



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGÍA GENERAL

“¿LA LITIASIS BILIAR PODRIA SER UN SIGNO DE INICIO DE DAÑO
HEPÁTICO?”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR DR. ADALBERTO PEÑA CHÁVEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL

DIRECTOR DE TESIS DR. FRANCISCO JAVIER CARBALLO CRUZ.

MÉXICO., D.F.

- 2015 -



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 AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGÍA GENERAL

“¿LA LITIASIS BILIAR PODRIA SER UN SIGNO DE INICIO DE DAÑO
HEPÁTICO?”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR DR. ADALBERTO PEÑA CHÁVEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL

DIRECTOR DE TESIS DR. FRANCISCO JAVIER CARBALLO CRUZ.

- 2015 -

“¿LA LITIASIS BILIAR PODRIA SER UN SIGNO DEL INICIO DE DAÑO HEPÁTICO?”
DR ADALBERTO PEÑA CHÁVEZ

Vo. Bo.

Dr. Francisco Javier Carballo Cruz
Profesor Titular del Curso de
Especialización en Cirugía General

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

AGRADECIMIENTOS

Al hospital general La Villa y hospital general de Balbuena, al Dr Carballo y el Dr Mejía por la enseñanza y plataforma para realizar el trabajo, a la Dra María del Carmen García De León Méndez por la gran dirección enseñanza y forma, mas todo el apoyo para la realización de este trabajo. También al Dr. Aczel Sánchez por la integración e interpretación de datos, así como al Dr. Salamanca por el análisis histológico.

En especial agradecimiento a mi Familia y a mi Esposa, sin ella simplemente nada sería posible.

INDICE.

INDICE.

RESUMEN.	7
ABSTRACT.	9
INTRODUCCIÓN.	11
MARCO TEORICO.	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	22
JUSTIFICACIÓN.	22
HIPOTESIS.	22
OBJETIVO GENERAL.	22
OBJETIVOS ESPECIFICOS.	22
MATERIAL Y METODOS.	23
RESULTADOS.	28
DISCUSIÓN.	30
CONCLUSIÓN.	30
BIBLIOGRAFÍA.	32
ANEXOS.	34

RESUMEN.

¿LA LITIASIS BILIAR PODRIA SER UN SIGNO DEL INICIO DE DAÑO HEPATICO? ANALISIS DE SERIE DE CASOS.

Antecedentes: La colelitiasis se define como la presencia de litos en la vesícula biliar. La prevalencia de litos biliares es diferente en distintos grupos poblacionales; esas diferencias podrían ser representadas por la variedad genética y factores ambientales. Entre los factores de riesgo específicos que predisponen la formación de litos se han identificado: edad, género, pérdida acelerada de peso, nutrición parenteral, embarazo, dieta etc. Similarmente el hígado graso no alcohólico (HGNA), colelitiasis está asociado a hipertrigliceridemia, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, por lo tanto, es razonable esperar que los pacientes con litiasis biliar, podrían tener alta prevalencia de HGNA. El objetivo de este estudio es conocer los hallazgos histológicos en la biopsia hepática, en una serie de casos de pacientes tratados con colecistectomía.

Material y métodos: Es un estudio descriptivo hecho a partir de una biopsia en cuña trans operatoria del lóbulo derecho del hígado de 12 pacientes con colelitiasis tratados con colecistectomía. La información de los pacientes fue tomada de los expedientes clínicos. El análisis estadístico fue hecho con STATA 11.0. La información fue analizada utilizando la prueba de Wilcoxon y prueba exacta de Fisher.

Resultados: El análisis por grupos fue definido por los hallazgos histológicos mostrados en tabla numero 1. Todos los pacientes tienen daño hepático. (Clasificación de Brunt) Inflamación 100% (41% grado 1, 58% grado 2). Esteatosis 50%, (66% grado 1, 34% grado 2). Fibrosis 83% (90% grado 1, 10% grado 2) 33 % de los pacientes presentaron síndrome metabólico.

Variable	Inflamatio n GI (n=5/41%)	Inflammation GII (n=7/58%)	P value	Steatosi s N=6 (50%)	Without Steatosis N=6 (50%)	P value	Fibrosis N=10 (84%)	Without Fibrosis N=2 (16%)	P value
Age	42±10	43±12	0.9	40±3	45±16	0.4	43±10	41±20	0.8
Gender nFem(%)	5 (100)	5(71)	0.1	5(83)	5(83)	-	8(80)	2(100)	0.4
Metabol ic Sx	2(40)	2(28)	0.6	2(33)	2(33)	-	3(30)	1(50)	0.5
DM	0	1(14)	0.3	0	1(16)	0.2	1(10)	0	0.6

TABLA 1. Información clínica y demográfica, por Inflamación, Esteatosis y Fibrosis.

Conclusiones: La colelitiasis es considerada de resolución quirúrgica. Los factores de riesgo compartidos entre colelitiasis, síndrome metabólico y obesidad tienen repercusión en el hígado (HGNA). No podemos establecer que los pacientes con síndrome metabólico tienen daño hepático sin embargo la información obtenida en esta revisión, servirá de base para proponer otros diseños que corroboraran si la mayor frecuencia de fibrosis, inflamación y esteatosis hepática en pacientes con litiasis biliar es real y de ser así se justificaría la realización de biopsia de protocolo a todos los pacientes sometidos a colecistectomía.

ABSTRACT.

COULD BILIARY LITHIASIS BE A SIGN OF THE START OF A HEPATIC INJURY? CASE SERIES ANALYSIS.

Background. Cholelithiasis is defined as the presence of stones in the gallbladder. The prevalence of biliary stones is different in distinct poblational groups; those differences could be represented by different genetic and environmental factors. Between the specific risk factors that predispose their formation there have been identified: age, gender, accelerated loss of weight, parenteral nutrition, pregnancy, diet, etc. similarly as non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholelithiasis is associated to hypertriglyceridemia, obesity, insulin resistance and diabetes type 2, therefore, it is reasonable to expect that patients with biliary lithiasis could have a high prevalence of NAFLD. The aim of this study is to know the histological findings in liver biopsies, in a short case series of patients undergoing cholecistectomy.

Material and methods: Descriptive study made to the trans-operative wedge biopsy of the right hepatic lobe of 12 patients with cholelithiasis that went undergo cholecystectomy. Information of the patients was taken from the medical records. Statistical Analysis was made with STATA 11.0. Data was analyzed using rank sum test (Wilcoxon), and Fisher Exact- test for categorical outcomes.

Results: Analysis by groups defined by histological findings are show in table 1. All the patients had hepatic injury (Brunt classification). Inflammation 100 % (41% grade 1, 58% grade 2). Steatosis 50%, (66% grade 1, 34% grade 2). Fibrosis 83% (90% grade 1, 10% grade 2). 33 % of the patients presented metabolic syndrome.

Variable	Inflammation GI (n=5/41%)	Inflammation GII (n=7/58%)	P value	Steatosis N=6 (50%)	Without Steatosis N=6 (50%)	P value	Fibrosis N=10 (84%)	Without Fibrosis N=2 (16%)	P value
Age	42±10	43±12	0.9	40±3	45±16	0.4	43±10	41±20	0.8
Gender nFem(%)	5 (100)	5(71)	0.1	5(83)	5(83)	-	8(80)	2(100)	0.4
Metabolic Sx	2(40)	2(28)	0.6	2(33)	2(33)	-	3(30)	1(50)	0.5
DM	0	1(14)	0.3	0	1(16)	0.2	1(10)	0	0.6

Table 1. Clinical and Demographic data, by Inflammation, Steatosis and Fibrosis.

