

11227
13
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

XX

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

TRATAMIENTO NO QUIRURGICO DE LA COLELITIASIS Y
COLEDOCOLITIASIS

PRESENTA EL
DR. SION FARCA SOFFER

México, D.F.

Marzo de 1999

0275904



XX

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

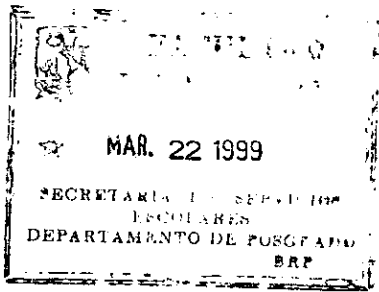
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Handwritten signature
Dr. José Halabe Cherem

Jefe del Departamento de Medicina Interna del
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna.

Handwritten signature
Dr. Niels A. Wachter Rodarte

Titular de la Jefatura de Enseñanza e Investigación del
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.



DEDICATORIA

A mi padre, Jacobo quien a pesar de que no está conmigo, siempre lo estaré en
rectitud, honestidad y espíritu.

A mi madre, Hermosa a quien debo de agradecerle su amor y cariño.

A mi hijo Hermosa a quien en todo momento tengo cerca de mi corazón, y sin ella
nada de esto se hubiera realizado.

A mi hermano Morris y hermanas Norma, Marietta, Sylvia y Rebeca, por su
confianza, comprensión y apoyo.

A mis tutores y maestros.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. José Halabe Cherem

Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna.

Por su pertináz y edificante profesionalismo durante los años de residencia y dirección de tesis.

Al Dr. Alberto Lifshits Guinsberg

Titular de la Jefatura de Servicios de Educación Médica.
Tutor de Maestría en Ciencias Médicas y en Medicina, Facultad de Medicina, UNAM.

Por su apoyo y dirección durante mi entrenamiento. Mas que un tutor un amigo.

INDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|----|
| 1.- GENERALIDADES | |
| Anatomía | 1 |
| Fisiología | 2 |
| Metabolismo de Acidos Biliares | 5 |
| Epidemiología | 9 |
| Visión Global de la Función Biliar | 10 |
| 2.- COLELITIASIS | |
| Patogenia | 11 |
| Formación de los Cálculos Pigmentados | 13 |
| Formación de los Cálculos de Colesterol | 15 |
| Papel de la Vesícula Biliar en la Litogénesis | 22 |
| Cuadro Clínico de la Colelitiasis | |
| Asintomática, Colecistitis Crónica y | |
| Colecistitis Aguda | 25 |
| 3.- COLEDOCOLITIASIS | 36 |
| 4.- TRATAMIENTO NO QUIRURGICO DE LA | |
| COLELITIASIS | 42 |
| 5.- TRATAMIENTO NO QUIRURGICO DE LA | |
| COLEDOCOLITIASIS | 52 |
| 6.-CONCLUSIONES | 57 |
| 7.- FIGURAS | 60 |
| 8.- BIBLIOGRAFIA | 73 |

GENERALIDADES

Anatomía

Descrita desde hace tiempo (35), las vías biliares constituyen el sistema colector por el que fluye la bilis desde el polo canalicular de los hepatocitos hasta la luz duodenal. Sus elementos más proximales son los canales de Hering conductillos en el parénquima hepático limitado por los hepatocitos y células ductales. Estos se continúan por una extensa trama de conductos intrahepáticos de calibre progresivamente mayor, que confluyen en los conductos hepáticos derecho e izquierdo los cuales aun en una situación intraparenquimatosa se unen en el hilio hepático en un conducto hepático común. La porción más distal de éste se encuentra en situación extrahepática y tras la afluencia del conducto cístico, que drena la vesícula biliar, se continúa con el colédoco, que discurre junto con el eje vascular hepático. Los últimos centímetros del colédoco se encuentran situados dentro del parénquima pancreático. Su desembocadura en el duodeno junto con el conducto de Wirsung, se produce en la ampulla de Vater. Se esquematiza (fig. 1) la anatomía de las vías biliares.

A partir de los canales de Hering las vías biliares están revestidas por un epitelio cilíndrico cuyas células tienen la capacidad de modificar la bilis mediante secreción y absorción de agua y electrolitos. Las vías biliares principales poseen una pared muscular que responde a influjos neurológicos y hormonales, variando su tono y contractilidad para regular el llenado y vaciamiento vesicular y el paso de bilis al intestino. El esfínter de Oddi, situado en el segmento inmediatamente supravateriano del colédoco, desempeña un papel importante en este sentido.

Fisiología

Es conocida y descrita en los libros (35) de texto que la composición y formación de la bilis. La producción de la bilis por los hepatocitos es una de las funciones principales del hígado. A pesar de grandes variaciones en su composición, la bilis es casi siempre isotónica respecto al plasma, y su osmolaridad refleja la plasmática. Los principales solutos orgánicos de la bilis son los lípidos biliares: ácido biliares conjugados (o sales biliares que constituyen el soluto cuantitativamente y cualitativamente más importante de la bilis), fosfolípidos (sobre todo lecitina) y colesterol no esterificado. En menor cantidad contiene bilirrubina conjugada (no más de 2% de solutos) y también concentraciones muy bajas de proteínas, en particular albúmina e inmunoglobulina A, aparte de los eventuales metabolitos de hormonas, fármacos y colorantes. La concentración total de solutos orgánicos varía mucho según se trate de bilis hepática o bilis concentrada de la vesícula biliar oscila entre 1 y 30 g/dL; la composición porcentual, sin embargo es relativamente constante (36, 38).

La concentración de cationes inorgánicos en la bilis es más o menos proporcional a la del líquido intersticial, siendo el sodio el catión dominante. Puesto que los ácidos biliares conjugados son ácidos más o menos fuertes, están disociados al pH de la bilis, por lo cual se requiere de cationes inorgánicos para equilibrar la carga total de aniones orgánicos (ácidos biliares) e inorgánicos. Además dado que los ácidos biliares se encuentran agregados en complejos polimoleculares o micelas, osmóticamente poco activos, la concentración total de cationes debe ser superior a la del plasma para que la bilis sea isotónica. Así la concentración de sodio en la bilis oscila entre 146 y 165 mEq/L y la de potasio entre 2.7 y 4.9 mEq/L. La concentración de cationes inorgánicos es más variable (cloro, 88-115 mEq/L; bicarbonato, 27-55mEq/L). La bilis se forma en la membrana canalicular como producto de secreción de las células hepáticas. En la actualidad se acepta que el motor del flujo biliar es el transporte activo de solutos, al crear un gradiente

osmótico que favorece el movimiento pasivo de agua y solutos. Los ácidos biliares son el solutos cuantitativamente y cualitativamente más importante de la bilis; su secreción activa por los hepatocitos constituye, por lo tanto, el determinante principal del flujo biliar. La secreción de los otros lípidos biliares, lecitina y colesterol, está directamente relacionada con la de los ácidos biliares.

El concepto actual es que la lecitina destinada a la bilis se sintetiza en el retículo endoplásmico liso y, junto con el colesterol procede de un reservorio subcelular aún insuficientemente caracterizado, es "reclutada" hacia el aparato de Golgi y el canalículo biliar por el flujo trashepático de ácidos biliares (a modo de disolución de membranas intracelulares), excretándose en forma de vesícula unilamelares por exocitosis, mientras que los propios ácido biliares son transportados por un transportador específico de la membrana canalicular. Numerosas observaciones apoyan la teoría vesicular de la secreción de lecitina y colesterol a la bilis; tales vesículas han sido aisladas y parcialmente caracterizadas en la bilis humana saturada con colesterol. El descubrimiento de esta modalidad de transporte del colesterol en la bilis ha revolucionado los conceptos sobre la patogenia de la litiasis biliar de colesterol.

Las condiciones fisicoquímicas de los lípidos biliares durante el proceso de formación de biliis se han dilucidado en gran parte gracias a los exhaustivos estudios de Carey y colaboradores (80). En resumen, a medida que la bilis se concentra a su paso por el árbol biliar, los ácidos biliares y las vesículas unilamelares interaccionan de modo variable: en la bilis insaturada en colesterol, las vesículas desaparecen al solubilizarse la lecitina y el colesterol en micelas formadas por los ácidos biliares, mientras que, en la bilis sobresaturada, coexisten micelas mixtas y vesículas cargadas de colesterol, a partir de las cuales precipita el colesterol en los estadios iniciales de la formación de los cálculos.

Metabolismo de Acidos Biliares

El conocimiento de este tema ya descrito anteriormente (34, 35). menciona que la bilis normal contiene en solución acuosa tres especies lipídicas de distintas estructuras químicas y de diferentes propiedades físicas: el colesterol, la lecitina y los ácidos biliares.

El colesterol (fig. 2) es un compuesto aromático de 27 carbonos en un núcleo esteroideo insaturado y un grupo hidroxilo en el carbono en posición 3. La molécula es netamente hidrófoba con solo una pequeña porción hidrófila correspondiente a un grupo hidroxilo, por lo cual no es hidrosoluble y forma cristales romboides en el medio acuoso característicos.

La lecitina, el fosfolípido predominante en la bilis humana es una molécula que reúne dos ácidos grasos de cadena larga, claramente hidrófobos con fosforilcolina, un compuesto de carácter hidrófilo. Si bien su hidrosolubilidad es escasa, "se hincha" en el agua para formar agregados polimoleculares de estructura cristalina, en los cuales se reúnen varias moléculas que oponen sus grupos hidrófobos e hidrófilos, y se hidrata el grupo hidrófilo.

Los ácidos biliares son derivados del ácido betacólico, que procede del colesterol por reducción de la cadena lateral, carboxilación de ésta y saturación del núcleo esteroideo. El prototipo, el ácido cólico está hidroxilado en los carbonos 3, 7 y 12 (fig 3) y en la bilis siempre aparece conjugado con los aminoácidos glicina y taurina. En la estructura química de los ácidos biliares se equilibran las posiciones hidrófila e hidrófoba de la molécula, es decir, se trata de compuestos anfipáticos y, por lo tanto, hidrosolubles y con capacidad detergente. El efecto detergente o de solubilización de otros lípidos a través de la formación de micelas se ejerce en la bilis con la lecitina y el colesterol.

El colesterol es el precursor obligado de los ácidos biliares. El hígado es el único órgano de llevar a cabo la transformación del colesterol en derivados hidroxilados del ácido colánico. Los ácidos biliares formados a partir del colesterol hepático se denominan ácidos biliares primarios estos son el ácido cólico (3,7,12-trihidroxil-

5-colanólico) y el ácido quenodesoxicólico (3,7-dihidroxi-5-colanólico). En su paso por el intestino los ácidos bilires primarios experimentar ciertas transformaciones del núcleo por efecto de las bacterias intestinales, sobre todo la flora anaerobia, lo cual origina los ácidos bilires secundarios. Así la hidroxilación del ácido cólico produce el ácido desoxicólico (3,12-dihidroxi-5-colanólico) y el ácido quenodesoxicólico origina el ácido litocólico (3-monohidroxi-5-colanólico). El primero es absorbido en el intestino, vuelve al hígado y es excretado en la bilis junto con los ácidos bilires primarios mientras que el segundo, insoluble, precipita y se excreta en las heces. Por otra parte el hígado segrega ácidos bilires conjugados con glicina y taurina, pero las bacterias intestinales son capaces de desconjugarlos y originan así ácidos bilires libres; éstos son reabsorbidos en parte y vuelven al hígado que los conjuga de nuevo y los excreta otra vez en la bilis. Debido a que la capacidad hepática de los ácidos bilires se mantiene aun en casos extremos de insuficiencia hepática la bilis contiene sólo ácidos bilires conjugados, dos conjugados, dos primarios (cólico y quenodesoxicólico), y uno secundario (desoxicólico).

La síntesis de ácidos bilires a partir de colesterol se produce en el sistema microsomal y, en parte, en la mitocondrias de los hepatocitos. La reacción inicial en la secuencia biosintética es la 7- β -hidroxilación del colesterol, que constituye a su vez, el factor limitante en la síntesis de ácidos bilires. El control de la síntesis hepática de ácidos bilires se ejerce a través de un mecanismo de retroalimentación mediado por el flujo transhepático de los ácidos bilires transportados por la vena porta y actuando sobre la enzima limitante colesterol 7- β -hidroxilasa. Los niveles intrahepáticos elevados de ácidos bilires inhiben su propia síntesis y viceversa, la disminución del flujo transhepático de ácidos bilires la estimula; este es el mecanismo clave de la regulación de la circulación enterohepática de las sales bilires.

Se denomina circulación enterohepática al trayecto de recorrido de los ácidos bilires desde su secreción en el canalículo biliar hasta su captación en el polo sinusoidal del hepatocito. Los procesos implicados en su secuencia ordenados son: síntesis y secreción biliar, almacenamiento en la vesícula biliar y paso al

intestino al iniciarse la digestión, tránsito por el intestino, absorción intestinal, transporte por la vena porta, captación hepática y secreción de nuevo en la bilis.

La vesícula biliar almacena y concentra la bilis hepática durante los períodos de ayuno. El llenado vesicular es favorecido por la contracción tónica del esfínter de Oddi. Durante el ayuno, alrededor de la mitad de la bilis es producido por el hígado penetra en la vesícula, pasando el resto directamente al duodeno. En el vaciamiento vesicular intervienen mecanismos colinérgicos y hormonales. La estimulación neurológica depende fundamentalmente de la inervación vagal, pero desempeña un papel menor en comparación con la fuerza de contracción vesicular inducida por la colecistocinina (CCK), liberada por la mucosa duodenal al llegar a los primeros tramos intestinales los ácidos grasos y aminoácidos producidos en las primeras fases de la digestión al inicio de la ingesta. La colecistoquinina (CCK) facilita también el vaciamiento vesicular mediante la relajación del esfínter de Oddi. Por otra parte la llegada de ácido clorhídico al duodeno estimula la secreción de secretina por parte de la mucosa duodenal, que induce a a secreción activa de electrolitos sobre todo bicarbonato y agua por el epitelio de los conductos biliares. Este estímulo colerético estimula el paso de la bilis a la luz intestinal.

La vesícula biliar que tiene una capacidad aproximada de 40 mL. se llenaría rápidamente de bilis, cuya producción es de unos 600 ml al día, si no fuera por su notable capacidad absorptiva. En pocas horas la vesícula biliar absorbe el 90% del agua y de los electrolitos presentes en la bilis hepática, de modo que se modifican poco las cantidades de solutos orgánicos (lípidos biliares y bilirrubina), pero su concentración absoluta pasa del 2% en la bilis hepática a alrededor del 20% en la bilis vesicular.

En su tránsito intestinal, los ácidos biliares ejercen una función detergente en la solubilización micelar de la grasa ingerida, lo cual facilita notablemente la absorción. En el intestino distal, y en ciertos estados patológicos en el proximal, ácidos biliares están sometidos a la acción bacteriana, con lo cual se producen ácidos biliares secundarios y/o libres.

La absorción de los ácidos biliares se produce fundamentalmente en el íleon terminal por un mecanismo de transporte activo. Aunque de menor importancia cuantitativa, existe también un mecanismo de absorción pasiva de las sales biliares, operativo tanto en el yeyuno-íleon como en el colon por difusión no iónica.

El transporte de las sales biliares por la vena porta, que se produce después de su absorción intestinal, se efectúa en unión con albúmina. La captación hepática de sales biliares se realiza por un mecanismo de transporte activo de características similares al de la absorción activa en el íleon. La extracción es mayor para los ácidos biliares conjugados que para los libres, y más eficiente para los trihidroxilados que para los dihidroxilados. Este proceso es muy eficaz extrayéndose del plasma en una sola circulación por el hígado el 97 a 98% de los ácidos biliares conjugados y alrededor del 92 - 94% de los ácidos biliares libres.

Los mecanismos de transporte intrahepatocítico de los ácidos biliares son desconocidos. Sin embargo, en su paso por el hepatocito los ácidos biliares regulan su propia síntesis por el mecanismo de retroalimentación ya mencionado, con lo cual se mantiene la homeostasia de la circulación enterohepática en el individuo sano. La secreción activa en el canalículo biliar de los ácidos biliares recirculantes y una pequeña parte procedente de la síntesis endógena vuelven a iniciar el ciclo. La masa total de ácidos biliares primarios y secundarios presentes en la circulación enterohepática constituyen el (pool) reservorio de ácidos biliares. El tamaño o cuantía del reservorio es esencialmente constante, al rededor de 50 mg por kilo de peso en el varón (3-5 g), compensándose la pérdidas fecales (0.5 g/día) por la síntesis hepática de una cantidad equivalente. El reservorio de ácido biliares es "secuestrado" casi en su totalidad en la vesícula biliar durante el ayuno: al comer y descargarse el contenido de la vesícula se inicia el ciclo, el cual se repite unas 3 veces durante la comida (mientras dura la digestión). De este modo la reserva de ácidos biliares circula unas 10 veces al día, con lo cual se obtiene una tasa secretora 10 veces superior a la cuantía del reservorio, es decir de unos 30 a 40 g al día (fig. 3). La tasa secretora de lípido biliares está sujeta a variaciones intraindividuales e interindividuales que dependen de la intensidad de

la contracción vesicular y del tiempo del tránsito intestinal: ambos factores tienen importancia en la génesis de la litiasis biliar. La notable economía de la circulación enterohepática permite mantener concentraciones adecuadas de ácido biliares en los espacios anatómicos donde deben cumplir su función de solubilización de otros lípidos (vías biliares y luz intestinal). La integridad del circuito impide que el efectos detergente de los ácidos biliares se ejerza en otros sitios en donde podría ser nocivo: para esto son esenciales los dos potentes sistemas de extracción localizados en el íleon (evita que los ácidos biliares se viertan hacia el colon) y el hígado (impide que pase a la circulación sistémica). Entre estas "bombas" un servomecanismo preciso, el control de la síntesis mantiene la constancia del círculo enterohepático.

Epidemiología

Las estadísticas en los Estados Unidos de América muestran que en estudios de necropsia en personas mayores de 40 años de edad marca una incidencia por género de 20% en mujeres y 8% en hombres y se va incrementando a medida que se eleva la edad. En mujeres mayores de 75 años da incidencia es de 35% y en hombres es de 20%. Se calcula de existen 15 a 20 millones de personas con litiasis biliar y anualmente se incrementan de 1 a 2 millones de casos nuevos. La mortalidad atribuible a litiasis biliar es de 6000 casos anuales. Los cálculos mixtos y de colesterol presentaron 70 a 80% de los casos y el resto correspondió a cálculos pigmentarios. Hechos notables son los que se vierten como resultado de los estudios de Framingham (30). En algunos padecimientos como la cirrosis hepática existe una mayor incidencia de litiasis vesicular silente (82) que en la población general, explicado esto por la hemólisis con que cursa este padecimiento y el metabolismo de los lípidos alterado (81).

