

## + Litiasis biliar

Los cálculos biliares son masas anormales de diversos tamaños, que se mantienen dentro de la vesícula biliar. Los avances en la ecografía abdominal han mejorado significativamente la capacidad de detectar la coledocistitis tanto en seres humanos como en pequeños animales.

En el caso de los caninos y felinos, la coledocistitis es una condición poco frecuente, con una prevalencia aproximada del 1%. Los cálculos biliares pueden categorizarse en tres tipos según su composición de colesterol. En primer lugar, se encuentran los cálculos biliares de colesterol, que contienen un 70% o más de colesterol. En segundo lugar, los cálculos biliares pigmentados, de color negro o marrón, cuya proporción de colesterol es igual o inferior al 30%. Por último, los cálculos biliares mixtos se caracterizan por tener un contenido de colesterol que fluctúa entre el 30 % y el 70 %.

Es importante señalar que los cálculos de colesterol y los de pigmento negro se forman exclusivamente en la vesícula biliar en un entorno estéril. Por otro lado, los cálculos de pigmento marrón se desarrollan debido a infecciones bacterianas anaeróbicas en diversas partes del árbol biliar. Este conocimiento detallado de las distintas formas de coledocistitis contribuye a una mejor comprensión y manejo de esta condición tanto en humanos como en animales.

### Cálculos biliares pigmentados "negros"

Los análisis de la bilis que contiene cálculos biliares pigmentados negros, en comparación con aquellos que tienen cálculos biliares de colesterol o carecen de ellos, revelan concentraciones anormalmente altas de bilirrubina no conjugada (BNC) y una elevada actividad de la  $\beta$ -glucuronidasa. La  $\beta$ -glucuronidasa, liberada por células hepáticas o del epitelio biliar, desencadena la desconjugación de la bilirrubina conjugada que al combinarse con iones de  $\text{Ca}^{2+}$  libres en la bilis. La extrema insolubilidad del bilirrubinato de calcio favorece su precipitación, formando pequeños cristales precipitados que generan inflamación en la mucosa de la vesícula biliar, hipersecreción de moco e hipomotilidad de la vesícula biliar.

En colaboración con la proteína fijadora de calcio, la mucina estimula la formación de cálculos biliares de pigmento negro, dando lugar a un ciclo auto perpetuante con la agregación de cálculos de pigmento negro, inflamación, producción de moco y estasis biliar.

En los seres humanos, la formación de cálculos biliares pigmentados se produce como resultado secundario de procesos como la hemólisis, la eritropoyesis ineficaz, anomalías en el ciclo enterohepático debido a enfermedades intestinales primarias e hipomotilidad de la vesícula biliar. En animales, se reconoce que las enfermedades hepáticas y del tracto biliar son factores determinantes en la generación de estos cálculos. La estasis de la bilis desempeña un papel esencial, pero también intervienen la hipomotilidad de la

vesícula biliar, la inflamación, la infección, la hipersecreción de moco y alteraciones en la composición de la bilis.

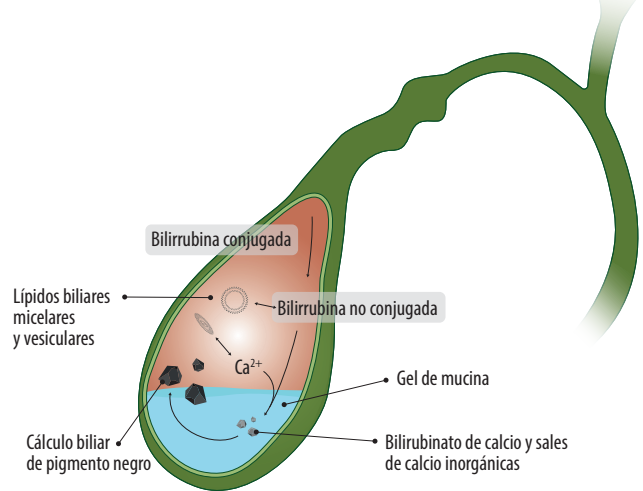


Fig. 1. Esquema de la patogénesis de cálculos pigmentarios "negros" en la vesícula biliar.

### Cálculos biliares pigmentados "marrones"

La infección por bacterias anaerobias desencadena una hipersecreción de glicoproteínas de mucina en el árbol biliar, formando un gel en la bilis. Las enzimas bacterianas realizan las siguientes acciones:

**Hidrólisis de los lípidos biliares:** la fosfolipasa A1 cataliza la hidrólisis de las fosfatidilcolinas biliares, generando ácidos palmítico y esteárico, junto con lisofosfatidilcolina.

