

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# LITOGENESIS

( CONFERENCIA )

Dr. Flavio Nervi O.

Procuraremos presentar en forma muy esquemática algunos aspectos que nos parecen de especial trascendencia en relación a la litogenesis de la vía biliar y particularmente a la litiasis biliar por cálculos de colesterol, puesto que ésta es una enfermedad extraordinariamente frecuente en nuestro medio.

La litiasis biliar afecta un 15 a 20% de la humanidad y si se considera exclusivamente a la población caucásica que vive en el hemisferio occidental, esta cifra alcanza al 20 a 25%, siendo sobrepasada solamente por la arterioesclerosis. Es sin duda en nuestro medio y también en muchos centros de cirugía del mundo una de las causas más frecuentes de patología quirúrgica.

Hasta hace pocos años, sabíamos muy poco en relación a la patogenia de esta enfermedad, fundamentalmente por tres razones: en primer lugar, porque una porción muy significativa de pacientes evolucionaba en forma asintomática durante toda la vida. En segundo lugar, cuando la enfermedad producía síntomas, ella era diagnosticada en forma muy eficiente por la colecistografía, y, en tercer lugar, la enfermedad era curada y muy eficazmente por la cirugía.

Sin embargo, en los últimos 10 años ha renaci

do un interés especial por esta enfermedad, fundamentalmente a raíz de dos observaciones experimentales. La primera ha sido el aporte del estudio físico-químico de la bilis por el Dr. Hoffman en Estados Unidos, y la segunda, la observación hecha por los Drs. Hoffman en U.S.A. y Dowling en Inglaterra, quienes fueron capaces de disolver en forma controlada cálculos vesiculares - utilizando medicamentos. En Chile, el 45% de las mujeres de 40 años presenta cálculos vesiculares y esta patología, al igual que en otras partes del mundo, aumenta en función de la edad alcanzando cifras del orden - del 55 al 60% en mujeres de 60 años. Se puede observar que esta cifra de prevalencia solamente es sobrepasada en las indias del sudoeste de Estados Unidos en que alcanza una prevalencia de 70%. Ello contrasta con las cifras encontradas en los masai de Africa y en el Japón. Lo anterior se refiere a colelitiasis por cálculos de colesterol. Esto habla de la existencia, con mucha seguridad, de factores genéticos y ambientales, fuertemente relacionados con la patogenia de la enfermedad.

Nos vamos a preocupar de tres aspectos fundamentales. En primer lugar, revisaremos en forma esquemática los aspectos más relevantes de la patogenia de la litiasis biliar por cálculos de colesterol, haciendo énfasis en aquellos aspectos relacionados con la producción de una bilis litogénica. En segundo lugar, vamos a revisar el estado actual de tratamiento médico - de la litiasis biliar, utilizando ácido quenodeoxicólico y, por último, haremos una breve elucubración sobre el futuro del tratamiento médico de esta enfermedad.

En el año 1892 Maumin pensaba que la enfermedad era fundamentalmente una alteración vesicular. Plantaba la existencia de bacterias capaces de colonizar

la pared vesicular. Esta infección era capaz de producir una expoliación celular sobre la cual precipitaba el colesterol.

En el año 1910, Aschoff planteaba que la enfermedad se originaba por la coexistencia de dos factores fundamentales; un trastorno metabólico hepático primario que determinaba un aumento en la secreción biliar de colesterol que asociado a una ectasia biliar era capaz de provocar la precipitación de colesterol.

En el año 1925, Roxin pensaba que había primariamente un trastorno metabólico hepático que determinaba la existencia de partículas pigmentarias en la bilis hepática, la cual servía de núcleo de precipitación sobre la cual se adosaba el colesterol.

El año 1970, Small plantea la hipótesis de que factores genéticos y/o ambientales eran responsables de la existencia de un trastorno metabólico a nivel del hepatocito que era el productor de una bilis litogénica, resultante de una deficiencia de agentes solubilizadores del colesterol o de un exceso de esta sustancia.