Los datos de prevalencia aproximada derivados de algunos otros estudios de autopsia revelan que cifras semejantes para los restantes países occidentales, en los que se encuentran cálculos biliares en el 10-30% de la población. La prevalencia de la colelitiasis es netamente inferior en Africa y en los países orientales, al extremo que la tribu Masai en Africa Oriental, en donde la colelitiasis es desconocida. Los indios Pima del suroeste de los Estados Unidos tiene una incidencia que se acerca al 40% de su población adulta.

Los factores que predisponen a la formación de cálculos biliares de colesterol incluyen edad, factores demográficos obesidad, pérdida de peso, hormonas sexuales femeninas, enfermedad y resección de colon y de íleon terminal así como hipomotilidad vesicular que facilita la estasis y formación de lodo biliar. Los factores para la formación de litos pigmentarios incluyen hemólisis crónica, cirrosis hepática por alcohol (80), infecciones crónicas del árbol biliar, infestaciones parasitarias y edad avanzada. La incidencia en obesos es mayor que en la población de no obesos básicamente porque en éste grupo se incrementa la síntesis de colesterol.

Visión Global de la Función Biliar

La formación de la bilis cumple funciones muy importantes en la economía del organismo. Por un lado, es esencial para la excreción de varios productos de catabolismo como los pigmentos biliares y los metabolitos de hormonas esteroideas y representa también el vehículo para la eliminación de numerosos fármacos, drogas y toxinas. Por otro lado, los ácidos biliares participan en el proceso de digestión de las grasas dietéticas al ser imprescindibles para su solubilización, paso previo a su correcta absorción intestinal. Se cree también que la bilis representa un importante mecanismo para aportar inmunoglobulina A al tubo digestivo. Por último, tanto el proceso de formación de bilis en los hepatocitos como la circulación enterohepática de ácido biliares en su totalidad desempeña un papel fundamental en la homeostasia del colesterol del organismo. Mientras la conversión de colesterol en ácidos biliares constituye la principal vía catabólica de aquél organismo, la excreción de colesterol no esterificado representa un papel básico en el metabolismo hepático y sistémico de colesterol. Así la interrupción de la circulación enterohepática de ácido biliares mediante derivación quirúrgica del íleon o la administración de colestiramina estimula la conversión de colesterol a ácidos biliares, incrementando su catabolismo y determinando un balance favorable (disminución de colesterol). Además, la excreción biliar de colesterol actúa como mecanismo de protección ante una sobrecarga de este esteroide; así la excreción biliar de colesterol en la obesidad o durante la ingestión de dietas altas en colesterol, evita una hipercolesterolemia exagerada al precio de aumentar el riesgo litogénico.

COLELITIASIS

Patogenia.

Es por demás conocido y descrito en textos (35) que en razón de su frecuente presentación clínica y sus complicaciones, la colelitiasis presente un importante problema de salud pública.

La simplicidad y la disponibilidad de la ecografía han permitido en los últimos tiempos evaluar suficientes individuos en poblaciones esogidas al azar para determinar la prevalencia real de la colelitiasis en algunos países occidentales. Diversos estudios de detección mediante ecografía de la litiasis biliar realizados durante los últimos 5 años en diversos países occidentales han demostrado una prevalencia en la población adulta de al rededor de 12% siempre mayor en el sexo femenino y aumentando con la edad. Estos estudios (2) han demostrado un hecho muy importante: en el momento de la detección de la litiasis biliar, entre dos tercios y tres cuartos de los individuos nunca habían tenido síntomas específicos de litiasis biliar, lo que demuestra que la mayoría de los cálculos biliares son asintomáticos.

La literatura reporta documentos de revision interesantes (1, 28, 35) en donde se describen dos clases de cálculos biliares: pigmentarios y de colesterol. Los primeros se originan por una anomalía en el metabolismo de la bilirrubina, mientras que los segundos estan causados por alteraciones del metabolismo de las sales biliares y del colesterol. Ambos tipos de cálculos estan compuestos por substancias virtualmente insolubles en agua. Los cálculos pigmentarios contienen cantidades apreciables de bilirruginato de calcio y otros pigmentos derivados del catabolismo de la hemoglobina, mientras que los cálculos de colesterol están formados casi exclusivamente de cristales de este lípido insoluble; existen también cálculos mixtos que contienen a la vez pigmentos biliares y colesterol, pero por lo común predomina el colesterol, por lo que puede considerarse como variante de la colelitias del colesterol. En obesos se incrementa la síntesis de colesterol y su eliminación por la bilis, por lo que se forman litos de colesterol.

Los indios Pima del suroeste de los Estados Unidos tiene una incidencia que se acerca al 40% de su población adulta (ver epidemiología), al parecer tiene dos trastornos: hiposecreción de colesterol y disminución de sales biliares. Los enfermos con enfermedad del íleon terminal podían ser incapaces de reabsorber adecuadamente sales biliares y por ende la formación de litos.

Un grupo de investigadores de la Cleveland Clinic en Rochester (1) investigaron la razón por las cuales unos individuos generaban litos en la vesícula biliar y otros no. Extrajeron bilis de la vesícula biliar en pacientes operados de colecistectomía y esta se incubó a 37 grados Celcius. La bilis fué revisada periódicamente encontraron que se formaron cristales de colesterol al cabo de 2.9 días en promedio; la compararon con bilis de personas sin cálculos y encontraron que formaban también cálculos con un promedio de 15 días en promedio. Esta diferencia podría ser el resultado de un factor antinuclear en la bilis normal o un factor pronuclear en la bilis de pacientes que forman litos.

Por otro lado hay reportados grupos limitados de pilotos rusos con una alta incidencia de litiasis vesicular que al parecer es debido al tipo de alimentación ya que reponen al tratamiento con ácido ursodesoxicólico combinado con litrotricia (44) (ver más adelante).

El proceso inicial en la formación de los cálculos biliares consiste en un cambio físico de la bilis, que se transforma de solución insaturada en solución en que precipiten los elementos sólidos. La mucina de la vesícula biliar facilita la nucleación, ya que se ha observado este elemento en el centro de los litos de colesterol. Aún no se ha establecido con claridad si la bilis de los pacientes con litiasis tienen más mucina que los individuos normales.

Se ha aducido también que otro factor que interviene en la formación de litos siendo la motilidad anómala de la vesícula biliar un factor a considerar, pero no ha sido bien aclarada esta.

Formación de Cálculos Pigmentarios

Los cálculos pigmentarios corresponden alrededor del 20% de la colelitiasis en los países occidentales, en donde la incidencia aumenta con la edad y en las vías biliares sujetas a colestasis y/o a infecciones repetidas.

Los cálculos pigmentarios se subdividen en dos categorías sobre la base de las diferencias epidemiológicas, clínicas y de composición. Los cálculos pigmentarios negros suelen ser de tamaño pequeño, de forma irregular y de aspecto amorfo al corte. Se forman en la vesícula y están compuestos por bilirruginato de calcio, polímeros de bilirrubina, carbonato de calcio y fosfato de calcio. Los cálculos pigmentarios ocreos (cálculos de bilirruginato de calcio) poseen capas alternantes de bilirruginato de cálcico y sales cálcicas de ácidos grasos. Pueden formarse en la vesícula o en los conductos biliares. Abunda en pueblos orientales, en donde se asocian a infecciones biliares repetitivas. En las culturas occidentales se encuentran sobre todo en el colédoco, donde se forma de novo posterior a la colecistectomía.

La sobresaturación de bilis por la bilirrubina libre desempeña un papel central en la formación de cálculos pigmentarios. Si bien el hígado secreta exclusivamente bilirrubina conjugada existe también una pequeña fracción de bilirrubina libre, insoluble en agua, que está aumentada en los pacientes con colelitiasis. Existen tres mecanismos que explican el exceso de pigmento insoluble en la bilis:

- 1.- Aumento en la excreción hepática de bilirrubina libre como ocurre en la enfermedades hemolíticas.
- 2.-Deficiencia en los factores solubilizadores de la bilirrubina libre. Si bien se desconoce en gran parte se ha sugerido que el defecto crónico en la secreción biliar de ácidos biliares que caracteriza a la cirrosis podría explicar la predisposición a la colelitiasis pigmentaria en los pacientes con ésta enfermedad (85).

3.- Desconjugación de la bilirrubina en la bilis. Las bacterias coliformes producen beta-glucoronidasa, una enzima que transforma la bilirrubina conjugada en bilirrubina libre; sin embargo la mayor parte de los pacientes con cálculos pigmentarios tienen la bilis vesicular esteril. Las infecciones repetidas de las vías biliares explican probablemente la alta incidencia de colelitiasis pigmentaria en zonas rurales de Asia en donde son comunes las infecciones parasitarias y bacterianas del árbol biliar pero la existencia como factor etiológico de la colelitiasis pigmentaria en Occidente es más que dudosa. Por otra parte, este mecanismo explicaría la formación de placas pigmentarias en cálculos de colesterol, que corresponderían a periodos de infección secundaria a colelitiasis de colesterol.

Aunque los factores que lo predisponen ya fueron comentados. El componente encontrado es de bilirrubina no conjugada, misma que existe en tres formas: diacídica, monoacídica y completamente ionizada. Son insolubles en agua y las dos formas no ionizadas son extremadamente sensibles a la precipitación de calcio. Los pacientes con cálculos pigmentarios (así llamados por su coloración) presentan niveles de bilirrubina no conjugada en la bilis en comparación con los individuos normales y con los pacientes con litiasis de colesterol. El carbonato de calcio es importante en la formación de cálculos de pigmento pues muestra poca solubilidad en agua. Finalmente la mucina al actuar como matriz estructural donde se agregan sales cálcicas de bilirrubina al carbonato y fosfato ofrece la posibilidad de que los pacientes con pigmentos biliares sean hipersecretores de mucina, aspecto que hasta el momento no ha sido estudiado. Valga la pena comentar que por su composición, los cálculos pigmentarios no se sujetan a la disolución farmacológica con ningún medicamento.

Formación de Cálculos de Colesterol

En los países occidentales alrededor del 75% de los cálculos biliares están constituidos principalmente de colesterol cristalino. La comprensión de la patogenia de este tipo de cálculos ha evolucionado considerablemente en los últimos 25 años. El concepto actual es que hay tres alteraciones fisiopatológicas en la litogénesis de colesterol: bilis sobresaturada, nucleación de colesterol y permanencia (con cohesión y crecimiento de los cristales) en la vesícula. A continuación se exponen con cierto detalle los tres defectos.

Sobresaturación de la bilis con colesterol

La sobresaturación biliar con colesterol implica que éste se encuentra en concentraciones excesivas, que superan la capacidad de transporte de sus vehículos movilizantes: vesículas de lecitina-colesterol o micelas mixtas de ácidos biliares-lecitina-colesterol; en la práctica esto ocurre una hipersecreción de colesterol o una hipersecreción de ácidos biliares. Al parecer el primero es el defecto básico en la mayoría de los estados litogénicos.

Para comprender las alteraciones de la secreción biliar de colesterol, es útil repasar primero los principales mecanismos mediante los que el hígado regula la homeostasia del colesterol. En la figura 4 se esquematiza el papel central del hígado en la homeostasia del colesterol. Existen tres vías para satisfacer las necesidades metabólicas del esteroide: a) entrada del colesterol dietético a través de los remanentes de quilomicrones; b) colesterol procedente de la circulación y de los tejidos extrahepáticos y captados por receptores específicos en forma de LDL, la vía cuantitativa más importante pero también en forma de HDL, y c) síntesis endógena del esteroide a partir de ácido acético, bajo el control de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa. La cantidad de colesterol que adquiere el hígado a partir de estas tres fuentes varía continuamente, pero el contenido intracelular de colesterol libre permanece relativamente constante debido a una precisa regulación metabólica entre las vías de entrada por un lado, y los mecanismos de depósito y excreción por otro. Los

hepatocitos disponen de tres vías principales para canalizar el exceso de colesterol: a) su esterificación, controlada por la enzima acetilcoenzima A colesterol-acetiltransferasa (ACAT); una parte del colesterol esterificado puede ser depositado en forma de gotas de grasa, pero la mayoría es exportado a la circulación sistémica mediante la secreción de VLDL; b) conversión del colesterol libre en ácidos biliares, un proceso que se encuentra regulado por la enzima microsomal 7 α hidroxilasa, y c) excreción directo a la bilis como esteroide libre, que es la vía cuantitativamente más importante en el hombre.

El mantenimiento del balance hepático del colesterol mediante el ajuste entre las vías de entrada y de salida es muy complejo y solo parcialmente conocido, y su importancia es obvia en la patogenia de la colelitiasis (por exceso de colesterol en la bilis) como de la arteroesclerosis (por exceso de colesterol en la sangre).

Los defectos principales que conducen a la sobresaturación de la bilis con colesterol son la hipersecreción de éste con secreción normal de ácidos biliares o la hiposecreción de éstos con secreción normal de aquél.

Las causas de hipersecreción biliar de colesterol, que son entidades o situaciones clínicas o entidades asociadas a la vez a litiasis biliar en estudios epidemiológicos y a bilis sobresaturada en estudios metabólicos son las siguientes (fig. 4).

1.- Incremento en la síntesis endógena de colesterol debido al incremento de la actividad de la HMGCo A-reductasa como ocurre en la obesidad y en la dislipidemias que cursan con hipertrigliceridemia. En relación con éstos conceptos los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva practicamente constante de litiasis biliar con la obesidad y los triglicéridos plasmáticos (tratandose con frecuencia de relaciones independientes), y se ha sugerido que el hiperinsulinismo por resistencia periférica a la insulina podría ser la causa subyacente de estas alteraciones.

2.- El aumento en la actividad de los receptores hepáticos para las lipoproteinas

principalmente LDL y remanente de quilomicrones determina que entre más colesterol en los hepatocitos y se incrementa la excreción del colesterol dietético, captado por el hígado a través de los remanentes de quilomicrones, puede cursar sobresaturación biliar de colesterol, pero no todos los estudios lo han confirmado.

3.- La reducción de conversión de colesterol en ácidos biliares mediante la enzima limitante 7 α hidroxilasa parece ser el mecanismo subyacente del aumento de saturación de colesterol biliar (y de la prevalencia de colelitiasis) que ocurre con la edad.

4.- La disminución de esterificación del colesterol libre intrahepático por hipofunción de la ACAT se deba a un aumento en la secreción endógena de o a la secreción exógena de progestágenos que son potentes inhibidores de dicha enzima. El tratamiento con preparados con estas hormonas incrementa el colesterol biliar, y su notable hiperproducción en el tercer trimestre del embarazo puede justificar el riesgo de litiasis en esta situación y su aumento con la paridad. Los derivados de ácido fórico son también inhibidores de la ACAT. El tratamiento con estos agentes hipolipemiantes produce hipersecreción biliar de colesterol y aumenta el riesgo de colelitiasis.

Los estudios comparativos de secreción de lípidos biliares en pacientes con cálculos y sin ellos pertenecientes a grupos étnicos específicos con una elevada prevalencia de litiasis biliar, como los indios Pima del suroeste norteamericano, los chilenos y los suecos, han demostrado que la anomalía principal de la bilis litogénica en la hipersecreción de colesterol; por ahora se desconoce si una o varias de las alteraciones del metabolismo hepático del colesterol reseñadas puede tener una predisposición racial que explique estos hechos. Tampoco se sabe si existe un estrato bioquímico que explique para la conocida susceptibilidad familiar de la litiasis biliar.

La hiposecreción de ácidos biliares es una causa de bilis litogénica mucho menos frecuente de lo que se creía. La disminución en la síntesis de ácidos biliares sigue

siendo un defecto hipotético como causa de bilis sobresaturada excepto en el envejecimiento; los estrógenos inhiben la síntesis de ácidos biliar pero el defecto principal es la hipersecreción biliar de colesterol. La reducción del reservorio (pool) de ácidos biliares por alteraciones de la circulación enterohepática, una causa de bilis litogénica muy aceptada en la época de los setenta parece ser una artefacto metodológico. Incluso se ha desmentido que la enfermedad o resección del íleon que induce malabsorción de bilis produce bilis sobresaturada por la hiposecreción de ácidos biliares; de hecho parece que los cálculos biliares que se forman en esta situación son de pigmentos y no de colesterol.

Nucleación de colesterol en la bilis.

Los dos vehículos principales para el transporte de colesterol en la bilis vesículas y micelas (fig. 5) no solo coexisten en la bilis, sino que presentan interconversiones continuas, que dependen tanto de las concentraciones relativas de sus componentes, como de la concentración total de lípidos biliares. Por ejemplo, durante la digestión, cuando existe una tasa alta de ácidos biliares que resulta de una menor proporción relativa de colesterol, éste es transportado en micelas (bilis saturada) mientras que durante el ayuno, mientras se reduce la secreción de ácidos biliares y existe una proporción relativa de colesterol (bilis sobresaturada), las vesículas son el vehículo principal. Tanto las micelas como las vesículas con una relación lecitina colesterol inferior a 1.0 (presentes en la diluida bilis hepática) son termodinámicamente estables mientras que las vesículas enriquecidas en colesterol, formadas cuando existe más colesterol, del que puede ser solubilizado en micelas, son inestables y tienden a fusionarse dando lugar a cristales líquidos multilamelares, visibles en el microscopio polarizante como gotas birrefringentes que muestran el típico patrón en "cruz de Malta". Este fenómeno ocurre en la bilis sobresaturada de la vesícula biliar, porque al estar más concentrada la micelización del colesterol de las vesículas transfiere más lecitina que colesterol a las micelas mixtas. Los cristales líquidos son muy inestables y a partir de ellos ocurre la precipitación (nucleación) de cristales de colesterol (fig. 6). Al parecer la vitamina C tiene un papel importante en la prolongación del tiempo de nucleación como lo demostró el estudio del Dr.

Gustafsson quien demostró que en los pacientes en tratamiento médico con ácido quenodesoxicólico y ursodesoxicólico para la disolución de litiasis vesicular, se prolongaba significativamente el tiempo de nucleación en los pacientes en quienes concomitantemente se administraba dosis altas de vitamina C (66). Estudios recientes realizados en Japón en donde se ha estudiado la ultraestructura de los cálculos vesiculares de colesterol (del tipo mixto) bajo microscopía electrónica de transmisión después de fracturarlos por congelación se vió que consistían de cristales de colesterol, líquidos y algunas impurezas. Los cristales de colesterol no son perfectos y presentan algunos defectos estructurales. La adherencia entre cristales se realiza superficie-superficie, superficie-borde libre y borde libre-borde libre. Esto podría sentar la base de la agregación de los cristales de colesterol y por ende la razón por la cual responden a la fractura terapéutica con los equipos de litotricia (64).

