

FISIOPATOLOGIA DE LA VÍA BILIAR PRINCIPAL Y ACCESORIA

Dr. Oscar M. Mazza

Recuerdo Anátomo-funcional

El árbol biliar se origina en el polo biliar de las células hepáticas o hepatocitos, que forman los espacios de Hering, por los cuales la bilis llega a la vía biliar. La primera estructura de la vía biliar intrahepática está constituida por los ductulos, pequeñas estructuras con un diámetro menor de 20 μm . Estos convergen formando los ductos interlobulares, que poseen un diámetro de 20 a 100 μm , y constituyen la primera estructura biliar acompañado de un pedículo portal y arterial. A continuación se encuentran los ductos septales y segmentarios, con un diámetro de 100 a 400 μm , formándose finalmente los ductos hepáticos, que ya poseen un tamaño de entre 400 y 800 μm . La confluencia final de los ductos forma los conductos biliares segmentarios, que convergen dando origen a los conductos hepáticos derecho e izquierdo, el conducto hepático común y, finalmente, el colédoco. En la desembocadura de la vía biliar en el duodeno, se encuentra el esfínter de Oddi, formado por fibras de músculo liso, cuya función es regular el pasaje de la bilis al intestino.

El epitelio de los conductos biliares está formado por una capa de células cuya forma varía de cuboidea a columnar, y que asienta sobre una membrana basal. Constituye el 3 al 5 % del total de células hepáticas. Se puede distinguir claramente en su membrana celular un polo basolateral, que comprende las caras adyacentes a la membrana basal y las laterales, y un polo apical o luminal, cubierto por numerosas microvellosidades.

La irrigación sanguínea de la vía biliar proviene de la arteria hepática, a través de una red periductal de pequeños vasos, llamada Plexo Vascular Peribiliar. El drenaje venoso se realiza hacia los sinusoides hepáticos.

La secreción total diaria de bilis varía entre 700 y 1200 ml. Durante el período interdigestivo, gran parte de la misma es almacenada en la vesícula biliar, donde se concentra aún más por la absorción de agua, Na^+ y Cl^- , a través de un mecanismo activo de transporte de Na^+ . Así, con una capacidad total de entre 30 y 60 ml, la vesícula puede almacenar hasta el producto de 12 horas de secreción hepática con una bilis concentrada hasta 18 veces con respecto a la producida originalmente.

La bilis es una solución que tiene principalmente tres funciones: Participar en la digestión de las grasas, solubilizar monoglicéridos, y eliminar parte del pool total de colesterol del organismo. El 82% de la bilis es agua. Los principales solutos presentes son los lípidos biliares, constituidos por las sales biliares (67% del total), los fosfolípidos (22%, siendo en su gran mayoría lecitina), y colesterol (4%). El resto corresponde a bilirrubina, electrolitos y proteínas.

El colesterol es un lípido de fundamental importancia en el organismo humano. Tiene su origen en el colesterol exógeno proveniente de la ingesta y absorbido en el intestino, y del colesterol endógeno sintetizado principalmente en el hígado. Es componente principal de las membranas celulares, y precursor de hormonas esteroideas. En la célula hepática, el colesterol puede seguir distintos caminos:

- Incorporarse a las membranas celulares
- Esterificarse
- Formar sales biliares
- Excretarse a la bilis

Es prácticamente insoluble en agua. Sin embargo, en la bilis, la presencia de las sales biliares y fosfolípidos aumentan su solubilidad en 1 millón de veces. El exceso de colesterol puede además solubilizarse en las llamadas vesículas, que son formaciones esféricas de dos capas de colesterol y fosfolípidos, capaces de crecer y fusionarse entre sí. Se produce así en la bilis supersaturada un equilibrio dinámico entre las micelas mixtas y las vesículas con los monómeros de sales biliares y micelas simples. La relación relativa de las concentraciones de colesterol, sales biliares y fosfolípidos en la bilis es el factor determinante principal de la solubilización o precipitación del colesterol.