La evolución actualmente aceptada de esta enfermedad es que hay un primer estadio metabólico que es responsable de la producción de un trastorno en el metabolismo de los lípidos biliares. Hay un segundo estadio químico de la enfermedad, que es el que ha sido más estudiado en los últimos años, en el cual existe un exceso relativo o absoluto de colesterol en la bilis. Un tercer estadio o un estadio físico en el cual el exceso de colesterol presente en la bilis, precipita en forma de cristales. Un cuarto estadio en el cual los cristales se oponen unos a otros y determi-

nar el crecimiento de los cálculos. Es en esta etapa en que nosotros somos capaces de diagnosticar la enfermedad. Y por último, la obstrucción cística o coledociana con el desencadenamiento del cuadro clínico.

Veremos ahora algunos aspectos físico químicos relacionados con la bilis para comprender de que manera el colesterol, substancia totalmente insoluble en agua, es mantenido en solución celular. Los lípidos biliares, constituyen más o menos el 80% de los sólidos presentes en la bilis. Más o menos el 70% de los lípidos biliares están constituidos por los ácidos biliares, los fosfolípidos representan un 20 a un 30 % y el colesterol en una bilis normal, un 4 a 6 %.

Normalmente, la secreción biliar, secretada por los hepatocitos es concentrada más o menos 8 a 10 veces al llegar a la vesícula biliar.

Cuál es el comportamiento de estos lípidos biliares en el agua? Si nosotros colocamos moléculas de ácidos biliares conjugados, lecitina y colesterol en una interfase agua y lípido, vemos que el ácido biliar tiene posibilidades de interactuar con la fase acuosa con una porción significativa de su estructura molecular que está determinada por las porciones polares de su molécula. Esta capacidad de mantener interacción con la fase acuosa y con una fase lipídica hace que esta molécula sea un anfipato. Esta substancia es totalmente soluble en agua. La lecitina es también soluble en agua pero en menor proporción que el ácido biliar y tiene una porción muy importante de su molécula totalmente insoluble en agua y solamente soluble en medios lipídicos o solventes orgánicos; y esta porción está constituida por las cadenas alifáticas de los ácidos grasos.

El colesterol, sin embargo, prácticamente no tiene con que interactuar en el agua. Solamente posee un grupo oxhidrilo en su anillo esteroideal que puede tener cierto grado de interacción con el agua. La mayor parte de su molécula es totalmente insoluble, de manera que cuando se encuentra en el agua precipita en forma de cristales. Cuando estos lípidos coexisten entre sí, tienen la capacidad de aglomerarse, de juntarse y formar así estructuras polimoleculares llamadas micelas mixtas.

La presencia de los fosfolípidos en la estructura micelar hace que ésta incremente de tamaño y por lo tanto permita la entrada de un mayor número de moléculas de colesterol. La presencia de este sistema polimolecular hace que el colesterol aumente su solubilidad en el agua aproximadamente 2 millones de veces.

Para comprender el comportamiento físico químico de estos lípidos en conjunto con el agua, el Dr. Small hace 12 años, ideó un sistema de coordenadas triangulares en el cual se podía representar la composición de sus lípidos en un punto. Cada uno de los lados de este triángulo representan el % relativo de cada uno de los lípidos biliares. Así por ejemplo, una muestra de bilis que tiene un 60% de ácidos biliares, un 30% de fosfolípidos y un 18% de colesterol es representada por un punto.

Estudiando múltiples soluciones de distintas concentraciones pudo él determinar la existencia de un área en este triángulo bajo la cual el colesterol era totalmente incorporado a la estructura micelar. Cuando las muestras de bilis caen el área llamada meta estable, la estructura micelar tiene totalmente

copado los lugares de incorporación de moléculas de colesterol e incluso existe un pequeño exceso. Si uno deja una solución de lípidos biliares o una muestra de bilis cuya composición cae dentro de esta zona por algunas horas, el exceso de colesterol puede precipitar en una fase sólida. Todas las muestras de bilis o las soluciones artificiales que se preparen con una proporción tal que caigan en esta área van a estar conformadas por dos fases, una fase micelar y una fase sólida.

