

# LITIASIS BILIAR

## HORACIO RUBIO

Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Paroissien (La Matanza, Prov. Buenos Aires) y de FLENI (Buenos Aires)

La litiasis biliar es una de las principales causas de demanda de atención médica y quirúrgica. En EE. UU. se practican más de 700000 colecistectomías por año.<sup>13</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

En occidente los cálculos son de colesterol en el 75% de los casos. Los pigmentarios predominan en oriente.

La frecuencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres en todos los grupos etarios.<sup>6</sup>

La mayor conocida es la de los indios Prima norteamericanos.<sup>19</sup> También es alta en los chilenos y los caucásicos norteamericanos. Suecia y Alemania presentan cifras similares. Las poblaciones asiáticas, cifras bajas.<sup>11</sup>

En los países con mayor desarrollo económico predominan los de colesterol, los pigmentarios en los de menor desarrollo de Asia y África.

Algunos estudios dan cuenta de un aumento en la incidencia en las últimas décadas del siglo veinte. El acceso facilitado a la atención médica podría ser en parte el responsable de esta variación.

En un estudio se refirió una incidencia del 3% cada 5 años en los mayores de 40 años.<sup>9</sup>

Probablemente solo un tercio de las personas con cálculos presentarán síntomas.

## FORMACIÓN DE CÁLCULOS

En la formación de los cálculos de colesterol se pueden diferenciar tres etapas evolutivas: saturación, nucleación y crecimiento.

Existe una clara relación entre la saturación de colesterol en la bilis y el desarrollo de litiasis.

El colesterol es sintetizado por la acetilcoenzima A y absorbido del aporte alimentario. La mayor parte es eliminado por la bilis o convertido en ácidos biliares.

Aproximadamente el 20% del colesterol biliar es sintetizado por el hígado. El resto proviene de un depósito o reserva extrahepática en la que intervienen la hidrólisis de es-

teres de colesterol, fuentes dietéticas como los quilomicrones y la síntesis hepática y extrahepática de lipoproteínas HDL, LDL, VLDL.

La formación de cálculos estaría relacionada con un nivel reducido de HDL y uno elevado de triglicéridos. No se ha encontrado una relación con el nivel de colesterol sérico total.

En la bilis, el colesterol insoluble en el medio líquido, se dispone en una solución micelar formando un compuesto coloidal con los ácidos biliares y los fosfolípidos: la micela mixta. La porción hidrófila externa rodea la interna hidrófoba que ocupa el colesterol.

La formación de las micellas depende mayoritariamente de la concentración de ácidos biliares y en menor medida de los sólidos biliares, los compuestos ionizados, la hidroxilación y la conjugación de los ácidos biliares, la temperatura y de la acidez de la bilis. Las micelas simples al incorporar fosfolípidos aumentan considerablemente su capacidad de solubilizar el colesterol. En determinadas circunstancias, alcanza un límite.

También el colesterol es solubilizado con fosfolípidos como vesículas unilaminares en una bicapa de fosfolípidos entrelazados con el colesterol, sin ácidos biliares. Estas vesículas son ensambladas en el hepatocito y exportadas hacia el canalículo biliar. Este sistema podría ser el principal mecanismo de transporte de colesterol desde el hígado.

La secreción de los ácidos biliares contra gradiente induce un aumento secundario de la secreción de vesículas de colesterol-fosfolípidos al canalículo. Este aumento produce una concentración que favorece la formación de micelas mixtas.

En las condiciones de bajo flujo, como el ayuno, predomina la forma vesicular y en las altas concentraciones, como ocurre con la bilis de la vesícula biliar, predomina la forma micelar.

El exceso de secreción de colesterol o la disminución del flujo de los ácidos biliares actuarían en mayor o menor medida. Los pacientes no obesos con litiasis con un colesterol intracelular más alto tendrían un transporte intracelular aumentado.

En otros, la obesidad, la edad, y el efecto de drogas y hormonas se relaciona con un aumento de la secreción biliar de colesterol.

En modelos animales, el genotipo Apo E4, para una proteína de transporte lipídico, se asocia con cálculos con alto contenido de colesterol.<sup>10</sup>

La sobresaturación de colesterol puede deberse a una disminución del depósito y la secreción de ácidos biliares, a una excesiva pérdida intestinal o a una menor producción.

El índice de saturación es la relación del colesterol actual sobre la máxima concentración que es factible de ser solubilizado en esa muestra.<sup>21</sup>

Los pacientes con litiasis forman cálculos a niveles de saturación *in vitro* inferiores a los que no los han formado. Esto permite inferir otros factores que favorecerían la litogénesis *in vivo*.