Fisiología del epitelio biliar

En la última década, el desarrollo de nuevos modelos experimentales basados en cultivos de células epiteliales biliares, y de preservación de canalículos biliares intactos, ha impulsado un gran avance en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología del epitelio biliar

Dicho epitelio cumple con numerosas funciones, pero nos limitaremos a describir las dos de mayor trascendencia clínica: La producción de bilis, y la modulación inmunológica.

Producción de bilis

Si bien se creía que la bilis era un producto final del metabolismo de hepatocito, se comprende en la actualidad que este es un proceso en el que intervienen en forma combinada tanto el hepatocito como el colangiocito.

El epitelio biliar contribuye aproximadamente con el 40% del flujo biliar total, y se debe en gran parte al aporte de agua y electrolitos a la bilis canalicular.

Este aporte se modula en gran medida como respuesta a gradientes electroquímicos y a estímulos hormonales. Estos fenómenos se producen tanto en el polo basolateral como en el apical del colangiocito, pudiendo ser analizados para su mejor comprensión por separado. La organización estructural de dichas células es semejante a la de otros epitelis secretores. Básicamente, receptores y transportadores dependientes de la Na⁺/k⁺ ATPasa se encuentran en el polo apical, mientras que ectopeptidasas y algunos transportadores de membrana se encuentran en el polo apical.

Modulación hormonal

El epitelio biliar puede ser considerado un verdadero órgano inmunológico, ya que posee la capacidad de producir:

- Interleukina 6
- Tumor Growing Factor β
- Endotelina 1
- Proteína quimotáctica de monocitos
- Oxido nítrico

Bibliografía

1. Ortega López D, Martínez Sarmiento J, Borque M, Sobrino JA, Fernández D, Calderón T, Montes E, de Pablos I, Coca E, Mallén A, Mayol J, Alvarez Fernández Represa J. Estudio de la secreción de sustancia P, neurotensina y somatostatina en pacientes con colelitiasis. Rev Esp Enf Digest 1997; 89: 425-429
2. Roberts SK, Ludwig J, Larusso NF. The pathobiology of biliary epithelia. Gastroenterology 1997; 112: 269-79
3. Tavaloni N. The intrahepatic biliary epithelium: an area of growing interest in hepatology. Semin Liv Dis 1987; 7: 280-92
4. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 1998; 339: 1217-1227

Fisiopatología de la litiasis biliar

En la litiasis de la vía biliar, se deben diferenciar 2 grupos de estudio con distintas implicancias en su génesis: Ellos son los cálculos de la vesícula biliar, y los cálculos de la vía biliar principal.

Litiasis vesicular

Hasta mediados de este siglo, se consideró a la litiasis como una enfermedad primaria de la vesícula biliar. La inflamación crónica de la pared condicionaba la formación de los cálculos. Los avances obtenidos en la comprensión de este proceso en los últimos 20 años, han hecho que en la actualidad se considere a la litiasis vesicular como un proceso complejo, con múltiples variables que involucran al metabolismo lipídico, la secreción hepática, la vía biliar, e inclusive al intestino. En la formación de cálculos podemos identificar distintos procesos que llevan a la formación de 3 variedades de litos. Ellos

son los cálculos de colesterol, los pigmentados negros, y los pigmentados marrones. Los 2 primeros se forman en la vesícula en condiciones estériles. Los pigmentados marrones son encontrados casi exclusivamente en la vía biliar principal asociados a infección bacteriana de la misma, aunque se pueden originar en la vesícula como secuela posterior a episodios de colecistitis aguda.

Cálculos de colesterol

Son la variedad más frecuente de cálculos vesiculares en occidente, representando hasta el 80% de los mismos. Para la comprensión del proceso que lleva a su formación debemos considerar a la bilis como una solución en equilibrio permanente, que fluye libremente por los canalículos biliares. Cualquier alteración, tanto en sus componentes como en su fluidez, condicionará la precipitación de los solutos presentes. Se reconocen así 3 grandes variables consideradas fundamentales para la litogénesis. Ellas son:

- La sobresaturación de la bilis con colesterol, su principal soluto.
- La aparición de factores que promuevan la nucleación de cristales de colesterol.
- La hipomotilidad de la vesícula como causante de ectasia biliar.