Quando se estudia la composición de las muestras de bilis vesicular ya sea en Chile, en Estados Unidos o Europa, se observa que la bilis de los sujetos normales está siempre en la zona muy vecina a la metastabilidad, es decir, la sobresaturación de colesterol es una condición normal, o fisiológica. Si se compara la composición de las muestras de bilis de sujetos normales con la de sujetos litiásicos, vemos que hay una gran interposición de valores y muchas veces en estudios comparativos de sujetos controles con sujetos litiásicos, no es posible encontrar diferencias en el grado de saturación de colesterol biliar.

Si se encuentra bilis sobresaturada en la vesícula biliar, uno debe preguntarse si la vesícula biliar juega algún rol patogénico en la determinación de esta sobresaturación de colesterol. Para contestar esta pregunta es necesario remitirse a los estudios experimentales sobre absorción de lípidos biliares por la mucosa vesicular. Se ha demostrado que de los 3 lípidos biliares, el que tiene una mayor capacidad de atravesar la membrana lipídica de la mucosa vesicular es el colesterol y es explicable porque el colesterol es totalmente hidrofóbico y puede disolverse con mucha facilidad en la bicapa de fosfolípidos de la membrana y por lo tanto la puede atravesar, cosa

menos probable que suceda con la molécula de lecitina y prácticamente no ocurre en condiciones normales con la molécula de ácido biliar. Esto significa que lo que hace la vesícula biliar normal es desaturar la bilis. Por otra parte, la capacidad concentradora que tiene la mucosa vesicular hace que la concentración de los lípidos biliares aumente considerablemente y por este solo hecho, la capacidad de mantener colesterol en solución micelar aumenta. De manera que la vesícula biliar no es responsable de la producción de una bilis litogénica. Por lo tanto, la anomalía primaria o el trastorno primario está a nivel de la célula hepática.

A través de qué mecanismo puede producirse una bilis litogénica? Puede hacerlo mediante una disminución de la secreción de los lípidos solubilizadores, ácidos biliares y fosfolípidos o bien por un aumento de la secreción biliar de colesterol.

Para comprender las alteraciones capaces de determinar esta situación revisaremos someramente algunos aspectos relacionados con el metabolismo de los lípidos biliares. Consideremos en una representación de la llamada circulación entero hepática de sales biliares, el hígado, el intestino y el sistema porta. Las sales biliares son sintetizadas en la célula hepática, exclusivamente a partir del colesterol, en una cantidad aproximada de 0.3 a 0.6 grs. diarios y esta misma cantidad es eliminada por las deposiciones.

Los ácidos biliares son absorbidos por un sistema selectivo altamente eficiente y específico ubicado en la mucosa ileal lo que hace que más o menos el 95% de los ácidos biliares que circulan en este circuito son reabsorbidos. Al mismo tiempo estas



moléculas son captadas por un sistema altamente eficiente y concentrativo ubicado en la membrana sinusoidal que hace que estas moléculas escapen en muy pequeña cantidad hacia la circulación sistémica. Cada vez que el sujeto come, el pool de ácidos biliares normalmente almacenado en la vesícula biliar, es liberado hacia el intestino por acción de la colecistoquinina y circula en cada comida aproximadamente 2 a 3 veces. Los fosfolípidos son sintetizados también por la célula hepática y secretados directamente a través de la membrana canalicular y solamente en presencia de ácidos biliares. El colesterol que se encuentra en la bilis también se origina en el hepatocito. En condiciones de ayuno, su secreción habitual es de aproximadamente 0.2 a 0.3 micromoles por kilo por minuto. Cuando se contrae la vesícula biliar en el período post-prandial, aumenta considerablemente la secreción de ácidos biliares y fosfolípidos, pero el colesterol se modifica poco, lo cual indica que su secreción es escasamente dependiente de los lípidos biliares.

