



“CONCEPTOS ACTUALES DE LA ETIOPATOGENIA DE LA LITIASIS BILIAR”

**AUTORES: INTERNO.FABIAN HENRIQUEZ CASTAÑEDA
PROF.DR. HUMBERTO FLISFISCH FERNANDEZ
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA SUR
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE**

Introducción

La patología biliar litiásica corresponde a la presencia de cálculos en la vesícula biliar o en cualquier otra zona del árbol biliar. Esta entidad frecuentemente afecta a la población chilena, teniendo una prevalencia en personas mayores de 20 años de 13,1% en hombres y de 36,7% en mujeres (1). La alta prevalencia de esta entidad resulta relevante puesto que Chile posee una de las tasas más altas de mortalidad por cáncer de vesícula a nivel mundial, siendo la patología litiásica su principal factor de riesgo. Diversos factores de riesgo se han descrito para la formación de cálculos biliares, clasificándolos en genéticos y exógenos, tales como síndrome metabólico, factores dietarios, cirrosis hepática, fármacos, entre otros.

La litiasis biliar puede ser clasificada según la composición de las formaciones o por la localización anatómica que estas tienen (2). Respecto a su composición, los cálculos pueden estar formados principalmente por colesterol, por pigmentos (negros o marrones) o mixtos. Esta división resulta relevante puesto que cada tipo de litiasis posee una etiopatogenia distinta. Por otro lado, según localización, estos pueden ubicarse dentro de la vesícula biliar (colecistolitiasis) o en la vía biliar, en donde se subclasifican en intrahepáticos (hepatolitiasis) o extrahepáticos (coledocolitiasis). Este artículo tiene como objetivo entregar conceptos actualizados respecto a los diversos factores que se encuentran involucrados en la génesis de la patología biliar litiásica y sus diferentes tipos de cálculos.

Material y Métodos

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión individual de la literatura durante octubre de 2021, incluyendo trabajos relacionados a la fisiopatología de la formación de litiasis biliar. Se utilizaron los buscadores: Pubmed, Scielo, ClinicalKey e ISI-Web of Science; utilizando las palabras claves: Cholelithiasis, Cholecystolithiasis, Gallstones, Gallbladder lithiasis, Gallbladder stones, Physiopathology, Pathology, Pathogenesis; y sus traducciones al español según previa búsqueda de los respectivos descriptores de salud MeSH. De esta manera, la búsqueda empleando operadores booleanos se definió como: ((cholelithiasis OR cholecystolithiasis OR gallstones OR gallbladder lithiasis OR gallbladder stones) AND (physiopathology OR pathology OR pathogenesis)). Posteriormente, con el fin de acotar la información a literatura actualizada, se refinó la búsqueda abarcando los trabajos publicados entre 2016-2021 (cinco años); que correspondieran a trabajos científicos, revisiones, revisiones sistemáticas o metanálisis, y que se encontraran en idioma español o inglés. Dado la cantidad de literatura encontrada, se aumentó el rango considerado a diez años (2011-2021). Finalmente, para identificar los artículos de mayor relevancia para la revisión en

cuestión, se realizó una lectura de títulos y abstracts de los resultados obtenidos y se eligieron los trabajos que más se relacionaban con el desarrollo de la patogenia de la litiasis biliar.

Resultados

De acuerdo a la metodología previamente descrita, se seleccionaron los diez trabajos que más coincidían con el objetivo de esta revisión. Se presentan los resultados desarrollando la patogenia central de la formación de las distintas formaciones litíasicas biliares, clasificándolas en aquellas de colesterol y en pigmentarias.

Cálculos de colesterol

El eje central en la formación de cálculos de colesterol se basa en una alteración de la homeostasis de este en la secreción de bilis. Se caracteriza por presentar una mayor cantidad de colesterol en la secreción biliar y/o una variación en el balance de este en relación a los otros componentes que conforman la bilis (3). Los pilares fundamentales en su génesis son:

Hipersecreción de colesterol: El aumento de colesterol en la secreción biliar se basa en un incremento de la secreción hepática de colesterol, la cual tiene su origen en modificaciones en la actividad de factores moleculares, tales como proteínas transportadoras, receptores nucleares, enzimas y hormonas. Las proteínas transportadoras de membrana ABC (*ATP-binding cassette*), en particular ABCG5 y ABCG8 (transportadores de colesterol), ABCB4 (transportador de fosfolípidos) y ABCB11 (transportador de sales biliares), son las más estudiadas clásicamente en su asociación con litiasis (3). Estas, en asociación con ciertos receptores nucleares como el receptor hepático X, receptor farnenoide X y FOXO1, presentan un importante rol en el riesgo de formación de cálculos en pacientes con resistencia a la insulina (obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus 2, dislipidemias) (2). En estos cuadros se puede observar un aumento en la actividad de los distintos factores, lo que favorece la síntesis de colesterol y la disminución de los ácidos biliares. Otros factores estudiados son: el factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) que junto a su receptor juegan un rol importante en la relajación interprandial de la vesícula biliar, una motilidad biliar alterada promueve la cristalización de colesterol (4); las enzimas HMG-CoA reductasa y colesterol 7 α -hidroxilasa; hormonas como estrógenos, insulina y hormonas tiroideas; la proteína de Niemann-Pick C1L1 (NPC1L1) que posee un menor rol en cuanto a secreción hepática, pero más importante en la absorción intestinal de colesterol, como se comenta en este artículo posteriormente (2).