La sobresaturación puede depender de alteraciones intestinales, hepáticas o canaliculares. A su vez la bilis puede contener un exceso de colesterol o una disminución de ácidos biliares o de fosfolípidos.

La secreción de ácidos biliares es el mayor determinante de la secreción de colesterol y de fosfolípidos. Ante una disminución de la secreción de ácidos biliares la secreción de fosfolípidos es menor que la de colesterol. La concentración relativa de colesterol estará aumentada, como ocurre en el ayuno y en la interrupción de la circulación enterohepática.

La reducción del depósito de ácidos biliares en la absorción disminuida por enfermedad intestinal puede causar un aumento compensador en la formación o su disminución, por una mayor recirculación de ácidos biliares.<sup>23</sup>

La disminución de la actividad de la 7 hidroxilasa, enzima limitante de la formación de ácidos biliares desde el colesterol, ha sido descrita en pacientes con litiasis. La actividad de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la síntesis del colesterol, está aumentada en algunos pacientes con litiasis.

Sin embargo, el colesterol movilizado más que el sintetizado *de novo* sería el responsable del exceso de colesterol biliar.

El ácido cólico y el quenodesoxicólico biliar están reducidos en los pacientes no obesos con litiasis. La conversión de ácido cólico a desoxicólico en el intestino puede ser la causa. Con mayor concentración de ácido desoxicólico en la bilis, la secreción de colesterol aumenta.

Se podrían sintetizar los principales mecanismos fisiopatológicos en los siguientes grupos:

- 1) Excesiva pérdida de ácidos biliares con una insuficiente síntesis compensatoria y la consiguiente disminución del depósito total de ácidos biliares. La bilis resultante se encontrará sobresaturada de colesterol. Es el caso de los defectos en la absorción por enfermedad inflamatoria intestinal o por ileostomía.
- 2) Respuesta anómala a la menor absorción enteral de ácidos biliares con inhibición de la síntesis por una recircu-

lación que no debería causar tal inhibición. Esto sería un mecanismo litogénico en pacientes blancos no obesos.

- 3) Exceso en la secreción de colesterol en la bilis, como ocurre en las obesas de raza blanca.
- 4) Defectos mixtos. Corresponde a la combinación de los mecanismos 2 y 3. Este defecto se observa en los norteamericanos nativos y en los de raza blanca.<sup>14</sup>

La cristalización del exceso de colesterol, nucleación, en una bilis sobresaturada es el paso próximo a la litiasis. Los pacientes con litiasis forman cristales en una bilis sobresaturada con mayor facilidad que los pacientes que no tienen cálculos.

Este proceso se desarrolla fundamentalmente en la bilis de la vesícula que presenta un tiempo de nucleación menor que la bilis hepática.

Los promotores de la nucleación serían las proteínas, glucoproteínas mucosas y no mucosas de la bilis.

Los precipitados de bilirrubinato calcio, sales biliares y sales inorgánicas de calcio junto con las glucoproteínas forman el nido para la nucleación.

Otras sustancias han sido propuestas como inhibidoras de la nucleación.

Algunas personas con cristales biliares no forman cálculos. Si bien la nucleación es el paso crítico en la litogénesis, no necesariamente se producen cálculos en todos los pacientes con cristales de colesterol.

El crecimiento de los cálculos se relacionaría con la capacidad de vaciamiento vesicular.

El centro de los cálculos con un contenido amorfo produciría el nido al que se agregan concéntricamente los cristales. En ocasiones anillos pigmentados concéntricos separan capas de cristales de colesterol con diferente orientación. Probablemente reflejan diversos episodios sucesivos de la agregación.

Sin duda la vesícula ocupa un lugar importante en la patogénesis de la litiasis biliar. La mayoría de los cálculos se forman en la vesícula y los cálculos recurren en una muy baja proporción en los pacientes colecistectomizados.

Los retardos en el vaciamiento vesicular producen una bilis saturada y concentrada. La vesícula también produce la acidificación de la bilis que aumenta la solubilidad de las sales de calcio. Un defecto en la acidificación vesicular ha sido propuesto en la formación de los cálculos.

Las glicoproteínas mucosas secretadas por la mucosa vesicular proveen de un núcleo para la cristalización del colesterol y de un esqueleto para el depósito de los cristales durante el crecimiento. La síntesis está regulada por las prostaglandinas y es factible de ser modificada por los inhibidores de la síntesis como la aspirina.