En Estados Unidos en hombres y mujeres caucásicos, se ha encontrado que la alteración fundamental está en una disminución en la secreción de ácidos biliares; algunos autores también han encontrado una disminución en la secreción horaria de fosfolípidos.

Este hecho se ha observado también en los indios norteamericanos. Así mismo, se observa en sujetos que tienen una resección de ileon terminal o una enfermedad ileal como la enfermedad de Crohn, situación que es fácil de explicar, puesto que los sitios específicos de absorción de ácidos biliares se encuentran a nivel de la mucosa ileal. Probablemente el uso de colestiramina como agente terapéutico para el prurito crónico o para la hipercolesterolemia, podrá también determinar una situación en la cual exista una

disminución en la secreción biliar de ácidos biliares y la producción de una bilis litogénica.

Cuando el estrógeno se usa en forma terapéutica también es capaz de producir una disminución en la secreción de los ácidos biliares probablemente secundaria a una disminución del tamaño del pool.

La situación encontrada en la mujer chilena, un aumento en la secreción biliar de colesterol, también se la ha encontrado en los indios norteamericanos, que además de esta alteración tienen ya una disminución en la secreción de ácidos biliares. La alteración característica en la fisiología de los lípidos biliares del obeso, está en un aumento en la secreción biliar de colesterol y probablemente esto explica la enfermedad en esta situación.

El uso de anticonceptivos orales también determina una hipersecreción de colesterol, de manera que una obesa que usa anticonceptivos orales será una enferma de alto riesgo. El uso de clofibrato para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y algunas formas de hipercolesterolemia, también produce un aumento en la secreción biliar de colesterol y algunos autores han demostrado un aumento en la incidencia de litiasis en estos sujetos.

En nuestro laboratorio tratamos de estudiar algunos parámetros metabólicos relacionados con el metabolismo hepático del colesterol. La célula hepática tiene un pool activo de colesterol libre, a partir del cual se sintetizan ácidos biliares, del cual sale el colesterol hacia la bilis y el colesterol que va a ser utilizado para la síntesis del HDL y de VLDL, 2 lipoproteínas plasmáticas que van a llevar productos de secreción lipídica hacia la periferia.

El colesterol que utiliza la célula hepática para sus necesidades metabólicas proviene fundamentalmente de la síntesis y también desde el intestino en forma de VLDL quilomicrones. Además, recibe colesterol desde tejidos periféricos a través de las lipoproteínas HDL. El colesterol incorporado en estas partículas, es captado selectivamente por la célula hepática por un sistema específico de transporte.

Hemos planteado la hipótesis que nuestros pacientes pudieran tener una síntesis exagerada de colesterol y que por esta razón secretaban en la bilis un exceso de esta sustancia. Sin embargo, la respuesta a nuestra pregunta fue negativa. Los pacientes litiásicos comparados con los pacientes controles tienen una síntesis hepática de colesterol y contenido hepático de colesterol similares.

Si la síntesis hepática de colesterol es normal, entonces podría uno plantearse que el exceso de colesterol biliar proviene, ya sea de la VLDL o quilo micrones producidos por el intestino, o bien a partir de las HDL y LDL, particularmente de la primera, que trae colesterol desde la periferia. Es posible que de alguna manera esté alterado el sistema de transporte para permitir el pasaje de un exceso de colesterol hacia la bilis.

En resumen, lo que se ha aprendido en los últimos años respecto a la fisiopatología, si bien es importante, deja numerosas incógnitas. Solamente se han explorado las primeras fases de la patogenia de la enfermedad. Los cálculos se siguen produciendo en la vesícula biliar y los factores que determinan la precipitación del colesterol que eventualmente puede estar en exceso, se desconocen.

Veremos ahora brevemente cual es el estado actual del tratamiento médico de la litiasis biliar por cálculos de colesterol.