La presencia aislada de alguno de los factores mencionados no es suficiente por sí misma para desencadenar la formación de los cálculos, sino que deben coexistir los tres para iniciar este proceso.

La génesis de los cálculos de colesterol tiene su origen en procesos físico químicos desencadenados por alteraciones en la composición lipídica de la bilis. En condiciones normales, la mucosa vesicular favorecería la solubilidad del colesterol en la bilis al realizar una absorción diferencial de los distintos lípidos biliares. El factor primario reconocido en la formación de cálculos es la sobresaturación biliar de colesterol debido a un aumento de la secreción hepática del mismo. Si bien existen situaciones puntuales descritas que producen dicho efecto, en la mayoría de los pacientes la sobresaturación de colesterol se debe a un desorden complejo que trae como consecuencia el aumento del pool total de colesterol disponible para ser excretado. Esto puede ser por un incremento de la síntesis a partir de una mayor captación de lipoproteínas, o a una disminución de su degradación para la síntesis de ésteres o sales biliares. En esta bilis saturada, comienza la formación de vesículas de colesterol-lecitina a partir de las micelas saturadas, con un diámetro 10 veces mayor al de estas últimas. Si la sobresaturación persiste, las vesículas aumentan considerablemente su enriquecimiento de colesterol por pasaje desde las micelas, crecen en tamaño, se fusionan entre sí, transformándose en estructuras multilaminares de mayor tamaño llamadas liposomas. Es precisamente la estabilidad de las vesículas la que determina la estabilidad de la bilis, ya que es en el lugar en donde comienza la nucleación de cristales de colesterol monohidratado.

Una consecuencia precoz del aumento del colesterol biliar, es la disminución de la contractilidad de la pared vesicular, agregándose entonces el factor de ectasia como contribuyente para la nucleación. Los mecanismos celulares de contracción se mantienen intactos, y los cambios en el comportamiento de la membrana plasmática revierten al retornar los niveles habituales de colesterol. En otros estudios, se ha demostrado que ciertos pacientes con litiasis vesicular, poseen una alteración estructural en los receptores de membrana de la CCK, que se traduce en una menor capacidad contráctil de la vesícula. Esto implicaría otro componente genético en ciertos subgrupos de litiasis. El embarazo, la diabetes, la obesidad las dietas hipocalóricas hipograsas y la nutrición parenteral son situaciones también relacionadas con hipomotilidad vesicular.

Se ha señalado que el intestino delgado tendría implicancias en la litogénesis. En la fase interdigestiva (ayuno), hay un aumento de motilina liberado en el período previo a la fase III de los complejos motores migratrices que produce una contracción moderada de la vesícula con evacuación parcial del 20-30% de su contenido. Ciertos pacientes con litiasis presentan un enlentecimiento del tránsito intestinal, que al prolongarse, distancia los complejos motores disminuyendo los períodos de fase III, disminuyendo la frecuencia de contracción vesicular. Esto aumentaría el tiempo disponible para la nucleación en la vesícula.

Las proteínas biliares tienen también implicancias en la formación de cálculos. La mayor parte de las mismas son secretadas en el hepatocito y durante el proceso de concentración biliar dentro de la vesícula, éstas son degradadas o absorbidas. (tabla 2). En ciertos pacientes con litiasis vesicular se ha descrito un aumento selectivo de glicoproteínas mucinosas, IgG y albúmina durante el proceso de concentración vesicular de la bilis.

