



Inflamación biliopancreática por cristales biliares: de la colecistitis a la “wirsungitis” y “canaliculitis” pasando por la odditis

STEVENSON MARULANDA PLATA*

A pesar de las grandes transformaciones políticas, económicas, sociales y tecnológicas de hoy, el juicio clínico y el criterio ético deberán seguir siendo los faros que iluminen nuestra profesión.

S. Marulanda

Resumen

Es un trabajo observacional retrospectivo tipo serie de casos, donde se estudiaron 19 pacientes con pancreatitis aguda en quienes se documentó la presencia de cristales en el examen microscópico de su bilis. Se excluyeron los pacientes con colelitiasis y/o coledocolitiasis.

Se hace énfasis en la fisiología y la fisiopatología de la inflamación, sobre todo en la fagocitosis de cristales. Se plantea la hipótesis de que la fagocitosis de cristales biliares dentro del sistema canalicular pancreático sea la causa de la pancreatitis aguda biliar en un porcentaje importante de casos, lo mismo que de la inflamación de la vesícula biliar, del cístico del coledoco y de la papila.

Proponemos nuevos conceptos que conduzcan a un entendimiento más real de la inflamación pancreática.

Introducción

“En un perro de mediano tamaño inyecté, por el canal pancreático principal, 15 cc de una mezcla de aceite y bilis

(una parte de aceite y dos partes de bilis). En el momento de la inyección el animal pareció sentir nada, y el abdomen fue suturado en la forma usual. Pero al día siguiente (18 horas después) el animal estaba muerto. La autopsia mostró peritonitis marcada; el tejido pancreático, que aparecía inflamado, presentaba muchas equimosis y hemorragia”. Claude Bernard 1856. Citado por Patiño¹.

“Los aceites minerales, que son relativamente inertes, no pueden hidrolizarse en el cuerpo y provocan una reacción inflamatoria crónica que a veces no se manifiesta en la clínica sino hasta años después. La grasa se emulsifica en espacios alveolares, donde se acumulan macrófagos y la fagocitan. Algunos macrófagos se desintegran y liberan sus enzimas lisosómicas y grasa. Los tabiques alveolares se hacen más gruesos y edematosos, contienen linfocitos y macrófagos cargados de lípido. Después aparece fibrosis y se borra la arquitectura pulmonar”. “El único hallazgo de laboratorio específico es la existencia en esputo, de macrófagos cargados de vacuolas de 5 a 60 micras de diámetro. Esto confirma el diagnóstico”. El fundamento lógico es que la reacción celular, antes que el aceite mismo, es el “factor destructivo”². (Comentario que hace referencia a la neumonía lipoidea por aspiración de aceites minerales).

Es imposible pretender entender la intimidad de la inflamación pancreática de origen biliar, sin antes entender la intimidad del fenómeno de la inflamación en general y de la inflamación biliar en particular.

Los cálculos biliares han sido un fenómeno fácilmente apreciable a simple vista a lo largo de la historia de la humanidad. Fueron encontrados en la vesícula de la momia de una sacerdotisa de Amenem perteneciente a la 21ª dinastía del antiguo Egipto (1.500 años antes de Cristo)³.

Desde tiempos tan remotos, los cálculos han sido relacionados con problemas clínicos y/o cambios morfológicos biliopancreáticos.

* STEVENSON MARULANDA PLATA. Profesor Asociado de la Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Cirugía. Jefe Departamento de Cirugía. Hospital Universitario de la Samaritaná. Bogotá, Colombia.

En la colecistitis, por ejemplo, tanto la sintomatología como los cambios morfológicos de las paredes de la vesícula son atribuidos a un fenómeno, mecánico-obstructivo dado por la impactación de un cálculo en el tracto de salida de la vesícula⁴.

Esta hipótesis básicamente dice que, tanto el proceso inflamatorio como el clínico, son derivados de la impactación de un cálculo en el tracto de salida de la vesícula y que esta impactación produce daño físico en su epitelio, entonces el epitelio traumatizado deja escapar a la luz vesicular la fosfolipasa A2 contenida en sus lisosomas intracitoplasmáticos. Luego, la fosfolipasa A2 (no explica cómo se activa) libre en la bilis, convierte la lecitina (componente normal de la bilis) en lisolecitina. Ésta última es la responsable de la inflamación aguda de la vesícula debido a sus propiedades de inducir cambios estructurales en la membranas biológicas. De esa manera causa daño celular y la consiguiente respuesta inflamatoria. La lisolecitina es un poderoso detergente.

Sin embargo, esta teoría, hoy parece muy simplista y mecanicista, debido a las siguientes consideraciones:

- I. Es enorme el avance logrado en las últimas tres décadas en la comprensión de la inflamación como proceso molecular. Hoy se sabe, por ejemplo, que la inflamación es un fenómeno estereotipado, donde participan irremediablemente en forma secuencial los mismos actores, independiente del escenario tisular comprometido. Se sabe que estos actores son: las células blancas (fijas y circulantes), las plaquetas, los fibroblastos, los endotelios, el complemento, las cininas, las proteínas de la coagulación y una gran cantidad de moléculas producidas por estos componentes que actúan como mediadores o efectores de la inflamación. Entre los primeros tenemos a las interleucinas, el factor de necrosis tumoral, diversos factores de crecimiento, los interferones, etc. Entre los últimos tenemos las moléculas de adhesión (integrinas y selectinas), el óxido nítrico, radicales libres y los derivados del ácido araquidónico, entre otros^{5A}.
- II. También recientemente, en 1998, se estudió el efecto inflamatorio de los cristales de colesterol *in vivo* en modelos animales⁵.

