

REVISIÓN DE TEMA

Clasificación y fisiopatología de los cálculos biliares

DAVID GÓMEZ JARAMILLO¹

Resumen

Los cálculos biliares son frecuentes en la población general y Latinoamérica es una de las zonas con mayor prevalencia a nivel mundial. Esta revisión resume los principales hallazgos fisiopatológicos y bioquímicos de los varios tipos de colelitiasis; además, revisa los principales esquemas de clasificación. Se identifica la importancia de la inspección macroscópica de los cálculos por parte del cirujano, ya que las características morfológicas externas y la apariencia al corte de los cálculos nos brindan información primordial sobre su etiología. Además, el conocimiento y el entendimiento de la fisiopatología generan las herramientas necesarias para enfocar de manera más precisa el tratamiento que, en muchos casos, va más allá de la colecistectomía.

Palabras clave: cálculos biliares, fisiología, clasificación, colecistectomía, colesterol

Title:

Classification and physiopathology of gallstones

Abstract

Gallstones are very frequent in the general population and Latin America is one of the regions with the highest prevalence worldwide. We review the principal physiopathological and biochemical findings among the various types of gallstones and the multiple classification schemes based on these findings. The importance of the macroscopic examination of the stones by the surgeon is identified given that the external morphology of gallstones can provide key information regarding their etiology. Furthermore, an indepth understanding of the physiopathology and classification of gallstones can supply us with the tools needed to focus treatment, which in many occasions goes beyond a cholecystectomy.

Key words: gallstones, physiology, classification, cholecystectomy, cholesterol.

¹ M.D., Research Fellow, Trauma and General Surgery, St. Michael's Hospital Toronto, ON, Canada.

Introducción

En la población general, la presencia de cálculos en la vesícula biliar es una patología muy común y causa frecuente de consulta. La prevalencia a nivel mundial en adultos varía entre 5,9% y 21,9%, con grandes variaciones geográficas y regionales; Latinoamérica es una región con alta prevalencia[1]. Las poblaciones más afectadas por los cálculos biliares son los indios nativos americanos. Los estudios de prevalencia realizados en la década de 1970 en nativos americanos (pima, chippewa y micmac, entre otros), revelaron una prevalencia de 64% en mujeres y 29,5% en hombres mayores de 30 años. Siguen muy de cerca los indios mapuche de Chile, con una prevalencia reportada de 49,4% para mujeres y 12,6% para hombres[1]. El estudio MICOL evaluó 29.739 personas de 10 regiones italianas y reportó una prevalencia de 18,8% para las mujeres y 9,5% para los hombres[2]. La menor carga de la enfermedad se observa en las tribus masi y bantu de africanos negros, con una prevalencia reportada menor de 5%[1]. El entendimiento de la fisiopatología y la clasificación de los cálculos biliares es de suma importancia, ya que aporta claves para su tratamiento.

Historia

La primera clasificación para la enfermedad litiásica biliar la propuso

Naunyn, en 1896, quien tan sólo describía dos etiologías: infecciosa y por estasis biliar. Más adelante, en 1924, Aschoff añadió las causas metabólicas. La clasificación ideal de los cálculos biliares debe cumplir cuatro características principales: aportar datos sobre la posible etiología, utilizar terminología simple y universal, aportar datos relevantes al manejo y poseer aceptación internacional. No fue sino hasta 1981 que los *National Institutes of Health* (NIH) de los Estados Unidos y el *International Workshop on Pigment Gallstone Disease* crearon una nomenclatura basada en las características morfológicas, composición, etiología y localización de los cálculos biliares[3]. En 1986, la *Japanese Society of Gastroenterology*, mediante su *Gallstone Research Committee*, complementó esta clasificación y la resultante es la más completa y la de mayor aceptación a nivel mundial (figura 1).

Clasificación de los cálculos biliares

Los cálculos de la vía biliar se dividen según su localización, en dos tipos: primarios y secundarios. Se consideran primarios cuando permanecen en el sitio en que se forman y, secundarios, cuando se forman en la vesícula biliar y migran a la vía biliar. Los primarios se subdividen en intrahepáticos y extrahepáticos, y el límite es la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo[3].

