

Modificaciones bioquímicas biliares y alteraciones vesiculares producidas por la vagotomía total abdominal

Emiliano Astudillo Pombo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
II CLINICA QUIRURGICA
DIRECTOR : PROF.DR.D.C.PERA

T E S I S D O C T O R A L

MODIFICACIONES BIOQUIMICAS BILIARES
Y ALTERACIONES VESICULARES PRODUCIDAS
POR LA VAGOTOMIA TOTAL ABDOMINAL.

EMILIANO H. ASTUDILLO POMBO.

BARCELONA, 1977.

Tesis para aspirar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía, presentada por el
licenciado Don Emiliano H. Astudillo Pombo
bajo la dirección del Prof. Dr. D. Cristóbal
Pera.



UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
II CÁTEDRA
Prof. CRISTÓBAL PERA

Don Cristóbal Pera Blanco-Morales, Catedrático de Patología Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.,

CERTIFICA que ha dirigido la Tesis doctoral del licenciado Don Emiliano H. Astudillo Pombo, titulada "MODIFICACIONES BIOQUIMICAS BILIARES Y ALTERACIONES VESICULARES PRODUCIDAS POR LA VAGOTOMIA TOTAL ABDOMINAL", y que esta Tesis puede ser leída en la actual convocatoria de la Facultad de Medicina.

Firmado : Prof. Dr. D. Cristóbal Pera

Barcelona, Octubre 1977

A MIS PADRES
A MI ESPOSA

P R E F A C I O

MI GRATITUD

A mi maestro el Prof. Dr. D. Cristóbal Pera, Director de esta Tesis, espíritu crítico y mente cartesiana, cuya disciplina, capacidad de trabajo y dedicación universitaria son un continuo estímulo para los que a su lado nos estamos formando.

Al Prof. Dr. D. Laureano Fernández-Cruz, consejero y amigo en el más amplio sentido de ambas palabras, que con sus orientaciones y ayuda ha hecho posible la realización de esta Tesis.

Al Prof. Dr. D. Fausto G. Hegardt, Profesor Agregado de Bioquímica de la Facultad de Farmacia, y a las farmacéuticas Dña. M^a Dolores Muñoz y Dña. M^a Teresa Cardó que realizaron las determinaciones bioquímicas y constituyeron con su entusiasmo, conocimiento y capacidad de trabajo la mejor colaboración posible.

Al Dr. D. Antonio Ribes por su contribución incondicional a la realización del estudio histológico.

Al Dr. D. Diego Puig-Parellada que orientó y llevó a cabo el estudio estadístico de los datos experimentales.

A la Dra. Dña. Victoria Vidal que con su trabajo entusiasta contribuyó notablemente en la realización del trabajo experimental.

A la Srta. Nieves Casao que ha efectuado admirablemente la ingrata labor de mecanografiado de la Tesis.

I N T R O D U C C I O N

COMPLICACIONES DE LA VAGOTOMIA

Hasta 1889, por PAVLOV y SHUMOVSIMANOWSKAJA¹, no fueron introducidas las técnicas de vagotomía, en un principio utilizadas experimentalmente en el perro para suprimir la secreción gástrica. Su probable utilización clínica fué sugerida por JABOULAY² (1892).

Entre los primeros cirujanos que realizaron esta técnica de denervación hay que citar a EXNER³ (1911), que la llevó a cabo en dos pacientes que presentaban crisis tabéticas asociadas con vómitos.

LATARJET⁴ (1922) parece ser uno de los pioneros vagotomistas, en su aplicación como método terapéutico para la úlcera péptica.

Sin embargo, no fué hasta 1943, cuando la vagotomía adquirió unas bases para su aplicación clínica en el ulcus duodenal, debido a las investigaciones de DRAGSTED y OWENS⁵ (1943). Si bien inicialmente no se consideró necesario - añadir a la denervación una operación de drenaje, años más tarde DRAGSTED y SHAFFER⁶ (1945), tuvieron que realizar una gastroenterostomía a 3 pacientes de una serie de 15 enfermos vagotomizados, por presentar en el postoperatorio vómitos continuos debidos a una estenosis gástrica. Quedan así definidos, los fundamentos fisiopatológicos de esta técnica quirúrgica para el ulcus duodenal. Desde entonces, este tipo de vagotomía que recibió el nombre de troncular fué aceptada como técnica de elección, para el tratamiento del ulcus duodenal, por gran número de cirujanos por considerarla una terapéutica con una baja mortalidad, de fácil realización y con relativamente pocos síntomas post-