Conclusions: It is known that cholelithiasis is considered of a surgical resolution without considering the hepatologist point of view. The shared risk factors of cholelithiasis, metabolic syndrome and

obesity have repercussion in the liver (NAFLD). We cannot establish that all patients with metabolic syndrome have hepatic injury, but we propose other studies that verify if the frequency of hepatic inflammation, steatosis and fibrosis in patients with gallstones is real and if so, it could justify liver biopsy in all patients that undergo cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN.

La colelitiasis se define como la presencia de litos en la vesícula biliar. La prevalencia de litos biliares es diferente en distintos grupos poblacionales; esas diferencias podrían ser representadas por la variedad genética y factores ambientales. Entre los factores de riesgo específicos que predisponen la formación de litos se han identificado: edad, género, pérdida acelerada de peso, nutrición parenteral, embarazo, dieta etc. Similarmente el hígado graso no alcohólico (HGNA), colelitiasis está asociado a hipertrigliceridemia, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, por lo tanto, es razonable esperar que los pacientes con litiasis biliar, podrían tener alta prevalencia de HGNA. El objetivo de este estudio es conocer los hallazgos histológicos en la biopsia hepática, en una serie de casos de pacientes tratados con colecistectomía.

MARCO TEÓRICO.

La colelitiasis se define como la presencia de cálculos en la vesícula biliar. Es la causa digestiva de hospitalización más común en Estados Unidos de América. La prevalencia de los cálculos biliares es diferente entre las distintas poblaciones; estas diferencias podrían representar diferencias en los factores genéticos o diferencias en el entorno. 1

La población mexicana residente en Estados Unidos de América tiene una de las prevalencias más elevadas (hombres 6.15 % y mujeres 12.8%).2

En un grupo poblacional, en general, los cálculos biliares se producen de forma esporádica, pero no aleatoria.

Se han identificado los siguientes factores de riesgo específicos que predisponen a su formación:

Edad y Sexo.

Los cálculos biliares no suelen disolverse espontáneamente; por tanto, la prevalencia acumulada de los cálculos biliares al igual que la secreción de colesterol hacia la bilis aumenta con la edad, por el contrario, puede disminuir la formación de ácidos biliares. Por lo tanto con la edad. La bilis se vuelve más litogénica con la edad.

El sexo es un factor de riesgo importante para la formación de cálculos biliares, en la mayoría de los estudios se ha observado que en las mujeres su incidencia es 2 a 3 veces superior. Este valor se mantiene en las mujeres hasta los 50 años, y posteriormente es casi igual en ambos sexos. Este cambio de la incidencia relativa en las mujeres, indica que los estrógenos participan en la secreción de colesterol hacia la bilis, siendo superior aun en mujeres más jóvenes. 3

Obesidad, pérdida de peso y nutrición parenteral.

La asociación entre la obesidad y la formación de cálculos biliares, puede deberse al aumento de la secreción de colesterol en la bilis debido a la mayor actividad de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA), enzima que limita la síntesis de colesterol.

La pérdida de peso rápida, es un factor de riesgo para formación de cálculos biliares; las alteraciones fisiológicas que se han asociado a este factor son, secreción hepática aumentada de colesterol durante la restricción calórica, aumento en la producción de mucina (un estimulador potente de la nucleación de los cristales de colesterol) y disminución en la motilidad de la vesícula biliar. 4

La nutrición parenteral total (NPT) se ha asociado al desarrollo de colecistitis acalculosa así como a colelitiasis; el defecto fisiológico primario es la hipomotilidad de la vesícula biliar con estasis biliar, debido al ayuno prolongado.⁴

Embarazo y Paridad

El embarazo es un claro factor de riesgo para el desarrollo de barro y cálculos biliares. La bilis se vuelve más litogénica durante el embarazo, posiblemente debido a que aumentan las concentraciones de estrógenos circulantes que estimulan la secreción de colesterol y producen una bilis sobresaturada.⁵

En varios estudios, el aumento de la fecundidad se asocia a una frecuencia alta de cálculos biliares.⁶

Dieta y perfil lipídicos

Curiosamente, parece que la hipercolesterolemia no es un factor de riesgo para la formación de cálculos biliares. De hecho, en algunos estudios se ha demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de colesterol y el riesgo de formación de cálculos biliares. Por otro lado, la hipertrigliceridemia se ha asociado a frecuencia alta de colelitiasis. Las concentraciones séricas de triglicéridos tienden a aumentar cuando lo hace la masa corporal. Por tanto, los pacientes obesos con hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol HDL tienen más riesgo de desarrollar cálculos biliares.⁷

Enfermedades Sistémicas

Se cree que las personas diabéticas son más propensas a las complicaciones asociadas a la colelitiasis, se ha asumido que los pacientes con resistencia a la insulina tienen más riesgo de desarrollar cálculos biliares, porque esta enfermedad también se asocia a hipertrigliceridemia, obesidad y disminución de la motilidad de la vesícula biliar (factores conocidos para el desarrollo de cálculos biliares). Es difícil demostrar que la diabetes es un riesgo independiente para el desarrollo de cálculos biliares, pero se ha observado con mayor frecuencia la presencia de cálculos biliares en pacientes con signos de resistencia a la insulina.⁸

Patogenia

Existen tres defectos principales íntimamente relacionados con la formación de cálculos biliares: la sobresaturación de colesterol, la nucleación acelerada y la hipomotilidad de la vesícula biliar.

Sobresaturación del colesterol

El colesterol es básicamente insoluble en agua y por lo tanto necesita la actividad detergente de las sales biliares y los fosfolípidos polares (lecitina) para permanecer disuelto. En los seres humanos, el nivel de saturación del colesterol presente en la bilis de la vesícula biliar, es el determinante individual más importante de la formación de cristales. 9 El hígado es el principal responsable de la regulación del metabolismo del colesterol en todo el organismo. Tiene la capacidad de modificar la síntesis de colesterol endógeno; el colesterol no esterificado puede secretarse directamente en la bilis debido a que es la molécula precursora de todos los ácidos biliares. El colesterol nuevo que se forma se sintetiza en el retículo endoplásmico del hepatocito a partir de la acetil-CoA a través de una secuencia de pasos enzimáticos muy controlados, en los que la velocidad de síntesis del colesterol es regulada por la reductasa.HMG CoA 10 Además de realizar la síntesis endógena de colesterol, el hígado elimina varios gramos de colesterol en forma de lipoproteínas. El colesterol se almacena en el hígado, en forma de ésteres de colesterol que se producen por la acción enzimática de la colesterol transferasa acil-CoA (ACAT). 11

Esto indica que las alteraciones del metabolismo del colesterol pueden afectar directamente su secreción en la bilis y a la proporción de ácidos biliares, produciendo así una bilis litogénica. Aunque el colesterol es prácticamente insoluble en agua, se vuelve soluble en la bilis al asociarse con las sales biliares y los fosfolípidos. En la bilis no saturada la mayor parte del colesterol está presente como micelas simples y mixtas. Las micelas son agregados de lípidos en los que sus grupos polares, como fosfato o hidroxilo, se dirigen hacia el exterior en la fase acuosa y las cadenas de hidrocarburo no polares lo hacen hacia el interior. Cuanto más elevada es la saturación del colesterol en la bilis, contiene más colesterol en forma de vesículas.

Las sales biliares, los solutos más abundantes de la bilis, son fundamentales para la solubilización del colesterol. Los seres humanos sólo sintetizan dos ácidos biliares primarios; colato y quenodesoxicolato y cada uno de ellos representa aproximadamente el 35% del total de los ácidos biliares. Los ácidos biliares secundarios, desoxicolato y litocolato, representan aproximadamente el 24% y el 1-3% respectivamente, del total de los ácidos biliares.

