UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
República de Guatemala, C. A.

ETIOPATOGENIA DE LA LITIASIS BILIAR

TESIS

Presentada
a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la
Universidad de San Carlos de Guatemala
Por

JOSE ERNESTO MOLINA MEYDA

En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Octubre de 1960.

PLAN DE TESIS

NTRODUCCION

EORIA INFECCIOSA

Análisis clínico y evolutivo de 30 casos de Coledocostomía. (Laboratorio de Bacteriología y Clínico de la Facultad de Ciencias Médicas).

EORIA DE LA ESTASIS

Trabajo experimental en perros.
(Laboratorio de Cirugía experimental de la Facultad de Ciencias Médicas).

LTERACIONES DE LA BILIS

Metabolismo de las grasas.
Metabolismo del colesterol.
Metabolismo de los pigmentos biliares.

LGUNOS TRABAJOS EXPERIMENTALES IMPORTANTES

ACTOR ENDOCRINOLOGICO

Suprarrenales
Hipófisis
Tiroides.

MBARAZO

Metabolismo en el embarazo.

EVISON Y ANALISIS DE 600 CASOS DE COLECISTECTOMIAS EN MUJERES

Primer servicio de Cirugía de Mujeres. Hospital General.

SCUSION

NCLUSIONES

BLIOGRAFIA.

Todos los trabajos que aparecen en esta tesis, de tipo experimental, de investigación de laboratorio y análisis, fueron efectuados en los laboratorios de la Facultad de Ciencias Médicas. Queda, pues, mi primer agradecimiento para la Facultad de Medicina que hizo realizable este trabajo y a los Jefes de dichos Laboratorios por haberme permitido efectuarlo, son ellos Dr. Dn. Marco Antonio Cabrera, Jefe del Laboratorio de Bacterología y del Laboratorio Clínico y Dr. Dn. Eduardo Lizarralde A. Jefe del Laboratorio de Cirugía Experimental.

E. M. M.

INTRODUCCION

La forma en la cual el Médico ha hecho frente al proble-
a de litiasis biliar, ha sido el de sus complicaciones. Nunca
ha podido prevenir el aparecimiento de cálculos o evitar que
sigan formando los ya iniciados. Todo esto tiene lógicamen-
que suceder, mientras se desconozcan, el factor o factores etio-
gicos y la patogenia de la litiasis biliar.

En los últimos años, las investigaciones sobre este punto
han multiplicado aclarando, en esta forma, muchos puntos de
entidad que nos ocupa. En este corto resumen se ha queri-
o dar una idea general, si no detallada, sí bastante completa de
sta parte no bien comprendida de la litiasis biliar.

Se ha reunido la literatura más completa sobre este tema,
asta las últimas investigaciones, con el objeto, no sólo de de-
ar establecidas algunas conclusiones bastante claras y seguras,
ino también para invitar a nuevas investigaciones y de este
odo completar lo que aun falta.

Los conocimientos de hace unos diez años en este campo
en otros muchos, han sufrido variaciones de acuerdo a las in-
estigaciones científicas más recientes.

Los datos que se tenían con respecto a la etiología de la
itiasis biliar, se habían concretado a conocer de ciertos factores,
no o varios, sin prestar mayor atención a su prevención. El
médico conoce un cuadro clínico bastante característico, típico
anto en su principio como en sus etapas, pero desconocido en
su génesis: es en esta fase en que ahora nos adentramos un po-
co, para establecer algunos puntos importantes en la etiología de
la calculosis biliar.

Cuando Naunyn (113) presentó su trabajo y sus investiga-
ciones sobre la litiasis biliar, el origen infeccioso de la misma,
se dió por sentado; pero posteriormente al encontrarse una se-
rie de pacientes, en que la causa aludida no podía ser demostra-
da, los estudios, en este campo mostraron trastornos metabóli-
cos, endócrinos, mecanismos de estasis; etc., y los factores posi-

bles, hasta ahora, conocidos de la litiasis biliar. En esta tesis, los datos estudiados son el resultado de otros muchos de gran importancia y que deben conocerse.

En el capítulo de discusión, a manera de resumen, se sintetizan estos conocimientos y experiencias, para llegar a conclusiones que comprendan desde nuestro punto de vista, la etiopatogenia de la litiasis biliar.

TEORIA INFECCIOSA

Este factor ha sido invocado como decisivo o el único responsable de la litiasis biliar. Se supone existe una invasión de las vías biliares, por gérmenes patógenos, que alcanzan la vesícula biliar por cualquier vía, ya sea hemática, linfática o los mismos conductores biliares, ascendiendo, desde el intestino, por razones aun no determinadas: la consecuencia de esta infección es la producción de cálculos.

La demostración más clásica de la influencia de este factor, la hizo Naunyn en 1892 (113). Los puntos principales o ejes de su teoría son tres hechos a saber:

1) Los cálculos de colesterol del hombre se disuelven al cabo de cierto tiempo, en la vesícula biliar del perro, en condiciones estériles, pero no se disuelven si existia infección.

2) Se pueden producir cálculos vesiculares en una vesícula traumatizada, al inyectar microorganismos en la circulación.

3) La frecuente aparición de colelitiasis después de ciertas infecciones, especialmente de la fiebre tifoidea.

En esa época, sin embargo, se sabía poco de las funciones de la vesícula biliar; además, los puntos 2 y 3 presuponen una lesión del parénquima hepático, y el punto 1) ocasiona un cambio completo en la composición de la bilis del perro.

Los estudios hechos posteriormente han puesto de manifiesto que existe una flora bacteriana normal en la secreción biliar así somo otros gérmenes a los cuales se les consideró antes, como agentes patógenos por encontrárseles casi siempre, en la enfermedad del hombre.

Si se practica el cultivo de la bilis de un paciente, por el método de sondeo duodenal, se encuentra que ordinariamente crecen hasta unas seis clases o tipos diferentes de gérmenes, los cuales, por no estar dando ningún signo de enfermedad, se consideran como banales. Desde luego, el método empleado no ofrece seguridad en cuanto a esterilidad bacteriológica se refiere, ya que, la obtención de la muestra, implica contaminación de

la sonda en el tracto gastrointestinal superior, y los gérmenes cultivados no proceden necesariamente del colédoco o vesícula, aun cuando empleando la técnica bacteriológica más estricta.

En el cuadro No. 1 presento una lista detallada de los microorganismos considerados como patógenos de las vías biliares, así como los que no tienen significación aunque se encuentren en las vías biliares.

CUADRO No. 1.

BACTERIAS ENCONTRADAS EN LA SECRECION BILIAR HUMANA

Patógenas	No Patógenas
Microorganismos Gram positivos:	**Microorganismos Gram positivos:**
Enterococos, (alfa, beta y gama)	Bacilos difteroides
Estafilococos coagulasa positivos	Estafilococos coagulasa negativos
Estreptococos (beta)	Levaduras
Estreptococos abnaeróbicos	
Microorganismos Gram negativos:	**Microorganismos Gram negativos:**
Escherichia Coli	Grupo Proteus
Salmonella Typhosa	Alcalígenes fecalis
Salmonellas	
Pseudomonas Aeruginosa	

Por la calidad de los gérmenes patógenos encontrados en las muestras se comprende que la mejor obtenida por sondeo resulta solamente aceptable, con muchas limitaciones. Ordinariamente se da más valor a la bilis B, extraída por el método de Meltzer-Lyon (89; 90; 41) y la utilizable para investigación bacteriológica comprende los últimos 15 a 30 cc., por provenir de la vesícula biliar. La muestra ideal es la extraída directamente de la vesícula biliar; pero esto únicamente se logra con un paciente operado. En este trabajo, más adelante, se reportan algunos cultivos bacteriológicos hechos en esta forma.

En diez casos de colecistitis crónica operados en el Primer Servicio de Cirugía de Mujeres del Hospital General, los cuales se intervinieron quirúrgicamente, después de un diagnóstico clínico, confirmado por colecistograma, que mostró vesícula excluída y sin ningún episodio febril previo, se tomaron muestras de bilis directamente de la vesícula, antes de abrirla y en la misma Sala de Operaciones. La cantidad obtenida de 5 cc. se consideró suficiente.

El estudio bacteriológico se efectuó en la forma siguiente: Medios de cultivo empleados: *Medios aeróbicos*: Gelosa corriente (Agar), gelosa sangre, Levin (E.M.B.), S. S. Agar. *Medios anaeróbicos*: Agar sangre anaeróbico, Tioglicolato.

Estos medios se usan para el cultivo inicial; después se procedió a identificar cada germen por los procedimientos bacteriológicos adecuados. El medio gelosa sangre se preparó con sangre humana, y el medio anaeróbico se logró con el sistema del ácido pirogálico por falta de aparato de anaerobiosis.

Se incubaron todas las siembras durante 48 horas y luego los cultivos secundarios por 24 horas. Los cultivos que estaban estériles se eliminaron después de 72 horas de incubación. Los resultados aparecen en el cuadro siguiente:

CUADRO No. 2.

CULTIVOS DE BILIS DE CASOS CON COLECISTITIS CALCULOSA

No. de Casos:	Positivos:	Negativos:	T. de Incubación:
10	0	10	72 horas

Todos estos casos, como se dijo antes, se refieren a colecistitis crónica calculosa; tuvimos también oportunidad de hacer cultivos en casos de colecistitis aguda. El número fue tan exiguo que no tiene valor estadístico, y se efectuó dicho estudio en cuatro pacientes, todos intervenidos quirúrgicamente en el servicio de Emergencia del Hospital General. Tres pacientes eran mujeres y un hombre. En las tres mujeres se aislaron: en dos, Escherichia Coli y en uno, Pseudomonas Aeruginosa; el otro caso, un hombre, se cultivó E. Coli. No se pudo completar este estudio de las colecistitis agudas por las condiciones urgentes en que son operados estos pacientes y a la dificultad para obtener las muestras. En ninguno de estos casos, tanto las colecistitis agudas como las crónicas, se pudo tomar el pH de la bilis. La flora bacteriana que se ha encontrado en estos casos agudos según varios autores consultados, comprende *E. Coli, E. freundii, Salmonellas* de diferentes tipos, *aerobácter,* y en casos raros bacilos anaerobios.

En las investigaciones que se han hecho sobre el metabolismo bacteriano, su síntesis de proteína y el sistema enzimático no ha tenido especial referencia a los lípidos, únicamente se menciona que utilizan las bacterias algunos ácidos grasos, no formando parte determinante o esencial en su estructura.

Es conocido el efecto inhibitorio que posee la bilis sobre el desarrollo bacteriano, tanto es así que se emplea como medio selectivo para la Salmonella Typhosa con el objeto de aislarla en cultivo puro. Este efecto se debe a los ácidos y sales biliares. El papel inhibitorio se aprecia cuando se compara con un cultivo hecho en gelosa corriente del contenido del intestino o del tracto biliar, donde se observa que E. Coli, S. Typhosa (en menor grado), P. aeruginosa y otros, que son excesivamente móviles, cubren en 24 horas, a manera de película, toda la superficie del medio de cultivo, cosa que no sucede si se siembran en un medio como el SS Agar, el cual contiene bilis en poca proporción: aquí los gérmenes forman colonias redondas, lisas (excepto la S. Typhosa que produce la colonia en hoja de arce) bien circunscritas y pequeñas. En una bilis, en que el colesterol precipita, con o sin los pigmentos biliares, los disolventes de estos están en baja proporción (los ácidos y sales biliares), por eso es que creemos que la bilis alterada en esa forma fácilmente es invadida y pulula en ella cualquier clase de germen, produciendo los cuadros infecciosos de las vías biliares.

En todos los casos de colecistitis, la causa encontrada ha sido la obstrucción del cístico, por cálculo en la mayoría de las veces, y otras raras por válvulas, angulaciones, anomalías congénitas y obstrucción extrínseca, es decir que la infección vesicular asociada con cálculos siempre es secundaria a la presencia de éstos: existe entonces ya una condición primaria morbosa que la favorece, y que se establece cuando la vía de evacuación biliar se obstruye. En este punto estamos completamente de acuerdo con las teorías de Bockus (22) y de Bailey (14). Este último coloca en sucesión las fases de obstrucción, inflamación, infección y distención vesicular, y que pueden seguirse de gangrena vesicular y perforación. Creemos que la infección carece de valor para explicar la etiología de la litiasis biliar; tendría tal vez alguno las infecciones crónicas o a repetición de la vesícula y vías biliares.

La infección crónica. El caso típico de esta clase de infección lo tenemos en la fiebre tifoidea; más o menos el tres por ciento de los pacientes que han tenido fiebre tifoidea continúan eliminando bacilos por las heces y la orina, los llamados portadores sanos; de estos pacientes, unos presentan el reservorio de bacilos en la vesícula biliar, siendo eliminados por las heces al exterior; los otros los mantienen en el riñón dando bacteriuria.

De estos pacientes no todos desarrollan litiasis biliar. En un estudio efectuado en el Graduate Hospital (s. Bockus) (22). de 23 pacientes con cálculos de colesterol puro, ninguno de ellos tenía antecedentes de fiebre tifoidea o paratifoidea, y de 96 pa-

cientes a los cuales se les extrajeron quirúrgicamente cálculos mixtos con calcio y colesterol, solamente 17 tenían historia anterior de fiebre tifoidea. Hay que recordar que se ha asociado siempre la presencia de cálculos mixtos con infecciones de las vías biliares.

En el transcurso de una fiebre tifoidea, además de las lesiones intestinales sabemos que existen lesiones hepáticas, no sólo teórica por la bacteriemia que se desarrolla, sino comprobada anatomopatológicamente como lesiones de necrosis focal del lobulillo hepático, con invasión de los sinusoides por células mononucleares, características llamadas de Rindfleish. No se sabe sin embargo si el grado de lesión hepática es directamente proporcional a la frecuencia de calculosis después de la curación del paciente.

La vía que se acepta para el establecimiento de la infección vesicular (colecistitis) es la hematógena, y está aun por determinar si el proceso inflamatorio producido por los gérmenes se inicia en la serosa o en la mucosa del órgano. En todo caso, las alteraciones vesiculares tienen que afectar la mucosa para que aparezca el cálculo en la luz vesicular. Todo proceso infeccioso bacteriano en la vesícula es drenado fácilmente al intestino, si no hay obstrucción del cístico, y no se establece una colecistitis aguda o empiema vesicular mientras el drenaje vesicular sea bueno. Por lo tanto, si el cálculo es de origen infeccioso no puede formarse con una vesícula funcionando normalmente y con un cístico permeable: primero tiene que existir obstrucción y secundariamente se instala la infección, que da el cuadro de colecistitis aguda, purulenta o flegmonosa de Popper. (120).

Si en el examen de la bilis normal se encuentran una gama variada de gérmenes que se considera no patógena se debe a que no producen trastornos ni formación de cálculos. De un modo similar, en los casos de enfermedad de los conductos biliares, se encuentra otra serie de gérmenes, que por este hecho, se les atribuyen poder patógeno.

Los gérmenes que llegan a las vías biliares tienen desde luego un metabolismo particular para cada uno que en la mayoría es solo parcialmente conocido y por eso mismo imposible de esquematizarlo; pero si se supone que el metabolismo de estos gérmenes patógenos en la bilis produce concentraciones altas de colesterol y sales orgánicas y pigmentos que dan origen, luego o calculosis biliares, es de notar que siendo gérmenes diferentes, todos ellos conducen a la formación de cálculos semejantes. Lo que parece comprobado es este fenómeno, se debe más bien a que la bilis cambia su composición siempre en una misma proporción

de sus elementos, sea cual sea el microorganismo invasor. Además en estos casos es necesaria la asociación de litiasis biliar, ya que si no se encuentra ésta, los productos de degradación de la bilis o de su precipitación se eliminan fácilmente por un conducto cístico permeable.

La flora de las vías biliares de pacientes operadas de colecistectomía se encuentra anotada en el siguiente trabajo de investigación llevado a cabo en la Sala Primera de Cirugía de Mujeres del Hospital General. En cada caso se indica el diagnóstico y hallazgos operatorios, así como los resultados. Este estudio corresponde al análisis clínico y de laboratorio de 30 casos de coledocostomías, en los cuales se incluye el examen de cristales de la bilis, que también se ha dicho que es de valor en el sondeo duodenal, para un diagnóstico de colecistitis calculosa o simplemente colelitiasis.

Material y Método: La bilis, para el examen y estudio respectivo, se obtuvo a través del tubo de coledocostomía. El procedimiento que se eligió para evitar la contaminación de la muestra fue de la manera siguiente: Paciente en decúbito dorsal, con tubo de Kehr que sale por una contraincisión en la piel de la pared abdominal. Se hace limpieza con alcohol y éter de los 3 a 4 centímetros finales del tubo; luego se deja salir un poco la bilis, aproximadamente en 3 y 5 centímetros; esta muestra se desecha. Luego la siguiente bilis se recibe en un tubo de ensayo estéril para cultivo y posteriormente para examen microscópico directo. Este último exámen se efectuó directamente entre lámina y laminilla usando el sedimento biliar si existía. La clasificación de sus elementos se hizo según Kolmer (89; 90). El cultivo de las muestras se hizo con la misma batería de medios de aislamiento descritos anteriormente al principio de este trabajo. Resultados: Las pacientes, mujeres todas, intervenidas en las vías biliares, las cuales permanecieron con drenaje, se les hizo varios exámenes incluyendo cultivo de la bilis coledociana obtenida a través del tubo de Kehr. En cada caso se anota el tiempo o período en que se le practicó ese estudio. Los números de registro corresponden a los Archivos de la Primera Sala de Cirugía de Mujeres.

CASO No. 1.—Reg. 3302. Operación 9-VIII-57: Colecistectomía, Coledocostomía y Apendicetomía, por colecistitis crónica calculosa; colédoco de paredes gruesas. Examen de Bilis (14-IX-57) un mes y cinco días post-operatorios. Investigación de cristales: Bilirrubinato de Calcio ****; Pigmentos Biliares ****. Colesterina *. Cultivo: Pseudomonas aeruginosa *. Pruebas de Cierre del Kehr Normales. Se retira el 21-IX-57. Resultado hasta la fecha satisfactorio.

CASO No. 2.—Reg. 3110. Operación 11-VIII-57: Colecistectomía y Coledocostomía por colecistitis crónica calculosa comprobada, y colédoco de paredes gruesas, dilatado. Examen de Bilis (14-IX-57). Un mes tres días post-operatorios. Investigación de Cristales: Bilirrubinato de Calcio: **; Pigmentos Biliares **; Colesterina (cristales) negativo; Células cilíndricas **. Cultivo: 1) Pseudomonas aeruginosa *; 2) Escherichia Coli *; 3) Escherichia Intermedium. Pruebas de cierre del Kehr satisfactorias, sin problema; se retira en septiembre de 1957. Controles posteriores normales.

CASO No. 3.—Reg. 3217. Operación el 24-V-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de cálculos pequeños. Desde el 2-VII-57 hasta el 2-V-58 permanece en control del tubo de Kehr por presentar dilatación del colédoco en los colangiogramas de control. Cinco exámenes de éstos fueron negativos para cálculo residual. Examen de Bilis (14-IX-57. Dos meses y veinte días post-operatorios. Investigación de Cristales: Bilirrubinato de Calcio **; Pigmentos biliares **; Colesterina (cristales) ***; Células *. Cultivo: 1) Pseudomonas aeruginosa *; 2) Escherichia freundii; 3) Proteus vulgaris. En el mes de Febrero de 1958 (ocho meses después de operada) manifiesta dolor con el tubo de Kehr cerrado; continúa con tubo abierto hasta marzo, haciéndose pruebas de cierre que resultaron satisfactorias. Se retira el tubo de Kehr el 10-V-58. Controles posteriores sin molestias, normales.

CASO No. 4.—Reg. 3089. Operación: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y colédoco dilatado (3 a 4 cm.). Desde el día de la operación permaneció la coledocostomía abierta por colédoco dilatado en tres colangiogramas hechos de control, hasta 14-IX-57. Examen de Bilis (14-IX-57). Seis meses y seis días post-operatorios. Investigación de Cristales: Bilirrubinato de calcio **; Colesterina (cristales) negativo; Colonias bacterianas de estreptococos abundantes. Cultivo: 1) Proteus vulgaris; 2) Salmonella *; 3) Streptococus faecalis *. El mismo día del cultivo se retiró el tubo de Kehr. Evolución posterior satisfactoria.

CASO No. 5.—Reg. 2965. Operación: 26-XI-56. Colecistectomía por colecistitis crónica calculosa. Egresó el 5-XII-56 después de un post-operatorio normal. 1-IV-57. Reingreso por cólico. En examen radiográfico (colangiografía) se encuentra litiasis residual. 25-IV-57. Se practica sondeo duodenal, encontrándose al examen de la bilis: Colesterina (cristales) ***; Pigmentos biliares *; Bilirrubinato de Calcio *. 26-IV-57. Reintervenida, encontrándose adherencias múltiples que ocasionaron ruptura intestinal de una asa del delgado. Colédoco negativo de litiasis. Coledocostomía en esta fecha. 14-IX-57. Se hizo examen de Bilis: Cuatro meses 18 días post-operatorios. Investi-

gación de Cristales: Colesterina (cristales ****; Pigmentos Biliares **; Cultivo: 1) Grupo paracoli; 2) Salmonella *. Colangiogramas sin evidencia de cálculo residual desde el 30-XI-57 hasta el 9-IV-58. El 3-V-58 y ya no presentó dolor con el cierre del Kehr. Ausencia de fiebre. Se retira la coledocostomía. 9-VIII-58. Acusó dolor tipo cólico que cedió con antiespasmódicos. Sus controles posteriores hasta la fecha han sido normales.

CASO No. 6.—Reg. 3137. Operación: 16-IV-57: Coledocostomía únicamente, por obstrucción del colédoco por cálculo grande, ictericia y mal estado general. 23-VIII-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de lodo biliar. Examen de bilis (21-IX-57). Un mes después de la operación curativa. Investigación de cristales: Colesterina (cristales) **; Pigmentos biliares *; Colonias de estreptococos abundantes. Cultivo: 1) Pseudomonas aeruginosa *; 2) Streptococus faecalis *. Continuó con drenaje por colédoco dilatado en los controles radiográficos. El 15-III-58 pruebas de cierre normales se retiró el tubo de Kehr. Controles posteriores normales, paciente en buen estado general.

CASO No. 7.—Reg. 3196. Operación: 31-V-57. Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y cálculo en el colédoco. Examen de bilis hecho el 21-IX-57. Tres meses y veinte días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina ***. Bilirrubinato de calcio **; Pigmentos biliares *; Cultivo: 1) Aerobácter aerógenes; 2) Escherichia coli *. Debido a que el colédoco continuaba dilatado en los controles radiográficos, la paciente continuó con drenaje del colédoco hasta el 5-V-59, fecha en que las pruebas de cierre no dieron molestias y se procedió a retirar el tubo de Kehr. Durante su control se efectuaron siete colangiogramas, más o menos uno cada mes y medio a dos meses. Los controles posteriores de la paciente fueron satisfactorios.

CASO No. 8.—Reg. 2310. Operación: 27-VIII-55: Colecistogastrostomía por colecistitis crónica calculosa y adherencias múltiples que hicieron imposible la colecistectomía. El 30-I-56: Coledocostomía por ictericia. No se encontró cálculo. 14-IX-56: Accidentalmente se salió el tubo de Kehr, habiendo presentado ictericia la paciente. Tratamiento médico. 10-XII-56: Reintervenida: Coledocostomía, negativo de cálculo residual. Continúa con drenaje todo el año 57. El 28-VIII-57 Biopsia hepática muestra una cirrosis biliar. Examen de bilis hecho el 21-IX-57, diez meses post-operatorios. Investigación de cristales: Bilirrubinato de calcio *; Pigmentos biliares **; Colesterina (cristales) *. Cultivo: 1) Escherichia freundii; 2) Del grupo paracoli. El 9-XI-57 se retiró el tubo de Kehr, previa prueba de cierre, la cual fue satisfactoria. Continuó con tratamiento médico.

CASO No. 9.—Reg. 3220. Operación: 17-VI-57: Colecistectomía, coledocostomía y gastrectomía sub-total por colecistitis crónica calculosa, úlcera duodenal con estenosis orgánica y sección operatoria del colédoco. El drenaje del colédoco se prolongó durante seis meses por indicarse así en la coledocoplastía. Examen de bilis hecho el 21-IX-57: Dos meses veintiseis días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina negativo. Pigmentos biliares *, Colonias abundantes de estreptococo. Cultivo: 1) Salmonella *; 2) Grupo paracoli; 3) Streptococus faecalis *. Debido a que persistió después de los seis meses, la dilatación coledociana; se prolongó el tiempo del drenaje hasta el 6-IX-58. Pruebas de cierre satisfactorias, se retira el Kehr. Controles posteriores de la enferma satisfactorios.

CASO No. 10.—Reg. 3307. Operación: 12-VIII-57: Colecistectomía y coledocostomía por empiema de la vesícula biliar, y pus en el colédoco. En esta paciente se hizo cultivo de la vesícula biliar, tomándose la muestra en sala de operaciones por punción de la vesícula, antes de abrirla. Microscópicamente la muestra tuvo el aspecto típico de los empeimas vesiculares. Resultado del cultivo. Pseudomonas aeruginosa *; Examen de bilis efectuado el 21-IX-57: Un mes nueve días post-operatorios. Investigación de cristales Colesterina *; Pigmentos biliares *; Cultivo: 1) Aerobácter aerógenes; 2) Proteus vulgaris. El 8-II-58 se efectuó nuevo cultivo biliar: 1) Proteus vulgaris. Pruebas de cierre del Kehr normales. Se retira el 10-V-58. Controles posteriores satisfactorios.