Los autores determinaron la concentración de interleucina 1, mieloperoxidasa, y algunas prostaglandinas. La conclusión fue la siguiente:

“Los cristales de colesterol tienen un efecto inflamatorio dosis dependiente *in vivo* en vesículas de ratones, el cual no es debido simplemente a irritación mecánica de la pared de la vesícula por las partículas cristalinas. Los cristales en la vesícula biliar podrían tener un papel etiológico en la colecistitis”.

También se ha comprobado la capacidad flogística *per se* de los cristales de colesterol. Experimentalmente se ha demostrado que al inyectarlos en la piel, tejidos celular subcutáneo y rodilla de conejos inducen una moderada reacción inflamatoria aguda y crónica⁶⁻⁸. Los cristales de colesterol también activan el complemento⁹.

- III. El análisis de estudios de conocidas enfermedades causadas por depósito de cristales, como la gota, la neumocinosis y la arteriosclerosis, nos ha hecho comprender que son muy similares a la colecistitis, en el sentido de que la inflamación es el resultado de la interacción célula blanca-cristal y en ningún momento se trata de un fenómeno mecánico-obstructivo de conducto alguno. Por ejemplo, los tofos no producen la inflamación aguda y dolorosa de la gota.

En la gota hay mucha evidencia que demuestra que los cristales de urato monosódico (CUMS) activan el complemento *in vitro* e *in vivo*¹⁰⁻¹¹, activan el factor XII de la coagulación¹², activan los neutrófilos cuando son fagocitados liberando proteasas lisosomales¹³, superóxido¹⁴, interleucinas 1,6,8, TNF^{15,16}, productos del ácido araquidónico¹⁷ y factor quimiotáctico inducido por cristales (CCF)¹⁸, el cual causa infiltración de neutrófilos y sinovitis *in vivo*.

Además, los cristales de urato monosódico desestabilizan las membranas de sus fagocitos, produciendo la muerte de ellos, con liberación de enzimas lisosomales al microambiente, aumentando así la inflamación^{19,21}. Los CUMS usados experimentalmente reproducen la inflamación clínica²²⁻²⁴.

En la neumocinosis los mecanismos de la lesión tisular están focalizados en la interacción del macrófago alveolar con los cristales. El daño de las membranas lisosomales de los macrófagos conduce a lesión de la célula y muerte²⁵. El macrófago muerto o lesionado libera también enzimas lisosomales. En el pulmón normal hay cerca de 80 células inflamatorias por alvéolo, el 90% son macrófagos. La producción de metabolitos activos derivados del oxígeno podrían también ser un mecanismo de lesión tisular^{26,27}.

Los macrófagos activados, al ingerir los cristales, también producen interleucina 1 y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)²⁸. Los macrófagos que ingieren sílice también producen eicosanoides, incluyendo PGE2, TXA2 y LTB4²⁹. El factor de necrosis tumoral (TNF) también es sintetizado por los macrófagos en respuesta a la ingestión de sílice y asbesto. El LTB4 puede modular la producción de TNF³⁰.

Teóricamente, cualquier partícula que alcance el alvéolo pulmonar e interactúe con el macrófago alveolar puede producir su respectiva neumoconiosis, así por ejemplo, la inhalación del talco (silicato de magnesio) podría resultar en talcosis²⁵.

La aterogénesis es un proceso inflamatorio crónico en el cual participan el endotelio, los monocitos-macrófagos, las células musculares lisas y los fibroblastos; inicialmente las células endoteliales y blancas exhiben en su superficie moléculas de adhesión que favorecen la agregación y migración de monocitos, los cuales quedan atrapados en la subíntima de la arteria; las placas de ateroma comienzan a formarse cuando el colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) penetra la capa subendotelial y sufre fenómenos de oxidación. La fagocitosis de las LDL oxidadas es el evento central en la aterogénesis, ya que el macrófago al ser activado produce mediadores inflamatorios. En placas histológicas de pacientes con arteriosclerosis se observan en la subíntima las llamadas células espumosas (iguales a las de la vesícula), que no son más que macrófagos cargados de colesterol. Dentro de estos mediadores producidos por el macrófago activado se encuentra el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF)³¹.

La neumonía lipoidea, la embolia grasa, las bridas y adherencias pleurales y peritoneales también son modelos de inflamación por depósitos de cristales.

Algunas características del síndrome de embolia grasa inducen a pensar que los eventos fisiopatológicos que lo producen son de índole inflamatoria, así:

1. Aunque la grasa podría embolizar inmediatamente después del trauma, el síndrome del embolismo grasoso tiende a ocurrir después de un período latente de dos a tres días. El inicio de los síntomas coincide con la degradación de los émbolos por la lipoproteína lipasa en ácidos grasos libres. Se piensa que son éstos los que inician el síndrome de dificultad respiratoria del adulto que ocurre en estos casos³².
 2. Siempre va acompañado de febrícula (liberación de citocinas)³².
 3. Los exámenes histológicos del pulmón muestran edema, congestión, hemorragia masiva e infarto en el espacio alveolointersticial. Las células endoteliales de los capilares alveolares se engruesan y se encuentra un infiltrado de neutrófilos, linfocitos y macrófagos³³.
 4. Más interesante aún, al microscopio electrónico se ha observado la fagocitosis de gotas de grasa por los macrófagos³³.
- IV. En el largo proceso de la litogénesis, antes de que aparezca el primer cálculo ya han ocurrido importantes cambios morfológicos inflamatorios en la pared de la vesícula³⁴⁻³⁶.
 - V. ¿Cómo explica el modelo mecánico la inflamación crónica de la vesícula cuando no hay cálculos, pero sí cristales? (colecistitis acalculosa crónica, barro biliar).
 - VI. ¿Cómo se explica la inflamación cuando no hay cálculos impactados, ni potencial de impactación? (cálculos muy grandes vs. císticos estrechos o cálculos muy pequeños vs. císticos muy amplios).
 - VII. ¿Cómo un proceso agudo obstructivo mecánico va a explicar un proceso inflamatorio crónico?
 - VIII. ¿Las estenosis biliares distales al conducto cístico ocasionadas por tumores biliares periampulares también evitan que la vesícula vacíe su contenido; este bloqueo, aunque más distal, en la práctica equivale a un bloqueo del cístico. ¿Por qué en estos casos no se produce colecistitis aguda? La vesícula de Courvoisier Terrier no duele³⁷ (*porque no hay inflamación de la vesícula*).