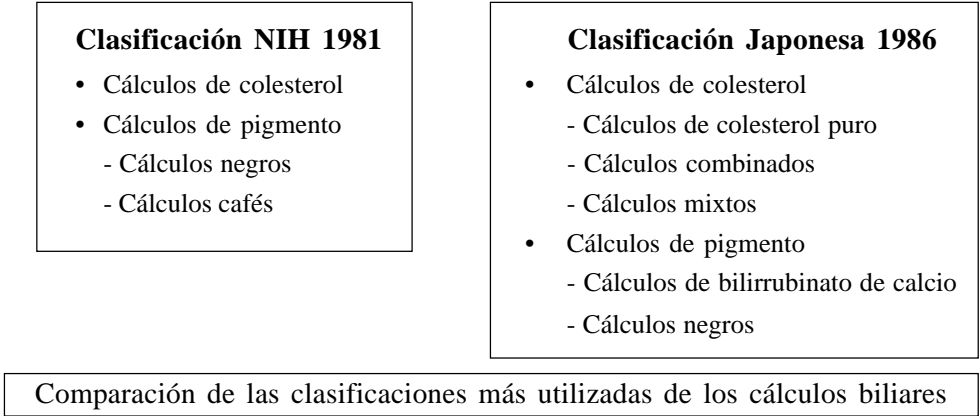


Figura 1. Comparación de las clasificaciones más utilizadas en colelitiasis

Además, se clasifican según su apariencia morfológica y sus componentes, en dos grupos principales: cálculos de pigmento y de colesterol. Los cálculos de colesterol se subdividen en puros, combinados o mixtos, mientras que los cálculos de pigmento se subdividen en cálculos negros o café. Para obtener datos relevantes para el diagnóstico etiológico de los cálculos biliares, se deben tener en cuenta tres factores principales: el color, la forma y la apariencia al corte. El análisis del color únicamente no es útil, ya que cálculos de diferentes composiciones

comparten colores; además, el color de la superficie puede variar cuando los cálculos se secan (figura 2).

Cálculos de colesterol

Los cálculos de colesterol puros generalmente son blancos o amarillos, únicos, ovales, duros, y al corte tienen cristales en el centro y apariencia radiada del centro a la periferia. Deben tener un contenido mayor de 70% de colesterol para ser clasificados como puros. Se pueden asociar a la presencia de pigmento en su centro, pero ca-

Tipo de cálculo	Color	Forma	Apariencia al corte
Colesterol puro	Blanco-amarillento	Oval-redondo	Radiado del centro a la periferia
Colesterol mixto	Café oscuro-verdoso	Redondo-facetado	Capas concéntricas y radiadas
Colesterol combinado	Café claro-oscuro	Oval-redondo	Capa externa >1 mm y radiación centripeta
Pigmento café	Café oscuro	Facetados	Capas concéntricas ausencia de radiación
Pigmento negro	Negro	Irregulares	Amorfos

Figura 2. Características de los cálculos biliares según su clasificación

racterísticamente corresponde a menos de 1/3 del diámetro del cálculo.

Los cálculos de colesterol mixtos son redondos o con facetas, amarillos, café claro, café oscuro o verdosos. Al corte existen capas concéntricas y radiadas con una capa externa no definida.

Los cálculos de colesterol combinados son ovalados o redondos, café claro o café oscuro y en su apariencia al corte se pueden definir dos capas: una central con estructura radiada del centro a la periferia con presencia de cristales y una externa concéntrica definida de más de 1 mm de espesor[3].

Los cálculos de colesterol son más frecuentes en el grupo de las denominadas “3 F”: mujeres en la cuarta década de la vida, multíparas y obesas (>30 IMC). La asociación con obesidad otorga un riesgo relativo de 3,7 (IC95% 2,3 - 5,3) y las pérdidas súbi-

tas de peso (>1,5 kg semanales) o cíclicas (≥ 9 kg) otorgan un riesgo relativo de 2 (IC95% 1,3-2,1) para el desarrollo de este tipo de cálculos[4]. Otros factores de riesgo incluyen el uso de anticonceptivos orales y ciertas hiperlipemias. Su formación no se asocia a procesos infecciosos y tampoco se asocia a estenosis o dilatación de la vía biliar.

