



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

TRASTORNOS PRODUCIDOS POR ALTERACION EN EL
METABOLISMO DE ACIDOS BILIARES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

LILIANA SANCHEZ CHOREÑO

ASESOR: M. EN C. GLORIA LETICIA ARELLANO MARTINEZ



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 19 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Trastornos Producidos por Alteración en el Metabolismo de
Acidos Biliares.

que presenta la pasante: Liliana Sánchez Chereño
con número de cuenta: 40109802-2 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 22 de Mayo de 2006

PRESIDENTE	MC. Francisco López Mejía	
VOCAL	QFB. Martha Patricia Campos Peón	
SECRETARIO	MC. Gloria Leticia Arellano Martínez	
PRIMER SUPLENTE	Q. Arcadia Hernández Beltrán	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. René Damián Santos	

AGRADECIMIENTOS

Agradezco inmensamente a Dios, que me ha dado la dicha de vivir en un hogar feliz, y con los padres más maravillosos del mundo.

A mis padres, por heredarme desde siempre el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: Amor. Quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. A quienes la ilusión de su existencia ha sido convertirme en una persona de provecho. A quienes nunca podré pagar todos sus desvelos, ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por brindarme su apoyo y comprensión incondicionalmente: gracias mami y papi.

A toda la gente que ha estado a mi lado apoyándome, especialmente mis hermanos.

Agradezco también a todos los profesores que contribuyeron en mi formación, no solo profesional sino también personal; en especial a la Maestra Lety por brindarme su amistad, apoyo y comprensión durante la realización de este proyecto, y por todo el tiempo que para ello invirtió.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis al regalo más hermoso que Dios me ha dado en la vida, a esa personita que ha llegado a llenar mi vida de alegría y felicidad. Por quien estoy dispuesta a luchar ante cualquier situación y a quien defendería con todas las fuerzas de mí ser: A ti hijita.

ÍNDICE

	Pág.
RELACIÓN DE FIGURAS	3
RELACIÓN DE TABLAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
3. SISTEMA BILIAR	8
3.1 El hígado	9
3.1.1 Anatomía hepática	9
3.1.2 Fisiología hepática	17
3.2 Árbol biliar	20
3.2.1 Anatomía	20
3.2.2 Fisiología	22
4. BILIS	24
4.1 Composición y funciones	25
4.2 Mecanismo de formación	27
4.3 Mecanismo de transporte	36
4.4 Ácidos biliares	38
5. TRASTORNOS PRODUCIDOS POR ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE ÁCIDOS BILIARES	43
5.1 Litiasis biliar	44
5.2 Colangitis esclerosante primaria	53

	Pág.
5.3 Formas genéticas de colestasis -----	60
5.3.1 Colestasis intrahepática familiar progresiva -----	60
5.3.1.1 Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 o enfermedad de Byler (PIFC1) -----	62
5.3.1.2 Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (PIFC2)	65
5.3.1.3 Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3 (PIFC3)	67
5.3.2 Colestasis intrahepática familiar recurrente -----	69
5.3.3 Errores innatos en el metabolismo de ácidos biliares -----	70
5.3.3.1 Deficiencia de 3 -hidroxi-⁵-C₂₇-esteroide deshidrogenasa	70
5.3.3.2 Xantomatosis cerebrotendinosa -----	72
5.3.3.3 Deficiencia 3-ceto-⁴-esteroide 5 reductasa -----	74
 6. CONCLUSIONES -----	75
 7. APENDICE -----	76
 8. REFERENCIAS -----	80

RELACIÓN DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Imagen panorámica del parénquima hepático -----	10
Figura 2. Representación esquemática del espacio porta o de Kiernan, y de la triada portal -----	10
Figura 3. Representación gráfica de las tres concepciones de la unidad funcional del hígado -----	11
Figura 4. Catabolismo del heme a bilirrubina -----	19
Figura 5. Anatomía del sistema biliar -----	22
Figura 6. Flujo de bilis y secreción de ácidos biliares -----	29
Figura 7. Transporte hepatobiliar de ácidos biliares -----	32
Figura 8. Transporte canalicular de glutation y formación de la FIABc ----	33
Figura 9. Secreción canalicular activa de HCO_3^- y formación de la FIABc -	34
Figura 10. Mecanismos establecidos para la formación de bilis canalicular --	35
Figura 11. Formación de ácidos biliares primarios a partir del colesterol ----	39
Figura 12. Formación de ácidos biliares primarios y su transformación en ácidos biliares secundarios -----	41
Figura 13. Acción de ácidos biliares sobre lípidos de la membrana canalicular --	41
Figura 14. Litiasis biliar. Piedras de colesterol -----	49
Figura 15. Estructura presuntiva del gen CIF1 -----	63
Figura 16. Transporte de sales biliares en el hepatocito -----	65
Figura 17. Representación esquemática de la estructura de BSEP -----	66
Figura 18. Representación esquemática de MDR3 -----	67
Figura 19. Deficiencia de 3 -hidroxi- ⁵ -C ₂₇ -esteroide deshidrogenada -----	71
Figura 20. Biosíntesis del ácidos biliares en pacientes con Xantomatosis Cerebrotendinosa -----	73

RELACIÓN DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características, composición y predominio geográfico de los cálculos biliares -----	45
Tabla 2. Posibilidades terapéuticas de la litiasis biliar -----	52
Tabla 3. Principales factores que favorecen la formación de los cálculos biliares -----	52
Tabla 4. Clasificación de los hallazgos colangiográficos en la colangitis esclerosante primaria -----	58
Tabla 5. Formas genéticas de colestasis intrahepática -----	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AMA	Autoanticuerpos anti-mitocondriales
ANA	Autoanticuerpos anti-nucleares
AQDC	Acido quenodesoxicólico
ASMA	Autoanticuerpos anti-músculo liso
ATP	Adenosín trifosfato
ATPasa	Adenosín trifosfatasa
AUDC	Acido ursodesoxicólico
BRIC	Colestasis intrahepática recurrente benigna
BSEP	Bomba canalicular exportadora de sales biliares (bile salt export pump)
CEP	Colangitis esclerosante primaria
DMSO	Dimetil sulfóxido
DNA	Acido desoxiribonucleico
ERCP	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
FDAB	Fracción dependiente de ácidos biliares
FDAB _c	Fracción canalicular dependiente de ácidos biliares
FIAB _c	Fracción canalicular independiente de ácidos biliares
FIAB _D	Fracción ductular independiente de ácidos biliares
GGT	Gamma-Glutamil Transferasa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein)
IgM	Inmunoglobulina M
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein)
MDH	Malato deshidrogenasa
MDR3	Proteína humana de multiresistencia a fármacos tipo 3 (multidrug resistance)
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MR	Resonancia magnética
MRCP	MR-colangiopancreaticografía
p-ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
PFIC	Colestasis intrahepática familiar
PTC	Colangiografía transhepática percutánea
RE	Retículo endoplásmico
REL	Retículo endoplásmico liso
RER	Retículo endoplásmico rugoso
RNA	Ácido ribonucleico
TBDS	Transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio
TGO	Transaminasa glutámico-oxalacético
TGP	Transaminasa glutámico-pirúvico
TNF	Factor de necrosis tumoral
VBP	Vía biliar principal

1. INTRODUCCIÓN

El hígado está involucrado en una amplia variedad de funciones metabólicas vitales para el organismo, tanto sintéticas como de degradación. En él se lleva a cabo el metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos, lípidos y la biotransformación de xenobióticos. Todas estas funciones son realizadas por los hepatocitos, que representan la unidad funcional de este importante e imprescindible órgano. Para sus funciones metabólicas, el hígado cuenta con diversas enzimas. Así pues, el incremento de enzimas hepáticas en el suero, tales como TGO y TGP tiene lugar con algún daño o enfermedad hepática, por lo cual son usadas como marcadores de daño hepatocelular. Por otro lado, la elevación en el suero de fosfatasa alcalina, otra enzima hepática, se atribuye a una obstrucción del tracto o árbol biliar.

El hígado también cumple con una función excretora y para ello está involucrado en la formación de la bilis, que es liberada al intestino delgado. Las sales biliares presentes en la bilis funcionan como agentes emulsificantes para los lípidos y los ácidos grasos que se encuentran en el intestino. Las enfermedades hepáticas o del árbol biliar conllevan un metabolismo anormal de los ácidos biliares.

Aunque los trastornos de la vía biliar no han logrado la atención que se presta a otros cuadros, son extraordinariamente frecuentes. Más del 95% de las enfermedades biliares son atribuibles a colelitiasis o a la íntimamente relacionada colecistitis.

2. OBJETIVOS

- 1.** Compilar los trastornos ocasionados por alteración en el metabolismo de los ácidos biliares a través de una revisión bibliográfica, hemerográfica y electrónica.
- 2.** Documentar las alteraciones que se producen y las pruebas de laboratorio empleadas para establecer los parámetros de diagnóstico de dichos trastornos.
- 3.** Establecer las expectativas que existen para los pacientes que padecen alguno de estos trastornos.

3. SISTEMA BILIAR

3.1 El hígado

3.1.1 Anatomía hepática

El hígado se localiza en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, debajo del diafragma; por encima del estómago, el riñón derecho y los intestinos. Es una glándula mixta (exocrina y endocrina) cuyas funciones son efectuadas por una misma célula: el hepatocito. Al igual que otras glándulas presenta en su constitución un parénquima y un estroma. El parénquima está formado por células epiteliales, derivadas del endodermo, mientras que el estroma está compuesto de tejido conjuntivo, originado a partir del mesodermo. Los vasos que penetran por el hilio son la vena porta, que suministra el mayor porcentaje de sangre proveniente del bazo y del tubo digestivo y la arteria hepática, que participa con menor cantidad de flujo, pero con sangre altamente oxigenada. La sangre de estos dos vasos se mezcla y recorre el hígado a través de una red de pequeños canales internos llamados sinusoides hepáticos. (10, 20, 23, 40, 47, 53)

Si observamos el hígado con el objetivo de pequeño aumento, se advierten una serie de estructuras de forma triangular en las que predomina el tejido conectivo y que contiene ramas de la vena porta, de la arteria hepática, conductos biliares y, ocasionalmente, vasos linfáticos (figura 1). Estas áreas reciben el nombre de espacios porta o de Kiernan y delimitan zonas de parénquima más o menos poligonales (“lobulillo clásico”). Los hepatocitos, que constituyen el parénquima, se disponen formando placas de una célula de grosor. Entre estas placas celulares corren los sinusoides vasculares que, junto con las células hepáticas, adoptan una disposición radial hacia la región venosa central (vena central del lobulillo). Entre dos células hepáticas se advierte una red de pequeños canalículos, difíciles de observar al microscopio, que recorren todas las placas de hepatocitos en sentido opuesto al de la corriente sanguínea y a través de las cuales el material biliar se dirige hacia los conductillos y conductos biliares de los espacios porta, para posteriormente ser excretado al duodeno (figura 2). (20, 23, 47)

Unidades secretoras hepáticas

Aunque el término “lobulillo”, como unidad estructural del hígado, apareció en el siglo XVII en los trabajos de Wepfer y Malpighi, posteriormente se han señalado otras formas de concebir la unidad funcional o estructural del hígado; así surgió a mediados del siglo XIX el concepto de “lobulillo portal” de Theile y, en nuestro siglo, el de “acino hepático” de Rappaport. (23)

El lobulillo clásico

Se considera una estructura en forma de prisma con sección transversal hexagonal delimitada por tejido conectivo que se condensa en los ángulos para formar los espacios portas. El centro del lobulillo contiene una vena central o vénula hepática terminal (figuras 2). Las placas de hepatocitos se sitúan a modo de radios desde las venas centrales hacia la periferia y entre ellas se sitúan los sinusoides sanguíneos. La circulación sanguínea va desde la periferia (espacio porta) al centro (vena central), mientras que la circulación

biliar va del centro a la periferia. Esta forma de concebir la estructura hepática permite comprender claramente la función endocrina del hígado. (20, 23, 47)

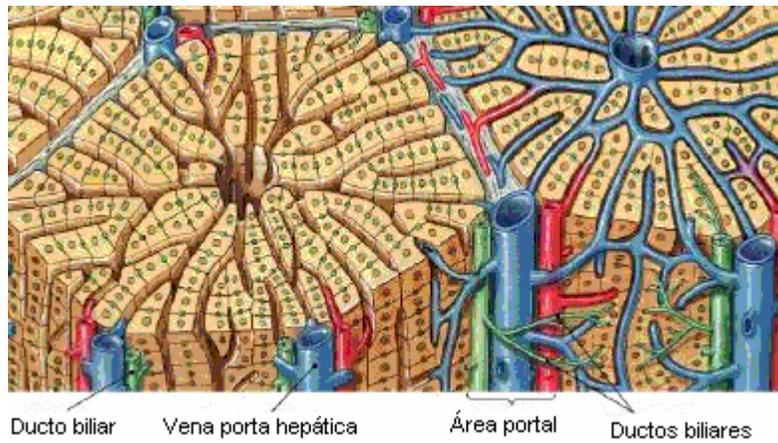


Figura 1. Imagen panorámica del parénquima hepático; los hepatocitos se disponen formando trabéculas dispuestas de modo radial desde los espacios portas hacia la vena central. (30)

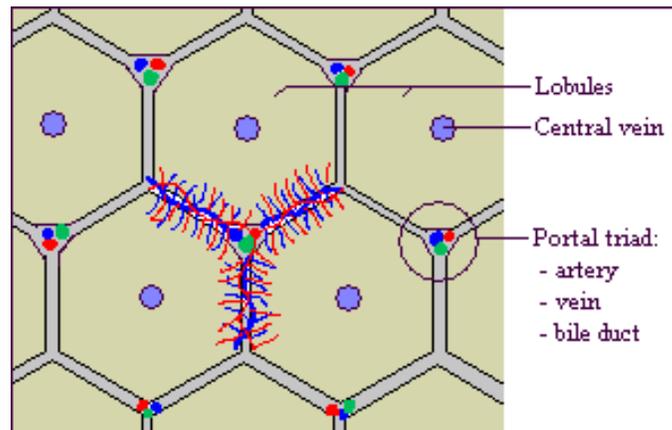


Figura 2. Representación esquemática del espacio porta o de Kiernan, así como de la triada portal. (30)

El lobulillo portal

Presenta forma triangular y se halla centrado por un espacio porta (especialmente por un conducto biliar interlobulillar) y delimitado en cada vértice por tres o más venas centrales. Esta estructura se corresponde con la unidad histofisiológica de las glándulas exocrinas; en la cual, segmentos de células secretoras liberan sus productos en un conducto común, localizado en el centro del lobulillo (espacio porta). La concepción del “lobulillo portal” permite explicar la función exocrina del hígado (figura 3). (23)

El acino hepático

Está constituido por pequeños segmentos de dos lobulillos clásicos delimitados y dos venas hepáticas terminales (venas centrales del lobulillo clásico). Su forma es oval o romboidal y se encuentra centrado por un eje terminal portal que contiene ramas de los diferentes componentes del espacio porta. Dentro de cada acino las células se colocan concéntricamente alrededor de su eje conectivo, de forma que las más próximas a éste (zona I) recibirán la sangre con mayor concentración de oxígeno y nutrientes y, por el contrario, las más lejanas (las próximas a las venas terminales) (zona III), recibirán sangre de menor calidad. Entre estas zonas se encuentra una formación aproximadamente circular en corte transversal (zona II), por la que circula sangre de calidad intermedia (figura 3).

Esta forma de concebir el hígado y las diferencias en el gradiente de actividad metabólica en relación con la irrigación, ayudan a explicar el proceso de regeneración y de desarrollo de cirrosis, y esclarecer diferentes aspectos histológicos de la distribución de la bilis en diversas afecciones hepáticas. (23)

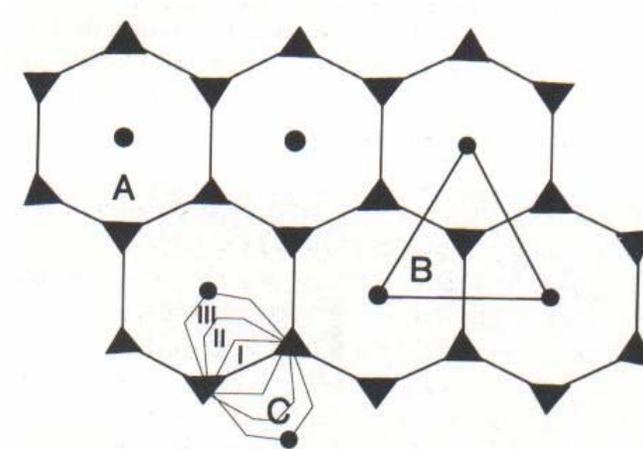


Figura 3. Representación gráfica de las tres concepciones de la unidad funcional del hígado. A) Lobulillo clásico; B) Lobulillo portal; C) Acino hepático. (23)

El hepatocito

Con las técnicas de inclusión en parafina y tinción habitual de hematoxilina-eosina los hepatocitos aparecen como células poliédricas de 20 a 30 μm de diámetro aproximadamente, con núcleos prominentes en posición central y citoplasma eosinófilo. Los núcleos son grandes y redondos y con discretas variaciones de tamaño. La mayoría de los hepatocitos poseen un solo núcleo, pero en ocasiones se sorprenden células con dos o más. El aspecto del núcleo es vesiculoso con grumos de cromatina diseminados. El citoplasma de los hepatocitos es granular y eosinófilo debido fundamentalmente a la abundancia en mitocondrias y retículo endoplásmico liso; no obstante, también se observan grumos basófilos (substancia cromidial) que se corresponde con cúmulos de retículo endoplásmico rugoso. (20, 29, 47)

Próxima a los canalículos biliares se observa una zona clara, correspondiente a la porción apical de la célula hepática donde están situados el aparato de Golgi y lisosomas secundarios. (29)

Existen diferencias tanto estructurales como histoquímicas y bioquímicas entre los hepatocitos portales, los de zonas medias y los centrolobulillares. Entre las variaciones topográficas más representativas está la mayor concentración de actividad de fosfatasas alcalinas y de glucano-6-fosfatasa en las áreas periportales. En las áreas próximas a la vena central las mitocondrias presentan mayor tumefacción y redondeamiento. (20, 29)

Dada la complejidad funcional del hígado, sus células son ricas en organelos y sus membranas celulares presentan cambios morfológicos y enzimáticos en relación con la región en que se encuentran y con la función que realizan: (20, 29, 62)

Núcleo: está separado del resto del citoplasma por una envoltura que presenta poros nucleares. La mayoría de nucleoplasma está ocupado por la eucromatina. El transporte de RNA mensajero y otras macromoléculas hacia el citoplasma tiene lugar a través de los poros nucleares.

Citoplasma: está constituido por agua, solutos, proteínas, RNA, enzimas, y varias inclusiones. Los sistemas membranosos que dividen el citoplasma en dos zonas, la hialoplásmica y la intramembranosa, presentan una continuidad funcional a través de todo el citoplasma hasta el exterior de la célula y comprenden el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas, los peroxisomas y, probablemente, el compartimiento externo de las mitocondrias.

Retículo endoplásmico rugoso (RER): representa el 15% del volumen total del hepatocito y se observa como una trama compleja de cisternas, túbulos y vesículas. Aquí es donde se lleva a cabo fundamentalmente la síntesis de proteínas. Forma a menudo haces o acúmulos, en las proximidades de las mitocondrias, el núcleo, el aparato de Golgi, las áreas pericanaliculares y por debajo de la superficie sinusoidal. Además de los ribosomas asociados al RER, con frecuencia se observan ribosomas libres y polirribosomas. La basofilia, observada como cúmulos irregulares con el microscopio óptico se debe a esa riqueza en RNA.

Retículo endoplásmico liso (REL): en continuidad con el RER está el retículo endoplásmico liso, que presenta una morfología diferente. Está formado por elementos tubulares que aparentemente comienzan en el borde de las cisternas y forman una red que ocupa extensas regiones de la matriz citoplásmica. Estos pequeños túbulos con algunos segmentos de membranas fenestradas se encuentran en regiones del citoplasma ricas en glucógeno, lo que sugiere una estrecha relación con la glucogénesis o glucólisis. Sus funciones principales son modificar sustancias tanto endógenas como exógenas. Es el asiento de una serie de actividades enzimáticas, ya que contiene muchas de las enzimas utilizadas en la síntesis de los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. La transformación del colesterol en ácidos biliares y en hormonas esteroideas comporta en particular hidroxilaciones que necesitan del oxígeno y del NADPH y ponen en juego cadenas de transportadores de electrones, entre ellos el citocromo P₄₅₀. Esta misma cadena desempeña una función destoxicante por medio de la cual las toxinas, muchas de las cuales son liposolubles, se inactivan.

Aparato de Golgi: está normalmente localizado en las inmediaciones del canalículo biliar y consiste en una serie de sáculos y vesículas. La originalidad enzimática de las membranas del aparato de Golgi reside en que posee importantes cantidades de glucosil transferasa, lo que sugiere su participación en la renovación de la membrana plasmática. También están presentes en las membranas del Golgi, hidrolasas ácidas, fosfatasa ácida, aril fosfatasa y la nucleósido difosfatasa. Los mecanismos de secreción pueden implicar movimientos de las vesículas golgianas tanto hacia el polo canalicular como hacia el polo sinusoidal.

Lisosomas: los lisosomas primarios contienen enzimas del tipo de las hidrolasas ácidas, y los secundarios, material derivado tanto de la auto como de la heterofagocitosis. Esta última ha sido claramente demostrada a lo largo del espacio de Disse.

En el hepatocito normal se observan diversos tipos de lisosomas: vacuolas autofágicas, cuerpos multivesiculares, gránulos de hemosiderina, cuerpos densos, gránulos de lipofucsina, correspondientes a gránulos de material lipídico, probablemente resultado de la autooxidación.

Peroxisomas: son organitos citoplasmáticos repartidos por todos los hepatocitos y limitados por membrana. En el interior de éstos orgánulos se encuentran diversas enzimas, tales como la catalasa, que interviene en mecanismos de óxido-reducción, en la beta oxidación de los ácidos grasos y otros.

Mitocondrias: aparecen distribuidas por todo el citoplasma celular siendo menores en número en las áreas canalicular, sinusoidal y a lo largo de los márgenes laterales. A menudo se disponen estableciendo una relación espacial con el retículo endoplásmico, cuyas membranas rodean parcialmente a las mitocondrias. A veces están inmediatamente adyacentes a las gotas de triglicéridos citoplasmáticas, lo que puede ser indicativo de su participación en la oxidación lipídica.

Hialoplasma: constituye el verdadero protoplasma de la célula, en el que observamos microfilamentos (localizados por toda la célula, fundamentalmente en torno a los canalículos biliares), microtúbulos (que juegan un papel importante en los movimientos de

transporte intracelular), pequeñas gotas de triglicéridos y agregados de glucógeno (formando pequeñas roquetas).

Membrana celular, canalículos biliares y uniones intercelulares: La membrana celular que rodea a la célula hepática tiene especializaciones regionales. En la superficie canalicular biliar se advierten numerosas microvellosidades cortas que protuyen en la luz, siendo el glicocalix de ésta región relativamente prominente. A lo largo de la superficie sinusoidal se observan microvellosidades que se extienden hacia el espacio de Disse. A lo largo de los márgenes laterales existen distintos sistemas de unión intercelular: complejos de unión e interdigitaciones, encontrándose los primeros en las cercanías del canalículo biliar. Las interdigitaciones son zonas de reforzamiento célula-célula y probablemente lugares de comunicaciones eléctricas. Estos sistemas de unión pueden a veces alterarse en condiciones de hipertonidad.

El sinusoides hepático

Los sinusoides son canales vasculares entre las trabéculas hepáticas por donde circula la sangre. Están revestidos principalmente por dos tipos celulares. Unas células de tipo endotelial y otras células mucho mayores interpuestas entre las anteriores, denominadas células de Kupffer, y con actividad fagocítica. (20, 23, 29, 47)

Los sinusoides hepáticos recorren todas la placas de hepatocitos en sentido opuesto al de la corriente sanguínea y a través de ellos el material biliar se dirige hacia los conductillos y conductos biliares de los espacios porta hasta llegar a la vesícula biliar donde se almacena y concentra para posteriormente ser excretado al duodeno; cumpliendo así el hígado con su función exócrina. (20, 29, 47)

Entre las células del revestimiento vascular y los hepatocitos existe un espacio conocido como “espacio de Disse” que contiene plasma sanguíneo y que, en la periferia del lobulillo, contacta con los capilares linfáticos del espacio porta. En el espacio perisinusoidal encontramos fibras colágenas tipo III, que constituyen el armazón reticulínico del hígado, y preferentemente en los recesos perisinusoidales, las células estrelladas perisinusoidales, conocidas también como células acumuladoras de grasa, células de Ito, lipocitos. (23, 29)

Tipos celulares: (20, 29)

- a) Células endoteliales.
- b) Células de Kupffer: forman parte del revestimiento sinusoidal y se interponen entre células endoteliales. En el citoplasma se advierten vesículas de fagocitosis o pinocitosis, escasas mitocondrias, RER, aparato de Golgi poco prominente, microtúbulos y filamentos.
- c) Células “PIT”: son células con pseudópodos citoplasmáticos que penetran en el revestimiento endotelial y que interdigitan con las microvellosidades de los hepatocitos. El citoplasma se caracteriza por la presencia de gránulos semejantes en su morfología a los de las células endocrinas de otros órganos gastrointestinales, por lo que se ha sugerido tuviesen una función endocrina.