Hay un vestigio histológico que nos hace pensar que la activación del macrófago debida a fagocitosis de cristales en la mucosa de la vesícula es el mecanismo central en la génesis de la colecistitis.

Recordemos que en el líquido sinovial de los pacientes gotosos se ven los cristales de urato monosódico dentro del fagocito; también en las placas de ateroma se ven macrófagos cargados de lípidos (células espumosas), e igualmente se ven las células espumosas en las neumonías lipoideas y en las neumocomiosis se ve el macrófago alveolar cargado de pigmento. En la colecistitis el fenómeno histológico es exactamente el mismo: *macrófago repleto de grasa* al que los patólogos casualmente también llaman célula espumosa o histiocito espumoso.

A la luz de los conocimientos actuales parecería más razonable, entonces, especular que en la enfermedad litiasica, la inflamación de la vesícula biliar es debida a la activación de la cascada inflamatoria producto de la interacción del cristal con el fagocito. Esta interacción produciría los eventos leucocitarios propio de la fagocitosis, como la secreción de una nube de mediadores, que a través de la quimiotaxis y la activación de nuevos precursores y la subsecuente producción de efectores, magnificarían la respuesta inflamatoria. Por otro lado, el origen de la fosfolipasa A2 sería producto tam-

bién de la activación leucocitaria, y no la simple y mecánica irritación que produciría un cálculo (dos años más tarde) sobre la mucosa. A nuestro modo de ver, pensar que si no hay cálculo no hay enfermedad, es erróneo.

Recordemos que la fosfolipasa A2 se encuentra en el citoplasma de los fagocitos, y que cuando éstos son activados se adhieren firmemente al endotelio capilar por medio de las moléculas de adhesión; el fagocito produce radicales libres, y son estos metabolitos del oxígeno los que activan intracitoplasmáticamente la fosfolipasa A2. Esta enzima activada destruye las membranas produciendo derivados inflamatorios del ácido araquidónico y liberando las enzimas contenidas en lisosomas.

Si en la gota, en la neumoconiosis y en la arteriosclerosis ya está claro que el evento central de la inflamación es la fagocitosis de partículas, ¿por qué habría de ser distinto en la colecistitis?

La pregunta interesante en la colecistitis sería: ¿cuál o cuáles son los precursores que se activan? y ¿cuál o cuáles son los mediadores y efectores que se producen?

La inflamación de la vesícula es un proceso lento que toma años, igual que la arteriosclerosis o la neumoconiosis. Recordemos que los cristales de colesterol tienen bajo potencial flogístico. Los cambios histológicos en la mucosa van sucediendo gradualmente con el paso de los años, mucho antes de que aparezcan los cálculos³⁴⁻³⁶.

La concepción de la inflamación pancreática biliar también es mecanicista. Veamos: Prince en 1882³⁸ estableció la asociación entre cálculos biliares y pancreatitis aguda. En la autopsia de un paciente que falleció por pancreatitis aguda, él notó la impactación de un cálculo en el colédoco distal, más allá del punto de entrada del conducto pancreático. Desde ese momento se fue desarrollando el concepto (puramente mecanicista) de que la pancreatitis aguda es debida a un fenómeno mecánico-hipertensivo derivado del bloqueo del tracto de salida del conducto biliopancreático (terminación común) obstruido por un cálculo impactado en la papila, lo que favorece el reflujo de bilis hacia el canal pancreático. Nueve años más tarde, Eugene Opie³⁹, comenzando el siglo XX, en 1901, encontró el mismo hallazgo de Prince en el Johns Hopkins Hospital en un paciente muerto de pancreatitis aguda y operado 24 horas antes por William Halsted. Opie propuso que el cálculo impactado había causado un vigoroso reflujo de bilis hacia el conducto pancreático a través de un canal común, y que este reflujo había iniciado la pancreatitis.

El modelo conceptual mecánico-hipertensivo de Prince y de Opie no resistió el paso del tiempo, debido a que no puede explicar la inmensa mayoría de episodios de pancreatitis aguda

con cálculos. Los siguientes argumentos debilitan poderosamente esta teoría:

- Estudios de autopsia en paciente fallecidos por pancreatitis aguda biliar no han podido demostrar una frecuencia alta de cálculos impactados distalmente. Kelly⁴⁰ encontró menos del 10%.
- Un porcentaje importante de pacientes con pancreatitis aguda y enfermedad biliar no presentan signos de obstrucción biliar⁴¹.
- La inyección de bilis *normal* a presión fisiológica en el Wirsung no causa pancreatitis¹.
- El reflujo de bilis *normal* no es capaz de activar las proteasas pancreáticas¹.
- Los cánceres de la cabeza del páncreas también obstruyen la terminación biliopancreática, hasta el punto de dilatar enormemente estos conductos, y la pancreatitis aguda no es la regla sino la excepción en estos casos.

A mediados de la segunda mitad del siglo XX, un cirujano de Rosario (Argentina), Juan Miguel Acosta, en 1974, siguiendo la concepción mecanicista de Prince y de Opie, pero entendiendo la debilidad conceptual y probatoria de sus antecedentes, propone que los cálculos no es que se impacten permanentemente en la papila, sino que al pasar transitoriamente por ella la inflaman, y esta inflamación (odditis) inicia la inflamación pancreática⁴².