La observación de que la bilis sobresaturada de colesterol es muy frecuente en individuos normales indica que la secreción hepática de una bilis sobresaturada es una condición necesaria pero no suficiente para que se formen cálculos de colesterol.

Lo que distingue a los individuos cuando tienen una bilis sobre saturada de colesterol con cálculos o sin ellos se sabe parcialmente. El estudio de la bilis utilizando el microscopio como instrumento principal de investigación ha proporcionado una respuesta parcial a estos cuestionamientos al demostrar que es precisamente la rápida precipitación de colesterol durante el cultivo de la bilis isotrópica procedente de individuos con cálculos la que la diferencia de la bilis normal, que puede permanecer mucho tiempo como solución isotrópica sin que aparezcan cristales. Por lo tanto el tiempo de nucleación de colesterol es un factor crítico que distingue las bilis normales (insaturadas o sobresaturadas) de las bilis realmente litogénicas.

Un tiempo de nucleación prolongado en un individuo alitiasico con bilis sobresaturada indica probablemente que no ha permanecido un tiempo suficiente en la vesícula biliar como para alcanzar el equilibrio; por el contrario la

nucleación rápida de la bilis de pacientes litiasicos permite inferir que sí se llega al equilibrio en su vesícula. De hecho, la bilis de los pacientes con cálculos de colesterol, tienen casi siempre cristales de colesterol mientras que la de los pacientes con cálculos pigmentarios o en individuos sin cálculos son generalmente isotrópica; este es el fundamento de la utilidad diagnóstica del drenaje duodenal y examen microscópico del sedimento biliar.

La inestabilidad de las vesículas unilamelares cuando se enriquecen en colesterol en la bilis saturada de la vesícula biliar justifica las recientes observaciones de que la probabilidad de encontrar cristales en la bilis sobresaturada aumenta con la concentración total de lípidos, pero esto no explica el porqué a igualdad de concentración y saturación hay bilis con cristales de colesterol y sin ellos. Existen dos posibilidades: o la bilis litogénica que nuclea con rapidez contiene factores que desestabilizan las vesículas promoviendo su agregación y la cristalización de colesterol (o el crecimiento de los cristales hasta ser visibles al microscopio), o tienen una deficiencia de factores estabilizadores de las vesículas o inhibidores de la cristalización. La naturaleza de los factores pronucleadores en la bilis de los pacientes litiasicos y los antinucleadores de los individuos normales ha sido motivo de investigación en la última década, sin que se haya llegado a una caracterización adecuada. Existen pruebas del carácter pronucleador tanto de las glucoproteínas del moco vesicular como de otras proteínas no mucinosas, mientras que se han atribuido propiedades antinucleadoras tanto a la apo-A como a otras fracciones protéicas.

En resumen, existen pruebas de que la fracción protéica de la bilis existen sustancias pronucleadoras y antinucleadoras, y es probable que un desequilibrio entre ellas, junto con otros factores cinéticos como el vaciamiento vesicular, determine que la bilis sobresaturada precipiten su colesterol e inicien el proceso de formación de cálculos. El conocimiento de los mecanismos de la litogénesis es aún fragmentario. Aparte de la confirmación de la importancia de las citadas proteínas biliares en el crítico proceso de cristalización del colesterol requerirá un análisis preciso de sus relaciones estructura-función moleculares, están todavía por explorar otros procesos igualmente importantes para la comprensión

de la patogenia de la litiasis biliar, como los que atañen a la prenucleación (agregación y fusión de vesículas) y la postnucleación (crecimiento y cohesión de los cristales); se intuye que en éste último proceso la vesícula biliar debe de representar un papel importante.

Papel de la Vesícula Biliar en la Litogénesis.

En el hombre, la existencia de la vesícula biliar en el circuito enterohepático favorece la litogénesis por un triple motivo: en primer lugar, durante el ayuno nocturno, aproximadamente el 50 - 60 % del capital circulante de ácidos biliares (demás de lípidos biliares) es almacenado en la vesícula. Como ya se ha mencionado, el proceso de concentración que la bilis de allí ocurre determina cambios en sus propiedades fisicoquímicas que favorecen la sobresaturación y precipitación del colesterol biliar. En segundo lugar, al estar "secuestrada" en la vesícula biliar una proporción importante de ácidos biliares se reduce su tasa secretoria por parte del hígado por lo que la vesícula biliar tiende a estar sobresaturada durante el ayuno, tanto más cuanto mayor sea su duración. Finalmente, es obvio que la bilis sobresaturada procede del hígado, pero que la nucleación del colesterol se produce en la vesícula biliar y que si ésta evacuara completamente los cristales, no se formarían cálculos; por lo tanto, la retención prolongada de una parte del contenido vesicular es otro requisito para la litogénesis.

Los estudios de colelitiasis experimental sugieren que la hipomotilidad vesicular es uno de los defectos básicos en la litogénesis. Un hecho notable en el modelo animal es que el vaciamiento vesicular se altera ya cuando aumenta la saturación del colesterol biliar, antes de que exista la nucleación o se formen cálculos. El defecto en la contracción vesicular se asocia a un aumento en la resistencia al flujo en el conducto cístico y a un aumento en la síntesis de prostaglandinas con la vesícula biliar; la estimulación para el vaciamiento vesicular evita la formación de cálculos. El mecanismo del defecto en la contracción vesicular no está completamente aclarado, pero la hiperproducción de mucina, que también precede a la formación de cálculos en la colelitiasis experimental podría contribuir al aumento de la resistencia al flujo del conducto cístico.

Mediante el uso de técnicas no invasivas, como la ecografía en tiempo real y la colecistografía gammagráfica, se han demostrado defectos de la contracción vesicular en una proporción variable de pacientes con colelitiasis. Al parecer, el

vaciamiento vesicular disminuye a medida que aumenta la saturación del colesterol biliar. Por otra parte, el defecto en la contracción vesicular en pacientes litíasicos persiste tras erradicar los cálculos mediante litotricia. Estos hechos sugieren que la hipomotilidad vesicular es un defecto primario en la colelitiasis, y no secundario a la presencia de cálculos en la vesícula. Aunque no se ha detectado en todos los pacientes litíasicos y se desconoce su fisiopatología, existen situaciones clínicas bien definidas en que la falta de contracción vesicular presenta un papel principal en la litogénesis: las que conducen a la formación de barro biliar.

Algunos estudios han demostrado un vaciamiento lento en vesículas biliares con litiasis en su interior. En otro estudio se demostró que una vez eliminados los litos de su interior la motilidad vesicular regresó a la normalidad, siendo así que la litiasis es causa y no consecuencia de la hipomotilidad. El vaciamiento lento de las vesículas biliares podrían ser la causa de la formación de litos en las mujeres que toman anticonceptivos orales; estos fármacos aumentan la saturación de colesterol en la bilis de una manera más constante que lo que alteran la motilidad vesicular por lo que se infiere que esta última tiene una importancia secundaria.

El paradigma de la estasis vesicular y del consiguiente riesgo litogénico es el ayuno prolongado durante la nutrición parenteral total, situación en la que la falta total de estimulación de la contracción vesicular debida a la falta de ingesta determina la formación de barro biliar (fig. 11) y ulteriormente de cálculos, con una frecuencia que depende directamente de la duración del ayuno. La denominación de barro biliar se aplica a un hallazgo ecográfico caracterizado por pequeños ecos móviles intraluminales sin sombra acústica. La observación del barro biliar al microscopio revela que está formado de abundantes cristales de colesterol, junto con agregados pigmentarios (bilirrubinato de calcio amorfo) en una matriz gelatinosa de moco. Puesto que está formado por los elementos embrionarios de los futuros cálculos, el barro biliar puede considerarse como un estadio morfológico inicial en su formación: es decir, se ha producido nucleación de colesterol o bilirrubinato de calcio, y la retención de los cristales en la vesícula permite el siguiente crecimiento de los cálculos.

Los factores de riesgo de barro biliar por estasis vesicular casi siempre relacionada con ayuno prolongado, incluyen además de la nutrición parenteral prolongada, la cirugía abdominal, duración de estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos, el síndrome de inmunodeficiencia humano y el embarazo evidentemente la estasis de la gestación no se debe a ayuno sino a la inhibición generalizada de la contracción de la musculatura lisa causada por los progestágenos, lo que determina una disminución progresiva del vaciamiento vesicular hasta el parto. La administración de somatostatina para el tratamiento de la acromegalia también favorece la formación de cálculos biliares.

Esta fase inicial de litogénesis parece ser reversible cuando su origen radica exclusivamente en la estasis vesicular, de tal modo que muchos casos detectados de barro vesicular detectados durante el ayuno prolongado o durante el embarazo se resuelven sin tratamiento al reanudar la ingesta de alimentos o el postparto respectivamente; en otros casos el barro evoluciona a la formación de cálculos macroscópicos. Se desconoce en que proporción de pacientes se desarrollan litiasis biliar sin que la estasis vesicular franca desempeñe un papel fundamental (que suele ser la mayoría), la enfermedad litiásica se inicia con barro biliar en mayor o menor cantidad, por tanto detectable o no por ecografía de la vesícula biliar.

Cuadro Clínico de Colelitiasis Asintomática, Colecistitis Crónica y Colecistitis Aguda

La expresión clínica de la litiasis es variada. Muchos casos permanecen asintomáticos por largos períodos de tiempo. La obstrucción intermitente del conducto cístico producen cuadros dolorosos autolimitados (cólico biliar), que con frecuencia determinan inflamación crónica de la vesícula biliar (colecistitis crónica) o bien si la obstrucción persiste la inflamación aguda de la vesícula biliar (colecistitis aguda), la expulsión de un cálculo al colédoco (coledocolitiasis) Puede causar dolor, ictericia, colangitis o pancreatitis. Existe en la literatura revisiones para la aplicación de algoritmos para llegar al diagnóstico presuntivo de estas patologías (3). La erosión de la pared de la vesícula por un cálculo puede perforarla o abrirla al intestino, produciendo una causa inusual de obstrucción intestinal (íleo biliar). Por último la litiasis vesicular se considera un factor importante en el desarrollo de carcinoma de la vesícula biliar.

Colelitiasis Asintomática

Si bien la colelitiasis asintomática siempre es tributaria de tratamiento la conducta que se ha de seguir cuando es asintomática esta menos tipificada. En efecto debido a la frecuencia de la colelitiasis y el empleo cada vez mas extendido de la ecografía no resulta extraño que muchos casos de cálculos asintomáticos se descubran durante la evaluación clínica de otros problemas. El médico debe de decidir cuál es el tratamiento de debe de sugerir a su paciente. Para esta desición se debe de conocer la historia natural de la colelitiasis. Numerosos estudios sugieren que casi tres cuartas partes de los individuos con litiasis biliar descubiertas al azar estan asintomáticos y que su seguimiento clínico durante un período de hasta 20 años revela una escasa morbilidad y una nula mortalidad con una probabilidad para desarrollar dolor de origen biliar del solo 20%. De éstas observaciones se deduce que los pacientes con colelitiasis asintomática sigue en general un curso benigno sin tratamiento. Sin embargo, existe un subgrupo con riesgo especial, que justifica la colecistectomía profiláctica, los pacientes con calcificación de la pared vesicular que se asocia con cancer de la vesícula. Con

esta excepción el riesgo de pacientes con colelitiasis asintomática es pequeño y no supera el de la colecistectomía electiva, por lo que es lícito mantener una actitud conservadora.

Si bien hace tiempo se recomendaba la colecistectomía profiláctica en pacientes diabéticos con cálculos, por una presunta mortalidad elevada por una colecistitis aguda, los datos más recientes sugieren que la diabetes per se no incrementa el riesgo quirúrgico ni la mortalidad por colecistitis aguda.

Cólico Biliar y Colecistitis Crónica

Los cólicos biliares constituyen el síntoma principal en la mayoría de los pacientes con colelitiasis sintomática. La presencia de cálculos en la vesícula biliar origina cambios inflamatorios y cicatrizales, que reciben el nombre de colecistitis crónica, sin embargo no existe correlación entre el grado de alteraciones morfológicas de la vesícula y la gravedad de los síntomas que condujeron a la colecistectomía. El cólico biliar es el resultado de una obstrucción pasajera del conducto cístico por un cálculo y excepto si aparece colecistitis aguda, no tiene por que aparecer cambios inflamatorios en las fases iniciales de la enfermedad. Mas tarde, en cambio es posible que no haya síntomas a pesar de que exista una vesícula escleroatrófica.

Alrededor del 5% de los pacientes con litiasis vesicular intervenidos presentan colesteroles de la pared vesicular causada por la acumulación en la submucosa de macrófagos cargados de colesterol esterificado. La superficie mucosa tiene en estos casos un aspecto característico (vesícula en fresa). La vesícula puede ser colesteroles en ausencia de cálculos en cuyo caso suele ser asintomática, pero también es posible que cause dolor de tipo biliar.

Manifestaciones Clínicas Colecistitis Crónica.

El dolor del cólico biliar puede ser dolor continuo que aumenta en forma gradual en el transcurso de una hora se estabiliza durante dos o tres horas y disminuye en

el transcurso de otras varias horas. El dolor es máximo en el epigastrio y el hipocondrio derecho, pero puede manifestarse en cualquier otra localización en el abdomen o en la región precordial. En la mitad de los casos el dolor irradia a la espalda. El ataque biliar se acompaña con frecuencia de vómitos de los cuales en ocasiones calman el dolor. Los intervalos entre los ataques son impredecibles y se pueden presentar cada semana, cada mes o en forma esporádica en el transcurso de la vida del paciente. La dispepsia biliar es un término que se presta a confusión y se presta para definir un grupo de síntomas mal definidos asociados con frecuencia a la colelitiasis, pero presentes también en individuos sin esta patología. Los síntomas de dispepsia biliar comprenden: intolerancia a la comida grasa o sazonada, aerofagia, flatulencia, sensación de peso e distensión abdominal postprandial, pirosis, regurgitaciones, náuseas y vómitos. Aunque la mayoría de los pacientes con colelitiasis presentan uno o más de estos síntomas una gran mayoría mejoran con antiácidos, normas dietéticas u otras manipulaciones que en lo absoluto intervienen en la fisiopatología biliar.

Diagnóstico de la Colecistitis Crónica

Los principales métodos diagnósticos son la colecistografía oral y la ecografía. La radiografía simple de abdomen revela 15 a 20% de las litiasis radiopacas. En caso de duda deben de demostrarse con otros métodos diagnósticos para demostrar que hay cálculos en la vesícula. En un número reducido de pacientes se puede demostrar síntomas claros de colelitiasis con colecistograma radiológico y ultrasonido negativo. En estos casos el juicio clínico debe complementarse con un drenaje biliar con intubación transduodenal, estimulación de la contracción vesicular y análisis microscópico de la bilis en búsqueda de cristales de colesterol. La colecistocolangiografía transduodenoscópica (ERCP) puede ser útil en esta situación.

La falta de especificidad de los síntomas de colecistitis crónica obliga en muchos casos a descartar otros procesos aún en presencia de una colecistografía patológica. La demostración de una vesícula ocupada no descarta la posibilidad de que los síntomas del paciente se daban a otras enfermedades. En este sentido se debe de estudiar el tubo digestivo con papilla de bario y vías urinarias intravenosa.

En el diagnóstico diferencial de la colecistitis sintomática no complicada deben de incluir la esofagitis por reflujo, la úlcera péptica, la angina de pecho, la pancreatitis crónica, el síndrome de colon irritable, la urolitiasis, la pielonefritis, y mas raramente la radiculitis a partir de una osteoartritis vertebral.

Complicaciones de la Colecistitis Crónica

La complicación mas frecuente de la colecistolitiasis es la coledocolitiasis que afecta alrededor del 15% de los casos. La incidencia de cálculos coledocales aumenta con la edad. Los pacientes con colecistitis crónica sintomática desarrollan por lo común uno o varios brotes de colecistitis aguda. Una complicación aunque rara pero muy peligrosa por su asociación con carcinoma de vesícula , es la calcificación de la pared vesicular o vesícula de pocelana. Facilmente diagnosticable en una radiografía simple de abdomen. El adenocarcinoma de vesícula biliar es un tumor de pacientes ancianos con colelitiasis, la mayoría de los cuales han padecido síntomas bilires durante muchos años.

Tratamiento del Cuadro Agudo.

En la fase aguda del cólico biliar está indicada la administración de analgésicos antiespasmódicos. Evidencias recientes han demostrado que la administración de intramuscular de 75 mg. de diclofenaco sódico es mas eficaz que los espasmolíticos para aliviar el dolor del cólico biliar; el efecto de este fármaco esta en relación con la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas mediadoras de la inflamación vesicular. El tratamiento de los síntomas dispépticos con dieta exenta de grasas, antiácidos y agentes procinéticos pueden aliviar los síntomas pero es útil para prevenir los ataques de cólico biliar.

Si bien algunos pacientes son candidatos a tratamiento médico disolutivo que veremos mas adelante, actualmente el tratamiento de elección y único curativo de la colecistitis crónica con colelitiasis es la colecistectomía, que debe de

acompañarse siempre la la exploración manual de las vías biliares extrahepáticas y la colangiografía operatoria. En la litiasis biliar no complicada está indicada la colecistectomía electiva, cirugía relativamente simple, de corta duración asociada a una morbilidad y una mortalidad muy bajas. Actualmente la vesícula puede extirparse de forma electiva por vía laparoscópica, presenta menos complicaciones lo cual reduce notablemente tanto el tiempo de hospitalización como la convalecencia. Además existen reportes en nuestro medio que la vía biliar se lesiona menos frecuentemente a través de esta vía de abordaje y las complicaciones más frecuentes obedecen a una técnica deficiente de punción inicial para la inducción del neumoperitoneo (23). En la colelitiasis complicada o que requiere de intervención urgente la técnica quirúrgica puede ser más compleja y en relación con el grado de extensión de la afección local (sobre todo infección), la edad del paciente y su estado general, responsable de un notable aumento de la morbi-mortalidad.

Cuando el paciente litíásico solo presenta síntomas dispépticos y no hay cólico biliar, el resultado de la cirugía es impredecible, de forma que las molestias persisten después de la colecistectomía. Si se ha descartado otra afección abdominal y en el acto quirúrgico se ha explorado la vía biliar principal y se han extraído posibles cálculos coledocales, la colecistectomía es curativa en los pacientes con cólicos biliares y/o colecistitis crónica.

Colecistitis Aguda

La colecistitis aguda es la inflamación aguda de la pared de la vesícula biliar que se manifiesta por dolor abdominal, fiebre y en general sintomatología inflamatoria evidente en el hipocondrio derecho. La enfermedad aparece como respuesta a tres tipos de agresiones: estasis, infección bacteriana o isquemia. Con excepción de algunos casos debido a infección primaria de la vesícula (colecistitis salmonelósica, colecistitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA), o una lesión isquémica aguda (diabetes, periarteritis nodosa y otras vasculitis), la inmensa mayoría de los casos se produce por como consecuencia de una estasis aguda del contenido de la vesícula, secundaria a la obstrucción aguda

del conducto cístico. En el 90% de los casos, la colecistitis aguda es una complicación de la colelitiasis y en la mayoría de los pacientes tienen antecedentes de cólico biliar.