Existen tres factores clave en la fisiopatología de los cálculos de colesterol (figura 3). El principal factor necesario para la formación de cálculos de colesterol es la sobresaturación de la bilis por colesterol. Este fenómeno se ha asociado en algunos estudios a dos factores principales: la gran concentración de la enzima limitante para la formación de colesterol en el hígado (hidroximetil glutaril-coenzima-A) y la poca concentración de la enzima limitante para la conversión de colesterol en ácidos biliares (7-alfa-hidroxi-

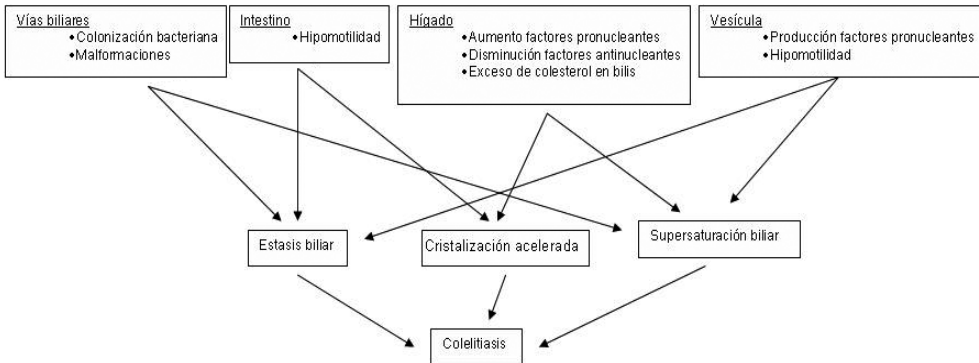


Figura 3. Factores involucrados en la colestitis

sa). Las vesículas de lípidos en la bilis están conformadas por colesterol y fosfolípidos, a una razón de 0,34-0,38 a 1. En la bilis litogénica, esta razón se altera (2 a 1) y conlleva a la formación de micelas multilaminares de mayor tamaño[5]. El proceso de sobresaturación depende de la litogenicidad de la bilis, pero es promovido en la vesícula por la gran concentración de sales biliares y colesterol biliar.

El segundo factor de gran importancia es la cristalización acelerada. Esta velocidad de cristalización está mediada por el equilibrio entre los factores promotores e inhibidores de la misma. Los factores promotores son las glucoproteínas de mucina producidas en la vesícula y las glicoproteínas diferentes a la mucina de origen hepático. La hipersecreción de mucina por parte de las glándulas de la vesícula usualmente precede el primer paso en la cascada litogénica: la precipitación. El resultado de la unión de este gel viscoso de mucina con cristales de colesterol se denomina barro biliar[5].

Otros factores diferentes a la mucina con actividad promotora *in vitro* son aminopeptidasa N, fosfolipasa C, IgM, IgA, IgG, fibronectina, reactivos de fase aguda y haptoglobina[5]. Otro factor asociado a aumento de la velocidad de formación de cristales es una mayor concentración de sales biliares hidrofóbicas (deoxicóli-

co > quenodeoxicólico > cólico > taurocólico > ursodeoxicólico). Los factores inhibidores de la cristalización descritos hasta el momento son la apolipoproteína A-1 y la apolipoproteína A-2[5-7]. La precipitación de los cristales ocurre cuando la concentración excede el límite de solubilidad micelar.

El tercer factor es la alteración en la motilidad de la vesícula biliar y el tránsito intestinal lentificado. Los estudios de la motilidad vesicular preprandial en casos de colelitiasis han demostrado que algunos pacientes tienen un vaciamiento alterado de la vesícula biliar[8]. Además, se identificó una disminución del vaciamiento que ocurre fisiológicamente entre las fases II y III del complejo mayor migratorio, periodo en el cual se evacúa alrededor del 25% del contenido de la bilis[8,9].

Esta prolongación de la presencia de bilis litogénica dentro de la vesícula hipotéticamente impondría una carga mayor sobre la cascada litogénica, ya que es en los periodos de ayuno cuando existe una mayor concentración de la bilis y, por lo tanto, una mayor saturación de ésta con el colesterol. Existe el dilema de si esta alteración es causa o efecto de la colelitiasis, ya que en modelos animales con colelitiasis y alteraciones en el vaciamiento de la vesícula se ha observado infiltración del sarcolemma de las células musculares de la vesícula por co-

lesterol, lo cual altera su contractilidad y relajación[8].

Existen muchas otras situaciones que predisponen a colelitiasis y se asocian a alteraciones de la motilidad de la vesícula, como el embarazo, la diabetes mellitus, la obesidad, la terapia con octreótido y las dietas bajas en calorías.