CASO No. 11.—Reg. 2632. Historia de colecistectomía anterior en otro hospital 1950. Operación: 13-IV-56: Coledocostomía por crisis de dolor abdominal. Se retiró el Kehr el 28-VII-56. Reexploración el 7-I-57 por repetir los dolores cólicos de igual característica. Resultado: negativo de cálculos. Continuó con drenaje del colédoco. Examen de bilis hecho el 21-IX-57: Ocho meses y catorce días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina *; Pigmentos biliares *; Células cilíndricas *. Cultivo: 1) Pseudomonas aeruginosa *. Sin molestias, el día 17-X-57 previa prueba de cierre se retiró el tubo de Kehr. Los controles posteriores fueron normales.

CASO No. 12.—Reg. 3353. Operación: 20-IX-57. Colecistectomía y coledocostomía y por colecistitis crónica calculosa, presencia de lodo biliar y arenilla. Examen de bilis 2-XI-57. Un mes doce días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina **; Pigmentos biliares **; Cultivo: 1) Escherichia freundii; 2) Proteus mirábilis. Drenaje coledociano continuó hasta el 14-VI-58, fecha en que se retiró, previas pruebas de cierre que resultaron sin trastornos. Control posterior de la paciente satisfactorio.

CASO No. 13.—Reg. 3354. Operación: 20-IX-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y cálculos biliares pequeños. Examen de bilis hecho el 21-IX-57. Al día siguiente de operada. Investigación de cristales: Colesterina **; Pigmentos biliares **; Cultivo: 1) Salmonella typhosa **; 2) Pseudomonas aeruginosa *. Pruebas de cierre del Kehr satisfactorias, por lo que

se retira el tubo el día 12-XI-57. Evolución posterior de la paciente normal.

CASO No. 14.—Reg. 3292. Operación: 20-IX-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y litiasis del colédoco. Permaneció con el drenaje aproximadamente tres semanas, al final de las cuales se retiró, quedando la paciente en buenas condiciones. El 3-II-58: Reintervención por litiasis residual del colédoco. Examen de bilis se hizo el 23-II-58. Veinte días después de la operación. Investigación de cristales: Colesterina ***; Pigmentos biliares **; Cultivo: 1) Streptococus faecalis *. El 12-IV-58: Controles de cierre del tubo de Kehr normales, se procede a retirar el tubo. Controles posteriores normales.

CASO No. 15.—Reg. (Caso particular). Operación: 28-VIII-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y tener historia de ictericia. Examen de bilis (21-IX-57). Veintitrés días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina **; Pigmentos biliares *; Cultivo: 1) Escherichia coli *; Controles de cierre normales, se retira el Kehr el 22-XI-57. Los controles posteriores transcurrieron sin complicaciones.

CASO No. 16.—Reg. 3345. Operación: 6-IX-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y encontrarse el colédoco dilatado. Examen de bilis (12-X-57). Veinticuatro días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina *; Pigmentos biliares ***; Cultivo: 1) Proteus morgani; 2) Eschericia coli *;. Se efectuaron las pruebas de cierre del tubo, resultando normales, por lo cual se retira el Kehr, el 14-XI-57. Los controles post-operatorios siguientes no demostraron complicaciones.

CASO No. 17.—Reg. 3369. Operación: 27-IX-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de arenilla biliar en los conductos. Examen de bilis (12-X-57). Quince días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina ***; Pigmentos biliares **; Cultivo: 1) Streptococus sp *. (No se pudo identificar con exactitud); 2) Escherichia freundii. Pruebas de cierre normales, se retira el tubo de Kehr el día 7-XI-57. Controles posteriores demostraron no haber complicaciones.

CASO No. 18.—Reg. 3292. Operación: 20-IX-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa, y encontrarse varios cálculos en el colédoco. Examen de bilis hecho el 5-X-57. Quince días post-operatorios. Investigación de cristales: Bilirrubinato de calcio **; Pigmentos biliares **; Cultivo: 1) Del grupo paracoli, 2) Proteus vulgaris. Continuó con el drenaje coledociano hasta IV del 58. A la paciente luego se le practicó nueva intervención por litiasis residual sospechada radiográficamente y comprobada en el acto operatorio. A las tres semanas siguientes a esto, se retiró el drenaje. Controles siguientes no demostraron complicaciones, resultado operatorio bueno.

CASO No. 19.—Reg. 3220. Control del primer examen efectuado el día 21-IX-57 (ver caso No. 9). Siempre se toma la muestra por la coledocostomía. Examen de bilis (20-X-57): Tres meses veinticinco días post-operatorios, o un mes después del último examen. Investigación de cristales: Colesterina **; Abundantes colonias de bacterias. Cultivo: 1) Del grupo paracoli; 2) Proteus vulgaris. Resto de la evolución puede verse en el caso No. 9.

CASO No. 20.—Reg. 3389. Operación: 11-X-57: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa, colesterolosis de la vesícula biliar y arenilla. Examen de bilis (2-XI-57). Veintiún días post-operatorios. Investigación de cristales: Pigmentos biliares **. Colesterina negativo. Cultivo: 1) Proteus vulgaris; 2) Proteus mirábilis. Las pruebas de cierre del Kehr no mostraron trastornos, por lo que se retiró el tubo el 23-XI-57. Controles post-operatorios sin complicaciones.

CASO No. 21.—Reg. 78. Historia de colecistectomía y coledocostomía en el año 1951 en otro servicio. Operación: 7-X-57. Coledocostomía y coledocolitotomía por litiasis del colédoco. Examen de bilis se hizo (23-XI-57). Un mes quince días post-operatorios. Investigación de cristales: Globos de grasa **; Pigmentos biliares *. Cultivo: 1) Aerobácter aerógenes; 2) Del grupo paracoli. El drenaje continuó hasta el 3-VII-58 en que se obtuvo mejoría. Previas pruebas de cierre se retira el tubo de Kehr el mismo día. Controles posteriores de la paciente fueron satisfactorios.

CASO No. 22.—Reg. 3354. Control de un examen ya hecho en otra paciente (ver caso No. 13). Examen de bilis (12-XI-57). Un mes veintidós días de operada, y un mes veintiún días del último examen. Investigación de cristales: Pigmentos biliares **; Bilirrubinato de calcio ***; Cultivo: 1) Escherichia coli *; 2) Pseudomonas aeruginosa *. El mismo 12-XI-57 se procede a retirar el tubo, después de efectuadas pruebas de cierre. En sus controles posteriores, la paciente no presentó complicaciones.

CASO No. 23.—Reg. 3413. Operación: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y con historia de ictericia. Examen de bilis hecho el 7-XII-57. Veinte días post-operatorios. Investigación de cristales: Pigmentos biliares *; Bacilos abundantes móviles. Cultivo: 1) Proteus mirábilis. Controles de las pruebas de cierre del Kehr perfectos, se retira éste el (21-XII-57). Evolución posterior sin complicaciones.

CASO No. 24.—Reg. 3425. Operación: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de cálculos de pequeño tamaño. Examen de bilis (11-I-58). Un mes y veintitrés días post-operatorios. Investigación de cristales: Bilirrubinato de calcio *; Colesterina **; Pigmentos biliares **. Cultivo 1) Escherichia coli *; 2) Alcaligenes faecalis. Controles del cierre del tubo

de Kehr normales. Se retiró esa misma fecha (11-I-58). Controles posteriores mostraron buena evolución.

CASO No. 25.—Reg. 3477. Operación: 20-XII-57. Colecistectomía y coledocostomía por empiema de la vesícula biliar y presencia de cálculos pequeños. 8-I-58: Colangiograma de control muestra señales de cálculo residual, por lo cual se indica el método de Pribram por 15 días. Examen de bilis efectuado (8-I-58). Diez y nueve días post-operatorios. Investigación de cristales: Pigmentos biliares *; Colesterina negativo. Cultivo: 1) Aerobácter aerógenes; 2) Proteus vulgaris. El día 26-II-58 se retira el tubo de Kehr sin complicaciones. Los controles posteriores son satisfactorios.

CASO No. 26.—Reg. 3412. Operación: 4-XI-57. Colecistectomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de lodo biliar. Examen de bilis (1-I-58). Dos meses post-operatorios. Investigación de cristales: Bilirrubinato de calcio * * *; Pigmentos biliares * *; colesterina (cristales) *. Cultivo: 1) Pseudomonas aeruginosa *; 2) Escherichia intermédium. El mismo día se retira el Kehr sin ninguna molestia. Controles posteriores de la paciente son normales.

CASO No. 27.—Reg. 3499. Operación: 17-I-58. Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de cálculos pequeños vesiculares. Examen de la bilis (15-II-58). Veintiocho días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina * *; Pigmentos biliares *. Cultivo: 1) Proteus morgani. Después de controlar las pruebas (22-I-58) de cierre, se retiró definitivamente el tubo de Kehr. En los controles posteriores no ha tenido ninguna molestia la paciente.

CASO No. 28.—Reg. 3497. Operación: (11-I-58). Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y cálculos muy pequeños. Examen de bilis (25-I-58). Catorce días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina *; Pigmentos biliares *; Cultivo: 1) Streptococus faecalis *; 2) Bacilo del grupo paracoli. Drenaje retirado satisfactoriamente (22-II-58). Control posterior de la paciente, bueno.

CASO No. 29.—Reg. 3520. Operación: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica y calculosa y colédoco conteniendo bilis a tensión. Examen de bilis (22-II-58). Diez y nueve días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina *; Pigmentos biliares * *; Bilirrubinato de calcio * *; Cultivo: 1) Escherichia freundii; 2) Pseudomonas aeruginosa *. Se efectuó prueba de cierre (15-III-58), la cual se efectuó sin que la paciente acusara molestias, y se retira. Controles posteriores muestran evolución satisfactoria.

CASO No. 30.—Reg. 3432. Operación: Colecistectomía y coledocostomía por colecistitis crónica calculosa y presencia de lodo biliar. Examen de bilis (3-X-58). Veinte días post-operatorios. Investigación de cristales: Colesterina *; Pigmentos biliares * *; Cultivo: 1) Escherichia coli *; 2) Aerobacter aerógenes. Tubo de Kehr sin complicaciones, se cierra y se retira. Controles posteriores normales.

De esta corta revisión se pueden obtener varias conclusiones; en primer lugar, como se ve, en unas pacientes se aislaron gérmenes considerados como patológicos y en cambio, en otros, fueron banales; sin embargo es un hecho que ninguna bilis resultó estéril. Los patógenos se indican en este estudio con un asterisco. Estos gérmenes están clasificados de acuerdo al cuadro que se expone al principio del trabajo. La relación que en algunos casos se pretende hallar entre el germen patógeno y el cálculo, por lo menos aquí no se comprueba. La litiasis residual que se sospechó en cuatro de estas 30 pacientes, únicamente se pudo comprobar operatoriamente en una. De las otras tres, una de ellas, al parecer, se resolvió con el método de Pribram, aunque siempre quedó la duda si en realidad existía. En las otras dos, se reintervino y no se encontró nada. El control posterior de estas pacientes fue normal y se retiró el drenaje sin molestias ni complicaciones. No hay tampoco, pues, relación de litiasis residual con infección. Esto no se comprobó tampoco.

De las cuatro pacientes con sospecha de litiasis residual, tres de ellas, y en las cuales no pudo hallarse dicha litiasis, tenían después de la reintervención, gérmenes considerados patógenos en las vías biliares y una vez retirado el drenaje coledociano, no tuvieron nuevas molestias. La otra paciente, en la cual se comprobó litiasis, presentaba, en el cultivo de bilis, gérmenes no patógenos.

Otro punto interesante es el estudio de los cristales encontrados en el examen microscópico directo de la bilis. En nuestros casos no existe relación entre la colesterina, el bilirrubinato de calcio o los pigmentos biliares con la presencia de cálculos. No hubo exámenes de sondeo duodenal previo a la colecistectomía, por lo que el dato obtenido del drenaje no tiene término de comparación; es probable que sí tenga valor la presencia de cristales en un paciente con un cuadro inicial de probable coletiasis, pero no en un reintervenido de vías biliares. En nuestros casos, en todos los pacientes, se encontraron cristales biliares; sin embargo sólo en cuatro se llegó a sospechar la litiasis residual, y en nada más una se comprobó sin duda alguna; el resto de las pacientes han evolucionado perfectamente hasta la fecha.

Por lo que parece, la producción de cálculos se hace de una manera independiente de flora bacteriana existente en las vías biliares; la bilis ya alterada es la que los produce. Estamos

de acuerdo con el concepto de Hamperl (130) de que la invasión de las vías biliares por los microorganismos se hace más frecuente por los conductos biliares y no por vía hematógena, que ocupa el segundo lugar.

Lo que es más lógico pensar en cuanto a infección se refiere es que en la bilis se encuentran numerosas especies de microorganismos, los cuales viven allí y aumentan en número al alterarse la composición biliar que ordinariamente los inhibe. La calculosis se produce *primariamente* y al obstruirse el cístico los microbios vesiculares quedan aislados dando lugar a la inflamación aguda y luego al empiema. Desde luego, para que se produzca la colecistitis, el microbio invasor debe ser de tipo patógeno, ya mencionado antes.

La pregunta que surge es ¿por qué la paciente no presentó colecistitis aguda, en casos en que se aisló un gérmen patógeno? Esto puede deberse a una obstrucción incompleta o transitoria, como sucede en la historia clínica de pacientes con esta clase de afección, en que ha habido cólicos a repetición, cada 3 o 4 meses o cada 20 días, etcétera; puede suceder también que el dolor no se deba esencialmente a la obstrucción, como sucede en pacientes ya intervenidos, sin drenaje coledociano, ya sea porque ya se le retiró o nunca la tuvieron y que presentan dolor semejante a los acusados antes de operarse; en estos enfermos no se observa nada radiológicamente y los dolores desaparecen con tratamiento médico.

Lo más probable es que la obstrucción sea transitoria, ya que en el acto operatorio siempre se encuentra bilis coloreada típica, aunque haya numerosos cálculos; y todos sabemos que, cuando el cístico se obstruye completamente y no hay infección, se produce la llamada bilis blanca.

Resumiendo, podemos decir: a) que la colecistitis aguda flegmonosa o empiema se debe a obstrucción completa del cístico por cálculo, asociado a existencia de gérmenes patógenos en las vías biliares; b) que la colecistitis crónica se debe a obstrucciones repetidas incompletas o transitorias del cístico, asociado o no, a microbios patógenos de las vías biliares; c) hidrocolecisto: se produce a consecuencia de obstrucción completa del cístico o de colédoco, en ausencia de gérmenes patógenos.

En el estudio efectuado se puede ver que el microbio más frecuentemente encontrado en el drenaje del colédoco, fue la Escherichia coli, siguiéndole el piociánico (P. aeruginosa), algunos casos de Salmonellas no clasificadas y un caso de Salmonella typhosa. El estreptococo encontrado fue el faecalis en unos casos, y en otros, no se pudo clasificar el tipo. El caso reportado de salmonella typhosa fue clasificado serológicamente y aislado en cultivo puro.

Según lo que hemos visto el mecanismo productor de la infección vesicular se asemeja al proceso del apéndice ileocecal, y en parte al de las vías urinarias. Por ejemplo (más que todo ilustrativo), existe normalmente en la luz intestinal una amplia gama de gérmenes, en su mayoría E. Coli, sea o no de los tipos clasificados como patógenos; por estar el apéndice en continuidad con el intestino, estos microbios normalmente también lo habitan; basta que la luz apendicular se obstruya para que se instale, en pocas horas, el cuadro típico de apendicitis aguda. En la mayor parte de los casos de apendicitis, el organismo aislado es el E. Coli, el cual determina un proceso necrótico e inflamatorio severo agudo.

Desde luego, en una bilis que permite el desarrollo bacteriano, no sólo está alterada la composición, sino secundariamente el pH. El pH normal de la secreción biliar en el hombre, oscila de 7:3 a 7:7 para la bilis hepática y de 6'8 a 7'3 para la bilis vesicular. Si hay inhibición del crecimiento bacteriano al variar únicamente el pH también es evidente que la más alterada es la bilis hepática, que es la que refluye a la vesícula biliar, en donde sufre un proceso ligero de acidificación.

En las conclusiones finales consideramos el valor de este factor infeccioso, pero ya podemos decir que la infección, en la génesis de la litiasis biliar, debe descartarse. Entramos a considerar ahora el factor estasis.

TEORIA DE LA ESTASIS

Otra causa considerada como responsable en la formación de cálculos biliares es la estasis o estancamiento, más o menos prolongado, de la bilis, en la vesícula biliar o los conductos biliares.

Es fácil suponer que en la bilis retenida haya precipitación de sus componentes y dé lugar a la formación de cálculos; pero esto incluye, no sólo la estasis como factor, ya que la bilis no es emulsión o suspensión sino mezcla química, que presupone un cambio en la composición de la bilis, tal como concentración, acidificación etc.

Las causas de estasis biliar son las siguientes:

Antiguamente se atribuyó la estasis biliar al uso de corset por las mujeres, lo cual ocasionaba compresión del abdomen a nivel de la cintura y se creía esto producía dificultad en el vaciarse de la vesícula biliar. Con la evolución de las costumbres este concepto fue desechado y en realidad no tiene ninguna importancia.

También se ha considerado que ciertas conformaciones anatómicas tienen importancia en la génesis de la estasis biliar, especialmente aquellas que ocasionan aumento de la presión abdominal interna, tales como la ascitis, el embarazo, ciertos tumores abdominales, etc.

Vista la mayor frecuencia con que se observa la litiasis biliar en las pacientes embarazadas o con embarazos sucesivos, se ha considerado este hecho como importante. La mayoría de enfermas con cálculos son de tipo gestante y con mayor frecuencia en las obesas. Asimismo, los pacientes asténicos, que son visceroptósicos, no desarrollan litiasis biliar, a pesar de que se ha comprobado en ellos cierto grado de estasis y la bilis vesicular es más viscosa y concentrada que en los de tipo medio normal. Aunque esos hechos son ciertos, debemos decir que como norma general, carece de valor la teoría postural de la estasis.

Otro aspecto considerado importante, es de la llamada diskinesia biliar que parece ser más importante en pacientes del sexo masculino. Se llama diskinesia biliar a un trastorno de la motilidad de la vesícula biliar y las vías biliares extra-hepáticas;

se cree existe una disinergía entre la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter coledociano.

Se distinguen dos tipos de diskinesia: el hipertónico y el atónico: la primera se refiere a una contracción prematura de la vesícula en relación al esfínter de Oddi, lo que ocasiona una distención de las vías biliares y aparece el dolor que cede al abrirse el esfínter. En este tipo existe una estasis biliar relativa por esas mismas razones.

En el segundo tipo sucede lo contrario: no hay contractura vesicular cuando se produce el estímulo respectivo y cuando llega a producirse, se hace en forma lenta, poco efectiva; por esta razón, la vesícula biliar permanece más distendida que normalmente; más que todo se refiere este proceso a una falta de irritabilidad de la vesícula biliar.

Tanto si se acepta esta causa así como las anteriores, llegamos a la conclusión de que la calculosis biliar se produce por un simple fenómeno de sedimentación. Se explica más adelante que no es la simple ausencia de drenaje lo que hace que se produzcan los cálculos.

En los sujetos vagotónicos y asténicos visceroptósicos se obtiene, por sondeo duodenal, bilis espesa en cantidad normal e incluso abundante; la vesícula aparece con el fondo más bajo que el cuello y el bacinete, lo que hace suponer que hay más oportunidad para que sedimente la bilis y más dificultad para el vaciamiento de la vesícula. Sin embargo, en estos pacientes, la producción de cálculos es ínfima, en comparación con los sujetos pícnicos u obesos; en general, los asténicos visceroptósicos no padecen de litiasis.

El mecanismo del lleno vesicular demuestra claramente en qué sitios y en qué ocasiones existe normalmente estasis de la secreción biliar. La bilis producida por el hígado se vierte en los conductos biliares intra-hepáticos, que van aumentando en calibre conforme se aproximan a la emergencia de la glándula; sigue después por los conductos extrahepáticos, que forman el hepático común, donde éste toma el nombre de colédoco, luego de pasar la desembocadura del cístico. Conforme se va produciendo bilis, se van llenando los conductos y va deslizándose hasta detenerse en el esfínter de Oddi, el cual se encuentra cerrado; conforme aumenta la cantidad de bilis producida, aumenta también la presión canicular ya que el esfínter permanece cerrado. Al alcanzar la bilis canicular una presión de 50 a 70 milímetros de agua, la bilis coledociana se abre paso en el cístico principiando, por esta vía, el lleno de la vesícula biliar; de este modo la vesícula obra a manera de válvula de seguridad

de los conductos. Conforme la vesícula se va llenando principia la función de concentración, de modo que un volúmen relativamente grande de bilis, se ve reducida rápidamente con una concentración mayor y un menor volúmen.

En un experimento efectuado el volumen de 50 cc. de bilis que ingresó a la vesícula, se redujo a menos de 5 cc. en el curso de unas 22 horas. En otro caso, cuando la experiencia se hizo colocando una cánula (colecistostomía), se comprobó que el simple paso de la bilis por la vesícula biliar concentraba el volumen en unas cinco veces; es decir, que no es necesario que la vesícula se distienda para que principie a concentrar, sino que la mucosa posee siempre esa función específica efectuándola continuamente, cualquiera sea la producción biliar.

Cuando la vesícula presenta un proceso inflamatorio, la mucosa disminuye o suspende este poder de concentración; como consecuencia en los casos en que existe una infección de las vías biliares y por ende de la vesícula, en vez de concentrarse la bilis, se mantiene más diluída; esto da lugar, a que la vesícula se distienda más rápidamente. Si no existe obstrucción del cístico, el vaciamiento se efectúa más rápidamente; el tránsito por la vesícula está acelerado y llega al intestino bilis más diluída que la ordinaria. Si el cístico se encuentra obstruido, la distención vesicular es rápida y aparece el dolor.

Se supone que si la bilis se concentra más, por la estasis, existirán mayores posibilidades de que se formen cálculos. En el hombre como vimos anteriormente esto no es exacto, al contrario, la estasis mecánica con una bilis normal, no explica la litiasis, caso típico el sujeto vagotónico.

Los resultados obtenidos en estudios experimentales apoyan la idea de descartar este factor y en realidad descartan la estasis como única responsable de la litiasis; sin embargo, hay que considerar que esos experimentos fueron hechos en el perro, que es el animal de experimentación más empleado, animal que tiene composición biliar diferente, aunque los componentes sean semejantes.

Si a un perro con una vesícula biliar funcionante se le produce obstrucción del conducto colédoco, la bilis canalicular aumenta de presión y la vesícula concentra todo lo que es capaz; de este modo, el perro presentará ictericia cuando ya la vesícula no sea capaz de admitir más bilis o sea cuando la presión intracanicular alcance la presión de producción de la célula hepática, la cual, en el perro, es de unos 300 mm. de agua; todo este proceso tarda en establecerse hasta dos días.

Si se considera que el hígado produce diariamente unas 20 veces la cantidad de bilis, que en volumen, puede admitir la vesícula, se comprenderá la capacidad de concentración y de equilibrio con la secreción biliar hepática que posee la vesícula.

En estas condiciones, la bilis dentro de la vesícula se concentra de tal modo, que llega a adquirir consistencia de alquitrán, pero sin dar lugar a la formación de cálculos.

Por el contrario, si previamente se extirpa la vesícula biliar, se observa en el colédoco la presencia de una secreción incolora llamada bilis blanca. Esto se debe a la falta de producción biliar de la célula hepática, a consecuencia del estado de bloqueo que sufre por la presión elevada en los canalículos excretores del lobulillo hepático; los productos derivados de la hemoglobina, la bilirrubina, etc., se regurgitan a la sangre, ocasionando ictericia de aparición mucho más temprana que en el caso anterior, (de 18 a 36 horas después de obstruido el colédoco).

Con la simple estasis de la bilis no hay producción de cálculos; se necesita además de un factor que altere la composición biliar para que esto tenga lugar.

A continuación se expone el trabajo experimental en perros que se llevó a cabo en el Laboratorio de Cirugía Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas. Unicamente se pudieron estudiar diez perros por las condiciones del laboratorio, que no permiten un cuidado adecuado para controlarlos.

Para el trabajo se escogieron diez perros aparentemente sanos, los cuales estuvieron en observación pre-operatoria por un término que osciló entre una y dos semanas. La alimentación de estos perros fue a base de carne y agua; ocasionalmente se agregaron algunos otros a base de harinas, maíz y proteínas vegetales.

El experimento consistió en una operación de ligadura del colédoco con toma de biopsia hepática y de una muestra de bilis, directa de la vesícula biliar para examen microscópico en busca de cristales; luego se sacrificaron los perros, en un período de tiempo variable para cada uno, a fin de estudiar los cambios ocasionados.

ESTUDIO EXPERIMENTAL EN PERROS CON LIGADURA DEL COLEDOCO. (Lab. de Cirugía Experimental).

MATERIAL Y METODOS:

Anestesia: Se aplicó a cada perro una anestesia general, vía endovenosa, con Nembutal Sódico de uso veterinario, en la preparación de 60 mg. por cc. (Abbott). Se administró a ra-

zón de 30 mg. por kg. de peso. Se inyectó, rápidamente, por la vena, la cantidad indicada para cada perro y una vez anestesiado, se prepara para celiotomía.

Es de anotar que menores cantidades de anestésico no fueron suficientes obteniéndose un animal mal dormido y al que hubo que inyectar mayor cantidad de Nembutal, siempre por vía venosa.

Operación: Con el perro en decúbito dorsal completo, se practica incisión oblicua, subcostal derecha, interesando primeramente piel y tejido celular subcutáneo. Se hace la hemostasis. Los planos musculares se seccionan todos en el mismo sentido de la incisión, no rebasando la línea media abdominal.