Los fosfolípidos biliares constituyen de 15 a 25% de los solutos de la bilis; el 95% de estos fosfolípidos son diacilfosfatidilcolinas (lecitinas).Las lecitinas son necesarias para asegurar la solubilización del colesterol y ayudar a proteger el árbol biliar de los efectos detergentes de las sales biliares.12

Factores de nucleación y antinucleación

En la bilis sobresaturada, el primer paso para la formación de cálculos biliares es la nucleación; proceso de condensación o agregación que da lugar a la formación de cristales microscópicos. Después de la nucleación se produce la cristalización, que da lugar a cristales de colesterol monohidratado que pueden agruparse para formar cálculos biliares macroscópicos.¹³

La mucina es la glicoproteína pronucleadora más importante que se ha identificado. El núcleo de las glicoproteínas de este tipo contiene regiones hidrofóbicas que pueden unirse al colesterol, los fosfolípidos y la bilirrubina. Normalmente, las mucinas se secretan de forma continua en la vesícula biliar; sin embargo, en la bilis litogénica estas se secretan en exceso. ¹⁴

Hipomotilidad de la vesícula biliar

La vesícula biliar contribuye por sí misma a la patogenia de los cálculos biliares. La velocidad de absorción de agua en la mucosa de la vesícula es de las más altas del organismo. En la vesícula biliar, el volumen de bilis disminuye del 80% al 90%, aunque el transporte activo de sodio se compensa con la absorción pasiva de agua. También en este órgano se lleva a cabo la acidificación de la bilis mediante la absorción de bicarbonato y secreción de iones de hidrógeno.

El control neural del vaciado de la vesícula está regulado por la inervación simpática y parasimpática; la primera aumenta la contractilidad de la vesícula y la segunda la relaja. La colecistocinina es el estimulante fisiológico más potente de la contracción de la vesícula biliar. Los ácidos grasos de cadena larga, los aminoácidos y los hidratos de carbono, son los estimulantes de la liberación de colecistocinina.

La formación de barro biliar; es una posible complicación de la estasis de la vesícula biliar, este se produce por la formación de precipitados en la bilis, que en gran parte consisten de cristales de colesterol monohidratado, moco y gránulos de bilirrubinato de calcio. ¹⁵

Los cálculos biliares se clasifican, de acuerdo a su pigmento, en cálculos amarillos, negros y marrones.

El tipo más común de cálculos biliares son los cálculos de colesterol, que pueden estar formados sólo por colesterol, o como posible componente químico principal; los cálculos que están formados solamente por colesterol suelen ser grandes y de color amarillo blanquecino. Los cálculos de colesterol mixtos están compuestos en más del 50% de colesterol, suelen ser múltiples, ligeramente más frecuentes y más pequeños que los cálculos de colesterol puro.

Los cálculos de pigmentos negros pueden estar compuestos por bilirrubinato cálcico puro o por complejos de calcio tipo polimérico, cobre, y grandes cantidades de glicoproteínas de mucina. Son más frecuentes en los pacientes con cirrosis y estados hemolíticos crónicos.

Los cálculos de pigmentos marrones están compuestos por sales cálcicas de bilirrubina no conjugada, con cantidades variables de colesterol y proteínas. Generalmente, estos cálculos se asocian a infecciones.¹⁶

En los pacientes, los cálculos biliares se detectan de diversas formas. Pueden observarse incidentalmente en pacientes asintomáticos que se someten a evaluación para otros fines médicos por ultrasonografía o en radiografías simples lo cual, no justifica que no se realice una intervención específica.

El cólico biliar, la manifestación más frecuente de colelitiasis, se caracteriza por dolor abdominal epigástrico o en el cuadrante superior derecho, que se irradia a la parte posterior del hombro derecho o a la espalda, y concurre con náusea y vómito. Los pacientes pueden tener antecedentes de episodios similares, observándose incremento en la frecuencia e intensidad de los síntomas. El dolor se produce de manera repentina entre 30 y 60 minutos después de la ingestión de alimentos, que puede ser normal, o abundante luego de un periodo de ayuno, o bien, con la ingestión de alimentos grasos. Varía de leve a grave y dura de 1 a 6 horas. Aunque el dolor relacionado con cálculos biliares en ocasiones es constante, a menudo se caracteriza por exacerbaciones intermitentes, seguidas de disminución del mismo sin alivio total, como implica el nombre de "cólico". Su desaparición posterior puede darse con rapidez en o forma gradual. Los pacientes en ocasiones experimentan dolor abdominal leve o incomodidad durante uno a dos días, tras la resolución del ataque. Los antecedentes de escalofrío o fiebre sugieren la presencia de colecistitis, colangitis o pancreatitis. El examen físico demuestra sensibilidad de grado leve, en el cuadrante superior derecho, sin signos de irritación del peritoneo.

La colecistitis aguda se inicia con un dolor semejante al cólico biliar, que persiste más allá de las 6 horas características. Esta asociado a náusea, vómito y anorexia; es común que el paciente haya experimentado fiebre o escalofrío. El paciente puede tener antecedentes de ataques similares en el pasado o cálculos documentados. Al avanzar el proceso inflamatorio, el dolor aumenta, y cambia de características y ubicación; de ser visceral (sordo y mal delimitado en la región media y superior del abdomen), pasa a ser parietal (penetrante y circunscrito al cuadrante superior derecho). El examen

físico revela que el paciente se encuentra moderada o gravemente incómodo, con signos de toxicosis sistémica, que incluye taquicardia y fiebre. El abdomen está sensible en el cuadrante superior derecho y en ocasiones hay signos de irritación peritoneal delimitada, distensión y sonidos intestinales hipoactivos. Además de la presencia de leucocitosis, bioquímicamente destaca la elevación de la proteína C reactiva (PCR) (> 3 mg/dl) y alteración leve del perfil hepático. Hasta el 51% de los pacientes presentan elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y el 41,2% de la aspartato aminotransferasa (AST) 17. Se ha reportado que el 70% de los pacientes con colecistitis aguda tiene valores normales de fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina, y el 50% de ellos, valores normales de aminotransferasas. La ictericia es muy rara y generalmente se traduce en coexistencia de coledocolitiasis. 18

El diagnóstico certero se alcanza cuando existen datos de inflamación local (signo de Murphy, dolor o masa palpable en el hipocondrio derecho), o datos de inflamación sistémica (fiebre, leucocitosis o elevación de PCR), con hallazgos compatibles en las pruebas de imagen 19. La prueba de elección es la ecografía abdominal. Los hallazgos ecográficos sugestivos de colecistitis aguda incluyen el engrosamiento de la pared vesicular (> 3 mm), el edema de pared (signo del doble contorno), el Murphy ecográfico positivo (valor predictivo positivo [VPP] del 92%) y la distensión vesicular (diámetro mayor > 5 cm). Combinando los datos ecográficos, clínicos y analíticos se obtiene una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 63-93% para el diagnóstico de colecistitis aguda 20. Como alternativa diagnóstica se puede emplear la gammagrafía con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio radiactivo (HIDA-Tc99). El medio de contraste administrado por vía intravenosa es captado por los hepatocitos y eliminado por la bilis. Al encontrarse inflamada la pared de la vesícula, se puede observar la captación del trazador en el lecho vesicular, en la fase vascular del estudio. Si el cístico se encuentra obstruido, el contraste no rellenará la vesícula; por lo tanto, la no visualización de la vesícula junto con un cuadro clínico compatible, es diagnóstico de colecistitis aguda. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) no están indicadas para la evaluación inicial de estos pacientes.

Las complicaciones potenciales, aunque cada vez más raras, de la colecistitis aguda incluyen, el empiema vesicular, la colecistitis gangrenosa y la perforación. La perforación suele estar contenida, pero cuando es libre ocasiona un cuadro de coleperitoneo, con importante irritación peritoneal 21.