El espacio perisinusoidal de Disse

Es el espacio existente entre las células del revestimiento sinusoidal y los hepatocitos, el cual está, a través de las placas criba del endotelio, en relación directa con la luz de los sinusoides. Los estudios con el microscopio electrónico de barrido muestran claramente extensiones laterales de este espacio entre células hepáticas adyacentes, constituyendo los “recesos perisinusoidales” que en ocasiones llegan a alcanzar las proximidades del canalículo biliar. Estas áreas se caracterizan por las numerosas microvellosidades presentes correspondientes a las células del parénquima. De esta forma aumenta considerablemente la superficie de absorción y se facilita el intercambio inmediato entre los hepatocitos y el plasma sanguíneo que recorre el espacio de Disse. (20, 23, 29, 47)

En 1973 se postulaba ya la existencia de elementos celulares en el espacio de Disse. Actualmente se ha demostrado la existencia de al menos fibroblastos, miofibroblastos y células acumuladoras de vitamina A, englobadas normalmente bajo la denominación genérica de células estrelladas perisinusoidales. También en esta localización se encuentran neuronas, así como fibras de colágena. (29)

Los espacios portas

En cada uno se pueden identificar uno o varios conductos biliares de distintos calibres, una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta y uno o varios vasos linfáticos, todos ellos inmersos en un estroma rico en colágeno tipo I. El colágeno es particularmente abundante en los espacios portas subcapsulares o en los de gran calibre. En estos últimos además, con facilidad se identifican filetes nerviosos de plexos simpático y parasimpático que inervan las paredes de los vasos y los conductos. Aunque en el hígado normal los espacios portas pueden contener escasos linfocitos y macrófagos, la presencia de neutrófilos y células plasmáticas son signos indicativos de un proceso patológico. Los conductos biliares descansan sobre una membrana basal y se hallan recubiertos por tejido colágeno; habitualmente los de mayor tamaño tienden a tomar una posición central, mientras los menores se sitúan en la periferia. Generalmente los conductos se acompañan de vasos arteriales y venosos de calibre semejante. El epitelio que tapiza los conductos biliares es simple no estratificado y su altura varía (de cilíndrico a cúbico) en función de su calibre. El límite del lobulillo con el espacio porta lo marca la lámina limitante; la pérdida de continuidad de esta lámina es un signo común en las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis. (23)

El sistema circulatorio

La sangre que llega al hígado tiene dos orígenes: uno procedente del tubo digestivo y del bazo a través de la vena porta, y otro que llega de la aorta abdominal a través de la arteria hepática. Una vez en el hígado, se distribuye a través de los sinusoides, para alcanzar las venas centrolobulillares, las cuales drenan hacia venas sublobulillares que, por medio de las venas hepáticas o suprahepáticas, se vacían en la vena cava inferior. (20, 16, 40, 47)

El hígado tiene un doble sistema de aporte de sangre, la vena porta y la arteria hepática. El flujo sanguíneo hepático, en condiciones normales, es de alrededor de 1500 ml/min. (25% del gasto cardíaco). La arteria hepática, procedente del tronco celíaco, aporta aproximadamente el 30% del flujo sanguíneo hepático y el 50% del oxígeno utilizado por el hígado, y el resto lo suministra la vena porta. La vena porta es el tronco final constituido por la unión de la vena mesentérica superior y la vena esplénica, la cual recibe a su vez a la vena mesentérica inferior. La vena porta conduce al hígado toda la sangre procedente del bazo, páncreas, estómago, duodeno e intestinos. La sangre portal tiene la peculiaridad de tener una saturación de oxígeno superior al de otros territorios venosos y contiene, además, los productos de la absorción intestinal y numerosas sustancias humorales de origen esplácnico que en su mayor parte son metabolizadas por el hígado. (2, 6, 20)

La sangre procedente de ambos sistemas (portal y arterial) se mezcla en los sinusoides hepáticos, de manera que toda la sangre que alcanza el hígado circula a través de los sinusoides antes de salir por las venas centrolobulillares. La pared de los sinusoides está constituida principalmente por una capa unicelular de células endoteliales fenestradas, que les confiere una elevada permeabilidad y permite la rápida y extensa perfusión de los hepatocitos circundantes con plasma formado por la mezcla de la circulación portal y arterial. (16, 20)

El flujo sanguíneo total y la diferente contribución de la circulación portal y arterial al flujo sanguíneo sinusoidal depende de la resistencia ofrecida por cada uno de los circuitos de entrada. (16)

La resistencia ofrecida por la circulación arterial está determinada principalmente por la capa de músculo liso de las arteriolas terminales. La resistencia a nivel del territorio portal puede estar determinada por la presencia de músculo liso inervado en los canales pre- y postsinusoidales, que actuarían a modo de esfínteres, y también por cambios en la forma de grandes células endoteliales que se situarían a la entrada y la salida de los sinusoides. Estas células endoteliales serían capaces de modificar su forma, y así alterar la resistencia al flujo sanguíneo portal. (16)

El efluyente venoso del hígado es recogido por las venas suprahepáticas, que desembocan en la vena cava inferior, cerca del diafragma. (16, 20)

3.1.2 Fisiología hepática

Con sus múltiples funciones el hígado, además de ser el órgano de mayor tamaño, representa uno de los más importantes elementos para el organismo. El hígado cumple con las siguientes funciones:

Metabolismo hepático de los carbohidratos

El metabolismo de los carbohidratos constituye la médula del proceso metabólico general. De entre los carbohidratos existentes, los más importantes de acuerdo a su utilización en el organismo son; la glucosa como el monosacárido más abundante y el glucógeno como el polisacárido de reserva. (20, 26, 47)

La glucosa es el combustible de primera elección para el organismo, esta molécula por oxidación total produce 4.5 cal/g y puede ser obtenida de la dieta a partir del almidón o bien, de la ruptura de glucógeno y de la gluconeogénesis, mecanismos de los cuales el hígado es el encargado.

Metabolismo de los lípidos en el hígado

Desde el punto de vista bioquímico, el hígado es el órgano más importante en los animales ya que varias de las vías del metabolismo de los lípidos se desarrollan principalmente en éste órgano, tales como: (20, 47, 54)

- a) Síntesis de ácidos grasos, triacilglicéridos y fosfolípidos
- b) Oxidación de los lípidos
- c) Regulación de la lipemia
- d) Cetogénesis y su regulación
- e) Síntesis y degradación de las lipoproteínas
- f) Síntesis y regulación del colesterol
- g) Biosíntesis de los ácidos biliares
- h) Secreción de la bilis

El hígado es pues, el órgano central del metabolismo de los lípidos en los mamíferos. Normalmente el 5% del peso total del hígado, está representado por lípidos en donde quedan incluidos los triacilglicéridos, ácidos grasos, fosfolípidos, colesterol y ésteres del colesterol. Tiene la capacidad de aprovechar los ácidos grasos obtenidos de la sangre como fuente de energía y conducirlos a su oxidación final; así mismo, el hígado convierte los ácidos grasos en cuerpos cetónicos y cuando algunos tejidos extrahepáticos se encuentran en condiciones limitadas de disponibilidad de glucosa, el hígado vía lipolítica suplir las necesidades energéticas. Por otro lado tiene la capacidad de sintetizar para su uso triacilglicéridos como reserva energética y fosfolípidos que intervienen ya sea como constituyentes de membranas o bien, son exportados a la sangre y a otros tejidos en la forma de lipoproteínas. (20, 54)

La homeóstasis del metabolismo del colesterol depende principalmente del hígado, ya que es este el principal sitio donde ocurre la colesterogénesis; este órgano juega un papel importante en la regulación de colesterol libre y esterificado presente en las lipoproteínas. Y es ahí en el hígado, en donde se lleva a cabo la transformación del 80% del colesterol sintetizado, en ácidos biliares, los cuales son vertidos junto con el colesterol y la lecitina, en la bilis y gracias a esta secreción se puede llevar a cabo la adecuada emulsificación de las grasas, proceso que interviene fundamentalmente en la digestión y posterior absorción de los lípidos. (20, 54)

Función del hígado en el metabolismo proteico

El hígado desempeña un papel central en el mantenimiento de la homeostasis metabólica general del organismo y de manera particular en la homeostasis metabólica de los aminoácidos y las proteínas. (20, 49)

El hígado es el principal sitio de todo el organismo donde se realiza una continua interconversión de aminoácidos en la que intervienen numerosos procesos tanto anabólicos como catabólicos. Son 3 las fuentes de los aminoácidos hepáticos: (20)

- a) Aminoácidos provenientes de las proteínas de la dieta
- b) Los originados por el recambio metabólico en los diferentes tejidos
- c) Generados en el propio hígado a partir de sus precursores

A su vez, los aminoácidos hepáticos son utilizados principalmente en las siguientes rutas: (20, 47, 49)

- a) Síntesis de proteínas del propio hígado
- b) Síntesis de proteínas exportadas por el hígado
- c) La conversión a compuestos derivados de los aminoácidos y de interés fisiológico
- d) La salida de aminoácidos del hígado hacia la sangre y de ahí a otros tejidos
- e) La síntesis de urea

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es un compuesto no polar formado por cuatro anillos pirrólicos unidos por tres enlaces de carbono. La principal fuente de bilirrubina (80%) la constituye el catabolismo de la fracción heme de la hemoglobina. El resto deriva de hemoproteínas como la mioglobina, los citocromos, las catalasas y la enzima triptófano pirrolasa. Todas ellas tienen en común el poseer grupos heme en su estructura (unión de una porfirina con hierro). (20, 21, 53)

La conversión del heme a bilirrubina ocurre en dos fases: (21, 53)

- a) Transformación del heme en biliverdina, fase en la que ocurre la ruptura del anillo tetrapirrólico en una reacción oxidativa catalizada por la enzima microsomal heme oxigenasa (localizada principalmente en el sistema retículo endotelial de hígado, bazo y médula ósea).
- b) Conversión de biliverdina a bilirrubina.

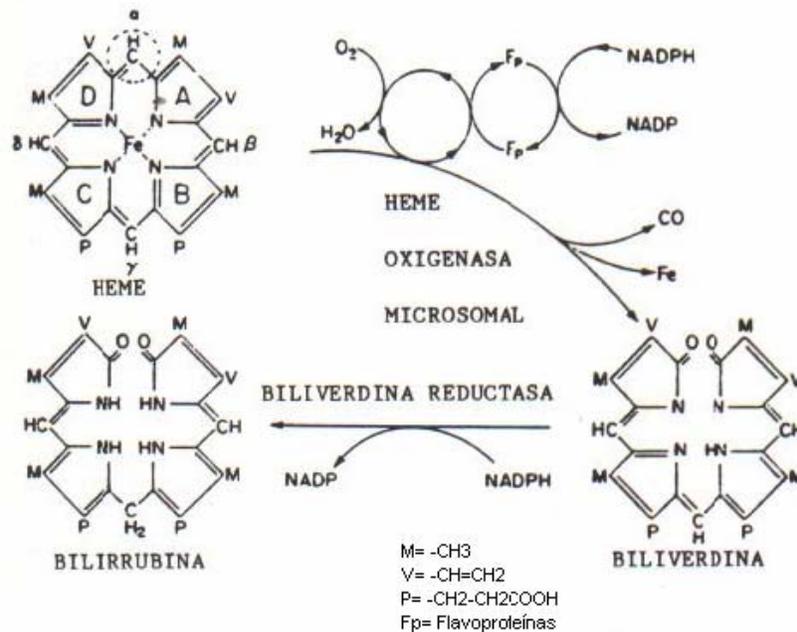


Figura 4. Catabolismo del heme a bilirrubina por acción de las enzimas heme oxigenasa y biliverdina reductasa (21).

El transporte de la bilirrubina en el organismo se realiza por las vías sanguínea y linfática. Debido a su insolubilidad se encuentra casi totalmente unida a la albúmina.

La bilirrubina se une reversiblemente con la albúmina mediante puntos de fijación de alta afinidad de naturaleza hidrofóbica.

Pequeñas cantidades de bilirrubina conjugada circulan normalmente en la sangre. La mayor parte de ella unida a la albúmina y representa la bilirrubina que refluye del hígado a la circulación sanguínea.

Metabolismo hepático de la bilirrubina.

Los sinusoides hepáticos poseen en sus paredes poros que permiten el paso de moléculas grandes, como el complejo albúmina-bilirrubina, al espacio de Disse para establecer contacto con la membrana celular de la superficie sinusoidal del hepatocito. Debido al gran tamaño de este complejo, no puede ser filtrado por el glomérulo renal. (21)

Una vez que el complejo albúmina-bilirrubina se pone en contacto con el hepatocito, se inicia una serie de procesos que hacen posible que la bilirrubina pase a través de la célula hepática y se excrete en la bilis. Estos procesos comprenden: (21)

- Absorción hepatocelular de la bilirrubina
- Fijación intracelular
- Conjugación de la bilirrubina
- Excreción biliar de bilirrubina

Metabolismo intestinal de la bilirrubina

Debido a su naturaleza polar y a su gran tamaño la bilirrubina conjugada no se absorbe en la mucosa intestinal y por tanto, no experimenta circulación enterohepática.

Las bacterias colónicas transforman a la bilirrubina en numerosos productos que reciben el nombre genérico de urobilinógeno. Los productos derivados del urobilinógeno contribuyen a la coloración normal de la orina y heces. (21)

Funciones excretoras: producción de bilis

El hígado se encarga de eliminar de la sangre por medio de la bilis, que el mismo produce, muchas sustancias exógenas y endógenas, sustancias que de otro modo, resultarían nocivas para el organismo. (10, 20, 47, 53)

Funciones de destoxificación

Otra de las funciones esenciales para el organismo realizadas por este órgano, es la destoxificación de compuestos nitrógenados, así como de la mayoría de fármacos o sustancias químicas ingeridas que pudieran resultar nocivas. (20, 47)

3.2 Árbol biliar

3.2.1 Anatomía

El árbol biliar es un sistema tubular que posibilita el tránsito al duodeno de la bilis segregada por el hígado. Para ello tiene una estructura perfectamente adaptada a la función que debe desarrollar. Se inicia en los canalículos biliares, en el límite del lobulillo hepático, que acaban constituyéndose en los conductos hepáticos derecho e izquierdo, cuya fusión a nivel del hilio hepático forma el conducto hepático común (figura 5). (20, 22, 40, 47)

Los canalículos biliares empiezan en extremos ciegos, en las trabéculas hepáticas de las áreas centrolobulillares, y se dirigen hacia la periferia anastomosándose para acabar formando los conductillos biliares terminales. Si bien este segmento del sistema biliar recibe diversas denominaciones (colangiolos, preconductillas o conductillos de Hering) ciertos autores señalan pequeñas diferencias histológicas entre ellos. Así, los conductillos de Hering estarían constituidos por hepatocitos y células similares a las de los conductos biliares interlobulillares, mientras que los preconductillos estarían constituidos únicamente por células similares a las de los conductos. El epitelio de estos conductillos biliares varía paulatinamente de cúbico a cilíndrico. Finalmente, los conductillos biliares terminales desembocan en los conductos biliares interlobulillares existentes en los espacios porta, constituyendo una red cuya luz va aumentando según se aproxima al hilio hepático y confluyen para constituir el conducto hepático común (figura 5). (22, 23, 47)

En general las células epiteliales de los conductos presentan a nivel ultraestructural signos de actividad secretora y absorbente justificando su colaboración activa en los cambios de composición de la bilis elaborada por los hepatocitos. (47)

Las áreas portales muestran las características ultraestructurales de los elementos que las conforman: venas, arterias, linfáticos, ramas nerviosas junto con el tejido conjuntivo que les da sostén. (22, 47)

Las membranas celulares que forman la pared de un canalículo biliar se caracterizan por presentar gran cantidad de microvellosidades proyectadas hacia la luz. Con el microscopio óptico, el sistema canalicular es particularmente prominente en los estados de colestasis. (22)

El colédoco, cuya longitud oscila entre 5 y 15 cm puede dividirse por sus relaciones anatómicas en cuatro porciones: supraduodenal, retroduodenal, intrapancreático y colédoco terminal. En el punto de entrada en la pared duodenal existe un estrechamiento brusco por debajo del cual el conducto posee una pared gruesa donde se localiza el esfínter de Oddi. El conducto más distal o ampolla de Vater resulta de la confluencia del colédoco y del conducto excretor pancreático y desemboca en el duodeno, a nivel de la papila principal (carúncula mayor). Ocasionalmente el conducto pancreático Santorini drena independientemente en la llamada papila accesoria (carúncula menor). (20, 22, 40, 47)

Al igual que el hígado, al cual se encuentra conectada por los conductos o vías biliares, la vesícula biliar está situada en la parte anterior derecha del abdomen. A pesar de esta conexión y del hecho de que ambos desempeñan algunas funciones comunes, son en realidad órganos muy diferentes; además, mientras que el hígado representa un órgano imprescindible para la supervivencia del organismo, la vesícula biliar no es un órgano vital. Se trata de un pequeño saco piriforme de tejido muscular de 7-10 cm de largo por 3 cm de diámetro y con una capacidad de 30 a 55 cc (figura 5). (20)

En la vesícula biliar se distinguen habitualmente tres partes: el fundus o porción inferior; el cuerpo, situado junto al duodeno, y el infundíbulo o bolsa de Hartmann, que disminuye progresivamente su calibre hasta el conducto cístico. Este presenta una dirección paralela al conducto hepático común, hasta el punto de que ambos se reúnen para formar el colédoco. La parte proximal del conducto cístico posee una mucosa en forma de pliegues, las válvulas espirales de Heister. La parte distal posee una superficie interna lisa. (22)

La vesícula biliar es irrigada principalmente por la arteria cística que en la mayoría de casos es rama de la hepática derecha, en otros casos se desprende de la hepática común y con menos frecuencia de la hepática izquierda. El principal medio de fijación es el peritoneo que recubre a la vesícula en la zona que sobresale del lecho hepático. En la vesícula biliar el epitelio se levanta en pliegues delicados, y las glándulas mucosas están hundidas de modo profundo en la pared de músculo liso (senos de Aschoffokitansky). (22)

En resumen, la bilis sale del hígado, donde fue sintetizada, a través de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, los cuales se fusionan formando un conducto hepático común; este a su vez se conecta con el conducto cístico, el cual viene de la vesícula biliar, formando así el conducto biliar común. Finalmente, el conducto biliar desemboca en el intestino a través del esfínter de Oddi, localizado justo debajo del estómago.

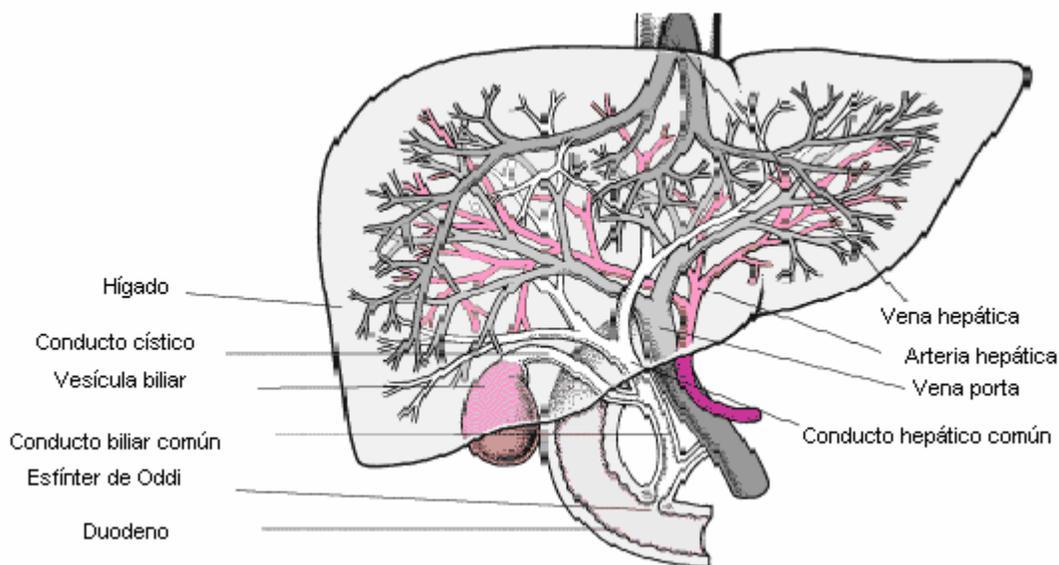


Figura 5. Anatomía del sistema biliar (47)

3.2.2 Fisiología

La función primordial del árbol biliar es posibilitar el tránsito de la bilis al intestino. Esta función no es pasiva, ya que el árbol biliar no constituye un mero sistema de conexión entre el hígado y el intestino. Por una parte, tiene capacidad para almacenar la bilis liberada por el hígado, y por otra, desarrolla una importante actividad motora gracias a la musculatura de que está dotado. (22)

La actividad motora de la vía biliar se limita principalmente a la vesícula y a la zona de confluencia del colédoco con el duodeno, donde existe una musculatura bien estructurada -el esfínter de Oddi-, a la que se atribuye un importante papel en la regulación del flujo de la bilis. (22)

El árbol biliar constituye un sistema tubular de presión y flujo bajos con la peculiaridad de mantener constante el gradiente presivo colédoco-duodenal. Por razones físicas, la presión en su interior es directamente proporcional al volumen y a la presión de entrada del fluido e inversamente proporcional a la resistencia que se le ofrece. (22)

Dado que la principal función del árbol biliar (promover el tránsito de la bilis), se ejerce gracias a su actividad motora, es legítimo suponer que las alteraciones de ésta puedan condicionar estados patológicos, con mayor o menor expresividad clínica. Así pues, el estudio de la dinámica biliar puede ser útil para un mejor conocimiento de la fisiología y también para poder explicar mecanismos fisiopatológicos de los que en definitiva, podrán derivarse aplicaciones clínicas. (10, 22)

Actividad contráctil del árbol biliar

Vesícula biliar: la vesícula biliar presenta dos tipos de actividad motora, tónica y fásica. De tal modo que las contracciones tónicas con actividad son responsables del vaciamiento vesicular y las fásicas promueven el mezclado de su contenido, interviniendo parcialmente en su vaciamiento. (20, 22)

Los mecanismos que gobiernan la actividad motora vesicular en el periodo interdigestivo no están definitivamente aclarados. Sin embargo, se ha demostrado la participación de hormonas tales como la motilina y la colecistoquinina. La liberación de esta última es estimulada por la presencia de comida en el duodeno y se ha demostrado una relación íntima entre las tasas plasmáticas de la hormona y el volumen vesicular. Asimismo se ha demostrado que la colecistoquinina presenta un efecto estimulante sobre la contracción del músculo liso vesicular y que dicha contracción es de carácter tónico y dosis dependiente. (20, 22)

Conducto cístico: aunque durante mucho tiempo se atribuyó a este conducto un papel pasivo en el flujo de la bilis, se ha observado que es capaz de producir variaciones en el flujo de la bilis provocadas por contracciones espontáneas de tipo esfinteriano. (20, 22)

Conductos excretores biliopancreáticos: debido a que el colédoco mantiene una presión superior a la duodenal, se ha sugerido un efecto de protección contra el reflujo duodenobiliar y duodenopancreático. (20, 22)

Esfínter de Oddi: la musculatura del colédoco distal se caracteriza por tener comportamiento esfinteriano. Constituye un mecanismo activo de apertura y cierre y, por tanto puede controlar la salida de la bilis y también evitar el paso del contenido duodenal hacia el colédoco. Representa la última barrera para el flujo libre de la bilis hacia el intestino. (20, 22)

Coordinación motora vesículo-esfinteriana: existen muchas evidencias que avalan la existencia de una coordinación entre la motilidad de la vesícula y del esfínter de Oddi. En condiciones normales, la contracción vesicular y el consiguiente flujo de bilis al colédoco se acompañan de una “relajación” esfinteriana que facilita la salida de bilis al duodeno. (22)

4. BILIS

4.1 Composición y funciones

La bilis es un líquido amarillo dorado debido a la presencia de la bilirrubina, esta secreción es producida por el hepatocito, tiene una densidad aproximada de 1.01 g/mL, un pH comprendido entre 5.7 y 8.6 y un contenido de sólidos que varía del 2 al 3% según se trate de bilis hepática o bilis concentrada de la vesícula biliar. El color de la bilis recién producida se torna verdoso al encontrarse en la vesícula, debido a la oxidación de la bilirrubina a biliverdina. Al almacenarse la bilis, todos los pigmentos presentes en ella oscurecen a medida que van siendo oxidados, pasando del amarillo verde al azul y finalmente al color café. (20, 30, 40, 53, 54)

La bilis está formada en su mayor parte por agua (90-95%), en la que se encuentra una gran variedad de sustancias orgánicas e inorgánicas en suspensión, disolución o equilibrio entre ambos estados. Los principales componentes de la bilis son: (15, 30, 53, 54, 61)

- i) Lecitina (fosfatidilcolina), como el fosfolípido más abundante; posee dos ácidos grasos de cadena larga con carácter hidrofóbico; no posee gran capacidad de solubilización pero sí es posible que se reúnan varias moléculas que oponen sus grupos hidrofóbicos e hidrofílicos pudiendo entonces estos hidratarse y logrando una consistencia de gel.
- ii) Colesterol libre; compuesto hidrofóbico con la estructura de perhidrofenantreno.
- iii) Iones de sodio, potasio, calcio y cloro.
- iv) Ácidos biliares.