La hipersecreción de mucinas con su disposición hidrofóbica central atraería la bilirrubina y el calcio. La capacidad de ligar agua en su periferia formaría un gel, soporte de la nucleación y el crecimiento del cálculo.

La mucosa vesicular concentra la bilis al absorber líquido y electrolitos. Secreta iones hidrógeno y mucina.

La estasis biliar sería otro factor predisponente como ocurre en los pacientes con alimentación parenteral prolongada.

El sludge o microlitiasis que puede observarse ecográficamente o por el examen microscópico de la bilis está compuesto por bilirubinato de calcio en gránulos y cristales de monohidrato de colesterol embebidos en un gel mucoso.

En un estudio de seguimiento, desapareció en un 18% de los pacientes en un período de dos años, en un 68% de los casos seguía un curso de desaparición y reaparición y en un 14% de los casos se formaron cálculos.<sup>12</sup>

## CÁLCULOS PIGMENTARIOS

Se definen como negros o marrones. Difieren en morfología, patogénesis y evolución clínica.

La formación de cálculos negros está relacionada con: hemólisis crónica (drepanocitemia, talasemia, prótesis cardíacas) edad avanzada, alimentación parenteral prolongada y cirrosis.

Los cálculos pigmentarios marrones se asocian frecuentemente en Asia con la infección bacteriana, principalmente por *Escherichia coli*.

La inmunoglobulina A secretoria está disminuida y la beta glucuronidasa bacteriana aumentada. Es frecuente la presencia de un divertículo duodenal yuxtapapilar.

## MORFOLOGÍA Y COMPOSICIÓN

Los llamados cálculos de colesterol contienen más del 90% de colesterol. Suelen ser de mayor tamaño, únicos y de superficie pálida blanca y amarilla.

Los mixtos que contienen más del 50% de colesterol suelen ser más pequeños, facetados y múltiples. Los pigmentarios, marrones o negros, suelen ser pequeños y blandos. Los marrones son más grandes y duros que los negros. Están compuestos por bilirrubina no conjugada, sales de calcio de ácidos grasos y colesterol. Se ha demostrado un citoesqueleto bacteriano en el examen microscópico.

Los negros contienen fosfato y carbonato de calcio de bilirrubina.

## FACTORES QUE PREDISPONEN A LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS

La incidencia de litiasis aumenta con la edad en ambos sexos y es por lo menos dos veces más frecuente en las mujeres en todas las edades.

Los estrógenos aumentan la saturación de la bilis aumentando la secreción hepática de colesterol y probablemente disminuyendo el depósito de ácidos biliares.<sup>4</sup> La administración de estrógenos en mujeres e inclusive en hombres aumenta la frecuencia de litiasis.<sup>16</sup> El embarazo y la progesterona retardan el tiempo de vaciado vesicular.

Los obesos presentan una frecuencia doble de litiasis. El aumento del colesterol y la sobresaturación biliar, sobre todo durante el ayuno se relacionaría con ello.

La adiposidad abdominal y su evaluación mediante la determinación de la circunferencia abdominal y la relación cintura – cadera tendría un valor predictivo independiente de la masa corporal total.<sup>22</sup>

El 25% de los obesos que pierden peso rápidamente con una dieta hipocalórica y en porcentajes mayores los que son tratados quirúrgicamente para ello desarrollan cálculos entre los cuatro meses de haber comenzado la dieta.

La prevalencia en mujeres norteamericanas presenta notorias variaciones raciales. En americanas mexicanas fue del 14,7%; 9% en blancas y 4,5% en negras. Las cifras asiáticas son menores. Se ha reportado una tribu africana con una virtual ausencia de cálculos de colesterol.

El factor genético queda claramente demostrado con la incidencia del 75% en las indias Pima norteamericanas mayores de 30 años. Ellas tienen una disminución genéticamente determinada de la síntesis de ácidos biliares y una consecuente disminución de la reserva total. Por otra parte, la obesidad es muy frecuente.

Las enfermedades ileales, particularmente la enfermedad de Crohn o la resección ileal causan la disminución de la absorción de ácidos biliares que en caso de no poder ser compensada por una sobreproducción hepática producirá una reducción del depósito total de los mismos.

