

Fisiopatología de las sales biliares

Dr. Roberto Strauss Brunell
Ciclo clínico actual: Séptimo ciclo

Profesor Asesor: Dr. Horacio Jinich Brook
Consultante de Gastroenterología del I.N.N. Médico Consultante del I.M.S.S. y de la Subsecretaría de Asistencia. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina. Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Diagnóstica del Hospital A. B.C., México.

Introducción

No son raros los momentos en la práctica médica en que por ignorancia de un tema o por una confusión en terminología, el estudiante y aún el mismo médico se ven incapacitados para explicar o transmitir ciertos conceptos.

Considero que un buen médico debe conocer y entender la fisiopatología de diferentes enfermedades ya que entendiendo y sabiendo interpretar el porqué y el como de cada signo y síntoma podrá hacer un diagnóstico más preciso, plantear un tratamiento más específico y emitir un pronóstico más exacto.

He decidido escribir sobre sales biliares porque a mi juicio se trata de un tema muy interesante y constituye un problema común en la práctica diaria del médico general, ¡ni se diga en la del gastroenterólogo! Además, en los últimos años han surgido numerosos conceptos novedosos en relación a la secreción, circulación y excreción de los ácidos biliares. Gracias a esta nueva información, se han hecho avances importantes en relación a la litogénesis, colestasis y pérdida en exceso de ácidos (o sales) biliares.

Mi fin no es dar a conocer una multitud

de detalles particulares a cada tema, esto sería demasiado pretencioso ya que cada tema es, en sí, motivo de una monografía completa. Más bien, pretendo aclarar conceptos básicos relativos a la fisiología y fisiopatología de las sales biliares.

Espero que el lector pueda aplicar los temas tratados en los pacientes con los cuales se enfrente en su práctica clínica diaria.

I Parte. Aspectos fisiológicos

A. ¿Para que sirve la bilis?

La bilis tiene diversas funciones. Entre las más importantes está su función en la digestión y excreción de diversas sustancias. Además, la bilis efectúa una función catártica.

1. En la digestión, la bilis permite el transporte de los ácidos grasos y β -monoglicéridos a través de la capa mucosa del intestino delgado hasta las vellosidades del epitelio intestinal. Este paso se realiza gracias a la formación de micelas (Fig. 1).

2. La bilis permite la excreción de compuestos que el riñón no puede excretar, ya sea por estar unidos dichos compuestos a proteínas plasmáticas o por ser sustancias poco o nada hidrosolubles. Ejemplos de estos compuestos son la bilirrubina y la bromosulfaleína.

3. Por último, se menciona el papel que la bilis desempeña en la promoción de la catársis. Esta función deriva de la capacidad de los ácidos biliares de inducir secreción de agua y electrolitos en el colon.

B. Composición de la bilis

La bilis secretada por el hígado es isotónica en relación al plasma y al resto de los líquidos extracelulares (Fig. 2 y 2 bis).

Fig. 1. Transporte de ácidos grasos con o sin presencia de ácidos biliares.

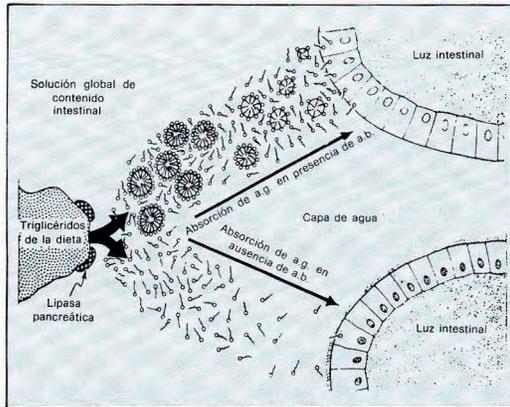
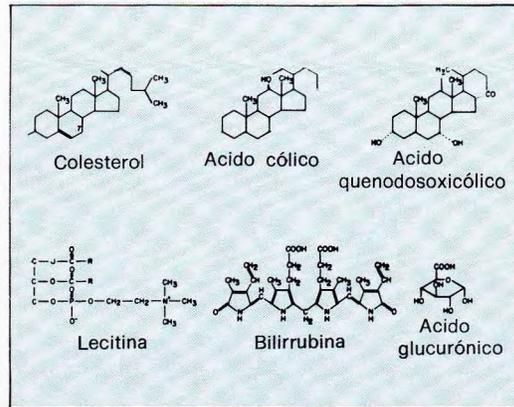


Fig. 2. Estructura química de algunos de los principales componentes de la bilis.



C. Formación de los pigmentos y sales biliares.

La mayor parte de la bilirrubina (80-85%) se deriva del catabolismo de la hemoglobina proveniente de la lisis de glóbulos rojos. El resto de la bilirrubina proviene

de la destrucción de eritrocitos inmaduros de la médula ósea (eritropoyesis inefectiva), de moléculas como citocromo y mioglobina, y de enzimas que están constituidas por un grupo heme. La formación de bilirrubina se puede resumir de la siguiente manera:

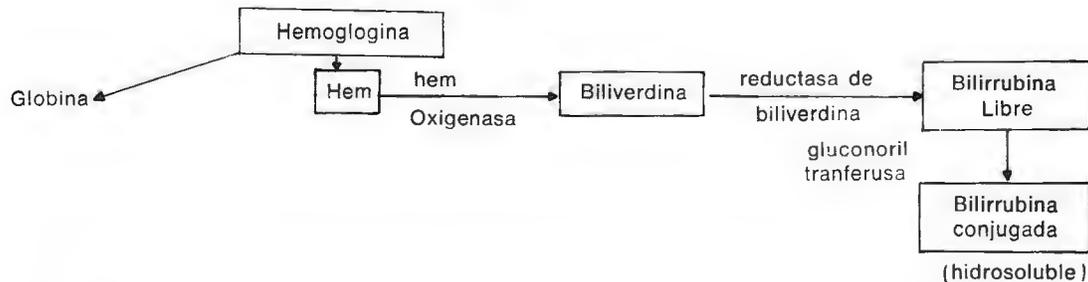
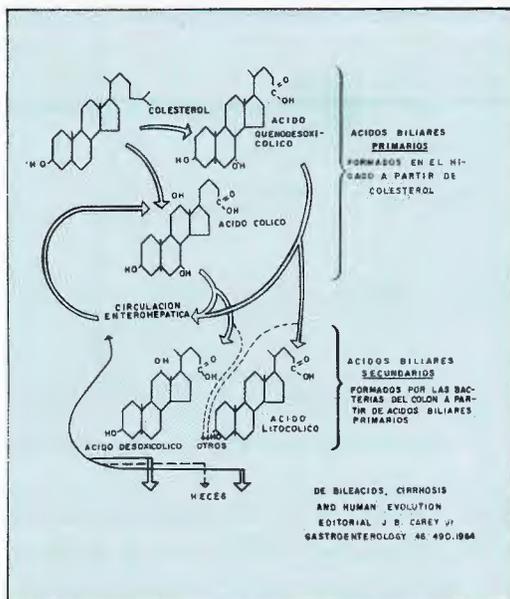


Fig. 2 bis Composición de la bilis

	Por ciento (por peso)	Total de lípidos mol %
Agua	82	
Sales biliares	12	72
Fosfolípidos (95% lecitina)	4	24
Colesterol (no esterificado)	7	4
Otros: bilirrubina conjugada, proteínas, electrolitos, bicarbonato.	>1	

Fuente: Schoenfield L.J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 1980.

Fig. 3. Metabolismo hepático e intestinal de las sales biliares.



2. Sales biliares.

Los ácidos biliares se forman a partir del colesterol mediante la intervención de una enzima hepática llamada 7- α -hidroxilasa de colesterol. La estructura química del ácido biliar es la de un núcleo esteroide al cual se le agregan uno, dos o tres grupos hidroxilo y una cadena corta terminando en un grupo carbonilo. Los ácidos biliares primarios son aquellos sintetizados por el hígado de los cuales existen dos: Ácidos cólico (con 3 grupos hidroxilo) y ácido que-nodesoxicólico (con 2 grupos hidroxilo). Los ácidos biliares primarios son modificados por acción de enzimas bacterianas en el intestino delgado y principalmente en el colon. De esta manera se forman los ácidos biliares secundarios que son el ácido desoxicólico y el ácido litocólico respectivamente (Fig. 3).

El hígado conjuga los ácidos biliares con glicina o taurina mediante la formación de una unión péptica entre el grupo carbonilo del ácido biliar y el grupo amino de la glicina o taurina. Así se forman las siguientes sales: taurocolato, glucocolato, tauroque-nodesoxicolato y glucoquenesoxicolato.

En el hombre la relación de conjugados de glicina y taurina es de 3:1.

D. Secreción de la bilis

La unidad primordial de secreción biliar es el canalículo biliar, el cual es un espacio formado entre las membranas de dos hepatocitos adyacentes. Se han reconocido, mediante estudios con microscopio electrónico y de barrido, microfilamentos formados por actina. También se han encontrado en los hepatocitos otros elementos contráctiles como miosina y tropomiosina. Estos microfilamentos citoplasmáticos parecen influenciar tanto la estructura de los canalículos biliares como la formación de la bilis.

Experimentalmente, se ha demostrado que al inhibir el funcionamiento de la actina mediante diferentes sustancias⁴ se impide la secreción de bilis, observándose además, la pérdida de microvellosidades canaliculares y una dilatación de la luz canalicular. Cambios ultraestructurales similares se observan en la colestasis, la cual se definirá posteriormente.

La pared del canalículo biliar es permeable al agua y a moléculas liposolubles de pequeño tamaño. Como resultado de la secreción activa de ácidos biliares y otras moléculas, hay un transporte pasivo de agua que conserva la isotonicidad. Así es como se inicia el flujo biliar.

Una vez que el canalículo biliar ha secretado bilis, ésta se dirige hacia la vesícula biliar y posteriormente al intestino delgado. Como se verá más adelante, la mayor parte de las sales biliares son reabsorbidas en un "ciclo enterohepático" de manera que el hepatocito no solo secreta sales biliares recién formadas sino principalmente secreta sales biliares recapturadas por el mismo hepatocito. Dicho lo anterior, resulta fácil entender el hecho que la mayoría de las sales biliares tienen que transportarse dos veces a través de la membrana del hepatocito. El primer transporte se ocupa de llevar las sales biliares (y otras sustancias) de la circulación portal al hepatocito. Este

paso se conoce como *captación*. El segundo transporte lleva dichas sustancias desde el hepatocito al canalículo, paso que se conoce como *excreción*.