Se practica la incisión del peritoneo y la preparación del campo operatorio, utilizando separador automático. Se desplazan las asas intestinales y el estómago, hacia abajo; basta esta maniobra hecha con la mano, para que la vesícula biliar, que en el perro es de posición más medial y se encuentra más elevada que en el hombre, bascule y descienda hacia la herida abdominal. Se procede a la tracción de la misma colocando una pinza en la porción más prominente del fondo. Se hace punción con una jeringa estéril, extrayéndose 5 cc. de bilis, la cual se coloca en tubo de ensayo estéril, para examen posterior. En seguida se procede a tomar una biopsia hepática, en cuña, colocando previamente puntos hemostáticos. Una vez terminada se afrontan las superficies hepáticas cruentas y se sutura. Se separa el hígado hacia arriba y las asas intestinales hacia abajo y la izquierda, para exponer el colédoco. Se identifican en el hilio hepático, yendo de derecha a izquierda: la arteria hepática, el conducto colédoco (un poco más anterior que en el hombre) y la vena porta. En un plano posterior, atrás de la arteria hepática, corre la vena cava inferior. Se procede a aislar el colédoco; se pasa doble ligadura y se secciona entre ellas comprobándose su estructura tubular; acto seguido se cierra la pared abdominal por planos. El sitio de la punción de la vesícula se rodea con una sutura serosa, en bolsa de tabaco y se invagina. Una vez recuperado de la anestesia, el perro continúa su alimentación habitual y se observa el tiempo de la aparición de la ictericia; se anota en cada caso, lo mismo el día que se sacrificó y los hallazgos de autopsia. Las piezas de biopsia se fijaron en formol, solución al 10% y luego se siguió el procedimiento corriente de inclusión en parafina y coloración con hematoxilina eosina. A continuación el reporte de los casos:

Perro No. 1.—Peso: 14 lbs. Operado el 4-IV-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de ictericia: 48 horas. Sacrificado el 12-IV-60. Tiempo de observación: 7

días. Hallazgos: Hígado grande, liso de color amarillo con tinte verdoso. Vesícula biliar: bilis espesa consistencia de mermelada, de color obscuro pardo. No hay cálculos en la vesícula ni en el resto de las vías biliares.

Perro No. 2.—Peso: 20 lbs. Operado el 4-IV-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 56 horas. Sacrificado el 7-IV-60. Tiempo de observación tres días. Hallazgos: Hígado grande, amarillo verdoso, liso. Vesícula: Con bilis amarilla con grumos de pigmentos biliares, color pardo obscuro, consistencia de mermelada. No hay cálculos en ningún tracto.

Perro No. 3.—Peso: 8 lbs. Operación: 10-IV-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 50 horas. Sacrificado el 20-IV-60. Tiempo de observación diez días. Hallazgos: Hígado grande, amarillo verdoso, liso. Vesícula: Bilis espesa de consistencia de alquitrán, pardo obscuro. No hay cálculos.

Perro No. 4.—Peso: 20 lbs. Operado el 10-IV-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 48 horas. Sacrificado el 24-IV-60. Tiempo de observación catorce días. Hallazgos: Hígado grande, amarillo verdoso. Vesícula: con bilis espesa, pardo obscuro, consistencia de alquitrán, sobrenadando también hay bilis amarilla más flúida. No hay cálculos.

Perro No. 5.—Peso: 16 lbs. Operado el 4-V-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 36 horas. Sacrificado el 15-V-60. Tiempo de observación 11 días. Hallazgos: Hígado grande liso, amarillo verdoso. Vesícula: Bilis espesa pardo obscuro, consistencia de alquitrán, aspecto de grumos de mermelada. No había cálculos.

Perro No. 6.—Peso: 12 lbs. Operado el 7-V-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 40 horas. Sacrificado el 10-V-60. Tiempo de observación 3 días. Hallazgos: Hígado ligeramente aumentado de tamaño, amarillo claro, liso. Vesícula: grumos pequeños suave, color pardo. No hay cálculos.

Perro No. 7.—Peso: 20 lbs. Operado el 7-V-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 50 horas. Sacrificado el 14-V-60. Tiempo de observación 7 días. Hallazgos: Hígado grande, liso, amarillo verdoso. Vesícula: Bilis espesa de color pardo obscuro, en grumos con consistencia de mermelada. No hay cálculos.

Perro No. 8.—Peso: 10 lbs. Operado el 9-V-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: dudoso a las 48 horas. Sacrificado el 18-V-60. Tiempo de observación 9 días Hallazgos: Hígado casi de tamaño normal, liso de color amarillo. Vesícula: bilis espesa casi como alquitrán, pardo obscuro. No hay cálculos.

Perro No. 9.—Peso: 16 lbs. Operado el 11-V-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 72 horas. Sacrificado el 15-V-60. Tiempo de observación 4 días. Hallazgos: Hígado casi de tamaño normal, liso de color amarillento. Vesícula: bilis espesa aspecto de mermelada, color pardo obscuro, no hay cálculos.

Perro No. 10.—Peso: 10 lbs. Operado el 11-V-60: Ligadura y sección del colédoco. Aparición de la ictericia: 48 horas. Sacrificado el 15-V-60. Tiempo de observación 4 días. Hallazgos: Hígado tamaño normal, color amarillo verdoso, liso. Vesícula: bilis amarilla y unos tres grumos de color pardo obscuro, de consistencia de mermelada.

En los exámenes de la bilis obtenida durante la operación, se encontraron bacterias que no se cultivaron, algunas veces pocos pigmentos biliares; no se encontró colesterina en ningún perro.

El estudio microscópico del hígado de todos los perros, se encuentra resumido en cuatro fases que se encuentran representadas en las microfotografías que aparecen en las siguientes páginas y las cuales pueden resumirse así:

Fase I: En ella se encuentra una obstrucción reciente del colédoco, mostrando una dilatación moderada de los conductos biliares intrahepáticos, y al mismo tiempo dilatación de los sinusoides sin percibirse otro cambio. En campos aislados se ven algunos pigmentos biliares en pequeños grumos alrededor de los espacios porta. Esta fase corresponde a la figura 1.

Fase II: En esta fase se principia a ver la metamorfósis grasa que inicia el hígado, primero de vacuolas o gotas finas y se ve poco pigmento acumulado en los canalículos. Esta fase se encuentra en una obstrucción más prolongada del colédoco, observándose la condición alrededor del 4o. día. Esto se halla representado por la figura 2.

Fase III: En esta fase el cambio grasiento del hígado es más severo y comprende la totalidad del lobulillo, al mismo tiempo la vacuola pequeña se hace de tipo grande. Los pigmentos no se observan claramente. Esta fase corresponde a la figura 3.

Fase IV: En esta fase el cambio grasiento pasa a transformarse en verdadera necrosis de la célula hepática, mostrando acúmulos de pigmento aun entre las células. El cambio graso no es tan marcado y la arquitectura del lobulillo solamente está conservada por los tractos fibrosos del mismo. Esta fase corresponde a la figura 4 que se encuentra con mayor aumento y la figura 5 corresponde a esta misma fase con el aumento corriente.

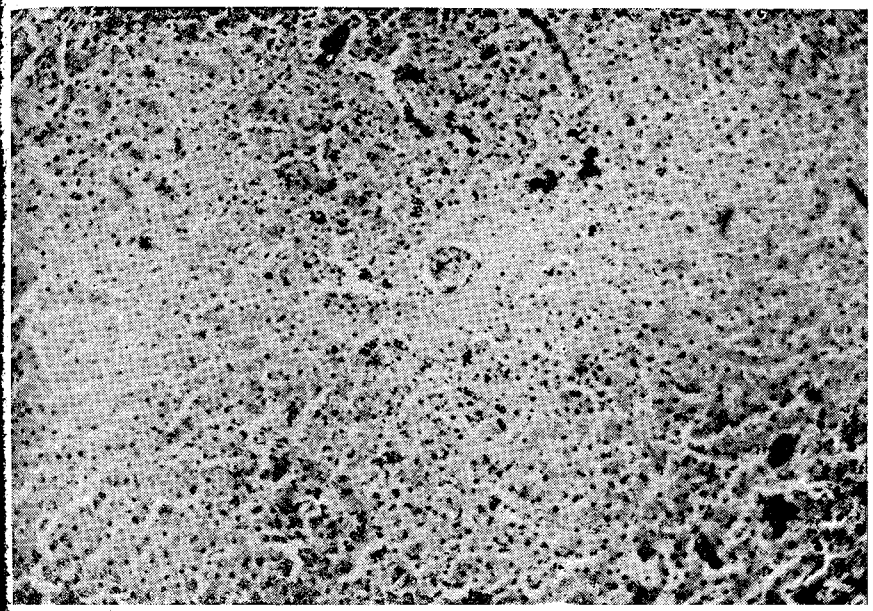


Figura No. 1. — (x 100).

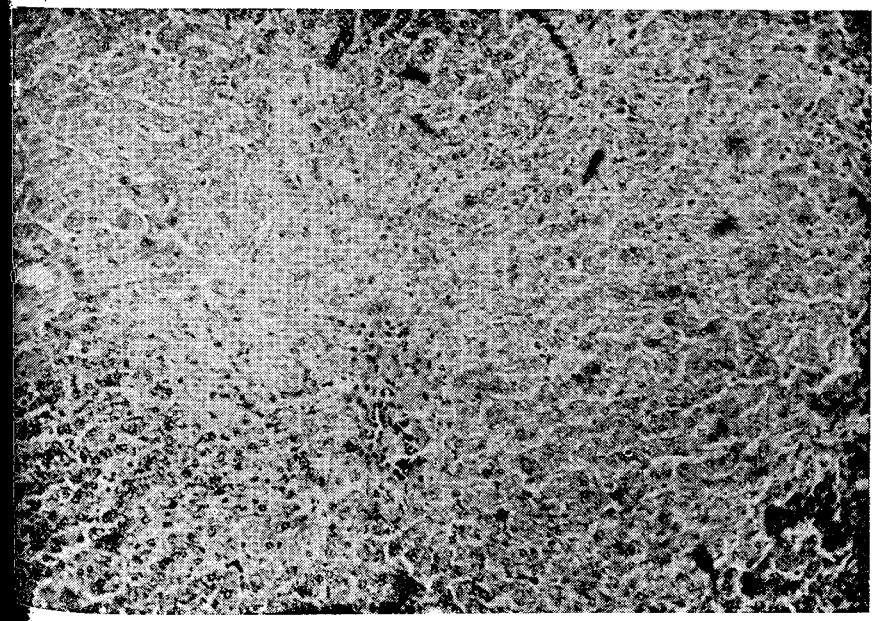


Figura No. 2. — (x 100).

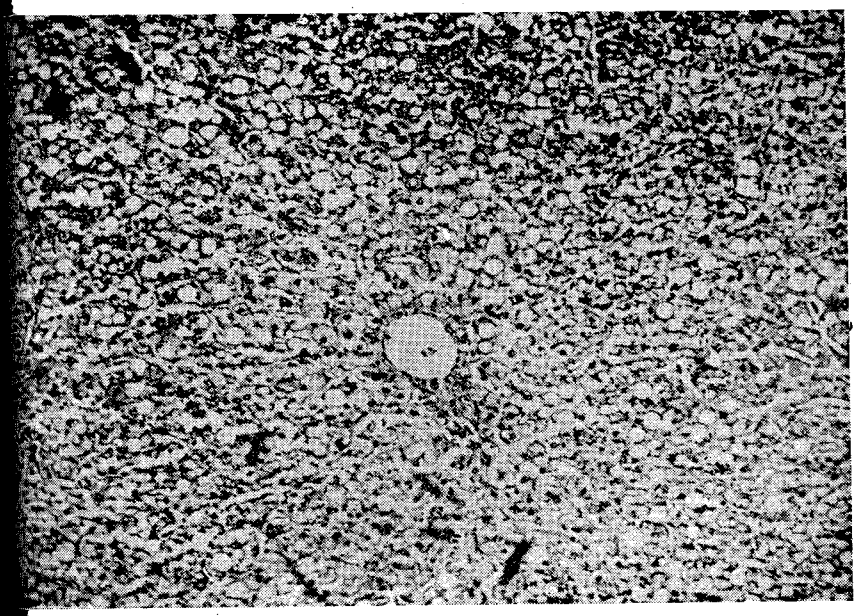


Figura No. 3. — (x 100).

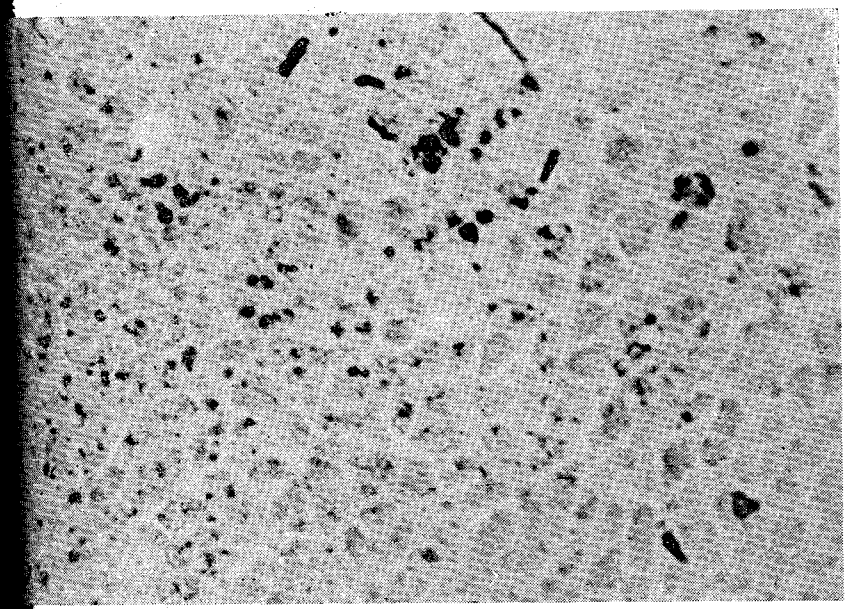


Figura No. 4. — (x 250).

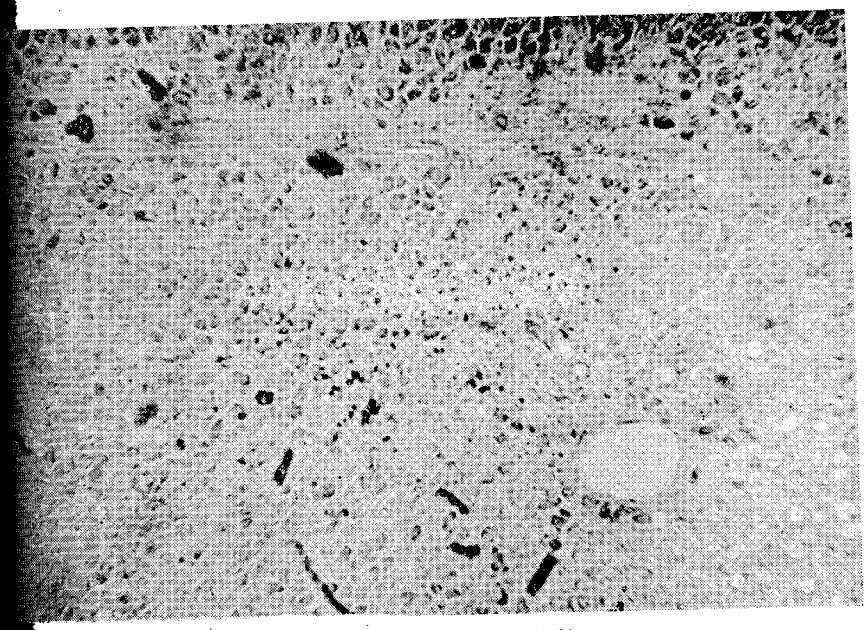


Figura No. 5. — (x 100).

En el hombre, la revisión hecha sobre las causas de obs-
ucción del colédoco, excluyendo la litiasis, están: la obstrucción
r parásitos (Ascaris lumbricoides, Echinococus granulosus y
ros); estenosis del colédoco secundarias a cicatrización de úlce-
s duodenales; tumores primarios de las vías biliares, atresia y
tenosis congénitas de las vías biliares, obstrucción por neofor-
ación de los tejidos vecinos, ya sean éstos hígado, duodeno,
mpolla de Vater o la cabeza del páncreas; cálculos pancreáti-
s en la ampolla de Vater; aneurismas de la aorta abdominal
la arteria mesentérica superior y por último hepatoptosis.
stas causas a veces están asociadas a litiasis biliar, y de por sí
n raras; la relación de causa a efecto no se estudia en este
abajo, como tampoco el grado de lesión hepática que implican,
ero es claro que no tienen relación con la causa de la llamada
olecistitis crónica calculosa que es la que nos ocupa.

Después de este pequeño estudio y revisión, el mecanismo
r el cual se produce la litiasis biliar, obedece, cuando está aso-
iado a estasis, a una alteración de la composición de la bilis,
a sea en la cantidad de sus componentes como en su propor-
ión; todo esto lo pasamos ahora a contemplar en lo que pro-
iamente constituye la química de la bilis.

ALTERACIONES DE LA BILIS

La bilis humana es una mezcla que puede variar de uno a otro sujeto y aun en el individuo mismo según se trate de bilis vesicular o canalicular. La composición biliar promedio que acepta como normal, la tomamos de Bodansky (23) la cual está basada en las investigaciones de Hammarsten y Mandel (23); estos valores expresados por ciento se encuentran en el cuadro siguiente:

CUADRO No. 3.

COMPOSICION APROXIMADA DE LA BILIS HUMANA (*)

	Bilis hepática	Bilis vesicular
Agua	97'48	85'92
Sólidos	2'52	14'08
Gravedad específica	1.01	1.04
Acidos biliares	0'93	9'14
Mucina y pigmentos	0'53	2'98
Colesterol	0'06	0'26
Acidos grasos y grasa	0'14	0'32
Sales inorgánicas	0'84	0'65

(*) Según Hammarsten y Mandel.

Como es bien sabido, el colesterol forma parte de la composición de los cálculos biliares en un porcentaje muy alto, ya sean estos cálculos de tipo facetado, amarillo claro o los obscuros mixtos, a los que se les ha atribuido un origen infeccioso. La proporción de colesterol de los cálculos varía de un 25% a un 95%, siendo lo más corriente que oscilen entre 75% y 95%; en la tabla siguiente se expone la composición promedio de los cálculos mixtos o combinados; este estudio químico está tomado de Bodansky (23).

CUADRO No. 4.

COMPOSICION PROMEDIO DE LOS CALCULOS COMBINADOS O MIXTOS (*)

	Por ciento:
Colesterol	94'00
Calcio	1'09
Magnesio	0'13
Sodio y Potasio	0'05
Acido carbónico anhidro	1'06
Acido fosfórico anhidro	0'40
Pigmentos (por exclusión)	3'26
Acidos grasos	Trazas.

(*) Según Pickens, Spanner y Bauman.

El colesterol forma la mayor parte de la composición de los dos tipos de cálculos y las teorías que han surgido para explicar la litiasis se basan casi por completo en el alza del colesterol en la bilis y su posterior precipitación en la vesícula o en las vías biliares.

A continuación damos un rápido bosquejo de las teorías que tratan de explicar la formación de los cálculos biliares.

Naunyn (19, 63) en 1893 propuso la hipótesis infecciosa, que vimos ya resumida en el capítulo anterior; sin embargo, aunque el agente causal era el germen bacteriano, lo que conducía a la litiasis era la alteración de la bilis; esta alteración consiste en un aumento de la secreción de moco y de colesterol en la vesícula, los cuales saturan la bilis, precipitándose con pigmentos para formar el cálculo.

Aschoff (19) sentó el concepto de que no era únicamente ese factor, ya que el cálculo solitario de colesterol existe en ausencia de infección o lesiones primarias de la pared vesicular. Este autor, sin embargo, coincide en que la causa es una sobresaturación de colesterol en la bilis, que por precipitación da lugar a la formación del cálculo; la causa de esta sobrecarga de colesterol no fue explicada satisfactoriamente por Aschoff, se sabía no obstante, que en las mujeres embarazadas, el metabolismo del colesterol se encuentra alterado.

Andrews (23) explica la formación de cálculos diciendo que el colesterol se encuentra formando compuestos conjugados con los ácidos biliares, particularmente el ácido desoxicólico; estos

ácidos disminuyen en concentración durante los trastornos de la vesícula biliar, lo cual lleva consigo la precipitación del colesterol y con ello la formación de cálculos.

Ideas semejantes a las anteriormente vertidas contempla Lichwitz (23), quien sostiene que el colesterol se encuentra en forma de partículas coloidales con carga eléctrica; estas cargas se alteran al ponerse en contacto con suspensiones de proteínas o bacterias, neutralizándose y causando la precipitación del colesterol.

Todas estas teorías, aunque consideran el aspecto químico del proceso, tienen como común denominador a la infección.

Jones (23) en 1945 hizo la siguiente observación: en sujetos normales la bilis contiene residuos de ácidos grasos saturados por colesterol, en forma no cristalizada; el colesterol es muy soluble en ácidos grasos complejos o superiores y en los jabones de estos ácidos; cuando se acidificaban esos ácidos grasos se produce una precipitación de los glóbulos de grasa que contenía el colesterol disuelto. Al contrario, cuando se disuelve en ácidos grasos inferiores y se diluye lentamente en agua, se produce la precipitación del colesterol en cristales puros.

Para tener una idea más clara de los factores que influyen en la relación del colesterol y de los otros elementos biliares, revisaremos ahora el metabolismo de ese elemento.

COLESTEROL

Es un alcohol cíclico derivado del hidrocarburo ciclo- pentano-perhidro-fenantreno. Como todos los de su grupo, tiene un peso molecular elevado. Existe libre o en forma de ésteres; en general sus propiedades son las de los esteroides y esteroles y sus propiedades físicas son similares a las de las grasas y las ceras.

Desde 1937 Shoemheimer y Rittenberg (33, 76) demostraron usando agua pesada, que el colesterol es sintetizado en el organismo animal y que sólo una parte proviene de la ingesta alimenticia.

Por de pronto no vamos a entrar en detalles sobre la química del colesterol, sino que durante la explicación de sus funciones y cambios químicos, relacionados con el problema que nos ocupa; es entonces cuando trataremos con la extensión debida todos estos tópicos necesarios para la comprensión de este trabajo. El resto se puede consultar en un texto de bioquímica.

Consideramos al colesterol como un factor principal y el mayor participante en la litiasis biliar. Su fórmula se encuentra esquematizada en la figura 10.

GRASAS: Primordialmente debemos considerar a las grasas y luego los ácidos biliares y sus sales, o sean los constituyentes de la bilis.

Los ácidos grasos, resultantes del metabolismo de las grasas neutras que ingresan al organismo, son transportados desde un primer desdoblamiento en forma de compuestos fosforados, los cuales, en su última fase, constituyen los fostolípidos; se acumulan éstos con mayor predilección en algunos tejidos tales como el cerebro, hígado, pulmones, suprarrenales y riñones. Almacenados en esta forma, los ácidos grasos constituyen, en peso seco, la mitad del total del cerebro.

La vía que siguen las grasas, después de absorbidas, se resume en la siguiente forma: la grasa neutra se hidroliza en el intestino por la bilis; la fracción de ácido graso se resintetiza en las células epiteliales del intestino; siguen luego la vía anatómica de los quilíferos, y por el conducto torácico llegan a la sangre. Este es el camino corriente que siguen el 60% del total de grasas en proceso de absorción; el otro 40% sigue, al parecer, la vía de la vena porta y pasa directamente al hígado. Ver figura 6.

Según las investigaciones de Chainkoff (33, 76), los ácidos grasos, mientras tengan cadena corta de carbones, tienen más probabilidades de seguir la vía directa sanguínea, mientras que los de cadena larga siempre toman la vía linfática; en otras palabras, mientras el número de carbonos de un ácido graso sea menor, mayor porcentaje de él, seguirá la vía sanguínea directa hacia el hígado por el sistema porta. El 80% a 90% de los ácidos de cadena larga siguen la vía linfática; un ejemplo muy claro lo obtenemos al estudiar la absorción del ácido láurico. Este ácido tiene por fórmula: $(CH_3) - (CH_2)_{10} - COOH$. Es un ácido dodecanoico (12 carbonos); de este ácido del 15% al 55% se absorbe por la vía linfática; un ácido decanoico (10 carbonos) se absorbe por dicha vía en un porcentaje más bajo: de 5% a 19%, es decir que el resto, o sea de 45% a 85% en el primero y de 81% al 95% en el segundo, siguen la vía sanguínea.

En los tejidos, los ácidos grasos sufren la oxidación, por un proceso que aun no está bien establecido. Para explicar los cambios se han propuesto dos teorías, la que propuso Boor (33, 76, 47) quien considera que como paso previo a la oxidación, se degradan a fosfáticos y la teoría de Leathes (33, 76) o de oxidación directa.

Este último autor hace notar el alto contenido en ácidos grasos de la glándula hepática. En la tabulación de los ácidos grasos, observamos que de los primeros hasta el dodecanóico (ácido láurico) son líquidos, lo que tal vez hace más fácil su difusión hacia la sangre. En una forma más clara: la difusión de los ácidos grasos se hace en ambos líquidos, linfa y sangre, pero por la sangre pasan la mayoría de éstos ácidos grasos de cadena corta a consecuencia de que su velocidad es mayor cuanto menor sea el número de carbonos, lo que implica molécula más pequeña, ya que pueden atravesar así el endotelio capilar. En el vaso linfático, esta barrera del endotelio únicamente es parcial estando en comunicación o continuidad con el líquido tisular o intersticial, en consecuencia es más fácil el paso de estos mismos ácidos grasos como también otros de molécula grande hasta donde lo permite esta falta de pared capilar.