La obstrucción del conducto cístico no es suficiente para causar colecistitis aguda. En algunos casos se desarrolla hidropesía vesicular, vesícula dilatada que contiene secreción mucosa por reabsorción de lípidos y pigmentos biliares, sin inflamación de la pared vesicular. En las fases iniciales de la colecistitis intervienen el efecto detergente de los ácidos biliares y el efecto citotóxico de la lisolecitina, producto de la hidrólisis de la lecitina biliar, posteriormente la inflamación bacteriana se implanta sobre la vesícula lesionada, ocasionando un cuadro clínico florido de colecistitis aguda (39). Si el crecimiento bacteriano no es controlado puede producirse una colecistitis supurativa o empiema vesicular, capaz de perforarse y formar un absceso perivesicular.

El 10% de los pacientes con colecistitis aguda "acalculosa" (31), el cuadro agudo se asocia a menudo al ayuno prolongado y la inmovilidad que interrumpen las contracciones y el vaciamiento periódico de la vesícula. Por esta razón la colecistitis aguda "alitiásica" no es infrecuente en pacientes hospitalizados sobre todo traumatizados y postoperados y/o sometidos a nutrición parenteral total prolongada. Sin embargo la colecistitis raras veces es alitiásica en un sentido estricto, pues habitualmente existe barro biliar (con microcálculos o sin ellos) inducidos por la estasis vesicular. Distintos microorganismos pueden causar colecistitis aguda en ausencia de cálculos biliares en pacientes con SIDA.

En caso de infecciones bacterianas del contenido biliar, *Escherichia coli* es el principal microorganismo responsable, seguido por otras enterobacterias como *Klebsiella* y *Streptococcus faecalis*. Los gérmenes anaerobios de los géneros *Bacterioides* y *Clostridium* rara vez son los únicos responsables de infección biliar pero con frecuencia pueden aislarse de la bilis en asociación con especies aerobias.

Cuadro Clínico de Colecistitis Aguda

El cuadro de colecistitis se inicia con un cólico biliar, pero al inflamarse la pared de la vesícula el dolor se localiza en el hipocondrio derecho el cuál es selectivamente doloroso a la palpación.

De modo habitual, el cuadro doloroso es moderado y se acompaña de anorexia, nauseas y vómitos. La temperatura se eleva hasta 38 grados Celcius; cuando la temperatura es mas alta deben de sospecharse complicaciones supurativas.

El hipocondrio derecho es doloroso a la exploración siendo máximo el dolor cuando de palpa a la inspiración profunda (signo de Murphy). Los hallazgos en el hipocondrio derecho varían desde un dolor leve hasta un dolor intenso con resistencia muscular y peritonismo. En alrededor de un tercio de los pacientes la vesícula es palpable y se identifica como una masa palpable en forma de salchicha. Esto ocurre con mayor frecuencia en individuos que presentan su primer ataque de colecistitis aguda que en los que manifiestan síntomas crónicos durante años.

El 20% de los pacientes con colecistitis aguda presentan ictericia, en general leve (bilirrubina menor o igual a 4 mg/dl). En menos de la mitad de los pacientes presentan cálculos en el coledoco en los pacientes ictericos, siendo esta atribuible a edema secundario a la inflamación de proximidad en la mayoría de los pacientes. En casos excepcionales la formación y posterior extensión de un absceso perivesicular puede determinar el englobamiento de la vía biliar principal y causar ictericia obstructiva. En los estudios de laboratorio destaca leucocitosis con desviación a la izquierda. Las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) pueden estar moderadamente elevadas aun en ausencia de coledocolitiasis o extensión intrahepática del proceso inflamatorio. Las amilasas pueden también estar elevadas en ausencia de pancreatitis concomitante.

Más de la mitad de los casos con colecistitis aguda se resuelven espontaneamente sin llegar a la infección franca del contenido vesicular. En el resto de los casos

reviste mayor gravedad, con sepsis localizada sistémica. Los pacientes con dolor más intenso fiebre alta con escalofríos y leucocitosis por encima de 15.000/L, desarrollan una colecistitis supurativa que requiere intervención quirúrgica urgente; en el acto quirúrgico es frecuente encontrar una vesícula llena de pus (empiema vesicular). Los ataques de colecistitis no complicada duran como promedio 10 días aunque pueden resolverse en 48 horas o durar varias semanas. En pacientes seniles o debilitados la colecistitis puede tener un curso subagudo y presentarse como fiebre de origen desconocido con síntomas y hallazgos exploratorios inespecíficos.

Diagnóstico de la Colecistitis Aguda

Se basa en los hallazgos clínicos, de exploración y biológicos mencionados. La radiografía simple de abdomen si se ven cálculos radiopacos. En la colecistografía oral se ve la vesícula excluida siempre, por lo que su utilidad es dudosa cuando éste no sea el diagnóstico más probable. Si se observa la vesícula puede descartarse el diagnóstico de colecistitis aguda. La ecografía es capaz de proporcionar un diagnóstico preciso en alrededor de tres cuartas partes de los casos con colecistitis aguda; los datos más característicos son el engrosamiento de la pared vesicular. La presencia de zonas sin ecos en la pared, la distensión de la vesícula y la demostración de cálculos o barro biliar. El método más sensible es la gammagrafía hepatobiliar con marcadores colefílicos derivados del ácido iminodiacético. La ausencia de vesícula en la gammagrafía colecistográfica es diagnóstica de colecistitis aguda con una fiabilidad del 95 % de los casos. En tanto que su visualización excluye prácticamente este diagnóstico. La duración de la prueba se acorta y la sensibilidad aumenta con la inyección de morfina que promueve el llenado vesicular y reduce las tasas de falsos positivos.

Diagnóstico Diferencial de la Colecistitis Aguda

El proceso que con mayor frecuencia se presta a confusión con la colecistitis aguda es la apendicitis aguda, pues los datos exploratorios en el hemiabdomen derecho pueden superponerse en ambas enfermedades. La progresión de los

-32-

síntomas suele ser más rápida en la apendicitis. Puesto que el retraso en la intervención quirúrgica es más peligroso en la apendicitis, si ésta no puede descartarse está indicada la laparotomía exploradora para resolver el dilema.

La pancreatitis aguda puede ser difícil de distinguir de la colecistitis aguda sobre todo porque ambas enfermedades pueden coexistir. Si bien las amilasas pueden estar elevadas en ambas enfermedades, el aumento del aclaramiento renal de la amilasa parece ser más específico de la pancreatitis. La ecografía apoya este diagnóstico si el tamaño del páncreas es mayor.

Hepatitis, sobre todo de origen alcohólico, pues presenta un cuadro clínico muy similar incluida la fiebre y la leucocitosis. La ecografía y la biopsia hepática son muy útiles para realizar el diagnóstico diferencial.

En la mujer la perihepatitis gonocócica causada por la extensión intrabdominal de una anexitis que puede causar dolor agudo en el hipocondrio derecho. El examen pélvico y el cultivo de secreciones cervicales aclarará el diagnóstico.

El absceso hepático piógeno o amibiano, puede ser difícil de distinguir de la colecistitis aguda. La hepatomegalia, el cuadro desproporcionado a los hallazgos locales y la presencia de derrame pleural derecho hablan a favor del absceso hepático. La gammagrafía, la ecografía o la tomografía axial computada de hepático son definitivas para el diagnóstico correcto.

Un tumor hepático puede producir síntomas agudos debido a hemorragia o necrosis intratumoral. La demostración isotópica o ecográfica del tumor es importante para el diagnóstico diferencial, pero a veces solo la intervención quirúrgica puede resolver el problema diagnóstico.

A veces la perforación de una úlcera péptica la pielonefritis, la pleuritis o neumonía basal derecha y la insuficiencia cardíaca derecha de inicio agudo puede presentar síntomas sugestivos de colecistitis aguda. La radiografía abdominal y torácica o el sedimento urinario proporcionarán datos importantes para el diagnóstico.

-33-

Complicaciones de la Colecistitis Aguda

La complicación mas temible de la colecistitis aguda es la perforación de la vesícula biliar, que puede estar presente al inicio de los síntomas o ser consecuencia de un retraso en el tratamiento de un paciente con estado general deteriorado. Pueden producirse tres tipos de perforaciones:

1.- Perforación localizada, que determina la formación de un absceso perivesicular por adherencia de las víceras vecinas que impiden la propagación del proceso al peritoneo libre. El paciente suele presentar dolor intenso y fiebre elevada y la palpación del hipocondrio derecho revela signos de peritonismo y una masa mal definida. Esta indicado el tratamiento quirúrgico precoz para impedir la propagación del proceso séptico.

2.- Perforación libre, que origina una peritonitis biliar o coleperitoneo, con una mortalidad muy elevada (30%). La mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico de abdomen agudo sin signos específicos de localización, por lo que es difícil efectuar un diagnóstico correcto antes de la laparotomía.

3.- Fístula colecistoentérica por perforación de la vesícula a un órgano adyacente, habitualmente el duodeno o el ángulo hepático del colon. Al descomprimirse la vesícula inflamada cede el ataque de colecistitis por lo que no hay complicaciones ulteriores. La morbilidad de este proceso es escasa. El diagnóstico se sospecha cuando la radiografía simple de abdomen muestra aire libre en las vías biliares. La exploración con papilla de bario del tubo digestivo alto o de colon puede revelar la fístula al duodeno o al colon respectivamente. Si no hay cálculos retenidos en el conducto cístico o la vesícula el paciente permanece asintomático. Puede prescindirse de la intervención quirúrgica en la fístula colecistoduodenal. Si la vesícula es permeable la fístula colecitocolónica debe de, repararse quirúrgicamente debido al riesgo de colangitis que implica y a la diarrea por el paso de ácido biliares al colon que ocurrirá con toda posibilidad.

La colecistitis enfisematosa es una variante atípica de la colecistitis aguda, en la que la radiografía simple de abdomen revela gas de origen bacteriano en la luz vesicular o en los tejidos adyacentes. La semiología de este tipo de colecistitis es idéntica a las de las formas habituales, con excepción de la mayor gravedad del

cuadro clínico. Los varones se afectan con mayor frecuencia, alrededor del 30% de los pacientes son diabéticos y en aproximadamente la mitad de los casos se trata de colecistitis "alitiásica". Los microorganismos responsables son mayoritariamente del género Clostridium, pero también E. coli, Streptococcus y otras bacterias intestinales pueden producir colecistitis enfisematosa. La cirugía urgente es perentoria en esta entidad.

Tratamiento de la Colecistitis Aguda

Los pacientes con colecistitis aguda deben de ser hospitalizados para observación y tratamiento. Las medidas terapéuticas inmediatas comprenden hidratación por vía parenteral aspiración nasogástrica y analgesia. En pacientes ancianos la inflamación aguda de la vesícula biliar puede agravar notablemente la enfermedad crónica preexistente, sea cardíaca, renal, pulmonar o hepática, en estos caso el pronóstico suele ser ominoso si se retrasa el tratamiento apropiado de la enfermedad biliar.

En la fase inicial y en ausencia de complicaciones supurativas carece de valor terapéutico el uso profiláctico de antibióticos. Si el ataque dura mas de cuatro días, los síntomas no mejoran o aparece fiebre, escalofríos o una masa abdominal, deben de usarse antibióticos de amplio espectro adecuados a la situación clínica. En infecciones leves a moderadas debe de usarse ampicilina o las cefalosporinas. En casos mas avanzados es preferible manejarlos con aminoglucósidos y clindamicina o metronidazol, o bien con una nueva quinolona como ciprofloxacino. Si el cuadro clínico progresa hacia una complicación supurativa el paciente debe ser operado tan pronto como lo permita su estado general practicandosele colecistectomía y colangiografía transoperatoria o en pacientes ancianos con estado general precario colecistectomía y drenaje. La colecistitis aguda es una enfermedad quirúrgica y sobre este punto existe unanimidad en opiniones (42). El momento óptimo para la intervención en los casos no complicados es dentro de la primera semana tras el inicio de los síntomas pues la colecistectomía retrasada (dos o tres meses después del cuadro agudo) presenta mayor mortalidad y morbilidad operatorias y existe un porcentaje importante de recidivas y/o complicaciones supurativas durante el período de espera tras el ataque inicial.

COLEDOCOLITIASIS

Los cálculos biliares pueden pasar desde la vesícula a la vía biliar principal, donde su enclavamiento determina una obstrucción biliar y puede ser causa de diversas complicaciones. Alrededor del 15 % de los pacientes con colelitiasis desarrollan coledocolitiasis concomitante. Esta asociación aumenta con la edad. Con menos frecuencia los cálculos coledocales se forman en el interior de las vías biliares dilatadas a causa de una obstrucción persistente secundaria a cálculos, estenosis o afección ampular. La vesícula no contiene cálculos en su interior en alrededor del 5% de las coledocolitiasis, ya sea porque todos los cálculos vesiculares fueron expulsados al colédoco o porque puedan formarse cálculos coledocales primarios. El tipo de cálculos biliar encontrado puede aclarar su origen: los cálculos de colesterol o pigmentarios negros se formaron con toda seguridad en la vesícula, mientras los cálculos pigmentarios ocreos tuvieron su origen probablemente en los propios conductos biliares, sobre todo en los pacientes de las culturas occidentales.

Formas de Presentación

La coledocolitiasis puede manifestarse de modo primario de las formas siguientes: a) sin síntomas; b) cólico biliar; c) ictericia; d) colangitis, y e) pancreatitis aguda. Las cuatro últimas pueden existir en todas las combinaciones posibles.

Además de los citados síndromes primarios, la coledocolitiasis puede causar tres tipos de complicaciones a saber: a) colangitis supurativa; b) abscesos hepáticos, y c) cirrosis biliar secundaria. Estas complicaciones no son exclusivas de la litiasis coledocal, sino que pueden aparecer también como consecuencia de una obstrucción biliar de otro tipo como el cáncer o la estenosis benigna de las vías biliares. Las complicaciones supurativas son sin embargo mucho menos frecuentes en las obstrucciones malignas.

Las manifestaciones clínicas de la coledocolitiasis se deben a la obstrucción mecánica del flujo biliar, que determina un aumento en la presión intrabiliar e

inhibe la función excretora hepática. En los casos de oclusión aguda la distensión súbita de las vías biliares causa el dolor característico de cólico biliar. Si la obstrucción es incompleta, el flujo biliar puede modificarse poco, aunque habitualmente existirá cierto grado de colestasis, con ictericia o sin ella; en los casos de obstrucción completa habrá un síndrome colestásico claro y progresivo. Si el colédoco se obstruye de forma gradual, el paciente puede presentar ictericia sin dolor previo. La infección bacteriana de las vías biliares proximales al punto ocluido causa colangitis; si ésta es grave o prolongada puede originar complicaciones supurativa como la formación de abscesos hepáticos (39). La impactación de un cálculo en la ampulla de Vater puede desencadenar un ataque de pancreatitis aguda por obstáculo al flujo pancreático, sin embargo es raro encontrar un cálculo enclavado en la ampulla de Vater de pacientes con pancreatitis y colelitiasis. La migración del cálculo sin enclavamiento permanente es el factor responsable habitual (40).

La obstrucción biliar extrahepática prolongada puede causar una cirrosis biliar secundaria, ésta es más frecuente en las obstrucciones completas de origen maligno, en las que se ha descrito después de 3 o 4 meses de colestasis extrahepática. Una vez iniciada la cirrosis biliar, el curso suele ser progresiva hacia la insuficiencia hepática o hipertensión portal con hemorragia por várices esofágicas.

Diagnóstico de Coledocolitiasis

Muchos pacientes con coledocolitiasis permanecen asintomáticos durante largos periodos de tiempo. El diagnóstico debe de sospecharse en todo cólico biliar que sigue de ictericia, aunque, como ya se ha mencionado la colecistitis aguda puede acompañarse de ictericia leve; la evolución o en su caso la exploración radiológica de las vías biliares proporcionarán el diagnóstico correcto. Si al dolor y la ictericia se agregan fiebre con escalofríos (tríada de Charcot) debe sospecharse el diagnóstico de colangitis (39).

Los ataques de colangitis pueden ser limitados o sostenidos; una vez efectuado el

diagnóstico de colangitis debe de suponerse que la vía biliar está obstruida y actuar con presteza para descubrir y tratar la causa de la obstrucción. Si bien habitualmente los ataques de colangitis ceden de modo espontáneo o al poco tiempo de iniciar el tratamiento antibiótico, en algunos casos el proceso infeccioso evoluciona de modo progresivo. En la colangitis supurativa, además de los datos clínicos de obstrucción se añaden signos de sepsis, y los cultivos de sangre son persistentemente positivos, debiéndose tratar con urgencia quirúrgica. Los pacientes con ictericia obstructiva y colangitis son particularmente sensibles a la insuficiencia renal aguda. En una obstrucción no tratada la evolución ulterior de una colangitis supurativa es la formación de abscesos hepáticos múltiples, con el deterioro progresivo del estado general y muerte.

Aparte de la ictericia, la exploración clínica de los pacientes con litiasis coledocal es poco llamativa. Suele haber hepatomegalia discreta y dolor a la palpación del hipocondrio derecho; rara vez se encuentra una vesícula biliar distendida (signo de Courvoisier) debida a la colecistitis crónica previa con atrofia y esclerosis de la pared vesicular. Los análisis de laboratorio revelan un patrón colestásico, con aumento variable de la bilirrubina conjugada, la gamaglutamiltranspeptidasa, la fosfatasa alcalina y los ácidos biliares del plasma. Las transaminasas suelen estar discretamente elevadas, aunque en algunos casos durante períodos cortos de tiempo cifras superiores a 1,000 U/L. En los casos de colangitis, la leucocitosis y la desviación a la izquierda revelan la gravedad de la infección.

Diagnóstico Diferencial de la Coledocolitiasis

El diagnóstico diferencial de la coledocolitiasis debe de realizarse con la ictericia obstructiva. El objetivo fundamental del proceso diagnóstico es la diferenciación de la ictericia extrahepática de tratamiento exclusivamente quirúrgico y la ictericia intrahepática, en la cual esta contraindicada y puede ser peligrosa cualquier intervención quirúrgica. Para el diagnóstico de la obstrucción biliar, y con el fin de conocer en el preoperatorio el nivel y la naturaleza del obstáculo en la colestasis extrahepática el clínico dispone en la actualidad de numerosas

técnicas de exploración del hígado y las vías biliares. La técnica diagnóstica más útil es la ecografía, que debe siempre ser la primera exploración en el paciente colestásico. Una vez comprobado el origen extrahepático de la obstrucción biliar mediante la demostración de dilatación de las vías biliares intrahepáticas. Existen dos opciones posibles:

1.- Proceder a la cirugía y dejar que el cirujano establezca el diagnóstico preciso del nivel y la etiología de la obstrucción biliar mediante la inspección directa y colangiografía operatoria.