Los procesos descritos culminan con la formación de una gel mucinoso en la mucosa de la vesícula, con alto contenido de colesterol y cristales de colesterol monohidratado, que finalmente se desprende hacia la luz y se transforma en barro biliar. La hipomotilidad presente en la vesícula produce una evacuación incompleta del mismo, determinando un aumento en la nucleación del colesterol con la consiguiente formación de la litiasis.

Cálculos pigmentados negros

Poco se ha avanzado en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos de formación de los cálculos negros. Casi con exclusividad, éstos se encuentran en la vesícula biliar, y su formación ocurre en condiciones estériles. La litiasis pigmentada negra se asocia con gran frecuencia a pacientes con hemólisis crónica, cirrosis, y resecciones ileales. Por lo general son múltiples y pequeñas.

En su composición podemos encontrar:

- El pigmento negro, que consiste en una trama insoluble de polivinilo con polímeros de bilirrubinato
- Bilirrubinato de calcio
- Carbonato y fosfato de calcio
- Residuos ricos en glicoproteínas que constituyen entre el 10 y el 60% del peso total

Bibliografía

1. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. Am J Surg 1993; 165: 410-419
2. Chen Q, Amaral J, Biancani P, Behar J Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity. Gastroenterology 1999; 116: 678-685
3. Portincasa P, van Erpecum KJ, Renooij W, Gadella M, van Berge Henegouwen GP. Behavior of various cholesterol crystals in bile from patients with gallstones. Hepatology 1996; 23: 738-748
4. Schneider H, Sanger P, Hanisch E. In vitro effects of cholecystokinin fragments on human gallbladder. J Hepatol 1997; 26: 1063-1068
5. Thistle JL. Pathophysiology of bile duct stones. World J Surg 1998; 22: 111-111

Litiasis de la vía biliar principal

La litiasis de la vía biliar la podemos clasificar en dos grandes grupos. El primero de ellos corresponde a la litiasis que se forma de novo en la vía biliar principal, es la que se denomina litiasis primaria. La segunda es aquella que se ubica en la vía biliar luego de haber migrado desde la vesícula biliar, es la denominada litiasis secundaria

Litiasis Primaria de la vía biliar: Litiasis intrahepática

1. **Litiasis pura de colesterol:** Son similares a los cálculos encontrados en la vesícula biliar, pero pueden no estar presentes en ésta. Afectan muchas veces a sectores delimitados del árbol biliar, y se cree que su etiopatogenia obedece a déficit local factores antinucleación. Se ha encontrado en estos pacientes déficit de Apolipoproteína A en la bilis.
2. **Litiasis negra mixta de colesterol:** Es la forma más común. Tienen un componente mixto de bilirrubinato de calcio que les confiere el pigmento pero el peso del lito corresponde en un 50% a colesterol. Si bien la infección tendría un importante rol en su génesis, se desconoce porqué difieren con respecto a los cálculos pigmentados marrones.

Litiasis extrahepática

Litos pigmentados marrones: Estos cálculos se desarrollan en la vía biliar como consecuencia de dos factores siempre presentes: ectasia biliar, producto generalmente de estenosis, e infección crónica de la vía biliar por gérmenes anaerobios.

Litiasis secundaria

La litiasis secundaria es aquella que proviene de la migración de cálculos vesiculares. Por lo tanto, se componen de cálculos de colesterol o cálculos pigmentados negros. Sin embargo, en ciertas oportunidades dicho cálculo actúa en la vía biliar como cuerpo extraño, favoreciendo los mecanismos descritos en la formación de litos marrones que se deposita en su exterior. En esos casos, encontraremos cálculos pigmentados marrones, pero el núcleo de colesterol o negro determinará el origen inicial del mismo.

Bibliografía

1. Cetta F. The role of bacteria in pigment gallstone disease. Ann Surg 1991; 213: 315-26

Síndromes de obstrucción biliar

Se define como colestasis a la obstrucción del flujo de bilis hacia el tubo digestivo. Este cuadro puede deberse a causas congénitas o adquiridas, benignas o malignas, por obstrucciones parciales o completas de localización intra o extrahepáticas.