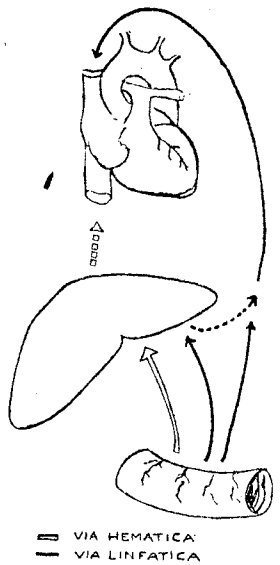


Fig. 6. — Vías de la absorción de las grasas.

Los ácidos grasos no saturados y saturados contienen en su fórmula estructural desde muy pocos carbonos hasta muy numerosos; los ácidos grasos no saturados se oxidan más fácilmente que los saturados, lo que indica según Leathes (33, 76) que la desaturación ocurre en el hígado, para luego oxidarse.

En el organismo humano los ácidos grasos más abundantes son: Acido esteárico (saturado), Acido palmítico (saturado), ácido oléico (no saturado); les siguen, en menor proporción el ácido láurico y el ácido mirístico (ambos saturados). De éstos, el esteárico tiene 18 carbonos, el palmítico 16 carbonos y el oléico 18 carbonos, también. El láurico y el mirístico tienen 12 y 14 carbonos respectivamente, ambos saturados.

Si recordamos el índice de absorción sanguínea que discutimos anteriormente, comprenderemos con facilidad que, estos ácidos pasan en su mayor parte a la sangre portal, mientras que en la circulación general aumentan más rápidamente los ácidos de cadena larga de carbonos. En el hígado se hace la desaturación, que es más rápida con ácidos de cadena corta, los que luego sufren la oxidación. En consecuencia, el ascenso marcado en la circulación general, de los ácidos grasos no saturados oxigenados, es la consecuencia de una ingesta mayor de ácidos grasos de pocos carbonos. Esta conclusión es esencial para comprender las investigaciones que más adelante vamos a estudiar. Ver figura 7.

En los tejidos, los ácidos grasos se oxidan y se unen al glicerol para formar la grasa específica de cada especie animal; se sabe además y se ha demostrado, que esa grasa específica de cada animal, puede cambiarse, variando exclusivamente la dieta.

La pérdida o consunción de esta grasa se ha investigado en animales, sometiéndolos a dietas privadas por completo de grasas y de bajo valor calórico; al reiniciar la dieta normal la grasa se recupera en un término de 5 a 9 días. Cuando se utiliza otra clase de grasas, tal como el colesterol, la recuperación de las pérdidas se hace mucho más lentamente, al cabo de 15 a 25 días, lo cual supone un proceso de síntesis más tardado.

La proporción en el organismo, de ácidos grasos saturados y de no saturados, puede variar grandemente de acuerdo a las necesidades y trastornos del cuerpo. No se sabe aun como se efectúan estos cambios, ni qué glándulas o mecanismos lo regulan.

La concentración en la sangre de ácidos grasos, fosfolípidos y colesterol alcanzan un total de 735 mg. %, éstos se distribuyen así: Grasas neutras 225 mg. %, Acidos grasos 190 a 450 mg. %, Colesterol 150 a 200 mg. %.

Las grasas aumentan en la sangre a continuación de la ingesta de las mismas, de una a dos horas después, con un ascenso máximo de las 4 a las 6 horas. Los compuestos grasos ascienden en la sangre además, en las siguientes entidades: a) Ingesta (ya considerada); b) Narcosis; c) Alcoholismo; d) Ictericia obstructiva; e) Cloroformo y fósforo.

Por el contrario los lípidos de la sangre descienden en el hipertiroidismo.

En el esquema de la figura 8, resumimos lo que hemos discutido hasta ahora.

Las grasas en la sangre, después de haber ascendido al máximo, empiezan a descender al cabo de 4 a 6 horas. Esto parece coincidir con el tiempo que tardan las grasas en recorrer el conducto toráxico hasta la sangre en la vena cava superior. Recuérdese que en la linfa van la mayoría de los ácidos grasos de gran número de carbonos, y el colesterol de origen exógeno, el cual se suma al ya existente en la sangre.

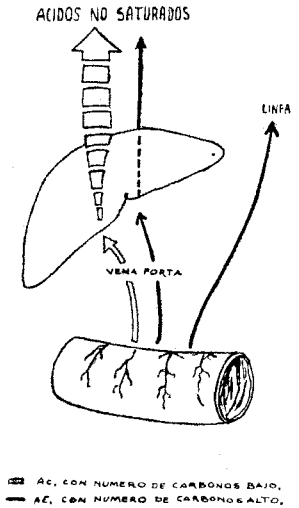


Fig. 7. — Desaturación de los ácidos grasos en el hígado.

La linfa del conducto toráxico proviene en un 50%, de los conductos linfáticos del hígado. No queremos adelantar conclusiones, pero es importante notar que las grasas y el colesterol suben de 2 a 4 horas después de la ingesta, y luego descienden, tal vez coincidiendo con la entrada al torrente sanguíneo y toráxico, de los ácidos grasos no saturados provenientes del hígado, los cuales como veremos más adelante, hacen descender el colesterol sanguíneo por saturación. Respecto al tiempo que dura este transporte, sabemos que administrando el colorante Sudán IV por vía oral, aparece éste en el conducto toráxico al cabo de hora y media. Si se considera en el conducto la velocidad del flujo de linfa, que es de 1'5 cc. por minuto, veremos

que para recorrer la linfa todo ese trayecto, necesitará de más o menos una hora, lo que corresponde a la época en la cual se eleva la grasa en la sangre, después de la ingestión.

Fig. 8. — Síntesis del metabolismo graso.

La oxidación de los ácidos grasos en el hígado da esencialmente, como resultado secundario, —y para esto seguimos la teoría de la beta-oxidación de Knoop (33, 76)— tres compuestos principales: a) Acido aceto-acético; b) Acido beta-hidroxibutírico; c) Acetona; estos compuestos, si no existe proceso patológico, se degradarán finalmente a anhídrido carbónico y agua.

LECITINA. Otro compuesto del grupo de los lípidos, que analizaremos en forma somera es la lecitina; ésta, como los demás fosfolípidos, forma parte de la composición de las células del organismo.

Las lecitinas y los otros fosfolípidos están relacionados, al parecer, como partes de una etapa del metabolismo de las grasas. King (33, 76) demostró en favor de esto que la lecitinasa se encuentra en el hígado y el riñón, pero no en el intestino delgado. La lecitinasa que figura entre el grupo de las enzimas lipasas y estearasas, actúa mejor sobre ácidos grasos con cadena corta, y específicamente sobre la lecitina.

El hígado, está demostrado, es el único responsable de proveer, sintetizar y remover los fosfolípidos del organismo.

Si la lecitina y en general los fosfolípidos constituyen una fase o etapa en el ciclo de degradación de las grasas del cuerpo, cada desdoblamiento de ellos dará siempre como producto secundario dos moléculas de ácidos grasos, los cuales varían de acuerdo con el tipo de grasa que el individuo ingiere, saturados o no saturados según la dieta tenga los primeros o los segundos en mayor proporción.

Los estudios experimentales que se han hecho sobre el metabolismo del colesterol son múltiples y en uno de ellos se estudia muy bien la relación entre el nivel de ácidos grasos y el colesterol sanguíneos.

Greenberg y Col. (71), ensayaron alimentar a perros, con grasas no saturadas; en estos animales, que se habían hecho hipercolesterolémicos (no se explica en el trabajo original el método seguido para lograr este tipo de animal), se apreció descenso del colesterol del nivel mantenido. La dosificación del colesterol utilizada en el trabajo se hizo según el método de Huderson y Keys (71); el ácido graso utilizado fue el ácido linoléico (ácido graso no saturado) cuya acción se demostró claramente como antihipercolesterolémica; se utilizó la alimentación con aceite de soya como término comparativo.

Se estudiaron varios grupos de perros: al llamado GRUPO I, se le administraron perros, substancias antihipercolesterolémicas, a razón de 200 mgs. por kg. de peso y por día; con esta dosis, sin embargo, el descenso del colesterol no fue apreciable.

Al subir la dosis a 400 mg. por kg. y por día, se observó un descenso del colesterol en los perros a los que se les administraba ácido linoléico, pero no en los que ingerían aceite de soya. La composición química de la soya está relacionada con un esteroide llamado estigmasterol (de 29 carbonos) del grupo de los fitosteroles y por lo tanto semejante al colesterol.

Al descender la dosis progresivamente a 200 mg. por kg. por día, aumentaba de nuevo el nivel de colesterol sanguíneo, lo que indica que el factor dietético controla la saturación del colesterol, por incapacidad del organismo para hacerlo; esto puede deberse al método empleado para producir la hipercolesterolemia, en el cual el ácido graso linoléico restituye o substituye sin ser interferido; sea cual sea la causa, sin embargo, se establece un equilibrio entre la ingestión del ácido linoléico y el nivel de colesterol sanguíneo.

A otro grupo de perros clasificado como GRUPO II, se le administraron 400 mg. dos veces al día durante cuatro semanas; en todo este tiempo el colesterol sanguíneo se mantuvo bajo, descendiendo hasta un 69% como promedio, en relación con el grupo control, en que se mantuvo siempre en 7 mg. % por encima del nivel de los perros normales. El descenso osciló en los primeros entre 57 y 81 mg. y el ascenso del segundo grupo entre 29 y 156 mg. arriba de lo normal. La conclusión es la misma que la del grupo anterior.

Por último en otro lote de perros llamado GRUPO III se demostró la capacidad del éster etílico del ácido linoléico para reducir el colesterol plasmático. A estos animales se les administraron 200 mg. por kg., dando esta dosis dos veces al día. La caída del colesterol fue marcada cuando se agregó a la dieta leche completa. (Como se sabe ésta contiene ácidos oléico, palmítico y miristico, todos de bajo número de carbonos, formando el 70% de la grasa láctea). Este descenso continuó por cuatro semanas después de suspender la administración de éster etílico. Este experimento nuevamente demuestra que los ácidos grasos no saturados y/o con poco número de carbonos, hacen descender los niveles del colesterol plasmático, descenso que es más aparente que con los otros ácidos grasos no saturados.

En el hombre se ha demostrado que al aumentar la ingesta de ácidos grasos no saturados, el colesterol sanguíneo desciende y aumenta la excreción del colesterol y ácidos biliares por la bilis. Existe, pues, un balance, el cual se rompe, pero sin precipitar el colesterol de la sangre que es eliminado por el hígado.

La síntesis del colesterol en el organismo aumenta cuando sube la ingesta de ácidos grasos; por lo tanto existen dos fases: primero desciende el colesterol sanguíneo al llegar los ácidos grasos no saturados a la sangre; segundo, aumenta la síntesis del colesterol en el hígado y en los tejidos como consecuencia.

El sitio y la influencia de la dieta en esta síntesis, ha sido demostrado en los ratones blancos. Un experimento efectuado en estos animales pone en claro ese mecanismo y que probablemente es semejante en el hombre. Para el trabajo se utilizaron dos tipos de dieta: una, a base de aceite de coco, y la segunda con este mismo aceite más linoleato (18 C) no saturado. Con la primera dieta, al cabo de seis semanas, el ácido del acetato del colesterol se encontraba en el hígado (Acetate-C).

Whitehouse y Kritchevsky (92, 93) investigaron la oxidación de los carbonos terminales del colesterol en el hígado, dando dietas ricas en aceite de maíz y estudiando sus efectos en las mitocondrias de los hepatocitos. Se comprobó que la oxidación del $26C^{14}$ del colesterol se efectuaba transformándose en la forma $26C^{14}\ 0_2$, más rápido de lo que asimilaba el aceite de maíz la mitocondria del hepatocito. El aceite de maíz es una mezcla de ácido palmítico (16-C), esteárico (18-C), oléico (18-C) y linoléico (18-C), con predominio en un 88% de estos dos últimos, que son no-saturados. La grasa extraída del hígado de los ratones, de tipo no saturada, que se ponía en contacto con preparaciones de mitocondrias normales, mostraba oxidación del 26 C^{14} del colesterol. En el cuadro siguiente se dan las cifras exactas en este trabajo.

C U A D R O No. 5.

EFECTOS DE LA GRASA DE LA DIETA EN LA OXIDACION DEL COLESTEROL 26C14 POR LAS MITOCONDRIAS DEL HIGADO DEL RATON

ANIMALES	Número de Experimentos	Porcentaje de oxidación Cifras medias		
		Control	Aceite de Maíz	Crisco
Machos	4	12'1	6'1	15'8
Hembras	5	8'7	7'4	14'4
Machos y hembras	3	14'1	9'9	14'2

Valores corregidos para cantidades equivalentes de mitocondria. Kritchevsky Am. J. Clin. Nutr. 8:1 1960.

Como se puede apreciar en el cuadro No. 5, el aceite con mayor número de ácidos grasos no saturados, produce una oxidación más rápida y más marcada que los otros.

Kritchevsky ha hecho otros muchos experimentos, que muestran cómo éste, el sitio de la oxidación en la fórmula del colesterol y el lugar del hígado donde se oxida: la mitocondria de la célula hepática. Es probable que en el hombre suceda así, por lo menos para la fracción libre del colesterol sanguíneo.

Existen, como sabemos, dos formas de colesterol: la forma libre y la forma esterificada; las dos están en la sangre en una proporción permanente, constante, alterada en las enfermedades hepáticas y lipidosis; sin embargo las cantidades totales no permanecen inalterables, sino que varían según la ingesta.

En el hombre se ha investigado la vía que sigue la ingestión de colesterol y su estado en el organismo, se han efectuado para ello trabajos usando colesterol radiactivo; este lo daban en ingesta, se encontró que los pacientes mostraron una mayor radiactividad a partir del 2o. al 3er. día en la fracción libre del colesterol.

La forma éster depende esencialmente de su formación en el hígado, hecho que ha sido demostrado en ratas y perros hepatectomizados; el nivel de los ésteres de colesterol en la sangre, no se recobra una vez que ha descendido a consecuencia de la operación.

También en los monos se han efectuado trabajos semejantes, administrando colesterol por vía venosa, el cual está marcado en el carbono 14; éste tenía una duración promedio en la sangre de 8'8 días, y cuando se administraba por vía oral, siempre se obtenían en la sangre las formas marcadas en el carbono 14, durando el colesterol un promedio entre 2'2 días y 6'6 días; en cambio la forma éster duraba de 17 a 34 días. De todos estos experimentos se deduce que el colesterol en sus dos formas tiene función diferente cada una.

a) FORMA LIBRE DEL COLESTEROL: Esta forma es la que participa en el intercambio que se lleva a cabo entre los glóbulos y el plasma sanguíneos, cosa que no sucede con los ésteres. La cantidad de colesterol en la sangre no aumenta en el glóbulo, aunque así ocurra en el plasma. La forma libre es la utilizada por la suprarrenal, pulmón, bazo, hígado e intestino.

Se estima que de 0'5% a 1% de colesterol libre, son utilizados en la síntesis de corticoides; también es apreciable la cantidad que sirve para la formación de los ácidos biliares; hasta hoy se ignora sin embargo, la cantidad necesaria para la síntesis de éstos.

b) COLESTEROL ESTERIFICADO: Esencialmente, esta forma, es un medio de transporte para los ácidos grasos. Cuando se da colesterol por ingesta a conejos, con dieta desprovista de ácidos grasos, los lípidos de la sangre se elevan, disminuyendo, no obstante, los depósitos de grasa que hay en el cuerpo.

Es interesante, también, la forma en que se esterifican esos ácidos grasos. En la experiencia de Popjak (121) cuando se administraba colesterol a conejos, se observaba en forma progresiva un descenso gradual en el número de yodos de los ácidos grasos fosfolípidos y un aumento de los ácidos grasos no fosfolípidos.

El colesterol es esterificado, preferentemente por los ácidos grasos no saturados: así ocurre in vitro, con preferencia a los ácidos grasos saturados; y se ha demostrado que el número de yodos del total de los ácidos grasos séricos, en las ratas, corresponde a la dieta grasa que llevan; está en relación directa el porcentaje de ácidos grasos no saturados con la elevación de los grupos yodados en ellos. (Se entiende los fosfolípidos yodados en sus moléculas de ácidos grasos). A mayor ingesta de ácidos grasos no saturados, hay mayor aceptación de yodo en la sangre. Esto tiene un vital interés especulativo, como lo veremos al tratar del factor hormonal en la producción de los cálculos biliares y en especial la influencia por la glándula tiroi-

des. El procedimiento inverso está pendiente por demostrarse, o sea que el aumento del yodo en la sangre provoca un aumento de los ácidos grasos no saturados.

En los perros existe una correlación semejante y en el hombre ha sido demostrada por Kinsell y Col. (86, 87), que el número de yodos del ácido graso del colesterol, es una función de la ingesta de elementos no saturados en la dieta grasa; y que los ésteres del colesterol son generalmente derivados de la dieta, siendo la mayoría no saturados.

En resumen, la ingesta de ácidos grasos no saturados, (palmítico, oléico, linoléico, linolénico, etc.), produce un descenso del colesterol total; la cantidad de yodos sanguíneos, en total, aumenta; la proporción del colesterol con los ácidos grasos yodados aumenta relativamente y los ésteres del colesterol aumentan también relativamente. Esto se pone de manifiesto en forma más simple en la llamada prueba del índice de yodo de las grasas, que se efectúa en el laboratorio, en la cual, la cantidad de yodo expresado también en gramos, que fijan 100 gm. de grasa constituye una medida de no-saturación.

Pasando ahora al problema biliar, nosotros sabemos que la cantidad de colesterol en la bilis, está en relación directa con la cantidad contenida en la sangre siempre y cuando no exista lesión en la célula hepática. Todo trastorno funcional del hígado va acompañado de hipercolesterolemia; como la oxidación de éste no se produce y el colesterol biliar desciende, como consecuencia, para que en la bilis exista hipercolesterolemia se necesita: a) que el colesterol sanguíneo esté normal o elevado. b) Que el proceso de oxidación en la mitocondria esté normal o elevado y c) que la fase de transformación del colesterol en sales biliares esté disminuido o normal, según sean las condiciones del punto b).

Desde 1913, Grigaut (47) estableció que el colesterol era la substancia madre de las sales biliares y es clásico que los pacientes con litiasis biliar tengan sales biliares de nivel bajo y colesterol alto; sin querer decir con esto que el cálculo se forma exclusiva o primariamente por precipitación del colesterol. La relación del colesterol con las sales biliares oscila normalmente entre 1/20 a 1/30. Cuando la relación es de 1/13 se precipita el colesterol invariablemente; la solubilidad no se mantiene. Hay que aclarar más: que no aumenta el colesterol sanguíneo permanentemente por el simple hecho de aumentar la ingesta; así como no por estar alto este nivel, significa a su vez que ascienda la concentración de colesterol en la bilis: siempre existe un mecanismo regulador en el organismo sano, que mantiene

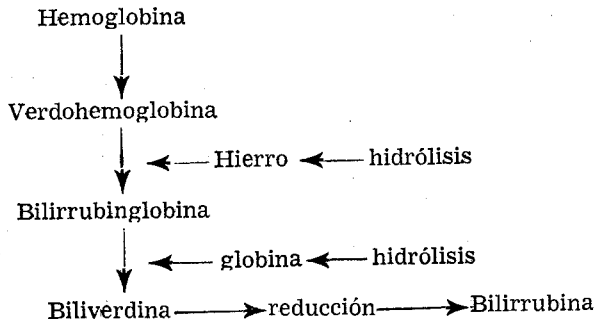
los niveles normales y que falla en el litiásico; la razón de esta falla es el punto que nosotros tratamos de esclarecer y que según las conclusiones de los diferentes trabajos hechos, está en la célula hepática.

LOS PIGMENTOS BILIARES

La participación de los pigmentos biliares en la litiasis es muy significativa, aunque no es tan manifiesta como la del colesterol. De la totalidad de los cálculos encontrados hemos ya visto, que en su mayor parte, son cálculos mixtos que contienen colesterol, parte de sales biliares y el núcleo siempre constituido por pigmentos biliares.

En los experimentos que hicimos nosotros y ya descritos, encontramos que la producción de pigmentos por el hígado continúa aun con el colédoco ligado; éstos se concentran en la vesícula y sedimentan, a manera de lodo, como se observa frecuentemente en las vesículas con estasis u obstruídas.

Todos los pigmentos, o sean los bilirrubinatos propiamente dichos, y la bilirrubina, provienen del metabolismo de la hemoglobina y son productos de degradación que pasan las fases clásicas tan conocidas; partiendo de la hemoglobina sin hierro y sin globina, dan la bilirrubina como producto final, que se excreta por el hígado. Las fases se pueden simplificar en el esquema siguiente:



La producción de estos pigmentos se hace en el sistema reticulo endotelial, en su mayor parte del hígado y es en esta glándula donde se excretan. Esto hay que tenerlo en cuenta porque la litiasis biliar en los niños o pacientes menores de 14 años, según estadísticas de Glenn (67, 68), está asociada a ictericia hemolítica o a discracias sanguíneas. Desde luego, el número de niños con litiasis es tan reducido que, en el citado trabajo de Glenn

sobre 26 años de intervenciones quirúrgicas en vías biliares, no mereció consideración estadística. En estos casos de ictericias hemolíticas, además del trastorno de los pigmentos, el colesterol aumenta en la sangre, por destrucción globular. Estos factores, sin embargo, no son suficientes para explicar la litiasis de estos niños; debe aceptarse que hay una alteración biliar por daño de la célula hepática, que secundariamente da lugar a la litiasis biliar.

En la bilis se eliminan, como pigmentos, la bilirrubina y otros compuestos descubiertos hasta hace poco tiempo; estos pigmentos fueron llamados I y II. El llamado pigmento I, no existe en el suero humano normal, pero aparece y aumenta cuando existe lesión hepática y es entonces cuando puede aparecer en la orina; el lugar de su formación no está aun bien establecido, pero parece ser extrahepático. El pigmento II se forma exclusivamente en el hígado, se encuentra en la bilis fresca y también aumenta en el plasma cuando existe una lesión hepática. Químicamente, ambos pigmentos, así como la bilirrubina, son tertrapirroles. De estos dos tipos de pigmentos se han desdoblado por procedimientos de laboratorio, obteniéndose sus componentes dipirrolazopigmentos, lográndose en esta forma establecer la diferencia entre las dos clases de pigmentos I y II.

Se obtuvo un pigmento A, el cual no tenía ácido glucurónico en su molécula y el pigmento B, que tiene una molécula de ácido glucurónico por cada molécula de azopigmento.

El pigmento I se compone de una molécula de pigmento A y una de B; y el pigmento II de dos moléculas de B.

PIGMENTO I — Pigmento A. (Sin ácido glucurónico)
Pigmento B. (Con una molécula de ácido glucurónico).

PIGMENTO II — Pigmento B.
Pigmento B.

El ácido glucurónico, que tiene función desintoxicante en el hígado se origina a su vez de la glucosa fosfato, y se almacena como ácido glucurónico de fosfato de uridina (AGDFU); éste, por medio de una enzima (glucuronil-transferrasa), se transforma para dar bilirrubina, esteroides, fenoles y alcoholes. (Fig. 9).

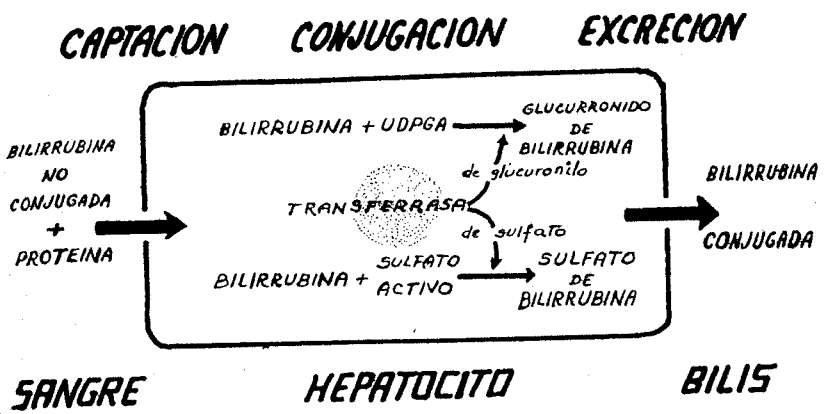


Fig. 9. — (10 Arias. Med. Clin. North Am. May. 60).

Los pigmentos biliares, casi en su totalidad se encuentran conjugados, ya sea con ácido glucurónico o con sulfato y únicamente un 9% de ellos están en forma libre.

Las fases principales del metabolismo de la bilirrubina se sintetizan así:

I—*Captación*: Del pigmento circulante a la célula hepática, aunque se ignora la forma en que ingresa a ella, ya sea proteica, soluble, etc.

II—*Conjugación:* de la forma liposuble del pigmento a su forma hidrosoluble, éste es el que da lugar a los cambios anotados arriba.

III—*Excreción*: Mecanismo que elimina en la bilis los productos metabolizados, éstos necesariamente deben ir conjugados.

Los procesos patológicos observados en los niños con ictericia, se ha comprobado que corresponden a causas patogénicas casi semejantes. Entre estos procesos mencionaremos la ictericia hemolítica, la ictericia fisiológica del recién nacido, la ictericia del prematuro, la hiperbilirrubinemia neonatal familiar pasajera, el síndrome de Crigler-Najjar y la enfermedad de Gilbert.

Cuando aparece en el organismo un proceso hemolítico ligero, estando las funciones del hígado normales, la ictericia no se presenta y esto se debe a que la glándula es suficiente para metabolizar el pigmento y eliminarlo.

En los casos de obstrucción biliar el pigmento II se eleva y el pigmento I aparece, aunque en menor nivel que el primero.

En estos casos, el pigmento II que ya se encuentra conjugado, a aparecer en la sangre, parece que regurgitara a la célula hepáti ca en lugar de ser excretado.

La bilirrubina que asciende en los procesos ictéricos d los niños es la forma no conjugada.