2.- Determinar en el preoperatorio el nivel y la causa de la oclusión biliar mediante colangiografía endoscópica o transhepática. La segunda opción tiene la ventaja de permitir procedimientos terapéuticos que pueden evitar la cirugía en casos seleccionados como la papilotomía y la extracción de cálculos coledocales.

Tratamiento de la Colangitis

La colangitis debe de tratarse en medio hospitalario con antibióticos activos contra microorganismos entéricos. El tratamiento con ampicilina o cefalosporinas en casos leves o con aminoglucósidos asociados a clindamicina o metronidazol en infecciones graves, controla la sepsis biliar en la mayoría de los pacientes. debe de tomarse en cuenta que con frecuencia las aminoglucósidos agravan o desencadenan una insuficiencia renal en pacientes con sepsis biliar por lo que debe ser preferible substituirlo por antibióticos potentes menos nefrotóxicos como las modernas cefalosporinas, el ciproflouxacino o la piperacilina. Si no hay mejoría clínica después de 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, es posible que el germen responsable sea resistente a los antibióticos administrados en cuyo caso debe de ensayarse un betalactámico como el imipenem, pero esta situación indica que debe de descomprimirse con urgencia la vía biliar principal. El tratamiento de la coledocolitiasis de tratará en el capítulo correspondiente, valga la pena hacer énfasis que el criterio para el manejo es crítico para el pronóstico final del enfermo.

El tratamiento quirúrgico de la colangitis supurativa es idéntico a la coledocolitiasis simple salvo la salvedad de la urgencia de la intervención y de hecho que en muchos casos el estado genera del paciente es crítico y el cirujano debe de limitarse a drenar el pus a través de una coledocotomía e inserción posterior de una sonda en "T".

Complicaciones

Colangitis

Los ataques de colangitis pueden ser limitados o sostenidos; una vez efectuado el diagnóstico de colangitis debe suponerse que la vía biliar está obstruida y actuar con presteza para descubrir y tratar la causa de la obstrucción. Si bien habitualmente los ataques de colangitis ceden de modo espontáneo o al poco tiempo de iniciar el tratamiento antibiótico, en algunos casos el proceso infeccioso evoluciona de modo progresivo. En la colangitis supurativa, además de los datos clínicos de obstrucción se añaden signos de sepsis, y los cultivos de sangre son persistentemente positivos, debiéndose tratar con urgencia quirúrgica. Los pacientes con ictericia obstructiva y colangitis son particularmente sensibles a la insuficiencia renal aguda. En una obstrucción no tratada la evolución ulterior de una colangitis supurativa es la formación de abscesos hepáticos múltiples, con el deterioro progresivo del estado general y muerte.

Aparte de la ictericia, la exploración clínica de los pacientes con litiasis coledocal es poco llamativa. Suele haber hepatomegalia discreta y dolor a la palpación del hipocondrio derecho; rara vez se encuentra una vesícula biliar distendida (signo de Courvoisier) debida a la colecistitis crónica previa con atrofia y esclerosis de la pared vesicular. Los análisis de laboratorio revelan un patrón colestásico, con aumento variable de la bilirrubina conjugada, la gamaglutamiltranspeptidasa, la fosfatasa alcalina y los ácidos biliares del plasma. Las transaminasas suelen estar discretamente elevadas, aunque en algunos casos durante períodos cortos de tiempo cifras superiores a 1,000 U/L. En los casos de colangitis, la leucocitosis y la desviación a la izquierda revelan la gravedad de la infección.

Ileo biliar

Aunque la formación de una fístula colecistoentérica en el curso de una colecistitis aguda puede cursar con un íleo biliar, este tipo de obstrucción es más

frecuente en pacientes sin antecedentes de colecistitis, en los cuales un cálculo grande (mayor de 2.5 cm) ha erocionado gradualmente el fondo de la vesícula hasta abrirse paso a la luz del duodeno. Se ha decrito un síndrome de Bouveret en donde se revisó recientemente la literatura (18). Este síndrome consiste en la obstrucción pilórica por un lito duodenal. En estos casos el diagóstico se establece por endoscopia en un 60% serie esofago gastroduodenal en un 45%, y radiografía simple de abdomen en un 23% de los casos. En los casos de íleo biliar, después de penetrar en el intestino el cálculo progresa en el sentido peristáltico hasta impactarse hasta donde el calibre intestinal es menor, en general en el íleo terminal. En ocasiones puede obstruir un colon previamente estenosado por una enfermedad extrínseca.

El íleo biliar suele presentarse en mujeres majores de con un promedio de edad de 68.8 años, en el 65% de los casos en ausencia de cirugías abdominal previas o hernias externas, siempre debe de sospecharse este diagnóstico frente a una obstrucción mecánica del intestino delgado en un grupo de edad. Aparte del patrón radiológico abdominal de oclusión mecánica, la radiografía sugiere el diagnóstico al mostrar aire en la vesícula biliar o las vías biliares siendo menos frecuente la observación del cálculo en la parte baja de abdomen. El tratamiento consiste en la extracción quirúrgica del cálculo enclavado a través de una pequeña enterostomía. En el síndrome de Bouveret son tratados a través de una gastrostomía en 93% y recientemente con ruptura del lito a través de endoscopia y litotricia. Existe un reporte en donde después de la ruptura del cálculo se retiraron los residuos a través de endoscopia (19). No es aconsejable la resección de la vesícula biliar y la extirpación de la fístula biliar durante la intervención, pues esta maniobra la alargaria considerablemente en un paciente que por lo común senil y con mal estado general. Tras la operación los pacientes cursan asintomáticos y por lo general la fístula biliar cierra espontáneamente dejando una vesícula esclerótica y sin cálculos.

La mortalidad del íleo biliar es alta, alrededor del 20 % debido al grupo de edad en que incide esta complicación, y en gran parte al retraso en el diagnóstico al cursar a menudo con síntomas de oclusión intestinal intermitente determinadas por enclavamientos momentáneos del cálculo en partes más altas del intestino delgado.

TRATAMIENTO NO QUIRURGICO DE LA COLELITIASIS

El único tratamiento definitivo de la colelitiasis es la colecistectomía. El objetivo del presente trabajo sin embargo resumir y exponer las opciones no quirúrgicas en virtud de que no todos los pacientes pueden ser sometidos a este procedimiento. Puesto que en la inmensa mayoría de los casos los cálculos se forman en la vesícula biliar la ablación del órgano cura la enfermedad litiasica, (28 29) aunque la bilis producida por el hígado continúe siendo litogénica, es decir que la bilis contenga colesterol o bilirrubina libre por encima de la capacidad para mantener estas sustancias en solución. Algunas excepciones son destacadas en el caso de la litiasis vesicular en los pacientes cirróticos con hipertensión portal y sangrado, en donde con frecuencia se encuentran asintomáticos, y en donde el riesgo a desarrollar complicaciones es bajo, pero cuando estas se dan son de mortalidad alta. El hallazgo incidental de colelitiasis en estos pacientes, no justifica realizar una colecistectomía. Esta se debe de realizar únicamente cuando se desarrolla un cuadro de colecistitis aguda y con todas las reservas del caso (83).

En los últimos 5 años se ha popularizado extraordinariamente la colecistectomía laproscópica que causa muy poco perjuicio estético, reduce el dolor postoperatorio, disminuye el período de hospitalización a 24 - 48 horas y reduce en forma drástica el período de convalecencia con un cirujano experimentado. En el mundo occidental el 80% de las colecistectomías se efectúa actualmente por laparoscopia. Esta información se ha comprobado también en nuestro medio (23). La colecistectomía laproscópica requiere de anestesia general al igual que la colecistectomía abierta, y por ahora la frecuencia de lesiones de la vía biliar parece ser algo superior en ésta. El estudio más específico para el diagnóstico coledocolitiasis, como ya se comentó anteriormente es el ultrasonido de vesícula y vías biliares (84). La colangiografía transoperatoria transcística en pacientes con colelitiasis crónica no es útil efectuarla rutinariamente, solo se indica cuando hay sospecha clínica (85).

Desde hace más de 20 años se dispone también de un tratamiento médico eficaz para resolver los cálculos contenidos en la vesícula biliar mediante la

administración de sustancias capaces de modificar las condiciones fisicoquímicas de la bilis. Más recientemente, otras modalidades terapéuticas como la litotricia por ondas de choque acústicas y la instalación directa de disolventes por punción vesicular han expandido las posibilidades terapéuticas de la litiasis vesicular.

Disolución farmacológica.

La disolución farmacológica solo es posible en los cálculos de colesterol. Se ha demostrado que la poza de ácidos biliares se encuentran reducidos en los pacientes con litiasis vesicular por cálculos de colesterol (4, 37, 72) como ya se comentó en la fisiopatología de esta enfermedad. Se han elaborado intentos para expandir la poza de ácidos biliares y así disolver los litos biliares (5,6). Se han realizado tratamientos combinados con sales biliares y simvastatina, que es un inhibidor de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMGCoAR) con resultados alentadores (72). Se realizó un estudio de metanálisis para definir mejor la eficiencia del tratamiento con ácido quenodesoxicólico, ursodesoxicólico y combinación entre ambos y se concluyó que la combinación de ambos fármacos era más eficiente, aunque el número de estudios que reportaron estas conclusiones fueron pocos (84). Existen en la literatura artículos de manejo con guías prácticas para el manejo no quirúrgico de los cálculos vesiculares (87, 93).

Tratamiento con Sales Biliares

Tratamiento con Acido Quenodesoxicólico (AQDC)

El desarrollo de un tratamiento médico eficaz para la disolución farmacológica de cálculos de colesterol en la vesícula fué posible gracias al conocimiento de los factores determinantes de la solubilidad del colesterol en la bilis (7, 37). En efecto puesto que el colesterol biliar puede precipitar sólo cuando existe un exceso en relación con la proporciones de otros lípidos biliares (ácidos biliares y lecitina), parecería lógico enriquecer la bilis con ácidos biliares y de éste modo incrementar la solubilización micelar del colesterol. También se

infiere que el mecanismo de inhibición de síntesis de colesterol pueda estar presente como sucede con el ácido ursodesoxicólico (67). Así se pudo comprobar que el ácido quenodesoxicólico (AQDC), uno de los tres ácidos biliares principales de la bilis humana era capaz de reducir la saturación biliar de colesterol y disolver los cálculos, especialmente cuando los litos eran menores de 15 mm en una vesícula biliar funcionante, en un 60% de los pacientes, mostrando signos de disolución en 6 meses. La dosis usada es de 13 a 15 mg/kg de peso administrado en una sola dosis al acostarse (8, 9, 87). Los pacientes obesos requieren de dosis superiores de hasta 18 a 20 mg/kg de peso (10, 37). Los pacientes que se encuentran en tratamiento con ácido quenodesoxicólico refieren dispepsia especialmente al inicio del tratamiento, pero esta disminuye rápidamente en las siguientes semanas. Las piedras mayores de 10 mm de diámetro pueden disolverse hasta en dos años (10). La evaluación de la respuesta al tratamiento debe de hacerse periódicamente con colecitografía oral. Se recomienda realizar este estudio cada 6 meses. Los litos de pigmento no responden a este tratamiento.

Se han hecho estudios predictivos recientes (20) que han tratado de analizar las características tanto ultrasonográficas y por tomografía de los cálculos vesiculares, para predecir previo al inicio de tratamiento la respuesta a los ácidos biliares y así mismo conocer la causa en aquellos pacientes con una pobre respuesta. Se determinó que el alto contenido en calcio de los litos hacia que aumentara la densidad de estos (más de 75 unidades Hounsfield) y fueron los que respondieron pobremente.

Desafortunadamente el 30 % de los pacientes presentan recidivas un año después de haber suspendido el tratamiento (en promedio). Se ha sugerido el uso de dosis de mantenimiento bajo para mantener la bilis desaturada (11).

El efecto colateral mas frecuente es la diarrea relacionada directamente a la dosis (87). El ácido quenodesoxicólico se convierte en ácido litocólico por la acción bacteriana en el colon. Siendo este último potencialmente hepatotóxico. Sin embargo en el humano se puede eliminar el ácido litocólico a través del sulfatación hepática y convertirlo en ácido ursodesoxicólico (12). No se ha

demostrado hepatotoxicidad (13). Se han detectado elevaciones de de enzimas hepáticas en el suero de pacientes en tratamiento sin embargo se normalizan poco después de iniciado el tratamiento. Así como otros muchos medicamentos no se recomienda su uso durante el embarazo.

Tratamiento con Acido Ursodesoxicólico (AUDC)

Posteriormente se descubrió que ácido ursodesoxicólico (AUDC), este nombre derivado de la bilis de los osos de collar blanco que viven en Japón. Un epímero beta del AQDC, y reduce la saturación de colesterol de la bilis inhibiendo la enzima hepática hidroximetilglutaril Coenzíma A Reductasa (HMGCoAR), o posiblemente inhibiendo en los pasos esqualen sintetasa o 4 alfa demetilasa (67). Disuelve los litos vesiculares (11, 14, 74, 75, 78). Estudios realizados por el Dr. Kano demuestran que debido a que la fosfolipasa A2 (grupo II) que es una molécula secretada en la vesícula biliar de bajo peso molecular, pudiera tener un papel importante en el proceso de inflamación de la mucosa y la formación de cálculos vesiculares a través de la promoción de la producción de proteínas pronucleantes en la bilis. El ácido ursodesoxicólico disminuye los niveles de la proteínas pronucleantes posiblemente por el efecto protector de membrana en la pared de la vesícula (95). La diarrea y la elevación de transaminasas son mínimas pero el precio es mas alto. El ácido ursodesoxicólico era igualmente capaz pero en dosis inferiores y con mejor tolerancia clínica y biológica. Paradójicamente estos ácidos biliares no insaturan porque contengan más ácidos biliares, sino porque su administración induce una menor excreción de colesterol. Estudios multicéntricos han demostrado la eficiencia del tratamiento, aunque las recurrencias al suspender el tratamiento son altas 50% (70). En éste sentido Petroni y col. quienes en un protocolo de estudio prospectivo detectaban en forma temprana a través de ultrasonidos periódicos y poder predecir las recurrencias en forma temprana. Resultó que aunque la recurrencia es alta la estrategia de vigilancia es buena para retratar a los enfermos (71). La respuesta en litiasis vesicular en niños no parece ser tan buena como lo es en adultos (79).

El tratamiento disolutivo con AQDC no ha adquirido demasiada popularidad porque

puede causar anomalías moderadas de la función hepática, diarrea y aumento moderados de colesterol- LDL. Por el contrario el AUCD carece de efectos secundarios y además existen evidencias cada vez más firmes de que su administración tiene el efecto beneficiosa de reducir los marcadores biológicos de colestasis y de lesión hepatocelular en pacientes con hepatopatía crónica (76). El AUCD debe de ser administrado preferentemente en la noche, ya que tiene mejores resultados basados en los índices de saturación además de que los pacientes tienen más apego al tratamiento (69). Se a implicado al ácido ursodesoxicólico la propiedad de opacificar a los cálculos de colesterol sujetos al tratamiento disolutivo y refractariedad al tratamiento. Se realizaron estudios tendientes a su verificación, y a evaluar si otras sales bilires producían éstos efectos. No se pudo encontrar relación alguna en ninguna de las sales disolutivas y la opacificación se encontró en los pacientes añosos (77).

Son candidatos a disolución farmacológica los pacientes paucisintomáticos con vesículas funcionantes con colesistografía oral y cálculos radiolucidos de pequeño tamaño (menos de 15 mm). En las situaciones opuestas o sea pacientes con complicaciones de litiasis vesicular, vesícula excluida en la colestistografía oral y cálculos radiopacos, grandes o que ocupen la mayor parte del volumen vesicular el tratamiento con ácidos biliares será casi siempre inútil para disolver los cálculos; sin embargo puede ensayarse su administración en pacientes sintomáticos de alto riesgo quirúrgico con enfermedad vesicular de estas características, porque con frecuencia mejoran los síntomas aun con ausencia de disolución de los cálculos. Las situaciones de insuficiencia hepática o renal y las enfermedades del íleon que condicionar una mala absorción de ácidos biliares son contraindicaciones relativas al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUCD).

La dosis óptima de AUCD como ya se comentó varia dependiendo de la morfología del individuo y del peso. La tasa de disolución es lineal con el tiempo y el tratamiento debe prolongarse ininterrumpidamente durante seis meses a 2 a 3 años, dependiendo del tamaño de los cálculos y del efecto disolutivo. Una vez obtenidas pruebas colestistográficas de disolución completa de los cálculos biliares, debe de realizarse una ecografía de la vesícula biliar, pues ésta es más sensible que la

colecistografía oral y pueden detectarse pequeños cálculos que hayan pasado inadvertidos en las placas radiográficas. Las dosis pueden variar dependiendo también de la actividad laboral que desempeña el paciente como en los pilotos de aviones (44).

A pesar del cumplimiento estricto de los requisitos mencionados, la eficiencia terapéutica (en cuanto al objetivo de conseguir la disolución de los cálculos) es relativamente decepcionante. Distintos estudios clínicos han demostrado que la disolución puede ser parcial en el rededor de la mitad de los pacientes, mientras que la disolución completa, que es el objetivo deseable del tratamiento, rara vez se consigue en más de un tercio de los casos. Esto se debe a la frecuencia de los cálculos radiotransparentes que son pigmentarios (insolubles) o ricos en sales cálcicas que impiden la disolución. Tanto la demostración de la presencia de cristales de colesterol en el sedimento de la bilis obtenida por drenaje biliar, como la ausencia de calcificaciones por tomografía computada mejoran las probabilidades de éxito.

El tratamiento con ácidos biliares tiene limitaciones pues el grado de insaturación biliar conseguido es escaso y la disolución es lenta; como ya se ha mencionado, existe una proporción de tratamientos inútiles y está por demostrar si la disolución farmacológica evita la colecistectomía a largo plazo puesto que los cálculos tienden a recidivar al interrumpir el tratamiento tras la disolución ya que habitualmente persisten las causas de su formación: bilis sobresaturada y tendencia a la nucleación de colesterol. Los datos existentes sugieren que tras la disolución completa y la interrupción del tratamiento, entre el 30 y el 50 % de los pacientes que inicialmente presentaban cálculos múltiples vuelven a desarrollarlos en 5 años, con una tasa anual de recidiva del 10%, mientras en los pacientes en los que se disolvió un cálculo solitario rara vez presentan recidivas. El tratamiento de mantenimiento de AQDC es de 375 mg/día, es ineficaz para evitar las recidivas; por otra parte, si bien existen pocos datos en la literatura parece que el tratamiento postdisolución es de 300 mg/día de AUDC puede ser útil para mantener a la vesícula libre de cálculos. Es posible que la prevención de recidivas con AUDC esté relacionado con el recién descubierto efecto de este ácido biliar de inhibir la nucleación de colesterol biliar.