La mayoría de los aniones orgánicos comparten un mismo mecanismo de transporte, por lo que, pacientes con defectos en la excreción de sales biliares tampoco pueden excretar otros aniones como bromosulfaleína o ácido iopanóico. Este principio fisiológico explica el porqué dicho paciente tendrá una dificultad en la excreción de la bromosulfaleína y una incapacidad para opacificar su vesícula biliar mediante el uso de sustancias radioopacas. Además podrá tener dificultad para excretar la bilirrubina y aparecerá ictericia.

E. Destino de la bilis

La bilis, una vez que se ha formado y secretado, puede almacenarse en la vesícula biliar o vertirse al intestino delgado iniciando la llamada circulación enterohepática. Estas dos diferentes localizaciones quedan definidas según la persona esté ayunando o se esté alimentando. Cuando el hombre se encuentra en ayunas, no requiere de bilis para realizar sus funciones digestivas, consecuentemente, la bilis hepática, mediante el conducto cístico llega a la vesícula biliar en donde se almacena. La vesícula biliar no solamente cumple con la función almacenadora, sino también realiza una función concentradora. El epitelio vesicular está capacitado para absorber agua y electrólitos (NaCl , HCO_3^-), así la bilis se concentra.

Por otra parte, el hombre al comer necesita de la presencia de bilis en su intestino delgado para que se pueda llevar a cabo la digestión y absorción de sustancias liposolubles (grasas y vitaminas liposolubles).

Analizando estos conceptos, uno puede integrar perfectamente la función vesicular. Ya se hizo mención de la capacidad almacenadora y concentradora. La tercera función es mediada por estímulos neurohumorales y se refiere a la contracción de este órgano. Al llegar alimento al duodeno, éste pro-

duce y secreta colecistoquinina, la cual provoca una contracción del músculo liso vesicular y relajación del esfínter de Oddi. De esta manera se libera una solución *concentrada* de bilis al duodeno. Parece ser que los estímulos endócrinos (colecistoquinina) son más importantes que los estímulos neurológicos en lo que a contracción vesicular se refiere.

F. Circulación enterohepática

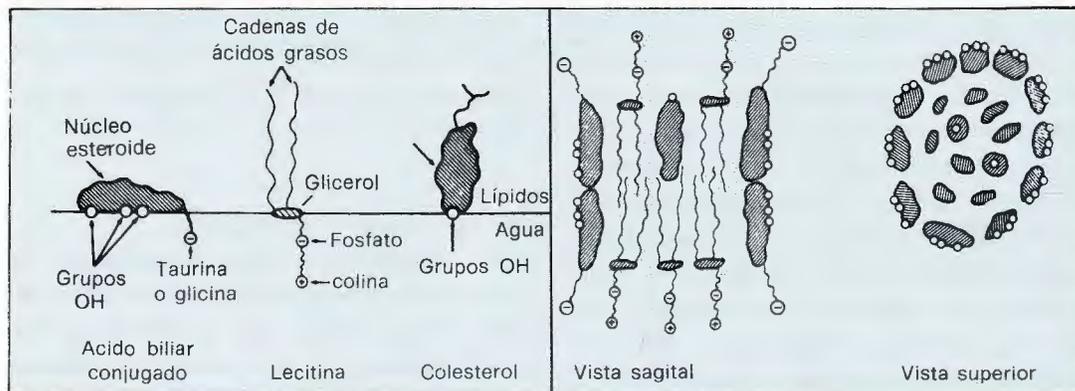
La circulación o ciclo enterohepático es un aspecto muy importante el cual debe ser bien comprendido para poder interpretar posteriormente lo que ocurre en ciertos cuadros patológicos.

Posterior a la contracción de la vesícula, la bilis, a través del conducto biliar común, llega a la segunda porción del duodeno. A lo largo del yeyuno e íleon ocurre un grado moderado de absorción pasiva de bilis, sin embargo, la mayor parte de los ácidos biliares llegan al íleon terminal, sitio en el cual son activamente absorbidos. Los ácidos biliares son absorbidos exclusivamente por la sangre portal, no existe absorción linfática.

Los ácidos biliares absorbidos son eficientemente extraídos por el hígado y rápidamente secretados hacia los canalículos biliares. De esta manera, se cierra el ciclo, y de aquí el nombre de circulación enterohepática. El ritmo de esta circulación está determinado por el patrón dietético individual; se activa mientras uno se alimenta y se encuentra en reposo durante el ayuno. Como la mayor parte de las personas comen tres veces al día y duermen de noche, existen tres exacerbaciones "post-prandiales" del ciclo durante el día y una disminución del mismo durante la noche. A mayor ingesta, mayor será el movimiento de la circulación enterohepática. Según el tipo de dieta, Davenport establece que pueden existir de tres a catorce ciclos diarios (Figs. 3 y 5).

Existe una pequeña fracción de aproximadamente 500 mg de sales biliares tanto primarias como secundarias que escapan la

Fig. 4. Se observa en la primera parte la orientación de un ácido biliar conjugado, lecitina y colesterol en la interfase aceite/agua. En la segunda parte se aprecia la estructura de una micela mixta, la cual contiene los 3 tipos de lípidos mencionados.



reabsorción intestinal llegando así al colon, sitio en el cual ejercen su función catártica. El ácido quenodesoxicólico es el que ejerce de manera más importante la secreción colónica acuosa. Finalmente, esta cantidad de sales biliares es eliminada por las heces.