Los componentes mencionados, para formar la bilis, van acompañados de pequeñas cantidades de bilirrubina, albúmina y algunas enzimas como la fosfatasa alcalina.

Las concentraciones de fosfolípidos y colesterol en la bilis hepática humana oscilan de 25 a 810 mg/dL y de 60-320 mg/dL, respectivamente. Los fosfolípidos biliares son en un 90-95% fosfatidilcolina y el colesterol se encuentra casi totalmente libre o no esterificado. Los pigmentos biliares, que derivan del catabolismo del grupo heme de la hemoglobina y otras hemoproteínas, están en la bilis hepática a una concentración de 0.8 mM. Finalmente, también se encuentran en la bilis, aunque en pequeña concentración (300-3000 mg/L), proteínas, principalmente albúmina, y péptidos como el glutatión. En la bilis también se encuentran de forma habitual dos tipos de enzimas, las derivadas de la membrana plasmática y las lisosomales. También pueden encontrarse glucosa y metabolitos de compuestos endógenos, principalmente de hormonas tiroideas y esteroides. (15, 30)

Las concentraciones de las sustancias en la bilis recién formada, son muy diferentes de las halladas en la bilis en el duodeno, pues ésta después de producirse en el hígado es almacenada por un tiempo en la vesícula, en donde puede encontrarse muy concentrada debido a la resorción del agua. Esta concentración elevada de solutos es una posible causa de la formación de cálculos vesiculares, cuya formación es favorecida cuando la concentración de cualquier sustancia en la bilis es superior a su solubilidad. (15, 53)

La cantidad de bilis producida por el hígado es inducida por mecanismos tales como: la secreción vagal, la cantidad de secretina, las mismas sales biliares y los niveles de gastrina. (15, 20, 30, 53)

Después de la ingesta alimenticia y mediante los mecanismos de la digestión, se encuentran en el intestino delgado mono, di y triacilglicéridos, emulsionados por la bilis; parte de esta mezcla es absorbida por el intestino delgado; el glicerol y los ácidos grasos de cadena corta emigran por vía portal hacia el hígado y los de cadena larga son absorbidos por vía linfática. (15, 20, 30, 53)

En condiciones normales, el hígado segrega diariamente entre 600 y 1 ,000 mL de bilis. La tasa de secreción no es constante, sufre modificaciones a lo largo del día y en particular relacionados con la ingesta. Ahora bien, estas variaciones fisiológicas no producen cambios en la presión del colédoco, que se mantiene relativamente estable. Es precisamente la presión del colédoco el principal elemento que autorregula la tasa de secreción hepática de bilis. Está demostrado que cuando la presión en el árbol biliar supera los 10 cm de H₂O disminuye la secreción biliar y que se suprime cuando la presión se eleva por encima de 30 cm de H₂O. (15, 30)

La bilis es el producto de una serie de procesos complejos que tienen lugar en el hígado. Gracias a este fluido se realizan tanto las funciones secretoras como las excretoras que este órgano tiene encomendadas. De las primeras la más importante es la liberación al intestino delgado de los ácidos biliares y los lípidos a ellos asociados, que facilitarán la digestión y absorción de las grasas de la dieta. Por otro lado, entre las funciones excretoras, está la limpieza de los metabolitos potencialmente tóxicos que, a partir de diversas sustancias, se forman en los hepatocitos; estos pueden ser de origen endógeno como la bilirrubina, las porfirinas, las hormonas esteroideas, etc., o bien de origen exógeno como fármacos y otros productos químicos. (10, 15, 30, 53, 61)

La importancia de esta doble función es patente cuando se sufre alguna alteración. Así, por ejemplo, durante la colestasis pueden aparecer cambios en los procesos de absorción intestinal, en los niveles y distribución de bilirrubina plasmática y en la composición y secreción de los lípidos biliares. Estos cambios pueden dar lugar a esteatorreas, ictericia y litiasis, respectivamente. (10, 15, 53)

4.2 Mecanismo de formación

Los hepatocitos son las células responsables de la elaboración de la bilis. Poseen una polaridad estructural y funcional, distinguiéndose en su membrana tres zonas morfológica, bioquímica y funcionalmente distintas: membrana basal o sinusoidal, en contacto con el sinusoides; membrana lateral o intercelular, en relación con la membrana de otros hepatocitos y con el líquido intercelular; y membrana apical o canalicular, que delimita los canalículos biliares, diminutos conductillos en los que los hepatocitos vierten su secreción. (10, 15, 20, 30, 53)

La membrana sinusoidal, que representa el 37% de la superficie total del hepatocito, presenta microvellosidades irregulares que se proyectan al espacio de Disse aumentando la superficie de intercambio. La existencia de poros en la superficie sinusoidal y la ausencia de membrana basal en el sinusoides, facilitan el intercambio de sustancias entre el plasma sanguíneo y los hepatocitos. En el polo sinusoidal se encuentran con frecuencia vacuolas de endocitosis y exocitosis, lo que confirma que en esta zona se da un gran movimiento de sustancias. (15, 61)

La membrana intercelular o lateral, que supone un 50% de la superficie del hepatocito, presenta una serie de diferenciaciones morfofuncionales que permiten la unión y comunicación entre hepatocitos adyacentes. Estas diferenciaciones llamadas complejos de unión, determinan las características de resistencia y permeabilidad intercelular; comprenden los desmosomas (maculae adhaerentes o spot desmosomes), las uniones intermedias (zonulae adhaerentes o intermediate-junctions), las uniones estrechas (zonulae occludentes o tight-junctions) y las uniones de comunicación (macula communicans o gap-junctions). Estas últimas facilitan el intercambio intercelular, mientras que las uniones estrechas juegan un papel muy importante en el transporte paracelular, determinando la mayor o menor facilidad para el intercambio de fluidos y electrolitos entre los espacios vascular y biliar. Se ha sugerido que estas uniones son estructuras dinámicas que presentan una acumulación de cargas eléctricas negativas, por lo que si bien el agua y algunos cationes podrían difundir libremente a su través, el paso de aniones estaría impedido. (15)

Por último, la membrana canalicular, que representa tan sólo el 13% de la superficie total de la membrana, está profusamente erizada de microvellosidades irregulares, que parecen estar relacionadas con la secreción y propulsión de la bilis. Los canalículos son pequeños conductos, carentes de pared propia, localizados entre las membranas limitantes de dos o tres hepatocitos vecinos y separados de los espacios intercelulares por los complejos de unión. (15)

De todos los elementos celulares, el complejo de Golgi y el sistema de microtúbulos y microfilamentos son las estructuras más directamente relacionadas con la función exocrina de los hepatocitos. Las vesículas de exocitosis del aparato de Golgi puede que sean importantes para la excreción biliar de algunas macromoléculas. El citoplasma pericanalicular, libre de orgánulos celulares, está surcado por microfilamentos de actina que se extienden también por las microvellosidades de la membrana canalicular; se ha

comprobado que la inducción de la despolimerización de los microfilamentos provoca colestasis. Los microtúbulos, al contrario de los microfilamentos, se distribuyen por todo el citoplasma, y podrían estar implicados también en el transporte y secreción de proteínas al espacio de Disse y de enzimas lisosómicas, colesterol, fosfolípidos y posiblemente, ácidos biliares al canalículo biliar; la polimerización irreversible de estos elementos celulares reduce el flujo de bilis y la secreción biliar de lípidos. (15)

Las vías de excreción de la bilis están constituidas por un sistema convergente de conductos que comienza en los canalículos biliares y termina en la desembocadura duodenal del colédoco. La especial disposición anatómica y estructural del árbol biliar tiene una serie de implicaciones funcionales importantes. Los canalículos, al estar cerrados por un extremo y con una relación superficie/volumen muy alta, se encuentran muy bien adaptados para funcionar como un sistema que permite un flujo inducido por gradientes osmóticos. Por otra parte, la nula o reducida permeabilidad del epitelio de los conductos y la abundante vascularización peribiliar, sugieren que en ningún punto del árbol hay condiciones favorables para la filtración hidrostática y que la bilis elaborada por los hepatocitos podría modificarse por procesos de secreción y absorción a su paso por las vías biliares. (15, 20, 30, 53, 61)

La bilis primaria o canalicular se produce de forma ininterrumpida en los hepatocitos y se vierte a los canalículos biliares. Los solutos y el agua que aparecen en la bilis primaria se dirigen desde la sangre de los sinusoides al espacio perisinusoidal o de Disse, y desde éste pueden llegar a la luz canalicular a través del hepatocito (vía transcelular) por los espacios intercelulares, atravesando los complejos de unión (vía paracelular). El tamaño microscópico de los canalículos hace técnicamente imposible determinar el flujo y composición de la bilis primaria, por lo que el flujo canalicular se determina indirectamente, midiendo la depuración de solutos inertes tales como manitol. Se admite que la eliminación biliar de estas sustancias no se modifica por procesos de secreción-resorción en el sistema de conductos del árbol biliar y que entran al canalículo por difusión simple. (15, 61)

A su paso por el sistema de conductos del árbol biliar la secreción canalicular experimenta cambios en su flujo y composición, por procesos de reabsorción y de secreción de electrolitos inorgánicos y de agua. Por tanto, existe un flujo basal de bilis que es la suma del flujo canalicular y del flujo ductular. De los 600 mL que constituyen la secreción biliar diaria media en el hombre, 180 mL tienen su origen en el epitelio biliar ductular. El resto, de origen canalicular, se reparte de la siguiente manera: 250 mL dependientes de la secreción de ácidos biliares y 170 mL independientes de estas moléculas. El porcentaje que representa la fracción de bilis ductular respecto a la total es de 30% en el hombre; esta fracción es especialmente elevada en las hepatopatías que cursan con hipertrofia e hiperplasia del sistema de conductos biliares, en las que el flujo biliar total aumenta pudiendo ser de 4 a 6 litros de bilis al día. (15, 59, 61)

Hace ya más de dos décadas que se acepta que los ácidos biliares son, en gran parte los responsables del movimiento de agua desde los sinusoides a los canalículos. Así pues, se ha encontrado una estrecha relación lineal entre el flujo de bilis, en ordenadas, y la tasa de secreción de ácidos biliares, en abscisas (figura 6). (4, 15, 42, 59, 60, 61)

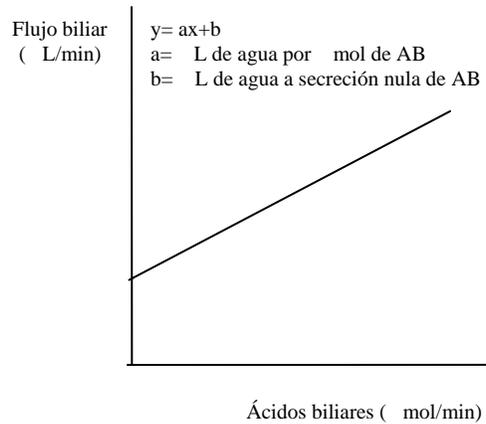


Figura 1. Relación entre el flujo de bilis y la secreción de ácidos biliares. (15)

El valor de la pendiente de regresión representa el volumen teórico de agua en μL , que obligatoriamente se secreta cada vez que un μmol de ácidos biliares aparece en la luz canalicular. Esto indica que al aumentar la tasa de secreción de ácidos biliares aumenta el flujo de bilis. A este flujo de bilis canalicular relacionado con la secreción osmótica de ácidos biliares se le conoce como fracción dependiente de los ácidos biliares (FDABc). Ahora bien, la actividad osmótica de los ácidos biliares, es decir, su potencia colerética, varía de unos a otros en función de una serie de factores relacionados con la estructura química, el estado de conjugación, la relación de concentraciones de los diferentes tipos de ácidos biliares presentes en la bilis, etc. Sin embargo, no toda la bilis canalicular depende de la secreción de los ácidos biliares. De hecho, la extrapolación de la recta de regresión para una secreción nula de ácidos biliares (intersección con el eje de ordenadas), determina una fracción de flujo biliar que teóricamente se produce en ausencia de ácidos biliares; este flujo biliar que se forma por mecanismos no relacionados con los ácidos biliares se conoce como fracción calicular independiente de los ácidos biliares (FIABc). (15, 59, 61)

Fracción canalicular

- a) Flujo biliar dependiente de ácidos biliares (FDABc).

En el transporte hepatobiliar de los ácidos biliares se distinguen tres etapas consecutivas estrechamente relacionadas e interdependientes, estas son: la captación sinusoidal, el transporte transcelular y la secreción canalicular. (15, 53)

- Captación sinusoidal

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado y sufren una circulación enterohepática (Hígado-Bilis-Intestino-Porta-Hígado). El ciclo completo se repite en el hombre de 6 a 10 veces por día siendo la secreción de ácidos biliares de 20 a 30 g/día. Los hepatocitos son auténticos “sumideros” para los ácidos biliares sinusoidales ya que los captan de forma eficaz y específica gracias a la presencia de receptores localizados en la membrana

basolateral. Desde el punto de vista de la captación de ácidos biliares también se ha descrito heterogeneidad hepatocitaria zonal. En condiciones normales, los hepatocitos periportales son los que extraen más cantidad. Esto no excluye a los centrolobulares, dado que, en condiciones de sobrecarga por administración exógena de ácidos biliares o por daño específico de los hepatocitos periportales, se “reclutan” eficazmente para la captación. (15, 61)

Los ácidos biliares se transportan en la sangre unidos a albúmina y, en menor proporción, a lipoproteínas HDL y LDL. Se ha sugerido que la albúmina facilita la captación de éstos y otros aniones orgánicos; sin embargo, no se ha demostrado la existencia de un receptor específico para la proteína en la membrana del hepatocito. La captación por los hepatocitos está mediada por interacciones directas del complejo albúmina-ácidos biliares con los receptores de la superficie sinusoidal de la membrana de los hepatocitos más que con la pequeña fracción no ligada o libre. (15)

Diversos estudios han demostrado que la captación es un proceso saturable, que se realiza contra gradiente electroquímico, y que está mediada por un transportador, habiéndose identificado un cotransportador taurocolato/sodio de 48-49 KDa como primer responsable de la captación hepatocitaria sodio-dependiente de ácidos biliares. Este proceso depende del gradiente de sodio existente a ambos lados de la membrana celular, por lo que la inhibición de la actividad de la bomba Na^+ , K^+ , ATPasa anula o deprime el proceso de captación, por disipación del gradiente de transmembrana para el sodio, y por tanto la secreción biliar de estos compuestos. La actividad de esta bomba podría estar regulada, en parte, por la concentración intrahepatocitaria de ácidos biliares, lo que protegería a los hepatocitos de concentraciones de ácidos biliares potencialmente tóxicas. (15, 39, 59, 60, 61)

El gradiente electroquímico generado por la actividad de la Na^+ , K^+ , ATPasa gobierna una gran variedad de procesos, incluyendo el movimiento transepitelial de electrólitos, agua y solutos orgánicos. En los hepatocitos el transporte de solutos, tales como los ácidos biliares y ciertos aminoácidos, desde la sangre a través de la membrana basolateral (sinusoidal y lateral) es guiado y mantenido por el gradiente de Na^+ . (59, 60)

Existen numerosos compuestos que son capaces de inhibir competitivamente la captación hepática de ácidos biliares, por lo que parece que este sistema de transporte posee una relativa especificidad por el sustrato. Los cambios en la composición lipídica de la membrana plasmática del hepatocito, y por tanto la actividad de la fluidez de la misma, también pueden alterar la actividad Na^+ , K^+ , ATPasa. (15)

- Transporte transcelular

En los hepatocitos los ácidos biliares se unen mayoritariamente a proteínas. Las moléculas no ligadas se conjugan con glicocola o con taurina adquiriendo así una mayor solubilidad. Este proceso es especialmente importante en el caso de ácidos biliares poco solubles en agua como el ursodesoxicólico. El transporte de los ácidos biliares desde el polo sinusoidal hasta la región pericanalicular no está totalmente definido, habiéndose propuesto dos mecanismos diferentes no autoexcluyentes:

- Libre difusión de las moléculas de ácidos biliares ligadas a proteínas intracelulares, principalmente a una proteína de 33 KDa denominada “Y binder” y, en menor extensión, a una glutatión S-transferasa.
- Transporte de ácidos biliares ligados a vesículas de membrana (o en su interior) de 100 nm de diámetro o de vesículas derivadas del aparato de Golgi y del retículo endoplasmático liso que se desplazarían a través de la célula por la actividad contráctil del citoesqueleto. Este mecanismo se ve apoyado con el hecho de que cuando se altera la integridad funcional del citoesqueleto, la secreción de ácidos biliares se reduce drásticamente; además de que se ha constatado la presencia de ácidos biliares en el interior de vesículas del retículo endoplasmático liso y del aparato de Golgi.

Así pues, es posible que en condiciones basales las proteínas citosólicas sean las principales responsables del transporte de ácidos biliares; en cambio, éstos podrían utilizar la vía vesicular cuando aumenta el flujo transhepatocitario de ácidos biliares, especialmente si éstos son formadores de micelas. (15)

- Secreción canalicular

Esta etapa del transporte hepatobiliar es la fase limitante del proceso secretor. La salida de los ácidos biliares a la luz canalicular, al igual que su entrada al hepatocito, es un fenómeno saturable, mediado por un transportador específico, una proteína de membrana, de unos 100 kDa, identificada recientemente. Se ha propuesto que la secreción estaría relacionada con el potencial eléctrico negativo del interior del hepatocito, que induciría la salida de los ácidos biliares por un fenómeno puramente pasivo. Éste fenómeno explicaría diferencias de concentración de 5 a 10 veces, pero no la concentración canalicular de ácidos biliares 30 veces mayor que la hepatocitaria. Para lo cual hay que sugerir otros tipos de procesos, tales como transporte activo y/o exocitosis. Recientemente se ha identificado un sistema de transporte canalicular ATP-dependiente para los ácidos biliares; este transportador se caracteriza por ser saturable, osmóticamente sensible y depender de la temperatura y podría ser distinto al descrito anteriormente. En cualquier caso, sí parece necesaria la participación de los microfilamentos y microtúbulos en la secreción canalicular y en la progresión de los ácidos biliares a través de los canaliculos mediante movimientos “peristálticos” de la membrana canalicular. (15, 59)

Por otro lado, tampoco se puede descartar una relación entre las vesículas del complejo de Golgi y la exocitosis de los ácidos biliares. Se ha sugerido que cuando existe una sobrecarga de ácidos biliares se produce el reclutamiento de un sistema vesicular dependiente de los microtúbulos, que transferiría los ácidos biliares hasta la membrana canalicular. (15, 59)

Una vez acumulados y concentrados en la célula, únicamente los ácidos biliares en forma aniónica atraviesan espontáneamente la membrana canalicular y aparecen en la bilis. Este paso a través de la membrana canalicular es un proceso saturable e independiente de sodio (15, 59).

Una vez en el canalículo, los ácidos biliares determinan un gradiente osmótico capaz de atraer agua hacia la luz biliar. Dada la naturaleza anfótera de éstas moléculas forman, por encima de su concentración y temperatura micelar crítica, agregados polimoleculares con menor fuerza osmótica. (15, 61)

Este fenómeno micelar podría explicar el flujo biliar dependiente de ácidos biliares; sin embargo no existe una relación cuantitativa entre el número de partículas osmóticamente activas que se pierden al formarse las micelas y el menor aumento del flujo biliar que se logra administrando ácidos biliares formadores de agregados micelares. De tal modo que se ha sugerido que los ácidos biliares no generan directamente el flujo osmótico, sino que actúan modulando otros sistemas de transporte de solutos osmóticamente activos. (15)

La figura 7 muestra los aspectos esenciales de las tres etapas mencionadas anteriormente para explicar el flujo biliar dependiente de ácidos biliares (FDAB). (15, 59)

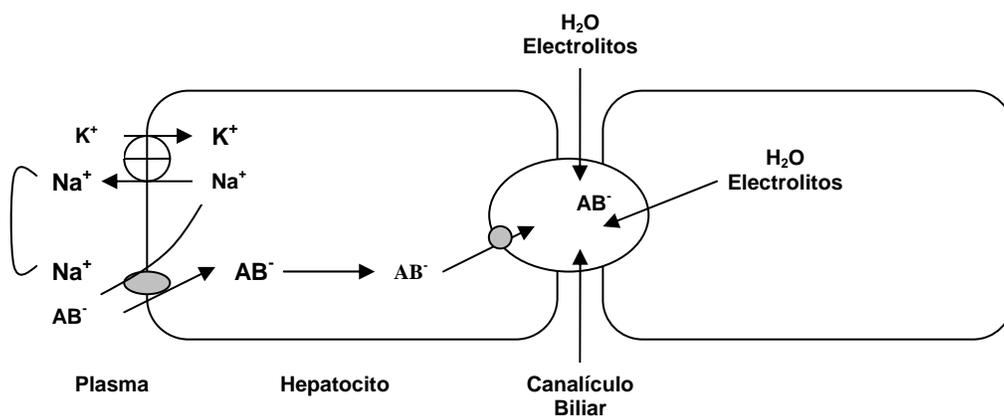


Figura 2. Representación esquemática del transporte hepatobiliar de ácidos biliares. (59)

b) Flujo biliar independiente de ácidos biliares (FIABc).