En la diabetes se asocian la atonía de la vesícula debida a la disfunción autonómica que en los casos de obesidad asociados potenciarían la sobresaturación biliar. En un estudio se identificó enfermedad litiasica en 332 de 1337 pacientes diabéticos (24,8%) en comparación con 2469 de 8091 (13,6%) no diabéticos. La patología biliar no se asoció con el tipo de diabetes pero si con el sexo, la edad, los antecedentes familiares de litiasis y el índice de masa corporal.<sup>18</sup>

La contractibilidad vesicular está disminuida en los pacientes con cirrosis y litiasis. La hipomotilidad es proporcional a la severidad de la enfermedad hepática. Esto podría contribuir a la incidencia aumentada de litiasis en los pacientes con cirrosis avanzada.<sup>1</sup>

Se ha planteado como un problema el desarrollo de litiasis en los receptores de válvulas cardíacas protésicas. Se ha sugerido que la utilización de la bomba corazón – pulmón podría relacionarse con ello.<sup>2</sup>

La vagotomía podría ser causa de un enlentecimiento del vaciado vesicular.

Se ha informado de una mayor frecuencia de litiasis en pacientes con hiperlipemia e hipertrigliceridemia tipo IIb o tipo IV. El trastorno del metabolismo de los ácidos biliares y del colesterol se asocia frecuentemente a la obesidad y la diabetes de muchos de estos pacientes.

Los pacientes que toman clofibrate tienen un aumento en la secreción de colesterol y una disminución en la síntesis de ácidos biliares. Igual ocurre con gemfibrozil pero no con el fenofibrate. Las medicaciones que reducen el coles-

Sexo			
Edad			
Antecedentes Raciales y Familiares	Diabetes	Dislipemias Alimentación parenteral	
Obesidad	Pérdida de peso acelerada	Medicamentos (hormonas)	Enfermedades Ileales Cirrosis Vagotomía Prótesis valvulares cardíacas
+++++	++++	+++	++

Tabla 1. Factores relacionados con el desarrollo de litiasis vesicular en occidente.

terol sérico y que inhiben la síntesis, no favorecen la formación de cálculos.

## FORMACIÓN DE CÁLCULOS PIGMENTARIOS

Existen dos tipos diferentes de cálculos pigmentarios, los negros y los marrones. Ambos tienen un exceso de bilirrubina no conjugada. Además de la bilirrubina contienen una matriz de glicoproteínas mucosas, predominantemente como polímero de bilirrubinato de calcio en los negros y de bilirrubinato de calcio monomérico en los marrones. Los cálculos pigmentarios negros pueden contener o no carbonato de calcio. El carbonato y el fosfato de calcio puede ser causa de la radioopacidad. La mitad de los cálculos pigmentarios son radiopacos. De los cálculos opacos, los dos tercios son pigmentarios.

Los cálculos pigmentarios negros se forman mayoritariamente en la vesícula estéril.

En la mayoría de los pacientes no se reconocen factores predisponentes. Los pacientes con hemólisis crónica como la drepanocitemia, talasemia, esferocitosis hereditaria o con prótesis cardíacas tienen una alta tasa de cálculos pigmentarios. Los pacientes cirróticos frecuentemente tienen estos cálculos, probablemente por tener una bilis con una proporción aumentada de bilirrubina no conjugada.

La incidencia de cálculos pigmentarios aumenta con la edad. Son igual de frecuentes en varones que en mujeres y no existe una predisposición en los obesos. En la patogenia se ha postulado un aumento de la bilirrubina no conjugada, de por sí insoluble en la bilis, o una disminución de los factores solubilizantes.

Los cálculos pigmentarios marrones o de bilirrubinato de calcio son blandos, laminados y carentes de brillo. También contienen colesterol y compuestos de calcio de ácidos grasos. Son radiolúcidos por no contener carbonato y fosfato de calcio.

Se forman en los conductos biliares intrahepáticos y en los extrahepáticos. También en la vesícula.

En la mayoría de los casos la bilis está infectada, mayoritariamente con *Escherichia coli*.

Estos cálculos son los de los pacientes con colangitis infecciosa crónica, frecuentes en Asia en infectados con *Ascaris lumbricoides* o con *Clonorchis sinensis*. En occidente se los ha asociado con colangitis esclerosante primaria, divertículo paramampular o cuerpos extraños.

Se ha postulado un aumento de la hidrólisis de la bilirrubina con formación de bilirrubina no conjugada por actividad de la glucuronidasa bacteriana. También debe considerarse la infección secundaria ya que el contenido de colesterol y de ácidos grasos de estos cálculos podría relacionarse con otros mecanismos patogénicos.

## LITIASIS ASINTOMÁTICA

Del 60% al 80% de las litiasis son asintomáticas. De 5 a 10 años que tardan los cálculos en formarse, el tiempo en que se manifiestan los síntomas parecería ser considerablemente menor. Una vez que ellos aparecen, la posibilidad de repetirse es alta.