El tratamiento incluye medidas de soporte y antibio-terapia de amplio espectro. Se pueden emplear cefalosporinas de tercera generación o quinolonas además de metronidazol, si el paciente está estable y, puede ser necesario emplear piperacilina-tazobactam asociado o no a aminoglucósidos si se

encuentra séptico. Es útil establecer la gravedad del cuadro clínico, ya que el abordaje terapéutico será diferente. Se define *colecistitis aguda leve o grado I* como aquella afección que ocurre en un paciente sin comorbilidades, sin datos de disfunción orgánica y con cambios inflamatorios leves en la pared de la vesícula. Por lo tanto, en estos casos se puede realizar una colecistectomía precoz, ya que el riesgo quirúrgico es bajo. La *colecistitis aguda moderada o grado II* se caracteriza por la presencia de inflamación local importante, que dificulta la realización de una colecistectomía precoz, pero sin datos de disfunción orgánica. Los hallazgos en este grupo de pacientes incluyen leucocitosis, masa palpable en el hipocondrio derecho, síntomas con duración superior a 72 horas, datos de inflamación local (peritonitis, absceso pericolecístico o hepático, colecistitis gangrenosa o enfisematosa). En estos casos está indicada la colecistectomía diferida. Por último, la *colecistitis aguda grave o grado III* cursa con disfunción orgánica (shock, confusión, insuficiencia renal o respiratoria, coagulopatía o trombopenia). Este subgrupo de pacientes requiere de un tratamiento inmediato, sea colecistectomía o colecistostomía 19.

La colecistitis calculosa crónica es la forma más frecuente de enfermedad litiásica biliar. Generalmente se desarrolla de forma insidiosa, pero puede ser consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda. Consiste en una inflamación crónica de la pared de la vesícula. Los síntomas suelen ser leves e inespecíficos, entre los que destacan distensión abdominal y dolor sordo en hipocondrio derecho o epigastrio, ocasionalmente irradiado a la escápula derecha. Debe distinguirse de la patología péptica, hernia de hiato y trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable o la dispepsia. Puede existir signo de Murphy. Los estudios de laboratorio no muestran hallazgos relevantes 21. La prueba diagnóstica de elección es la ecografía abdominal, aunque los hallazgos tienen poco valor: la vesícula es pequeña, con engrosamientos difusos o circunscritos de la pared, con ecos fuertes en su interior. El tratamiento de elección es la colecistectomía en aquellos casos sintomáticos 20.

Coledocolitiasis

El 15% de los pacientes con colelitiasis también presenta coledocolitiasis. La litiasis en el colédoco puede ser asintomática, cursar como cólico biliar o complicarse con colangitis o pancreatitis aguda biliar. A diferencia del cólico biliar, el hecho de tener obstruido el conducto biliar principal ocasiona ictericia obstructiva con frecuencia. Los niveles medios de bilirrubina total en pacientes con coledocolitiasis oscilan entre 1,5 y 1,9 mg/dl, y en menos del 30% de los casos superan los 4 mg/dl. Es habitual encontrar de manera concomitante una elevación de las enzimas típicas de colestasis (fosfatasa alcalina [FA] y gamma glutamiltransferasa [GGT]). Ocasionalmente, sobre todo si la obstrucción es brusca, las transaminasas (ALT y AST) pueden elevarse de manera transitoria 22.

La enfermedad litiasica de vesícula y vía biliar, similar a la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) se asocia con hipertrigliceridemia, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Por lo tanto es razonable esperar que los pacientes con enfermedad litiasica tengan una alta prevalencia de HGNA 23.

El HGNA es un término que se utiliza para describir diferentes cambios en el contenido de ácidos grasos en el hígado, que pueden variar desde esteatosis (una enfermedad benigna y no progresiva) hasta esteatohepatitis no alcohólica, que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis; sin embargo, no se han identificado características histológicas que pronostiquen la progresión de esteatosis pura a enfermedad fibrótica del hígado.24

El HGNA se define, actualmente, como la acumulación de grasa hepática, que excede 5 a 10% del peso del órgano, pero se estima como el porcentaje de hepatocitos afectados en el estudio de microscopia de luz. 25

La definición de hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica como enfermedades ha evolucionado enormemente. Los patólogos de los últimos años del siglo XIX describieron la asociación entre hígado graso y cirrosis, aunque para esa época el alcohol era la causa más probable. Más tarde, la exclusión del alcohol dejó un grupo de pacientes que manifestaban esteatohepatitis y fibrosis hepática sin explicación, pero parecían vinculadas con el género femenino, obesidad y diabetes; se aplicaron diferentes términos descriptivos, como hepatitis de hígado graso, esteatonecrosis, enfermedad de Laënnec no alcohólica, hepatitis diabética, hepatitis similar a la alcohólica, enfermedad hepática pseudo-alcohólica y esteatohepatitis idiopática en niños. 26

En 1980 Ludwig y su grupo reportaron sus hallazgos en 20 pacientes diabéticos, obesos no alcohólicos, cuyas biopsias mostraron sorprendentes cambios grasos, como hepatitis lobular, necrosis focal con infiltrados inflamatorios mixtos y cuerpos de Mallory, estos últimos en todos los casos; también observaron fibrosis en la mayor parte de los tejidos analizados y determinaron cirrosis en tres pacientes. La alteración fue más frecuente en mujeres moderadamente obesas y con enfermedades concomitantes con la obesidad (diabetes tipo 2 y colelitiasis, hepatomegalia y leves anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático). El estudio histopatológico reportó hallazgos similares a los de enfermedad por alcohol en pacientes sin antecedentes de ingestión del mismo, con lo que introdujeron el término de "esteatohepatitis no alcohólica".27

De acuerdo con las estimaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey III* de Estados Unidos, la prevalencia de HGNA en poblaciones no seleccionadas es de 3 a 23% (en otras partes del mundo varía de 9 a 36.9%) y la de esteatohepatitis no alcohólica de 1.2 a 6.3%.^{28,29}

La prevalencia de HGNA es más alta en ciertos grupos de riesgo: en los pacientes con diabetes llega hasta 63%, mientras que quienes tienen alteración de las enzimas hepáticas, en ausencia de marcadores serológicos o bioquímicos de enfermedad hepática, varía de 66 a 90%, con prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica de 34 a 40%. Es importante resaltar su asociación con la obesidad en todo el mundo, pues la prevalencia se incrementa conforme aumenta el IMC (Índice de masa corporal): dos tercios de los pacientes con un IMC igual o mayor de 30 kg/m² y más de 90% de los casos con un IMC mayor de 39 kg/m² padecen esteatosis; por lo tanto, el hígado graso no alcohólico aparece en 72 a 93% de los sujetos obesos cuya prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica es de 12 a 25%, encontrando cirrosis de manera incidental hasta en un 2%.^{28,29}

En México no existen estudios poblacionales que nos permitan conocer con certeza la prevalencia existente de HGNA. ³⁰

El origen clasifica en enfermedad HGNA primaria y secundaria; la primaria se relaciona con alteraciones en la resistencia a la insulina (obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y síndrome metabólico). Se clasifica como secundario cuando se presenta por otras causas como derivadas de la ingestión de medicamentos, cirugía derivativa, infecciones virales, disminución rápida de peso y nutrición parenteral total. ³⁰

Aproximadamente el 90% de los pacientes con HGNA tienen al menos una de las características del síndrome metabólico y el 30% cumple con los tres criterios diagnósticos propuestos por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NECP/ATP III); circunferencia abdominal >102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres, niveles de triglicéridos >150 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, presencia de HTA con cifras mayores o iguales a 130/85 mmHg, niveles de glucosa >110 mg/dL)³⁰.