Cuando los niveles sanguíneos son de 1 a 5 mg.% de bi lirrubina, estamos ante una ictericia fisiológica, apareciendo entre el 3o. y 5o. días; en los prematuros ictéricos, estos valo res se elevan hasta 500 mg.%, comprendiéndose con esto que la lesión orgánica es mayor, sin posibilidad de contrarrestar o eli minar esa cantidad de pigmentos.

En las enfermedades del niño que se presentan con icteri cia, se ha encontrado que el sistema de conjugación del ácido glucurónico está mal desarrollado, excepto en el síndrome de Crigler-Najjar y en la enfermedad de Gilbert, en las que se en cuentra deficiencia de la enzima transferrasa de glucuronilo. (Fig. 9).

Todo esto sugiere que la insuficiencia del sistema excre tor de pigmentos, lógicamente altera la composición biliar, dan do lugar a la presencia de pigmentos no conjugados. El glucu ronato de bilirrubina disminuye en la bilis y la fracción sulfato aumenta proporcionalmente; esta fracción de pigmentos que se excreta sin conjugar, es la que probablemente precipita por es tar en estado cristaloide y es esa fracción pigmentaria la que forma el núcleo alrededor del cual se van agregando capas de colesterol, formándose así el cálculo biliar. La forma que pre sentan los cálculos se debe a la forma del núcleo primitivo de pre cipitación y no a un desgaste por contacto con los otros cálcu los; se ha comprobado que existen los mismos estratos y en igual número en cualquiera que sea la carilla del cálculo examinada.

La explicación de la ictericia que aparece en ciertos pa cientes después de la administración de algunos medicamentos, es que hay una falla latente en la capacidad de conjugación del ácido glucurónico.

La relación que debe existir entre el sistema de conjuga ción y las hormonas, principalmente con la tiroxina, que se acu mula en la mitocondria de la célula hepática, aun no se ha com probado. Este factor tiroideo lo consideraremos más adelante.

Los conceptos anteriores nos ponen de manifiesto que si la litiasis biliar aparece en niños con enfermedades hemolíticas y de discracias sanguíneas, el daño primario o lesión responsa ble reside en la célula hepática a través de la función de ex creción.

TRABAJOS EXPERIMENTALES

Los trabajos experimentales sobre litiasis biliar han arro jado también, bastantes datos sobre su origen, principalmente en aquellos animales cuya fisiología o composición de sus líqui dos y tejidos se aproxima más a los del hombre. Los principa les animales empleados han sido el conejo, el perro, la rata y el ratón blanco; además en uno de estos trabajos que aquí se re portan, se empleó el hamster.

En las siguientes líneas se exponen algunos trabajos ex perimentales que se han considerado como más explicativos de algunos puntos de investigación en la formación de los cálcu los biliares.

Uno de estos trabajos fue efectuado en perros, en los cua les se investigó más que todo el proceso patológico de los pro cesos vesiculares inflamatorios. En líneas generales el experi mento se hizo en la siguiente forma: (Para más detalles ver trabajo original, ref. 78).

A varios perros se les practicó una intervención en las vías biliares haciéndose una *colecistotomía* inicial por la cual se les introdujeron cálculos biliares de origen humano. Una vez he cho esto, se dejaron a los perros en observación durante un pe ríodo que osciló entre 32 y 187 días. Al final de este tiempo de observación los perros se sacrificaron o se reintervinieron. Los resultados fueron de que todos los cálculos habían desapareci do de la vesícula, no encontrándose tampoco en ningún segmento del tracto biliar. No había dilatación de los conductos y la vesícula tenía aspecto normal, aun en la reintervención más cor ta (32 días); no se encontraron signos de inflamación. Por el tamaño del cálculo introducido se descartó la posibilidad que hubiera pasado por las vías biliares hacia el intestino.

A otra serie de perros se les introdujo una piedra co rriente en la vesícula, por el mismo procedimiento; a los pocos días el perro reintervenido presentaba una colecistitis hemo rrágica severa, algunas con inminencia de perforación. La pie dra se encontró siempre en la vesícula.

La explicación de estos resultados es lógicamente que la bilis del perro tiene una fracción saponificable mayor de la que tiene la bilis humana; esto es, la fracción capaz de dar ácidos grasos o jabones, dentro de la cual están comprendidos los ácidos y las sales biliares; esto se produce cualquiera que sea la concentración de colesterol en la bilis, el cual se disuelve más fácilmente.

El segundo experimento realizado también en perros, es el que ya discutí anteriormente al hablar de estasis biliar. Los diez perros operados con ligadura del colédoco, se sacrificaron a diferentes épocas, oscilando éstas desde cinco días hasta un mes. Los hallazgos ya fueron descritos: Obstrucción biliar con un cuadro anatomopatológico de cirrosis biliar y una bilis concentrada en la vesícula, con aspecto de alquitrán, pero sin formación de cálculos. Los perros presentaron ictericia que apareció entre el 3o. y el 5o. días acompañada de dilatación moderada de los conductos biliares. La concentración de colesterol sanguíneo en el período preoperatorio en los 10 perros, osciló entre 126 mg. % y 190 mg. %, estando el promedio en 126 mg. %. Ver cuadro No. 6.

C U A D R O No. 6.

CONCENTRACIONES DE COLESTEROL HEMATICO EN PERROS

1	134 mg %
2	190 mg %
3	126 mg %
4	126 mg %
5	146 mg %
6	185 mg %
7	150 mg %
8	160 mg %
9	120 mg %
10	126 mg %

Como puede verse en general, el perro es hipocolesterolémico y en la bilis, tanto preoperatoria como en la postoperatoria —en la cual habían grumos de pigmentos— el contenido de colesterol fue muy bajo, no pudiéndose encontrar cristales en ninguna muestra examinada. La bilis y el contenido vesicular de aspecto de alquitrán y con grumos, contenía gran cantidad de pigmentos. Es de notar que en los niños los cálculos están formados en su mayoría por pigmentos y en los adultos se encuentran frecuentemente cálculos obscuros de pigmento.

La proporción de pigmentos y colesterol en el perro, es diferente a la del hombre; y la composición electrolítica es distinta, especialmente en los iones cloro, sodio, calcio.

Lo anterior ha sido comprobado por algunos investigadores como Johnson y Ravdin (23) quienes han recurrido a la coledocostomía tomando allí las muestras para examen, tanto en el hombre como en el perro. La composición electrolítica en el hombre se encuentra en el cuadro siguiente:

C U A D R O No. 7.

COMPOSICION ELECTROLITICA DE LA BILIS HUMANA

Bases totales	151-181 mEq/lt
Cloruros	76-110 mEq/lt
Calcio	1' 9-10' 2mEq/lt
Sales biliares	3' 3-52' 6mEq/lt

(Tomado de Bodansky & Bodansky: Bioch. of Dis. 1957. Mc. Millan).

El sodio constituye la mayor parte de las bases totales (cationes). La fracción bicarbonato se ha estudiado mejor en la bilis de perro: en líneas generales, cuando el cloro experimenta un ascenso en su concentración, el fósforo y las sales biliares tienden a descender; como consecuencia, el colesterol aumenta y disminuye su solubilidad o saponificación.

La composición aproximada de la bilis de perro se ha tomado de los mismos investigadores Johnson y Ravdin (23) y corresponde a bilis hepática y no vesicular. Se calcula que después de dos a tres semanas de practicada la coledocostomía, drena por ella bilis normal.

C U A D R O No. 8.

COMPOSICION ELECTROLITICA DE LA BILIS HEPATICA EN LOS PERROS

CATIONES	Concentración mEq por litro	ANIONES	Concentración mEq por litro
Base total	174-192	Cloruros	62 - 107
		Bicarbonato	22 - 63
		CO_2 libre	0' 4 - 1' 5
		Sales biliares	16 - 66
		Aniones X	0 - 27

Ph: 7'1 a 8'6; Calcio: 5'3 - 9'7 mEq/ lt.
(Tomado de Bodansky & Bodansky 23).

En la vesícula biliar el proceso que sufre la bilis esencialmente es el de concentración por lo que la bilis, en los casos de litiasis llega ya alterada a la vesícula. Ya vimos anteriormente que el proceso inflamatorio de la vesícula en el perro es muy semejante, cuando no igual, que en el hombre, o sea que la vesícula como tejido diferenciado responde de manera similar ante un proceso inflamatorio irritativo tanto en una especie como en otra. No existe diferencia de respuesta entre una especie que forma cálculos (el hombre) y otra que no los forma (perro), en cambio la diferente composición biliar es ostensible entre ellas.

El tercer experimento es uno de los más interesantes que hemos encontrado. El trabajo se efectuó en varios grupos de hamster por Dann y Christensen (35) de Suecia. A un grupo de hamsters se le hizo ingerir, por un tiempo, una dieta especial que se llamó Dieta No. 365. La fórmula no la reportan, pero es alta en grasas saturadas. A un primer grupo, después de transcurrido cierto tiempo, que varió de 5 a 8 semanas, se les sacrificó, comprobándose la presencia de litiasis biliar en la vesícula, en todos los casos. A un segundo grupo, previamente a la dieta administrada, se les practicó una colecistectomía. Sacrificados éstos al cabo de un tiempo similar, no se encontró litiasis en ninguno de los conductos. En las conclusiones, los autores creen que se trata de un trastorno metabólico primario, el que ocasiona la formación de los cálculos por sobresaturación de la mucina biliar con colesterol y otros componentes normales de la bilis, por ejemplo pigmentos. Esta sobresaturación es la causa directa de los cálculos. Además de comprobar que en el hamster, la litiasis únicamente se limita a la vesícula biliar, se ve claramente, que si una dieta hace que en la bilis aparezcan cálculos, la alteración primaria metabólica reside en el hígado, que da una producción alterada de bilis; lo que asociado a una ligera estasis o a un movimiento constante, en torbellino, en la vesícula, da lugar a la litiasis, tal vez con un núcleo primero de pigmentos y luego de colesterol.

En el conejo, el efecto de la dieta también es manifiesto, según los experimentos de Mosbach y col. (107, 108). Si a los conejos se les administra una dieta enriquecida con purinas y colesterol, se produce al cabo de unas 19 semanas (más prolongado que en el hamster) un cuadro de colecistitis y coleliatiasis comprobadas a la operación; y si a un grupo de ellos con litiasis ya establecida, se les administra de nuevo una dieta corriente, al poco tiempo todos los cálculos vesiculares se disuelven y el animal queda en condiciones normales.

Si estos hechos comprobados se quieren aplicar a los humanos, se aprecia enseguida que la cuestión dieta no es tan decisiva como en los animales. Hay grandes diferencias entre el pueblo sajón que tiene incidencia alta de litiasis, con el pueblo chino o japonés, con una incidencia relativamente baja; pero en poblaciones de un mismo país como Guatemala, en que la litiasis existe, a pesar de una dieta en su mayor parte deficiente en grasa. La dieta como se ve, tal vez sea un factor coadyuvante por el mecanismo ya explicado pero no el directo responsable.

En este trabajo no se presentó un estudio de la dieta nacional debido a una extensión inusitada que tendría este trabajo y será considerada tal vez en un estudio posterior. El hecho de que aparezcan cálculos artificiales en un animal con la ingesta de una dieta especial, indica que ese animal no puede contrarrestar la carga metabólica de una cantidad exagerada de productos grasos. Si el factor aumento de ingesta, que es artificial, se elimina y aun aparece la litiasis, es muy sugestivo que exista una deficiencia en el metabolismo, que puede ser de tipo nutricional u hormonal. Todo esto lo seguiremos considerando en este trabajo.

EL FACTOR HORMONAL

El factor endrocrinológico o mejor hormonal, en la formación de la litiasis biliar, constituye, según nuestro parecer, un factor decisivo para explicar su etiología.

La asociación más frecuentemente encontrada en este campo, es la del embarazo y la litiasis biliar; permanece hasta la fecha sin resolver la relación de causa a efecto de estas entidades. Teniendo en cuenta que en el embarazo lo que sucede es un cambio severo de niveles hormonales y metabólicos, consideraremos primero las causas puramente hormonales, para explicar más tarde aquellas otras.

La revisión de tipo endocrinológico que vamos a efectuar, está basada en los datos más recientes, tanto en el metabolismo de los esteroides como en su influencia sobre las grasas, ácidos grasos y minerales y que pueden contribuir en algo, o esclarecer la génesis de los cálculos biliares.

En la Fig. 10 se ha hecho un esquema indicativo del núcleo base de las hormonas, que lo constituyen el colesterol, ya sea por degradación, reducción en el número de carbonos o por síntesis, aumentando en número de ellos con radicales agregados al núcleo base. Se incluye, además, a los ácidos biliares, que son derivados del colesterol y la transformación que sufre la fracción de colesterol que se elimina hasta el intestino por medio de los pigmentos y sales biliares.

Todos los esteroides, así como el mismo colesterol están íntimamente ligados al metabolismo graso, cuyas oscilaciones ya las hemos estudiado en parte. Vamos a considerar ahora las diferentes glándulas de secreción interna que están más ligadas a ese metabolismo. Para último dejaremos las alteraciones de la función endocrinológica sufridas en el embarazo. En las glándulas endócrinas, tenemos de último el tiroides, por ser éste el que más estrechamente parece participar en el metabolismo y en la etiología de la litiasis biliar.

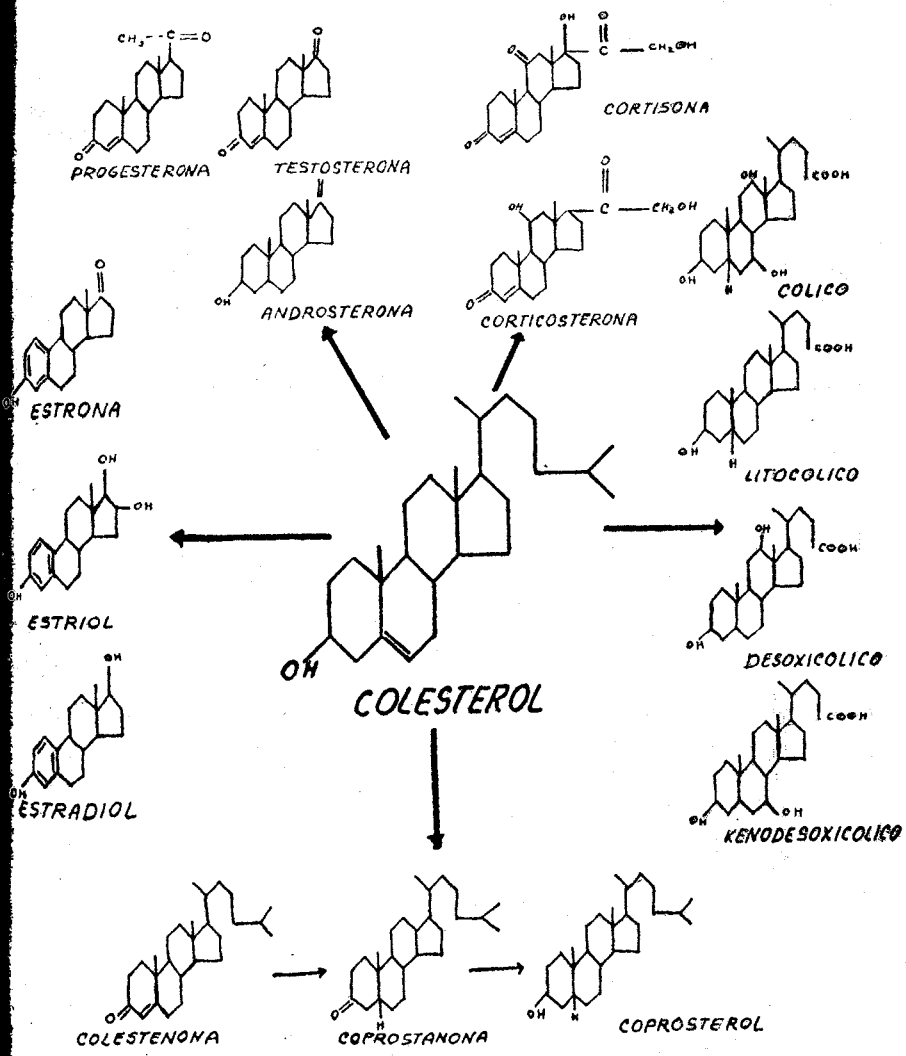


Fig. 10. — Colesterol y sus derivados o similares.

SUPRARRENALES

Anteriormente se sabía que una parte del espesor de la corteza suprarrenal tenía acción en elevar o deprimir a los esteroides y grasas en general. En los enfermos con síndrome de Cushing hay acúmulos de grasa en ciertas partes del cuerpo y los lípidos de la sangre se encuentran elevados, incluso el colesterol. Hay que recordar que la suprarrenal es la glándula que más alta concentración de colesterol tiene en sus tejidos, incluso más que el cerebro.

El estímulo de ACTH sobre la corteza suprarrenal disminuye rápidamente los esteroides almacenados en la corteza y con ellos el colesterol. Cuando existe enfermedad de Cushing (de orígen hipofisario), el estímulo de la hipófisis sobre las hormonas corticales no actúa sobre el total de hormonas de la cápsula suprarrenal, sino en parte de ellas. Las hormonas gonadales no participan del estímulo, de tal modo que se observa atrofia gonadal; el colesterol, sin embargo, sí se vierte al torrente sanguíneo y se eleva el nivel plasmático. Aun no sabemos si lo que sucede, es un estímulo selectivo por el ACTH o si al liberarse colesterol, las hormonas sexuales o gonadotrópicas, de por sí sean o necesiten de un procedimiento lento de formación (síntesis), este procedimiento no tenga lugar por el colesterol que ha ido a la sangre; es decir, se libera el colesterol mucho más rápido de lo que la glándula lo transforma a hormona. En todo caso, el colesterol asciende de concentración en la sangre.

Si la célula hepática excretara el colesterol, únicamente de acuerdo a la concentración sanguínea, se produciría inmediatamente un aumento de esa substancia en la bilis; sin embargo, como vamos a ver, la célula hepática es selectiva.

Las hormonas esteroides de las glándulas suprarrenales son hasta la fecha las siguientes:

Corticosterona

Dehidrocorticosterona

Dehidro-isoandrosterona

Desoxicorticosterona (DOCA)

Compuesto E de Kendall (17-Hidroxi-11-dehidrocorticosterona, o simplemente Cortisona).

Además de estos compuestos existen los esteroides o foliculoides de acción gonadal:

Estrona

Progesterona

Androstenediona

Androstenediol

Andrenosterona.

Selyé (135) explica claramente el papel de los foliculoides en la estasis biliar: estos actúan como antagonistas de la hormona colecistoquinina, todo lo cual hace que la vesícula no se contraiga en su forma normal, sino que existe un déficit en su tono y en general de la quinesia o fisiología de ella, dando secundariamente una estasis si no absoluta, al menos relativa, que contribuirá, si la bilis ya está alterada, a una formación de cálculos biliares. En la enfermedad de Cushing, los foliculoides están bajos, al contrario de lo que sucede en el embarazo, en que suben junto con la fracción lípida total no esteroide. Aun en las etapas del ciclo sexual de la mujer suben los foliculoides transitoriamente; durante este tiempo, es que ocurre, la mayoría de las veces, el cólico hepático, mejor llamado biliar. Por otra parte, la inyección de foliculoides en el hombre hace subir el colesterol sanguíneo hasta en un 100%.

Siendo las suprarrenales las glándulas que tienen en su estructura, más alta concentración de colesterol, debe considerarse que, un ascenso brusco del valor sanguíneo, hace pensar más bien en una liberación de colesterol, antes que en un anabolismo o metabolismo acelerado del mismo. Toda elevación que ocurre en la sangre es neutralizada por el hígado inmediatamente, metabolizándolo y eliminándolo por la bilis, ya sea transformado o puro; sin embargo, como decíamos arriba, la concentración biliar de colesterol obedece a otros factores y no solamente a la concentración del mismo en la sangre: la célula hepática no es únicamente una membrana osmótica sino selectivamente secretora.

En los casos en que existe obstrucción del conducto colédoco, el colesterol sanguíneo se eleva progresivamente; se debe esto, indudablemente, al hecho de alcanzar la bilis intracanicu-

lar una presión tal, que la célula hepática no puede ya excretar el colesterol y por ende, se acumula en la sangre; en cambio, cuando hay lesión parenquimatosa, el colesterol aunque también se eleva, se debe a otro mecanismo, y es que el colesterol sanguíneo no atraviesa la célula hepática, es decir, que en este segundo caso no hay regurgitación, sino únicamente falta de excreción. El colesterol sube no por síntesis del hígado sino por acumulación del ingerido.

Después de estas consideraciones, en conclusión podemos decir que las suprarrenales no tienen, al parecer, función directa sobre la formación de los cálculos biliares, sino de una forma indirecta, como resultado de las alzas y bajas de lípidos en la sangre, determinados por alteraciones en la función normal de las cápsulas suprarrenales.

Las hormonas de tipo foliculoide, aisladas de las suprarrenales, presentan todas un grupo 0 en el carbono 17, a diferencia de las otras hormonas, que tienen un grupo hidroxilo (OH) en esa misma posición. Esto se puede comprobar en el tipo de esteroide eliminado por la orina, de un caso de síndrome de Cushing y en otro de síndrome adrenogenital. En el primero, los 17 hidroxicorticoides y los 11 oxisteroides están elevados y en el segundo únicamente los 17 ketosteroides.

La hormona aldosterona o electrocortina, aunque no se encuentra en la lista de hormonas dada anteriormente, también es de origen suprarrenal, pero su función está relacionada esencialmente con el metabolismo electrolítico y juega gran papel en enfermos nefróticos y edematosos.

Las hormonas de tipo foliculoides son las que se elevan de nivel progresivamente hasta el final del embarazo, lo cual hace que los ácidos grasos no saturados desciendan en su concentración sanguínea; se elevan los ácidos saturados, esteroides, y con ellos el colesterol, alcanzando niveles muy superiores a los normales.

Los valores de eliminación de los 17 ketosteroides, que se encuentran bajos en la enfermedad de Simmond, responden con una elevación si se hace una estimulación pequeña por parte de la hipófisis, en cambio el Cushing en que hay basofilismo típico, los esteroides urinarios se encuentran normales o elevados. En la acromegalia se encuentran los valores normales o bajos. La excreción urinaria de 17 ketosteroides no representa, por otra parte, un método directo de investigar la actividad cortical; es mucho mejor índice la medida de los 17 hidroxicorticoides. Se trae esto a colación por el hecho de que si un sujeto hipercolesterolémico, por nefrosis, mejora al aumentar los

esteroides circulantes corticales o ACTH, es porque en su etiología y en el fondo del cuadro de nefrosis o nefritis en evolución, existe una insuficiencia suprarrenal para controlar los electrolitos, que al corregirse, normaliza el desequilibrio electrolítico y de agua, disminuyendo asimismo la eliminación de aldosterona.

En estos pacientes a pesar de la alza de colesterol sanguíneo, no aparece litiasis biliar y el metabolismo basal y la función tiroidea son normales.

La relación de tiroides y litiasis es mucho más directa que la que existe entre adrenal e hígado; esta última asociación es únicamente secundaria o indirecta al alza de colesterol y a la alteración en el metabolismo electrolítico. Se sabe que las nefrosis mejoran con los corticoides; sin embargo, en esta afección lo que aumenta en la orina es la proteinuria y no la eliminación de los esteroides urinarios, tanto de los 17 ketosteroides como los 17 hidroxiketosteroides.

En conclusión, no toda alza de colesterol sanguíneo determina una eliminación aumentada por la bilis; de nuevo encontramos la selectividad de la célula hepática para retener o eliminar el colesterol y seguramente para los otros productos de desecho.

HIPOFISIS

De por sí la hipófisis no toma parte en el proceso metabólico del colesterol o en el proceso de su elevación hemática y eliminación biliar. Más conocidos son sus efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, se trae a consideración únicamente por la parte determinante que pueda tener sobre las otras glándulas que sí determinan un cambio hormonal, considerado como factor en la formación de los cálculos biliares.

La hipófisis puede dar un estímulo inicial en ciertos procesos tiroideos como la enfermedad de Graves-Basedow o en el bocio nodular, etc., enfermedades cuya etiología no está completamente aclarada.

TIROIDES

La glándula que presenta una relación más cercana con la litiasis biliar es la glándula tiroides, de cuya función nos ocuparemos seguidamente.

Vamos a hacer una revisión rápida de la fisiología y fisiopatología tiroidea para que sean comprendidos los experi-

mentos y las deducciones que se han hecho para explicar los cambios del metabolismo y, en general los compuestos orgánicos relacionados con esta glándula, esbozando la síntesis, transformación y eliminación de los mismos.

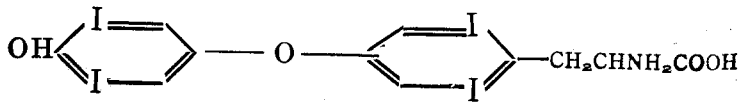
La embriología del tiroides debemos estudiarla desde el punto de vista de embarazo y crecimiento primero del embrión y después del feto. Como se ha mencionado antes, existe una relación íntima entre embarazo y función tiroidea por un lado y embarazo y litiasis biliar por el otro.

La glándula tiroides es de origen endodérmico, formándose de crecimiento caudal medio de la faringe primitiva y probablemente de prolongaciones laterales de la cuarta y quinta bolsas branquiales. Se forma una masa celular en la base de la lengua que se extiende hacia abajo como un tubo largo, el llamado conducto tirogloso, hasta llegar a la porción anterior de la tráquea y del cartílago tiroides. Después se convierte en una masa irregular de placas epiteliales, que a la 8a. semana comienza a presentar cavidades, principio de los folículos. En el segundo mes de la vida intrauterina penetran en este esbozo epitelial, elementos vasculares, dando lugar a la formación de cordones. Hasta el tercer mes aparece en su interior una substancia coloide, quedando así formadas las vesículas o folículos del tiroides.

