por  $\text{Cl}^-$ .

En condiciones de reposo, el componente acuoso es producido principalmente en los conductos intercalados y otros conductos intralobulares. Sin embargo, cuando la secreción es estimulada por la secretina, el flujo adicional parte principalmente de los conductos extralobulares. La secretina es el principal estímulo fisiológico para la secreción del componente acuoso.

## COMPONENTE ENZIMATICO DEL JUGO PANCREÁTICO

Existen al menos 10, que representan del 0.1% al 10% del jugo pancreático.

Las secreciones de las células acinares forman el componente enzimático del jugo pancreático. El líquido secretado por las células acinares es similar al plasma por su tonicidad y por sus concentraciones de diversos iones. El componente enzimático contiene enzimas importantes para la digestión de la mayor parte de los alimentos. La ausencia completa de enzimas pancreáticas implica la mal-absorción de lípidos, proteínas y carbohidratos.

Las proteasas del jugo pancreático son secretada en forma de zimógeno inactivo. Las principales proteasas pancreáticas son la tripsina, quimiotripsina y la carboxi-peptidasa. Son secretadas en forma de tripsinógeno, quimiotripsinógeno y procarboxipeptidasa A y B, respectivamente. El tripsinógeno es activado de forma específica por la enteroquinasa (Proteasa), secretada por la mucosa duodenal. La tripsina activa a continuación el tripsinógeno, el quimiotripsinógeno y la procarboxipeptidasa. El inhibidor de la tripsina, una proteína presente en el jugo pancreático, evita la activación prematura de las enzimas proteolíticas en los conductos pancreáticos.

El jugo pancreático contiene  $\alpha$ -amilasa, que es secretada en forma activa. La amilasa del páncreas fracciona las moléculas del almidón en oligosacáridos. Su función es catalizar la hidrólisis de los enlaces de los polímeros de glucosa para producir oligosacárido, con un pH óptimo de 6.8

El jugo pancreático contiene además diversas enzimas para la digestión de lípidos, llamadas lipasas. Entre las principales lipasas pancreáticas destacan la triaglicerol hidrolasa, el colesterol éster hidrolasa y fosfolipasa A2. La lipasa son enzimas muy lábiles al calor y el pH ácido, y su acción se lleva a cabo por medio de la hidrólisis de los enlaces ester, junto con los ácidos

grasos. Estas enzimas actúan mejor en pH entre 7 y 9 y temperaturas entre 37° y 39° C y su actividad depende de la absorción sobre las partículas micelares.

## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN EXOCRINA DEL PÁNCREAS

Las actividades secretoras de las células acinares y de los conductos pancreáticos están controladas por hormonas y sustancias liberadas por las terminaciones nerviosas. La estimulación de las ramas vagales que llegan al páncreas aumentan la velocidad de secreción. La activación de las fibras simpáticas inhibe la secreción del páncreas, en parte por disminuir el flujo sanguíneo pancreático. La secretina y colecistoquinina, hormonas liberadas por la mucosa duodenal en respuesta a determinados contenidos duodenales, estimulan la secreción de los componentes acuosos y enzimáticos, respectivamente. Como los componentes acuosos y enzimáticos del jugo pancreático se controlan de forma diferente, la composición del jugo pancreático puede contener entre menos de 1% de proteínas hasta 10%. Además la secretina y colecistoquinina, otras sustancias modulan la secreción exocrina del páncreas.

Existen moléculas que controlan la cristalización de sales de  $Ca^{++}$  en las secreciones externas (saliva, orina y bilis). En el jugo pancreático se encuentra la llamada proteína de cálculos pancreáticos sintetizada en las células acinares. Se ha propuesto el nombre de litotastina para esta sustancia.

Fases y control de la secreción pancreática:

-Fase cefálica. La alimentación simulada induce la secreción de un escaso volumen de jugo pancreático con un elevado contenido de proteínas. La gastrina que se libera en la mucosa del antro-gástrico en respuesta a los impulsos vagales es el principal mediador de la secreción pancreática durante la fase cefálica. La gastrina pertenece a la misma familia de péptidos de la colecistoquinina, pero es un secretagogo de potencia muy inferior a la de la colecistoquinina.