Los pacientes con HGNA frecuentemente son asintomáticos y buscan atención por el hallazgo de la elevación en las cifras de aminotransferasas en un rango leve a moderado, observándose un predominio de la alanina aminotransferas (ALT), rara vez más de tres veces el límite superior normal, alteraciones de la GGTP4 y la fosfatasa alcalina, que ocasionalmente se elevan en un nivel leve y rara vez es la única alteración enzimática identificada. ³⁰

El HGNA aparece en sujetos de todas las edades sin embargo la prevalencia en adultos se incrementa con la edad específicamente entre los 40 y 50 años. El estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) señala que es menor en los ancianos, aunque es más temprana en pacientes del género masculino (40 años) que en el femenino (60 años). 29,31

La distribución es igual en pacientes de uno y otro sexo, pero las mujeres tienen mayor riesgo de evolucionar a estadios avanzados de la enfermedad;³² el estudio NHANES III ²⁹ señala que la enfermedad es discretamente más común en hombres, con más alta prevalencia y adjudicada a mayor índice de circunferencia cintura-cadera.

Las preferencias étnicas son variables, con mayor prevalencia en sujetos caucásicos e hispánicos,^{24,29} en comparación con individuos de raza negra, lo que puede representar una variación en los patrones de referencia o diferencias genéticas, sobre todo en la distribución corporal de grasa o termogénesis metabólica.²⁴

La biopsia hepática ha sido tradicionalmente el estándar de oro para hacer el diagnóstico de HGNA. Histológicamente, la presencia o ausencia de necrosis e inflamación con degeneración balonoide y fibrosis avanzada tiene un significado pronóstico importante en los pacientes con HGNA. Es el único método que puede diferenciar la esteatohepatitis de la esteatosis, además, permite excluir otras causas de enfermedad hepática, estima la presencia y el grado de fibrosis y establece un pronóstico. Por otro lado, establecer el diagnóstico de HGNA es útil sólo si se puede instituir un plan de atención apropiado y éste incluye el proveer un tratamiento efectivo para la enfermedad. Estas modalidades terapéuticas deben tener algunas cualidades como su disponibilidad, seguridad, efectividad y bajo costo. 30

El propósito de este estudio es conocer los hallazgos histológicos del hígado en la población mexicana que presenta colecistitis litiásica aguda y crónica y coledocolitiasis e identificar la posible correlación entre HGNA y enfermedad litiásica de vesícula y vías biliares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores de riesgo asociados a litiasis de vesícula y vía biliar son también factores de riesgo para desarrollo de hígado graso no alcohólico, por lo cual podría existir una relación directa entre esteatosis hepática y desarrollo de litogénesis de vesícula y vía biliar.

JUSTIFICACIÓN

En la población mexicana sometida a colecistectomía por litiasis biliar de demostrarse inflamación, esteatosis y fibrosis. (se debería tomar biopsia hepática de rutina, por la asociación síndrome metabólico hígado graso no alcohólico)Estos pacientes teniendo factores de riesgo asociados a síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico. Se debe realizar de forma rutinaria la toma de biopsia hepática en cuña en dicha población así realizando diagnóstico oportuno de enfermedad hepática y mejorando el pronóstico de la población con litiasis biliar.

HIPÓTESIS

La litiasis biliar está asociada a inflamación, esteatosis y fibrosis hepática en la población de pacientes sometidos a colecistectomía.

OBJETIVO GENERAL:

Describir los hallazgos histológicos hepáticos en pacientes sometidos a colecistectomía por litiasis de vesícula o vía biliar y es correlacionar la lesión hepática con diferentes mediciones como perfiles bioquímicos y medidas antropométricas, así como con patologías como la colelitiasis y síndrome metabólico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar las características demográficas de la población

Conocer la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con colecistitis litiásica aguda y crónica sometidos a colecistectomía

Evaluar consumo de alcohol mediante escala AUDIT en pacientes sometidos a colecistectomía por litiasis de vesícula y vía biliar.

Determinar la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con colecistitis aguda y crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Es un estudio descriptivo transversal hecho a partir de una biopsia en cuña trans operatoria del lóbulo derecho del hígado de 21 pacientes con diagnóstico de colelitiasis, colecistitis aguda o crónica en el Hospital General la Villa y Hospital General Balbuena SSDF tratados con colecistectomía, previa explicación de procedimiento más la firma de consentimiento informado, por parte del paciente.

La biopsia en cuña de lóbulo derecho de hígado, es conservada en formol al 10%, se realiza técnica histológica en el laboratorio de medicina experimental de la Universidad Nacional Autónoma de México en el hospital General de México. Se realiza tinción con rojo de sirio y hematoxilina-eosina. Se realizó el diagnostico histológico de dichas laminillas por parte del servicio de patología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Utilizando la escala de Brunt. A nivel de medidas antropométricas, se mide el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, así como antecedentes de enfermedades crónicas degenerativas, hipertensión arterial, diabetes mellitus, se toman exámenes a nivel sérico de, transaminasas, perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) y glucosa. Durante el estudio se diagnostica síndrome metabólico.

Dentro del análisis estadístico se realiza estadística descriptiva, también Se resumirán los datos como, media \pm desviación estándar para datos cuantitativos con distribución normal y distribución percentilar (mediana y rango intercuartilar) en caso de distribución sesgada. Para definir normalidad se utilizara Shapiro-Wilk. En caso de determinar variables que definan grupos se utilizaran métodos de comparación de los datos entre los grupos dependiendo de la variable. Para contraste de medias se utilizara prueba T de student y en caso de distribución sesgada de alguno de los grupos se contrastara con el método de Wilcoxon en caso de tres o más medias se utilizará ANOVA de una vía. Para variables categóricas se utilizará prueba exacta de Fischer y si se encuentra las condiciones en los datos se utilizara CHI^2 . Se utilizara en caso que se obtengan datos suficientes prueba de correlación de Pearson.

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes de 18 a 80 años de edad.
- Género femenino y masculino.
- Diagnóstico de colelitiasis, colecistitis aguda y colecistitis crónica litiasica.
- Firma de consentimiento informado para realización de biopsia hepática.

Criterios de Exclusión son:

- Pacientes con datos de hidrocolecisto

- Pacientes con datos de Piocolecisto
- Pacientes con diagnóstico de Colasco
- Colecistitis por anemias hemolíticas
- Panel viral positivo para VHB, VHC y VIH
- Puntaje en escala AUDIT mayor de 13
- Paciente que no firme consentimiento informado para realización de biopsia hepática

Criterios de Interrupción:

- Complicaciones durante colecistectomía; lesión de vía biliar, sangrado, perforación de vesícula
- Criterios de Eliminación
- Biopsia Hepática reportada por patólogo como subóptima.

Criterios de Eliminación

- Biopsia Hepática reportada por patólogo como subóptima.

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación	Fuente
Genero	Independiente	proceso de combinación y mezcla de rasgos <u>genéticos</u> dando por resultado la especialización de <u>organismos</u> en variedades <u>femenina</u> y <u>masculina</u>	cualitativa nominal	femenino masculino	organización mundial de la salud (oms)
Edad	Independiente	término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo	cuantitativa discreta	adolescencia de los 11 a 19 años adulto 20 a 59 años adulto mayor 60 años o más	organización mundial de la salud (oms)
Circunferencia de cintura	Independiente	medición alrededor de la cintura a nivel del ombligo	cuantitativa continua	menos de 80 centímetros en la mujer y menos de 94 centímetros en el hombre	norma oficial mexicana nom-088-ssa3-2010
IMC	Independiente	desde el punto de vista antropométrico representa la relación entre masa corporal (peso) y talla (estatura). peso corporal dividido entre la estatura elevada al cuadrado (kg/m ²).	cuantitativa continua	> 18.5 y < 24.9, peso normal; > 25 y < 29.9, sobrepeso; imc > 30, obesidad.	norma oficial mexicana nom-088-ssa3-2010
ALT	Dependiente	enzima alanin-aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. cataliza la transferencia de un grupo amino desde la alanina al alfa-cetoglutarato.	cuantitativa continua	el rango normal es en el hombre: de 8 a 35 ui/l (unidades internacionales/litro). en la mujer: de 6 a 25 ui/l.	
AST	Dependiente	enzima aspartato aminotransferasa que se encuentra en el corazón, el hígado y el tejido muscular. cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el l-aspartato al 2-oxoglutarato formándose l-glutamato y oxaloacetato.	cuantitativa continua	el rango normal es en el hombre: de 8 a 30 ui/l. en la mujer: de 6 a 25 ui/l.	
HDL	Independiente	por sus siglas en inglés, c-hdl, (high density lipoprotein), es la concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad. participan en el transporte reverso del colesterol, es decir de los tejidos hacia el hígado para su excreción o reciclaje.	cuantitativa continua	<40 mg/dl en hombres: colesterol hdl bajo. <50 mg/dl en mujeres: colesterol hdl bajo 40-59 mg/dl nivel medio de dhl >60 mg/dl: nivel alto	american heart association (aha)