El folículo tiroideo se compone histológicamente de una pared externa formada por células epiteliales y una cavidad o lumen central que contiene la substancia coloide.

La glándula tiroides produce hormonas en respuesta a un estímulo de la hipófisis, que regula su producción, al parecer, influida por los niveles de yodo o de la hormona sanguínea circulante; este estímulo está aumentado en el hipertiroidismo y disminuye o está normal en el hipotiroideo.

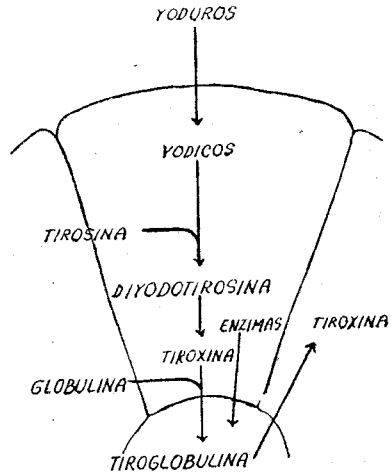
La hormona producida por la tiroides es la tiroxina, principio activo de la glándula, cuya fórmula tiene cuatro átomos de yodo:



TIROXINA

Las fases por las cuales pasa la tiroxina antes de formarse y su almacenamiento una vez formada se presentan en la figura 11.

El yodo se encuentra en la sangre como yodo no orgánico, en forma de yoduros, esto es, el que llega a la sangre con la dieta. Los yoduros se transforman en yódicos por un proceso de oxidación (peroxidasas); en esta forma se incorporan a la tirosina que es un aminoácido aromático homocíclico no yodado; como resultado de esto, se forma la diyodotirosina y ésta a su vez, por un proceso enzimático, da lugar a la formación de la tiroxina; ésta unida a la globulina, que se encuentra en la célula epitelial tiroidea, forma la tiroglobulina que es la forma de almacenamiento. Aun no está dilucidado si la forma de la tiroglobulina es uno o multiprotéica.



FOLICULO TIROIDEO

Fig. 11. — Formación de la tiroxina.

El ingreso y egreso de la hormona del folículo tiroideo parecen estar determinados por una polarización de la función celular, en virtud de la cual, únicamente ingresa yodo por un lado, mientras que la pared que da con el capilar sanguíneo sirve nada más para el paso de la hormona a la sangre.

El yodo total del cuerpo, que oscila entre 20 y 50 mg., está distribuido entre tiroides, músculos, piel y esqueleto. De esa cantidad, de 5 a 10 mg. están en la glándula tiroides, es decir, alrededor de un quinto del total. Los músculos del cuerpo contienen la mitad del yodo, la piel contiene un décimo y el esqueleto un diez y sieteavo; los demás órganos contienen muy poco. De la fracción que se encuentra en la glándula tiroides, el

30% más o menos, es hormona y el 70% restante es diyodotirosina. El 7% del yodo total del organismo está en forma de yoduro inorgánico; el 25% en la tiroxina y el resto, o sea alrededor de un 68%, está ligado a compuestos orgánicos, probablemente en forma de diyodotirosina.

La causa del hipertiroidismo así como la del bocio aún no está bien establecida, por consiguiente para el diagnóstico se utiliza únicamente el cuadro clínico. Aunque las causas de estas enfermedades no están bien conocidas todavía, se deben aceptar algunas hipótesis que lógicamente expliquen estas enfermedades.

En el hipertiroidismo se encuentra, como hallazgo frecuente en la sangre, un nivel bajo o normal de colesterol y los lípidos, en general, se encuentran bajos. Al revés pasa en el hipotiroidismo en el cual se encuentra una alza del colesterol sanguíneo y de los lípidos en general mucho más apreciable.

La distribución del yodo, en estos pacientes con enfermedades tiroideas, está alterada marcadamente, esto se aprecia mejor en el cuadro No. 9 tomado de Bodansky (23).

C U A D R O No. 9.

FRACCIONES YODICAS SANGUINEAS

	Yodo total promedio	Yodo Orgánico	Yodo Inorgánico
Bocio no tóxico	8' 0 mcgm%	5' 3 mcgm%	3' 2 mcgm%
Bocio exoftálmico	16' 3 mcgm%	10' 0 mcgm%	6' 5 mcgm%
Mixedema primario	5' 7 mcgm%	2' 5 mcgm%	3' 1 mcgm%

Según Perkin and Hurxthal. Bodansky & Bodansky (23).

Como puede verse, en el bocio exoftálmico, es decir con hiperfunción, la cantidad de yodo y de hormona están elevadas; la glándula tiene más yodo órgánico que mantiene la elevación sanguínea por medio de la tiroxina; la captación de yodo está aumentada; y si la ingesta permanece la misma, probablemente, lo extraiga de los tejidos, tales como músculo, liberando y consumiendo grasa, lo cual determina la consunción total del organismo que se observa en este tipo de pacientes. La grasa, al metabolizarse, deja en libertad ácidos grasos no saturados, con su efecto habitual antihipercolesterolémico. La acción hormonal directa de la tiroxina en los tejidos parece estar a cargo de la triyodotironina que es producto secundario de aquélla y la cual hace su aparición en los tejidos produciendo la hiper-

función general oxidativa del organismo. Con respecto a la patogenia del hipertiroidismo, no existe falta de yodo, sino un aumento por exagerada formación de tiroxina, lo cual probablemente sea la respuesta al aumento del estímulo tiroideo enviado por la hipófisis.

En el bocio no tóxico, los niveles de yodo son normales u oscilan en esos límites normales; en el mixedema el yodo sanguíneo está disminuido en todas sus formas.

La vieja cuestión de la frecuencia de la litiasis biliar en el enfermo hipotiroideo, a consecuencia del alza en la concentración sanguínea de colesterol, se explica fácilmente recordando las consideraciones que hacíamos anteriormente en el capítulo sobre las formas de colesterol. Cuando los ácidos grasos no saturados bajan de nivel en la sangre, hay también un descenso de los yodos de éstos ácidos y el colesterol se eleva; esto es lo que sucede en el hipotiroideo. Si hay baja concentración de hormona circulante y yodo inorgánico también bajo, apenas el necesario para los tejidos y para los ácidos grasos no saturados; como consecuencia éstos descienden también, y se produce, en respuesta, una alza del colesterol sanguíneo. Ahora bien, es en esta clase de pacientes hipotiroideos en los que más frecuentemente se produce la litiasis biliar.

Ya hemos visto por otra parte, que la célula hepática no es un simple filtro con respecto al colesterol, sino que realmente tiene una función excretora y secretora que regula el paso de los productos sanguíneos hacia la bilis.

Por los trabajos experimentales que se describieron antes y otros consultados, aunque no anotados en esta tesis, se llegó a descubrir que es en la mitocondria de la célula hepática donde se oxida el colesterol, para luego ser excretado como tal o como los productos inmediatos de su desdoblamiento. La cantidad y la calidad del colesterol excretado en esta forma por la bilis, así como su relación con los demás componentes, variará según la función del hepatocito. Por otra parte, se sabe que la hormona tiroidea se concentra en las mitocondrias de la célula hepática, luego que ha penetrado al protoplasma.

La producción de coenzima y del sistema de deshidrogenasas, se ha comprobado que es estimulada por la hormona tiroidea.

El desdoblamiento de la hormona en productos secundarios activos como la triyodotironina, determinará la capacidad de función tisular por la acción directa que está obrando la triyodotironina ocasionando cambios en la mitocondria de la cé-

lula hepática, entre ellos la degradación o derivación del colesterol, dando origen a los compuestos biliares. Ver Fig. 12.

El ácido cólico que es un producto secundario del metabolismo del colesterol se excreta en la bilis. Cuando el colesterol aumenta en la bilis se ha observado que hay una caída en la cantidad de ácido cólico, es decir que el primero pasa a la bilis

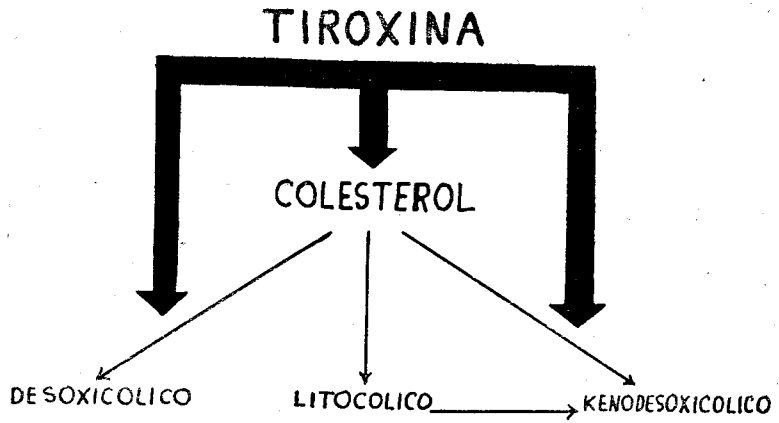


Fig. 12. — Acción de la tiroxina en el colesterol.

sin desdoblarse. Esto puede explicarse de dos maneras: o hay un defecto enzimático de la célula hepática, si no completo, al menos en parte, por lo cual el colesterol se desdobla parcialmente; o bien, como segunda posibilidad, no se desdobla en absoluto.

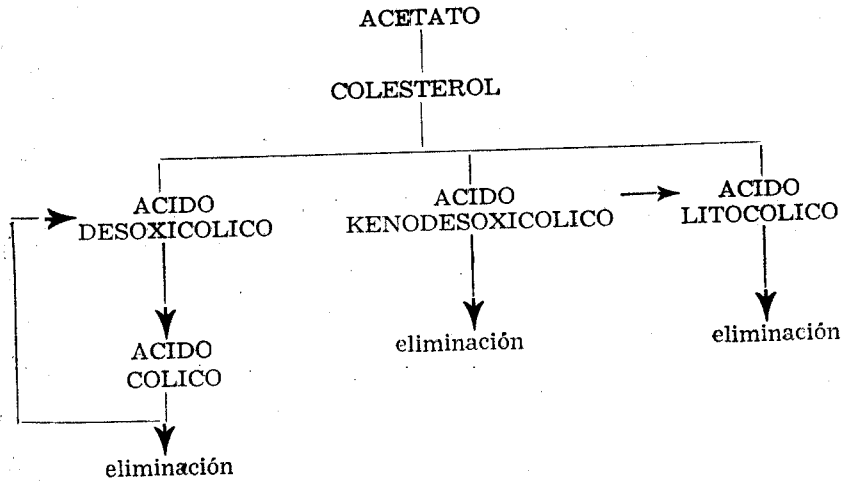
Los estudios más concluyentes al respecto, los reporta Van Zyl (153) de Sud Africa. Estos experimentos hechos en ratas, se efectuaron haciendo exámenes detallados en todo lo posible, de la bilis y de la sangre; y de acuerdo a esos resultados podemos comprender las fases por las cuales pasa el colesterol, tanto en la célula hepática como en las vías biliares, antes de llegar a los productos finales de su catabolismo.

El colesterol se transforma en ácido desoxicólico por una parte excretándose con la bilis en forma de ácido cólico y kenodesoxicólico. Al mismo tiempo, el ácido cólico que ha llegado al intestino, se reabsorbe y se transforma en desoxicólico, con lo cual el circuito de este ácido se cierra. Desde luego, parte de lo eliminado se pierde con las heces y el nuevo ácido desoxicólico proviene del colesterol en su mayor parte. Se ha comprobado además, en la rata, con la glándula tiroides funcionando normalmente, el ácido cólico está a niveles bajos, mientras que el ácido kenodesoxicólico y el colesterol están elevados. En la

bilis de estos animales se hicieron dosificaciones de colesterol, fosfolípidos, ácido cólico y desoxicólico. En una rata normal, el ácido cólico siempre se encuentra en una concentración menor que el ácido kenodesoxicólico y que el colesterol. En el cuadro No. 10 se muestran las vías de transformación del colesterol y de estos compuestos:

C U A D R O No. 10.

TRANSFORMACION DEL COLESTEROL EN EL HIGADO



Según este esquema, la transformación del colesterol se explica en la forma siguiente. a) El colesterol se oxida en el hígado y al menos en la rata, dicha oxidación se hace en la mitocondria de la célula hepática; este esteroide se degrada en ácido desoxicólico que a su vez se transforma en ácido cólico; de dos grupos hidroxilos (OH) que tenía el ácido desoxicólico, pasa a tener tres. Este compuesto es eliminado por la bilis al intestino en donde en parte es absorbido de nuevo, siguiendo la circulación enterohepática; al llegar al hígado se transforma de nuevo en ácido desoxicólico por una parte, y por otra en ácidos ketocolánicos. El ácido cólico, pues, deriva del ácido desoxicólico.

b) Otro derivado del colesterol en la misma célula hepática es el ácido kenodesoxicólico, el cual no se transforma en ácido cólico, sino que constituye una fase terminal y en esa forma se elimina. Puede dar origen a los ácidos dihidroxicolánicos y a ketocolánicos. c) Un tercer derivado es el ácido litocólico, que

al igual del anterior, se elimina por la bilis en esa forma, aunque en parte se transforma en kenodesoxicólico.

A un primer grupo de ratas se les tiroidectomizó. En la bilis se observó una caída en el ácido cólico, en más o menos un 30% y un ascenso de un 59% de los ácidos dihidroxicolánicos. Esta última alza, como vamos a ver, se produce en ratas tratadas con triyodotironina. La caída que se observa en el ácido cólico se explica por la liberación de la taurina del ácido kenodesoxicólico, por una parte; dejando en libertad un ácido dihidroxidesoxicólico que hace subir esta fracción, haciendo bajar proporcionalmente el ácido cólico. Por otra parte esta baja se explica por razón del método empleado para la dosificación ya que el ácido cólico se destruye en parte por la hidrólisis alcalina a que se somete. En esta primera prueba experimental se observa alza del colesterol hepático.

Un segundo lote de ratas se sometió a tratamiento con triyodotironina y el resto a tratamiento con tiroxina. En ambos grupos se observaron alzas del colesterol, fósforo, ácido kenodesoxicólico y del ácido desoxicólico en la bilis. La cantidad del ácido cólico sufrió una disminución proporcional.

El ácido cólico administrado por vía digestiva se absorbe por la mucosa intestinal produciéndose el alza correspondiente en el torrente sanguíneo, que da como resultado inmediato la caída del colesterol y la inhibición de su síntesis en el hígado.

De estas experiencias se ha concluido que la hormona tiroidea además de la acción positiva que tiene en aumentar el flujo biliar, interviene en la degradación del colesterol, acelerando y aumentando estas fases. Si existe una función tiroidea exagerada, el ácido cólico cae de su nivel normal; y a la inversa, si hay hipofunción, el ácido cólico sube de nivel y produce una inhibición en la síntesis del colesterol. La hormona tiroidea tiene además acción en aumentar el flujo biliar y lo más importante: Se acelera sobremanera la transformación del colesterol en sus derivados ya mencionados. Estos cambios se muestran en la figura 13.

Normalmente el ácido kenodesoxicólico se transforma o da por desdoblamiento: taurina y ácido dihidroxidesoxicólico, pero en cantidades pequeñas, ya que la velocidad de transformación del colesterol a ácido kenodesoxicólico es más rápida, que la de éste a taurina (figura 13).

Los ácidos cólico y dihidroxicolánicos (desoxicólico, kenodesoxicólico, dihidrodesoxicólico) son antagónicos, guardando una relación en la bilis, semejante a la del calcio y del fósforo san-

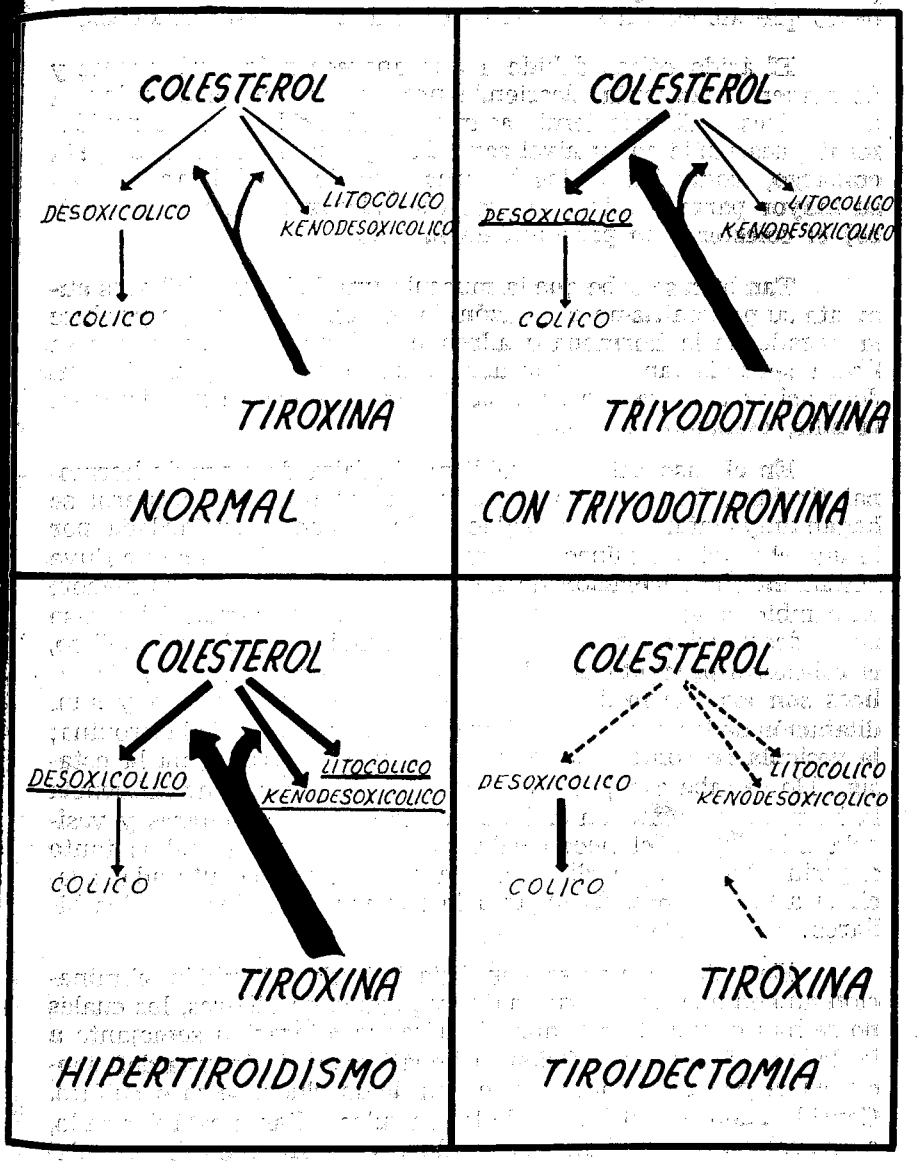


Figura No. 13. — Acción de la tiroxina en la oxidación del colesterol.

guíneos: sube el uno mientras baja el otro, por razones puramente químicas. Cuando existe hiperfunción tiroidea se comprende que las etapas se aceleran a partir del colesterol, de tal modo que aumentan sobremanera los ácidos dihidrocolánicos.

El ácido cólico debido a que aparece más tardíamente y de manera más lenta, desciende proporcionalmente en relación a los otros. El colesterol, asimismo, al oxidarse más rápidamente, desciende en su nivel sanguíneo y aumenta en la bilis; sin embargo, como los ácidos biliares que lo solubilizan, son en su mayor parte dihidrocolánicos (kenodesoxicólico y desoxicólico) el colesterol no precipita en la bilis.

También se sabe que la musculatura de las vías biliares aumenta su peristaltismo por razón de la excitación que le produce la llegada de la hormona o adrenalina (esta última también se libera secundariamente por acción de la hormona) produciéndose así una ligera hiperkinesia biliar, que evacúa rápidamente la bilis, evitando la estasis.

En el caso del hipotiroidismo la falta de estímulo hormonal tiroideo, hace que los cambios inmediatos del colesterol se hagan muy lentamente; la oxidación del mismo está retardada, por lo que el nivel sanguíneo se eleva. Además en la bilis que fluye lentamente, la formación de ácidos dihidroxicolánicos es menor; en cambio el ácido cólico aumenta por transformación del escaso ácido desoxicólico, producido y reabsorbido. En el ácido cólico, el colesterol precipita más fácilmente, ya que los ácidos hidroxílicos son los que lo diluyen. Se asocia a eso una atonía y aun, dilatación de los conductos biliares por disminución de la tiroxina; la vesícula se contrae poco y se produce en esa forma la estasis. No se sabe aun por qué mecanismo actúa o tiene influencia la hormona tiroidea en el tono de los conductos biliares y vesícula biliar, pero el hecho está comprobado por estudios tanto experimentales como clínicos. La bilis en forma alterada, asociada a una estasis, da lugar a la formación de los cálculos biliares.

En estos pacientes con litiasis, existe también eliminación aumentada de bilirrubinatos y pigmentos biliares, los cuales no se han estudiado así, aun si sufren la alteración semejante a la de los niños con insuficiencia hepática; es decir, una deficiencia en el poder de conjugación con ácido glucurónico o sulfato. Considerando que el núcleo de los cálculos biliares está formado, en su mayoría por pigmentos, podemos pensar que ese mecanismo también es posible; lo cual daría una explicación clara y definitiva de la génesis de la litiasis biliar.

La relación entre fósforo biliar y colesterol es inversamente proporcional a su concentración sanguínea, tanto en los pacientes con hipo como con hipertiroidismo.

Queda por último aclarar que la derivación de los ácidos biliares a partir del colesterol ha sido probado en una serie de experimentos de Harry Ligth (98). En uno de ellos se suspendió o interrumpió la circulación entero-hepática del animal, observando una caída en los ácidos biliares, mientras el colesterol se elevaba o permanecía normal.

La participación tiroidea en el metabolismo del colesterol, recuérdese, aunque se ha estudiado en la rata en gran parte es muy parecido y en algunos aspectos, igual al del hombre. En la rata, aun con precipitación de sales y colesterol, no hay litiasis vesicular, debido a que este animal no tiene vesícula biliar.

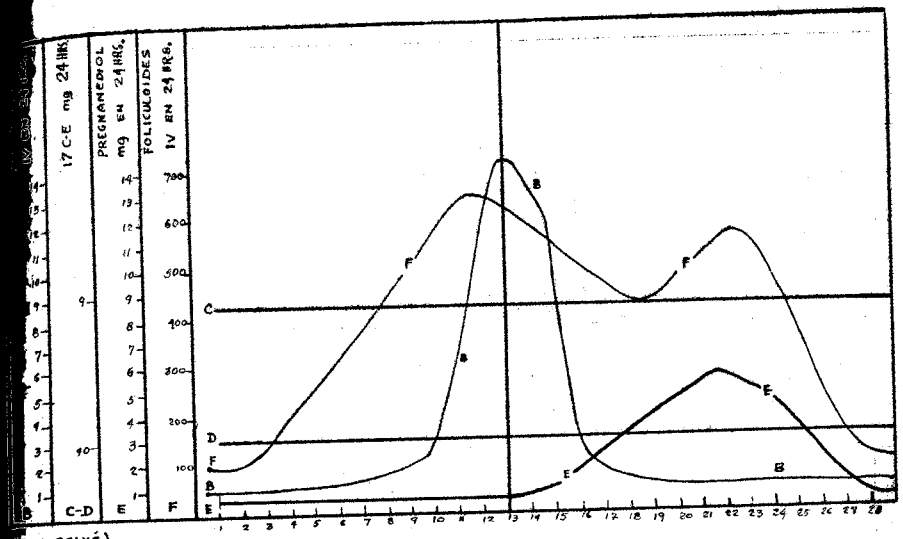
EMBARAZO

Este capítulo es el más interesante e importante, desde el punto de vista que nos ocupa. Estadísticamente está probada la mayor frecuencia de la litiasis biliar en la mujer y que en las mujeres que han tenido varios embarazos es más frecuente la colecistitis calculosa que en las solteras. En la estadística de los casos de Glenn (67), se observa una proporción de 4:1 a favor de las mujeres; desgraciadamente en Guatemala no poseemos estadísticas relacionadas con este asunto, pero en general, la frecuencia es claramente mayor en las mujeres y entre éstas, las adultas con historia obstétrica fértil.

En la mujer normal, durante la época de madurez sexual, periódicamente, se cumple lo que se llama ciclo sexual. En estos períodos, lo que determina los cambios uterinos, ováricos, metabólicos, etc., son las hormonas. Llegada a cierta edad, la mujer desarrolla en sus órganos una sensibilidad para el estímulo de las hormonas hipofisiarias folículoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), las cuales darán lugar a la producción de estrógenos y progesterona; hormonas, todas ellas, que van a variar en nivel de concentración sanguínea, según la fase del ciclo y así se establece una oscilación constante de niveles hormonales en la sangre, durante toda la vida fértil de la mujer.

Es conveniente aclarar que pregnandiol es sinónimo de progesterona para nuestros fines, así como folículoides lo son de estrógenos. Basados en los conocimientos actuales se exponen en la siguiente figura, las concentraciones hormonales de estos compuestos y de otros importantes durante un ciclo sexual de la mujer normal. Todos los datos se refieren a concentraciones de estas hormonas en la sangre. (Ver figura 14).

Según este cuadro tomado de Selyé (135) claramente se ve que los folículoides (letra F), ascienden hasta el momento de la ovulación; y cuando ésta ocurre, se encuentran ya elevadas las gonadotropinas; caen luego éstas y permanecen únicamente los folículoides elevados, hasta poco antes de la menstruación. La progesterona asciende un tiempo antes de la menstruación y luego desciende. Los corticoides no intervienen en absoluto y no sufren variación, lo mismo, que la eliminación de los 17 ketosteroides urinarios, que son reflejo de aquéllos.