En la década del 60, algunos autores plantearon hipotéticamente que el dar ácidos biliares por vía oral, podría ser beneficioso para la disolución de cálculos. En el año 1970, un autor norteamericano fue capaz de desaturar una bilis hepática al dar ácidos biliares por vía oral. El año 1972 el Dr. Hoffman comunicó una experiencia muy significativa. Demostró que al dar ácido quenodeoxicólico, uno de los dos ácidos biliares primarios, podría no solamente desaturarse la bilis sino que disolverse cálculos vesiculares. Este efecto era específico para este ácido biliar primario, situación que no ocurría cuando se daba ácido cólico que es el otro ácido biliar primario.

Las características que se exigen para que el paciente pueda ser sometido a esta forma de terapia, son el tener cálculos pequeños, menores de 1 cm. que sean radio transparentes (por lo tanto con un 80 a 90% de posibilidades de ser cálculos de colesterol) y, lo más importante, que exista una vesícula biliar funcional. Cuando no se cumplen estas condiciones la terapia es totalmente inoficiosa. Después de 6 a 8 meses de tratamiento, en una segunda instancia, se aprecia una colecistografía totalmente limpia.

Cuál es el rendimiento de esta forma de terapia? Cuando el paciente tiene una vesícula contrastada y tiene cálculos radiolúcidos, la enfermedad es curada en un 100% con la cirugía y solamente en un 50 a 70% por el uso de ácido quenodeoxicólico en dosis de 75 mg. diarios por un espacio de 1 año.

Cuando los cálculos son radio opacos, la ci

rugía cura en un 100% y la queno-terapia sólo lo hace en un 0 a 10%. Cuando la vesícula no está contrastada, situación más corriente de encontrar en clínica, naturalmente, la cirugía cura en el 100%, situación que no existe prácticamente con la queno-terapia.

Debe hacerse notar que solamente un 20% de los pacientes sintomáticos que llegan al médico, reúnen condiciones que permiten el tratamiento con ácido queno-deoxicólico. La recurrencia es de un 2 a 3% después de la cirugía, situación que no podemos achacar probablemente a la cirugía, mientras que la recurrencia después de 1 año de suspendida la terapia con ácidos biliares es de un 10 a un 40%. La morbilidad y la mortalidad son muy bajas en la cirugía. La morbilidad es prácticamente inexistente con la queno-terapia y la mortalidad no existe.

Como se puede apreciar, la queno-terapia no es una panacea y el médico debe ser sumamente cuidadoso en su empleo, para no desprestigiar esta forma de tratamiento que pudiera tener especial indicación en aquellos pacientes que reúnen las condiciones necesarias y que representan un riesgo quirúrgico particularmente alto.

En resumen, cuáles son las cosas más trascendentes que hemos aprendido en los últimos 10 años?

La primera observación de importancia, es que la litiasis biliar se produce primariamente porque existe un exceso de colesterol en la bilis. En segundo lugar, que esta anormalidad primaria está a nivel de la célula hepática y no en la vesícula biliar. En tercer lugar, nos hemos dado cuenta que evidentemente

existen factores vesiculares que son determinantes en la patogenia de la enfermedad, que todavía desconocemos. En cuarto lugar, hemos aprendido que en Chile, a lo menos, la patogenia de la enfermedad está relacionada con una hipersecreción de colesterol biliar.

Hemos aprendido a disolver cálculos por medicamentos. Es evidente que se ha recorrido un camino bastante importante en el conocimiento de la enfermedad, pero no cabe duda que los investigadores básicos y clínicos tienen que mantenerse todavía en el laboratorio, tratando de conocer cuales son los factores etiológicos, y cuales son los mecanismos bioquímicos responsables de la producción de una bilis anormal.

Hay que dedicarse a encontrar otras sustancias medicamentosas capaces de disolver cálculos en forma más eficiente y más económica. La esperanza del investigador y también presumiblemente de los clínicos, es que recorrido este camino todavía largo y desconocido, se pueda quizás en el futuro encontrar algún aditivo dietético que pueda prevenir la enfermedad y a lo mejor va a llegar algún día en que los cirujanos no tengan que intervenir en la vesícula biliar y la litiasis biliar se transforme, al igual que el bocio endémico por deficiencia de yodo, en una enfermedad relegada a los textos de medicina.