Como ya se indicó anteriormente, los ácidos biliares no son los únicos determinantes del flujo biliar, lo cual no sólo se sustenta con la gráfica expuesto anteriormente (figura 6), también en resultados experimentales, ya que cuando se eliminan los ácidos biliares del medio de perfusión, se observa una caída de más del 95 % en la secreción biliar de los mismos, mientras que el flujo sólo se reduce un 50%; además ciertas sustancias, fármacos y hormonas aumentan la producción canalicular de bilis sin modificar la secreción de ácidos biliares, esta coleresis independiente de los ácidos biliares se debe principalmente a la actividad osmótica de éstas sustancias una vez excretadas a los canalículos biliares. (15, 42, 59, 61, 62)

Para explicar la formación de esta fracción de la bilis, se han propuesto distintos mecanismos, el primero es el transporte activo primario regido por la bomba de sodio; suponiéndose que este sistema, localizado en la membrana canalicular, era el responsable

directo de la FIABc debido a que se ha encontrado una excelente correlación entre la FIABc y la actividad Na^+ , K^+ , ATPasa; sin embargo esta teoría perdió interés al encontrarse por técnicas histoquímicas que la Na^+ , K^+ , ATPasa se localiza sólo en la membrana basolateral (sinusoidal y lateral, pero no en la canalicular). (15, 59)

De tal modo que se han propuesto diversas teorías para explicar el origen de la FIABc. Así pues, para algunos autores, el gradiente de Na^+ mantenido por la Na^+ , K^+ , ATPasa basolateral constituye una fuente de energía que es utilizada por un cotransportador sinusoidal que, al mismo tiempo que introduce Na^+ al hepatocito, incorporaría al interior de la célula sustancias aniónicas endógenas de bajo peso molecular distintas a los ácidos biliares. Estos aniones, una vez en el interior del hepatocito, se desplazarían hasta el polo canalicular siguiendo su gradiente químico y, una vez excretados, generarían un flujo osmótico de agua y electrolitos hacia la luz del canaliculo. El candidato con más posibilidades es el glutatión ya que se han identificado los sistemas de excreción biliar de glutatión y se han observado concentraciones biliares del tripéptido del orden 4-5 mM, suficientes para explicar la formación de bilis por arrastre osmótico, en un mecanismo dependiente de ATP (figura 8). (15, 59, 60, 61)

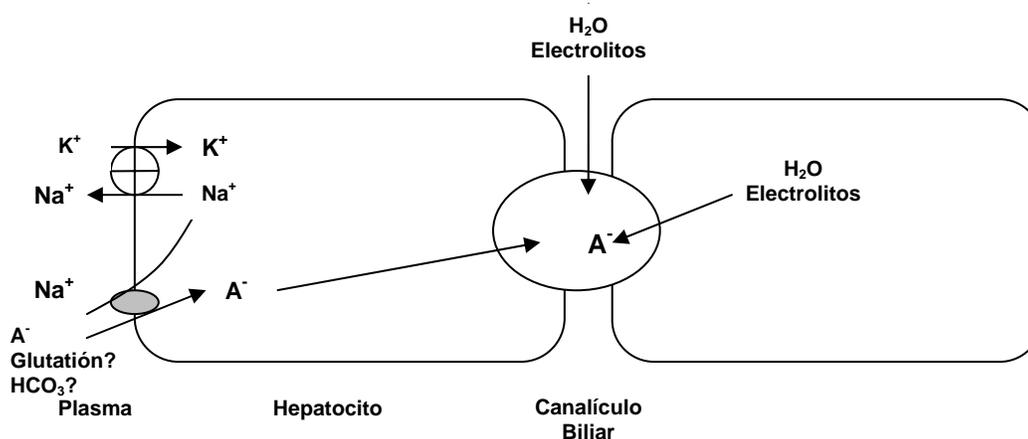


Figura 3. Relación del transporte canalicular de glutatión con la formación de la FIABc (15)

En cambio, otros autores han propuesto que es la secreción activa de HCO_3^- en la membrana canalicular la responsable de la formación de la FIABc (figura 9). Para ello, la secreción de bicarbonato se realiza por un sistema de cotransporte activo secundario, ya que su concentración biliar es superior a la plasmática. Además se ha observado que el mecanismo secretor se estimula por el flujo transcelular de determinados ácidos biliares, especialmente ursodesoxicólico y 7-cetolitolcólico. Tras la identificación y caracterización de algunos de los transportadores implicados, diversos autores han propuesto que hay un intercambio cloruro/bicarbonato en la membrana canalicular, que se realiza por un sistema de cotransporte electroneutro, en el que estaría implicado un antitransportador canalicular

$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Este intercambio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ parece depender de la salida de protones formados en la reacción de hidratación del CO_2 , acoplada a la entrada de sodio al hepatocito por la existencia de un mecanismo de cotransporte en la membrana basolateral del tipo Na^+/H^+ ¹². Mientras que el sodio se incorporaría a la célula por el gradiente electroquímico generado y mantenido por la actividad de la $\text{ATPasa Na}^+ - \text{H}^+$, el H^+ se eliminaría al espacio de Disse. Por tanto, la secreción de bicarbonato se realizaría por un proceso concentrativo que requiere para su funcionamiento, aunque no directamente, aporte energético. (15, 59, 60, 61)

Recientes investigaciones han puesto de manifiesto la existencia de un cotransporte $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ en la membrana basolateral del hepatocito. Este transportador es de naturaleza electrogénica y posee una capacidad de transporte superior a la del mecanismo de intercambio $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, por lo que podría tener una importancia relevante en las funciones hepatocelulares del bicarbonato. (15, 59)

El resto de los principales componentes inorgánicos de la bilis osmóticamente activos carecen de la hipotética relevancia del bicarbonato en la génesis de FIABc. El sodio es el principal catión acompañante de los ácidos biliares y, por lo tanto, su secreción está ligada y parcialmente condicionada a la secreción hepatocitaria de éstos aniones. Actualmente se admite que el sodio, debido a su reducido tamaño atómico y a su electropositividad, accede al canalículo biliar a través de la vía paracelular, disuelto en el agua que es arrastrada osmóticamente hacia la luz por el gradiente electroquímico que genera la secreción de ácidos biliares y de bicarbonato. Por el contrario, el potasio es menos abundante y, debido a que su entrada al canalículo se realiza por difusión simple, su contribución a la formación de la FIABc no debe ser significativa como tampoco lo es en el caso del calcio. En relación con el cloruro, se sugiere que su entrada al canalículo se realiza por difusión electroquímica, bien por la vía paracelular, acompañando al sodio, o a través de la célula. (15, 59).

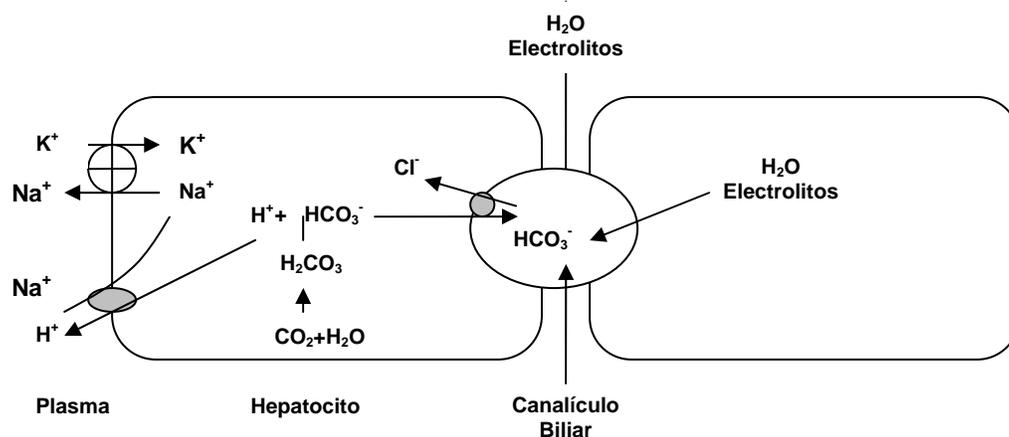


Figura 4. Relación de la secreción canalicular activa de HCO_3^- y la formación de la FIABc. (15)

En la figura 10 se resumen los mecanismos mejor establecidos de la formación de la bilis canalicular.

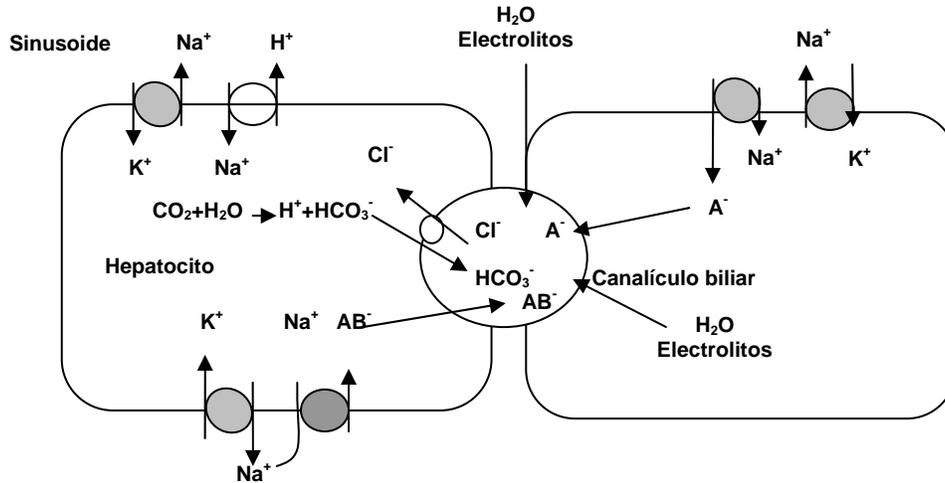


Figura 5. Representación de los distintos mecanismos establecidos para la formación de bilis canalicular. (15)

Fracción ductular (FIABD)

A lo largo de su recorrido ductular, la secreción canalicular se modifica por el aporte de otra fracción que, no está asociada con los ácidos biliares, por lo que se le denomina fracción ductular independiente de los ácidos biliares (FIAB_D). Esta fracción está relacionada con la secreción activa de bicarbonato y es sensible a la secretina. Esta hormona estimula en las células epiteliales el transporte activo de bicarbonato, y el electroneutro de NaCl. La contribución cuantitativa de la secreción ductular al flujo total de bilis, depende de la especie. (15)

Contribución vesicular

En los tramos finales del epitelio ductular, aparecen fenómenos de reabsorción de agua y electrolitos, que pueden adquirir cierta importancia cuando desaparece o no es funcional el epitelio vesicular, normalmente encargado de tal función. En el hombre la capa de células de la mucosa vesicular reabsorbe aproximadamente del 70 al 90% del agua y de los electrolitos secretados diariamente por el hígado. El resultado es una bilis especialmente rica en ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos y bilirrubina. Se ha indicado que la reabsorción de agua es la consecuencia osmótica de la reabsorción de sodio mediada por la actividad de la Na^+ , K^+ , ATPasa situada en la membrana basolateral de las células mucosales. (15)

Cuando los productos de la digestión alcanzan el duodeno se libera colecistoquinina, hormona que induce la contracción de las fibras musculares lisas de las paredes vesiculares y la relajación del esfínter de Oddi, ambos procesos permiten que se vierta al intestino un volumen variable de bilis vesicular, pero que por su alta concentración en ácidos biliares, colesterol, bilirrubina, etc., equivale a unos 400 mL de bilis hepática. (15)

El vaciamiento y llenado de la vesícula biliar también está bajo influencias de tipo nervioso, especialmente del sistema nervioso vegetativo parasimpático, a través del nervio vago. La estimulación vagal tiene un efecto colecistocinético apreciable en el hombre. (15)

4.3 Mecanismo de transporte

El flujo de la bilis depende, tanto en el período postprandial como en el interdigestivo, de la actividad de dos sistemas de transporte activo, de dos bombas motoras y del esfínter de Oddi. La participación de todas y cada una de estas estructuras determina la distribución de ácidos biliares en cada momento determinado. (22)

Los sistemas de transporte están localizados en los hepatocitos, responsables del paso rápido de los ácidos biliares desde la sangre portal a los canalículos biliares, y en el íleon terminal, responsable del paso eficiente de los ácidos biliares desde la luz intestinal al torrente circulatorio portal. (22, 61)

La vesícula biliar, actuando como un órgano de almacenaje y como una bomba motora, regula mediante su contracción y relajación el flujo de los ácidos biliares al duodeno. Para ello coordina su acción con la del esfínter de Oddi, que actúa como una auténtica bomba motora. (20, 22, 30)

La segunda estructura con actividad como bomba motora es el intestino delgado, que mediante su actividad contráctil es responsable del transporte de los ácidos biliares desde el lugar donde fluyen al intestino, en el duodeno, hasta el punto donde son absorbidos, en el íleon terminal. (22, 30)

Período interdigestivo

Mediante estudios gammagráficos se ha observado que la bilis secretada por el hígado en el período interdigestivo no sigue un trayecto constante. Unas veces fluye a la vesícula, pero otras lo hace directamente al intestino o a éste y a la vesícula, simultáneamente. Con estos estudios también se ha comprobado y se ha podido cuantificar la contracción espontánea de la vesícula en ayunas. Estas contracciones provocan el vaciamiento de aproximadamente un tercio de su contenido y tienen un efecto de limpieza, evitando la concentración excesiva de la bilis vesicular. (22)

En resumen, la contracción biliar en ayunas condiciona el flujo de bilis al duodeno, pero éste no parece ser el único mecanismo, ya que el flujo puede existir en ausencia de contracción vesicular e incluso de vesícula.

En el llenado vesicular, la actividad motora del esfínter de Oddi, acoplada al complejo motor migratorio, dificulta la salida de bilis al intestino lo que incrementa la presión en el hepatocolédoco y con ello se facilita el flujo de bilis a la vesícula. El papel del esfínter de Oddi en este proceso es pues importante, pero no es el único elemento que interviene y de hecho, se ha demostrado que el llenado vesicular no se abole después de haber realizado una esfinterotomía. (22)

La función primordial del esfínter de Oddi parece concretarse en conseguir un vaciamiento activo de la ampolla de Vater, actuando para ello de una manera similar a la contracción cardiaca, con una fase de sístole y otra de diástole. En la primera, se producirá el vaciamiento activo de la ampolla de Vater y durante la segunda, se realizará el llenado de la ampolla. (22, 30)

Periodo digestivo

Al menos tres circunstancias se producen tras la ingesta, que pueden incrementar y modificar las características del flujo biliar al duodeno. En el periodo postprandial, la contracción vesicular y los cambios en la actividad motora intestinal condicionan una mayor circulación del *pool* de los ácidos biliares, lo que provoca un incremento de su secreción hepática. En segundo lugar, tras la ingesta se produce la contracción de la vesícula biliar. El vaciamiento vesicular se inicia invariablemente antes del comienzo del vaciamiento gástrico, lo que sugiere la existencia de reflejos neurales cefálicos con actividad estimulante de la contracción vesicular. Se ha comprobado que si bien la contracción vesicular provoca un pico en la concentración de ácidos biliares en el duodeno, la cantidad total segregada no es superior en pacientes con vesícula biliar que en pacientes colecistectomizados. Tras el vaciamiento vesicular, el relleno de la vesícula depende de las características de la ingesta. En tercer lugar, tras la ingesta se produce una relajación del esfínter de Oddi lo que facilita la excreción de la bilis al duodeno. (22)

Mecanismos de control

La actividad contráctil del músculo liso de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi dependen, al igual que en otras áreas del tracto gastrointestinal, de determinados factores miogénicos, en los que el calcio y AMPc juegan un papel primordial, y del control hormonal y neural. (22, 53)

En relación al esfínter de Oddi, los mecanismos de control son similares a los vesiculares. Se sabe que la contracción peristáltica esfinteriana es miogénica en origen, si bien debe estar sometida a un control modulador neurohormonal. En el período interdigestivo, parece ser la motilina la hormona responsable de esta modulación, mientras que tras la ingesta, la colecistoquinina se encargaría de provocar una relajación del esfínter. El control neurológico del esfínter se realizaría mediante receptores estimulantes muscarínicos y alfa-adrenérgicos, e inhibidores, beta-adrenérgicos. (22, 53)

Los cambios motores provocados por la ingesta se deben sobre todo, a la liberación de colecistoquinina. Esta hormona estimula la contracción vesicular e inhibe la actividad motora esfinteriana. De esta manera la bilis expulsada de la vesícula fluye al duodeno de manera prácticamente libre sin encontrar ningún obstáculo. La gastrina y la secretina también tienen un efecto opuesto sobre la motilidad vesicular a la que estimulan y la del esfínter de Oddi a la que inhiben. La motilina por el contrario, estimula la motilidad de la vesícula y del esfínter de Oddi, pero su efecto parece estar limitado al período de ayuno. (22)

La actividad motora vesicular en período interdigestivo parece depender de los cambios que cíclicamente se producen en las tasas plasmáticas de motilina. La acción de esta hormona estaría mediada por mecanismos colinérgicos. Por el contrario, diversos estudios han demostrado claramente que el control de la contracción vesicular tras la ingesta se realiza por la colecistoquinina. (22, 53)

Por último, existen múltiples evidencias sobre la existencia de un control neurológico de la actividad motora de la vesícula biliar. A este respecto, la inervación colinérgica de tipo parasimpático a través del nervio vago, parece esencial en el mantenimiento del tono vesicular, y en la conservación de una respuesta adecuada a los diversos estímulos exógenos. (22, 53)

4.4 Ácidos biliares

El hígado produce casi la mitad del colesterol presente en el organismo; el resto proviene de los alimentos. Un 80 por ciento del colesterol producido por el hígado se utiliza para la formación de la bilis. El colesterol es una parte esencial de todas las membranas celulares y es necesario para la producción de ciertas hormonas, como los estrógenos, la testosterona y la adrenalina. (10, 37, 48, 58)

Los ácidos biliares primarios, ácido cólico y quenodesoxicólico, son sintetizados en las células hepáticas a partir del colesterol; los ácidos así formados, son conjugados con glicina o taurina encontrándose entonces en forma de sales biliares. (10, 37, 48, 58)

Por medio de la comparación de la estructura del colesterol con la de los ácidos biliares se indica el mecanismo de biosíntesis de estos últimos (Figura 11); así tenemos que el mecanismo para su formación es:

- a) Saturación del doble enlace 5,6
- b) Epimerización del grupo 3 -OH
- c) Introducción de grupos OH en las posiciones 7 y 12
- d) Oxidación de C₂₄ a carboxilato
- e) Conjugación de la cadena lateral del carboxilato formado con glicina o taurina; produciéndose entonces las correspondientes sales biliares

La enzima colesterol 7- α -hidroxilasa, cataliza la primera reacción que es el paso limitante en la biosíntesis de ácido biliar. (10, 30)

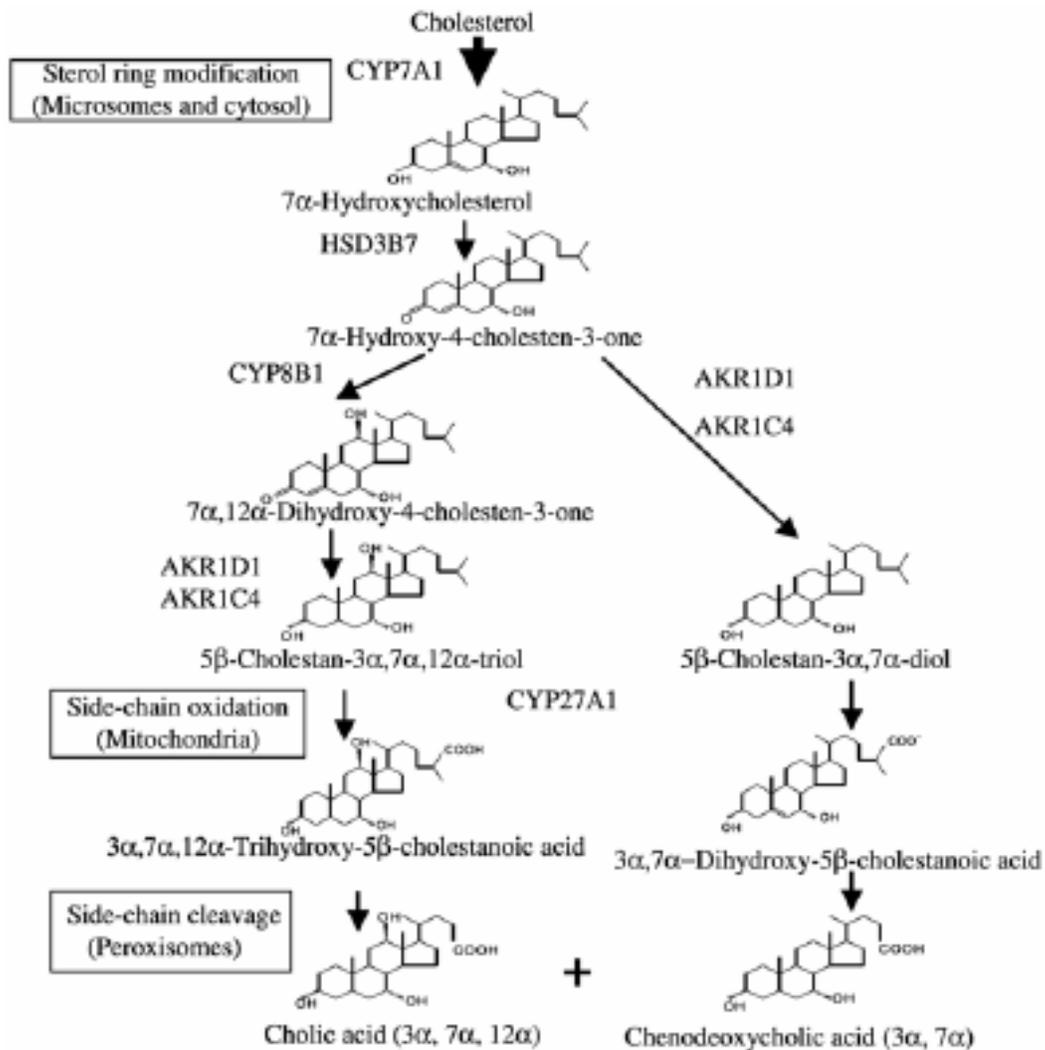


Figura 6. Representación esquemática de la formación de los principales ácidos biliares a partir del colesterol. CYP7A1= Colesterol 7- α -hidroxilasa, HSD3B7= 3- α -hidroxi- Δ^5 -C₂₇ esteroide deshidrogenasa/isomerasa, CYP8B1= Esterol 12- α -hidroxilasa, AKR1D1= Δ^4 - Δ^3 -oxoesteroide 5- α -reductasa, AKR1C4= 3- α -hidroxiesteroide deshidrogenasa, CYP27A1= esteroide 27-hidroxilasa (9)

Así pues, los ácidos biliares son derivados del colesterol por modificaciones en la cadena lateral: disminución de su longitud, carboxilación de ésta y saturación del núcleo esteroide. Posteriormente, para su utilización en la bilis, son transformados por el hígado al conjugarse con taurina y glicina dando lugar a las sales biliares, ácidos taurocólico y glicocólico, respectivamente, en una relación 3:1 entre ellos y que tienen una función anfipática, pues poseen una parte de la molécula hidrofílica y otra hidrofóbica, condición

que les permite ser hidrosolubles y con capacidad emulsificante. Durante la emulsificación disminuye la tensión superficial de los lípidos, se fragmentan físicamente en pequeñas partículas, aumentan considerablemente su superficie expuesta y de esta manera se facilita la acción enzimática. (10, 30, 48)

Comparados con los ácidos biliares, las sales biliares son más solubles en un pH ácido, lo cual permite la mejor formación de micelas en la bilis y en el lumen intestinal, activando entonces en una mayor extensión la lipasa pancreática. (10, 48)

La concentración de los ácidos biliares, en la bilis hepática humana, oscila entre 2 y 45 mM siendo mayoritarios los conjugados con glicolola y taurina con pKs mucho menores que el pH fisiológico de la bilis, por lo que se encuentran en forma de aniones. (48, 58)

Los ácidos biliares primarios al encontrarse en el lumen intestinal experimentan una 7 - deshidroxilación bacteriana y se transforman en ácidos biliares secundarios: ácido desoxicólico y ácido litocólico (figura 12). (10, 30)

Los ácidos biliares son necesarios para la digestión y absorción de lípidos en el intestino. Esto es, después de que las sales biliares atraviesan el intestino delgado, son utilizadas como agentes emulsificantes para la absorción de lípidos y ácidos grasos. (10, 30, 37, 58)

Las sales biliares contribuyen también en balancear junto con las lecitinas, el equilibrio para mantener disuelto el colesterol libre y evitar así la colelitiasis. La concentración de colesterol presente en la bilis es de 86 a 176mg/dl y su excreción se correlaciona con la excreción de las lecitinas y de las sales biliares; por otro lado es importante mencionar que la pérdida de sales biliares a través de heces representa el único mecanismo por el cual el organismo excreta el colesterol. (30)

Se sabe desde hace tiempo que la secreción de lípidos a la bilis se afecta de manera importante cuando se modifica, cuantitativa o cualitativamente, la cantidad de ácidos biliares circulante. Se ha descrito una correlación lineal entre la tasa de secreción de ácidos biliares y las de colesterol y fosfolípidos. Esta correlación lineal puede que sólo sea real para determinados rangos de secreción y, en este sentido, se ha encontrado una correlación hiperbólica entre las tasas de secreción de estos compuestos. Diversos estudios han demostrado la existencia de una fracción de colesterol biliar que se secreta independientemente de la salida de ácidos biliares a los canalículos. Esta fuente separada de colesterol se hace más evidente en condiciones de privación de ácidos biliares y su resultado es una bilis sobresaturada en colesterol. (15)

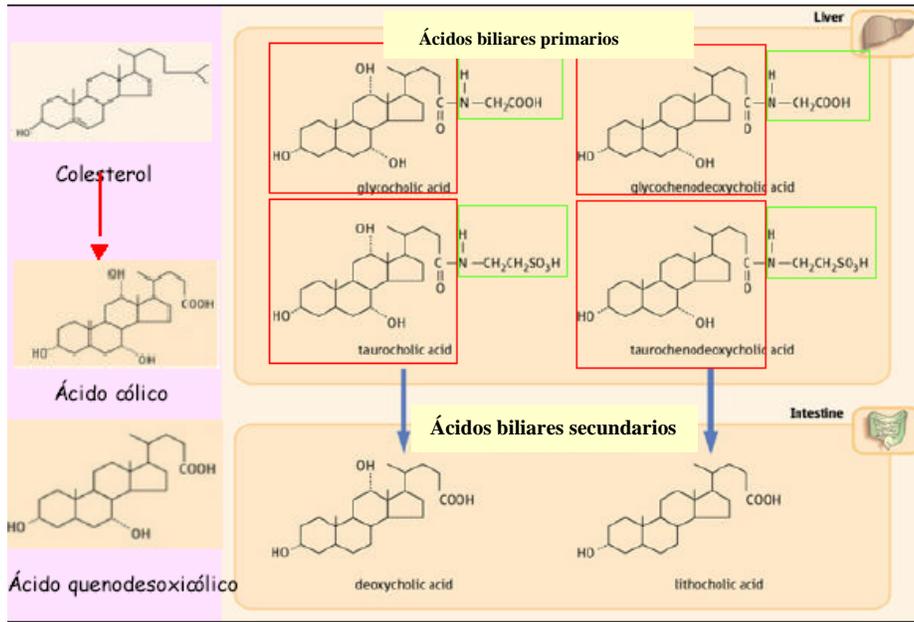


Figura 7. Representación esquemática de la formación de ácidos biliares primarios y su transformación en ácidos biliares secundarios (30).