Con objeto de mantener la poza biliar constante, el hígado sintetiza diariamente a partir del colesterol una cantidad de ácidos biliares equivalente a la cantidad perdida. Lógico es suponer que esta precisa compensación, se realiza gracias a la presencia de un mecanismo de retroalimentación. Evidencias actuales indican, que en gran parte, la síntesis de ácidos biliares depende de la concentración de éstos mismos dentro de los hepatocitos. Los ácidos biliares presentes en el hepatocito, suprimen la síntesis hepática de las mismas al inhibir la enzima microsomal anteriormente mencionada, 7- α -hidroxilasa de colesterol.

Pueden existir condiciones en las cuales la pérdida de sales biliares aumenta. Ejemplos de esto, son procesos patológicos localizados en el íleon (enfermedad de Crohn o enteritis regional), fístula o resección de íleon, interferencia con la absorción por acción farmacológica (ingestión de colestiramina) y fístulas biliares espontáneas o quirúrgicas. Esta pérdida excesiva podrá o no ser compensada por un aumento en la

síntesis hepática de sales biliares. La capacidad sintetizada máxima del hígado es de 5 g²⁸ (Fig. 9). (Ver Litogénesis, diarrea colereica y esteatorrea).

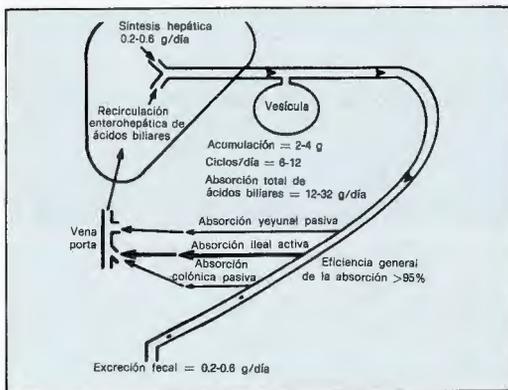
G. Excreción de sustancias por medio de la bilis.

Para que aniones orgánicos como bilirrubina o bromosulfaleína sean excretados por la bilis, se necesita en primer lugar que dichas sustancias sean retiradas de la sangre. El hígado cumple con dicha función y a continuación transforma estas sustancias a derivados hidrosolubles. Así, la bilirrubina se conjuga con un glucurónido y la bromosulfaleína con glutatión.

Los conjugados aniónicos se vuelven más hidrosolubles y así son excretados a la bilis en concentraciones mucho mayores en relación a las encontradas en plasma. Este mecanismo de transporte es activo, es decir, consume energía, es saturable y es mediado por portadores o acarreadores.

Fue en base a estos principios que Graham y Cole en 1924 introdujeron la colecistografía oral, la cual vino a revolucionar el diagnóstico clínico de enfermedades del tracto biliar. Se puede decir que son raras las situaciones en Medicina en donde un exámen con fines diagnósticos, sea tan confiable como la colecistografía oral.

Fig. 5. Circulación enterohepática de ácidos biliares.



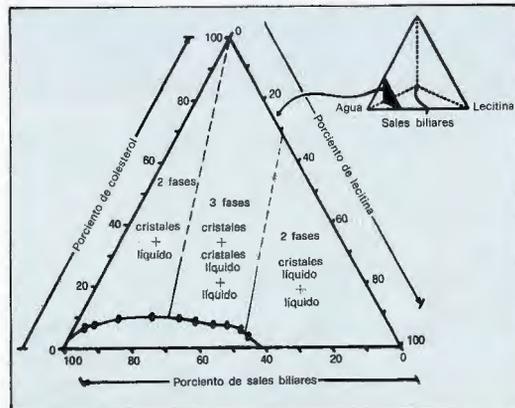
H. Equilibrio coloidal del colesterol en la bilis

¿Cómo el colesterol, no siendo hidrosoluble, se puede disolver en la bilis, la cual está constituida básicamente por agua? Esto se logra gracias a la presencia de sales biliares y, secundariamente, de lecitina.

La bilis, se dice, es un detergente. Todo detergente contiene una estructura hidrosoluble (hidrofílica) y una liposoluble (hidrofóbica). Las sales biliares contienen porciones hidrofóbicas (núcleo esteroide) y porciones hidrofílicas (grupos hidroxilo, uniones peptídicas, glicina o taurina). Lo mismo se puede decir en relación a la lecitina que contiene glicerol y dos ácidos grasos como hidrófobos, además de ácido fosfórico y colina (hidrofílicos). El *colesterol* es en sí una molécula hidrófoba (Fig. 4).

Las sales biliares pueden considerarse como moléculas anfipáticas las cuales se orientan en una interfase aceite/agua con su lado hidrosoluble hacia la fase acuosa y su lado liposoluble hacia la fase oleosa. Cuando se juntan estas moléculas anfipáticas en una solución y su concentración alcanza cierto valor crítico, algunas de las moléculas se aglutinan y forman agregados polimoleculares llamados "micelas". La concentración requerida para la formación de micelas se conoce como "concentración micelar crítica".

Fig. 6. Diagrama representativo de los componentes lipídicos principales de la bilis. La bilis con una composición por arriba de la línea punteada contiene demasiado colesterol para estar en una solución micelar equilibrada.



Las micelas miden de 16 a 24 Å y tienen forma esférica. Estas micelas pueden incorporar a su estructura otras moléculas menos solubles como lecitina, colesterol, monoglicéridos y ácidos grasos. Al incorporar la micela dichas sustancias, ésta se convierte en una micela mixta. Las micelas mixtas son ligeramente más grandes que las micelas simples (Fig. 4).