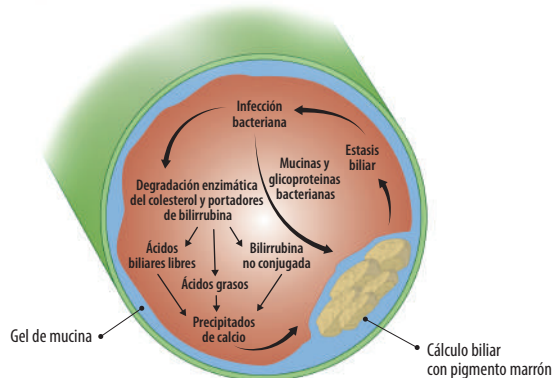
**Hidrólisis de la bilirrubina:** la  $\beta$ -glucuronidasa lleva a cabo la hidrólisis de la bilirrubina, produciendo bilirrubina no conjugada (BNC) y ácido glucurónico, lo cual acidifica aún más la bilis.

**Hidrólisis de sales biliares conjugadas:** la hidrolasa de la sal biliar conjugada, también conocida como colilglicilamidasa, efectúa la hidrólisis de sales biliares conjugadas para generar ácidos biliares libres (no conjugados), taurina o glicina.

Los ácidos grasos saturados tienen la capacidad de precipitar de forma independiente, pero normalmente se combinan para formar jabones de calcio insolubles con iones  $\text{Ca}^{2+}$ . La BNC se une al calcio, formando bilirrubinato de calcio, el cual precipita. Los ácidos biliares secundarios libres pueden precipitar por sí mismos o, de manera menos frecuente, en forma de sales de calcio. La disminución de la capacidad de la bilis para mantener en solución el colesterol, debido al agotamiento de la fosfatidilcolina y las sales biliares, también conduce a la precipitación del colesterol. Las sales de calcio, el colesterol y las mucinas provenientes de los conductos biliares son los componentes principales de los cálculos pigmentarios "marrones". La obstrucción de los conduc-

## + Litiasis biliar

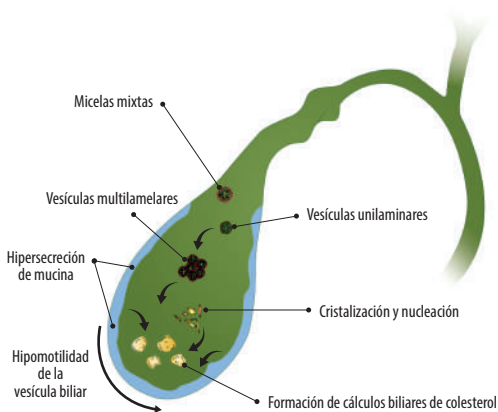
tos causada por estos cálculos marrones perpetúa un ciclo vicioso de estasis e infección bacteriana anaeróbica crónica.



**Fig. 2.** Esquema de la patogénesis de cálculos pigmentarios "marrones" en el árbol biliar.

### Cálculos biliares de colesterol

La hipersecreción de colesterol es esencial para el desarrollo de cálculos biliares de colesterol. Aunque el colesterol posee una solubilidad limitada en medios acuosos, se vuelve soluble en la bilis gracias a las micelas mixtas formadas por sales biliares y fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina. En presencia de una elevada concentración de colesterol en la bilis, los fosfolípidos logran solubilizar el colesterol en vesículas. Estas vesículas son particularmente eficaces para prevenir la cristalización del exceso de colesterol. Sin embargo, cuando las proporciones vesiculares de colesterol/fosfolípidos son altas, se puede dar lugar a la nucleación de cristales de colesterol con el tiempo. Estos cristales pueden precipitar y quedar atrapados en el gel de mucina de la vesícula biliar, junto con sales de bilirrubina (formando lo que se conoce como "barro biliar"), y eventualmente agruparse para formar cálculos biliares macroscópicos.



**Fig. 3.** Esquema de la patogénesis de cálculos pigmentarios "negros" en la vesícula biliar.

La hipersecreción de colesterol por parte de los hepatocitos provoca una disminución de la motilidad de la vesícula biliar y un aumento en la secreción de mucina por parte del epitelio vesicular. Este fenómeno se debe a la incorporación del exceso de colesterol en la membrana plasmática sarcolemal de las células del músculo liso de la vesícula biliar, resultando en una reducción de la fluidez de la membrana, lo que conlleva a la disminución de la contractilidad y la relajación muscular. La hipomotilidad de la vesícula biliar lleva a un desvío mayor de la bilis secretada hacia el intestino, lo que resulta en una mayor degradación de las sales biliares por las bacterias intestinales, provocando una modificación en la composición de la bilis con un aumento en los niveles de desoxicolato (un ácido biliar hidrofóbico). La mayor proporción de ácidos biliares hidrofóbicos estimula la secreción de mucina en la vesícula biliar. La combinación de la hipersecreción de colesterol, el aumento en la producción de mucina y el incremento del contenido de desoxicolato favorecen la rápida formación de cristales de colesterol, su agregación y, en última instancia, la formación de cálculos biliares.