LDL	Independiente	Por sus siglas en inglés, c-ldl,(low density lipoprotein), es la concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad, transportan el colesterol a los tejidos	cuantitativa continua	*<100 mg/dl nivel óptimo de colesterol ldl, *100 a 129 mg/dl . nivel de ldl próximo al óptimo *130 a 159 mg/dl fronterizo o limitrofe *160 a 189 mg/dl alto nivel de ldl *190 mg/dl y superiores nivel excesivamente elevado	american heart association (aha)
Colesterol	Dependiente	Molécula esteroidea, formada por cuatro anillos hidrocarbonados más una cadena alifática de ocho átomos de carbono en el c-17 y un oh en el c-3 del anillo a. aunque desde el punto de vista químico es un alcohol, posee propiedades físicas semejantes a las de un lípido.	cuantitativa continua	* <200 mg/dl concentración deseable para la población general *200 a 239 mg/dl: existe un riesgo intermedio en la población general, pero es elevado en personas con otros factores de riesgo como la diabetes mellitus. *>240 mg/dl: puede determinar un alto riesgo cardiovascular	american heart association (aha)
Síndrome Metabólico	Independiente	conjunto de anomalías bioquímicas, fisiológicas y antropométricas, que ocurren simultáneamente y pueden producir o estar ligadas a la resistencia a la insulina y/o sobrepeso u obesidad central, que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o ambas	cualitativa nominal	se deben cumplir 3 de los siguientes criterios: -circunferencia abdominal > de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres, niveles de triglicéridos > 150 mg/dl, colesterol hdl < de 40 mg/ dl en hombres y < de 50 mg/dl en mujeres, presencia de hta con cifras mayores o iguales a 130/85 mmhg, niveles de glucosa > a 110 mg/dl)	programa nacional de educación en colesterol (necp/atp iii)
Diabetes	Independiente	enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.	cualitativa nominal	*glucemia plasmática en ayuno >126 mg/dl. *glucemia plasmática casual >200 mg/dl; o bien una glucemia >200 mg/dl a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.	norma oficial mexicana nom-037-ssa2-2012
Hipertensión arterial	Independiente	enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por elevación sostenida de la tensión arterial sistólica y/o diastólica	cualitativa ordinal	*normal: pas <120, pad <80 *pre-has: pas 120-139, pad 80-89 *has estadio 1: pas 140-159, pad 90-99 *has estadio 2: pas >160, pad >100	JNC VII

Higado graso no alcohólico	Independiente	acumulación de grasa hepática, que excede 5 a 10% del peso del órgano, pero se estima como el porcentaje de hepatocitos afectados en el estudio de microscopia de luz	cualitativa nominal	clasificación de brunt a) grado de esteatosis b) grado de actividad de EHNA c) estadio de fibrosis	guías mexicanas; asociación mexicana de gastroenterología
Colecistitis litiasica aguda	Dependiente	obstrucción del conducto cístico debida a un cálculo o por la compresión extrínseca por el cálculo vesicular secundario a un cálculo impactada en esa zona con sintomatología mayor de 6 hrs de evolución	cualitativa		Tratado de cirugía general. consejo mexicano de cirugía general. 2da edición
Colecistitis litiasica cronica	dependiente	obstrucción del conducto cístico debida a un cálculo o por la compresión extrínseca por el cálculo vesicular secundario a un cálculo impactada en esa zona con cuadro clínico de intensidad variable, que se repite por semanas, meses o años después del primer episodio.	cualitativa		tratado de cirugía general. consejo mexicano de cirugía general. 2da edición
Coledocolitiasis	dependiente	presencia de cálculos en conducto coledoco aunque, puede abarcar conductos intra y extrahepáticos.	cualitativa		tratado de cirugía general. consejo mexicano de cirugía general. 2da edición

RESULTADOS

El análisis por grupos fue definido por los hallazgos histológicos mostrados en tabla numero 1. Todos los pacientes tienen daño hepático. (Clasificación de Brunt) Inflamación 100% (41% grado1, 58% grado 2). Esteatosis 50%, (66% grado 1, 34% grado 2). Fibrosis 83% (90% grado 1, 10% grado 2) 33 % de los pacientes presentaron síndrome metabólico.

Variabl e	Inflammat ion GI (n=5/41%)	Inflammati on GII (n=7/58%)	P valu e	Steato sis N=6 (50%)	Withou t Steatosi s N=6 (50%)	P valu e	Fibros is N=10 (84%)	Witho ut Fibros is N=2 (16%)	P valu e
Age	42±10	43±12	0.9	40±3	45±16	0.4	43±10	41±20	0.8
Gender nFem(%)	5 (100)	5(71)	0.1	5(83)	5(83)	-	8(80)	2(100)	0.4
Metabol ic Sx	2(40)	2(28)	0.6	2(33)	2(33)	-	3(30)	1(50)	0.5
DM	0	1(14)	0.3	0	1(16)	0.2	1(10)	0	0.6

TABLA 1. Información clínica y demográfica, por Inflamación, Esteatosis y Fibrosis.

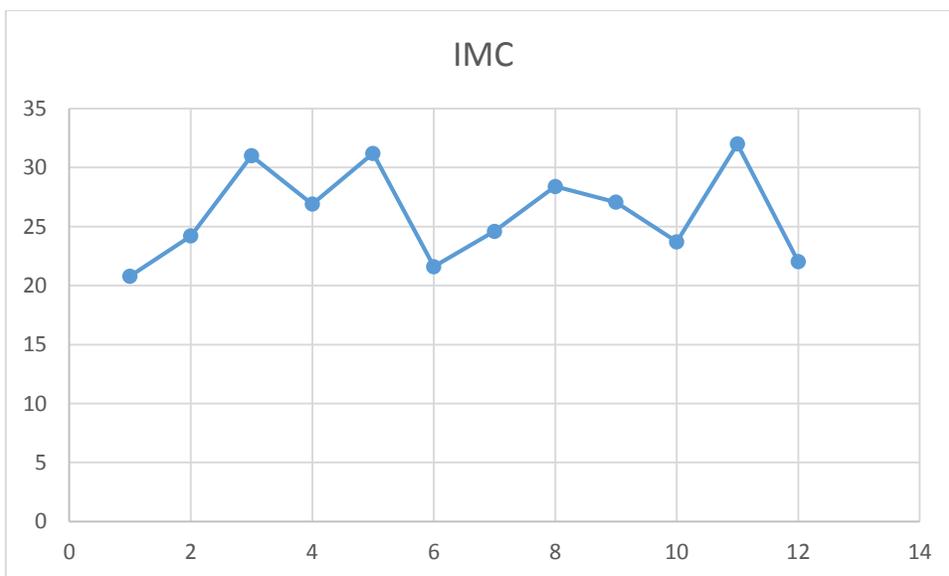


TABLA 2. Presencia de 50% de los pacientes con sobrepeso en base a Índice de Masa Corporal (IMC).