Una vez en la luz canalicular, los lípidos y los ácidos biliares se encuentran englobados en vesículas (forma inestable) o formando micelas mixtas (forma estable). Estas asociaciones se establecen sólo al encontrarse éstas sustancias en los canalículos (figura 13).

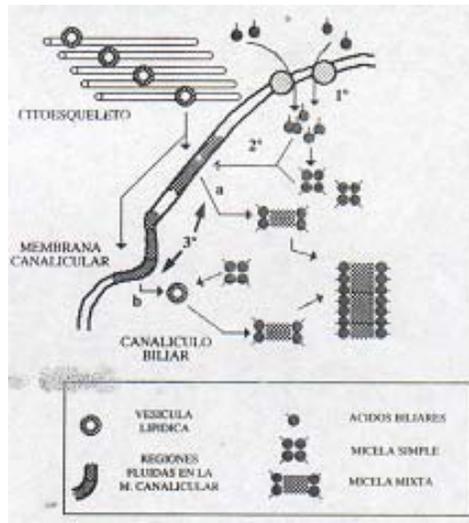


Figura 8. Acción de ácidos biliares sobre lípidos de la membrana canalicular (10).

La hipótesis más aceptada actualmente para explicar estas interacciones entre ácidos biliares y lípidos y la formación de micelas es la formulada por Coleman, cuya secuencia de acontecimientos se describe a continuación: (15, 58)

- i) Secreción de los ácidos biliares al canalículo biliar y asociación en micelas simples.
- ii) Secreción de colesterol y fosfolípidos por la acción detergente de los ácidos biliares sobre la membrana canalicular. Se piensa que los lípidos biliares son separados de la membrana canalicular, pero no de un modo aleatorio, sino de microregiones específicas de mayor fluidez y, por tanto, más susceptibles al ataque de los ácidos biliares, y caracterizadas por su riqueza en lípidos.
- iii) Asociación intracanalicular de ácidos biliares y lípidos en micelas mixtas.

Para el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la membrana canalicular se necesita un aporte continuo de lípidos, y sería sobre este aporte sobre el que los ácidos biliares realizarían una acción moduladora intrahepatocitaria.

5. TRASTORNOS PRODUCIDOS POR ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE ÁCIDOS BILIARES.

5.1 Litiasis biliar

Generalidades

La litiasis biliar es el trastorno comúnmente conocido como cálculos biliares y que está relacionado con la retención sistémica de bilis, especialmente de sales biliares y colesterol. (7, 27, 41, 43, 44)

La colestasis, que es el estancamiento de bilis debido a la alteración en el flujo de esta secreción a través del tracto biliar, da lugar a una acumulación de componentes biliares (formación de cálculos o piedras). Los cálculos así formados, pueden situarse en cualquier punto del sistema biliar, aunque lo más frecuente es que sea en la vesícula (85 % como localización única y 15% acompañado de litiasis en vías biliares), a lo que se conoce como coledocolitiasis; por el contrario, cuando ocurre en las vías biliares el trastorno es llamado coledocolitiasis. (27, 44)

Cabe mencionar, que la presencia de cálculos en las vías biliares se acompaña en el 95% de los casos con cálculos en la vesícula; es decir, sólo un 5 % de los casos de coledocolitiasis no presenta cálculos también en la vesícula. (27)

Los cálculos o piedras biliares se clasifican de acuerdo con su composición química predominante; las características de estos cálculos son importantes porque sus diferencias condicionan la mayor o menor posibilidad de eliminarlos por disolución o por trituración. Se distinguen y se denominan según la sustancia predominante en su composición, existiendo entonces dos clases de cálculos biliares: cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios. (7, 27, 41, 44)

Los cálculos de colesterol son los más frecuentes (75-80% de los casos); su formación está favorecida por la obesidad, los estrógenos y la edad. Su origen tiene lugar cuando la concentración de colesterol aumenta o cuando disminuyen las sales biliares. Contienen cristales de colesterol unidos por una matriz glucoproteica. Pueden tener mínimas cantidades de bilirrubina no conjugada y fosfato cálcico. Puede haber uno o varios cálculos de color blanco amarillento; suelen ser radiotransparentes. (7, 27, 38, 41, 43, 44, 48,63)

Por otro lado, los cálculos pigmentarios que son poco frecuentes y aparecen en las anemias hemolíticas (en las que hay una producción aumentada de bilirrubina a partir de la hemoglobina proveniente de una destrucción excesiva de hematíes), se dividen a su vez en dos tipos: (7, 27, 41, 44)

- a) Cálculos pigmentarios negros, que están compuestos por cristales de bilirrubinato cálcico, fosfato y carbonato cálcicos en una matriz glucoproteica con pequeñas cantidades (<10% de colesterol). Son cálculos múltiples, pequeños, de color negro, consistencia dura y superficie irregular. El 50% de ellos son radiopacos.

- b) Cálculos pigmentarios pardos, que contienen bilirrubinato cálcico amorfo, sales cálcicas de ácidos grasos y un 10-30% de colesterol. Suelen ser múltiples, redondeados, de color pardo y consistencia blanda. Pueden formarse en la vesícula o en los conductos biliares.

En la tabla 1, se resumen las características más importantes de los distintos tipos de cálculos biliares. (27)

Tabla 1. Características, composición y predominio geográfico de los cálculos biliares. (27)

Tipos	Colesterol "puros" o mixtos	Pigmentarios	
		Negros	Pardos
Predominio Geográfico	Países desarrollados	Mundial	Oriente
Origen	Vesícula	Vesicular	Vesicular y Vías biliares
Condiciones asociadas	Obesidad Embarazos Historia familiar De colelitiasis Rápida pérdida de peso Diabetes/Hipertrigliceridemia Tratamiento con estrógenos Concentraciones bajas de colesterol HDL	Hiperhemólisis (primarias o adquiridas) Cirrosis Abuso de Alcohol	Estasis biliar Infección biliar
Radiopacidad	50% aproximadamente	50% aproximadamente	No
Recurrencia tras cirugía	Posible	No	Frecuente

Cabe destacar que, por su diferente origen y patogenia, los cálculos de colesterol y los pigmentarios negros no aparecen en la vía biliar principal y cuando lo hacen han emigrado desde la vesícula, a través del cístico, por lo que necesariamente son pequeños. Una única circunstancia (la fístula biliobiliar, conocida como síndrome de Mirizzi) puede alojar un cálculo grande de aquellos tipos en la vía biliar principal. Es decir, los grandes cálculos de la vía biliar principal prácticamente siempre son pigmentarios pardos y en ellos destaca su fragilidad, por lo que pueden disgregarse mecánicamente, sin excesiva dificultad. (27)

Los cálculos biliares pueden ser tan pequeños como un grano de arena, o tan grandes como una pelota de golf. La vesícula biliar puede desarrollar un cálculo de gran tamaño, cientos de pequeños cálculos, o una combinación de estos. La mayoría de los cálculos, son de colesterol, y tienen un diámetro menor a 2cm, por esto, muchos de los pacientes no presentan ningún síntoma. (41, 44)

Patogenia

El proceso inicial, en la formación de cálculos biliares, es un cambio físico en la bilis, que pasa de solución insaturada a saturada, en donde los elementos sólidos precipitan. (7, 41, 43, 44)

Con respecto a los cálculos pigmentarios, juega un papel fundamental el exceso de bilirrubina libre en la bilis (sobresaturación.) Este aumento en la cantidad de bilirrubina libre se explica de tres maneras: (7, 41)

- Aumento de la excreción hepática de bilirrubina libre
- Deficiencia de factores solubilizadores de la bilirrubina libre
- Desconjugación de la bilirrubina en la bilis

Así, en el caso de los cálculos pigmentarios negros, como la solubilidad de las sales cálcicas de bilirrubina es muy baja y se consigue parcialmente gracias a las micelas de sales biliares, un aumento de las concentraciones de bilirrubina no conjugada o una disminución de las micelas contribuyen a la sobresaturación biliar de bilirrubina no conjugada. Además, las sales de calcio y la mucina actúan como factores patogénicos adicionales, ya que forman el "nido" a partir del cual se inicia el crecimiento del cálculo. (7, 41, 44)

Por otro lado, para los cálculos pigmentarios pardos, los principales factores patogénicos son la estasis y la infección biliar. La β -glucuronidasa bacteriana transforma la bilirrubina conjugada a la forma no conjugada. Las fosfolipasas de las bacterias hidrolizan la fosfatidilcolina dando lugar a ácidos grasos libres. La bilirrubina no conjugada y los ácidos grasos precipitan con las sales de calcio. La matriz glucoproteica que favorece la precipitación, adhesión y crecimiento del cálculo está formada por un polisacárido pseudomucinoso secretado por las bacterias. (7)

En cambio, en el desarrollo de los cálculos de colesterol, son necesarios tres mecanismos patogénicos: (7, 41, 43, 63)

- i) Sobresaturación de la bilis con colesterol. El colesterol, que es virtualmente insoluble en la bilis, se hace soluble por medio de la formación de micelas de ácidos biliares- lecitina-colesterol y por transporte en forma de vesículas. Cuando hay un aumento de la secreción de colesterol o una disminución de la secreción de sales biliares (por defecto de síntesis o pérdidas excesivas), se supera la capacidad de transporte por parte de los solubilizantes. Esto significa que hay más cantidad de colesterol en la bilis del que pueden disolver las sales biliares. Además, la bilis sobresaturada de colesterol disminuye la contractilidad de la vesícula y aumenta la secreción de mucina.
- ii) Nucleación del colesterol en la bilis. Es el proceso de cristalización y acúmulo macroscópico del colesterol. Los factores que favorecen la nucleación son: glucoproteínas termolábiles, calcio y estasis vesicular.
- iii) Permanencia, cohesión y crecimiento de los cristales en la vesícula, favorecidos por la hipomotilidad vesicular.

Prevalencia

Su prevalencia es variable y se han demostrado diferencias según el país y la población estudiada. Puede aparecer a cualquier edad, incluso desde la vida fetal. En los primeros años de vida no hay diferencias en cuanto al sexo. (7, 27)

En el mundo desarrollado se conoce que la incidencia aumenta con la edad y que es mayor en mujeres que en varones, aunque tal diferencia tiende a disminuir con la longevidad. Entre el 15 y el 25 % de las mujeres adultas y el 7-15 % de los varones tienen colelitiasis. A pesar de que no es un padecimiento con alta morbimortalidad, esta elevada prevalencia condiciona un notable consumo de recursos sanitarios. Se ha estimado que la incidencia de litiasis biliar en niños menores de 16 años se encuentra entre el 0.15% y el 0.22%, con un importante aumento en la pubertad. (7, 27)

El paciente típico con cálculos biliares es una mujer en la cuarta década de la vida con antecedentes de gran ingestión de grasas en la dieta y embarazos previos, lo que refleja la participación de los estrógenos en la patogenia de los cálculos biliares y el tiempo necesario para la progresión de la enfermedad sintomática. (41, 43, 44)

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas son totalmente variables. En la mayoría de los pacientes este padecimiento es totalmente asintomático por largos periodos, frecuentemente de por vida. Esto es, las piedras formadas pueden cruzar el conducto cístico con o sin producir obstrucción de la salida de la vesícula biliar o de la vía biliar. De otra forma, la obstrucción produce dolor tipo cólico, cólico biliar; inflamación de la vesícula biliar y colecistitis aguda. Además, el aumento de presión en la vía biliar obstruida origina dolor en el hipocondrio derecho, que puede extenderse a la espalda y acompañarse de náuseas y vómito. (7, 27, 41)

Los estudios realizados sobre población libre de molestia, en los que se descubren cálculos en la vesícula, demuestran que menos del 20 % presentarán síntomas en periodos largos de seguimiento (15-20 años). Se calcula que aproximadamente un 2 % anual en los primeros 5 años tendrán dolor biliar y ese porcentaje disminuye en años sucesivos. Rara vez desarrollarán complicaciones, y casi siempre irán precedidas de episodios de cólico biliar simple. (7, 27, 41, 44)

No ocurre igual con la litiasis vesicular demostrada tras un cólico biliar, pues su curso es distinto. En casi un 40 % el cólico repetirá dentro del primer año. El riesgo de desarrollar complicaciones puede ser de hasta el 3 % anual y permanece constante. Sin embargo, en un 30 % no volverá a repetirse el cuadro doloroso en 5 años. (27)

Los cálculos en la vía biliar también pueden ser asintomáticos, pero de manera excepcional. Sin embargo, las complicaciones potenciales que puedan provocar son graves y frecuentes. (27)

En general, las manifestaciones clínicas pueden dividirse en tres apartados: (7, 27, 41, 44)

- a) Síntomas biliares: cólico biliar e ictericia. El cólico biliar representa el síntoma característico principal y es un dolor de inicio súbito, que dura menos de 6 horas, cede espontáneamente o con fármacos espasmolíticos y no deja secuelas. Se localiza frecuentemente en el hipocondrio derecho, pero puede hacerlo también en mesogastrio o hipocondrio izquierdo. Más de 1/3 de las veces se irradia a la espalda, frecuentemente a la escápula/hombro derecho. Suele suceder a las 2-3 horas de haber comido, su presentación es aguda y referentemente nocturna. De haber vómitos, suceden al comienzo y no alivian el cuadro. Se produce porque los cálculos obstruyen el conducto cístico o el conducto biliar común.
- b) Síntomas inespecíficos: dolor abdominal inespecífico.
- c) Litiasis asintomática: en un elevado porcentaje de pacientes se llega al diagnóstico como hallazgo casual o al hacer un estudio ecográfico en aquellos que tienen factores de riesgo.

Complicaciones

Las complicaciones son poco frecuentes. Se deben a obstrucción de los flujos biliar o pancreático. Incluyen la colecistitis aguda, la inflamación del árbol biliar (colangitis), y la colestasis o la pancreatitis obstructiva. (7)

El carcinoma de vesícula se asocia en más del 85 % de las veces con colelitiasis. Sin embargo, el riesgo anual acumulado de padecer esta grave complicación es del 0,02 % en sujetos con colelitiasis mayores de 60 años. (27)

Diagnóstico

Datos de laboratorio: (27)

Los datos de laboratorio de una litiasis vesicular sintomática no complicada habitualmente son normales. Pueden encontrarse elevadas las enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina y gamma glutamiltranspeptidasa) con o sin aumento de la bilirrubina, a expensas de la fracción conjugada.

Técnicas de imagen: (7, 27)

- Ecografía. Es el método diagnóstico de elección por sus elevadas sensibilidad y especificidad (superiores al 90 %). Por ecografía los cálculos se ven como imágenes hiperecogénicas con sombra posterior, a diferencia del barro biliar, en el que se observan ecos de baja amplitud sin sombra posterior. Para detectar una coledocolitiasis su sensibilidad es menor, por lo que puede ser necesario utilizar otras técnicas diagnósticas. Diversas condiciones anatómicas hacen que no más del 50 % de los casos de coledocolitiasis se demuestren por ecografía y, muy especialmente, si las vías no están dilatadas. En estas circunstancias sólo alrededor del 20 % son visibles.
- Radiografía simple de abdomen. Tiene baja sensibilidad porque sólo detecta los cálculos radiopacos.

- Colecistografía oral. Su única indicación actual es comprobar si la vesícula es funcional, antes de pautar un tratamiento de disolución de los cálculos, por ejemplo con ácidos biliares.
- Gammagrafía con HIDA-Tc. Puede estar indicada para el diagnóstico de colecistitis o anomalías de la vía biliar asociadas a los cálculos.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Su eficacia diagnóstica para mostrar la presencia de cálculos en las vías es tan alta que se considera el «patrón oro» con el que se comparan otros métodos. Puede ser útil en el diagnóstico de la coledocolitiasis.
- Colangiografía intraoperatoria. Se utiliza para detectar cálculos en la vía biliar principal durante la intervención de colecistectomía. Está indicada cuando hay múltiples cálculos pequeños, historia de colestasis, dilatación de la vía biliar o antecedente de pancreatitis

La figura 14 muestra cálculos de colesterol.



Figura 1. Litiasis biliar. Piedras de colesterol (7)

Tratamiento

El tratamiento indicado ha de dirigirse a resolver dos situaciones. La primera, en el momento agudo, cuando se produce el cólico. La segunda, la litiasis en sí; es decir, la presencia de cálculos en el sistema biliar descubierta de manera fortuita (asintomática) o tras un episodio de cólico biliar simple (sintomática). (27)

Tratamiento del cólico biliar simple

Esta situación está presidida por el dolor que se autolimita en horas y, a veces, se acompaña de vómitos. Si quien lo padece requiere asistencia, debe recomendarse reposo, calor local, ayunas (administrando sólo líquidos acalóricos orales, si no existen vómitos) y analgesia. Puesto que el dolor se origina en una obstrucción temporal de los conductos (habitualmente el cístico) está muy extendido el uso de N-butilbromuro de hioscina (Buscapina), una ampolla IV que puede repetirse antes de una hora si no se ha conseguido alivio. De los analgésicos habituales se utiliza el metamizol (Nolotil). (27)

Tratamiento de la colelitiasis asintomática

Puesto que la mayoría de las colelitiasis son asintomáticas, y lo seguirán siendo aproximadamente en el 80 % de los casos, el descubrimiento incidental de cálculos en la vesícula no debe justificar terapéuticas específicas. No ocurre lo mismo cuando lo que se demuestra son cálculos en la VBP de manera casual, porque tienen elevada posibilidad de complicarse y ello obliga a su tratamiento. (27)

Tratamiento de la litiasis asintomática de la vía biliar principal

El porcentaje de enfermos en esta situación es muy pequeño, pero tienen una elevada probabilidad de complicarse, por lo que existe unanimidad en la indicación de tratarla con un método que evacue los cálculos. Así pues, en el manejo de la litiasis biliar se cuenta con tres posibilidades: (7, 27, 41, 63)

a) Actitud expectante (ausencia de tratamiento): está indicada en los pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos como dispepsia o intolerancia grasa. Esta actitud se apoya en los siguientes datos:

-Se ha comprobado la desaparición espontánea de los cálculos biliares en la infancia, sobre todo en los niños más pequeños.

-Sólo un 18% de los pacientes con litiasis asintomática desarrollan síntomas biliares o complicaciones a los 15 años de evolución. Cuando aparecen complicaciones, éstas suelen ser precedidas de cólico biliar, es decir, las litiasis asintomáticas suelen hacerse sintomáticas antes de dar complicaciones.

-Se ha descrito una mayor incidencia de neoplasias de colon a largo plazo en los pacientes colecistectomizados, aunque los resultados de los diferentes estudios han sido contradictorios. Recientemente se ha descrito un ligero aumento de la incidencia de adenocarcinomas de intestino delgado y de esófago en los pacientes sometidos a colecistectomía.

-Se ha publicado que la colecistectomía profiláctica (realizada a pacientes asintomáticos para prevenir complicaciones) disminuye la supervivencia a largo plazo.

b) Colecistectomía: está indicada en las litiasis sintomáticas (cólico biliar) o con complicaciones (colecistitis, pancreatitis, etc.), en las vesículas "porcelana", por su riesgo de malignización y en las vesículas excluidas (no funcionales). Se discute la conveniencia de hacer colecistectomía a los pacientes de riesgo con litiasis asintomática: diabéticos, enfermedades hemolíticas, inmunodeprimidos, trasplantados y niños con cardiopatías congénitas. En estos casos, dado que el riesgo de complicaciones y el de una cirugía urgente son mayores, puede estar indicada una colecistectomía programada aunque tengan una litiasis asintomática. La práctica de la colecistectomía laparoscópica, cuyo uso se ha extendido en los últimos años, conlleva una disminución

de la estancia hospitalaria, un menor dolor postoperatorio, una más rápida reincorporación a las actividades y unos mejores resultados estéticos.

c) Tratamientos no quirúrgicos

-Tratamiento oral disolutivo con ácidos biliares o sus combinaciones: desde mediados de la década de los setenta se aplica en terapéutica humana el conocimiento de que los ácidos biliares modifican la saturación y secreción del colesterol en la bilis, y que no sólo conseguían impedir la aparición de litiasis, sino que podían también disolver los cálculos ya formados. Se utilizan el ácido quenodesoxicólico (AQDC) y su isómero, el ursodesoxicólico (AUDC), que disuelven los cálculos de colesterol cuando éstos son de tamaño pequeño. Dos condiciones son imprescindibles para indicar este tratamiento. Una, que la vesícula sea funcionante y el cístico permeable, lo que puede asegurarse con una colecistografía oral o con una ecografía dinámica. La otra, que los cálculos sean fundamentalmente de colesterol y con escasa cantidad de carbonato cálcico, porque los pigmentarios no se disuelven. Para comprobar este último hecho ha de exigirse que sean radiotransparentes. Se calcula que el 70 % de las personas con colelitiasis no reúnen criterios de tratamiento disolutivo, y en aquellos que integran el grupo de los que puede intentarse el tratamiento, la eficacia es baja, se consigue la disolución del cálculo en el 50-60% de los pacientes, y la recurrencia frecuente tras dejar los fármacos (30-50 % a los 5 años).

-Litotricia extracorpórea. Consiste en la fragmentación de los cálculos por ondas de choque para facilitar su disolución. Se tiene que asociar siempre un tratamiento con ácido ursodeoxicólico por vía oral. Se consigue un éxito terapéutico en sólo el 47% de los casos (si el cálculo es único en el 80%). Se producen recidivas en un 11% cada 18 meses. Puede producir hematuria y daño renal. En la colelitiasis se utiliza con dos fines: como coadyuvante al tratamiento oral con ácidos biliares, porque aumenta la relación superficie/volumen y hace los cálculos más susceptibles a la disolución; o bien como triturador, ya que puede reducir los cálculos a menos de 3 mm de diámetro, situación en la que son evacuables por vía natural al intestino. Lógicamente, ello exige la misma condición de vesícula funcionante y cístico permeable que ha de asegurarse por los métodos ya descritos. Además, la técnica necesita de instalaciones complejas y las ondas han de propagarse a través del agua. Se considera que sólo el 7% de las colelitiasis son «óptimas» para seguir este tratamiento y un 9% adicional son «aceptables».

-Disolución con solventes de contacto (metil-ter-butyl-éter). Se ha utilizado de forma experimental en adultos con cálculos radiotransparentes y vesícula funcional. El solvente se perfunde directamente en la vesícula. Tiene múltiples inconvenientes y es mal tolerado por el paciente.

Debido a la escasa eficacia, alta tasa de recidivas, presencia de efectos secundarios y ausencia de estudios amplios en niños, no está nada claro que estos tratamientos no quirúrgicos puedan ocupar un lugar en la terapéutica de la litiasis biliar infantil, salvo en casos muy seleccionados.

Una vez demostrada la presencia de cálculos y su atribución a síntomas dolorosos en el paciente, el objetivo principal es eliminarlos y prevenir que recurran. Puesto que la gran mayoría se producen en la vesícula biliar, la colecistectomía cumple estos objetivos.