Aparte del citado efecto sintomático del tratamiento con ácidos biliares en pacientes con litiasis vesicular que no cumple con los criterios para la disolución y la utilidad del AUDC en las hepatopatías crónicas del tipo colestásico, la disolución oral de los cálculos biliares se ha aplicado con éxito en situaciones heterodoxas, como litiasis vesicular en pacientes con papilotomía, en barro biliar en pacientes con pancreatitis aguda litiásica y en litiasis intrahepática en el síndrome de Caroli (33).

Tratamiento con Acido Taurodesoxicólico (AUDC)

Como ya se comentó anteriormente existe otra sal biliar, el ácido taurodesoxicólico, aislado de la bilis de toro, que se ha utilizado en diferentes estudios, que en definitiva no ofrece una ventaja comparativa con los otras dos sales descritas anteriormente (85, 86).

Litotricia Extracorpórea.

Esta técnica de reciente introducción (32, 41), basada en los mismos principios de la litotricia renal permite romper mediante ondas de choque cálculos biliares relativamente grandes contenidos en una vesícula funcionante y expulsar así los restos a la vía biliar principal y al duodeno, o su disolución con ácidos biliares cuya administración se recomienda hasta demostrar la desaparición de todos los fragmentos de la vesícula. Estudios de física de materiales efectuados recientemente han demostrado que con exceso de presión del litotriptor electrohidráulico aumentada la fragmentación de los cálculos vesiculares y la ruptura de los hematíes in vitro disminuyendo el tiempo de exposición, siendo inversamente proporcional en el resultado de la eficiencia en la fragmentación de las piedras cuando las variables de presión y tiempo se modificaban (26). La litotricia biliar está recomendada en pacientes sintomáticos con elevado riesgo quirúrgico o que rechazan la colecistectomía. Actualmente se han descrito algunas clasificaciones basados en criterios radiológicos y ecográficos con el objetivo de que respondan los litos vesiculares al tratamiento con litotricia. Aparte de una vesícula funcionante demostrada por colecistografía oral se requiere que los

cálculos sean radiotransparentes o presenten solo una tenue calcificación periférica con diámetro superior a 30 mm y en un número no superior a tres; sin embargo estos criterios son flexibles y es posible practicar la litotricia en vesículas que contienen varios cálculos en cuyo caso se requieren dos o más tratamientos. El procedimiento se efectúa en forma ambulatoria y se requiere sedación en función de la tolerancia del paciente, sobre la cual influye la intensidad de las ondas de choque aplicadas, determinada grandemente por el tamaño de los cálculos.

El antecedente de pancreatitis es una contraindicación absoluta a la litotricia (40), por el riesgo de recidiva al expulsarse al colédoco pequeños fragmentos de cálculo, que podrían enclavarse en la papila. Otras contraindicaciones son la existencia de coagulopatía o de quistes o aneurismas en el trayecto de la onda de choque, las arritmias cardíacas y la presencia de un marcapaso. Tras la fragmentación de los cálculos los pacientes pueden experimentar cólico biliar y al rededor de 1% tiene episodios de pancreatitis aguda; no se ha reportado ninguna muerte relacionada a la técnica. Sin embargo si se han reportado casos de íleo vesicular secundario al traumatismo de la litotricia (27).

La eficiencia de la fragmentación es determinante del éxito terapéutico, pues en tanto menor sea los restos de cálculo más fácil será su expulsión con la contracción vesicular o su disolución con ácidos biliares. Se debe de intentar que los fragmentos no superen los 5 mm de diámetro máximo, para lo cual a veces se requiere más de una sesión de litotricia. Sin embargo, con solo la fragmentación de 3 mm. se minimiza la posibilidad de cólico biliar postratamiento. En los casos ideales el éxito terapéutico (evacuación total del contenido sólido vesicular comprobada mediante ecografía periódica tras la administración ininterrumpida de ácidos biliares) es aproximadamente de 50% a los 6 meses, 75% al año y próximo al 90% a los 18 meses (67). Como ya se ha indicado el interrumpir el tratamiento disolutivo es posible que los cálculos recidiven. La litotricia también es aplicable a casos seleccionados de coledocolitiasis en los que no se ha logrado la exclusión de los cálculos tras una esfinterotomía técnicamente correcta. Existen estudios in vitro que validan el principio de que la fragmentación de los cálculos mediante la aplicación con ultrasonido aplicando diferentes frecuencias y demostraron que los fragmentos pequeños pueden permear por el cístico (21).

Otros Agentes

Tratamiento con Rowachol

El rowachol es una mezcla de aceites esenciales y coleréticos que disminuyen el contenido de colesterol en bilis de sujetos normales (91), y en la bilis de enfermos con litos vesiculares, incluyendo aquellos que se encuentran enclavados en el conducto cístico (15, 90), además prolonga los tiempos de nucleación (94). Se administra por vía oral a dosis de dos capsula cada ocho horas por 48 h disminuye la solubilidad de la bilis medida de la bilis al momento de la colecistectomía o en la bilis de drenaje de la sonda en "T" (16). Esto se a consignado en tratamiento combinado con ácido ursodesoxicólico (92). Su lugar en el tratamiento disolutivo de la litiasis vesicular aún no se ha establecido.

Tratamiento con Eter metil terbutilo.

El éter metil terbutilo es un disolvente orgánico que puede usarse para disolver cálculos de colesterol tras su instilación directa a la vesícula biliar por punción percutánea transhepática. La técnica requiere del "lavado" continuo de la luz vesicular con disolvente durante unas 12 horas, período medio para disolver completamente el contenido lipídico de los cálculos en los estudios preliminares realizados hasta ahora. Se trata de una técnica experimental, invasiva, que requiere de un operador diestro y no es completamente inocua, por lo cual su utilización aún no se puede recomendar excepto en pacientes cuyo riesgo quirúrgico sea muy alto en los cuales no pueden aplicarse o han fracasado otros métodos conservadores. La ventaja obvia descrita por los autores es que la velocidad de disolución es rápida, tardando más entre el numero de cálculos sea mayor (103). Resulta interesante mencionar el estudio del Dr. Zhou en donde demostró que el éter metil terbutilo siendo menos denso que la bilis "flota" y los litos embebidos en bilis y siendo mas densos que el éter metil terbutilo quedan separados y que uso de material iodado radio-opaco auxiliaba en la disolución de los cálculos (104). Una explicación más amplia se llevará en el capítulo de tratamiento no quirúrgico de la coledocolitiasis.

Terapias Disolutivas Combinadas

Se han reportado en la literatura que la combinación de simvastatina y ácido ursodesoxicólico es mas eficiente para la disolución de litiasis vesicular de colesterol que con el tratamiento de ácido ursodesoxicólico solo (17). Se aduce como mecanismo de acción de esta combinación el que la simvastatina es un inhibidor selectivo de la enzima HMG-CoA reductasa para el manejo de las hiperlipidemias así como disminuir el índice de saturación de colesterol en la bilis. Al parecer responden mejor la litiasis múltiple. Están en estudio el tratamiento combinado con AUGC y AUGC a la mitad de la dosis de cada una de ellas y al parecer han tenido buenos resultados (87). La combinación de estos fármacos no parece modificar su acción en paciente obesos (88). Hay consignado en la literatura estudios comparativos entre ácido mentol ursodesoxicólico (cyclic monoterpene menthol) y ácido ursodesoxicólico, resultando con mejores efectos disolutivos que el ácido ursodesoxicólico solo.

Otras Opciones Terapéuticas.

El enfoque terapéutico de la litiasis biliar se ha expandido considerablemente en los últimos tiempos con la introducción de las técnicas radiológicas intervencionistas, la disolución farmacológica, la litotricia y la instalación directa de disolventes en la vesícula biliar.

En pacientes críticamente enfermos con colecistitis aguda en quienes las condiciones no permiten la intervención quirúrgica se ha descrito una técnica de colecistostomía percutánea. Los pacientes sobrevivientes (falla multiorgánica por su problema de base) tuvieron que ser tratados posteriormente con cirugía electiva o con sustancias disolutorias de cálculos (éter metil terbutilo) con buena respuesta. Resultó una medida opcional paliativa para poner a los pacientes en mejores condiciones para posteriormente realizar otros procedimientos (68).

TRATAMIENTO NO QUIRURGICO DE LA COLEDOCOLITIASIS

Como ya se mencionó en el capítulo correspondientes los cálculos biliares pueden pasar desde la vesícula a la vía biliar principal, donde su enclavamiento determina una obstrucción biliar y puede ser causa de diversas complicaciones.

En modelos experimentales se ha encontrado que con la ablación del esfínter de Oddi transduodenoscópica en coledocolitiasis en presencia de vesícula biliar intacta se ha encontrado disminución de la formación de nuevos litos. Este modelo se estudio en humanos y de determinó que la esfinterotomía en pacientes con coledocolitiasis la bilis que se obtenía posterior al drenaje de los cálculos disminuía la litogenicidad, básicamente por disminución del tiempo de estancia dentro del sistema y así la posibilidad de nucleación y formación de micelas (25). No siempre la extracción de cálculos retenidos es tan sencilla y el criterio en pacientes con alto riesgo quirúrgico debe de ser evaluado. Se han reportado casos en donde el tratamiento combinado entre litotricia extracorporea y el acceso endoscópico y/o percutáneo es el único que puede dar solución algunas coledocolitiasis (43).

La reunión de expertos llamados "Comité Científico de la Asociación Europea para la Cirugía Endoscópica", determinaron en 1998 algunos criterios consensados para el diagnóstico y tratamiento de la coledocolitiasis: a) En todos los pacientes con coledocolitiasis sintomática se debe de hacer investigar siempre la presencia de coledocolitiasis. b) Se debe de realizar como protocolo diagnóstico en todo paciente con coledocolitiasis si es en el preoperatorio una colecistopancreatografía transduodenoscópica (ERPC) o una colangiografía transoperatoria. c) Ocho de los doce panelistas recomendaron iniciar tratamiento a toda coledocolitiasis. d) En pacientes no comprometidos por enfermedades concomitantes crónicas existen diferentes modalidades de tratamiento: extracción durante una ERCP, durante cirugía laparoscópica, o cirugía abierta. e) El drenaje del colédoco siempre debe de ir acompañado de una colecistectomía (46).

Manejo Quirúrgico

Dependiendo del estado clínico del paciente y de la disponibilidad de las técnicas radiológicas intervencionistas, el drenaje urgente del colédoco puede conseguirse mediante abordaje quirúrgico o endoscópico con papilotomía y extracción del cálculos coledocales. La primera opción es siempre preferible en pacientes con vesícula in situ, pues la colecistectomía asociada al drenaje coledocal evitará futuros episodios de coledocolitiasis y/o colangitis.

El tratamiento antibiótico resuelve satisfactoriamente la infección biliar en más de 90 % de los casos, permitiendo efectuar el diagnóstico preoperatorio del origen de la obstrucción. Una vez demostrada la presencia de litiasis coledocal, debe de programarse con celeridad la cirugía. En el acto quirúrgico se practica una colecistectomía y una exploración de la vía biliar principal, previa colangiografía transoperatoria. Después de abrir el colédoco y extraer los cálculos el cirujano inserta un tubo en "T" (tubo de Kher) en aquél, con varias finalidades: proporcionar descompresión y drenaje de las vías biliares evitando así un posible fallo de la sutura de la coledocotomía y luego probar mediante colangiografía a través del tubo "T" la ausencia de cálculos retenidos en las vías biliares, evitar hasta donde sea posible una futura estenosis postquirúrgica y en caso necesario perfundir por esta vías los químicos disolutivos como la monoctanoína o el éter metil terbutilo que pueden ser un método eficaz en la disolución química de los calculos de colesterol como se verá más adelante. Los cálculos retenidos pueden extraerse por medios incruentos con un cateter provisto de una cesta manipulable que se introduce a través del tubo en "T".

En ciertos pacientes con enfermedades avanzadas el colédoco y hasta los conductos biliares intrahepáticos pueden hallarse enormemente dilatados y repletos de cálculos cuya extracción quirúrgica es técnicamente imposible. En estos casos está indicado crear una amplia comunicación entre las vías biliares y el intestino mediante una coledocoduodenostomía o coledocoyeyunostomía en Y de Roux que permiten el paso de eventuales cálculos residuales.

El tratamiento quirúrgico de la colangitis supurativa es idéntico a la coledocolitiasis simple salvo la salvedad de la urgencia de la intervención y de hecho que en muchos casos el estado general del paciente es crítico y el cirujano debe de limitarse a drenar el pus a través de una coledocotomía e inserción posterior de una sonda en "T".

Manejo Endoscópico

Están descritos ampliamente en revisiones especializadas las técnicas para la realización de este procedimiento. Como se verá posteriormente el manejo endoscópico no solamente tiene valor diagnóstico pero terapéutico también. El momento en que se debe de utilizar ésta modalidad terapéutica depende de la gravedad del paciente, de la cronicidad de estancia del cálculo en el colédoco y de la habilidad del operador. Una esfinterotomía endoscópica amplia e intentar extraer los litos mediante la canatilla de Dormia permitirá evitar la reoperación en un número cada vez mayor de casos.

Manejo mediante Litotricia por Ondas de Choque

En situaciones límite de pacientes con un alto riesgo quirúrgico y litiasis coledocal de gran tamaño y que no se han podido extraer a pesar de una esfinterotomía amplia, es posible aplicar litotricia por ondas de choque, con buena posibilidad de fragmentar el cálculo y descomprimir la vía biliar (55). Se pueden intentar algunos otros recursos anotados anteriormente siempre y cuando se tengan disponibles y con el personal adiestrado (54).

Existen al propósito otras técnicas endoscópicas para litotricia para el tratamiento de la coledocolitiasis, a saber: a) litotricia mecánica, b) litotricia electrohidráulica, c) litotricia guiada por laser y d) litotricia extracorporea. El mejor tratamiento de estos es el que localmente se tenga más experiencia (48, 53). La fragmentación de los cálculos de colesterol in vitro han demostrado que la energía requerida en el litotriptor extracorporeo varía entre 0.26 y 1.04 mJ por pulso (62). Se han logrado algunos éxitos con la introducción de el litotriptor

guiado por colangioscopia (Monolit) para el tratamiento de cálculos de gran tamaño en el conducto colédoco, especialmente en la unión biliar-digestiva (22). Aunque la litotricia es un método eficiente, aun cuenta tanto con sus indicaciones como sus secuelas.

El cólico biliar poslitotricia está descrito y es secundario en un 35% de los pacientes a litiasis recurrente. En un porcentaje menor se ha detectado disfunción del esfínter de Oddi (65).

Disolución Química

El manejo de los litos residuales o de difícil extracción después de la cirugía pueden manejarse terapéuticamente a través de la sonda "T" (96), percutánea, perioral o nasobiliar con resultados controvertidos y antagónicos (66, 99, 105, 106, 107). Se han descrito diferentes métodos y sustancias usadas en forma individual o combinada con algunos resultados alentadores, ejemplo de esto es el estudio del Dr. Griffith y colaboradores (100), en donde comparó en un modelo animal la monoctanoína sola contra la combinación de monoctanoína y litotricia resultando un mejor resultado el tratamiento combinado. La monoctanoína se ha usado con buenos resultados pero con efectos colaterales indeseables como diarrea, náusea y vómito. Estudios in vitro con monoctanoína sola (9) y con dimetilsulfoóxido y éter metil terbutilo versus etil propionato han dado resultados alentadores (102). Los estudios efectuados en ratas mostraron que tanto la monoctanoína como el éter metil terbutilo causan una reducción de los mecanismos de transporte activo y un aumento en la permeabilidad pasiva, así como una pérdida de constituyentes de la mucosa (61, 50, 98). Estos mismos resultados se han reproducido en nuestro medio. Estudio conducido por el Dr. Misael Uribe y colaboradores (101) en donde el diseño del estudio consistió en la disolución de litos vesiculares in vitro e in vivo con glicéridos de cadena media (Capmul 8210). La disolución in vitro se llevó a cabo exitosamente. La disolución in vivo consistió en la perfusión de este glicérido a través de la sonda en "T". Se estudiaron a 12 pacientes con coledocolitiasis y se perfundieron con el glicérido y con solución salina de control. Se perfundieron entre dos y diez días. Se

disolvieron completamente en seis casos, redujo su tamaño en un caso y conservaron su mismo tamaño en cinco. En cinco casos presentaron efectos secundarios como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. Se concluyó que el uso de ésta substancia disuelve rápidamente los cálculos retendidos pero con efectos intensos (63). El uso combinado de monoctanoína con éter metil terbutilo en dilución 2:1 obtuvo buenos resultados con disolución de las piedras o la disminución del tamaño para ser extraídas con la canastilla de Dormia. Se requirió de litotricia extracorpórea para fragmentar algunos litos que no respondieron al tratamiento anterior (49, 57). Se han llegado a usar combinaciones y diluciones de diferentes litolíticos (ácido etilen diamino tetracético, deoxicolato sódico, dimetil sulfóxido en solución alcalina acuosa, infusión continua de solución salina heparinizada con aminofilina parenteral para relajar el esfínter de Oddi). Las conclusiones a las que conllevan estos estudios es que debido a los efectos colaterales, este método terapéutico debe de ser usado solamente cuando se fracasasen los métodos de extracción endoscópica y la litotricia (51, 56, 59, 60).

Otros Métodos

El Dr. Guitrón de Torreón, Coahuila publicó los resultados de la inserción de endoprotesis biliares en enfermos con piedras retenidas en el colédoco. Se observaron buenos resultados (52). Los mejores resultados esperados deberan de ser en base al criterio de selección tomando en consideración la condición del paciente, los padecimientos asociados, las complicaciones secundarias a las litiasis, la experiencia quirúrgica y los recursos con los que cuenta la institución (50). Otras modalidades propuestas como la dilatación del colédoco con balón endoscópico para la expulsión de piedras pequeñas como alternativa de la papilotomía aún no sido bien estudiada (47).