-Fase gástrica. Durante la fase gástrica de la secreción, la gastrina es liberada en respuesta a la distensión gástrica y a la presencia de aminoácidos y péptidos en el antro gástrico. La gastrina que se libera durante la fase gástrica aumenta la secreción pancreática. Además, los reflejos que desencadenan tanto el estiramiento del fundus como el antro gástrico provocan la secreción de pequeños volúmenes de jugo pancreático, con alto contenido enzimático.

-Fase intestinal. En la fase intestinal, la secreción pancreática es estimulada por determinados componentes del quimo duodenal. El ácido en el duodeno y en el yeyuno proximal provoca la secreción de un gran volumen de jugo pancreático rico en bicarbonato pero con escasas enzimas pancreáticas. La hormona secretina es el principal mediador de esta respuesta al ácido. La secretina es liberada por determinadas células de la mucosa del duodeno y del yeyuno proximal, en respuesta a la presencia de ácido en la luz. La secretina se libera cuando el pH del contenido duodenal es de 4.5 o inferior. La secretina estimula directamente a las células del epitelio ductular pancreática para que secreten el componente acuoso del jugo pancreático en bicarbonato.

La presencia en el duodeno de péptidos y determinados aminoácidos, en especial el triptófano y la fenilalanina, provoca la secreción de jugo

pancreático rico en componentes proteicos. Los ácidos grasos con cadenas superiores a los 8 átomos de carbono y los monoglicéridos de estos ácidos grasos también provocan la secreción de un jugo pancreático rico en proteínas. La colecistoquinina es el principal mediador fisiológico de esta respuesta a los productos de la digestión de proteínas y lípidos. Se trata de una hormona liberada por células específicas del duodeno y el yeyuno proximal en respuesta a estos productos de digestión. Esta hormona estimula directamente a las células acinares para que liberen su contenido de los gránulos de zimógeno.

La colecistoquinina estimula un escaso efecto sobre el epitelio ductal del páncreas, pero potencia el efecto estimulador de la secretina sobre los conductos. La secretina es un débil agonista de las células acinares, pero potencia el efecto de la colecistoquinina sobre estas células.

## MECANISMOS CELULARES DE LOS MEDIADORES DE LA SECRECIÓN EXOCRINA DEL PANCREAS

Son seis clases de receptores que median la respuesta de las células acinares a los secretágonos: a) Agentes colinérgicos. b) CCK, gastrina, ceruleína, c) Bombesina, litrina, d) Fisalemina, sustancia P, eledosina, e) Secretina, VIP, f) Toxina del cólera. Los secretagogos que actúan por medio del AMPc potencian el efecto de los secretagogos que utilizan el  $Ca^{++}$  como segundo mensajero y viceversa. Los secretagogo que actúan sobre el mismo segundo mensajero no se potencian recíprocamente.

## FUNCION DIGESTIVA DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

1. Bicarbonato: El duodeno recibe 20 a 30 mEq de HCl por hora que debe neutralizar de un pH 2.0 a un pH entre 4.0 y 6.0 compatible con la adecuada acción de las enzimas digestivas en el medio intestinal.
2. Amilasa: Es una alfa-1-4-glucosidasa que actúa los polisacáridos de los almidones.
3. Lipasa: Hidroliza los ácidos grasos en posición a alfa en las moléculas de triglicéridos.
4. Proteasas: Endopeptidasas como la tripsina. La quimiotripsina elastasa rompe las uniones peptídicas en el centro de la cadena de polipéptidos. Las quimiotripsina exopeptidasas rompen las uniones peptídicas adyacentes en la unión carboxilo-terminal.
5. Fosfolipasa: Escinde la lecitina en lisolecitina y ácido graso.
6. Ribonucleasa
7. Desoxiribonucleasa.

## **FISIOPATOLOGÍA PANCREÁTICA**

### Pancreatitis Aguda

Cualquiera que sea el factor causal, bien sea exposición al etanol u otras toxinas, obstrucción del conducto pancreático, infecciones, hipertrigliceridemia, hipercalcemia e isquemia, el paso inicial en la etiopatogenia de la pancreatitis es la inducción de una alteración en el metabolismo celular pancreático.