En un estudio de seguimiento de 161 paciente se comprobó que 50% de los pacientes continuaban asintomáticos, 30% presentaban cólicos biliares y 20% otras complicaciones.

En otro estudio de 215 pacientes, se presentaron cólicos en el 11,9% a los dos años, 16,5% a los cuatro años y en el 25,8% a los 10 años. Un paciente desarrolló un adenocarcinoma de la vesícula.<sup>5</sup>

Aproximadamente uno de cada cinco pacientes con litiasis asintomática ha de tener síntomas o complicaciones que requieran tratamiento en un período de cinco años. La edad estaría relacionada en forma inversa con el desarrollo de complicaciones.

Se han informado de aumento de la incidencia de carcinoma colónico, vesicular y de las vías biliares en series clínicas y en autopsias.

## LITIASIS SINTOMÁTICA

Una vez que se han presentado síntomas, el 58% al 72% vuelven a manifestar cuadros clínicamente significativos. Más del 90% de las complicaciones son precedidas de dolor.

Aproximadamente el 1% de los pacientes por año, con litiasis biliar, presentan complicaciones severas.

El **cólico biliar** se produce por la obstrucción transitoria del conducto cístico por un cálculo. No se acompaña de inflamación aguda a menos que presenten una colecistitis aguda.

En la forma característica se presenta dolor en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho. El dolor puede ser precipitado por la ingesta de alimentos pero en la mayoría

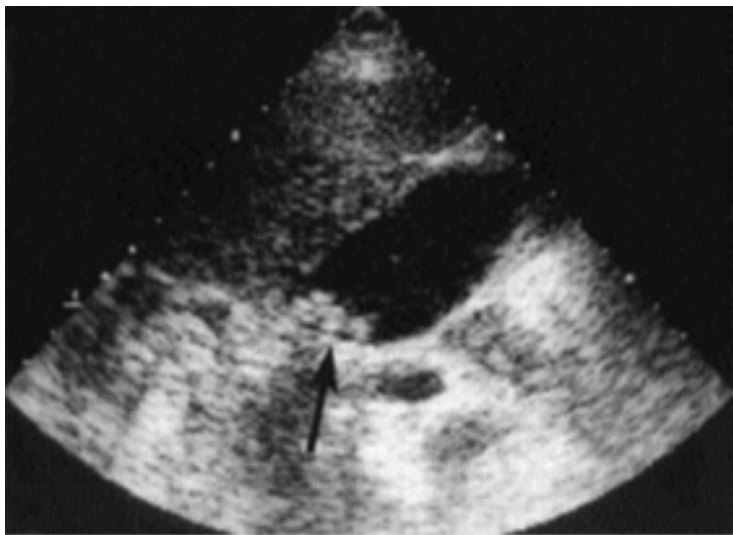


Fig. 1. Ecografía. Vesícula Biliar. Flecha: Litiasis Múltiple

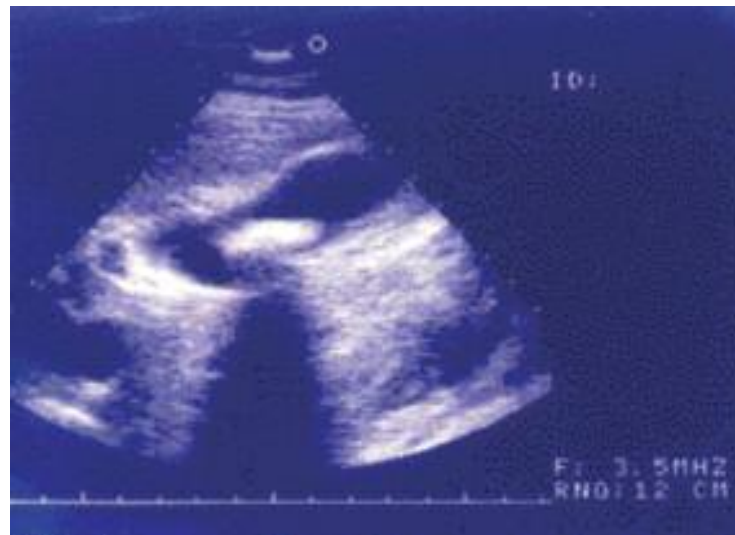


Fig. 2. Ecografía. Macrolitiasis con sombra acústica.

de los casos este antecedente está ausente.

El dolor visceral aumenta lentamente durante quince minutos a una hora y permanece en una meseta durante una hora o más. En un tercio de los casos el dolor se instala y desaparece súbitamente. Si se prolonga por horas se debe sospechar en una colecistitis aguda. El dolor suele irradiarse a otras localizaciones abdominales o al dorso y suele asociarse con vómitos o diaforesis.