Conclusiones

Algoritmo de Tratamiento para la Colelitiasis y Coledocolitiasis (Fig. 13)

Siendo el objetivo del presente trabajo enunciar una serie de criterios para el tratamiento no quirúrgico y no tanto el diagnóstico de la colelitiasis o la coledocolitiasis, en el presente algoritmo de criterio de manejo se parte del principio de que el paciente tiene presente cálculos de colesterol (o mayor parte de colesterol) en el interior de la vesícula o del colédoco. Cuando los cálculos son de pigmento o están calcificados el tratamiento médico disolutivo no es útil. La metodología para haber llegado al diagnóstico pudo haber sido variada, entre ellos por mencionar, una buena anamnesis con apoyo en exámenes de laboratorio, placas de abdomen simple, colecistografía simple de abdomen, colecistografía oral, ultrasonido hepatobiliar, colecitopancreatografía transduodenoscópica (ERCP), colangiografía percutánea transhepática, resonancia magnética nuclear (MRI), tomografía axial computada (TAC), gammagrafía hepatobiliar con ⁹⁹Tc. En algunas situaciones especiales las de colangiografía transoperatoria o colangiografía por sonda en "T" en el transoperatorio o postoperatorio.

Colelitiasis

1.- La colelitiasis asintomática que haya sido detectada como un hallazgo incidental (litisiasis silente), es preferible mantener una conducta expectativa. Se deberá de modificar este criterio si se encontrasen datos de vesícula en "porcelana" o calcificada, con lo que solo en caso de contraindicación quirúrgica debe de programarse una colecistectomía electiva. La posibilidad de inicio de tratamiento disolutivo o con litotricia extracorporea es discutible. En caso de que la colelitiasis sea quirúrgica hay que investigar siempre la posibilidad coledocolitiasis.

2.- Cuando exista dolor biliar agudo por colecistitis el manejo dependerá de las condiciones del paciente, su estado funcional, hemodinámico y la presencia o no de

complicaciones (pancreatitis, colangitis aguda, etc.). La cirugía es el tratamiento de elección siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan. En caso contrario se dará manejo médico hasta estabilizar el cuadro agudo para proceder a valorar posteriormente su manejo.

3.- El principio del manejo médico disolutivo en la litiasis vesicular debe de ser indicado cuando el paciente está estable y que no sea candidato por un muy alto riesgo de cirugía. La terapéutica alternativa aceptable es administración de ácido ursodesoxicólico a dosis de 600 mg vía oral en la noche por un lapso mínimo de 6 meses (aunque hay cálculos que responden hasta después de 2 años), y repetir estudios para evaluar. La suspensión del tratamiento tiene una probabilidad de recidiva. Responden mejor los litos múltiples, pequeños y de alto contenido en colesterol. En forma concomitante se usa litotricia extracorpórea. Es recomendable dar seguimiento con pruebas de función hepática y ultrasonido cada 3 a 6 meses. Se deberá de considerar fracaso del tratamiento disolutivo si los cálculos se calcifican.

Colecistolitiasis

4.- Ante un cuadro de colelitiasis en donde la cirugía sea de alto riesgo, la terapéutica alterna aceptable es la litotricia. Será discutible el uso de alguna sustancia de aplicación por sonda o combinándose con colecistostomía (éter metil terbutilo, monooctanoína, etc.)

Complicaciones

5.- Cuando se hacen presente o se complique el cuadro con colecistitis, colangitis, ílio biliar, etc. la conducta a seguir es dar terapia de soporte y en caso de ser posible programar al paciente para colecistectomía electiva o urgente según sea el caso.

6.- La extracción a través de endoscopia debe de considerarse en el caso de encontrarse el cálculo en la cavidad gástrica. Una alternativa es la fractura previa por litotricia.

Coledocolitiasis

7.- En la situación de una coledocolitiasis ya sea por paso de piedras de la vesícula, de neoformación o retenidas postquirúrgicas, la conducta indicada será la extracción transduodenoscópica efectuando papilotomía y con uso de canstilla de Dormia. Está descrito varios equipos y técnicas de litotricia. La más indicada será la que este disponible y se tenga más experiencia en la institución en donde se presente el caso. Esta conducta también es aplicable en caso de que pudiese tener colocada después de cirugía una sonda en "T". En caso de fracaso de estos procedimientos deberá de considerarse el "bañar" los cálculos retenidos con éter metil terbutilo, monooctanoína (monoterápica o combinadas). En manos expertas el procedimiento puede llevarse a cabo a través de punción percutánea transhepática. Habrá que estar concientes de las complicaciones que conllevan estos procedimientos y sustancias y estar familiarizados con su uso, ventajas y desventajas de cada uno de ellos. Se recomiendan controles estrechos tanto antes, durante y después de los procedimientos.

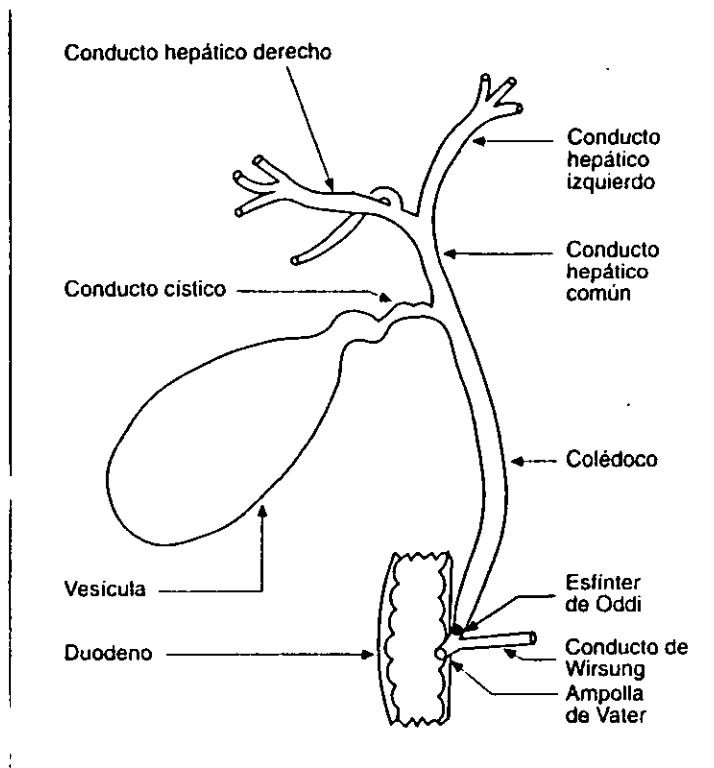


Fig. 1.- Anatomía de la vías biliares.

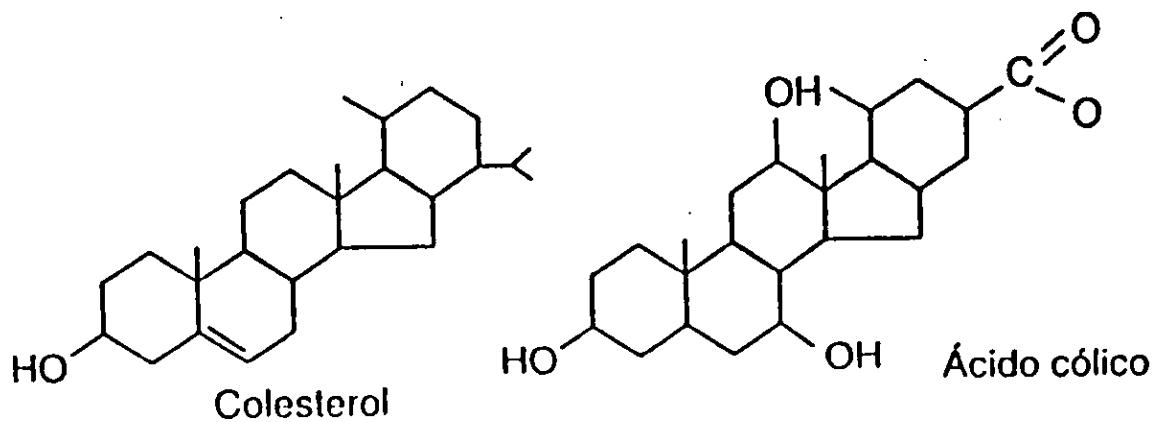


Fig. 2.- Estructura química del colesterol y del prototipo de ácidos biliares. El ácido cólico.

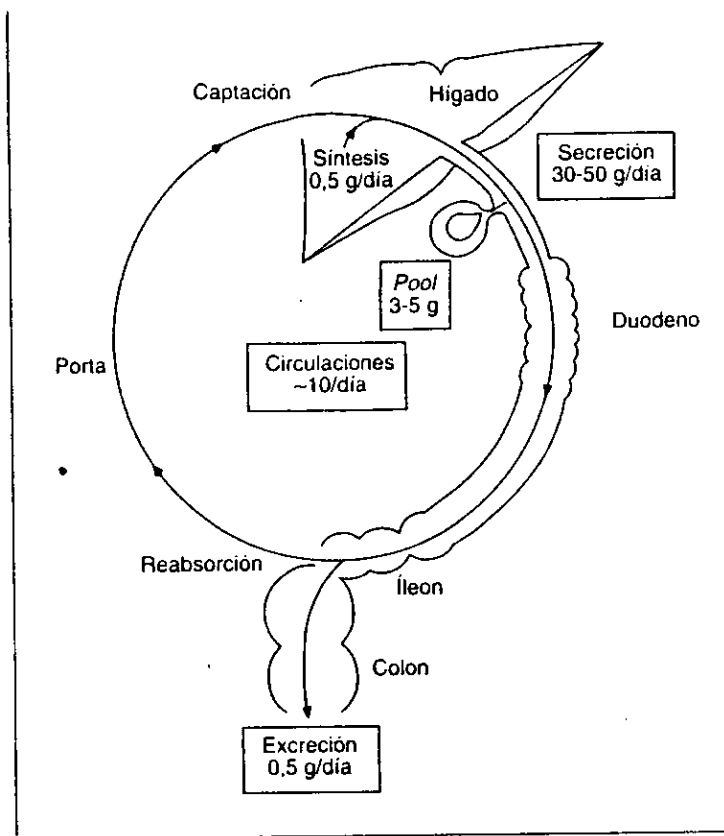


Fig. 3.- Esquema de la circulación enterohepática de los ácidos biliares.

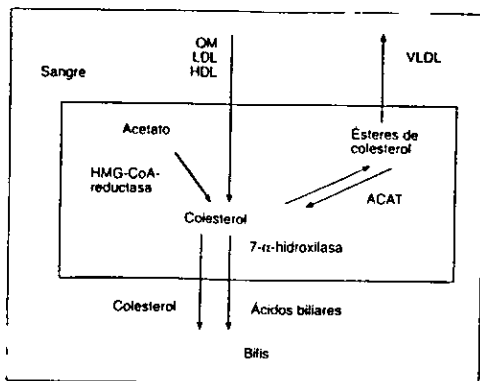


Fig. 4.- Esquema del metabolismo hepático del colesterol. Las vías de entrada del colesterol al hepatocito depende de la captación de lipoproteínas de la sangre y la síntesis de a partir del acetato mediante la enzima limitante 3 hidroxil 3 metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa. Pevia esterificación por la enzima acetilcoenzima A-colesterol acetiltransferasa (ACAT), que es un proceso reversible, el colesterol puede ser exportado a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), pero las vías excretoras principales son la secreción biliar de ácidos biliares formados a partir del colesterol por la acción de la enzima limitante 7 alfa-hidroxilasa y del propio colesterol libre. El colesterol intrahepático está disponible para su excreción biliar en función de la interregulación de estos procesos homeostáticos. QM = Quilomicrones; LDL = lipoproteínas de baja densidad; HDL = lipoproteínas de alta densidad.

| Mecanismos bioquímicos | Causas |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| ↑ HMG-CoA reductasa | Obesidad Hipertiglicidemia |
| ↑ Captación colesterol lipoproteico | Estrógenos Dieta |
| ↓ 7-α-hidroxilasa | Envejecimiento |
| ↓ ACAT | Progestágenos Fibratos |

Etiología de la hipersecreción de colesterol biliar: ACAT: Acetilcoenzima A-colesterol-acetiltransferasa; HMGCoA: 3-hidroximetilglutaril-coenzima A.

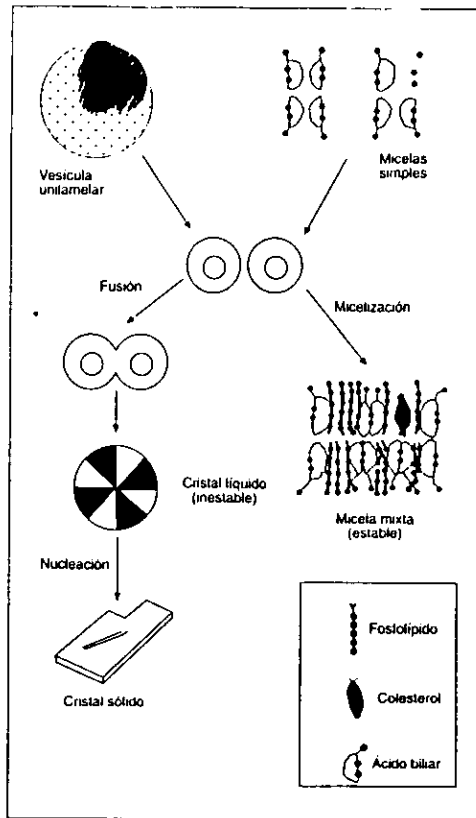


Fig. 5.- Vehículos para el transporte de colesterol en la bilis. El colesterol biliar es transportado en vesículas unilamelares de colesterol-lecitina; si no existen concentraciones suficientes de ácidos biliares para formar micelas simples las vesículas son "micelizadas" y el colesterol es solubilizado en micelas mixtas de ácidos biliares-fosfolípidos-colesterol, que son estables; en caso contrario las vesículas pueden cohesionarse para formar vesículas multilamelares o cristales líquidos (visibles al microscopio polarizante como pequeñas esferas con birrefringencia en "cruz de Malta") que son inestables y nuclean el colesterol en forma de cristales.



Fig. 6.- Microfotografía del sedimento biliar que muestran cristales de monohidrato de colesterol con una típica forma romboide.



Fig. 7.- Colangiografía retrograda endoscópica. Gran dilatación de todo el árbol biliar por obstrucción completa de la papila debido a un ampuloma.

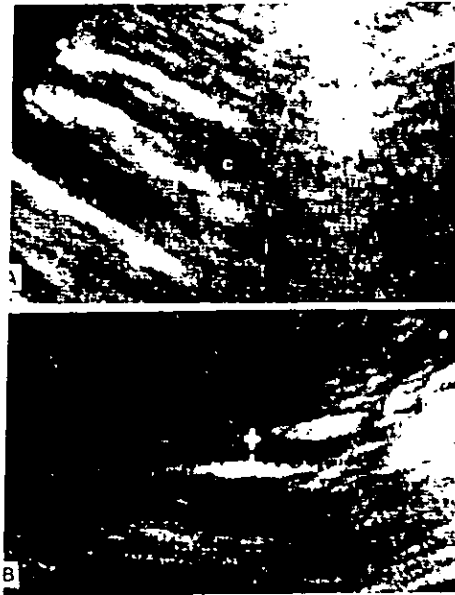


Fig. 8.- Ecografía funcional de las vías biliares en una paciente colecistectomizada. A colédoco dilatado (diámetro 10 mm) en condiciones basales (c). B Disminución del calibre coledocal (diámetro 4 mm) tras la ingesta indicando ausencia de obstrucción al flujo biliar.

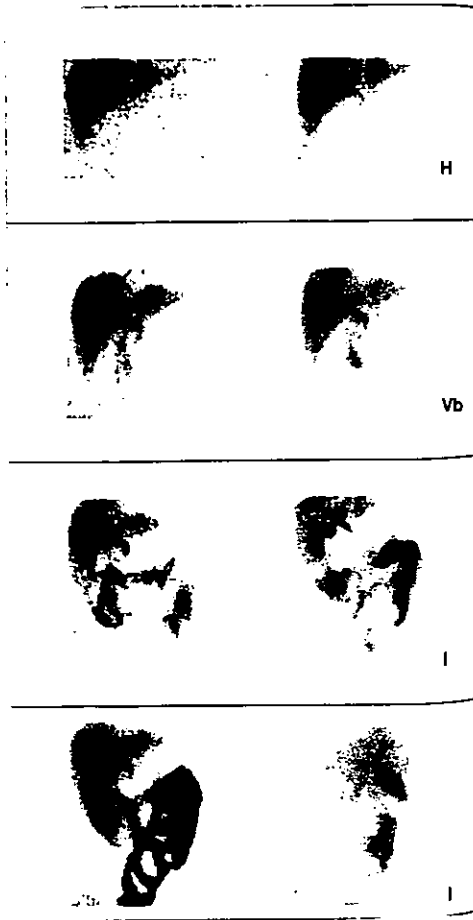


Fig. 9.- Gammagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético ^{99}Tc . Exploración normal que muestra la secuencia temporal de de la visualización del hígado las vías biliares la vesícula y el intestino. Todas las imágenes son proyecciones anteriores, excepto la última que es posterior y que revela claramente una vesícula biliar con muy buena función al haber concentrado el radiofármaco. H = hígado; Vb = vías biliares; i = intestino.



Fig. 10.- Radiografía simple de hipocondrio derecho que muestra aerobilia (flechas). El aire delinea los conductos biliares en el hilio hepático en un paciente con fístula colecistoduodenal.



Fig. 11.- Demostración ecográfica de lodo biliar. Imágenes ecogénicas intraluminales sin sombra acústica, que se desplazan con los cambios de posición (flechas).