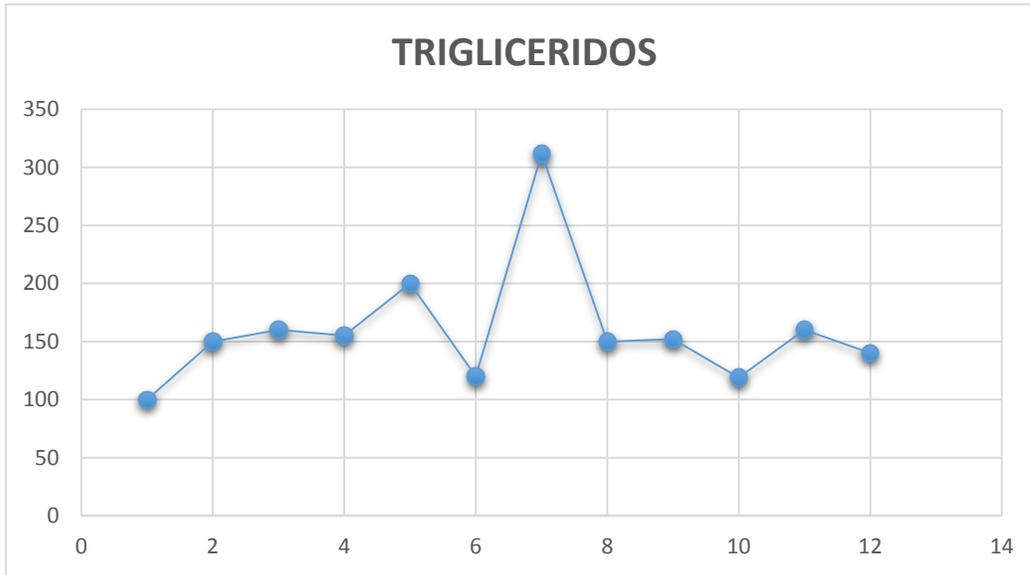


TABLA 3. El 75% de los pacientes se encuentra con hipertrigliceridemia.

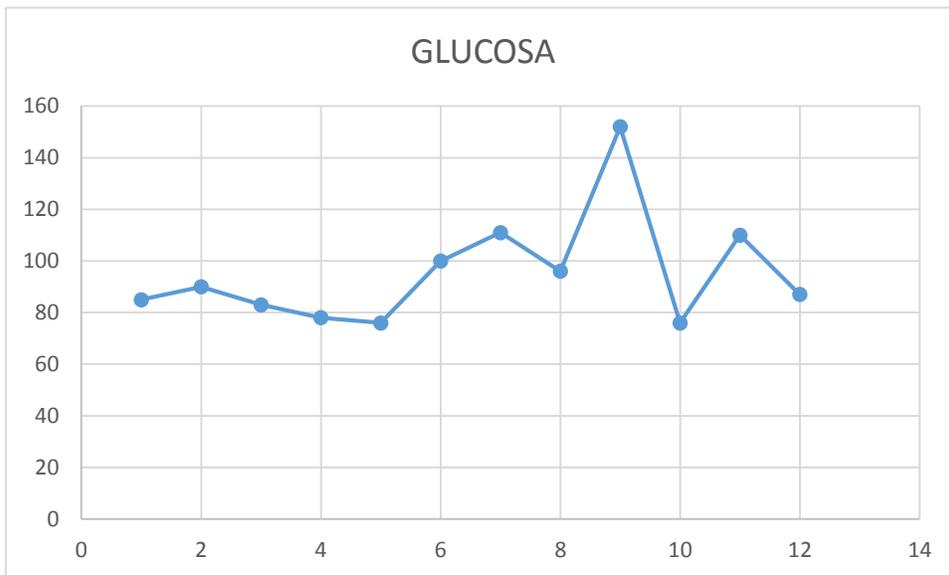


TABLA 4. El 33% de los pacientes se encuentra con hiperglicemia.

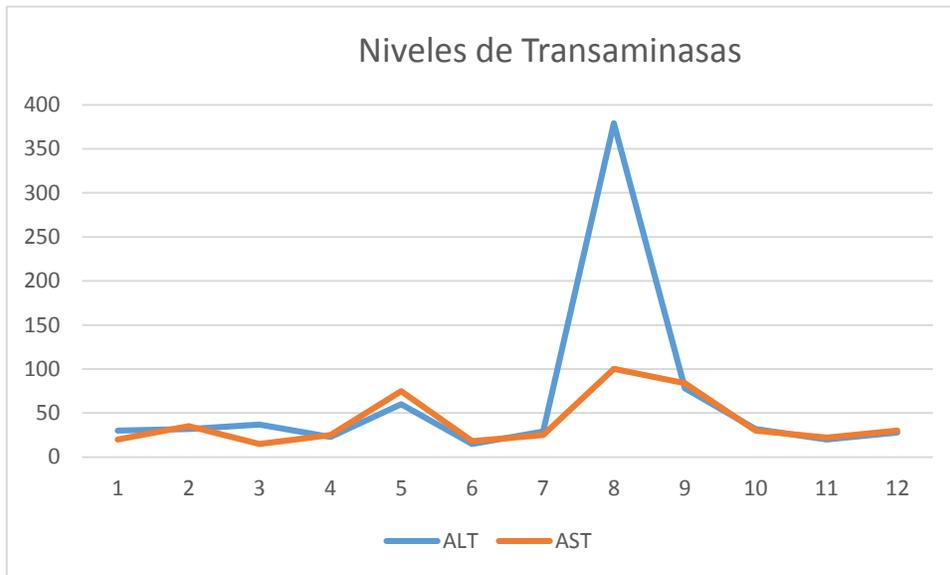


TABLA 5. Solo 1 paciente con aumento de transaminasas.

DISCUSION

El estudio es descriptivo transversal, en el cual se revisan pacientes diagnosticados con litos en la vesícula biliar, a los cuales durante el transoperatorio de colecistectomía se realiza una biopsia en cuña de lóbulo derecho de hígado. Es importante especificar que se realiza en lóbulo derecho del hígado, puesto que en el lóbulo izquierdo presenta mayor cantidad de fibrosis debido a la distribución segmentaria. En este estudio se obtiene una muestra de 12 pacientes, lo cual es una muestra pequeña y cualquier tendencia de resultados puede ser atribuida a la variabilidad biológica. No se realizan biopsias en pacientes sin litos en la vesícula biliar, con los resultados presentes en este estudio, se justifica realizar un estudio comparativo de casos y controles, para realizar conclusiones de significancia estadística.

CONCLUSION:

La coleditiasis es considerada de resolución quirúrgica. Los factores de riesgo compartidos entre coleditiasis, síndrome metabólico y obesidad tienen repercusión en el hígado (HGNA). No podemos

establecer que los pacientes con síndrome metabólico tienen daño hepático sin embargo la información obtenida en esta revisión, servirá de base para proponer otros diseños que corroboraran si la mayor frecuencia de fibrosis, inflamación y esteatosis hepática en pacientes con litiasis biliar es real y de ser así se justificaría la realización de biopsia de protocolo a todos los pacientes sometidos a colecistectomía.