La teoría de Acosta también tiene algunas dificultades como:

- Muchos pacientes tampoco presentan signos de obstrucción biliar.
- Hay muchos pacientes con pancreatitis aguda asociada a enfermedades biliares diferentes a litiasis (barro biliar, colecistitis crónica acalculosa, colesterosis, quiste de colédoco).
- Muchos pacientes no tienen, ni tuvieron, coledocolitiasis, durante ni después de un episodio de pancreatitis aguda.

En 1991, Orfá y colaboradores⁴¹, en Buenos Aires, utilizando la misma técnica de filtración fecal que utilizó Acosta, concluyeron que además de la obstrucción de la papila por cálculos y de la migración de los mismos a través de ella, debe haber otro "*factor biliar*" que explique la pancreatitis aguda asociada a cálculos. En su estudio solamente el 29% de las pancreatitis agudas se pudo explicar por la migración transpapilar de cálculos.

Como el tamaño de los poros de los filtros con que se tamiza la materia fecal es de 1 mm², se podría argüir que los cálculos menores de este tamaño son los responsables de la obstrucción o de la inflamación de la papila, pero teniendo en cuenta que el diámetro del canal común es de 2 mm ± 1⁴³, la posibilidad de que un cálculo menor de 1 mm de diámetro se impacte es remota.

La explicación convencional y facilista de que la ausencia de coledocolitiasis o de impactación en la papila en casos de pancreatitis aguda biliar es debida a que ya ha ocurrido la migración a través de la papila es inaplicable, según los datos de Oría, en el 61% de los casos. En la práctica clínica cotidiana es muy frecuente explicar la ausencia de cálculos coledocianos o impactados con este sofisma. En la colecistitis, igualmente este concepto puramente mecanicista ha sido reforzado por algunos diciendo:

“el hecho de que no se encuentre un cálculo obstructor en el cístico en el momento de la intervención o en la autopsia no anula el concepto de que la colecistitis aguda es una colecistopatía obstructiva. Es posible que haya habido un cálculo que obstruyera el paso, pero que haya sido desalojado y haya retornado a la vesícula o haya sido expulsado al colédoco en algún momento entre el comienzo de los síntomas y el de la intervención o necropsia”⁴⁴.

Consecuente con la información que tenemos hasta ahora, las pancreatitis biliares tienen explicación teórica en un 39%. La teoría de la impactación de Opie explicaría máximo un 10%, Kelly⁴⁰ y la teoría de la migración de Acosta lo haría en un 29%, según Oría⁴¹. La gran mayoría, el 61%, según estas dos hipótesis se quedaría sin explicación: aun cuando los cálculos existan, éstos no tienen la posibilidad real de interactuar con la papila en el 100% de los casos de pancreatitis aguda.

De acuerdo con Oría, ese otro factor biliar deben ser los cristales. En efecto, desde hace mucho tiempo se sabe que los pacientes con cálculos en la vesícula secretan a través de la papila una bilis rica en cristales.

En 1919 Vincent Lyon populariza el método de recolección de bilis vesicular mediante la colocación de una sonda nasoduodenal e instilación de sulfato de magnesio^{41A}. Este método pasó a la posterioridad con el nombre de prueba de Meltze-Lyon. Fue muy utilizado para el diagnóstico prequirúrgico de litiasis biliar mediante el análisis microscópico de la bilis recolectada. La prueba era positiva para cálculos vesiculares si se encontraban los respectivos cristales en la muestra.

En 1988 Neoptolemos⁴⁴, utilizando el endoscopio de fibra óptica y un bolo de colecistoquinina resucita y moderniza este procedimiento. Neoptolemos utilizó este método para

correlacionar la presencia de cristales biliares con la presencia de cálculos vesiculares. Este estudio dio una sensibilidad de 65%.

Hoy se sabe que la bilis obtenida por punción directa de la vesícula exhibe cristales de colesterol en el 92 al 100% de los casos cuando estas vesículas tienen cálculos de colesterol⁴⁵⁻⁴⁷.

Las anteriores reflexiones no dejan duda de que los pacientes con cálculos vesiculares están sometiendo a la papila a un baño permanente con bilis llena de cristales. Existen además evidencias de que este baño de cristales inflama la papila, de la misma manera que inflaman la vesícula.

Así⁴⁸, se han reportado datos que apoyan que la papilitis, el espasmo de la papila y aún la estenosis de la papila se debe a un efecto inflamatorio primario de los cristales al pasar a través de la papila.

También se ha informado la colesterosis de la papila, la cual es una reacción inflamatoria intensa de la papila, la apariencia endoscopia típica es la de una fresa y en los cortes histológicos se observan también los macrófagos llenos de lípidos⁴⁹.

Existe un considerable cuerpo de evidencia que sugiere que los cristales vesiculares están involucrados en la pancreatitis idiopática^{44,50,51}.

Goldstein y colaboradores⁵² describieron pacientes con pancreatitis aguda recidivante y vesículas de aspecto normal en la colecistografía oral, en quienes el sondeo biliar duodenal describió agregados de pigmento de bilirrubinato cálcico. Se practicó colecistectomía en ocho de los 10 enfermos que luego fueron seguidos durante dos años; en ninguno aparecieron episodios de pancreatitis aguda en el período de seguimiento.

Lee y colaboradores⁵¹ encontraron que el 68% de sus pancreatitis “idiopáticas” estaban relacionadas con cristales. Ros y colaboradores⁵³, en Barcelona, hicieron similares observaciones. En su estudio, el barro biliar explicó aproximadamente el 67% de todos los casos de pancreatitis aguda idiopática. Neoptolemos⁴⁴ encontró una asociación del 30% entre pancreatitis aguda idiopática y cristales vesiculares.