Los compuestos anteriormente descritos, se ordenan en forma tal que todos los elementos hidrófobos se localizan en el centro de la micela, mientras que los elementos hidrófilos miran hacia la periferia. De esta manera se mantiene la partícula en suspensión (Fig. 4).

Es gracias a este sistema micelar mixto que el colesterol permanece "soluble" en la bilis. ¡La solubilidad del colesterol en la bilis en relación al agua es 2 millones de veces mayor!

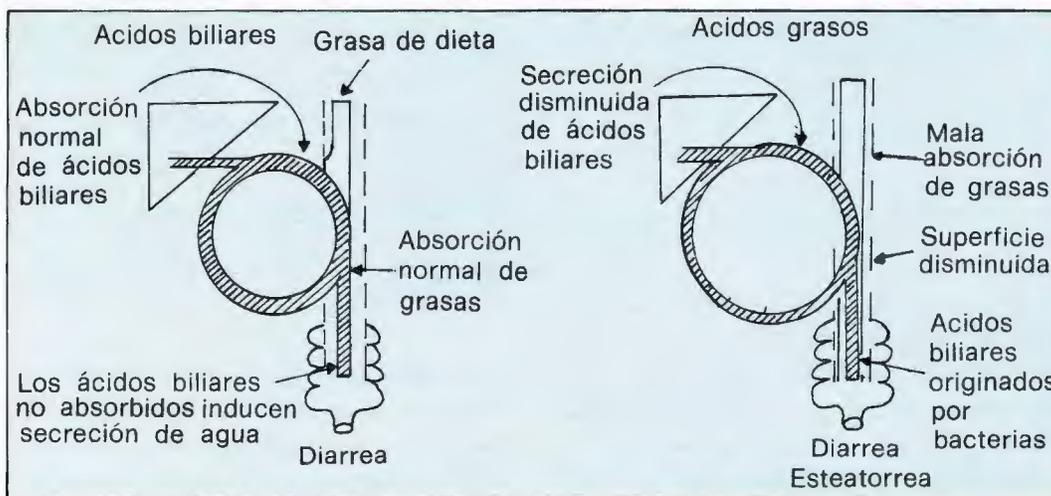
Según lo anterior, se entiende que las posibilidades que el colesterol se mantenga disuelto dependen de las concentraciones relativas de este compuesto, de las sales biliares, de lecitina y agua. Estas concentraciones relativas se pueden expresar en un sistema de coordenadas triangulares tal y como se observa en la figura 6.

Fig. 7. Mecanismo de diarrea en pacientes con mala absorción de sales biliares como consecuencia de pequeña resección o discreta patología ileal. La secreción de sales biliares es suficiente para la absorción de grasas, existe compensación hepática.

Después de una extensa resección de íleon, no existe suficiente secreción de ácidos biliares por lo que existe mala absorción de grasas. Los ácidos grasos no absorbidos penetran al colon inhibiendo la absorción de agua y sodio.

Diarrea colérica

Esteatorrea y diarrea colérica



La mayor parte de las personas con bilis "normal" mantienen los componentes biliares en una zona llamada "zona estable". Existe otra zona llamada "litogénica", en cuyo caso está alterado el equilibrio entre el colesterol y los demás componentes de la bilis. Bajo estas circunstancias, el exceso de colesterol se empieza a precipitar formando cristales. (Ver Litogénesis). Algunos textos hacen mención de una "zona metaestable" que significa la tendencia de formar cálculos de colesterol de manera lenta.

II Parte. Aspectos fisiopatológicos

Una vez definidos y entendidos los conceptos anteriores, será más fácil comprender el por qué de ciertos cuadros provocados por anomalías en la fisiología biliar.

A. Litogénesis

El problema de litiasis biliar ha sido mo-

tivo de fascinación y preocupación de los médicos en todos los tiempos. Algunas mentes se preocupan en averiguar el por qué y el cómo se forman cálculos en la vesícula biliar. Otras mentes con inclinación hacia la clínica, se preocupan en cómo prevenir y aliviar esta enfermedad.

Por un largo tiempo, se pensó que la etiología de los cálculos radicaba en la vesícula biliar. Los mecanismos que se proponían era el de una inflamación crónica vesicular con la consiguiente descamación celular y producción de sustancias anormales, absorción exagerada de sales biliares y en consecuencia, la precipitación del colesterol.

El papel etiológico de la vesícula biliar en cuanto a la litogénesis no ha sido descartado; sin embargo, últimamente los investigadores están buscando la respuesta a este problema en el órgano responsable de producir la bilis, es decir, el hígado.

Los cálculos biliares excepcionalmente

Fig. 8. Colecistografía oral. En la primera fotografía se observan varios pequeños cálculos flotantes y radiolúcidos (flechas).

En la segunda fotografía ya no se observan cálculos. Esta fue tomada 6 meses después a la toma diaria de ácido quenodesoxicólico.



tienen uniformidad estructural y homogeneidad química. Generalmente están constituidos por cantidades variables de cristales de colesterol, bilirrubinato de calcio, carbonatos, fosfatos, ácidos biliares fosfolípidos, proteínas, mucopolisacáridos e iones inorgánicos, además de materiales amorfos no identificados. Sin embargo, desde el punto de vista práctico, se clasifican en cálculos constituidos predominantemente de colesterol, cálculos constituidos predominantemente de pigmentos y cálculos mixtos. Dicha clasificación carece de precisión científica pero clínicamente ha sido de gran utilidad. En el mundo occidental predominan los cálculos de colesterol y a ellos se hará referencia en el presente capítulo.