La alteración en el metabolismo celular pancreático lleva, de un lado, a la activación de diversos zimógenos pancreáticos y por otro lado, a la lesión de las células acinares pancreáticas. La activación de zimógenos se debe a las mismas hidrolasas que normalmente se encargan de inducir dicho



fenómeno, pero en este caso la activación es de carácter patológico por cuanto tiene lugar a nivel tisular, en el interior del tejido pancreático, y mucho antes de que tenga lugar su liberación a la luz intestinal. La activación de zimógenos genera diversas enzimas líticas que inducen lesión de las células acinares y dicha lesión produce, mediante la liberación de hidrolasas similares, activación de idénticos zimógenos en las células vecinas, generándose un proceso continuo, de reacción en cadena, que amplifica el daño celular y generaliza la activación de enzimas pancreáticas. En la pancreatitis aguda se ha visto coalescencia de gránulos zigmoides con vacuolas lisosómicas activados prematuramente por unas hidrolasas. Hasta donde sabemos la activación intracelular de zimógenos pancreáticos sigue el mismo patrón que la activación normal de dichos zimógenos en la luz intestinal; es decir, inicialmente el tripsinógeno es activado a tripsina, no se sabe si por acción de enteroquinasa como ocurre en el intestino o por acción de otro activador aún no identificado relacionado con radicales libres; el hecho, es que, una vez activada, la tripsina inicia una actividad autocatalítica desdoblando más tripsinógeno en tripsina y al mismo tiempo activando el resto de los zimógenos pancreáticos como el quimiotripsinógeno, la proelastasa, carboxipeptidasa, elastasa, quimitripsina, profosfolipasa A2 y fosfolipasa A2. Se ha demostrado que dos factores circulantes con efecto antitripsina: la alfa 2 macroglobulina y la alfa 2 antitripsina pueden inhibir pequeñas cantidades de tripsina intracelular activada de manera espontánea dentro de los acinos pancreáticos o incluso en la circulación; sin embargo, en las circunstancias que conducen a pancreatitis ambos factores indudablemente se ven sobrepasados con exceso de tripsina activada.

La tripsina activada produce, por un lado, necrosis tisular al destruir las proteínas celulares y, por el otro, también ha sido responsabilizada de algún grado de activación directa de la cascada del complemento y de la vía de las quininas, circunstancia que indudablemente desempeña un papel en la

aparición posterior de shock, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal aguda y demás manifestaciones del síndrome de disfunción orgánica múltiple que acompaña los casos severos de pancreatitis. La elastasa activada por la tripsina parece ser responsable en gran medida de hemorragia tisular local como consecuencia de la destrucción de la elastina de pequeños vasos arteriales locales. A la fosfolipasa A2 activada se le han atribuido efectos a distancia, especialmente a nivel pulmonar en la génesis del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, como consecuencia de la degradación del surfactante. La lipasa activada es responsable de un mayor o menor grado de necrosis grasa peripancreática relacionada directamente con la extensión de la lesión y probablemente relacionada también con la cantidad de grasa allí presente; la mayor severidad de la pancreatitis en los pacientes obesos se debe en parte a esta circunstancia ya que en ellos la cantidad de grasas peripancreática es mucho mayor y por tanto la posibilidad de inflamación peripancreática, infecciones peripancreáticas y morbi-mortalidad secundaria a estas es también mayor.

El importante papel de las enzimas tripsina y fosfolipasa A2 en la destrucción tisular local, se parece en la génesis del cuadro sistémico de la pancreatitis, pues hay evidencias cada vez más contundentes de que la necrosis pancreática y la necrosis regional de la grasa peripancreática originan el compromiso sistémico del paciente a partir de la activación de la respuesta inflamatoria local, activación que a su vez, a partir de la liberación de citoquinas que da lugar a una amplificación progresiva del proceso inflamatorio que lleva a sus consecuencias no sólo a nivel regional sino también sistémico.