Bilis sobresaturada: En condiciones normales los componentes principales de la bilis: colesterol, sales biliares y fosfolípidos, se presentan en un porcentaje balanceado con concentraciones mínimas que permiten la formación de micelas mixtas que transportan el colesterol y, por consiguiente, evitan su precipitación y la producción de litiasis (5). La alteración de este balance puede ser el resultado de

una hipersecreción de colesterol, una disminución de sales biliares y fosfolípidos o una combinación de ambas situaciones. Este proceso patogénico conlleva a la producción de una bilis sobresaturada, que en asociación de una sobreproducción de mucinas (las cuales funcionan como matriz que permite la unión de lípidos entre sí), factores pronucleantes y disminución de antinucleantes (como osteopontina e integrina $\alpha v \beta 3$) favorecen la producción de cálculos biliares (3).

Hipomotilidad de vesícula biliar: A mayor cantidad de tiempo que la bilis sobresaturada de colesterol se mantiene dentro de la vesícula biliar, mayor es el riesgo de precipitación y formación de cálculos, así como también, el aumento en el tamaño de estos. Lo anterior, se relaciona directamente con dos procesos patológicos que suceden tempranamente en esta entidad (2-4): la inflamación crónica de la vesícula biliar y la alteración de la capacidad de respuesta de la pared vesicular a factores hormonales. Por una parte, la inflamación conlleva fibrosis que altera directamente la contractilidad de la vesícula. Por otro lado, el exceso de colesterol se almacena en la mucosa y lámina propia vesicular en forma de ésteres de colesterol, afectando la cascada de señalización en respuesta a estímulos de colecistoquinina 1 mediado por proteína G, alterando así el transporte de bilis hacia el duodeno. Por otro lado, recientemente se ha descrito que pacientes con litiasis presentan una alteración en la inervación de la vesícula biliar dada por un menor número de neuronas, células intersticiales de Cajal y células gliales (6). Lo anterior, conlleva una dificultad para la contracción biliar postprandial y relajación interprandial, que genera una mayor estasis biliar .

Factores intestinales: Un aumento en la absorción intestinal de colesterol predispone a una mayor secreción de bilis sobresaturada y su posterior nucleación dentro de la vía y vesícula biliar. Por esta razón, el bloqueo de NPC1L1 (por ejemplo, mediante el fármaco ezetimibe) disminuye la absorción y secreción de colesterol, relacionándose con una eventual disminución en el riesgo de litiasis (2,3). De la misma manera, una alteración del circuito enterohepático afecta la reabsorción de sales biliares, disminuyendo su presencia en la bilis e impactando en el balance de sus componentes. Lo anterior resulta importante dado que puede observarse en patologías como resecciones intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal o daño hepático crónico (6).

Microbiota: Pacientes con patología biliar litiásica presentan una modificación de la microbiota intestinal y biliar, mostrando alteraciones en la presencia de microorganismos como Firmicutes, Bacteroidetes, entre muchos otros (7). Esto se ha relacionado con cambios en la concentración de ácidos biliares secundarios, tales como ácido taurodeoxicólico y tauroquenodeoxicólico, los cuales poseen un mayor potencial litogénico. Por otro lado, niveles plasmáticos elevados de N-óxido de trimetilamina (compuesto derivado de la metabolización de colina y L-carnitina por la microbiota intestinal) se ha asociado a un aumento en la expresión de receptores ABCG5 y ABCG8, con la consecuente hipersecreción hepática de colesterol y formación de litiasis (8).

Otros factores involucrados: Diversos estudios han mostrado la importancia del componente genético como predisposición para la generación de patología litiásica, evaluando antecedentes familiares y polimorfismos de genes involucrados en los procesos previamente mencionados (2-6). Un descubrimiento novel es la asociación del polimorfismo rs693 del gen de apolipoproteína B como un importante factor de riesgo para patología litiásica (9). A pesar de lo anterior, además del componente genético, la presencia de factores ambientales resulta fundamental para llevar finalmente a la generación de patología, como lo son el sedentarismo, hábitos nutricionales (altos aportes calóricos, consumo de azúcares refinados y grasas; bajo consumo de fibra y vitamina C), consumo de alcohol, exposición a metales pesados y otros tóxicos, tales como pesticidas (2,3). Por último, una cada vez mayor cantidad de enfermedades no hepato biliares se han relacionado con la presencia de litiasis biliar, como lo es la enfermedad cardiovascular o el cáncer colorrectal. Las razones fisiopatológicas detrás de esta relación aún se encuentran en estudio (2).