### Tratamiento médico de la litiasis biliar

En la actualidad, las preparaciones orales de ácidos biliares, siendo el más común el ácido ursodesoxicólico (UDCA), son ampliamente utilizadas para el tratamiento médico de los cálculos biliares. El UDCA, un ácido biliar hidrófilo de origen sintético, tiene la capacidad de estimular el flujo de bilis y desplazar los ácidos biliares hidrofobos. Este proceso ayuda a reducir el daño celular y el estrés oxidativo causado por la retención de ácidos biliares en el hígado.

El UDCA ha demostrado ser eficaz en la restauración de la función de los músculos de la vesícula biliar, al mismo tiempo que neutraliza los microambientes litogénicos en la vesícula biliar que contribuyen a la formación de cálculos pigmentarios. Además, su acción colerética favorece la eliminación de los colelitos, contribuyendo así al tratamiento de los cálculos biliares.

El UDCA se emplea comúnmente en el tratamiento de la colelitiasis en humanos, aunque la cirugía suele ser la recomendación para pacientes sintomáticos. En la medicina humana, existen pautas y criterios para determinar qué pacientes con colelitiasis son más propensos a beneficiarse del tratamiento con UDCA, con tasas de éxito que oscilan entre el 60% y el 90%. La disolución es más eficaz para cálculos biliares de menos de 5 mm, siendo menos efectiva para cálculos más grandes, los cuales presentan tasas de disolución más bajas.

En veterinaria, la información sobre colelitiasis es limitada, y

## + Litiasis biliar

la elección del tratamiento a menudo se basa en la clínica, la ubicación del colelito y los niveles de enzimas hepatobiliares, debido a la falta de pautas claras. De esta manera, Ursoliv emerge como un recurso indispensable para

abordar la colelitiasis en escenarios donde se cuenta con el tiempo adecuado para el tratamiento, cumpliendo un rol fundamental en la prevención de cirugías por colelitiasis o la progresión desfavorable de estas afecciones.

### BIBLIOGRAFÍA

- Allan, F., Watson, P. J., & McCallum, K. E. (2021). Clinical features and outcomes in 38 dogs with cholelithiasis receiving conservative or surgical management. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), 2730-2742.
- Allan, F., McCallum, K. E., Genain, M. A., Harris, B. J., & Watson, P. J. (2020). Dissolution of cholelithiasis in a Cavalier King Charles Spaniel receiving conservative management with ursodeoxycholic acid. *Veterinary Record Case Reports*, 8(3), e001206.
- Brunet, A., Duperrier-Simond, C., Amoyal, S., Benchekroun, G., Hernandez, J., Lecot, L., & Krafft, E. (2023). Prevalence and clinical relevance of cholelithiasis in cats: A multicenter retrospective study of 98 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2157-2170.
- Castro-Torres, I. G., de Jesús Cárdenas-Vázquez, R., Velázquez-González, C., Ventura-Martínez, R., De la O-Arciniega, M., Naranjo-Rodríguez, E. B., & Martínez-Vázquez, M. (2015). Future therapeutic targets for the treatment and prevention of cholesterol gallstones. *European Journal of Pharmacology*, 765, 366-374.
- Guarino, M. P. L., Cong, P., Cicala, M., Alloni, R., & Carotti, S. (2006). Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*.
- Jaffey, J. A. (2022). Canine extrahepatic biliary disease. *Journal of Small Animal Practice*, 63(4), 247-264.
- Lee, D. K., & Jang, S. I. (2020). Pathogenesis and treatment of gallbladder stone. *Diseases of the Gallbladder*, 85-100.
- Low, D., & Williams, J. (2023). Surgical Management Of Feline Biliary Tract Disease: Decision-making and techniques. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25(11), 1098612X231206846.
- Otte, C. M., Penning, L. C., & Rothuizen, J. (2017). Feline biliary tree and gallbladder disease: aetiology, diagnosis and treatment. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(5), 514-528.
- Tazuma, S. (2017). Bile Acids and Gallstones: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical*, 93-107.
- Vítek, L., & Carey, M. C. (2012). New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 36(2), 122-129.