Muestras de bilis obtenidas durante la colecistectomía en pacientes con pancreatitis aguda idiopática contienen precipitados de cristales en aproximadamente el 60% de casos^{54,55}.

Es importante señalar que en todas las series anteriores, los autores coinciden en que la colecistectomía en portadores de cristales biliares eliminó virtualmente subsecuentes ataques de pancreatitis aguda en períodos de seguimiento desde meses hasta varios años.

Parece entonces que la pancreatitis aguda, como la colecistitis y la odditis, no son debidas al efecto mecánico del cálculo, sino al efecto inflamatorio de los cristales.

Materiales y métodos

Se recolectaron los pacientes con pancreatitis aguda en quienes se documentaron patología biliar y cristales biliares pero no cálculos, que ingresaron al Hospital San Juan de Dios de Bogotá o al Hospital Universitario de la Samaritana entre abril de 1992 y febrero de 1999.

Se excluyeron las otras causas conocidas asociadas con pancreatitis aguda, como alcoholismo, hiperlipidemias, hipercalemia, trauma, parásitos, cirugía y drogas; también se excluyeron los pacientes a quienes por alguna razón no se les pudo hacer colecistectomía.

Se excluyeron los casos que presentaron algún signo clínico, bioquímico o de imágenes de obstrucción biliar. A los pacientes que cumplieron los requisitos se les practicaron los siguientes procedimientos:

- Colecistectomía + colangiografía intraoperatoria.
- Colecistectomía + resección de quiste colédoco.
- Microscopía de luz polarizada (bilis vesicular y coledociana).
- Anatomía patológica (vesícula y colédoco).
- Seguimiento.

Resultados

Se encontraron 7 casos con el cuadro clínico típico de inflamación de la vesícula, pero con ecografía normal (tabla 1).

TABLA 1
Evidencia clínica de inflamación de la vesícula (Ecografía normal)

Nº	Episodios previos de PA	Cristales	Patología mes	Seguimiento	Recurrencia
1	0	Colesterol	C. crónica	31	No
2	4	Colesterol + colesterolosis	C. crónica	13	No
3	0	Colesterol + cruz de malta	C. crónica, Focos de C. aguda	16	No
4	0	Colesterol	C. crónica	2	No
5	2	Colesterol	C. crónica	14	No
6	1	Colesterol	C. crónica	25	No
7	2	Bilirrubinato de calcio	C. crónica	13	No

Nº 3 Colecistografía oral vesícula excluida. Nº 4 Colecistografía oral vesícula normal. Nº 5 IDA vesícula excluida. Nº 6 IDA Fracción de eyección = 18%. Nº 7 ALT 450 U/L

Los casos 1 y 2 se operaron sin ningún otro apoyo diferente del cuadro clínico de colecistitis. El caso número 4, a pesar de tener una colecistografía oral normal, fue colecistectomizado. La colecistografía fue anormal en el número 3.

La gamagrafía con IDA, fue anormal en los casos 5 y 6. El 7 se operó porque la ALT fue de 450 U/L.

La tabla 2 relaciona a seis pacientes que representan exactamente la situación contraria a los de la tabla 1: es decir, asintomáticos desde el punto de vista de la vesícula, pero con evidencia ecográfica de alteraciones de la misma.

TABLA 2
Evidencia ecografica de inflamación de la vesícula (Clínica normal)

A. Engrosamiento de la pared					
Nº	Episodios previos de PA	Cristales	Patología mes	Seguimiento	Recurrencia
8	1	Colesterol	C. crónica	37	No
9	3	Colesterol	C. crónica	No	...
B. Presencia de barro biliar					
10	0	Colesterol + Bilirrubinato	C. Crónica	9	No
11	0	Colesterol	C. crónica	22	No
12	0	Bilirrubina	C. crónica	24	No
C. Presencia de pólipo vesicular					
13	3	Cruz de malta	C. crónica colesterolosis	25	No

La tabla 3 corresponde a tres pacientes que tenían quistes de colédoco; a otros dos se les encontró cristales biliares por sondeo duodenal y el último se operó por necrosis pancreática fulminante con necrosectomía y colecistectomía en la misma operación. Este último paciente falleció en la misma hospitalización debido a falla orgánica múltiple.

TABLA 3
Quistes de colédoco, sondeo duodenal y necrosis pancreática

Nº	Episodios previos de PA	Cristales en vesícula y colédoco	Patología	Seguimiento mes	Recurrencia
14	0	Cruz de malta	C. crónica	No	...
15	1	Cruz de malta	C. crónica Coledocitis	28	No
16	0	Cruz de malta	C. crónica Coledocitis	7	No
Sondeo duodenal positivo para cristales biliares (Clínica normal- Ecografía normal)					
17	0	Colesterol	C. crónica	No	...
18	0	Colesterol	C. crónica	6	Sí a los 3m ERCP + ET.
Pancreatitis a. necrotizante fulminante					
19	0	Colesterol	C. crónica	Muerte III	...

Discusión

Nuestro estudio, aunque no es analítico sino puramente descriptivo, plantea interrogantes interesantes. Con relación a los quistes del colédoco, por ejemplo, se han propuesto varias teorías para explicar la asociación de esta entidad con la pancreatitis aguda. En los tres casos de quistes de colédoco nosotros encontramos en la bilis tanto vesicular como del quiste elementos flogísticos (cruces de malta). La anatomía patológica de los tres fue informada como colecistitis crónica e inflamación crónica del colédoco. Las cruces de malta son cristales lípidos líquidos que representan estados transicionales, que preceden a la formación de cristales de colesterol. Bioquímicamente corresponden a vesículas multilamelares las cuales están compuestas solamente por colesterol y lecitina^{58,59}.