El intervalo entre los cuadros sintomáticos es sumamente variable, puede ser de días, meses o años.

La dispepsia, cuadro de malestar abdominal de difícil caracterización no parecería relacionarse de manera simple y directa con la presencia de litiasis vesicular.

La hidropesía vesicular consiste en una dilatación debida a una obstrucción crónica del conducto cístico. Los pacientes presentan una dilatación vesicular con un contenido mucoso no infectado. Puede ser sintomática o no. El empiema vesicular es una afección clínica de características totalmente diferentes.

### Colecistitis Aguda. Manifestaciones Clínicas

El 90% de los pacientes tienen cálculos vesiculares. La obstrucción del conducto cístico y la lesión secundaria de la mucosa con la activación de mediadores químicos parece ser la base fisiopatológica del proceso. La mejoría sintomática de los pacientes tratados con antiinflamatorios, inhibidores de las prostaglandinas, parecen avalar este mecanismo.

Los cultivos de bilis vesicular son tempranamente positivos pero difícilmente sean los iniciadores del proceso.

El cuadro de comienzo suele consistir en el cólico biliar, habitualmente más prolongado. En la evolución suele instalarse la hipertermia. Al examen clínico, el dolor y el paro inspiratorio (signo de Murphy) a la palpación profunda de la región, son característicos. En una tercera parte de los casos la vesícula es palpable. En un 29% de los casos se presenta ictericia con niveles de bilirrubina inferior a 4

mg/dl. Los leucocitos aumentan a 12000 ó 15000. Puede aumentar el nivel de transaminasas y de fosfatasa alcalina aún cuando no se registre compromiso hepático o biliar.

La mayoría de los pacientes mejora en forma espontánea. Un porcentaje importante de los pacientes empeora con un aumento de los leucocitos, la temperatura y el paciente presenta escalofríos.

Las complicaciones severas como la gangrena y la perforación ocurren en un 10% de los pacientes con colecistitis.

La mayoría de las perforaciones evolucionan con un absceso pericólico. Los pacientes ancianos y en tratamiento con corticoides constituyen un grupo especial en que las manifestaciones sintomáticas suelen ser escasas.

La perforación libre en cavidad, con una frecuencia del 1% al 2% presenta una tasa de mortalidad cercana al 30%.

Cuando la perforación ocurre hacia un órgano abdominal suele ser en orden de frecuencia al duodeno, el ángulo hepático del colon, el estómago y el yeyuno.

### Diagnóstico.

No hay dudas que la ecografía es el método de elección para el estudio de la vesícula biliar. La sensibilidad y la especificidad están en cifras próximas al 90%.<sup>15</sup>

En un 15% de los casos el contenido de calcio de los cálculos permite detectarlos en las placas simples de abdomen.

Algunas maniobras como la búsqueda del Murphy ecográfico y el engrosamiento y el edema de la pared vesicular permiten agregar signos ecográficos que avalen el diagnóstico.

La capacidad de detectar objetos ecogénicos con sombra acústica permite detectar cálculos de apenas 1 ó 2 mm. El engrosamiento de las paredes vesiculares observado en la ecografía puede relacionarse con una colecistitis crónica y a episodios recurrente de inflamación aguda pero es un hallazgo muchas veces inespecífico.

El sedimento vesicular formado por material ecogénico que no produce sombra acústica puede asociarse con los

cálculos o presentarse en pacientes con estasis biliar prologada.

En la actualidad la colecistografía es usada para valorar la posible respuesta a un tratamiento médico.

El sondaje duodenal o la recuperación de bilis por ERCP para demostrar cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato solo serían de utilidad en el estudio de pacientes con pancreatitis aguda catalogada como idiopática por los métodos habituales.

La colangiografía radioisotópica puede ser de utilidad en casos seleccionados

### Tratamiento

La colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el tratamiento definitivo de elección de los cálculos vesiculares sintomáticos.

En un estudio, el 88% de los pacientes con dolor cólico tuvieron una desaparición completa del síntoma.<sup>17</sup>

### Tratamiento no quirúrgico

En 1972 Danzinger y col. demostraron que la ingestión de ácido quenodesoxicólico reducía la concentración del colesterol en la bilis.

La ingestión de quenodesoxicólico en dosis entre 375 a 1500 mg. /día provoca la disolución de los cálculos biliares.

Los resultados del National Cooperative Gallstone Trial<sup>20</sup> informaron una tasa de disolución modesta del 14% de los pacientes con una dosis de 750 mg. /día.