Fig. 12.- Colangiografía retrógrada endoscópica en un paciente colecistectomizado con colangitis recidivante. Lesión quirúrgica (ligadura inadvertida) de la vía biliar principal cerca de la bifurcación (flechas largas), con gran dilatación de los conductos biliares intrahepáticos; el hepático derecho contiene cálculos (flechas cortas) formados secundariamente a la estasis biliar en este segmento

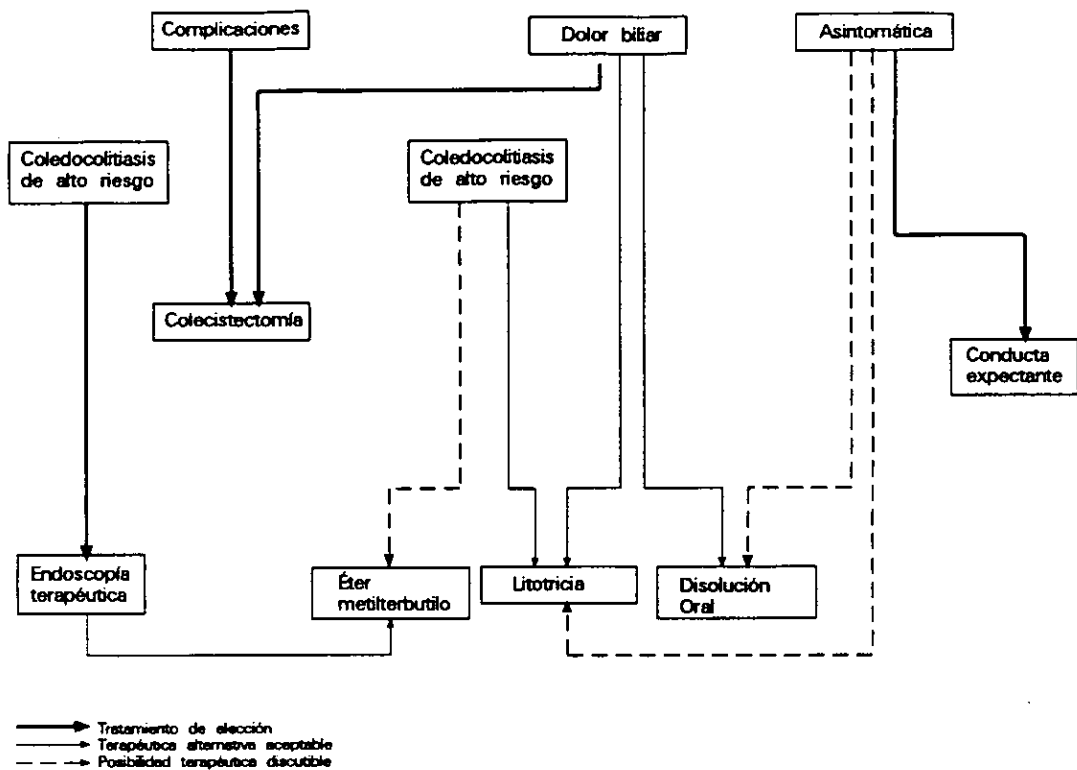


Fig. 13.- Algoritmo de manejo en la colelitiasis y coledocolitiasis .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dwane, W. C. Patogénia de los cálculos biliares: implicaciones. *Terap. H. Prac.* 1992;1:202.
- 2.- Roslyn, J. J. et-al. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis *Am J Surg* 1980;140:126.
- 3.- López-Bárcena, J. Ictericia. En: *Temas de Medicina Interna. Algoritmos. 1a ed.* McGraw Hill Interamericana 1998. Vol 1, No. 1; 83.
- 4.- Danzinger, R. G. et-al. Effect of oral chenodesoxicholic acid and bile and kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. *J. Clin. Invest.* 1973;52: 2809.
- 5.- Thistle, J. R. et-al. Efficacy and Specificity of chenodesoxicholic acid therapy for dissolving gallstones *N Engl J Med* 1978:289;665.
- 6.- Thistle, J. R. et-al. Monoctanoin, a dissolution agent for retained cholesterol bile duct stones: physical properties and clinical applications *Gastroenterology* 1980: 78;1061
- 7.- Anderson, J. M. Chenodesoxicholic acid desaturates bile. But how? *Gastroenterology* 1979:77;1146.
- 8.- Iser, J. H. et-al. Chenodesoxicholic acid treatment of gallstones: a follow-up report and analysis of factors influencing response of therapy. *N. Engl. J. Med.* 1975:293;378.
- 9.- Maudgal, D. P. et-al. Optimal timing of doses of chenich acid in patients with gallstones. *B. Med. J.* 1979;i; 922.
- 10.- Iser, J. H. et-al. Resistance to chenodesoxicholic acid (CDCA) treatment in obese patients with gallstones. *B. Med J.* 1979;i; 1509.

11.- Tokio Cooperative Gallstones Study Group. Efficiency and indications of Ursodesoxicholic acid treatment for dissolving galstones. A multicenter double blind trial. Gastroenterology 1980;78;542.

12.- Salen, G. et-al. Increase formation of ursodesoxicholic acid in patients with chenodesoxicholic acid. J. Clin. Invest. 1974: 53;612.

13.- Koch, M.M. et-al. Effecto of chenodesoxicholic acid on liver structure and function in man: a steriological and biochemical study Digestion 1980: 20;8.

14.- Maton P. N. et-al. Ursodesoxicholic acid treatment of gallstones. Lancet. 1977 :ii;1297.

15.- Bell G. D. et-al. Gallstone dissolution in man using an essential oil preparation B. Med. J 1979;i;24.

16.- Doran J. et-al. Rowachol--a possible treatment of cholesterol gallstones. Gut.1979;20;312.

17.- Tazuma, S. et-al. A combination therapy with simvastatine and ursodeoxicholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxicholic acid monotherapy. J. Clin. Gastro. 1998;26;287.

18.- Fratarolli, F. M. et-al. Bouveret's syndrome: case report and review of the literature Hepatogastroenterol. 1997;44:1019.

19 - Dumontceau, J. M. et-al. Endoscopic treatment of gastric outlet obstruction caused by gallstones (Bouveret's syndrome) after extracorporeal shock wave lithotripsy. Endoscopy. 1997: 29;319.

20.- Pereira, S. P. et-al. Gallstone dissolution with oral bile acid therapy. Importance of pretreatment CT scanning and reasons for nonresponse. Dig. Dis. Sci. 1997: 42; 1775.

21.- Muntian, S. A. et-al. A new theoretical and experimental validation and treatment and prevention of cholelithiasis. Lik. Sprava. 1997;2;82.

22.- Gandini R. et-al. Use of new type of cholangioscopy-guided lithotripter (Monolith) in the treatment of a large calculus in the bilio-digestive junction Radiol. Med. Torino.1997;93;150.

23.- Bonafonte, J. J. Estudio comparativo del manejo quirúrgico de coletitiasis con colecistectomía laparoscópica y abierta Tesis UNAM 11209-13;1995.

24.- Starkov, I. G. Acoustic and roentgenologic classification of gallstones and effectiveness of lithotripsy. Khirurgiia. Mosk.1997;5;39.

25.- Dhiman, R. K. et-al. Gallbladder motility and lithogenicity of bile in patients with coledocolithiasis after endoscopic sphincterostomy J. Hepatol. 1997; 26;1300.

26.- Delius, M. Minimal static excess pressure minimises the effect of extracorporeal shock waves on cells and reduces it on gallstones Ultrason. Med. Biol. 1997;23;611.

27.- Bourke, M. J. et-al. Electrohydraulic lithotripsy of a gallstone causing gallstone ileus. Gastrointest. Endosc. 1997;45;521.

28.- Portincasa, P. et-al. An update of the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. Scand. J. Gastroenterol. (Supp) 1997: 223:60.

29.- Ransohoff, D. F. et-al. Tratamiento de cálculos biliares. Ann. Intern. Med. 1993;119:606.

30.- Friedman, G. D. et-al. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study. J. Chronic. Dis. 1966;19:273.

31.- Howard, R. J. Acute acalculous cholecystitis. Am. J. Surg. 1981; 141:194.

32.- Strasberg S. M. et-al. Cholecystolitis. Lithotherapy for the 1990's Hepatology. 1990 12 (sup);15.

33.- Ros, E. et-al. Ursodesoxicholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet*. 1993;342:904.

34.- Ramírez, F. Litiasis vesicular. En: *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. 1a ed. McGraw Hill Interamericana, 1997,552.

35.- Ros, R. Enfermedades de las vías biliares. En: *Farreras Rosman. Medicina Interna*. 13 ed. Harcourt Brace Publ. Int. Madrid 1995. Vol 1: 371.
Fromm, H. Current management of gallstones. *Semin Liv. Disease* 1990;10:149.

36.- Fromm, H. Current management of gallstones. *Semin. Liv. Dis.* 1990;10:149.

37.- Nathanson, M. H. et-al. Mechanisms and regulation of bile secretion. *Hepatology*. 1991;14:551.

38.- Järvinen, H. J. Biliary bacteremia at various stages of acute cholecystitis. *Acta. Chir. Scand*. 1980;146: 427.

39.- Ros, E. et-al. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis. Prevention of relapses by cholecystectomy and ursodesoxicholic acid. *Gastroenterology*. 1991;101:1.701.

40.- Sackmann, S. M. et-al. The Munich gallbladder lithotripsy study: Results of the first 5 years with 711 patients. *Ann. Intern. Med.* 1991;114:290.

41.- The Southern Surgeon's Club A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N. Eng. J. Med.* 1991;324 1.073.

42.- Masci, E. et-al. Multidisciplinary conservative treatment of difficult bile stones: a real alternative to surgery. *HPB. Surgery*. 1997;10;229.

43.- Preobrazhenskii, V.N. et-al. New approaches to diagnosis and treatment of cholelithiasis in young occupational groups. *Klin. Med. Mosk.* 1997: 75;22.

44.- Jakobs, R. et-al. Fluoroscopically guided laser lithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for retained bile duct stone: a prospective randomised study. Gut. 1997;40;678.

45.- Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS). Result of a consensus development conference. Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Surg. Endosc. 1998;12;856.

46.- Seitz, U et-al. Advances in therapeutic endoscopic treatment of common bile duct stones. World J. Surg. 1998;22;1133.

47.- Tritapepe, R. Problematic bile duct stones: polyvalent treatment. Panminerva 1998; 40;214.

48.- Schumacher, B. Endoscopic treatment of symptomatic choledocholithiasis. Hepatogastroenterology. 1998;45;672.

48.- Rosenthal, R. J. Option and strategies for the management of choledocholithiasis. World J. Surg. 1998;22;1125.

49.- Takacs, T. et-al. Contact litholysis of common bile duct calculi. Study of 44 patients. Gastroenterol. Clin. Biol. 1997;21;655.

50.- Guitrón, A et-al. Management of difficult cases o biliary lithiasis Rev. Gastroenterol. Mex. 1995; 60;140.

51.- Binmoeller, K. F. et-al. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. Endoscopy. 1993;25;201.

52.- Frazee, R. C. et-al. Combined laparoscopic and endoscopic management of cholelithiasis and choledocholithiasis. Am. J. Surg;166;702.

53.- Le Neel, J. C.et-al. Gallstone obstruction of the common bile duct, a severe form of biliary lithiasis. Choice of treatment. Chirurgie. 1992; 118;372.

54.- Soravia, C. et-al. Flushing Technique in the management of retained common bile duct stones with a T tube in situ. Br. J. Surg. 1992;79:149.

55.- Taylor, B. R. et-al. Nonsurgical treatment of common bile duct stones. Can. J. Surg. 1984;27;28.

56.- Stock, S. E., et-al. Treatment of common bile duct stones using mono-octanoïn. Br. J. Surg. 1992;79;653.

57.- Wosiewicz, U., et-al. Chemolysis of gallbladder debris left over after contact litholysis with methyl tert-butyl ether. Dig. Dis. Sci. 1997;42;146.

58.- O'Reilly, E. B. et-al. Dissolution rate of cholesterol and palmitic acid mixtures in cholelitholytic cosolvent systems. J. Pharm. Sci. 1995; 84;203.

59.- Zakko, S. et-al. A method to quantitatively compare in vivo the effects of gallstones solvents on intestinal mucosal function: a controlled study comparing mono-octanoïne with methyl tert-butyl ether in rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995;209;190.

60.- Neubrand, M. Physical law of cholesterol gallstone fragmentation. Eur. J. Clin. Invest. 1997;27; 234.

61.- Uribe, M. et-al. Dissolution of cholesterol ductal stones in the biliary tree with median-chain glycerides. Dig. Dis. Sci 1981; 26;636.

62.- Abe, A. et-al. Ultrastructure of cholesterol gallstones as observed by electron microscopy after freeze-fracturing. Tissue Cell 1997;29;191.

63.- Wehrmann, T. et-al. Causes and management of recurrent biliary pain after successful nonoperative gallstone treatment. Am. J. Gastroenterol. 1997;92;132.

64.- Gustafsson, U. et-al. The effect of vitamine C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time Eur. J Clin. Invest. 1997;27;387.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 65.- Miettien, T. E. et-al. The effects of ursodeoxicholic acid on serum and biliary and noncholesterol sterols in patients with gallstones. *Hepatology*. 1997;25:514.
- 66.- Boland, G.W. et-al. Gallstones in critically ill patients with acute calculous cholecystitis treated by percutaneous cholecystostomy: nonsurgical therapeutic options. *Am. J. Roentgenol.* 1994: 162;1101.
- 67.-Inoi, J. et-al. Effect of administration of ursodeoxicholic acid at bedtime on cholesterol saturation of hepatic bile in Japanese patients with gallstones. *J. Med. Invest.* 1998;45:115.
- 68.- Guma, C. et-al. Therapeutic efficacy of ursodeoxicholic acid in persistent gallbladder lithiasis and persistent biliary sludge: preliminary results of a multicenter experience. *Acta. Gastroenterol. Latinoam.* 1994;24;233.
- 69.- Petroni, M. L. et-al. Repeated bile acid therapy for the long-term management of cholesterol gallstones. *J.Hepatology*. 1996: 25;719.
- 70.- Sugata, F. Per oral gallstone dissolution therapy. *Nippon Rinsho.* 1993;51;1785.
- 71.- Dhumeaux, D. Results of treatment with biliary dissolvents. *Rev. Prat.*1992;42;1478.
- 72.- Gleeson, D. et-al. Final outcome of ursodeoxicholic acid treatment in 126 patients with radiolucent gallstones. *O. J. Med.* 1990;76;711.
- 73.- Fromm, H et-al. Bile acid dissolution therapy of gallbladder stones. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1992;6;689.
- 74.- Meredith, T. J et-al. Retrospective comparison of 'Cheno' and 'Urso' in medical treatment of gallstones. *Gut.* 1982;23;382.

75.- Bazzoli, F. et-al. Acquired gallstone opscification during cholelitholytic treatment with chenodeoxicholic, ursodeoxicholic, and taurodeoxicholic acids. Am J Gastroenterol. 1995; 90:978.

76.- Okumura, M. et-al. Clinical studies on dissolution of gallstones using ursodeoxicholic acid. Gastroenterol. Jpn. 1977;12:469.

77.- Gamba, P. G. et-al. Is there a place for medical treatment in children with gallstones? J. Pediatr. Surg. 1997;32:476.

78.- Carey, M. C. et-al. Whiter biliary sludge? Gastroenterology. 1988;95:508.

79.- Boucier, J. A. Postmortem study of frecuency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. Gut. 1969;10:705.

80.- Gracie, W. A. et-al. The natural history of silent gallstones. The inocent gallstone is not a myth. N. Eng. J. Med. 1982;307:796.

81.- Prado, E. Evolución a largo plazo de la colecistitis asintomática en pacientes cirróticos con hipertensión portal hemorrágica tratada quirúrgicamente. Tesis de Postgrado para obtener el Título de Especialista en Cirugía General U.N.A.M. 11209:90;1994.

82.- Palacios-Macedo, A. J. Manejo combinado transendoscópico y laparoscópico de la colédocolitis. Tesis de Postgrado para obtener el Título de Especialista en Cirugía General. U.N.A.M. 11209:84;1994.

83.- Arrochena, A. Estudio retrospectivo del empleo rutinario de colangiografía transoperatoria transcística en pacientes con colelitiasis crónica. Tesis de Postgrado para obtener el Título de Especialista en Cirugía General. U.N.A.M. 11209:4;1993.

84.- May, G. R. et-al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. Aliment Pharmacol. Ther. 1993;7:139.

85.- Bazzoli, F. et-al. Acquired gallstones opacification during cholelitholytic treatment with chenodeoxicolic, ursodeoxicolic, and taurodeoxicolic acids. *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:978.

86.- Gallo, V. et-al. Tauro-ursodeoxicolic acid vs ursodeoxicolic acid in the dissolution of biliary calculi. Results of a single blind study. *Clin. Ter.* 1993;143:421.

87.- Maudgal, D.P. et-al. A practical guide to the nonsurgical treatment of gallstones. *Drugs.* 1991;41:185.

88.- Zuin, M. et-al. Comparison of effect of chenodeoxicolic and ursodeoxicolic acid and their combination of biliary lipids in obese patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991; 26:257.

89.- Leuschner, M. et-al. Dissolution of gall stones with an ursodeoxicolic acid menthon preparation: a controlled prospective double blind trial. *Gut.* 1988;29:428.

90.- Somerville, K. W. et-al. Stones in the common bile duct: experience with medical dissolution therapy. *Postgrad. Med. J.* 1985;61:313.

91.- Leiss, O. et-al. Effect of Rowachol on biliary lipid secretion and serum lipid in normal volunteers. *Gut.* 1985;26:32.

92.- Ellis, W.R. et-a Pilot study of combination treatment for gallstones with medium dose chenodeoxicolic acid and a terpene preparation. *Br. Med. J. (Clin. Res.Ed.)* 1964;289:953.

93.- Conte, V.P. Non-surgical treatment of biliary lithiasis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* 1989;44:249.

94.- Von Bergmann, K. et-al. Administration of terpene mixture inhibits cholesterol nucleation in bile from patients with cholesterol gallstones. *Klin. Wochenshr.* 1987;65:458.

95.- Kano, M. Effects of long term ursodeoxicolate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with cholesterol stones. *Hepatology*. 1998;28; 302.

96.- Janssen, D. et-al. A new technique for the rapid dissolution of retained ductal gallstones with monoctanoin in T-tube patients. *Am. Surg.* 1992;58;141.

97.- Tritapepe, R. et-al. In vitro study paring the ability of mono-octanoin and mono-octanoin plus methyl tert-butyl ether to dissolve biliary stones. *Ital. J. Gastroenterol.* 1996;28;20.

98.- Nussinson, E. Nonsurgical treatment of bile duct stones. *Harefuah*. 1990;118;135.

99.- Venu, R.P. et-al. Gallstone dissolution using mono-octanoin infusion through an endoscopically placed nasobiliary catheter. *Am. J. Gastroenterol.* 1982;77;227.

100.- Griffith, S.L. Experimental gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether (MTBE) and transcutaneous ultrasound energy. *Invest. Radiol.* 1990; 25;146.

101.- Ketenhofen, W. Usefulness of cholesterol solvents administered percutaneously in the non-surgical treatment of biliary lithiasis. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 1991;56;151.

102.- Bergman, J.J. et-al. Addition of dimethylsulphoxide o methyl-tert-butyl ether and ethyl propionate increases cholesterol dissolving capacity and cholesterol gall stones dissolution in vitro. *Gut.* 1994;35;1653.

103.- Leuschner, U. et-al. Gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether in 120 patients--efficacy and safety. *Gut.* 1991;36;193.

104.- Zhou, J. et-al. Iodinated contrast medium as an aid to gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether: in vitro study. *Radiology.* 1990;1175;479.

105.- Eidsvoll, B. E. et-al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones with methyl-tert-butyl ether in patients with increased surgical risk. Scand. J. Gastroenterol. 1993;26;744.

106.- Bonardi, L. et-al. Methyl-TER-butyl ether (MTBE) and endoscopic sphincterectomy. A possible solution for dissolving gallstones. Endoscopy. 1986;18;238.

107- VanSonnenberg, E. et-al. Gallblader and bile duct stones: percutaneous therapy with primary MTBE dissolution and mechanical methods. Radiology. 1988;169;505.