Cálculos pigmentarios

A diferencia de los cálculos de colesterol, la patogenia de los cálculos pigmentarios se basa en una alteración en el metabolismo de la bilirrubina.

Los cálculos de pigmento negro están compuestos casi en su totalidad de bilirrubina no conjugada y calcio (bilirrubinato de calcio) producidos en una bilis no infectada. La bilirrubina no conjugada, al ser insoluble en agua, funciona como un agente que propicia la precipitación y formación de litiasis por bilirrubinato de calcio. Mediante este mecanismo fisiopatológico, se ha explicado la clara relación entre la patología litiásica y enfermedades que aumentan la concentración de bilirrubina (hemólisis) o que alteran el ciclo enterohepático (enfermedad de Crohn, fibrosis quística) (2,10). Por otro lado, los cálculos de pigmento marrón están compuestos principalmente de calcio y bilirrubina no conjugada, pero asociado a cantidades variables de proteínas, colesterol, mucinas, fosfolípidos o ácidos grasos. Dos elementos centrales son fundamentales para la formación de cálculos marrones a lo largo del árbol biliar: la obstrucción y la presencia de infección crónica de la vía biliar (2, 10). La presencia de microorganismos colonizadores productores de β -glucuronidasa, fosfolipasa A e hidrolasa de sales biliares propician un aumento de bilirrubina no conjugada. Este aumento de bilirrubina forma complejos con calcio, generando así bilirrubinato de calcio, el cual precipita llevando a la formación de cálculos (10).

Discusión

Los procesos fisiopatológicos detrás de la patología litiásica biliar resultan complejos y multifactoriales. Los cálculos biliares pueden ser diferenciados según su composición en dos grandes grupos: colesterol y pigmentarios, los cuales poseen etiopatogenias completamente distintas. Como se encontró en los diversos estudios evaluados, la formación de cálculos biliares de colesterol se basa en alteraciones de composición de la bilis y la motilidad vesicular. Por otro lado, los cálculos pigmentarios se relacionan en mayor medida a la presencia de obstrucción, colonización y comorbilidades. Los mecanismos patogénicos de la patología litiásica

han sido ampliamente estudiados en los últimos años, encontrándose grandes avances en el entendimiento del rol de los múltiples agentes involucrados. Sin embargo, diversas áreas son todavía materia de investigación y requieren mayor evidencia científica, siendo un ejemplo la relación entre la incidencia de esta entidad y la de patologías de otros sistemas. Los factores de riesgo de patología biliar se relacionan directamente con los procesos patogénicos descritos, un acabado conocimiento de estos procesos permitirá mejorar la aproximación clínica e integral frente al paciente, permitiendo al profesional de la salud ser activo en la búsqueda de factores que predisponen al usuario a la formación de cálculos. Además, se propicia la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y, más recientemente, modificar el enfoque en encontrar oportunidades de generar impacto en la prevención de esta entidad. Esto último resulta particularmente relevante dado la alta prevalencia de esta patología y su conocido riesgo con la producción de cáncer de vesícula, el cual posee una elevada mortalidad y conlleva un mayor gasto sociosanitario.

Bibliografía

1. Lembach H, Cuneo N, Montenegro C, Muñoz P, Valladares H, Berger Z, et al. Manejo De La Coledocolitiasis Asociada a Colectolitiasis. *Rev Hosp Clínico Univ Chile*. 2017;28(1):227-36.
2. Lammert F, Gurusamy K, Ko C, Miquel J, Méndez-Sánchez N, Portincasa P et al. Gallstones. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1).
3. Castro I, Bermúdez I. Fisiopatología de cálculos biliares de colesterol: la búsqueda de una diana terapéutica. *Rev Biomed*. 2015;26:13-87-97.
4. Di Ciaula A, Portincasa P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. *F1000Research*. 2018;7:1529
5. Itani M, Dubinsky T. Physical Chemistry of Bile. *Ultrasound Quarterly*. 2017;33(3):229-236.
6. Di Ciaula A, Wang D, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018;34(2):71-80.
7. Petrov V, Fernández-Peralbo M, Derks R, Knyazeva E, Merzlikin N, Sazonov A et al. Biliary Microbiota and Bile Acid Composition in Cholelithiasis. *BioMed Research International*. 2020;2020:1-8.
8. Chen Y, Weng Z, Liu Q, Shao W, Guo W, Chen C et al. FMO3 and its metabolite TMAO contribute to the formation of gallstones. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(10):2576-2585.
9. Zhu H, Yu L, Feng L. Association of apolipoprotein B XbaI (rs693) polymorphism and gallstone disease risk based on a comprehensive analysis. *Genes and Environment*. 2021;43(1).
10. Van Erpecum K. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: An update. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011;35(4):281-287.