En la tabla 2, se recogen las posibilidades terapéuticas más conocidas. Su utilización ha de llevarse a cabo buscando el propósito universal de todo tratamiento: «el menos invasor, más eficaz y menos costoso». (27)

Tabla 2. Posibilidades terapéuticas de la Litiasis Biliar. (27)

Vía	Método
Oral	Disolución: ácidos biliares/ combinación
Extracorporea	Ondas de choque
Percutánea	Disolución por contacto Extracción instrumental
Laparoscópica	Colecistectomía
Laparotomía	Colecistectomía convencional

Factores predisponentes

Como es conocido, están bien identificados varios factores que favorecen la aparición de cálculos en el sistema biliar. Muchos de ellos no son evitables, tales como la predisposición étnica (amerindios de Alaska, de Canadá, bolivianos, población escandinava, etc.), la edad (longevidad) y el sexo (mujeres), mientras que otros pertenecen a la cultura y libertad de las personas. En la tabla 3 se resumen los factores predisponentes para la enfermedad. (28)

Tabla 3. Principales factores que favorecen la formación de cálculos biliares. (28)

Factores Predisponentes a la Formación de Cálculos Biliares	
<i>Cálculos de Colesterol</i>	<i>Cálculos Pigmentarios</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Género (siendo más frecuente en mujeres) - Paridad - Tratamiento con anticonceptivos orales - Dieta rica en calorías - Obesidad - Tratamientos con hipolipemiantes que aumentan el colesterol biliar - Diabetes Mellitus - Pérdida brusca de peso - Alimentación parenteral - Factores demográficos, familiares y hereditarios - Mala absorción de sales biliares 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemólisis crónica - Infecciones crónicas del árbol biliar - Parasitosis - Cirrosis alcohólica - Edad - Factores demográficos y genéticos

5.2. Colangitis esclerosante primaria

Generalidades

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un síndrome colestático crónico de etiología desconocida, caracterizada por una inflamación difusa y fibrosis de las vías biliares intra y extrahepáticas, que induce colestasis, depósito hepático de cobre y muerte prematura por fallo hepático. En la mayoría de los casos la progresión de CEP a cirrosis biliar y falla hepática es lenta pero irreversible. (12,14, 18, 25, 46, 48, 50, 64)

La primera descripción de la enfermedad se le atribuye al francés Delbet en 1924. Su diagnóstico era muy infrecuente hasta la aparición en la década de los 70's de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica fundamental para su diagnóstico. Esta técnica ha permitido diagnosticar también la enfermedad en estadios precoces, cuando es aún asintomática. (25, 50)

La colangitis esclerosante primaria se asocia frecuentemente a enfermedad inflamatoria intestinal (75% de los casos), fundamentalmente a colitis ulcerosa (87% de los casos asociados con enfermedad inflamatoria intestinal). El término “primaria” se usa independientemente de su asociación o no con colitis ulcerosa u otras enfermedades. Tan sólo se considera secundaria cuando puede reconocerse como hecho causal la cirugía biliar, anomalías congénitas de la vía biliar, coledocolitiasis, infecciones o tóxicos. (12, 25, 46, 50, 64)

Patogenia

La etiopatogenia de la colangitis esclerosante primaria es desconocida aunque se han propuesto una serie de factores que pudieran estar involucrados estos son: (12, 14, 25, 46, 50, 64)

a) Factores genéticos

Existen evidencias sobre la presentación familiar de CEP, por lo que se ha sugerido que parece existir una predisposición genética a padecer la enfermedad. Muchos estudios han demostrado la relación de la CEP con el complejo mayor de histocompatibilidad HLA; los hallazgos han sugerido la existencia de una predisposición genética para la CEP. Los antígenos más comúnmente asociados con la CEP son el HLA tipo II haplotipos B8 o DR3 (60 y 56%, respectivamente), sugiriéndose un papel central al locus DR3-. El DR2 es asociado con el inicio más temprano de la enfermedad, mientras que el DR4 parece ser un marcador importante en la progresión más rápida de la enfermedad.

Estos antígenos de histocompatibilidad están relacionados también con otras enfermedades autoinmunes como hepatitis crónica autoinmune, síndrome de Sjögren, miastenia gravis o enfermedad de Graves-Basdow. Aunque la prevalencia del HLA B8 DR3 no está aumentada en pacientes con colitis ulcerosa, el paciente con esta enfermedad que presenta este fenotipo tiene un riesgo relativo diez veces superior de

padecer colangitis esclerosante primaria que el que no lo presenta. Hace dos años se pensó que la colangitis esclerosante primaria podría tener una asociación al 100% con el alelo HLA DRw 52a, pero después este postulado fue rebatido.

b) Asociada a enfermedades autoinmunes

Esta parece ser la hipótesis más atractiva para explicar la etiología de la CEP. La gran asociación de CEP con una serie de enfermedades autoinmunes resalta el papel de las alteraciones inmunológicas en la patofisiología de la enfermedad. Además, se han encontrado con gran frecuencia anticuerpos específicos en pacientes con CEP, tales como:

- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA)
- Anticuerpos anticolon y antiepitelio de conductos biliares
- Anticuerpos antinucleares de neutrófilos.

También pueden encontrarse, aunque con menor frecuencia, autoanticuerpos antimitocondriales (AMA), autoanticuerpos antinucleares (ANA) y autoanticuerpos antimúsculo liso (ASMA).

En casi el 80% de los pacientes con CEP se encuentran inmunocomplejos circulantes en sangre y bilis. Otras anormalidades inmunológicas pueden incluir hipergamaglobulinemia (30% de los casos), concentraciones elevadas en suero de IgM (50% de los casos), disminución de células T circulantes, incremento del ratio CD4:CD8, disminución de C₃. Mediante técnicas histológicas es posible hallar destrucción linfocítica del ducto biliar e incremento del complejo de histocompatibilidad mayor clase II (MHC II) en las células del epitelio biliar.

Sin embargo, el papel exacto de las alteraciones del sistema inmune en el desarrollo, comportamiento y progresión de la enfermedad no es aún completamente entendido.

c) Daño tóxico-bacterial.

Esta teoría está basada en la frecuente asociación de CEP con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente con colitis ulcerosa. Así, la actividad detergente de los ácidos biliares combinada con la actividad bacteriana en una enfermedad de colon, puede resultar en un incremento de la permeabilidad mucosal. La presencia de bacterias y/o sus toxinas, y la incrementada concentración de los potencialmente tóxicos ácidos biliares en la vena portal puede causar la activación de células Kupffer para la producción de factor de necrosis tumoral (TNF). Finalmente, la sobreproducción de TNF puede resultar en inflamación del ducto biliar y en lesiones hepatobiliares, lo que conlleva a fibrosis portal y a CEP.

En otras palabras, existe una absorción aumentada por parte del colon enfermo de bacterias o de ácidos biliares tóxicos o anómalos, que vehiculizados a través de la porta, producirían en los conductos biliares hepáticos una lesión, ya sea de forma directa o a través de un mecanismo inmunológico.

Sin embargo, el desarrollo de CEP no está relacionado con la severidad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Más aún, la CEP puede ser diagnosticada años antes

del inicio de colitis o años después de la colectomía total. Estos hallazgos sugieren que la bacteremia por sí sola no es determinante en la patogénesis de la CEP.

Podríamos resumir, que aunque la etiopatología de la CEP permanece aún desconocida, se puede sugerir que en individuos genéticamente predispuestos pudiera existir un estímulo infeccioso o tóxico que condicione un trastorno inmunológico, responsable en última instancia de la enfermedad.

Prevalencia

La colangitis esclerosante primaria predomina en el sexo masculino, quienes son afectados dos veces más que las mujeres por la enfermedad. Suele presentarse en edades de entre 1-90 años; pero la edad promedio en que se presentan los síntomas clínicos y en la que se diagnóstica es de 39-40 años. (25, 50)

En la última década, la colangitis esclerosante primaria ha pasado de ser una enfermedad rara, a encontrarla con cierta frecuencia en nuestro medio, fundamentalmente debido al avance en los métodos diagnósticos. No hay estudios sobre la prevalencia de colangitis esclerosante primaria, aunque sí se ha estudiado su incidencia en pacientes con colitis ulcerosa. Indirectamente puede hacerse un cálculo aproximado de la prevalencia conociendo su asociación a colitis ulcerosa. Así, si la colangitis esclerosante primaria aparece entre el 2.5-7.5% de los pacientes con colitis ulcerosa, y esta tiene una prevalencia entre 40-225 casos por cada 100,000 habitantes, podemos asumir que la colangitis esclerosante primaria tiene una prevalencia de 1 a 6 casos por cada 100,000 habitantes. Actualmente, la CEP representa la quinta indicación más común para trasplante hepático en EUA. (25, 50)

Manifestaciones clínicas

La historia natural de la enfermedad es variable de paciente a paciente, aunque en la mayoría de los casos hay progresión lenta pero irreversible a falla hepática. En las etapas finales, la CEP resulta en cirrosis biliar, hipertensión portal, y se asocia en gran frecuencia con carcinoma de ducto biliar (en 8% de los casos). (25, 46, 50, 64)

Complicaciones

Debido a que la progresión de la CEP puede permanecer silenciosa por años, su detección puede resultar de pruebas de funcionamiento hepático anormales y de hallazgos histológicos. La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad de mal pronóstico, el promedio de supervivencia desde el diagnóstico es de 9-11 años. En niños sin terapia, el tiempo de vida es de 12.7 años. (50)

La mayoría de los enfermos mueren por insuficiencia hepática. A lo largo de su evolución, que puede ser de muchos años, se pueden presentar complicaciones comunes a otras enfermedades crónicas hepáticas, tales como cirrosis, y otras que son en cierto modo más específicas de esta enfermedad, entre las que se encuentran: (12, 25, 50, 64)

- Osteoporosis (en el suero de pacientes con colestasis se encuentran inhibidores de osteoblastos)
- Hipertensión portal
- Falla hepática
- Colestasis
- Colangitis recurrente
- Litiasis vesicular y de vías biliares (25-30% de los casos)
- Colangiocarcinoma (10% de los casos, especialmente en pacientes con cirrosis o asociados a colitis ulcerosa)
- Deficiencia de vitaminas A, B, C, D.

Todas estas complicaciones pueden reducir la supervivencia.

Diagnóstico

El diagnóstico de CEP suele ser difícil, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando los pacientes permanecen prácticamente asintomáticos. Los pasos en el diagnóstico deben incluir la evaluación médica, pruebas de laboratorio, imagenología e histología. Especial relevancia para su sospecha diagnóstica es la persistente elevación de fosfatasa alcalina, sobre todo en pacientes con colitis ulcerosa. Es necesario entonces realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y/o biopsia para confirmar el diagnóstico. (12, 25, 46, 50, 64)

Datos clínicos.

En las etapas tempranas, la CEP es frecuentemente asintomática. Los síntomas aparecen con la progresión de la enfermedad e incluyen: (25, 46, 50, 64)

- Astenia progresiva
- Prurito
- Ictericia fluctuante
- Fatiga
- Pérdida de peso
- Esteatorrea

Además entre el 10-15% de los pacientes presentan fiebre, dolor en hipocondrio derecho, sudoración nocturna y escalofríos. (46, 50)

En los niños, el comienzo de la enfermedad puede ser caracterizado por anorexia, náuseas, fatiga y pérdida de peso. El examen físico es usualmente negativo en las etapas tempranas, aunque se pueden encontrar datos relevantes como ictericia intermitente (45%), hepatomegalia (55%), esplenomegalia (35%), hiperpigmentación de piel (25%), a veces hipertensión portal y ascitis. (12, 25, 50)

Los episodios de colangitis se presentan raramente y su presencia sugiere la aparición de complicaciones como coledocolitiasis o colangiocarcinoma. (25)

Datos de laboratorio.

Un perfil bioquímico colestático por seis meses o más es frecuentemente encontrado en pacientes con CEP, pero los hallazgos no son específicos y en general los más importantes son los que nos indican colestasis crónica. La fosfatasa alcalina puede permanecer normal, o aumentada 3 o 4 veces del valor superior normal; este es el dato de laboratorio más significativo, sobre todo en pacientes con colitis ulcerosa. También puede existir hiperbilirubinemia variable y aumento de la gammaglutamiltranspeptidasa. (12, 25, 50, 64)

Las transaminasas pueden estar moderadamente elevadas y rara vez existe hipoalbuminemia, o alargamiento de los tiempos de coagulación. (25, 46, 50)

Algunas pruebas inmunológicas pueden ayudar en el diagnóstico de CEP. En el 30% de los pacientes puede encontrarse hiper- γ -globulinemia, puede existir aumento selectivo de IgM (40-50% de los casos), ANA en 6%, ASMA en 11% y AMA en 5% de los pacientes. (25, 46, 50)

En los niños hay un incremento en los niveles de transaminasas y de γ -GT en el 90 y 94% de los casos, respectivamente, en el momento del diagnóstico. Aunque la fosfatasa alcalina se incrementa en el 75% de los casos, es un dato muy variable debido su variabilidad durante el crecimiento. Estos hallazgos sugieren que la γ -GT es la prueba más sensible para el diagnóstico de CEP en los niños. (50)

Raramente puede observarse eosinofilia (5% de los pacientes). Es común observar aumento de la velocidad de sedimentación. (25, 50)

Técnicas de imagen.

Este es el paso más importante para el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria. Hasta finales de los 70's, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) y la colangiografía transhepática percutánea (PTC) representaban el estándar para el diagnóstico de la CEP. Hoy en día, existen técnicas más fiables como la resonancia magnética (MR) y la MR-colangiopancreatografía. (MRCP), técnicas con la que es posible visualizar las alteraciones típicas de la vía biliar, tales como: (12, 18, 25, 50, 64)

- Sucesión de estenosis y dilataciones de todo el árbol biliar, dándole un aspecto arrosariado típico.
- Presencia de pseudodivertículos intramurales a lo largo de la vía biliar.
- En algunas zonas de los conductos biliares intrahepáticos de segundo o tercer orden se producen afilamentos y amputaciones desapareciendo totalmente.

Sin embargo, en etapas tempranas de la enfermedad, el único hallazgo son finas ulceraciones en el ducto biliar común. (50)

También se pueden detectar colangictasias causadas por la misma enfermedad. Estos signos colangiográficos aunque muy sugestivos de la colangitis esclerosante primaria, no son específicos; cuadros parecidos pueden aparecer en otras enfermedades, tales como: alteraciones congénitas de la vía biliar, en colecolitiasis, colangiocarcinoma y cirrosis biliar primaria, enfermedades con las que es necesario hacer un diagnóstico diferencial. (25)

Se ha propuesto una clasificación de la enfermedad (tabla 4) en base con las características de los hallazgos colangiográficos. (25)

También se han relacionado estos hallazgos colangiográficos de la colangitis esclerosante primaria con el pronóstico y supervivencia de la enfermedad, encontrándose en general que la enfermedad que cursa con divertículos intrahepáticos tiene mejor pronóstico que la que cursa con divertículos extrahepáticos. Y por el contrario, un alto grado de estenosis difusas de los conductos biliares intrahepáticos, indican un peor pronóstico que las estenosis de los conductos extrahepáticos. (25)

Tabla 4. Clasificación de los hallazgos colangiográficos en la Colangitis esclerosante primaria. (25)

Clasificación de la Colangitis esclerosante primaria	
Tipo	Anormalidades colangiográficas
Intrahepática	
I	Estenosis múltiples; calibre normal de los conductos o dilataciones mínimas.
II	Estenosis múltiples; dilataciones saculares y disminución de la arborización
III	Solo las ramas centrales se rellenan adecuadamente. Amputaciones severas
Extrahepática	
I	Pequeñas irregularidades de los conductos biliares. Sin estenosis
II	Estenosis segmentarias
III	Estenosis en casi la totalidad de la longitud del conducto biliar
IV	Margen extremadamente irregular. Divertículos saculares.

La alteración de las vías biliares es intra y extrahepática en el 80% de los casos, afectándose las vías biliares extrahepáticas sólo en el 20% de los casos. La afectación sólo de vías intrahepáticas es rara y usualmente se presenta asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. (25, 50)

Histología.

Los hallazgos histológicos no son específicos de CEP y el diagnóstico falso negativo es frecuente (5-10%) ya que en las etapas tempranas, la enfermedad es focal. Microscópicamente la vía biliar extrahepática muestra las características que ya se han mencionado mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, esto es,

segmentos de conductos con pared muy engrosada y estrechamiento de la luz, intercalados con zonas dilatadas y de pared adelgazada. Microscópicamente los conductos biliares extrahepáticos y los intrahepáticos largos están caracterizados por necrosis de células epiteliales, paredes fibrosas engrosadas con infiltrados inflamatorios mixtos que tienden a cluster alrededor de las glándulas biliares. Los conductos biliares intrahepáticos están caracterizados por necrosis de células epiteliales, proliferación de ductos biliares, ductopenia en algunos tramos, edema en algunos otros. (25, 50)

Mediante biopsia de los conductos biliares intrahepáticos pequeños se pueden observar cambios degenerativos en los conductos y proliferación ductular o fibrosis periductal concéntrica en hojas de cebolla, lo que representa un hallazgo patognomónico de la enfermedad. Aunque lo que se observa más frecuentemente es la pérdida de los conductos biliares pequeños. (25, 50)

En general, se observan características anatomopatológicas de obstrucción biliar como inflamación y fibrosis portal, proliferación o pérdida de conductillos biliares, esteatosis y depósito de cobre. En los estadios finales de la enfermedad hay aumento de fibrosis portal con uniones porto- portales y transición a cirrosis biliar. (25, 50)

En 1981 Ludwing propuso cuatro estadios anatomopatológicos según los hallazgos histológicos, que nos indican fundamentalmente el grado de evolución y pronóstico de la enfermedad: (25, 46, 50)

- Estadio I o portal: caracterizado por cambios limitados a los espacios porta, con aumento del conectivo, inflamación y fibrosis.
- Estadio II o periportal: hay extensión de la inflamación y fibrosis hacia el área periportal con cambios inflamatorios mínimos. Los ductos biliares están alargados.
- Estadio III o septal: caracterizado por la formación de septos fibrosos en el parénquima hepático.
- Estadio IV o cirrótico: en el que hay datos característicos de la cirrosis biliar.

Tratamiento

Debido a que la etiología exacta de la enfermedad se desconoce, el establecimiento de la terapia adecuada para la CEP es difícil. (50)

Así pues, no existe ningún tratamiento que detenga o cure la enfermedad excepto el trasplante hepático. Últimamente se han obtenido buenos resultados con el uso de ácido ursodesoxicólico mejorando los síntomas e incluso los parámetros bioquímicos colangiográficos e histológicos. (12, 25, 50)

Sin embargo, hasta que no se establezca un tratamiento definitivo, el trasplante hepático representa la única perspectiva de curación y supervivencia.

5.3 Formas genéticas de colestasis

Desde hace tiempo es bien sabido que existe un grupo de pacientes pediátricos que sufren de colestasis intrahepática progresiva de origen genético. (11, 13, 17, 33)

El primer reporte que identificó este tipo de enfermedades fue en la familia Byler, en la que siete miembros de cuatro generaciones sufrieron los mismos síntomas. Estos niños se presentaron con esteatorrea, ictericia intermitente y hepatoesplenomegalia. La etapa final de la enfermedad es generalmente fatal, con falla hepática en la primera década de vida. (13, 33, 34)

Durante los últimos años, se han dado grandes avances en cuanto a la identificación de los factores genéticos en este grupo de pacientes. De tal modo que se encontraron diversas enfermedades que son comúnmente designados como: colestasis intrahepática familiar progresiva, grupo dentro del que se encuentran la colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1, 2 y 3 (PFIC1, 2 y 3), la colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC) y la colestasis causada por errores innatos en el metabolismo de ácidos biliares. En la tabla 5 se resumen los mecanismos y características más importantes para cada una de las formas genéticas de colestasis. (11, 13, 19, 32, 34, 35)

5.3.1 Colestasis intrahepática familiar progresiva

La entidad clínica denominada colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) incluye a un grupo específico de pacientes, clínicamente heterogéneo, en los que para la sospecha diagnóstica se requiere la presencia de: (13, 19, 32)

- a) Colestasis crónica recurrente que inicia desde la infancia
- b) Exclusión de enfermedades anatómicas o metabólicas identificables
- c) Patrón de herencia autosómica recesiva
- d) Combinación característica de aspectos clínicos bioquímicos e histológicos

Se trata pues, de un grupo heterogéneo de enfermedades con base genética, comprobada o muy sugerida, con herencia autosómica recesiva. Tiene especial incidencia en determinados grupos étnicos. En la mitad de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad. (11)

Tabla 5. Formas genéticas de colestasis intrahepática. (35)

<i>Enfermedad</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Gen</i>	<i>Defecto</i>	<i>Fenotipo</i>
-PFIC 1	18q21	<i>FIC1</i> , P-ATPasa que interviene en la translocación de aminofosfolípidos	Mecanismo patogénico desconocido.	-Comienza con colestasis recurrente, que más tarde se hace permanente y progresiva. -No hay proliferación de ductos biliares. ? -GGT normal -Manifestaciones extrahepáticas en algunos pacientes.
BRIC	18q21	<i>FIC1</i>	Desconocido, pero se asocia con defecto en la secreción de sales biliares.	-Ataques recurrentes de colestasis severa - Prurito -Ictericia -Esteatorrea -Pérdida de peso -Función hepática normal entre los ataques.
PFIC 2	2q24	<i>BSEP</i> , bomba canalicular exportadora de sales biliares.	Transporte canalicular de sales biliares deficiente.	-Colestasis progresiva -No hay proliferación de ductos biliares. -Células gigantes -Fibrosis lobular y portal -GGT normal
PFIC 3	7q21	<i>PGY3</i>	Transporte canalicular de fosfatidilcolina deficiente.	-Colestasis -Ictericia -Proliferación extensiva de ductos biliares -Fibrosis periportal -GGT elevada
Errores innatos en el metabolismo de ácidos biliares.	ej. 8q2.3	ej. <i>CYP7B1</i>	Defectos enzimáticos en la síntesis de ácidos biliares con acumulación de intermediarios tóxicos y deficiencia de ácidos biliares normales.	-Colestasis desde el nacimiento. -GGT normal o baja

Las bases fisiopatológicas están dadas por un defecto en la función excretora hepática, específicamente en la alteración del flujo biliar. La generación del flujo biliar es un proceso ATP dependiente atribuido a la actividad coordinada de una amplia variedad de proteínas transportadoras localizadas en los polos sinusoidal y biliar de los hepatocitos. La disfunción heredada o adquirida, especialmente de las proteínas de transporte canalicular, producirán retención del sustrato lo que se manifiesta como colestasis. El fenotipo de la PFIC expresa defectos o alteraciones en cualquiera de los genes que expresan proteínas importantes en la formación de la bilis. En los últimos años estas proteínas transportadoras han sido identificadas, clonadas y caracterizadas funcionalmente lo que ha permitido caracterizar los síndromes de PFIC en tres tipos: (13, 19, 32, 33, 58)

- PFIC1 o Enfermedad de Byler.
- PFIC2 o Síndrome de Byler.
- PFIC3.

Clínicamente es común a todas ellas la afectación exclusivamente hepática. Inicio con ictericia e hipocolia en el lactante con aparición de prurito intenso en los primeros meses (no en errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares). Hepatomegalia grande y firme, esplenomegalia poco marcada. Deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. (13, 17, 33)

La BRIC (Colestasis intrahepática recurrente benigna) ha sido mapeada en el mismo cromosoma (18q21-22) que la PFIC1. Se especula que puede haber un gen de colestasis familiar (FIC1) que es el responsable para ambas enfermedades a pesar de su diferente fenotipo y pronóstico. (13,19, 32, 33, 34, 35, 56)

5.3.1.1 Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 o enfermedad de Byler (PFIC1)

Esta colestasis familiar fue llamada hasta hace pocos años, enfermedad de Byler debido a que la primera descripción de la enfermedad se hizo en miembros descendientes de Jacob Byler. (2, 13, 19, 32, 33, 34, 35, 56)

Los estudios de genética molecular revelaron una mutación en el cromosoma 18q21-q22. El gen alterado no solo es expresado en el hígado, sino también en tejidos epiteliales tales como páncreas, riñón y en el intestino delgado. La herencia es autosómica recesiva. Mutación responsable de un defecto en el transportador de aminofosfolípidos en el canalículo biliar. (2, 13, 17, 19, 32, 33, 34, 35, 56, 58).

Patogenia

Una vez identificado el gen mutado, CIF1 (gen ATP8B1). Mediante estudios de escaneado genético se encontró que el CIF1 codifica para una adenosín trifosfatasa (P-ATPasa). La función exacta de la P-ATPasa no es conocida. Se cree que es una proteína integral de la membrana apical. Podría funcionar como mediadora en el transporte de los

aminofosfolípidos, transfiriendo fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina desde el exterior hacia la hemicapa interna de las membranas celulares. Sin embargo, el mecanismo por el cual la deficiencia de CIF1 origina la colestasis se desconoce (figura 15). (2, 13, 33, 34, 35, 48, 56, 58, 60)

Los estudios preliminares de la CIF1 indican que no es una transportadora de ácidos biliares ni modifica los transportadores existentes. La CIF1 de ratón mutante G308V homocigota parece presentar captación inesperadamente elevada de ácidos biliares en el intestino, en respuesta a la ingestión de ácidos biliares. Esto sugiere que la colestasis en individuos con mutaciones de la CIF1 puede ser en parte el resultado de ganancia de defecto funcional en el transporte intestinal de ácidos biliares. (2)

Los métodos quirúrgicos de interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, como la disección biliar parcial y la exclusión ileal, son efectivos para el tratamiento de la CIF1. El requerimiento intestinal de sales biliares es mediado primariamente por el transportador de ácidos biliares apical dependiente del sodio (TBDS), que es codificado por el gen SLC10A2. Por lo tanto, las respuestas regulatorias aberrantes del TBDS podrían estar involucradas en la fisiopatología de la CIF1. (2, 13).