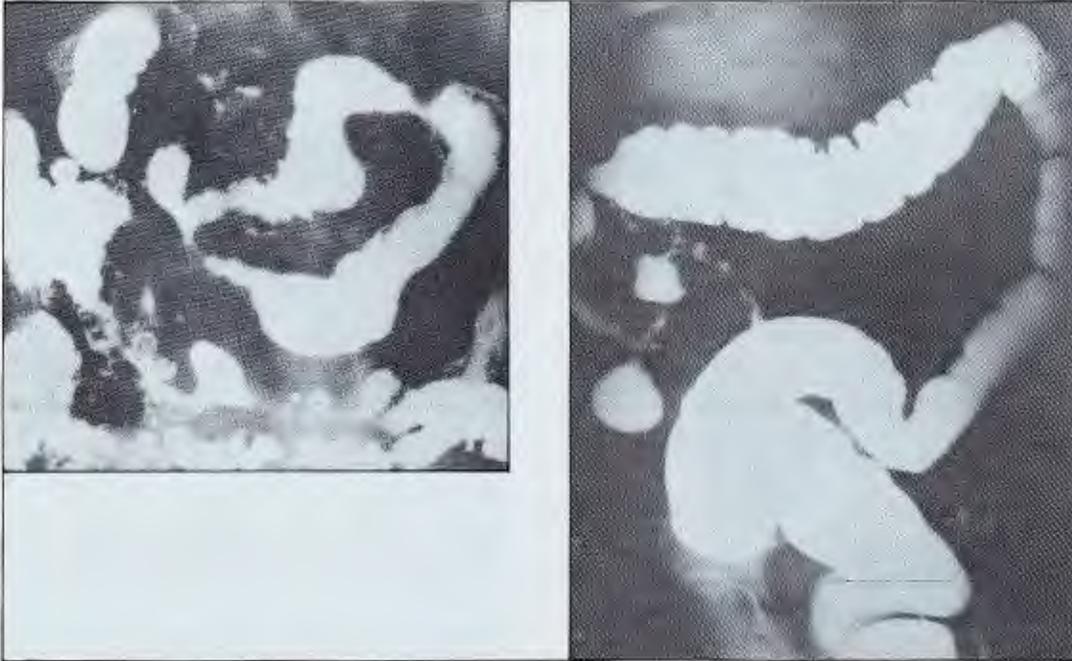
Es un hecho prácticamente aceptado, que para la formación de cálculos de colesterol, se requiere como condición *sine qua non* la formación por el hígado de una bilis

litogénica. Como se mencionó en un capítulo anterior, al tener bilis litogénica, el colesterol se empieza a cristalizar y precipitar, iniciándose así la formación de cálculos. El solo carácter "litogénico" de la bilis, no es razón suficiente para la formación de cálculos ya que se ha observado la presencia de bilis litogénica en vesículas biliares libres de cálculos. Este hecho puede obedecer a la existencia de zonas de metaestabilidad de soluciones moderadamente sobresaturadas y de fase transicionales de cristales líquidos. Bennion y Grundy proponen la existencia de inhibidores de la nucleación de cálculos o la presencia o ausencia de un factor patogénico necesario para la nucleación.

Northfield y Hoffman hablan en favor de la existencia de factores vesiculares (locales) en la producción de cálculos.

La litogenicidad de la bilis, puede, teóricamente hablando, deberse a los siguien-

Fig. 9. Pérdida en exceso de sales biliares. Estudio radiológico de una paciente con enfermedad de Crohn. Nótese las marcadas zonas de estenosis provocadas por dicho proceso. ("signo de la cuerda").



tes mecanismos:

I. Pérdida excesiva de sales biliares: la resección quirúrgica del íleon terminal o la incapacidad de absorción como resultado de procesos patológicos (enteritis regional), da lugar a pérdida fecal excesiva de estas sales. El hígado incrementa su síntesis de sales, pero no de manera suficiente para compensar la pérdida. Esto se traduce en la formación de bilis litogénica o sobresaturada por disminución de sales biliares.

II. Pérdida moderada de sales biliares asociada a una alteración del mecanismo normal de retroalimentación hepática: se piensa que ésta sea la explicación de la formación de cálculos en la mayoría de las personas no obesas. En estas personas la pérdida moderada de sales biliares (fenómeno normal) no es compensada por el hígado. El resultado de esto es la presencia de una poza de sales biliares disminuída y una bilis sobresaturada de colesterol.

III. Secreción excesiva de colesterol biliar: personas obesas en especial presentan

una secreción biliar excesiva de colesterol. Un grupo médico en Francia demostró que la ingestión de dietas hipercalóricas promueven la formación de cálculos debido a una secreción hepática aumentada de colesterol. Parece ser que existe actividad aumentada de la enzima que controla la síntesis de colesterol hepático llamada coenzima A-hidroximetil-glutaril-reductasa. Esta enzima tiende a elevarse en respuesta a la ingesta de alimentos y a la presencia de insulina en plasma. Ambos factores se encuentran elevados en personas obesas.³

Parece ser que personas obesas que bajan de peso rápidamente, también producen bilis rica en colesterol.

Existen evidencias que personas sometidas a regímenes dietéticos altos en colesterol muestran una elevada secreción de colesterol en bilis.

En los últimos años se ha propuesto que personas que ingieren clofibrato producen bilis sobresaturada en colesterol quizás por movilizar los depósitos de colesterol orgá-

nico hacia el sistema hepatobiliar.