Valdría la pena preguntarse si estas partículas inflamatorias estarían involucradas en la colecistitis crónica histológica y en la coledocitis de estos enfermos. Y más interesante aún, ¿qué tienen que ver estos cristales con la pancreatitis aguda de estos pacientes? Nosotros especulamos que estas partículas entran en contacto con los conductos pancreáticos y los inflaman.

Los pacientes 1 y 13 también tenían cruces de malta en su bilis vesiculares. Nuevamente la pregunta es la misma.

Otro interrogante importante estaría relacionado con la patogénesis y la significación del barro biliar demostrado ecográficamente y su asociación con síntomas. Nosotros pensamos que es el elemento inflamatorio primario y que debe tener igual tratamiento que la litiasis sintomática. Otro punto central en nuestras observaciones fue la asociación de colecistitis crónica sin cálculos (acalculosa) con pancreatitis aguda y la presencia de cristales en su bilis.

Aunque los 19 pacientes tenían histológicamente criterios de inflamación de la vesícula, no todos tenían criterios clínicos o imagenológicos para pensar en colecistitis clínica. Solamente 8 tuvieron síntomas vesiculares (43%) y 11 fueron asintomáticos (57%), lo cual quiere decir que la colecistitis, como la coledocitis, puede ser asintomática en un porcentaje alto de casos.

Las anteriores reflexiones sugieren que el dolor relacionado con inflamación biliar es caprichoso y que en ocasiones la pancreatitis aguda puede ser la primera manifestación clínica asociada con esta patología.

Otro tema que amerita un comentario es el concepto hasta hoy válido de *colecistitis con amilasa alta*.

Teniendo en cuenta las reflexiones anteriores, pensamos que la elevación de la amilasa en el contexto de una colecistitis

representa la expresión clínica de una inflamación pancreática inducida por los mismos elementos inflamatorios que indujeron la inflamación vesicular. La vesícula no tiene la infraestructura complicada para producir enzimas pancreáticas. En estos términos, el equivalente clínico del concepto de colecistitis con amilasa alta corresponde a una pancreatitis aguda leve asociada a colecistitis clínica y amilasa no muy elevada y sin edema pancreático visible por imágenes, es decir, Balthazar A. En realidad no creemos que exista colecistitis con amilasa alta como entidad clínico patológica definida.

A pesar de que la asociación de litiasis biliar y pancreatitis aguda es muy frecuente, no se sabe cómo la primera induce la segunda. En términos simples, se habla de pancreatitis biliar o de pancreatitis por cálculos biliares.

Existen modelos experimentales de pancreatitis aguda, en los cuales se ha observado que el evento clave en la iniciación de la inflamación pancreática es el bloqueo de la secreción de gránulos de zimógeno hacia la luz del canalículo pancreático^{1,55-57}.

Normalmente, los gránulos de zimógeno cuando están maduros migran hacia la superficie luminal; luego, por acción de la colecistoquinina-pancreozimina, la membrana de los gránulos de zimógeno se funde con la membrana de la célula acinar y con la membrana de la célula canalicular, y así el contenido de los gránulos es descargado hacia el canalículo ductal, proceso conocido como exocitosis^{1,57}.

En los modelos anteriormente mencionados se determinó con precisión la localización tanto de los gránulos de zimógenos como la ubicación de los lisosomas, dentro de los confines de la célula acinar. Estas evaluaciones se hicieron con microscopio de luz y con microscopio electrónico. Además, se utilizaron anticuerpos contra hidrolasas lisosomales y contra enzimas digestivas. Los resultados fueron fascinantes. En todos los experimentos se notó la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas grandes, las cuales contenían dentro de ellas enzimas lisosomales y enzimas pancreáticas. Los autores también pudieron medir la captación de aminoácidos por las células, y lograron determinar que la síntesis proteica no se detiene, a pesar de existir el bloqueo de su secreción.

El resultado neto del bloqueo de la exocitosis y de la continua síntesis de proenzimas es en una célula acinar repleta de gránulos de zimógenos.

Si esta condición se perpetúa, llega el momento en que los gránulos de zimógeno se aproximan tanto a los lisosomas (colocalización) que sus membranas se funden y forman una sola vacuola. Según estos autores, es en este momento cuando sucede la activación de la proenzima, edema de la célula acinar y escape endocrino de enzimas pancreáticas activadas.

Ahora bien, si la inflamación biliar compromete la vesícula, el cístico, el colédoco y la papila, la pregunta obvia sería: ¿Si el conducto pancreático y sus canalículos afluentes entrarán en contacto con el elemento inflamador, no responderían igual que ellos? Es decir, no encontramos argumento para que la inflamación se detuviera en un determinado punto del sistema canalicular y no avanzará hacia la intimidad de sus confines pancreáticos (Wirsung y canalículos) en forma semejante a como lo hace la bilis llena de cristales. Recordemos: *la inflamación es ubicua*.

Sería fascinante y atractivo responder esta pregunta afirmativamente, pues si fuera así, sería interesante especular que la "wirsungitis" y la "canaliculitis" serían responsables del bloqueo de la exocitosis, debido al edema y disfunción orgánica que produce todo evento inflamatorio. En otras palabras, la inflamación canalicular pancreática, sin proponérselo, al bloquear la exocitosis, inicia otro tipo de inflamación: la enzimática.

En nuestro trabajo se hicieron 15 colangiografías intraoperatorias, de las cuales 11 (73,3%) opacificaron el conducto pancreático.

Dentro del contexto de esta observación especulativa, el dato anterior resulta importante debido a que si los elementos flogísticos (cristales) están esparcidos en la bilis, la mucosa ductal pancreática también estaría expuesta a ellos permanentemente y es probable que la pancreatitis aguda biliar represente el mismo fenómeno que sucede en el embolismo graso, la neumonía lipoidea, la gota, la colecistitis, la aterosclerosis, o la neumoconiosis.