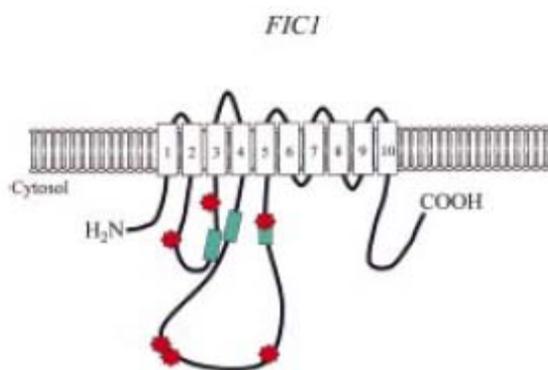


Figura 2. Estructura presuntiva de CIF1. Se ha demostrado que el gen CIF1 se encuentra mutado en pacientes con PFIC1; este gen codifica para una proteína de membrana con 10 dominios transmembrana, que exhiben homología con proteínas que podrían intervenir en la translocación de aminofosfolípidos. Los cuadros representan los dominios de la P-ATPasa y los círculos marcan las mutaciones. (35)

Manifestaciones clínicas

La colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1, es una forma específica de colestasis intrahepática que clínicamente se manifiesta por: (2, 3, 13, 19, 32, 33, 34, 35, 48)

- Intenso prurito
- Malabsorción de grasas
- Ictericia
- Esteatorrea
- Retardo del crecimiento
- La mayoría de los pacientes tienen hepatomegalia
- Esplenomegalia tardía

La historia natural de la enfermedad es la progresión a la cirrosis y muerte por insuficiencia hepática. La PFIC1 se pone clínicamente de manifiesto entre los 3 y 6 meses de vida con ictericia variable en intensidad, aunque habitualmente es leve. (2, 13, 17, 33, 34, 35)

Diagnóstico

Datos de laboratorio.

La enfermedad se caracteriza por aumentos importantes de las sales biliares en el suero y por niveles séricos anormalmente bajos de gamma glutamil transpeptidasa (GGT), a pesar de niveles aumentados de fosfatasa alcalina. Los niveles de colesterol permanecen normales, mientras que los de transaminasas y bilirrubina se elevan considerablemente. (2, 19, 32, 33, 34, 35, 48, 56, 58)

Histopatología.

La histopatología es útil en el diagnóstico de las PFIC, la colestasis intracanalicular y citoplasmática es lo habitual. El daño hepatocelular, manifestado por balonización hepatocitaria, transformación gigantocelular, alteración de la arquitectura normal y formación de pseudoacinos aparecen en las primeras semanas de la vida y persisten a través de todo el curso de la enfermedad. Los cambios degenerativos en el epitelio de los conductos biliares aparecen tempranamente en la evolución y conducirían a la hipoplasia o “pobreza” de los mismos. La fibrosis, probablemente refleja el estadio final de la injuria crónica y severa a los hepatocitos y conduce a la cirrosis biliar. (19, 32, 33)

Tratamiento

No existe terapéutica específica para esta enfermedad. La administración de ácido ursodesoxicólico (AUDC), si bien los resultados pueden ser parciales, debe constituir la primera terapéutica en estos pacientes. La derivación biliar externa parcial ha demostrado que, en la mayoría de los pacientes detiene la progresión de la enfermedad y mejora el prurito si se realiza antes de la instalación de la fibrosis. Esta técnica quirúrgica consiste en la derivación al exterior de la bilis vesicular a través de una ostomía cutánea. El trasplante hepático está indicado en pacientes en los que la cirugía fracasa o en los casos de cirrosis descompensada y/o prurito mutilante. (19, 32)

5.3.1.2 Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (PFIC2)

Los pacientes portadores de la colestasis intrahepática familiar tipo 2 (PFIC2) presentan aspectos fenotípicos semejantes a los de la PFIC1, pero no pertenecen a la descendencia de Byler y se les denomina como portadores del Síndrome de Byler. Se han descrito casos en todo el mundo. (19, 32, 33)

Patogenia

El locus para la PFIC 2 ha sido mapeado en el cromosoma 2q 24. El defecto se halla en el gen que codifica para la BSEP (bile salt export pump). La bomba canalicular exportadora de sales biliares, es una P-glicoproteína perteneciente a la clase B de la superfamilia de transportadores ABC (ATP binding cassette). Esta proteína, fue llamada originalmente “sister of P-glicoprotein” (figura 16). (4, 13, 19, 24, 32, 33, 34, 35, 48, 56, 58, 60, 63)

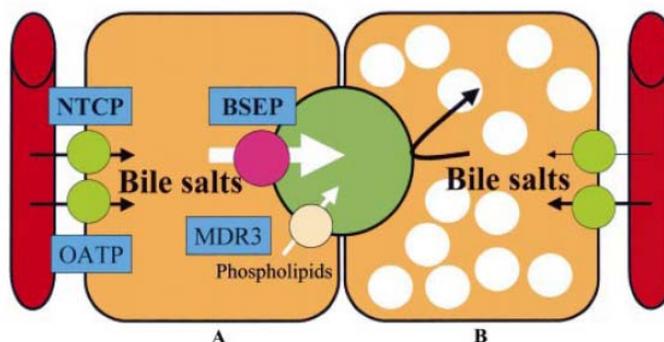


Figura 3: Transporte de sales biliares. (A) Las sales biliares entran desde la sangre al hepatocito vía proteínas de transporte en la membrana basolateral. Estas proteínas son la proteína cotransportadora de taurocolato de sodio (NTCP) y la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP). Una vez en la membrana canalicular, las sales biliares son transportadas hacia los canalículos biliares mediante la bomba canalicular exportadora de sales biliares ATP dependiente (BSEP). El transporte hepatocanalicular de fosfolípidos es mediado por la P-glicoproteína MDR3. (B) En pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2, la BSEP no se expresa. (35)

El defecto se expresa exclusivamente en el hígado y se localiza en el dominio canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. Actualmente es considerada un defecto en la bomba canalicular exportadora de sales biliares (BSEP) en el hígado de los mamíferos (figura 17). (4, 19, 24, 32, 33, 35, 48)

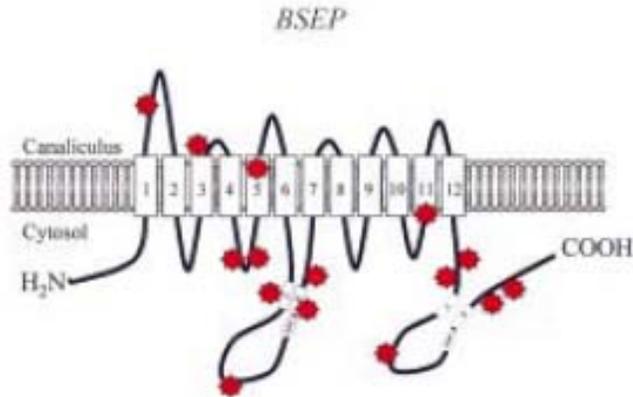


Figura 4: Representación esquemática de la estructura de BSEP. El gen para BSEP se encuentra mutado en pacientes con PFIC2. Este gen codifica para una proteína de membrana con 12 dominios transmembranarios tentativos que funcionan como una bomba para exportar las sales biliares. Los cuadros blancos representan los motivos A, B y la señal ABC; los círculos representan las mutaciones. (35)

Manifestaciones clínicas

Existen ligeras diferencias fenotípicas publicadas entre los pacientes con PFIC 1 y 2. En el tipo 2 la presentación inicial y la evolución parecen ser más graves con ictericia permanente desde el comienzo y rápida evolución a la insuficiencia hepática. (13, 19, 32, 33, 35)

Diagnóstico

Datos de laboratorio

Estos pacientes también presentan colesterol normal y GGT sérica normal o ligeramente aumentada, alta concentración de ácidos biliares primarios séricos y baja o nula concentración de los mismos en la bilis. (11, 17, 19, 32, 33, 34, 35)

Histología

La histología hepática inicial muestra colestasis canalicular, ausencia de una verdadera proliferación ductal, con metaplasia biliar de los hepatocitos periportales como en la PFIC1, pero la arquitectura hepática está más alterada con fibrosis lobular y portal e inflamación. La transformación gigantocelular se observa con mayor frecuencia. La fibrosis progresa rápidamente a la cirrosis y lleva a la insuficiencia hepática en los primeros años de la vida. (19, 32, 33, 35)

Tratamiento

El tratamiento es el mismo que el descrito para la PFIC1, sin embargo, los pacientes con PFIC2 no responden a las terapias con ácido ursodesoxicólico. (19, 32, 35)

5.3.1.3 Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3 (PFIC3)

Patogenia

El origen genético para este subgrupo de PFIC fue elucidado después de que se encontró que los ratones con una alteración en el gen *Mdr2*, el ortólogo murino de MDR3, desarrollaban un fenotipo similar al de los pacientes con PFIC tipo 3; es decir que la PFIC 3 compartía características bioquímicas, histológicas y genéticas con el déficit de MDR2 en el ratón. Esto llevó más tarde a Deleuze a investigar la posible relación de este gen con el desarrollo de PFIC. (13, 19, 24, 32, 33, 35, 48, 58, 60)

De tal modo que se ha postulado la existencia de una mutación en el gen de la MDR3 (multiresistencia a fármacos tipo 3 humana) que está localizado en el cromosoma 7q 21 (figura 18). Se han publicado algunos casos en los cuales estudios inmunohistoquímicos han confirmado el defecto del gen MDR3 y la ausencia de la MDR3 P-glicoproteína en el tejido hepático. (19, 32, 33, 35, 58, 60)

La MDR3 es una P-glicoproteína muy similar a la MDR2 murina, ambas intervienen en la translocación canalicular de fosfatidilcolina, el fosfolípido más abundante en la bilis humana, facilitando, por tanto, la secreción de este fosfolípido en la bilis. (13, 19, 32, 33, 34, 35, 48, 58, 60, 63)

La secreción de fosfolípidos es de crucial importancia en la protección de membranas celulares del árbol biliar contra la actividad detergente de las sales biliares. Basados en lo anterior, esta patología hepática es provocada por la toxicidad de la acción detergente de los ácidos biliares sobre el epitelio de los canalículos biliares; esta acción detergente no es inactivada por los fosfolípidos biliares ausentes en esta enfermedad, que normalmente protegen a las células epiteliales mediante la formación de micelas. (13, 19, 32, 34, 35, 60)

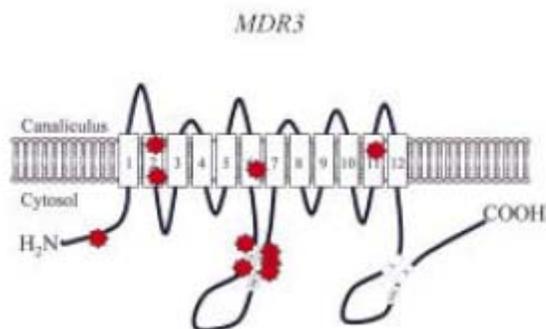


Figura 5. Representación esquemática de MDR3. El gen de MDR3 se encuentra mutado en pacientes con PFIC3. Este codifica para una proteína de membrana con 12 dominios transmembranarios que funcionan como un translocador para fosfatidilcolina. Los cuadros blancos representan los motivos A, B y la señal ABC₂, los símbolos rojos representan las mutaciones. (35)

Manifestaciones clínicas

En los pacientes con PFIC 3, los síntomas se presentan más tarde que en aquellos con PFIC 1 y 2; y la falla hepática ocurre también a una edad más avanzada. (13, 35)

Clínicamente se observa ictericia, que puede ser recurrente en los primeros meses de la vida y luego se vuelve persistente, prurito leve, hipertensión portal, hepatoesplenomegalia. (3, 13, 19, 32, 33, 34)

Diagnóstico

Datos de laboratorio.

Los pacientes con PFIC tipo 3 se diferencian de aquellos con tipo 1 y 2 principalmente por los valores elevados de GGT. La concentración sérica de ácidos biliares primarios se encuentra moderadamente aumentada con concentración normal en la bilis. Los pacientes con PFIC 3 tienen baja concentración de fosfolípidos biliares comparados con otras formas de colestasis. (13, 19, 32, 33, 34, 35, 48, 60)

Histología.

La histología hepática demuestra, en las primeras etapas, fibrosis portal con proliferación ductal e infiltrado inflamatorio, además es posible observar degeneración de los hepatocitos. Estas lesiones evolucionan a la cirrosis biliar, desarrollan hipertensión portal, riesgo de sangrado por várices y finalmente insuficiencia hepática. (13, 19, 32, 33, 34, 35, 60)

Tratamiento

La administración oral de ácido ursodesoxicólico (AUDC) parece ser efectiva en el tratamiento de estos pacientes con resolución o mejoría en las pruebas de función hepática y cuadro clínico, en el 40% de los casos. Esta terapéutica se basa en que este ácido biliar hidrofílico no tóxico, puede revertir la hepatotoxicidad de los ácidos biliares endógenos acumulados durante la colestasis. (19, 32, 34)

Sin embargo, los pacientes portadores de un defecto completo en la secreción de fosfolípidos, no responden al tratamiento. El trasplante hepático está indicado frente a la evolutividad de la enfermedad en los niños sin respuesta al tratamiento médico. (19, 32, 34, 35)

5.3.2 Colestasis intrahepática familiar recurrente

Colestasis intrahepática familiar recurrente es un término recientemente asignado por Tygstrup. Esta enfermedad es también conocida como colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC) y fue descrita por Summerskill y Walshe en 1959. (6, 35)

Patogenia

Con la identificación del locus para la enfermedad PFIC tipo 1 y del gen responsable, FIC1, se descubrió que el mismo gen se encuentra mutado en la BRIC; hecho que hace sugerir que la BRIC probablemente representa una forma atenuada de la PFIC1. (13, 33, 35, 48, 58, 60)

La secuenciación del gen FIC1 demostró que deleciones y cambio en el marco de lectura, conllevan al fenotipo de la PFIC1, mientras que para los pacientes con BRIC se encuentran mutaciones con sentido. Lo cual permite formular la hipótesis de que la proteína FIC1 con mutaciones del tipo BRIC presenta una actividad residual, mientras que en los pacientes con PFIC1 la proteína FIC1 no es funcional o se encuentra ausente. (13, 33)

Manifestaciones clínicas

En los pacientes con BRIC el fenotipo se caracteriza por presentar periodos de colestasis que se resuelven espontáneamente después de algunos días o meses. Es importante mencionar, que cuando la colestasis se resuelve no queda ningún tipo de daño hepático detectable. (6, 13, 33, 35, 48, 58)

Los síntomas clínicos inician con prurito y en algunas ocasiones con un síndrome tipo infección por virus de la influenza, vómito, esteatorrea y pérdida de peso. (3, 13, 33, 35, 48)

Diagnóstico

Datos de laboratorio

Muestran elevación en la concentración sérica de sales biliares; los niveles séricos de gamma-glutamilttransferasa permanecen normales o ligeramente incrementados. (6, 13, 35, 48)

Tratamiento

Aunque los episodios de colestasis se resuelven de manera espontánea, El equipo de Tygstrup ha propuesto remover el adjetivo de “benigna” del nombre de la enfermedad debido a que algunas veces, los episodios colestáticos interfieren con la vida social de los pacientes al grado de considerarse un trasplante. (6, 35)

5.3.3 Errores innatos en el metabolismo de ácidos biliares

Los errores innatos en la síntesis de ácidos biliares son ahora bien reconocidos como una categoría de enfermedades hepáticas metabólicas. Los defectos han sido identificados en las enzimas que catalizan las reacciones responsables de los cambios en el núcleo esteroide y en las cadenas laterales del colesterol que conllevan a la síntesis de ácidos biliares. Estas condiciones se manifiestan clínicamente como síndromes de enfermedad hepática colestática progresiva, alteraciones neurológicas y absorción defectuosa de vitaminas liposolubles. (1, 57)

Dos defectos que afectan el núcleo esteroide han sido descritos como una causa de hepatitis con células gigantes (condición también vista en las etapas finales de PFIC2), estos son: la deficiencia de 3 β -hidroxi- 5 -C₂₇-esteroide deshidrogenasa y la deficiencia de 3-ceto- 4 -esteroide 5 β reductasa. (10, 17, 33, 35)

En estas enfermedades, son formados intermediarios tóxicos que causan la colestasis por interacción con el transportador hepático de ácidos biliares. Los defectos en la síntesis de ácidos biliares pueden parecerse a la PFIC2, hecho por el cual, algunos autores los denominan como PFIC tipo 4. (35)

5.3.3.1 Deficiencia de 3 β -hidroxi- 5 -C₂₇-esteroide deshidrogenasa

La deficiencia de 3 β -hidroxi- 5 -C₂₇-esteroide deshidrogenasa (3 β -HSDH), la enzima que cataliza la segunda reacción en la vía principal para la síntesis de ácidos biliares, se caracteriza por la presencia de ictericia neonatal prolongada con características histológicas de hepatitis neonatal. (1, 10)

Patogenia

La enzima 3 β -hidroxi- 5 -C₂₇-esteroide deshidrogenasa convierte al 7 α -hidroxicolesterol a 7 α -hidroxi-4-coleste-3-nona. En la deficiencia de 3 β -hidroxi- 5 -C₂₇-esteroide deshidrogenasa, el 7 α -hidroxicolesterol experimenta una oxidación de cadena lateral con o sin 12 α -hidroxilación para producir ácido 3 α , 7 α -dihidroxi-5-colenoico y ácido 3 α , 7 α , 12 α -trihidroxi-5-colenoico. Estos ácidos biliares, los cuales experimentan sulfatación en el C-3 y una conjugación parcial con glicina, son excretados en gran cantidad en la orina, además de encontrarse también en grandes cantidades en el plasma (figura 19). (1, 10)

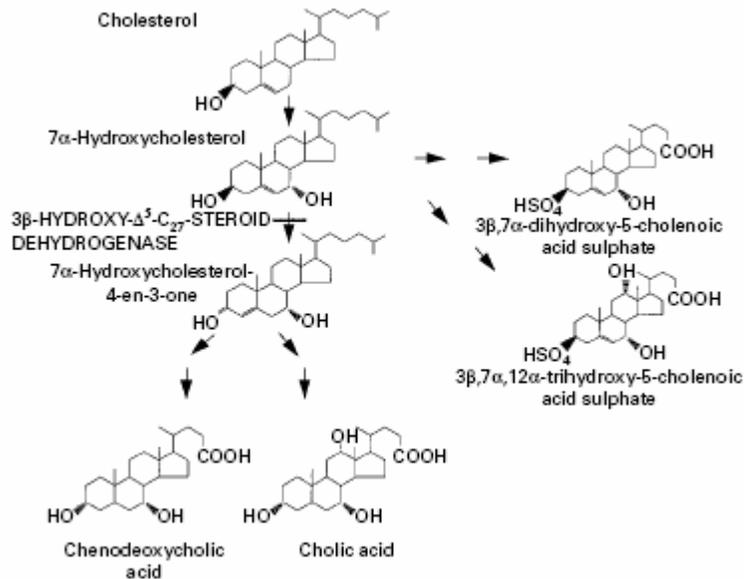


Figura 6. Mecanismo principal para la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol, mostrando, como la deficiencia de 3 -hidroxi-⁵-C₂₇-esteroide deshidrogenasa conlleva a la síntesis de ácidos biliares insaturados inusuales, que son sulfatados y excretados en la orina. (1)

La causa del daño hepático en la deficiencia de 3 -HSDH no ha sido comprendida totalmente. Los metabolitos anormales producidos a partir del 7 -hidroxicolesterol pueden ser hepatotóxicos, y/o no ser útiles para sintetizar ácidos biliares primarios normales, lo cual conlleva a alteraciones en el flujo biliar dependiente de la secreción de ácidos biliares; la alteración en el flujo biliar (colestasis) puede entonces conllevar a la retención de compuestos tóxicos que son normalmente excretados en la bilis. (1)

La presencia de esteatorrea y la absorción defectuosa de vitaminas liposolubles en esta enfermedad, son explicadas más fácilmente. Las concentraciones duodenales de ácidos biliares son extremadamente bajas normalmente, hecho que impide la solubilización micelar efectiva y la absorción de lípidos. (1)

Manifestaciones clínicas

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Se manifiesta entre los 4 y los 46 meses de vida, con ictericia, hepatoesplenomegalia, esteatorrea y absorción defectuosa de vitaminas liposolubles (un cuadro similar al de PFIC). (1)

Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de 3 -HSDH se establece fundamentalmente al demostrar la presencia de ácidos biliares anormales en orina y plasma. Sin embargo, son de gran utilidad las determinaciones de laboratorio, tales como: fosfatasa alcalina, transaminasas,

bilirrubinas (encontrándose valores elevados en cada una de dichas determinaciones). La GGT puede permanecer normal o ligeramente elevada; otros datos de gran importancia son esteatorrea y bajas concentraciones séricas de vitaminas liposolubles. (1, 57)

El diagnóstico temprano es de suma importancia debido a que los pacientes pueden ser exitosamente tratados, lográndose la normalización en enzimas hepáticas y bilirrubinas, además de la resolución de las lesiones histológicas; de tal modo que la necesidad de trasplante hepático es en la mayoría de los casos, innecesaria. (1, 10, 57)

Tratamiento

El tratamiento de elección es ácido quenodesoxicólico, que resulta en una mejora dramática de los síntomas, de las pruebas de función hepática, y también en la apariencia histológica de las biopsias hepáticas. (1, 10, 57)

El ácido quenodesoxicólico es retenido efectivamente en la circulación enterohepática, promoviendo entonces el flujo biliar y facilitando la solubilización micelar de grasas y vitaminas liposolubles. La terapia también es capaz de suprimir la actividad de la enzima 7 α -hidroxilasa, reduciendo por lo tanto, la síntesis de los metabolitos anormales. (1)

Sin embargo la enfermedad puede llevar a la muerte debido a las complicaciones (cirrosis) en el primer año de vida cuando esta no es tratada. (1)

5.3.3.2 Xantomatosis cerebrotendinosa

La xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva asociada con acumulación de colesterol y colestanol en varios tejidos, especialmente tendones y tejido nervioso. (5, 10, 31, 36, 45, 55)

Patogenia

Bioquímicamente, los pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa tienen un defecto en la biosíntesis de ácidos biliares. Se trata de una deficiencia de la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa (CYP27), cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 2, y que cataliza la reacción de oxidación de la cadena lateral de colesterol para la formación de ácidos biliares. (10, 36, 45)

La oxidación incompleta de la cadena lateral de colesterol, ocasiona la excreción de grandes cantidades de alcoholes biliares C27 en la bilis, heces y orina; así como la acumulación de colesterol y colestanol en muchos tejidos (figura 20). (5, 10, 31, 36, 45, 55)