Cálculos café

Los cálculos café, también denominados de bilirrubina, terrosos o lodosos, son terrosos, friables, pequeños, mamelonados y varían de tonos de verdes a café. Se componen en 40% a 60% de bilirrubinato de calcio y, en menos de 30%, por colesterol. Los diferentes tonos de café reflejan la dilución del bilirrubinato de calcio por el colesterol y los ácidos grasos. Su apariencia al corte es concéntrica y característicamente no presentan estructuras radiadas ni cristalinas (figura 2). Si se presentan en países occidentales, comúnmente son de localización extrahepática, pero, en los países orientales, su localización intrahepática es común, al punto de llegar a conocerse en occidente como la “colangiohepatitis oriental”[5].

Se asocian principalmente a estasis biliar e infección. La estasis biliar puede conllevar a un crecimiento bacteriano exagerado y posterior degradación de la bilis por las bacterias; los factores

que predisponen a la estasis biliar son la ectasia en los conductos con estenosis y la estenosis papilar. La dirección más horizontal del conducto hepático izquierdo, conlleva a un menor flujo de bilis y predispone a la estasis; esto puede explicar la mayor prevalencia de cálculos café a este nivel. Los divertículos duodenales contiguos al esfínter de Oddi se asocian comúnmente con este tipo de cálculos, dada la gran concentración bacteriana que puede causar reflujo bacteriano a través del esfínter, cuya funcionalidad está alterada por los mismos divertículos.

Los factores bacterianos involucrados en la fisiopatología de estos cálculos son muy variados. La presencia de la beta glucuronidasa, al parecer, juega un papel muy importante. Esta enzima está presente en *Escherichia coli*, *Bacteroides* y *Clostridium* spp. Esta enzima deconjugua al diglucoronido de bilirrubina; la bilirrubina libre resultante se une con el calcio y forma un precipitado insoluble denominado bilirrubinato de calcio. Otras enzimas bacterianas deconjugan y dehidroxilan los ácidos biliares; esto conlleva a una disminución de los agentes que hacen soluble el colesterol. La infestación parasitaria también juega un papel importante; los principales parásitos implicados son *Clinorchus sinensis*, *Opisthochus vivarini* y *Ascaris* sp.[10]. La asociación de todos estos factores conlleva a la formación de una bilis sobresaturada lo

que, en un entorno de estasis e infección, lleva a la secuencia de nucleación y crecimiento[6].

Cálculos negros

Los cálculos negros, también denominados de pigmento puro, son pequeños (<5 mm), irregulares, negros y múltiples. Se componen, principalmente, de bilirrubinato de calcio y su apariencia al corte es amorfa. No se asocian con infección ni estasis; su principal asociación es con las alteraciones hemolíticas, como la esferocitosis hereditaria y la anemia de células falciformes. También, se ha visto una asociación con la cirrosis, el antecedente de resección de íleo y el uso de nutrición parenteral por largos periodos. Son más comunes los de origen vesicular, aunque representan el 15% de los cálculos intrahepáticos.

Conclusión

Las características morfológicas externas y la apariencia al corte de los cálculos nos brindan una información primordial acerca de su etiología. Además, el conocimiento y entendimiento de la fisiopatología generan las herramientas necesarias para enfocar de manera más precisa el tratamiento que, en muchos casos, va más allá de la colecistectomía. Esta información es clave, ya que puede alterar nuestro algoritmo de manejo y seguimiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Shaffer EA. *Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:981-96.
2. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, *et al*. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology*. 1999;30:839-46.
3. Kim IS, Myung SJ, Lee SS, Lee SK, Kim MH. *Classification and nomenclature of gallstones revisited*. Yonsei Med J. 2003;44:561-70.
4. Bellows CF, Berger DH, Crass RA. *Management of gallstones*. Am Fam Physician. 2005;72:637-42.
5. Portincasa P, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP. *Cholesterol crystallisation in bile*. Gut. 1997;41:138-41.
6. Thistle JL. *Pathophysiology of bile duct stones*. World J Surg. 1998; 22:1114-8.
7. Mittal B, Mittal RD. *Genetics of gallstone disease*. J Postgrad Med. 2002; 48:149-52.
8. van Erpecum KJ, van Berge-Henegouwen GP. *Gallstones: an intestinal disease?* Gut. 1999;44:435-8.
9. Corazziari E, Shaffer EA, Hogan WJ, Sherman S, Toouli J. *Functional disorders of the biliary tract and pancreas*. Gut. 1999;45(suppl.2):II48-54.
10. Shaffer EA. *Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:981-96.