Se ha informado un aumento de los niveles séricos de LDL y elevación de las transaminasas en una tercera parte de los pacientes tratados. Probablemente el ácido quenodesoxicólico sea transformado por la flora bacreiana intestinal en ácido litocólico, conocido hepatotóxico.<sup>7</sup>

La frecuente presentación de diarrea se relaciona con la dosis. Con una de de 750 mg. el 50% de los pacientes la refieren.

El 7B epímero del ácido quenodesoxicólico, el ácido ursodesoxicólico (UDCA) tiene similares propiedades en la disminución del colesterol biliar y es el fármaco utilizado en la actualidad.

No suprime la síntesis de ácidos biliares pero puede disminuir la síntesis de colesterol.

Al ser más hidrófilo y formar vesículas en vez de micelas, puede disolver más colesterol.

La bilis normal contiene sólo una mínima fracción de este ácido que aumente con la administración del fármaco al 50% - 60% del pool de sales biliares. Esta concentración no puede aumentarse con una dosis mayor que la de 8 a 10 mg/kg/día ya que no inhibe la síntesis de ácidos biliares. (no suprime la 7 alfa hidroxilasa).

En contraste con el quenodesoxicólico el catabolismo del colesterol no disminuye. Esto explica que el colesterol sérico no aumente ni se produzcan alteraciones en los triglicéridos.

La producción de litocolato por las bacterias intestinales

es inferior y la diarrea es mucho menos frecuente.

Los resultados de la utilización del UDCA dependen de la elección de los pacientes. La disolución puede variar entre un 20% y un 40% a los dos años.

La síntesis química del urso hace que sea considerablemente más caro.

Se ha propuesto utilizar el UDCA en el tratamiento preventivo de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca a cielo abierto.<sup>2</sup>

### Elección de los pacientes

Los pacientes con cálculos mayores de 20mm por ecografía, son malos candidatos para este tratamiento ya que el tiempo requerido para el éxito es demasiado prolongado.

Se deberá elegir a los pacientes con vesícula funcionando por colecistografía, con cálculos radiolúcidos sin calcificación y que floten en la bilis de la colecistografía.

Los pacientes que hayan tenido complicaciones como colecistitis o pancreatitis tienen demasiado riesgo de volver a tenerlas y son mejores candidatos para la cirugía.

La enfermedad hepática, la inflamatoria intestinal o la úlcera gastroduodenal son contraindicaciones relativas por el potencial efecto de la medicación.

**Solventes de contacto:** Cuando el cálculo puede alcanzarse con un catéter es posible utilizar distintos solventes de colesterol. El más utilizado es el methyl-tert-butyl ether (MTBE).<sup>3</sup> La vesícula es punzada para progresar un catéter al interior. En unas pocas horas es posible lograr la disolución en una proporción cercana al 90%. Las complicaciones relacionadas a la punción y al contacto del solvente con el duodeno (anemia hemolítica, duodenopatía erosiva o hemorrágica, neumopatía aspirativa) han limitado su utilización.

Es posible utilizar este método en los cálculos pequeños de colesterol sin calcificación.

**Litotripsia extracorpórea:** La combinación del tratamiento médico con las ondas de choque permite fraccionar los cálculos en otros pequeños, menores de tres milímetros. Es necesario continuar con el tratamiento médico para lograr la disolución completa.

Los criterios de selección para este tratamiento son similares a los del tratamiento farmacológico. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con cálculos únicos y pequeños.

Un 20% de los pacientes desarrollan cólico biliar después de este tratamiento. Una cuarta parte requiere la colecistectomía de emergencia. El dolor y las petequias localizadas y la hematuria transitoria son algunas de las complicaciones descriptas

La **colecistitis alitiásica**, representa el 5% al 10% de los pacientes con colecistitis aguda. Parece estar en aumento en pacientes varones de edad avanzada.<sup>8</sup> Suele asociarse con el enlentecimiento del vaciado vesicular como en la alimentación parenteral prolongada o en las obstrucciones,

como las tumorales o por torsión. Su frecuencia es mayor en pacientes sometidos a grandes cirugías, quemados o politraumatizados.

La ventilación mecánica con presión positiva de expiración parece ser otro factor de riesgo.

La oclusión de la pequeña circulación de la pared vesicular ha sido un hallazgo en piezas de resección.

En algunas circunstancias como en las parasitosis y en infecciones virales y bacterianas se han descrito como complicaciones. También la etiología isquémica y la asociación con cuadros sistémicos vasculares y reumatoideos han sido mencionadas.

Los pacientes inmunosuprimidos presentan una frecuencia notablemente incrementada.