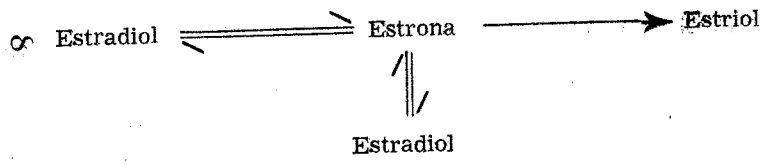


H. Selyé).

Fig. 14. —Niveles hormonales sanguíneos en un ciclo menstrual.

Estas alzas de folículoides y progesterona se suceden de mes en mes, aproximadamente 35 a 45 años. Coincide ese lapso con la mayor incidencia de litiasis biliar en la mujer; sin embargo, el factor principal, que es el embarazo será discutido más adelante.

La secreción estrogénica que está a cargo de glándulas como el ovario y las suprarrenales, tiene un metabolismo, también de intercambio, con alteración de su fórmula química que se puede esquematizar así:



Todos estos compuestos, de actividad variada, no difieren al considerar su degradación o inactivación, que se efectúa en el hígado.

Los estrógenos se eliminan por la orina en dos períodos del ciclo sexual, que corresponden a los dos picos observados en la gráfica (figura 14); es decir, uno de ellos entre siete y quin-

ce días después del aparecimiento de la menstruación y otro alrededor de seis a doce días antes de comenzar el siguiente período menstrual.

Las formas excretadas en la orina son conjugadas en su mayoría y la forma libre es una fracción pequeña. La forma conjugada se encuentra como compuesto glucurónico o glusacuronato y como sulfato. Nuevamente encontramos aquí necesario el ácido glucurónico que estudiamos en el metabolismo de los pigmentos biliares; es claro que una deficiencia en este compuesto hará que los estrógenos se eliminen en forma libre y por consiguiente, no se inactivan.

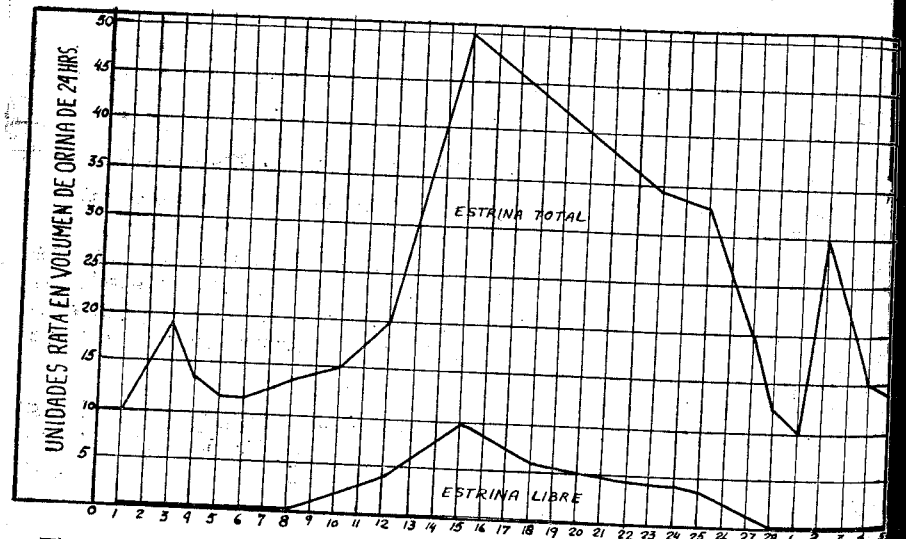


Fig. 15. — Eliminación urinaria de estrógenos durante un ciclo sexual.

Cuando se produce el embarazo los niveles hormonales sufren variaciones marcadas desde que aquél se inicia, hasta que se termina, no habiendo ningún período igual al siguiente en el transcurso de los nueve meses.

Los estrógenos o foliculoides empiezan a elevarse en la sangre desde el principio del embarazo hasta los nueve meses, en que descienden al producirse el parto, para continuar luego el ciclo normal. La progesterona efectúa un ascenso similar progresivo. Los 17 ketosteroides se elevan en una forma muy discreta. Los corticoides describen un trazo con dos alzas, siendo

la segunda más alta entre los 200 y los 240 días. En el siguiente cuadro (figura 16), tomado de Venning (116), se puede observar lo dicho anteriormente.

Los foliculoides ascienden mucho más que durante el ciclo sexual normal. En el ciclo sexual alcanzan un nivel de 700 U I en 24 horas, mientras que, durante el embarazo la eliminación por la orina alcanza hasta 2,000 unidades o más.

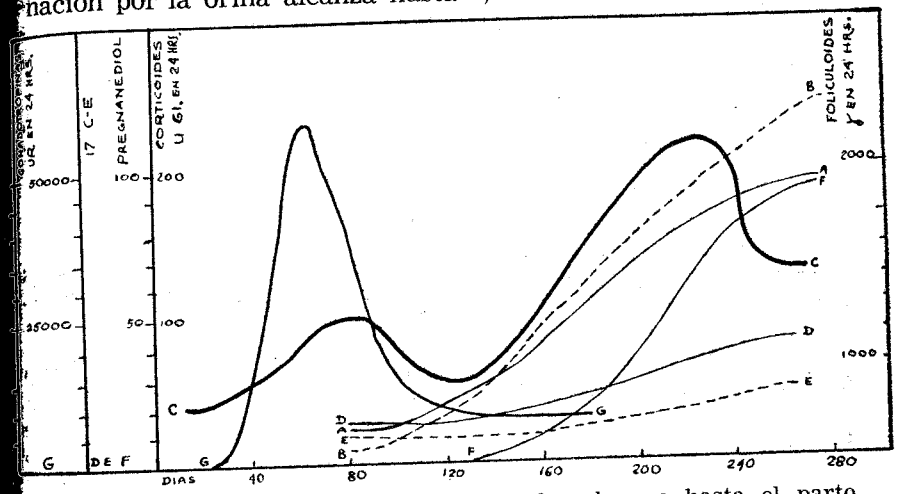


Fig. 16. — Niveles hormonales durante el embarazo hasta el parto.

Ya describimos en las experiencias de Selyé (135) el antagonismo de estos compuestos con la hormona colecistoquinina, que contrae la vesícula biliar. Durante el embarazo, al ascender los foliculoides, esta hormona se inhibe, dando lugar a dificultad para el vaciamiento vesicular; al mismo tiempo, siendo esteroides, los ácidos grasos no saturados permanecen bajos y el colesterol se eleva. La influencia de la alza de los esteroides tiene importancia en cuanto a mecánica biliar se refiere; pero ya hemos visto que esto no es determinante para una litiasis biliar si aquella no está acompañada de una alteración en la composición de la bilis: Esto sí es básico, ya que si consideramos lo ideal como normal, no debieran formarse cálculos biliares por existir un embarazo.

El nivel sanguíneo de estrógenos, según Smith y Smith (23), oscila desde 10 U rata por litro, cuando el embarazo lleva de 0 a 3 meses, hasta 900, cuando cursa el 8o. mes.

La forma combinada de los estrógenos eliminados por la orina es mayor que la libre, existiendo un 70% de la primera y un 30% de la segunda, esto ocurre siempre en la mujer nor-

mal, no embarazada. Cuando se presenta el embarazo, la forma libre baja a un 1% del total, es decir que 99% es de forma combinada. En este momento, el ácido glucurónico, que proviene del hígado en su totalidad, está llenando una función muy importante. Todos estos cambios cesan cuando se produce el parto, la excreción de estrógenos disminuye y el porcentaje de forma libre en la orina aumenta de nuevo. La conjugación de los estrógenos que se estaba efectuando en el hígado, decrece aumentando proporcionalmente la fracción libre, que también estaba elevada.

Por esta razón y por otras que no vamos a contemplar, pero que atañen al metabolismo, la función hepática está aumentada durante todo el curso del embarazo.

METABOLISMO EN EL EMBARAZO

Unas consideraciones sobre el metabolismo del yodo y los lípidos durante el embarazo son pertinentes hacer por la relación directa que tienen con la entidad que estamos tratando.

El alza del metabolismo basal, que durante el embarazo oscila en un amplio margen, comprendido entre + 4% a + 35% sin que se encuentre enfermedad manifiesta metabólica, se debe a un estímulo general aumentado de origen endócrino, como consecuencia, en parte, del desarrollo del producto de la concepción, pero no es únicamente la adición del metabolismo del feto.

La hipertrofia que se nota en las embarazadas, de la glándula tiroides, es una hiperplasia con hiperfunción moderadas. El yodo sanguíneo circulante aumenta de niveles. En el cuadro siguiente tomado de David y Phatak (23), se dan estas concentraciones, según el período del embarazo.

C U A D R O No. 11.

RELACION ENTRE LA ELEVACION DEL METABOLISMO BASAL PROMEDIO Y LA CONCENTRACION DE YODO EN MUJERES EMBARAZADAS

	Metabolismo basal elevación %.	Yodo mcgm por ciento.
No embarazadas	———	10' 2
Primer trimestre	12' 2	16' 3
Segundo trimestre	22' 4	17' 4
Tercer trimestre	23' 0	16' 0
Parto	———	22' 6
Post partum (a las 6 semanas)	15' 5	13' 0

(Según David & Phatak. Bodansky & Bodansky. Bioch. of Dies. Mc. Millan 1957).

Aun seis semanas después del parto, el yodo circulante permanece elevado. Los mismos investigadores indican que el ascenso o descenso del metabolismo está en relación con la ingesta de yodo en estas pacientes.

Se comprende que si una mujer embarazada presenta una insuficiencia tiroidea, los valores serán bajos y a pesar de la necesidad del organismo de elevar la hormona tiroidea circulante, este ascenso se llevará a cabo en un nivel muy bajo o no se logrará en absoluto.

Respecto al metabolismo de los lípidos, éstos también están aumentados durante todo el embarazo. Primero ascienden las grasas neutras durante el primer trimestre y los fosfolípidos y el colesterol, en el segundo. La relación de fosfolípido a colesterol total, está aumentada, aunque no en forma exagerada; una cifra normal promedio de relación fósforo-colesterol de 1'09 sube a 1'22; esta relación está marcadamente elevada en la eclampsia gravídica.

El colesterol y los esteroides circulantes en la madre pasan al feto no se sabe aun si en el feto ese nivel está elevado; es muy probable esto último, ya que el paso es libre, sin umbral, de la madre al feto y viceversa.

La litiasis, en las embarazadas, es más frecuente cuanto más embarazos previos haya habido, esto es lo clásico; y es menor o muy reducido el número de las pacientes que presentan litiasis durante el primer embarazo; esto es lo que hace pensar que el mecanismo regulador que es suficiente para mantener la homeostasis de una paciente en un primer embarazo, posteriormente se hace incapaz, de tal suerte que el metabolismo se altera y se lesiona el sistema enzimático de la célula hepática, lo cual determina una alteración de la composición biliar que a largo plazo conduce a la formación de los cálculos biliares.

REVISION DE 600 CASOS DE COLECISTECTOMIAS

La revisión que se efectuó abarca cosa de más de 9 años de intervenciones en vías biliares practicadas en el Primer Servicio de Cirugía de Mujeres del Hospital General, y comprende un total de 600 casos. Todos ellos con litiasis biliar y colecistitis crónica, comprobados por examen patológico. La indicación operatoria se basó en el cuadro clínico y en el colecistograma, que fue diagnóstico en casi el 100% de los casos.

La edad de las pacientes osciló entre los 17 y los 62 años, siendo la menor de 12 años y la mayor de 81, como límites.

Los resultados se resumen a continuación:

De un total de 600 pacientes, 534 tenían historia de embarazo o con embarazo en curso (dos casos), y solamente 66 no habían estado nunca embarazadas. Esto da un 89% de pacientes del primer grupo y un 11% con historia negativa de embarazo. Las pacientes que no habían estado embarazadas, traían las siguientes edades:

Edad	Número de casos. Dr. Schneider P.
12 años	1
17 „	1
18 „	2
19 „	1
20 „	2

De los 600 casos revisados, 51 tenían bocio apreciable, es decir un 8'5%; ninguna de ellas con síntomas de hiperfunción. Los metabolismos basales practicados, oscilaron en estos casos, desde -37% hasta más 17%. Los resultados completos del total de pacientes con metabolismo basal fueron: -37%, -18%, -15%, -8%, -10%, -5%, -3%, 0%; +6%, +10%, +12%, +17%. Desgraciadamente no se hizo el metabolismo en todos los casos, sino únicamente a 14 pacientes de los cuales 13 se encuentran ya apuntados arriba; sin embargo, se puede observar por término

medio que tiende a ser bajo. De estas pacientes con bocio, sólo a 16 se les practicó tiroidectomía, rehusando el resto la intervención propuesta. De estas pacientes operadas, los resultados de anatomía patológica de la glándula extirpada se resumen así:

Bocio nodular simple	13 casos
Bocio difuso	2 casos
Quiste tiroideo	1 caso
TOTAL	16 casos

Además se encontraron tres pacientes que habían sufrido una tiroidectomía anteriormente. El resto de pacientes, es decir 32, egresaron sin operarse. Del total de pacientes con bocio (51), solamente cinco no tenían historia de embarazo, lo que hace un total de 90'2% de pacientes bociosas con historia y embarazo en curso. Se investigó, además el número de pacientes que habían tenido intervenciones quirúrgicas en los anexos (ovarios) y que habían sido estudiados anatomopatológicamente. El número de estas pacientes fue de 24, lo cual hace un 4% de los registros revisados; las lesiones encontradas fueron en su mayoría quistes luteínicos y foliculares.

Como casos demostrativos de la génesis de la litiasis, se encontraron dos, los cuales se describen a continuación:

Caso No. 1: Historia clínica No. 2666. Paciente de 41 años de edad, con historia de cuatro embarazos, tres partos y un aborto. Estando en curso del 3er. mes del 5o. embarazo, en Julio de 1949, por presentar un cuadro abdominal doloroso, fue intervenida practicándose una laparatomía exploradora. Se encontró esa vez un cuadro apendicular el cual se solucionó adecuadamente. Durante la operación se exploraron las vías biliares, comprobándose estar normales. En el mes de Julio de 1956 (siete años más tarde) habiendo tenido tres embarazos más, la paciente acusó molestias en hipocondrio derecho y habiéndose diagnosticado por radiografía una colecistitis calculosa, se intervino, comprobándose ésta. El hallazgo fue de varios cálculos vesiculares, uno de ellos en el bacinete, obstruyendo el cístico. El tiempo de evolución de la litiasis comprobada fue de 7 años.

Caso No. 2: Historia clínica No. 276. Paciente de 42 años con historia de 8 embarazos tres partos y cuatro abortos (embarazo en curso). En 1951 por un cuadro vesicular agudo; le fue hecha una colecistostomía. Se extrajo esa vez, un cálcu- años de edad, con historia de cuatro embarazos, tres partes y

lo grande por causa del estado de gravedad de la paciente. Se extrajo, esta vez, un cálculo grande y la colecistostomía estuvo funcionando adecuadamente. La paciente ya curada abandonó el Hospital y no regresó sino a consulta hasta Octubre de 1959 con otro cuadro semejante. Después de sospecharse clínicamente y de confirmarse por radiografía la obstrucción del cístido, se intervino, extrayéndose un cálculo de 3 x 3 cmts., de la vesícula, la que esta vez sí se extirpó. La evolución en este caso fue de 8 años, intervalo en que llegó a formarse un cálculo de ese tamaño.

* * *

Llama la atención en estos casos y en los demás de colecistitis calculosa, que en el total revisado hubo 260 pacientes con historia de aborto, aproximadamente un 44% de las pacientes que habían tenido embarazo; corresponde esta cifra casi a la mitad de las pacientes, ya que las otras 274 no habían tenido abortos.

Como casos especiales que se encontraron en esta revisión, existe uno en que se halló un áscaris lumbricoides introducido hasta la mitad en el colédoco (1 de 600 = 0'17%). Cinco casos presentaron carinoma de las vías biliares, además de su litiasis. A una de estas pacientes se le comprobó dos años después de haberse hecho la colecistectomía (0'83% Ca.). Dos casos de carcinoma de la cabeza del páncreas a los cuales no obstante se les extirpó una vesícula calculosa en el tiempo operatorio en que se descubrió la neoplasia. (2 de 600, 0'33%).

Dos casos de pancreatitis aguda, en los cuales se efectuó lo mismo que en los anteriores. Un caso asociado a carcinoma gástrico, al cual se le hizo colecistectomía además de la intervención gástrica. (0'17%; 1 de 600). Dos casos de reagudización del proceso vesicular, o simplemente agudización inflamatoria, con colecistitis gangrenosa comprobada por anatomía. (0'33%; 2 de 600). De éstos casos uno presentó perforación de la vesícula (1 de 600; 0'17%). Un caso de úlcera duodenal asociada efectuándose además de la colescistectomía, la gastrectomía subtotal. (1 de 600; 0'17%).

Un caso asociado a teratoma de un ovario, el cual se extirpó y también se comprobó por anatomía patológica.

Un caso de papiloma de la vesícula biliar. Es de notar que en las estadísticas que trae Maingot (101), hay una frecuencia de papilomas de 4 a 8%; sin embargo, en nuestro caso a pesar que todas las piezas son examinadas en anatomía pato-

lógica, solamente se encontró un caso, es decir 0'17%. Un caso de cirrosis biliar, diagnosticada dos años después de practicada la colecistectomía. (0'17%).

Como se puede apreciar en esta revisión, la relación de pacientes embarazadas con las no embarazadas es de casi 10:1.

Se comprende dentro de las embarazadas, a todas aquellas con historia de embarazo. Además casi la mitad había tenido abortos.

Todo esto señala claramente una causa endócrina por insuficiencia que ya existía en estado latente, pero desencadenada y agravada enormemente por el embarazo.

DISCUSION:

La infección como factor etiológico de la calculosis biliar, según los estudios que se han efectuado, parece que puede eliminarse en definitiva; su papel es más que todo secundario. Tanto las colangitis, como las colecistitis agudas, empiema de la de la vesícula, etc., son infecciones que se establecen al encontrar los gémenes patógenos un medio, que si no es completamente favorable a su desarrollo, al menos no lo inhiben, lo que no sucede en condiciones normales, en que la bilis, debido a su composición, incluso en su pH hace que sea accesible a los gérmenes y si se agrega un factor de estasis o de litiasis previa, se desencadenan esos cuadros agudos abdominales que se prestan a confusión en clínica, con respecto a la causa que los determina. Desde este punto de vista nuestra conclusión es igual a la de Bockus.

En el estudio hecho en nuestro trabajo, vimos claramente que la bilis infectada de gérmenes no es causa de ningún trastorno y en general la presencia de la gama de bacterias indicadas como patógenes no tiene ninguna relación con la presencia de cálculos, mas que como una invasión secundaria en un medio apropiado para desarrollar. No encontramos nosotros en la literatura consultada un trabajo similar de coledocostomía estudiada desde el punto de vista bacteriológico y para explicar la etiología de los trastornos acusados por los pacientes. Nosotros encontramos en los pocos casos de colecistitis aguda los gérmenes que todos los autores han encontrado, siendo los más frecuentes la E. coli, P. aeruginosa, Salmonellas, etc. En esto, pues, no hay divergencia de hallazgo, ya que tanto Bockus, Glenn, Bodansky, Popper y muchos más han encontrado gérmenes de este grupo, cuando no, los mismos, en los casos agudos de colecistitis.

Los cultivos hechos de bilis de casos únicamente con litiasis crónica, nos resultaron negativos; sin embargo, no se hicieron cultivos de los cálculos como recomienda Kolmer. Según nuestro punto de vista y conociendo la fisiología bacteriana no creemos que la causa de la litiasis sea únicamente infecciosa.

El llamado factor de estasis, asimismo, considerando que no existe litiasis preformada, tampoco tiene lugar en la

etiología, si la bilis permanece con sus constituyentes normales en cantidad y en proporción. La estasis puede estar determinada primariamente por un alza sanguínea de los foliculoides y/o una baja de la hormona sanguínea circulante, obrando por separado o ambos a la vez y formando así una sinergia de acciones. Nosotros creemos que la estasis ayuda para que la precipitación de elementos biliares ocurra y aparezca el cálculo; pero la causa de esta estasis, que los autores no explican, sino muy superficialmente, nosotros la consideramos como parte de la acción única del factor etiológico de la litiasis, que creemos es hormonal. Cualquiera que sea la causa que determine cierto grado de estasis, no es suficiente para producir cálculos: es esencial que la bilis esté alterada en su composición desde su llegada a la vesícula biliar de modo que la relativa estasis que exista, únicamente favorece a que el cálculo adquiera su tamaño. El metabolismo en general y especialmente el de las grasas es el que juega un papel muy importante o decisivo en esta alteración biliar.

Desde luego, la ocasión en que la estasis es severa por obstrucción total del colédoco, es rara y no es o se encuentra, en la litiasis biliar común y corriente. Sin embargo, en el trabajo experimental se hizo la ligadura del colédoco en perros y se observaron los cambios patológicos de ese animal. No se esperó mucho tiempo para sacrificarlos a causa de que con la lesión encontrada en el hígado (figuras 1, 2, 3, 4 y 5) se ve que se produce cambio grasiento y el daño hepático aumenta. Como esta condición nunca está presente en los casos de litiasis crónica, si existe cierto grado de estasis, aquella es funcional y orgánica. En los perros debido a su diferente composición biliar, la estasis no produce cálculos y lo único que se observa son los cambios hepáticos severos.

El aumento en la ingesta de ácidos grasos no saturados, hace descender en la sangre la concentración de los ácidos grasos saturados o de gran número de carbonos, dentro de los cuales se encuentran los esteroides. No está, sin embargo, el colesterol sanguíneo en relación con el biliar, pues existe un proceso enzimático electivo en la célula hepática que controla su oxidación y degradación. El alza sanguínea de estos elementos es también secundaria a un mecanismo intrínseco de la célula hepática. La corrección que se hace de la hipercolesterolemia o hiperlipemia, es únicamente substituido o coadyuvante de un mecanismo regulador del organismo que ha fallado.

Esta alza de lípidos está relacionada con el hipotiroidismo y con el embarazo; ambos trastornos esencialmente hormonales, que se acompañan frecuentemente de litiasis biliar. En

cuanto a los pigmentos biliares desempeñan un papel más claro en los niños con procesos hemolíticos o sanguíneos; estos ponen de manifiesto una disfunción hepática de tipo de insuficiencia.

El factor endócrino que desde el principio es muy importante, y sigue siéndolo, particularmente la tiroides y las gonadas durante el embarazo y fuera de él. En esta última condición se hace más patente la disfunción celular hepática la cual no es detectable, al menos por ahora, con nuestros recursos de laboratorio.

Por los trabajos experimentales hechos y por lo que se sabe del metabolismo del yodo y de los ácidos grasos, la glándula tiroides es la que determina la oxidación del colesterol previo paso a la bilis y su transformación en los compuestos biliares.

Puede atribuirse ya, desde ahora, en todos los casos de litiasis una participación tiroidea, siendo en casi todos ellos de tipo de hipotiroidismo. Cuando existe hipertiroidismo, se llega a un estado exaustivo de la célula hepática a nivel de la mitocondria, produciendo al inicio del estímulo exagerado, una mayor cantidad de productos biliares que solubilizan el colesterol y luego disminuye esta capacidad por agotamiento ya que el estímulo continúa.

Tanto en el embarazo como en la vida cíclica sexual de la mujer, existe normalmente un aumento de esteroides y con ello una demanda mayor de actividad tiroidea; cuando ésta no se produce a un nivel adecuado necesario sobreviene la deficiencia en la mitocondria de la célula hepática, dando lugar a mal metabolismo colesterínico, insolubilidad de éste, cambio del pH y como consecuencia de todo ello la litiasis se produce. Si en el adulto se encuentra una alteración de la excreción de los pigmentos biliares, semejante al niño, el cuadro explicativo se aclara aun más. La alteración biliar conocida hasta ahora por trabajos experimentales, se debe a una disminución de los ácidos biliares hidrocolánicos que son los diluyentes del colesterol, con lo cual éste precipita y también a una alza del ácido cólico que diluye poco el colesterol. La alteración de los pigmentos biliares hace que se excreten no conjugados, los cuales por esta condición forman cristales rápidamente que sirven de núcleo para la posterior precipitación a su alrededor y en su superficie, del colesterol.

La revisión que se hizo de los casos de colecistectomías practicadas en el Hospital General, vienen a corroborar el hecho de existir una insuficiencia hepática y tiroidea crónicas, solamente con respecto a unas funciones, ya que por lo demás la exploración funcional del hígado resulta normal.

CONCLUSIONES:

1) Se estudia en esta Tesis la revisión de 600 casos de colecistectomías efectuadas en mujeres con el objeto de obtener la incidencia de la afección vesicular en las pacientes con historia de embarazo y en las solteras y comparar estas estadísticas con las de otros países.

2) Se hicieron experimentos en perros para investigar las consecuencias de la estasis prolongada sobre la bilis acumulada en la vesícula y de ahí deducir algunas conclusiones acerca de su etiología.

3) Se efectuaron cultivos y exámenes experimentales en 30 casos de coledocostomías que se controlan hasta el retiro del tubo de drenaje.

4) Se comprueba que la litiasis biliar no tiene como causa una lesión primaria vesicular o ductal, sino una citológica hepática. Se piensa que esta lesión es del tipo de insuficiencia funcional o enzimática, que probablemente radica en la mitocondria de la célula hepática.

5) El factor de estasis, cuando existe en grado completo en el perro, produce varias etapas diferenciables, en el cuadro anatomopatológico del hígado:

   a) Un estado de ingurgitación de los conductos biliares y edema de los sinusoides.

   b) Una metamorfosis grasa inicial de gota pequeña.

   c) Metamorfosis grasa de gota grande, de extensión severa, comprendiendo toda la glándula hepática.

   d) Estado de necrosis celular y acúmulos de pigmento en los conductos y células hepáticas.