Fisiopatología de la Ictericia Obstructiva

La obstrucción a la salida del flujo biliar permite que sustancias y elementos normalmente eliminadas por esa vía, se acumulen en el árbol biliar a presión mayor que la fisiológica, que es de hasta 25 cm de H₂O. Esto produce la disrupción de la barrera biliar-sinusoide, refluendo elementos a la circulación sistémica por las venas suprahepáticas.

Además de este efecto de autointoxicación, la obstrucción biliar prolongada produce consecuencias nocivas tanto a nivel local como a distancia.

Debemos comprender entonces, que los cuadros de obstrucción biliar implican complejos fenómenos patológicos, que comprometen directamente al hígado, pero que por vías directas o indirectas, pueden involucrar a todos los parénquimas del organismo.

Fenómenos Locales

Gran parte de la injuria celular se debe a retención de ácidos biliares hidrofóbicos, que poseen efectos tóxicos directos sobre los hepatocitos. Las sales biliares pueden producir daño hepático al inducir apoptosis, aunque su modo de realizarlo aún no ha sido esclarecido.

La fibrosis hepática se caracteriza por la acumulación extracelular de proteínas de matriz. Es un fenómeno que puede ser revertido en su totalidad, recuperando el hígado su estructura histológica normal.

Fenómenos Sistémicos

Alteraciones inflamatorias e inmunológicas

Las alteraciones en la respuesta inmune producidas en la IO pueden ser analizadas en diferentes aspectos del sistema inmunológico. Las células de Kupffer constituyen el 85% del total del sistema fagocítico mononuclear del organismo, conocido como el sistema retículo endotelial (SRE). Están ubicadas estratégicamente en la interfase entre la circulación portal y sistémica. Tienen activa participación en la eliminación de antígenos celulares, endotoxinas y bacterias provenientes del tubo digestivo. La activación de las mismas con la posterior liberación de mediadores inmunológicos, constituye un paso fundamental en una adecuada respuesta inmunológica. Se ha observado que la actividad fagocítica del SRE se encuentra disminuída en los cuadros de colestasis, relacionado directamente con las concentraciones en plasma de bilirrubina y endotoxinas, y con la duración de la ictericia. Estos hechos ocurren tanto en el hígado, como en otros órganos del SER como pulmón y bazo. La respuesta quimiotáctica de los neutrófilos a la IL8, un importante factor quimiotáctico de PMN, se encuentra disminuída, así como su capacidad de adhesión.

Endotoxemia, tranlocación bacteriana y barrera intestinal.

La absorción de pequeñas cantidades de endotoxinas desde el intestino a la sangre portal puede ser un fenómeno normal. Sin embargo, en los cuadros de IO la endotoxemia portal o sistémica ocurre hasta en el 50-70% de los pacientes. Es bien conocida la importancia de la endotoxemia en la activación de las

células del sistema monocito-macrofágico, estimulando la liberación de citokinas y disparando la cascada inmunológica. El pasaje de bacterias viables a través de la barrera mucosa intestinal se denomina tranlocación bacteriana, y ha sido descrito en modelos experimentales de ictericia obstructiva al igual que en otros casos de inflamación sistémica.

Citoquinas

Se ha estudiado la participación de diversos mediadores inflamatorios en los cuadros de IO. Su verdadero rol y los alcances de sus efectos aún no han sido completamente elucidados.

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es considerado un mediador principal en la respuesta inflamatoria. Elevadas concentraciones plasmáticas han sido detectadas tanto en modelos experimentales como en pacientes con IO.