La infección con anaerobios y gram negativos ocurre secundariamente.

Un importante porcentaje de pacientes presentan complicaciones severas como la gangrena, perforación o empiema al momento de la cirugía.

En la ecografía es posible observar una pared vesicular mayor de 4 mm., edema subseroso, líquido perivesicular o gas intramural. El signo de Murphy sonográfico o la presencia de imágenes como membranas ecográficas pueden ser detectadas. La sensibilidad y la especificidad son cercanas al 90%.

En algunos casos se ha propuesto la colecistostomía percutánea en pacientes en mal estado general.

## BIBLIOGRAFÍA

- ACALOVSKI M, DUMITRASCU DL, NICOARA CD: Gallbladder contractility in liver cirrhosis: comparative study in patients with and without gallbladder stones. *Dig Dis Sci*. 2004 Jan;49(1):17-24
- AI T, AZEMOTO R, SAISHO H.: Prevention of gallstones by ursodeoxycholic acid after cardiac surgery. *J Gastroenterol*. 2003;38(11):1071-6
- ALLEN, MG.,BORODY, T.J.,BUGLIOSI, T. F., y colab.: Cholelitholysis using methyl tertiary butyl ether. *Gastroenterology* 88:122, 1985.
- EVERSON GT, y coalb.: Mechanisms of gallstone formation in women: effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 87:237, 1991.
- HALLDESTAM I, ENELL EL, KULLMAN E, BORCH K.: Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 2004 Jun;91 (6): 734-8
- HEATON KW, BRADDON FEM, MOUNTFORD RA, y colab.: Symptomatic and silent gallstones in the community. *Gut* 1991; 32:316.
- HOLZBACH, R.T: Patogenia y tratamiento médico de los cálculos de la vesícula biliar. *Enfermedades Gastrointestinales*. Marvin H. Sleisenger; John S. Fordtran. Editorial Médica Panamericana. 1991.
- HOWARD R.: Acute acalculous cholecystitis. *Am J Surg* 1981;141:194.
- JENSEN KH, JORGENSEN T.: Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 1991; 100:790.
- JUVONEN T, KERVINEN K, KAIRALUOMA MI, LAJUNEN LH, KESANIEMI YA.: Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology* 1993;104:1806.
- KOUTSELINIS A, BOUKIS D, KALAPOTHAKI V, y colab.: Postmortem study of the prevalence of gallstones in Athens. *Digestion* 1975; 13:303.
- LEE SP, MAHER K, NICHOLLS JF.: Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology* 1988;94:170.
- LEE, SUM P.; KO, CYNTHIA W.: Gallstones. Chapter 99. 2258-2280 *Textbook of Gastroenterology*. Tadataka Yamada, MD Editor. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. 1999.
- MARKS, JAY W.; SCHOENFIELD, LESLIE J.: Formation and Treatment of Gallstones. *Diseases of the Liver*. Leon Schiff; Eugene R. Schiff. Editors. Pag. 429. 1993. J. B. Lippincott Company. Philadelphia.
- MIRVIS SE, VAINRIGHT JR, NELSON AW, y colab.: The diagnosis of acute acalculous cholecystitis : a comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147:1171.
- NERVI FO, y colab.: Hepatic cholesterologenesis in Chileans with cholesterolgallstone disease: evidence for sex differences in the regulation of hepatic cholesterol metabolism. *Gastroenterology* 80:539, 1981.
- NORRBY, S., HERLIN, P., HOLMIN, T., SJODAHL, R., AND TAGESSON, C.: Early o delayed cholecystectomy in acute cholecystitis? A clinical trial. *Br. J. Surg*. 70:163, 1983.
- PAGLIARULO M, FORNARI F, FRAQUELLI M, ZOLI M, GIANGREGORIO F, GRIGOLON A, PERACCHI M, CONTE D.: Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis*. 2004 Feb;36(2):130-4.
- SAMPLINER RE, BENNETT PH, COMERS LJ, y colab.: Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970; 283:1358.
- SCHONENFIELD, L. J., AND LACHIN, J. M.: Chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones. The National Cooperative Gallstones Study: A controlled trial of efficacy and safety. *Ann. Intern. Med.* 95:257, 1981.
- THOMAS PJ, HOFMAN AF: A simple calculation of lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* 65:698, 1973.
- TSAI CJ, LEITZMANN MF, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL: Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jul;80(1):38-44.
- VLACHEVIC, Z.R., COOPER-BELL, C., JR., BUHAC, I., y colab.: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. *Gastroenterology* 59:165, 1970.