6) Se comprueba la diferencia de composición entre la bilis humana y la bilis del perro.

7) Se estudia el factor endocrinológico y el bioquímico y se encuentra que en el estado actual de conocimientos es más aceptable la influencia endócrina para explicar la etiología de la litiasis biliar.

8) El mismo factor endócrino explica la predominancia de la litiasis en las mujeres y especialmente en las que tienen historia de embarazo.

9) Se estudia el mecanismo bioquímico de la acción tiroidea, encontrándose una deficiencia en sus niveles normales.

10) Se discuten los experimentos efectuados y se relacionan con otros semejantes hechos por diferentes autores.

JOSE ERNESTO MOLINA MEYDA.

Vo. Bo.

Dr. CARLOS VIZCAINO GAMEZ.

Imprímase:

Dr. ERNESTO ALARCON B.
Decano.

BIBLIOGRAFIA

1.—Abdol, H. Islami. Newark: The Humoral Factor in Regeneration of the Liver in Parabiotic Rats. Surg. Clin. and Obstetrics. 108:549. 1959.

2.—Adlercreutz, H.: Isolation and Identification of Bile Estrogens in Pregnant Women. Endocr. 66:1. 1960.

3.—Adlmid, Y.: Bateriological Investigation of the Biliary Sistem and Liver in Biliary Tract disease Correlated to Clinical Data and Microstructure of the Gallblader and Liver. Acta. Chir. scandinav. 116:461. 1958/59.

4.—Albright, E.: Thyroid fundamental considerations. Am. Jour. Clin. Nutr. Vol. 8:1. 1960.

5.—Alfthan, O. Kohler: Ether Treatment of Retained Post-Operative Biliary Tree Stones. Acta. Chir. scandinav. 116:437. 1958/59.

6.—Altschul, R. Hoffer.: Effects of Salts of Nicotinic Acid on Serum Cholesterol. Brit. Med. Jour. 2:713. 1958.

7.—Allen. Garrott, Harkins & Col.: Surgery (Principles and Practice) Lippincott Co. Phil. 1957.

8.—Anderson, M.C., Harrison, M.: An Evaluation of the Common Chanels as a Factor in Pancreatic or Biliary Disease. Ann. Surg. 151:3. 1960.

9.—Anderson, W.A.D.: Pathology. Mosby St. Luis Mo. Second Edit. 1953.

10.—Arias, I.R.: Recents Advances on Metabolism of Bilirrubin and Their Clinics Significances. Med. Clin. North. Am. May. 1960.

11.—Arriola B., G.R.: Consideraciones sobre la Colecistitis Aguda y su Tratamiento. Tesis de Graduación. Guat., 1958.

12.—Arroyave, R.: Contribución al Estudio de la Colecistectomía. Tesis de Graduación. Guat., 1946.

13.—Arroyave, R.: Colecistectomía. Rev. Col. Med. VI:2 1955.

14.—Bailey, H.: Emergency Surgery. John Rigth Bristol. Seventh edit. P.306. 1958.

17.—Beierwaltes, W.H. Dodson: Thyroid Autoantibodies in the Families of Cretins. Jour. Clin. Endocrinol. 19:179. 1959.

16.—Beher, W.T., Gizella: Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by Cholic Acid. Am. Jour. Physiol. 197:8. 1959.

17.—Beierwaltes, W.H. Dodson: Thyroid Autoantiboidies in the Families of Cretins. Jour. Clin. Endocrinol. 19:179. 1959.

18.—Berk, E.: Post-Cholecystectomy Syndrom: Critical Evaluation. Gastroenterology. 34-1060. 1958.

19.—Best, M. Taylor: The Physiological Basis of Medical Practice. Williams-Wilkins Balt. Fifth edit. 1950.

20.—Blizzard, R.M. Hamivi: Thyroglobulin Antibodies in Multiple Thyroid Disease. New Engl. Jour. Med. 260:112. 1959.
21.—Blohm, T.R., Lerner: Inhibition of Dietary Hipercholesteremie and Atherogenesis in the Chicken by a New Synthetic Compound. Circ. Res. 6:260. 1958.
22.—Bockus, H.: Gastroenterology. Vol. II and III: Liver, Biliary Tract, Pancreas, Stomach. Saunders Co. Phil. First Edit. 1953.
23.—Bodansky, W., Bodansky, O.: Biochemistry of Disease. Mc. Millan N.Y. Second edit. 1957.
24.—Bortz, W.N.: Fatty Acid. Suplements to the Cholesterol-Fed Rabbit. Effect of Serum Lipids and Atherosclerosis. Arch. Path. 66:218. 1958.
25.—Boyd, W.: T Textbook of Pathology. Lea & Febiger Phil. 1958.
26.—Braasch, J., Palmer: Primary carcinoma of the Liver. Surg. Clin. North. Am. 39:799. 1959.
27.—Burka, E.: Studies in a Case of Chronic Idiopatic Jaundice. Ann. Inter. Med. 52:2. 1960.
28.—Byers, W., Friedman: Bile Acid. Metabolism Dietary Fats and Plasma Cholesterol Levels. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 98:523. 1958.
29.—Byrd, B. J. Hannon. Treatment of Hiperthyroidism, a Comparison of Surgery versus other Mods. And. Surg. 151:5. 769. 1960.
30.—Canónico. Celaya & Col.: Enfermedades del Hígado, Vías Biliares, Páncreas y Peritoneo. Patol. Med. Ateneo B. Aires. 4a. edic. 1952.
31.—Cecil, T. Loeb.: A Textbook of Medicine. Saunders & Co. Phil. 8th. edit. 1951.
32.—Chabrol, E. Bariety: Patología Interna. Tomo VII: Enfermedades del Aparato Digestivo. Biblioteca Carnot-Fournier. Salvalt edit. Barc. Primera edic. 1931.
33.—Chares, D.: Handbook of Chemistry and Physics. Cleveland edit. 1952.
34.—Christensen, H. Oxender: Transport of Aminoacids, into and Across Cells. Am. Jour. Clin. Nutr. 8:2. 1960.
35.—Christensen, L.W.: Cholecystectomy and Gallstone formation in the Golden Hamster. Acta. Chir. escandinav. 118:113. 1959.
36.—Chistopher, F.: Textbook of Surgery. Saunders & Co. Phil. sixth edit. 1956.
37.—Cluxton, H.E.: ACTH and the Corticosteroid in Surgery. Surg. Clin. North Am. 39:31. 1959.
38.—Cole, W.: The Story of Cholecystography. Am. Jour. Surg. 99:206. 1960.
39.—Colcock, B.: Common Duct Stone. Surg. Clin. North Am. 38:663. 1958.
40.—Cornelius, E., Sedwick: Management of Bile Ducts Strictures with Associated Portal Hypertension. S.G.O. 108:627. 1959.
41.—Cossio, P. Padilla, T.: Biblioteca de Semiología. I: Aparato Digestivo. II: Metabolismo. III: Hígado y Páncreas. IV: Secreciones Internas. Ateneo B. Aires, 1953.
42.—Costero, I.: Tratado de Anatomía Patológica. Edit. Atlante, México, 1946.

43.—Crile, G.: Carcinoma of the Thyroid in Children. Am. Surg. 6:150 p.959. 1959.
44.—Danielsson, H.: On the oxidation of Cholesterol by Mouse Liver Mitochondria, Bile Acids and Steroids 88. Biochim. Biophys. Acta 34:596. 1959.
45.—Davis, O., Davis, R.: Subacute and Choronic Effects of Hypothalamic Lesions on Aldosterona and Sodium Excretion. Am. Jour. Physiol. 197:2 387. 1959.
46.—Del Castillo, E.: Lecciones de Clínica Endocrinológica. Ateneo B. Aires. Primera Edic. 1956.
47.—Deulofeu, R. Marenzi: Química Biológica. Ateneo B. Aires. 6a. Edic. 1956.
48.—Dielafoy, G.: Manuel de Pathologie Interne. Vol. II: Appareil Digestif. Peritoine. Foie. Pancreas. Masson & Cie. Editeurs. París. 1908.
49.—Di Fiore, M.: Diagnóstico Histológico. Ateneo B. Aires. 3a. Edic. 1951.
50.—Diller, E.R.; Woods, L.: Effect of Sitosterol-Beta on Regression of Hypercholesterosis and Atherosclerosis in Chickens. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 98:813. 1958.
51.—Drucker V., Binghamton: Small Intestinal Gallstone, ileus and use of Barium Sulfate per Os in its Diagnosis. Arch. Surg. 79:114. 1959.
52.—Dubos, R.J: Bacterial and Mycotic Infections of Man. J. B. Lippincott N.Y. Third edit. 1958.
53.—Engel, H.R., Hallman: Effect of Grokth Hormone on Plasma Unesterified Fatty Acids Levels of Hypophysectomised Rats. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med 100:195. 1959.
54.—Engbrig, N. Engstrom: Effect of Estrogen and Testosterone on Circulating Thyroid Hormone. Clin. Endocr. Metab. 19:783. 1959.
55.—Enríquez, H.E.: Estudio Clínico, Patológico y Radiológico del Drenaje del Colédoco. (Revisión de 100 casos). Tesis de Graduación. Guat., 1958.
56.—Ericsson, N., Rudhe: Spontaneus Perforation of the Bile Ducts in Infants. Acta Chir. scandinav. 118:439. 1959/60.
57.—Failey, R.B.: Effect in man of Large Doses of Pyridoxine on Serum Cholesterol. Circ. Res. 6:203. 1958.
58.—Favarger, P.: Le Role du Cholesterol dans le Transport des graisses. Arch. Internat. Pharmacodyn. 72:11. 1946.
59.—Franksson, H.: Effects of Surgical Stress on the Hormonal Release from the Thyroid Gland. Acta Chir. scandinav. 118:264. 1959/60.
60.—Friedman, M., Byers, J.O.: Observations Concerning the Production and Excretion of Cholesterol in Mamals. XVI Relationship of iver to Content and Control of Plasma Cholesterol. Jour. Clin. Invest. 34:1359. 1955.
61.—Galbraith, P.A., Perry: Effect of Nicotinic Acid on Serum Lipids in Normal and Atherosclerotic Subjects. Lancet 1:222. 1959.
62.—Galstone, H.: Studies of Cholinesterasa Activity, U. Serum Cholinesterasa in Patients with Carcinoma. Ann. Int. Med. 52:229. 1960.

63.—Garrison, F.G.: Hystorie of Medicine. Saunders Co. Phil. Fourth Edit. 1929, Peprint. 1960.

64.—Golcock, B., Salzman, F.: Treatment of Carcinoma of the Thyroid. Surg. Clin. Nort Am. 39:637. 1959.

65.—Gold, E: Iodided Induced Goiters. Surg. 45:3;424. 1959.

66.—Goldsmith, N.A., Rawson: Choledocostomy: Follow-up Report. Surg. 44:869. 1958.

67.—Glenn, F.: A 26 year experience in the Surgical Treatment of 5037 patients withnon Malignant Biliary Tract Disease. S.G.O. 109:591. 1959.

68.—Glenn, F.: Complications of Biliary Tract Surgery. S.G.O. 110:141. 1960.

69.—Goodman, H.M., Knobil: Mobilization of Fatty Acids by Epinephrine in Normal and Hypophysectomised Rhesus Monkeys. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 100:195. 1959.

70.—Gordon, H., Wilkens, Brock: Serum Cholesterol Levels after Consuming Eggs with Increased Content of Unsatured Lipids. Lancet 1:244. 1958.

71.—Greenberg, H., Van Loon: The Antihypercholesteremie Effect of Essential Fatty Acids in Hypercholesteremie Dogs. Am. Jour. Nutr. 8:1. 1960.

72.—Greenhill, J.P.: Principles and Practice of Obstetrics. Saunders & Co. Phil. 1955.

73.—Gullick, H.: A Roentgenologic Study of Gallbladder Evacuation Following Non-Biliary Tract Surgery. Ann Surg. 151:3; 403. 1960.

74.—Habel, K.: The Nature of Viruses and Viral Diseases. Med. Clin. North Am. 43:5. 1959.

75.—Ham, A.W.: Histology. Lippincott Co. N.Y. Second edit. 1952.

76.—Harrow, A.H., Mazur: Biochemistry. Saunders & Co. Phil 1955.

77.—Hartmann, H. Auditore: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria II. Erytrocite Acetylcholinesterase Defect. Am. Jour. Med. R. XXVII:401. 1959.

78.—Herrera Ll., R., Tejada, C.: Estudios Experimentales sobre Colelitiasis (Efectos de la Colelitiasis Artificial producida Experimentalmente en el Perro). Rev. Col. Med. Guat., VIII; 2:79. 1957.

79.—Hicken, H., Mc. Allister: Accidental Trauma of the Bile Ducts. A.M.A. Arch. Surg. 78:1. 1959.

80.—Higgins, G., Turner. Mixed Tumor of the Gallbladder. A.M.A. Arch. Surg. 78:173. 1959.

81.—Huth, E., Mayock: Hyperthyroidism Associated with Renal Tubular Acidosis Discussion of Possible. Am. Jour. Med. XXVI:5 818. 1959.

82.—Hystopathology of the Gallbladder in Gallstone Disease, Related to Clinical Date. Acta Chir. scandinav. 116:450. 1958/59.

83.—Ivy, A.C., Susuky: Obligatory Function of a Continuos Flow of Normal Bile for Cholesterol Absorption. Am. Jour. Physiol. 193:521. 1958.

84.—Jones, Ch. S., Gray, Walts: Management in Acute Cholecystitis. Ann. Surg. 151:5 769. 1960.

85.—Jones, R. J., Keough: Factors in the Hypercholesteremie Response of Patients Given a Brain Extract. J. Lab. & Clin. Med. 52:667. 1958.

86.—Kinsell, L.W., Michaels, G.D., Key: Essential Fatty Acids, Lipid Metabolism and Atherosclerosis. Lancet 1:334. 1958.

87.—Kinsell, L. W., Michaels, G.D., Fukayama: Plasma Cholesterol Ester Fatty Acid Composition in Relation to Diet. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 28:829. 1958.

88.—Kokatnur, M.R.: Effect of the Energy to Protein Ratio on Serum and Carcass Cholesterol Levels in Chicks. Circulation Res. 6:424. 1958.

89.—Kolmer, A. Boerner: Approved Laboratory Tecnic. Appletton Century Crofts N.Y. Fourth Edit. 1945.

90.—Kolmer, A. Spaulding, Robinson: Métodos de Laboratorio. Interamericana Méx. 5a. Edic. 1955.

91.—Kove, S., Stanley, Goldstein: Diagnosis of Neonatal Jaundice by Serum Transaminase. Am. Arch. Surg. 149:746. 1959.

92.—Kritchevsky, D.: Speculations Concerning the Functions of Serum Cholesterol. Am. Jour. Clin. Nutr. 8:1. 1960.

93.—Kritchevsky, D.: Effect of Dietary Fat on Synthesis and Degradation of Cholesterol by the Liver. Am. Jour. Clin. Nutr. 8:1. 1960.

94.—Kumaoka, Soichi: The effect of Thyroxin analogues on a Trasplantable Mouse Pituitary Tumor. Endocr. 66:4. 1960.

95.—Laidler, K.J.: Introduction to the Chemistry of Enzymes. Mc. Graw Hill Ottawa. 1954

96.—Le Roy, G.V.: The Role of Cholesterol in Steroidogenesis in Man. Tr. A. Am. Physicians 70:202. 1957.

97.—Lewis, B.: Composition of Plasma Cholesterol Ester in Relation to Coronary-Artery Disease and Dietary Fat. Lancet 2:71. 1958.

98.—Light, H.G.: Interruption of the Enterohepatic Circulation anal its Effect on Rat Bile. Am. Jour. Physiol. 197 (6) 1330. 1959.

99.—Lara, G.: Tratamiento Quirúrgico del Hipertiroidismo. Tesis de Graduación. Guat., 1958.

100.—Malouf, G., J.: Estudio Clínico, Radiológico y Patológico de la Colecistitis Crónica Calculosa. Tesis de Graduación. Guat., 1956.

101.—Maingot, R.: Abdominal Operations. Apleton Century Crofts. N.Y. Third Edit. 1958.

102.—Marks, I.N.: Changes in the Icteric Index of the Duodenal Aspirate After the Inyection of Secretin and Pancreozymine. Gastroenterology 37:1;73 1959.

103.—Mc Cubbrey & Thieme: Indefense of the Conservative Treatment for Acute Cholecystitis with an Evaluation of the Risk. Surg. 45:930. 1959.

104.—Mc Govern, Dermoth: Ammonia Metabolism in Normal Newborns Infants and Those with Idiopatic Hiperbilirrubinemia. Pediatrics 23:6; 1160. 1959.

105.—Monsón M., C.M.: Elementos de Medicina Infantil. Edit. Univ. Guat., 1951.

106.—Moragues B.J.: Clínica Obstétrica. Ateneo B. Aires. Séptima Edic. 1957.

107.—Mosbach, E. H., Berans, Kaplan: Biologycal Studies of the Dihidrocholesterol III. Regression of the Dihidrocholesterol-Induced Cholecystitis and Cholelitiasis in Rabbits. Arch. Path. 66:72. 1958.

108.—Mosbach, E.H., Kaplan. Berans: Biologycal Studies of Dihydrocholesterol IV. Effect of Bile Acids and other Cholesteric Agents on Dihydrocholesterol-Induced Cholelithiasis in the Rabbit. Arch. Path. 67:197. 1959.

109.—Mukherjee, S., Kunitake: The Esterification of Cholesterol with Palmitic Acid By Rat Liver Homogenate. Jour. Biol. Chem. 230:91. 1958.

110.—Minichan Jr., D. P.: Heeley R. L.: Primary Carcinoma of the Liver. A.M.A. Arch. Surg. 79:114. 1959.

111.—Nath, N., Wiener & Horper: Diet and Cholesteremia I Development of a Diet for the Study of Nutritional Factors Affecting Cholesteremia in the Rat. Jour. Nutr. 67:289. 1959.

112.—Nelson, W.E.: Tratado de Pedriatría. Salvat Barcelona. Tercera Edic. 1956.

113.—Naunyn, N.: Citado por Garrison.

114.—Pearce, A.E.: The value of Cholecystography in Acute Cholecystitis. Am. Jour. Surg. * 99:866. 1960.

115.—Pedro-Pons, A.: Enfermedades del Metabolismo. Patología y Clín. Médicas Vol. II. Salvat Barcelona. Primera Edic. 1958.

116.—Pedro-Pons, A.: Enfermedades de las Glándulas Endócrino. Pat. & Clin. Med. Vol. V. Salvat Barcelona. Segunda Edic. 1958.

117.—Pedro-Pons, A.: Enfermedades del Tubo Digestivo, Hígado y Vías Biliares, Páncreas. Pathol. & Clin. Med. Salvat Barcelona. 1956.

118.—Polachek, A.H., Cope. Williard: I 131 Labeled Proteins and Fat meales in Patients with Pancretitis. Gastroenterology 37:1 38. 1959.

119.—Pollack, O.D.: Combined Beta-Sitosterol and Linoleic Acid Regimen for Cholesterol Fed Rabbits. J. Gerontol 13:140. 1958.

120.—Popper, H., Schaffner: Liver: Structure and Fuction Mc. Graw Hill. Phil First Edit. 1957.

121.—Popjak, G.: The effect of Feeding Cholesterol Without Fat on the Plasma Lipids of the Rabbits. The role of Cholesterol in Fat Metabolism. Biochem. 40:608. 1946.

122.—Prat, D.: Patología de las Vías Biliares. Edit. Médico-Quirúrgica B. Aires. Vol. I. 1946.

123.—Quastel, J. H.: Intestinal Absorption of Sugar and Aminoacids. Am. Jour. Clin. Nutr. 8:2. 1960.

124.—Quintero, G.: Consideraciones sobre la Colecistectomía de Urgencia. Tesis de Graduación. Guatemala, 1958.

125.—Ralston, H.L.: Masked Hyperthyroidism. Am. Pract. Digest of Treatment. 10:1109. 1959.

126.—Ravinovicht, J.A.: Primary Carcinoma of Cystic Duct. A.M.A. Arch. Surg. 80:3. 1960.

127.—Reeves, J.: Hypercholesteremia, Treatment with Sitosterol and a Low Cholesterol Diet. Am. Pract. Digest. Treat. 10:1193. 1959.

128.—Reynolds, B., Dargan: Acute obstructive Cholangitis: A Distinct Clinical Syndrom. Ann. Surg. 150:299. 1959.

129.—Rhoads, D.V., Barker, M.W.: Effect of Reduction of Dietary Fat and Additional Ingestion of Corn Oil on Hypercholesterolemia. Proc. Staaf Meet. May. Clin. 34:225. 1959.

130.—Ribbert, H. Hamperl, H.: Lehrbuch des Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Fünfte Scr. Springer-Verlag. Berlín. 1953.

131.—Rivers, Horsfall: Viral and Rickettsial Infections of Man. Third Edit. Lippincott Phil. 1959.

132.—Roheim, P.S., Spitzer: Metabolism of Unesterified Fatty Acids (UFA) in Normal Dogs. Ann. J. Physiol. 195:288. 1958.

133.—Samuels, P., Steiner, A.: Effect of Neomycin on Serum Cholesterol Level of Man. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 100:193. 1959.

134.—Selenkow, H.A., Brooke: Autoinmunity in Thyroid Disease. New Eng. Jour. Med. 260:117. 1959.

135.—Selyé, H.: Endrocrinología, Salvat Barcelona. Segunda Edic. 1952.

136.—Seymour, Schwartz: Primary Sclerosing Cholangitis. A.M.A. Arch. Surg. 77:439. 1958.

137.—Shepard, T. H.: Soybean Goiter. Report of three cases. New Engl. Jour. Med. 262:22. 1960.

138.—Siperstein, M.D.: Inter-relations Ship of Glucose and Lipid Metabolism. Am. Jour. Med. XXVI 5:685. 1959.

139.—Smith, Martin: Zinsser's Textbook of Bacteriology. Appleton Century Crofts. N.Y. 1951.

140.—Snell, A.: Primary Biliary Cirrhosis. Post. Grad. Med. 25:385. 1959.

141.—Solokoff, L.: Kaufman: Effects of Thyroxin on Amino-Acid Incorporation into Protein. Science 129:269. 1959.

142.—Solís H., R.: Colangiomanometría y Colangiografía. Tesis de Graduación. Guat., 1948.

143.—Spellberg, Mitchell: Liver functions Tests. Their Clinical Significance. Med. Clin. North Am. 43:2. 1959.

144.—Stamler, J., Pick and Katz: Effects of Dietary Proteins. Methionine and Vitamins on plasma Lipids and Atherogenesis in Cholesterol-Fed Cockerels. Circ. Res. 6:442. 1958.

145.—Stamler, J. Pick and Katz: Effects of Dietary Proteins and Carbohidrate Level on Cholesterolemia and Atherogenesis in Cockerels on a High Fat-High Cholesterol Mash. Circ. Res. 6:447. 1958.

146.—Strisover, E., Gofman, J., Elmlinger and Krag.: Effect of Betaine of Human Serum Lipoproteins. Clin. Endocrinol. Metab. 19:770. 1959.

147.—Stutman, J. Bozian: Xantomatous Biliary Cirrhosis Secundary to Carcinoma of Extrahepatic Bile Ducts. Ann. Intern. Med. 52:229. 1960.

148.—Swell, Trout, Hopper: Mechanism of Cholesterol Absorption II Changes in Free and Esterified Cholesterol Pools os Mucosa after Feeding Cholesterol 4C (14). Jour. Biol. Chem. 233:49. 1958.

149.—Tennent, D.M., Muschett, Kuron: Influence of Cobaltoa Chloride on Aortic Atheromatosis and Plasma Lipid Pattern in Cholesterol Fed Chickens. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 98:474. 1958.
150.—Testut, Latarjet: Tratado de Anatomía Humana. Salvat Barcelona. Novena Edic. 1951.
151.—Topley, W.W., Wilson: Bacteriología e Inmunidad. Salvat Barcelona. Segunda Edic. 1953.
152.—Vahouny, G.V., Treadmen: Absorption of Cholesterol Esters in the Lymph-Fistula Rat. Am. Jour. Physiol. 195:516. 1958.
153.—Van Zyl, A.: Thyroid Functions in Relation to Bile Lipids and Bile Acids. Sud. Afr. Jour. Med. 33:618. 1959.
154.—Variations in the Serum Cholesterol and Hematocrit Values in Normal Women During the Menstrual Cycle. Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 11:1. 1959.
155.—Watkins, D: Opacifyng Gallstones. A.M.A. Arch. Surg. 80:992. 1960.
156.—Wardener, H.E.: The Kidney J. & A. Churchill. Engl. First Edit. 1958.
157.—White, A.: Biochemistry. Mc. Graw Hill Phil. 1954.
158.—Wilson, J.D., Siperstein: Influence of Long Term Fat. Feeding on Excretion of Cholesterol 4C-14 Metabolites. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 99:113. 1958.
159.—Yngve, A., Edlung: Acute Cholecystitis II. Timming of Cholecystectomy. Study of Post-Operative Course in 895 Cases. Acta Chir. scandinav. 115:284. 1958.
160.—Zollniger, R.M., Pace: Surgical Treatment of Persistent Symptoms Following Cholecystectomy. Post Grad. Med. 25:365. 1959.
161.—Sodeman, W.: Pathologic Physiology. Mecanism of Disease. Saunders W.B. Phil. 1956.
162.—Sparkman, R.S.: Planed Cholecystectomy. Ann. Surg. 149:746. 1959.
163.—Ogawa, T., Jefferson ad Necheles: Comparative Study of Bile Drainage in Dog and Man, Am. Jour. Surg. 99:57. 1960.