BIBLIOGRAFIA

1. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al: Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology* 126: 1448, 2004.
2. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Obesidad y litiasis. *Gac Méd Méx* 2004;140:59-66.
3. Jensen KH, Jorgensen T: Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 100: 790, 1991.
4. Marks JW, Bonorris GG, Albers G, et al: The sequence of biliary events preceding the formation of gallstones in humans. *Gastroenterology* 103: 566, 1992.
5. Lynn J, Williams L, O'Brien J, et al. Effects of estrogen upon bile: Implications with respect to gallstone formation. *Ann Sur* 178:514, 1973.
6. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, et al: Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 115:937, 1998.
7. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of cholelithiasis. *Hepatology* 1997; 26: 809.
8. Pagliarulo M, Fornani F, Fraquelli M, et al: Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 36:130, 2004
9. Miquel JF, Nunez L, Amigo L, et al: Cholesterol saturation, not proteins or cholecystitis, is critical for crystal formation in human gallbladder bile. *Gastroenterology* 114: 1016, 1998.
10. Horton JD, Shimomura I, Ikemoto S, et al: Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver. *J Biol Chem* 278:36652, 2003.
11. Buhman KK, Accad M, Novak S, et al: Resistance to diet induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nat Med* 6:1341, 2000.
12. Busch N, Matern S: Current concepts in cholesterol gallstone pathogenesis. *Eur J Clin Invest* 21: 453, 1991.
13. Sedegath A, Grundy SM: Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 302:1274, 1980.
14. Lamont JT, Carey MC: Cholesterol gallstone formation.2: Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis* 10:165, 1992.
15. Wood JR, Svanvik J: Gallbladder water and electrolyte transport and its regulation. *Gut* 24:579, 1983.
16. Browning JD, Sreenarasimhaiah J. Cholelithiasis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8ª ed. España: Elsevier; 2008. p. 1387-418.
17. Chang CW, Chang WH, Lin CC, Chu CH, Wang TE, Shih SC. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocholithiasis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3788-92.
18. Padda MS, Singh S, Tang SJ, Rockey DC. Liver test patterns in patients with acute calculous cholecystitis and/or choledocholithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1011-8.
19. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:78-82.
20. de Dios Vega JF, Reyes López A, Vignote Alguacil ML. Ecografía de la vesícula y vías biliares. En: *Tratado de ultrasonografía abdominal*. Cuenca Morón B, García González M, Garre Sánchez MC, Gil Grande LA, Gómez Rodríguez RA, López Cano A, et al, editores. España: Díaz de Santos; 2011. p. 109-22.
21. Dooley JS. Gallstones and benign biliary diseases. En: *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. 12ª ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 257-93.
22. Glasgow RE, Mulvihill J. Tratamiento de la colelithiasis. En: *Sleisenger and Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. 8ª ed. España: Elsevier; 2008. p. 1419-42.

23. Ramos de la Medina A, Remes Troche JM, Roesch-Dietlen FB, et al: Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified. *J Gastrointest Surg* (2008) 12: 2097-2102.
24. Salama RH, Nassar AY, Nafady AA, Mohamed HH. A novel therapeutic drug (copper nicotinic acid complex) for non-alcoholic fatty liver. *Liver Int* 2007;27(4):454-64.
25. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
26. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996;80(5):1147-66.
27. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
28. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):17-26.
29. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):1-16.
30. Bosques –Padilla F. et al. Guías clínicas de Diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. *Rev Gastroenterol*, Vol. 73, Num. 2. 2008.
31. Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(8):432-41.
32. Harrison SA, Oliver DA, Torgerson S, Hayashi P, Neuschwander Tetri B. NASH: clinical assessment of 501 patients from two separate academic medical centers with validation of a clinical scoring system for advanced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2003; 34:511.

ANEXOS:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN EL
PROTOCOLO
HALLAZGOS HISTOLÓGICOS HEPÁTICOS EN PACIENTES CON
LITOGÉNESIS DE VESÍCULA Y VÍA BILIAR**

Departamento de Cirugía General, Secretaría de Salud del Distrito Federal

A _____ de _____ de 20 _____

Nombre completo del paciente: _____

Expediente: _____ Género: _____ Edad: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Objetivos del estudio

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) es un término que se utiliza para describir diferentes cambios en el hígado, que van desde esteatosis (una enfermedad benigna y no progresiva, comúnmente llamado hígado graso) hasta esteatohepatitis no alcohólica (hígado graso con inflamación) que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis. El HGNA y la litiasis vesicular comparten factores de riesgo; entre estos destacan la obesidad, hipertrigliceridemia (altos niveles de triglicéridos en sangre), resistencia a la insulina y Diabetes tipo 2. El estudio pretende:

- Describir los hallazgos histológicos hepáticos en pacientes sometidos a colecistectomía por litiasis de vesícula o vía biliar.
- Determinar las características demográficas de la población.
- Conocer la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con colecistitis litiasica aguda y crónica.
- Evaluar consumo de alcohol mediante escala AUDIT en pacientes sometidos a colecistectomía por litiasis de vesícula y vía biliar.

Justificación del Estudio:

Este estudio permitirá conocer si existen cambios histológicos hepáticos que puedan ser relacionados con la enfermedad de litiasis de vesícula y vía biliar que usted presenta, con lo cual usted tendrá información adicional sobre su estado de salud.

Procedimiento del estudio

En caso de aceptar participar en el estudio se realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos.

Durante la intervención a la que será sometido, la cual forma parte de los procedimientos necesarios para su tratamiento, se le tomará un fragmento muy pequeño de hígado (biopsia) de aproximadamente 1 cm² bajo visión directa, adicionalmente se le tomarán 5 ml de sangre total, durante este proceso usted estará bajo los efectos de la sedación como parte del procedimiento quirúrgico al que será sometido, por lo que no sufrirá dolor durante la toma del tejido mencionado.

Las muestras obtenidas durante el estudio serán analizadas en el Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, UNAM con distintas técnicas de laboratorio para determinar la histología hepática.

Riesgos asociados

Actualmente el riesgo de complicaciones, reportados en la literatura mundial, tras la realización de una biopsia hepática bajo visión directa son menores del 0.1%, sin embargo debemos mencionar que entre estas complicaciones, las más frecuentes se asocian con dolor en el sitio de toma de biopsia, hemorragia, hematomas y hemobilia, todas ellas secundarias a la intervención. En caso de que usted desarrollase alguna de las complicaciones mencionadas y requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le han ofrecido.

Aclaraciones

- Usted tiene el derecho de recibir la aclaración de cualquier duda que tenga sobre el procedimiento y otros asuntos relacionados con la investigación.
- Podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sí así lo desea, informando de sus razones al investigador responsable. Su decisión será respetada íntegramente.
- Su nombre, identidad y toda la información que nos proporcione será manejada con total privacidad. Los datos obtenidos durante el estudio solo pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.
- A lo largo del estudio usted podrá solicitar información al investigador responsable sobre los resultados obtenidos con sus muestras.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario adverso, no previsto, tiene derecho a recibir tratamiento médico en esta institución.
- Los beneficios que usted recibirá por su participación en este estudio es conocer los hallazgos histológicos que presenta su tejido hepático y conocer si se encuentran asociados a la enfermedad por litiasis de vesícula y vía biliar que presentó. El resultado del estudio será enviado a su médico tratante quien podrá determinar la utilidad del mismo para la toma de decisiones en su tratamiento posterior.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, yo _____, en pleno uso de mis facultades y sin que haya mediado violencia física o moral, manifiesto que he leído y comprendido la información anterior completamente y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio y que en caso de participar he sido informado de las posibles complicaciones relacionadas con la realización de biopsia hepática bajo visión directa y que ocurren en un porcentaje menor del 0.1%, las cuales son dolor, hemorragia, hematoma, hemobilia. En todo momento mi identidad así como la información médica de mi historial clínico se mantendrán cegadas y en estricta confidencialidad. Mi participación es de carácter voluntario y el no aceptar no altera mi relación médico - paciente, ni resultará en un cambio en mi tratamiento y seguimiento. Entiendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que esto afecte mi atención futura.

_____	_____
Firma del participante o del padre o tutor	Fecha
_____	_____
Testigo 1	Fecha
_____	_____
Testigo 2	Fecha

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

Dirección del paciente (opcional):

Número telefónico: _____

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ los propósitos del estudio; lo mismo que los procedimientos a los que se someterá; y le he informado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

_____	_____
Nombre y firma del investigador o representante	Fecha