Los productos derivados de la proteólisis y de la necrosis de los tejidos locales pancreáticos durante la fase inicial de la pancreatitis se comportan

como activadores que, actuando sobre blancos humorales y blancos celulares, inducen en éstos la liberación de diversos mediadores, entre ellos las citoquinas responsables de los efectos biológicos sistémicos culpables, a su vez, de las manifestaciones clínicas sistémicas observadas en la pancreatitis aguda.

Los blancos celulares de los activadores derivados de la necrosis tisular pancreática son fundamentalmente los monocitos circulantes. Una vez activados, los monocitos liberan citoquinas, especialmente interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral alfa, las cuales activan los neutrófilos y las células endoteliales y actúan de nuevo sobre los monocitos, estimulándolos para que produzcan más citoquinas en un proceso de retroalimentación positiva que multiplica al máximo posible la respuesta inflamatoria local y sistémica. La activación de los neutrófilos induce la liberación de las moléculas de adhesión y de mediadores lipídicos responsables de activación del complemento y aumento de permeabilidad capilar. La activación en el endotelio induce la liberación continua de óxido nítrico a partir de la activación de la óxido nítrico sintetasa inducible enzima que permanecerá activa durante semanas. El óxido nítrico, posee múltiples acciones tales como inducción de vasodilatación, producción de radicales superóxidos y la activación de diversos factores de la coagulación, especialmente el factor tisular y el inhibidor del plasminógeno, iniciando un proceso que llevará a coagulación intravascular diseminada.

Entre los múltiples blancos humorales de los activadores derivados de la necrosis tisular pancreática los más importantes son el factor XII y el complemento. El factor XII activado induce la activación de la vía de las quininas que finalmente llevará mediante la liberación de bradiquinina a vasodilatación que, potenciada por la liberación de óxido nítrico, es responsable en gran medida del shock observado en la pancreatitis. El factor

XII activado activa también al sistema de coagulación responsable del CID y activa la cascada del complemento que inicia la liberación de factores quimiotácticos que amplifican la respuesta inflamatoria a distancia, aumentando la permeabilidad capilar reclutando polimorfonucleares y linfocitos. La activación del complemento lleva a la formación del complejo de ataque de membrana con inducción de lisis inicial o por servir de asiento a reacciones antígeno anticuerpo inducidas por el proceso inflamatorio.

Además del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ocurren en la pancreatitis otras alteraciones sistémicas entre las cuales están la hipocalcemia, la hiperglicemia, los nódulos subcutáneos, la retinopatía y en ocasiones la encefalopatía pancreática. La hipocalcemia se debe fundamentalmente a necrosis del tejido graso peripancreático con liberación de lípidos que sufren saponificación absorbiendo una gran cantidad de calcio en el proceso, pero también puede deberse a hipoalbuminemia. La hiperglicemia se debe a disminución de los niveles de insulina y una liberación excesiva de glucagón a partir de la lesión pancreática. Los nódulos subcutáneos son simultáneamente necrosis grasa metastásica como exceso de una lipasa en la circulación. La retinopatía se debe a obstrucción de las arterias retinianas probablemente como consecuencia de fenómenos de hipercoagulabilidad y de isquemia tisular local activados por la respuesta inflamatoria sistémica

Otra prueba a favor de que la pancreatitis es un factor suficiente para la génesis del cuadro de respuesta inflamatoria sistémica es ver la capacidad del antagonista del receptor de la interleuquina-6 y suavizar el cuadro sistémico en ratones con pancreatitis experimental. Se ha visto que el antagonista del receptor de la interleuquina-1 disminuye mortalidad en ratones no sólo por atenuación de la lesión pancreática local sino también por disminución en los infiltrados de células inflamadas a nivel pulmonar y

disminución de la destrucción alveolar. De otro lado, se ha visto que la proteína reactiva-C (PCR) versus la amiloide A a nivel sérico en el diagnóstico de pancreatitis aguda es más rápida con PCR. Sin embargo se ha visto que la proteína amiloide A es ubicada en la pancreatitis necrótica y en la edematosa.