IV. Combinación de II y III. Se piensa que esta combinación explica la altísima frecuencia de litiasis en algunas tribus de indios norteamericanos (Pima) y otros grupos étnicos.

Parece ser que tanto estrógenos endógenos y exógenos como progestágenos (o ambos) inducen a una disminución en la poza de ácidos biliares (en especial de ácido quinodesoxicólico). Consecuentemente, existe un incremento de la secreción y saturación de colesterol en la bilis.

El objetivo de esta monografía es tratar aspectos fisiológicos y fisiopatológicos, más no tratamientos. Sin embargo, es importante e interesante explicar brevemente el tratamiento médico de la litiasis ya que éste se basa directamente en las teorías de la litogénesis anteriormente propuestas (Fig. 8).

Se dijo que una condición *sine qua non* para la formación de cálculos es la bilis litogénica. El primer paso lógico sería tratar de quitarle a la bilis su carácter litogénico. De esta manera, se experimentó la administración de colato. Este no produjo efectos favorables, pero el quenodesoxicolato producía exactamente el efecto deseado: la bilis dejaba de estar sobresaturada de colesterol y aún más notable, ¡los cristales presentes en esta bilis desaparecían!

Los efectos farmacológicos producidos por el ácido quenodesoxicólico son, en resumen:

1. Disminución del grado de saturación de colesterol en bilis.
2. Supresión de la 7- α -hidroxilasa de colesterol.
3. Secreción de bilis en la que la sal biliar predominante es el quenodesoxicolato.
4. Disminución de colesterol en la bilis por supresión de la enzima que controla la síntesis de colesterol en el hepatocito: coenzima A-hidroximetil-glutaril-reductasa.
5. Producción aumentada de ácido litocólico, el cual ha mostrado ser hepatotóxico en animales. Afortunadamente, en el hom-

bre, este ácido es esterificado a 3- α -sulfato, el cual está desprovisto de toxicidad.

6. Aumenta la producción de ácido urodesoxicólico.

7. Con cierta frecuencia existe elevación moderada de transaminasas. Esta es transitoria, la biopsia hepática no revela daño estructural.

B. *Esteatorrea y diarrea colereica*

Esteatorrea es la existencia de grasa fecal en cantidad excesiva. La presencia de grasa en heces en cantidad superior al 10% de la grasa ingerida establece el diagnóstico de esteatorrea.

La esteatorrea puede deberse a alteraciones en el metabolismo y/o secreción normal de ácidos biliares. Las más importantes son tres:

- I. La que se debe a colestasis.
- II. La que ocurre al existir proliferación bacteriana excesiva.
- III. La ocasionada por pérdida excesiva de ácidos biliares.

I. *Esteatorrea por colestasis*. Se explicará más adelante.

II. *Esteatorrea por proliferación bacteriana excesiva*.

En condiciones normales la población del intestino delgado es discreta. Es mayor a medida que se va descendiendo en la anatomía intestinal. Cuando el tránsito intestinal se retarda o detiene (estasis intestinal), las bacterias presentes se multiplican y aumentan su número drásticamente, hecho que acarrea, entre otras consecuencias, una mayor deshidroxilación y desconjugación de sales biliares. Al alterarse la estructura química y las propiedades iónicas de las sales biliares, éstas pierden la capacidad de formar micelas mixtas además de que las sales modificadas son absorbidas pasivamente en segmentos superiores del intestino delgado. El resultado de esto es una mala digestión y absorción de grasas, lo que clínicamente se traduce en esteatorrea. Algunas

de las múltiples causas del síndrome de proliferación bacteriana son:

1. Disminución de la secreción ácida gástrica (anemia perniciosa, síndromes post-gastrectomía y vagotomía).

2. Estasis del contenido intestinal por:

a) Alteración de la motilidad intestinal (diabetes mellitus, esclerodermia, amiloidosis, esprue celiaco).

b) Obstrucciones del intestino delgado (estenosis, enteritis regional).

c) Presencia de asas ciegas.

3. Deficiencia de inmunoglobulinas (hipogamaglobulinemia, déficit de IgA).

4. Pérdida de la válvula ileo-cecal (por cirugía o por fístulas entéricas internas).

III. *Esteatorrea por pérdida excesiva de ácidos biliares.*

Los ácidos biliares pueden perderse en cantidad excesiva cuando su sitio de absorción activa, es decir, el íleon terminal, haya sido resecado quirúrgicamente, sea sitio de procesos patológicos como enteritis regional o al administrar colestiramina o colestipol.

En todos estos casos, si la pérdida de sales biliares no es compensada por la síntesis hepática, habrá disminución de la poza de sales biliares en el organismo, y, por consiguiente, de la cantidad necesaria de sales biliares en el lumen intestinal con la consecuente inadecuada digestión de grasas y su resultado: esteatorrea (Fig. 7).

Si las sales biliares que no pueden ser absorbidas por las razones antes mencionadas, son compensadas por la síntesis hepática, no habrá esteatorrea pero sí otro trastorno: las sales biliares no absorbidas pasan al colon sufriendo diversas modificaciones por acción bacteriana. Estas sales interfieren con la absorción de agua y electrolitos (que es función normal del colon), y cuando esta cantidad es excesiva, da lugar a diarrea, motivo por el cual se llamaba "colereica" (Fig. 7).