¿Será que el perro de Claude Bernard no hizo pancreatitis por los 10 ml de bilis sino por los 5 de aceite?

Agradecimientos

Agradecemos profundamente y apreciamos muchísimo la colaboración y solidaridad que en todo momento nos brindaron los departamentos de Reumatología en especial a CILIA ROJAS, Gastroenterología, Cirugía, Radiología, Medicina nuclear, Patología, Epidemiología clínica, Estadística, Ayudas audiovisuales, Sistemas y Laboratorio clínico de nuestras instituciones, lo mismo que a nuestras secretarías y bibliotecarias. Sin este aporte hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

Abstract

This is a retrospective observational study on 19 patients with acute pancreatitis with documented presence of crystals in the microscopic analysis of bile. Patients with cholelithiasis and/or choledocholithiasis were excluded. Emphasis is made on the physiology and pathophysiology of inflammation, particularly on phagocytosis of crystals. Our hypothesis is that intracanalicular phagocytosis of biliary crystals in the pancreatic ductal system is the cause of acute biliary pancreatitis in an important percentage of cases. We propose new concepts that could lead to a better understanding of pancreatic inflammation.

Referencias

- PATINO JF: Pancreatitis aguda. En: Lecciones de cirugía. Por J.F. PATINO. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá. Enero 2001
- BECKER CHE: Neumonitis por hidrocarburos. En: Tratado de medicina interna de CECIL. VOL. H. Decimoséptima edición. Editado por Wynngaarden J.B. y Smith L.H. Nueva Editorial Interamericana, México DF., 1988, pág. 2575.
- SCHWARTZ SI: Sequence of stones. Contemp Surg 1981; 18: 9-12.
- SJODAHL R, WUTTERFORS J: Lysolecithin and lecithin in the gallbladder wall and bile; their possible roles in the pathogenesis of acute cholecystitis. Scand J Gastroenterol 1974; 9: 519-521.
- MARULANDA S. La inflamación y el cirujano. Rev Colomb Cir 2000; 15; 4:274-82.
- LEE SP, SCOOT AJ: The evolution of morphologic changes in the gallbladder before stone formation in mice fed a cholesterol cholic acid diet. Am J Pathol 1982; 08: 1-8.
- BLAND JH, GIERTH JF, SUHRE ED: Cholesterol in connective tissue of joints. Scand J Rheumatol 1974; 3: 199-203.
- DENKO CW, PETRICEVIC M: Modification of cholesterol induced inflammation. Agents Actions 1980; 10: 353-357.
- PRITZKER KPH, FAM AG, OMAR SA, GERTBEINS SD: Experimental cholesterol crystal arthropathy. J Rheumatol 1981; 8: 281-90.