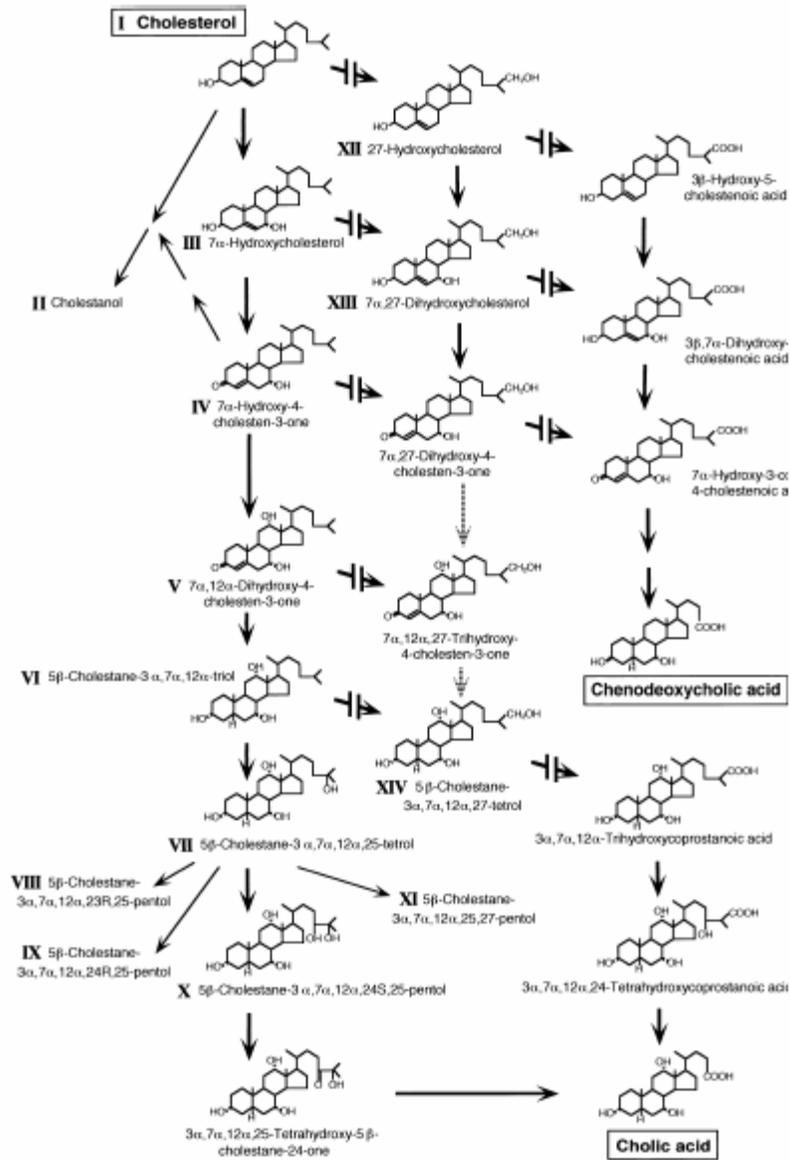


Figura 7. Biosíntesis del ácido cólico y quenodesoxicólico a partir del colesterol en pacientes con Xantomatosis Cerebrotendinosa. Las reacciones catalizadas por la esterol 27-hidroxilasa se indican con flechas cortadas. Las flechas sólidas representan los pasos enzimáticos conocidos, mientras que las flechas punteadas representan reacciones tentativas que no han sido confirmadas. (31)

El betacolestanol se acumula en los tejidos del organismo, resultando principalmente afectados el cristalino, los tendones y el sistema nervioso. (5)

Manifestaciones clínicas

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por la presencia de xantomas tendinosos, cataratas juveniles, aterosclerosis temprana y disfunción neurológica progresiva. Los síntomas suelen comenzar en la primera década de la vida, siendo las cataratas el primer síntoma de la enfermedad; los xantomas tendinosos suelen aparecer en la segunda y tercera décadas y afectan principalmente al tendón de Aquiles y al tendón rotuliano, aunque también se han descrito depósitos en otros tendones, cuello, pulmón y hueso. (5, 10, 31, 36, 45)

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la cuantificación en suero de los valores de betacolestanol, mientras que el estudio genético puede revelar la presencia de mutaciones en el gen CYP27. (5)

El reconocimiento de la enfermedad es importante, ya que el tratamiento con ácido quenodesoxicólico disminuye los valores de betacolestanol y puede prevenir la progresión de la enfermedad. (5, 10, 31)

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de ácido quenodesoxicólico, que disminuye los valores de betacolestanol y modifica la progresión natural de la enfermedad. (5, 10, 31)

5.3.3.3 Deficiencia 3-ceto-⁴-esteroide 5 reductasa

La enzima 3-ceto-⁴-esteroide 5 reductasa cataliza la conversión de los intermediarios clave para la síntesis de los ácidos cólico y quenodesoxicólico: de 7^α-hidroxi-4-colesten-3-ona y 7^α, 12^α-dihidroxi-4-colesten-3-ona, a sus respectivas estructuras 3^α-hidroxi-5^α (H). (10)

Cuando hay una deficiencia de la enzima, el 7^α-hidroxi-4-colesten-3-ona y el 7^α, 12^α-dihidroxi-4-colesten-3-ona, experimentan una oxidación de cadena lateral y una conjugación para producir los conjugados de glicina y taurina del ácido 7^α-hidroxi-3-ceto-4-colenoico y del ácido 7^α, 12^α-dihidroxi-3-ceto-4-colenoico, que son excretados en grandes cantidades en la orina. (10)

5. CONCLUSIONES

- 1) Se realizó una revisión de los trastornos que se ocasionan a consecuencia de alguna alteración en el metabolismo de los ácidos biliares, encontrando que la litiasis biliar representa el trastorno más común.
- 2) La litiasis biliar por ser el trastorno más común, es también el que cuenta con alternativas bien definidas de prevención y tratamiento.
- 3) Para algunos de los trastornos ocasionados por alteración en el metabolismo de ácidos biliares no existen formas de prevención, como es el caso de las formas genéticas de colestasis.
- 4) Las determinaciones de laboratorio tales como concentración sérica de bilirrubinas, la actividad de algunas enzimas (ASAT, ALAT y GGT), así como la determinación de ácidos biliares representan una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los trastornos ocasionados por alteración en el metabolismo de ácidos biliares.
- 5) Es importante hacer mención que, a pesar del impacto que la mayoría de los trastornos mencionados en esta investigación representan sobre quienes la padecen, no se han logrado grandes avances en cuanto al tratamiento; incluso el mecanismo patogénico de algunos de estos trastornos no ha sido completamente definido.

7. APENDICE

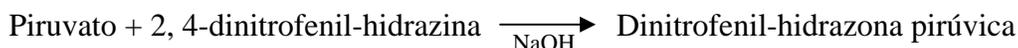
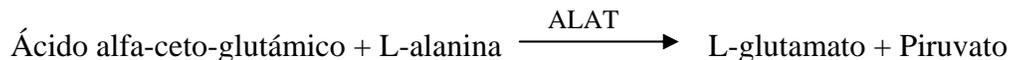
Fundamentos de las determinaciones de laboratorio auxiliares en el diagnóstico de trastornos producidos por alteración en el metabolismo de ácidos biliares.

7.1 Alanina Amino Transferasa (ALAT)

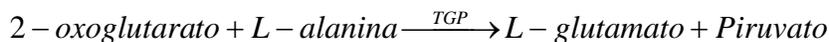
a) Método colorimétrico, según Reitman y Frankel. (8)

La actividad de las transaminasas alanina amino transferasa y aspartato amino transferasa (ALAT y ASAT) en el suero, es clínicamente útil en el diagnóstico de enfermedades hepáticas. La elevación de transaminasas en la sangre, indica la muerte celular del tejido de donde proceden.

La alanina amino transferasa cataliza la formación de piruvato a partir de L-alanina y ácido alfa-ceto-glutámico. El grado en que se forma el ácido pirúvico en la reacción, se mide agregando una solución de dinitrofenil-hidracina para formar la dinitrofenil-hidrazona piruvica, que en medio alcalino desarrolla color café. Esto es:



b) Método enzimático. (51)



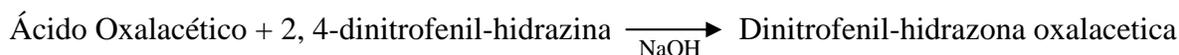
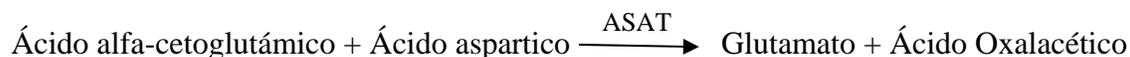
La enzima ALAT cataliza la conversión de L-alanina y 2-oxoglutarato a piruvato. La lactato deshidrogenasa (LDH), en una segunda reacción, cataliza la oxidación de NADH a NAD. La disminución de la absorbancia de la mezcla de reacción a 340 nm, debida a la oxidación del NADH es directamente proporcional a la actividad de ALAT.

Valores de referencia: 6 a 45 U/L

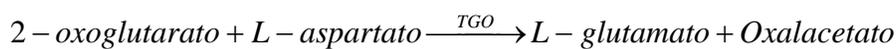
7.2 Aspartato Amino Transferasa (ASAT)

a) Método colorimétrico, según Reitman y Frankel. (8)

La aspartato amino transferasa cataliza la formación de ácido oxalacético a partir de ácido aspártico y ácido alfa-cetoglútamico. El grado en que se forma el ácido oxalacético en la reacción se mide agregando una solución de 2, 4-dinitrofenil-hidrazina para formar la dinitrofenil-hidrazona oxalacética, que en medio alcalino desarrolla color café y puede determinarse por métodos espectrofotométricos a 505 nm.



b) Método enzimático. (51)



La enzima TGO cataliza la conversión de L-aspartato y 2-oxoglutarato a L-glutamato y oxalacetato. El malato deshidrogenasa (MDH), en una segunda reacción, cataliza la oxidación de NADH a NAD. La disminución de la absorbancia de la mezcla de reacción a 340 nm debido a la oxidación del NADH es directamente proporcional a la actividad de TGO.

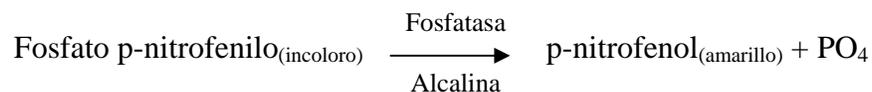
Valores de referencia: 6 a 40 U/L

7.3 Fosfatasa Alcalina

(McComb y Bowweers). (8, 51)

La fosfatasa alcalina hepática es principalmente producida por el epitelio y pasa a través de la bilis al intestino. Se trata de una enzima que cataliza la hidrólisis de los ésteres del ácido ortofosfórico, liberando grupos fosfato.

Así, la fosfatasa alcalina hidroliza el fosfato p-nitrofenilo con formación de p-nitrofenol libre que en medio alcalina se transforma en un ión nitrofenolado de color amarillo intenso que absorbe a 405 nm y cuya formación es proporcional a la actividad de la enzima. Esto es:



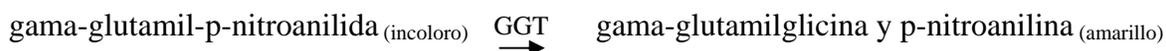
Valores de referencia: 33-120 U/L

7.4 Gama-Glutamiltransferasa (GGT)

La GGT es una enzima microsomal. Se incrementa en una gran cantidad de trastornos que afectan el hígado y el drenaje de la bilis.

Se trata de una enzima que cataliza la transferencia de un grupo gama-glutamil. Así en su determinación se emplea gama-glutamil-p-nitroanilida, formando gama-glutamilglicina y p-nitroanilina de color amarillo. (8, 51)

Esto es:



De tal modo que el aumento de la absorbancia a 405 nm debido a la formación de p-nitroanilina es directamente proporcional a la actividad de GGT.

Valores de referencia: Mujeres 7-32 U/L
Hombres 11-50 U/L

7.5 Bilirrubinas

La bilirrubina proviene de la degradación de eritrocitos llevada a cabo por el SER; la bilirrubina es transportada hasta el hígado, encargado de su catabolismo.

La bilirrubina al combinarse con las sales de diazonio forman un complejo azoado de color morado e intensidad proporcional a su concentración en el suero sanguíneo; se encuentra en dos formas: la directa soluble en agua y la indirecta insoluble en agua pero soluble en metanol. (8, 51)

Así, para su determinación se utiliza ácido sulfanílico que previamente reacciona con nitrito de sodio para producir ácido sulfanílico diazotado. La bilirrubina directa reacciona con el diazo y la intensidad del color que se produce, debido a la formación de un colorante azoico, es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina directa presente en la muestra. (8, 51)

La bilirrubina total se determina mediante la copulación con ácido sulfanílico diazotado tras la adición de un desarrollador, benzoato de cafeína, cuya función es la de solubilizar la bilirrubina indirecta para su posterior copulación al diazo. De esta manera, tanto la bilirrubina directa como la indirecta se acoplan con el diazo para producir la azobilirrubina, y la intensidad de color producida es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina total en la muestra. (8, 51)

La bilirrubina indirecta se obtiene de la diferencia entre la bilirrubina total y la directa.

Valores de referencia: Bilirrubina Directa: 0.0-0.5 mg/dL

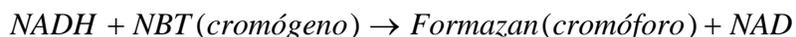
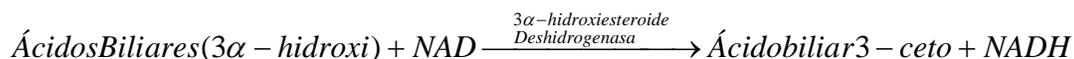
Bilirrubina Total: 0.2-1.2 mg/dL

7.6 Ácidos Biliares Totales en Suero

Determinación enzimático-colorimétrica. (52)

La determinación de las concentraciones de ácidos biliares en el suero ha sido considerada por muchos autores como un índice de gran importancia en la evaluación de la función hepatobiliar.

La determinación se basa en la siguiente reacción:



La enzima hidroxisteroide deshidrogenasa es de gran utilidad en la determinación de la concentración de ácidos biliares en suero; se ha empleado para métodos espectrofotométricos y espectrofluorométricos. Sin embargo, la unión del producto de la reacción de la enzima, NADH, al cromógeno nitroazul de tetrazolio (NBT) para generar un cromógeno, provee una determinación espectrofotométrica de punto final con alta sensibilidad y sin la necesidad de realizar extracciones previas del suero.

Valores de referencia: 3-16.3 mol/L

8. REFERENCIAS

- 1) Akobeng K. A., Clayton P., Miller V., Super M. and Thomas A. An inborn error of bile acid synthesis (3 α -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. *Arch Dis Child*. 1999. **80**: 463–465.
- 2) Ananthanarayanan F. Chen, and Emre M. S. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, Type 1, Is Associated with Decreased Farnesoid X Receptor Activity. *Gastroenterol*. 2004. **126** (3): 756-764.
- 3) Bergasa V. N. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol*. 2005. **43**: 1078–1088.
- 4) Boyer James L. A Biliary Milestone: Functional Expression of the Human Bile Salt Export Pump. *Gastroenterol*. 2002. **123** (5):1733-1735.
- 5) Campdelacreu J., Muñoz E., Cervera A., Jauma S., Giros M. y Tolosa E. Xantomatosis Cerebrotendinosa sin xantomas: presentación de dos casos. *Neurología*. 2002. **17** (10): 647-650.
- 6) Campollo, R. O. Colestasis Recurrente Benigna. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo II. Universidad de Sevilla Secretariado de publicaciones. España. 1996. pp. 1011-1012.
- 7) Carbajo F. A. Litiasis Biliar. En: <http://www.aeped.es/protocolos/hepatologia/8.pdf>
- 8) Casáres P. S. Hipertransaminemia. En: <http://www.medspain.com/terapia.htm>
- 9) Chiang Y. L. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol*. 2004;**40**: 539-551.
- 10) Clinical Mass Spectrometry. Mass spectrometry in hepatic diseases. *Clin Chem Acta*. 1995. 253-286.
- 11) Díaz F. C. y Jara V. P. Indicaciones del trasplante hepático pediátrico. En: <http://www.aeped.es/protocolos/hepatologia/7.pdf>
- 12) Düsünceli E., Erden A., Erden I. and Karayalçın S. Primary Sclerosing Cholangitis: MR cholangiopancreatography and T2-weighted MR imaging findings. *Diagn Interv Radiol*. 2005. **11**: 213-218.
- 13) Elferink O. R. Cholestasis. *Gut*. 2003. **52**: 42-48.

- 14) Engler S., Elsing C., Flechtenmacher C., Theilmann L., Stremmel W. and Stiehl A. Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders. *Gut*. 2003. **52**: 688-693.
- 15) Esteller, A. Formación y Secreción de Bilis. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de publicaciones. España. 1996. pp. 117-129.
- 16) Feu, F., García, P. C. y Bosch, J. Circulación Hepática: Fisiología y Valoración Clínica. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España. 1996. pp. 67-68.
- 17) Frauca R. E. Colestasis en el Lactante. En:
<http://www.aeped.es/protocolos/hepatologia/1.pdf>
- 18) Fulcher S. A., Turner A. M., Franklin J. K., Shiffman L. M., Sterling K. R., Luketic V. and Sanyal J. A. Primary Sclerosing Cholangitis: Evaluation with MR Cholangiography-A Case-Control Study. *Radiol*. 2000. **215**: 71-80.
- 19) Galoppo M. C. Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC). En:
http://sap.org.ar/organizacion/Grupos/hepato/05_2001.pdf.
- 20) Ganong, F. W. Fisiopatología Médica. Una introducción a la Medicina Clínica. El manual moderno 4ª edición. México. 2003. pp. 388-391, 405-415.
- 21) García, C. D. y Valadez C. R. Metabolismo de la Bilirrubina. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España. 1996. pp. 129-132.
- 22) Garrigues, G. V. y Ponce, G. J. Patología de la Vía Biliar. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España. pp. 1996. 59-64.
- 23) González, C., Hevia, V. y Galera, D. Anatomía Microscópica del Hígado. Ultraestructura del Hígado. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España. 1996. pp. 19-23, 41-48.
- 24) Guicciardi M. E. and Gores J. G. Cholestatic hepatocellular injury: what do we know and how should we proceed. *J Hepatol*. 2005. **42**: 297-300.
- 25) Hergueta, P., García, M. J., Pellicer, F., Romero, R y Herrerias, M. J. Colangitis Esclerosante Primaria. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo II. Universidad de Sevilla Secretariado de publicaciones. España. 1996. pp.: 1019-1025.

- 26) Hernández, T. A. C. Metabolismo Hepático de los Carbohidratos. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España. 1996. p. 81.
- 27) Herrera Martín L. y Vázquez Gallego J. Litiasis Biliar. En: <http://www.cirugest.com/revisiones/cir18-02>
- 28) Herrerías, G. J. M., Jergueta, D. P., Pallares, M. H. y García, M. J. M. Tratamiento de la Litiasis Biliar, en Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo II. Universidad de Sevilla Secretariado de publicaciones. España. 1996. pp. 987-994.
- 29) Hevia, V. A., González, C. y Galera, D. H. Ultraestructura del Hígado. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España. pp. 1996. 41-48
- 30) Histología del hígado y del sistema biliar. En: http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/liver/bacid_hormones.
- 31) Honda A., Salen G., Matsuzaki Y., Batta K. A., Xu G., Leitersdorf G. E., Tint S., Erickson K. S., Tanaka N. and Shefer S. Differences in hepatic levels of intermediates in bile acid biosynthesis between Cyp27 mice and CTX. *J Lipid Res.* 2001. **42**: 291-300.
- 32) Jacquemin E. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Genetic Basis and Treatment. *Clin Liv Dis.* 2000. **4**: 753-763.
- 33) Jacquemin E. and Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol.* 1999. **31**: 377-381.
- 34) Jansen P. L. M. and Müller M. M. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut.* 1998. **42**: 766-767
- 35) Jansen P. L. M. and Müller M. M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gut.* 2000. **47**: 1-5.
- 36) Kim K. S., Kubota S., Kuriyama M., Fujiyama J., Bjorkhem I., Eggertsen G. and Seyama Y. Identification of new mutations in sterol 27-hydroxylase gene in Japanese patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Lipid Res.* 1994. **35**: 1031-1039.
- 37) Koopman B., Kuipers F., Bijleveld C., Van der Molen J., Nagel G., Vonk R. and Wolthers B. Determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates by means of stable isotope dilution technique, making use of deuterated cholic acid and chenodeoxycholic acid. *Clin Chim Acta.* 1988. **175**: 143-156.

- 38) Kratzer W., Haenle M., Mason R., Von Tirpitz C. and Kaechele V. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005. **11** (39): 6170-6175.
- 39) Kullak-Ublick G. Regulation of organic anion and drug transporters of the sinusoidal membrane. *J Hepatol.* 1999. **31**: 563-513.
- 40) Lawrence, M. T. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. El manual moderno, 38ª edición. México 2003. pp. 688-696.
- 41) Litiasis Biliar y Peso Corporal. En:
<http://www.nutrinfo.com.ar/pagina/info/calcul0.html>
- 42) Meier J. P., Knickelbein R., Moseley H., Richard, D. W. J. and Boyer L. J. Evidence for Carrier-mediated Chloride/Bicarbonate Exchange in Canalicular Rat Liver Plasma Membrane Vesicles. *J Clin Invest.* 1985. **75**: 1256-1263.
- 43) Montet J-C., Bosc C., Ferrari P., Piche T., Baize N., Anty R., Montet A-M., Rampal P. and Tran A. Gallbladder motility and gut hormone plasma levels in subjects with and without gallstones. *Gastroentérol Cliniq Biolog.* 2005. **129**: 569-572.
- 44) Mushnick R. Cálculos Renales. En:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000458.htm>
- 45) Nakashima N., Sakai Y., Sakai H., Yanase T., Haji M., Umeda F., Koga S., Hoshita T. and Nawata H. A point mutation in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase in a family with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res.* 1994. **35**: 663-668.
- 46) Orellana I., Valera J. M., Nei C., Poniachik J., Berger Z., Latorre R., Smok G., y Brahm J. Colangitis esclerosante primaria: revisión de 12 años en dos centros de referencia. *Rev Méd Chile.* 2005. **133**: 776-780.
- 47) Parakrama, C. y Clive R. T. Patología General. El manual moderno, 3ª edición. México. 1999. pp. 661-663, 695-701
- 48) Pauli-Magnus C., Stieger B., Meier Y., Kullak-Ublick G., Meier P. Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *J Hepatol.* 2005. **43**: 342-357.
- 49) Piña, G. E. Función del Hígado en el Metabolismo Proteico. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España, 1996. p. 107.
- 50) Portincasa P., Vacca M., Moschetta A., Petruzzelli M., Palasciano G., Van Erpecum J. K. and Van Berge-Henegouwen G. Primary sclerosing cholangitis: Updates in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2005. **11** (1): 7-16.

- 51) QC Diagnostics. Catálogo de Instructivos para Química Clínica. CENTRUM, Promotora Internacional. 2004. pp. 29-35, 77-80, 85-88.
- 52) Qureshi, M.Y., Smith S.M. and Murphy G.M. Colorimetric enzymatic measurement of serum total 3- β -hydroxy bile acid concentrations without extraction. *J Clin Pathol.* 1984. **37**: 317-320.
- 53) Robbins, L. S. Patología Humana, Robbins. Elsevier, 7^a edición. España 2004. pp. 592-597, 619-633.
- 54) Saldaña, B. Y. Los Lípidos en el Hígado. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones. España, 1996. p. 97.
- 55) Salen Gerald, Shefer S., Nicolau G., Dayal B., and Batta K. Biosynthesis of Bile Acids in Cerebrotendinous Xanthomatosis. Relationship of Bile Acid Pool Sizes and Synthesis Rates to Hydroxylations at C-12, C-25, and C-26. *J Clin Invest.* 1985. **76**: 744-751.
- 56) Savander M., Ropponen A., Avela K., Weerasekera N., Cormand B., Hirvioja M., Riikonen S., Ylikorkala O., Lehesjoki A., Williamson C. and Aittomäki K. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003. **52**: 1025-1029.
- 57) Setchell K., Schwarz M., O'Connell N., Lund E., Davis D., Lathe R., Thompson H., Tyson W., Sokol R. and Russell D. Identification of a New Inborn Error in Bile Acid Synthesis: Mutation of the Oxysterol 7 α -Hydroxylase Gene Causes Severe Neonatal Liver Disease. *J Clin Invest.* 1998. **102** (9): 1690-1703.
- 58) Stieger B. FIC1: another bile salt carrier within the enterohepatic circulation? *J Hepatol.* 2001. **35**: 522-524.
- 59) Sztul E., Biemesderfer D., Caplan M., Kashgarian M. and Boyer J. Localization of Na⁺,K⁺-ATPase Subunit to the Sinusoidal and Lateral but Not Canalicular Membranes of Rat Hepatocytes. *J Cell Biol.* 1987. **104**: 1239-1248
- 60) Trauner M., Meies J. P. and Boyer L. J. Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis. *J Hepatol.* 1999. **31**: 165-178.
- 61) Trauner. M. and Boyer, J. Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation. *Physiol Rev.* 2003. **83**:633-671.
- 62) Valencia, M. P., Ramón, G. G., Cabrera, M. L. and Lira, G. J. Ultraestructura Normal y Patológica del Hígado. En: Tratado de Hepatología. Herrerias G.J.M (Ed). Tomo I. Universidad de Sevilla Secretariado de publicaciones. España, 1996. pp. 49-51.

- 63) Van Erpecum K. Cholesterol-gallstone formation: More than a biliary lipid defect? *J Lab Clin Med.* 2004. **144**: 121-123.
- 64) Vitellas K., Keogan M., Freed K., Enns R., Spritzer C., Baillie J. and Rendon C. N. Radiologic Manifestations of Sclerosing Cholangitis with Emphasis on MR Cholangiopancreatography. *Radiographics.* 2000. **20**: 959-975.