C. *Colestasis*

El fisiólogo usa el término de colestasis

cuando existe una reducción del flujo biliar.

El patólogo habla de colestasis cuando observa en laminillas la presencia de trombos biliares.

Por otra parte, el clínico habla de colestasis cuando se enfrenta a un paciente con signología y sintomatología resultante de la acumulación en los tejidos de sustancias, las cuales, en condiciones normales deben ser excretadas en la bilis.

Hablar de colestasis, es hablar de un síndrome, ya que tiene múltiples causas. Importante es recordar que las sales biliares sufren dos procesos a su paso por el hígado (excreción y captación). La colestasis puede deberse a alteraciones de uno y otro.

Causas de colestasis:

I. Obstrucción extrahepática

a) Coledocolitiasis.

b) Estenosis cicatricial.

c) Ligadura accidental o sección quirúrgica.

d) Procesos neoplásicos: carcinoma de la cabeza de páncreas; carcinoma de la ampulla de Vater; carcinoma del colédoco; metástasis ganglionares en el hilio hepático.

e) Malformaciones congénitas: quiste del colédoco, atresia biliar, atresia intestinal.

f) Presencia de parásitos: ascariasis, fasciolosis.

g) Inflamaciones de órganos vecinos: pancreatitis, úlceras duodenales exteriorizadas, perivisceritis.

II. Colestasis intrahepáticas.

a) Alteración bioquímica de sales biliares con daño a la membrana del hepatocito: síndrome de Byler.

b) Alteración en la permeabilidad de la membrana celular (retrodifusión de agua): ingesta de anovulatorios y colestasis del tercer trimestre del embarazo.

c) Inhibición del flujo de sodio o inac-

tivación de la adenosintrifosfatasa (ATP-asa) para Na⁺ y K⁺: Clorpromazina.

d) Lesión a los microfilamentos: noretandrolona.

e) Probable lesión a diferentes organelos del hepatocito: Hepatitis viral aguda, hepatitis alcohólica.

f) Alteración de los conductos biliares interlobulillares y septales: colangitis destructiva no supurativa o "cirrosis biliar primaria".

g) Alteración de los conductos biliares septales y principales: Colangitis esclerosante, colangiocarcinoma.

Consecuencias de la colestasis

Entendiendo los mecanismos fisiopatológicos de la colestasis, resulta fácil explicar el porqué de los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio y gabinete que aparecen en dicho cuadro.

Uno de los principales trastornos en la colestasis es el *defecto en el transporte de aniones orgánicos*. Debido a ésto, existe elevación en el plasma y tejidos de los niveles de sales biliares, ocasionando prurito. Existe retención de bilirrubina, lo que produce ictericia y acolia o hipocolia (según el grado). La bromosulfaleína también se retiene, al igual que el ácido iopanóico, razón por la cual la colecistografía oral practicada en ese momento es negativa.

El *defecto en la excreción de lípidos* produce hipercolesterolemia, hiperfosfolipidemia, aumento de lipoproteína, xantelasmas, xantomas y alteraciones en la membrana de los eritrocitos.

La *síntesis aumentada o el escape aumentado de enzimas de la membrana plasmática hepática* producirá algunos de los hallazgos típicos de laboratorio como elevación de la fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa y γ glutamyl-transpeptidasa.

La *disminución en la concentración de ácidos biliares en la luz intestinal* produce esteatorrea, mala absorción de las vitaminas liposolubles y, en consecuencia, hipoprotrombinemia, osteomalacia, hemorragias por deficiencia de vitamina K y mani-

festaciones de deficiencia en vitamina A.

Antes de finalizar esta monografía, existen puntos importantes que pueden ser de gran utilidad en la práctica.

Cuando existe colestasis neonatal, no se presenta prurito sino hasta los 6 meses de edad.

El prurito tiene una pobre correlación con la concentración de ácidos biliares en suero y en piel.

Pacientes observadores refieren que el prurito es más intenso a la hora de acostarse y no se presenta en la mañana. Esto se puede explicar si recordamos la dinámica de la circulación enterohepática.

El aumento de la 5'-nucleotidasa y de la γ -glutamyl-transpeptidasa ocurre mucho antes de que se aprecien cambios morfológicos. Debido a ésto, el diagnóstico de colestasis debe ser establecido primeramente por el clínico más no por el patólogo.

La hiperbilirrubinemia no ocurre al principio de la colestasis. Numerosos clínicos no diagnostican colestasis en fases tempranas por creer que si no hay ictericia no existe enfermedad hepática. Este es un concepto totalmente falso.

La tarea del médico ante el paciente con colestasis es primero que todo diagnosticar si su causa es intrahepática o extrahepática. En efecto, la mayoría de las primeras se tratan médicamente mientras que las segundas casi siempre son tributarias de la cirugía. Una vez establecida la localización de la colestasis, es indispensable establecer su causa. Existen diversos pasos sucesivos que debe seguir el clínico en este momento, los cuales quedan fuera de los aspectos de la presente monografía. □

Bibliografía

1. Banfield W.J.: Physiology of the gallbladder. *Gastroenterology* 69:770-775, 1975.
2. Bennion L.J., Grundy S.M.: risk factors for the development of cholelithiasis in man (Two Parts). *N. Engl. J. Med* 299:1161-1167, 1221-1226, 1978.
3. Bolt R.J., *Pathophysiology of gallbladder disease, pathologic physiology (Mechanisms of Disease)*. 6th Edition. Ed: Sodeman W.A.,