9. HASSELBACHER P, HAHN JL: Activation of the alternative pathway of complement by micro-crystalline cholesterol. *Arteriosclerosis* 1980; 37: 239-245.
10. GICLAS PC, GINSBERG H, COOPER NR: Inmunoglobulina G independent activation of the classical complement pathways by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 1979; 63: 759-765.
11. TERKELTAUB R, TENNER AJ, KOZIN F, GINSBERG MH: Plasma protein binding by monosodium urate crystals. Analysis by two dimensional gel electrophoresis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 775-783.
12. GINSBERG, MH, JAQUES B, COCHRANE CG, GRIFFIN JH: Urate crystal-dependent cleavage of Hageman factor in human plasma and synovial fluid. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 497-506.
13. CHEUNG HS, BOHON S, KOZIN F. Kinetic of collagenase and neutral protease release by neutrophils exposed to microcrystalline sodium urate. *Con Tissue Res* 1983; 2: 79-85.
14. BHATT A, SPILBERG I. Purification of crystal induced chemotactic factor from human neutrophils. *Clinical Biochem* 1988; 21: 341-345.
15. DI GIOVINE FS, MALAWISTA SE, NUKI G, DUFF GW: Interleukin 1 (IL-1) as mediator of crystal arthritis: Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL-1. *J Immunol* 1987; 138: 3213-3218.
16. GEURNE PA, TERKELTAUB R, ZURAW B, LOTZ M. Stimulation of IL-6 production in human monocytes and synoviocytes by inflammatory microcrystals. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1443-1452.
17. SERTHAN CN. *et al.* Formation of leukotrienes and hydroxy acids by human neutrophils and platelets exposed to monosodium urate. *Prostaglandins* 1984; 17: 563-581.
18. SPILBERG I, MANDELL B. Crystal-induced chemotactic factor. In: *Advances in Inflammation Research*. Edited by G. Weissmann. New York, Raven Press, 1982.
19. MANDEL NS: The structural basis of crystal-induced membranolytic effects. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 439.
20. HERRING FG, LAM E, BURT HM: A spin label study of the membranolytic effects of crystalline monosodium urate monohydrate. *J Rheumatol* 1986; 13: 623-630.
21. WIESSMANN G, RITA GA: Molecular basis of gouty inflammation: Interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes. *Nature* 1972; 240: 167-172.
22. PHELPS P, McCARTY DJ: Crystal-induced inflammation in canine joints: 2. Importance of polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1966; 124(1): 150.
23. DIEPPE PA. *et al.* Apatite deposition diseases. *Lancet* 1976; 1: 266-270.
24. HUTTON CW. *et al.* Systemic response to local urate crystal induced inflammation in man: A possible model to study the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 533-536.
25. NASH T, ALLISON AC, HARRINGTON JS: Physicochemical properties of silica in relation to its toxicity. *Nature* 1966; 210:259.
26. NYBERG P, KLOCKARS M. Measurement of reactive oxygen metabolites produced by human monocyte-derived macrophages exposed to mineral dusts. *Int J Exp Pathol* 1990; 71: 537-541.
27. VALLYATHAN V, KANG JH, VAN DYKE K, DALAL NS, CASTRONAVA V. Response of alveolar macrophages to in vitro exposure to freshly fractured versus aged silica dust: the ability of Prosil 28, an organosilane material, to coat silica and reduce its biological reactivity. *J. Toxicol Environ Health* 1991; 33: 303.
28. DAVIS GS: Pathogenesis of silicosis. Current concepts and hypotheses. *Lung* 1986; 164 :139-144.
29. KUHN DC, DEMERS LM: Influence of mineral dust surface chemistry on eicosanoid production by the alveolar macrophage. *J Toxicol Environ Health* 1992; 35: 39-41.
30. DuBois CM, Bissonnette E, ROLA-PLESZCZYNSKI M: Asbestos fibers and silica particles stimulate rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factor. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1257-1260.
31. BENDITT EP, SCHWARTE S: Vasos sanguíneos. En: *Patología*. Editado por Rubin E y Farber JL. Panamericana. México D.F. 1990, págs. 415-416.
32. HULMAN G: The pathogenesis of fat embolism. *J Pathol* 1995; 176: 3-9.
33. TENG QS, LI G, ZHANG B, ZHUX, MA Ch: Experimental study of early diagnosis and treatment of fat embolism syndrome. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 1995; 9: 183-188.
34. LEE SP, SCOOT AJ: The evolution of morphologic changes in the gallbladder before stone formation in mice fed a cholesterol cholic acid diet. *Am J Pathol* 1982; 108: 1-8.
35. CALDWELL FT, LEVITSKY K: The gallbladder and gallstone formation. *Ann Surg* 1967; 166: 753-8.
36. LEE SP, MAKER K, NICHOLLS J: Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterol* 1988; 94: 170-6.
37. SUROS J, SUROS A: *Semiología médica y técnica exploratoria*. Ed. Salvat 7ª edición, 1993, México D.F., pág.464.
38. PRINCE M: Pancreatic apoplexy with a report of two cases. *Boston Medical and Surgical Journal* 1882; 7: 28,55.
39. OPIE E: The etiology of acute haemorrhagic pancreatitis. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1901; 12: 182.
40. KELLY T: Gallstone pancreatitis: pathophysiology. *Surgery* 1976; 80: 488-495.
41. ORÍA A, ALVARE J, CHIAPPETTA L, SPINA JC, *et al.*: Choledocholithiasis in acute gallstone pancreatitis. *Arch Surg* 1991; 126: 566-568.
- 41A LLANO R: *Drenaje Biliar en Gastroenterología*. Editado por R. Llano. Editorial Pueblo y Educación. La Habana 1991: 267-276.
42. ACOSTA J, LEDESMA C: Gallstone migration as a cause for acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1974; 290: 484-489.
43. BARRAYA L, PUJOL SOLER C, YVERGNEAUX JP: La région oddienne: anatomie millimétrique. *New Preese Med* 1971; 79: 2527-2534.
44. NEOPTOLEMOS JP, DAVIDSON BR, WINDER AF, VALLANCE D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of "idiopathic" pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 450-453.

45. SEDAGHAT A, GRUNDY SM. Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Eng J Med* 1980; 302: 1274-1277.
46. ROS E, NAVARRO S, FERNÁNDEZ Y, REIXACH M, RIBO JM, RODES J: Utility of biliary microscopy for the prediction of the chemical composition of gallstones and the outcome of dissolution therapy with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1986; 91: 703-712.
47. FOSS DC, LAING RR: Detection of gallbladder disease in patients with normal oral cholecystograms. Results using a simplified biliary drainage technique. *Dig Dis* 1977; 22: 685-689.
48. VENU RP, GEENEN JE, HOGN W, STONE J, JHONSON GK, SOERGELK: Idiopathic recurrent pancreatitis; an approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 56-60.
49. MOODY F: Surgical applications of sphincteroplasty and choledochoduodenostomy. *Surg Clin North Am* 1981; 61: 4,909-922.
50. FREUND H, PFEFFERMANN R, DURST AL, RABINOVICI N: Gallstone pancreatitis: exploration of the biliary system in acute and recurrent pancreatitis. *Arch Surg* 1976; 111: 1106-1107.
51. LEE SP, NICHOLLS JF, PARK HL: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *New Eng J Med* 1992; 326: 589-593.
52. GOLDSTEIN F, KUCER FT, THORNTON JJ III, ABRAMSON J: Acute and relapsing pancreatitis caused by bile pigment aggregates and diagnosed by biliary drainage. *Am J Gastroenterol* 1980; 74: 225-30.
53. ROS E, NAVARRO S, BRU C, GARCIA-PUGES A, VALDERRAMA R. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-1709.
54. HOUSSIN D, CASTAIN GD, LEMOINE J, BISMUTH H: Microlithiasis of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 20-24.
55. SALUJA A, SALUJA M, VILLA A, LELI U, RUTLEDGE P, MELDOLESI J, STEER ML: Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *J Clin Invest* 1989; 84: 1260-1266.
56. STEER ML, MELDOLESI J, FIGARELLA C: Pancreatitis: the role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 934-938.
57. PALADE G. Intracellular aspect of the process of protein secretion. *Science* 1975; 189: 347-358.
58. SMALL DM: Liquid crystals in living and dying systems. *J Colloid Interface Sci* 1977; 58: 581-602.
59. SMALL DM, SHIPLEY GG: Physical chemical basis of lipid deposition in atherosclerosis. *Science* 1974; 175: 222-229.

Correspondencia:
 STEVENSON MARULANDA PLATA
 Hospital Universitario de la Samaritana 2º piso
 Bogotá D.C., Colombia
 Correo electrónico: refesalud@hotmail.com