Existen dos receptores solubles de TNF: P55 y P75, que constituyen fracciones de membrana celular que se liberan ante diversos estímulos inflamatorios. Podrían tener funciones reguladoras de la actividad biológica del TNF, uniéndose a él, inactivándolo y eliminándose por vía urinaria. En ratones con IO se han encontrado altos niveles de ambos receptores, pudiendo tener implicancias pronósticas de mortalidad. La IL6 aumenta en ratas sometidas a ligadura de la vía biliar. La IL8 es un conocido factor de quimiotaxis de neutrófilos. Se ha demostrado un aumento de su producción por las células de Kupffer activadas en modelos de IO en ratas. El Factor de Activación Plaquetario ha sido involucrado en cirrosis hepática en modelos experimentales. Se han demostrado aumento de su concentración local en el hígado en ratas sometidas a ligadura de la VBP, siendo probablemente las células de Kupffer las responsables de su liberación. El Transforming Growth Factor β (TGF β) es una citoquina que posee capacidad de bloquear la respuesta de las células B, inhibir la proliferación de células T, e inhibir la hematopoesis. Niveles aumentados de TGF β circulante han sido detectados en pacientes con IO, pudiendo explicar en parte la inmunosupresión observada en esta patología.

Alteraciones de la función renal

Las alteraciones en la función renal son frecuentes en los pacientes con IO, y parte de la morbimortalidad observada en el período postoperatorio de esta patología se debe a caída de la tasa de filtrado glomerular con la consiguiente insuficiencia renal. Si bien el mecanismo principal por el cual se produce no ha sido identificado, diferentes líneas de investigación han descrito varias condiciones patológicas que se producen en la colestasis.

La disminución del volumen de agua del compartimiento extracelular con hipovolemia marginal en pacientes con colestasis, es un hecho demostrado por técnicas de medición utilizando marcadores radioisotópicos. Los mecanismos homeostáticos de agua y sodio se encuentran alterados. Disminuyen los índices de clearance de creatinina, se dispara el sistema ahorrador de Na⁺ Renina-Angiotensina-Aldosterona y aumentan las concentraciones de vasopresina. Sin embargo, en forma paradójica se produce un marcado aumento del Factor Atrial Natriurético (FAN), que en condiciones normales se libera ante un exceso de volumen circulante para estimular la excreción de Na⁺ y agua por el riñón. Así, a pesar de poseer un volumen de agua deplecionado, caída de la función renal, y un estado hiperaldosterónico, la excreción fraccional de Na⁺ en estos pacientes se encuentra elevada. Este fenómeno revierte rápidamente luego de la desobstrucción biliar aún ante el incremento paralelo de volumen circulante. (11).

Bibliografía:

1. Bemelmans MHA, Greve JW, Gouma DJ, Buurman WA. Cytokines TNF and IL6 in biliary obstruction in mice. *Hepatology* 1992; 15: 1132-1136
2. Clements WDB, Erwin P, Mc Caigue MD, Halliday I, Barclay GR, Rowlands BJ. Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 1998;42: 293-99
3. Ding JW, Andersson r, Stenram U et al. Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. *Br J Surg* 1992;79:648-652
4. Gallardo JM, Padillo J, Martín Malo A, Miño G, Pera C, Sitges Serra A. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide and endocrine markers of volume depletion in patients with obstructive jaundice. *Br J surg* 1998; 85: 28-31
5. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins. A study with germ free rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 478-485

6. Inan M, Sayek I, Tel C, Sahin Erdemli I. Role of endotoxin and nitric oxide in the pathogenesis of renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1997; 84: 943-947
7. Kennedy JA, Clements WDB, Kirk SJ, Mc Caigue MD, Campbell GR, Erwin PJ, Halliday MI, Rowlands BJ. Characterization of Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice. *Br J Surg* 1999; 86: 628-633
8. Kimmings AN, SJH van Deventer, H Obertop, EAJ Rauws, DJ Gouma. Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: pathogenesis and treatment. *J Am Coll Surg* 1995;181:567-81
9. Parks RW, Clements WDB, Syme MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br j Surg* 1996; 83: 1345-1349
10. Sitges-Serra A, Carulla X, Píera C, Martínez-Ródenas F, Franch G, Pereira J et al. Body water compartments in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1992; 79:553-556
11. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Eng J Med* 1998; 339: 1217-1227