### Pancreatitis Crónica

La clasificación que tiene más aceptación en la actualidad es la Marsella-Roma, que divide la entidad en dos tipos:

1. Pancreatitis crónica calcificante (Más frecuente). Distribución irregular de la fibrosis, atrofia de los acinos y de los islotes de Langerhans, obstrucción en grados variables de los conductos pancreáticos con tapones de proteínas y cálculos intraductales ocasionando alternancia de estenosis y dilataciones intraductales.
2. Pancreatitis crónica obstructiva. Resulta de obstrucción en el conducto pancreático principal. Los cálculos y la calcificación no están presentes. Las lesiones son proximales a la obstrucción con características de ser uniformes y el epitelio ductal usualmente se encuentra indemne.

La hipersecreción de proteínas de las células acinares en la ausencia de aumento de secreción de bicarbonato de las células del ductus es característica de la pancreatitis crónica. Tapones formados por la precipitación de proteínas en el ductus interlobulares e intralobular son hallados tempranamente. Los tapones son inicialmente compuestos por degeneración celular, los cuales contienen múltiples proteínas incluyendo enzimas digestivas secretadas, glicoproteínas y mucopolisacaridos ácidos. La precipitación de calcio resulta en el tapón resulta en la formación de cálculos intraductales.

Se ha demostrado que la concentración de proteínas en el jugo pancreático en los pacientes con pancreatitis crónica inducida por alcohol y en aquellos con alto consumo de alcohol y sin pancreatitis es mayor que en los controles, mientras que la concentración de bicarbonato es menor. Asociado a este hallazgo, se ha encontrado una disminución en el jugo pancreático de la litostatina, en los pacientes con pancreatitis crónica inducida por alcohol. La litostatina, llamada también proteína cálculo pancreática es de 14.000 Dalton que es secretada por células acinares. Esta proteína es capaz de inhibir la formación de cristales de carbonato de calcio. Adicionalmente la secreción de citrato está también reducida en los pacientes con pancreatitis crónica inducida por alcohol y en consumidores pesados de alcohol sin pancreatitis crónica; el citrato normalmente que la del calcio y su reducción en el jugo pancreático puede predisponer al desarrollo de tapones y cálculos intraductales.

En la pancreatitis crónica hereditaria se ha postulado que existe carencia congénita de un factor estabilizador de la litostatina que permite la formación de cálculos. La pancreatitis crónica hipercalcémica se ha denominado a las entidades que llevan a pancreatitis crónica a través del mecanismo de hipercalcemia que sobre-satura el jugo pancreático y predispone a la formación de cálculos intraductales por mecanismos no claramente esclarecidos. Esta entidad es infrecuente y se piensa que es por este mecanismo que el hiperparatiroidismo y otros estados hipercalcémicos pueden llevar a pancreatitis crónica.

En los pacientes con pancreatitis crónica con causa idiopática, se ha visto frecuentemente aumento de presión en el ductus pancreático. Sin embargo los resultados de manometrías del esfínter de Oddi son normales, sugiriendo que la disfunción del esfínter no explicaría el aumento de presión. Es posible

que la estenosis papilar u obstrucción ductal por los tapones y cálculos terminen en hipertensión ductal mecanismos dados con fibrosis e inflamación cuya etiología no se conozca.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mayoral Luis G, M.D., M.S; Fisiología Digestiva: Páncreas Exocrino. Universidad del Valle; 1998.
2. West Jhon B.; Bases Fisiológicas de la Práctica Médica; Panamericana, 13ª edición. 1994
3. Berne R, Levy M; Fisiología; Mosby Year Book; 1996.
4. Alvarado J, Otero W; Gastroenterología y Hepatología; Asociación colombiana de Endoscopia Digestiva; 1996
5. Steinberg Scott T; Acute Pancreatitis; The New England Journal of Medicine; April 28, 1994; Vol 330, No 17
6. Rau B; Serum amyloid C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant; Crit Care Med 2000 Mar; 28(3): 736-42.
7. Steer M. L, Waxman I; Chronic Pancreatitis; The New England Journal of Medicine; June 1995; Vol 332, No 22.
8. Greenberger NJ, Toskes PP, Isselbacher; Acute and Chronic Pancreatitis; Harrison's Principles of Internal Medicine; 14<sup>th</sup> Ed.; New York: Mc Graw-Hill; 1996.