peratorios. No obstante, la sección de los 2 troncos vagales subdiafragmáticamente, en el esófago inferior, supone la denervación no sólo del estómago sino también de otras vísceras abdominales tales como la vesícula, el hígado, el páncreas, el duodeno, el intestino delgado, el colon ascendente y el colon transversal proximal (fig. 1), de ahí que GOLIGHER⁷ (1974) haya sugerido la denominación de vagotomía total abdominal (fig. 2). Los trastornos ocasionados por esta sección vagal total llevan a FRANKSSON⁸ (1948) y a JACKSON⁹ (1948) a describir la vagotomía selectiva en la que los nervios vagos son seccionados a nivel gástrico, por debajo del origen de la rama hepática del vago anterior y de la rama celíaca del vago posterior, lográndose de esta forma una completa denervación gástrica, pero preservando la inervación del árbol biliar y del intestino delgado, y por consiguiente, una disminución de la diarrea postvagotomía. En oposición a la vagotomía total abdominal, GOLIGHER⁷ (1974) ha propuesto para este tipo de vagotomía el término de total gástrica (fig. 3).

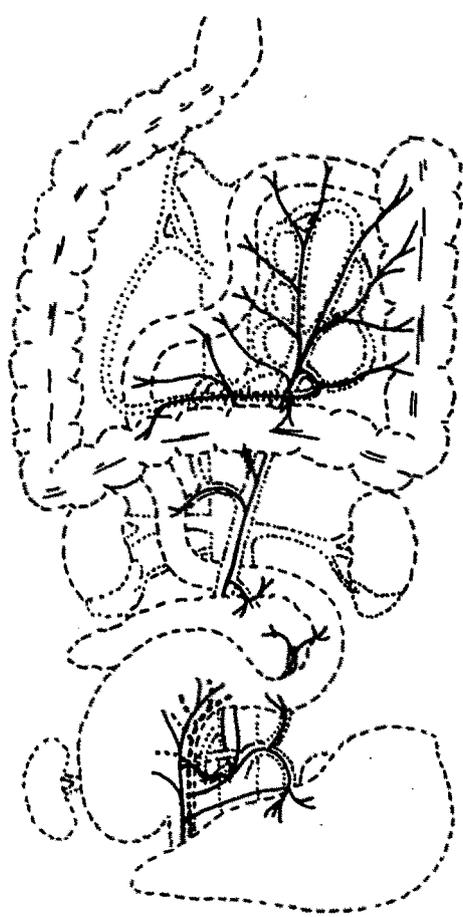


Fig. 1 : Inervación vagal abdominal.

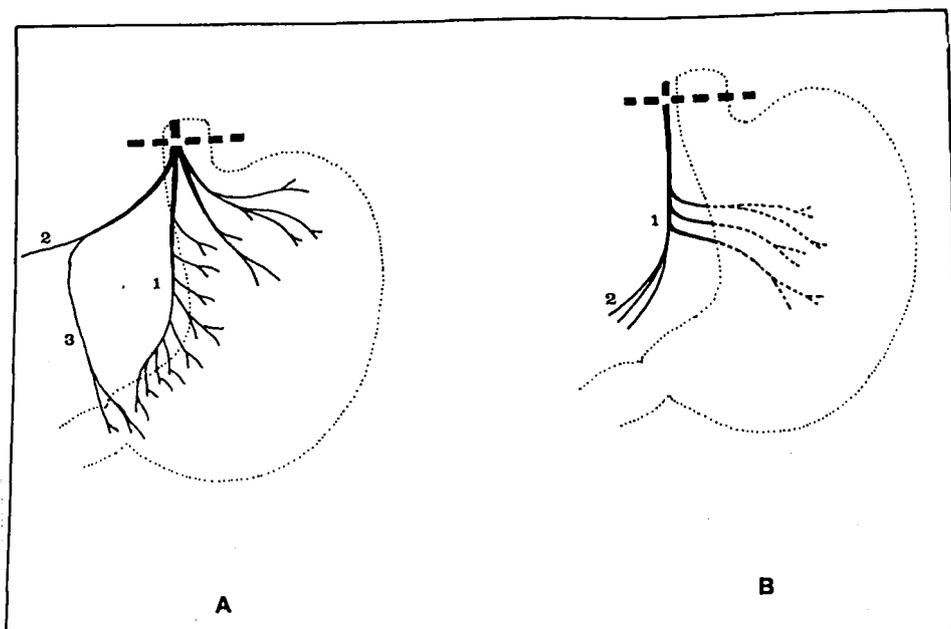


Fig. 2 : Vagotomía total abdominal.

A) Vago izquierdo: 1 N. de Latarjet. 2 Rama hepática. 3 Rama pilórica.

B) Vago derecho. 1 N. de Latarjet. 2 Rama celiaca.

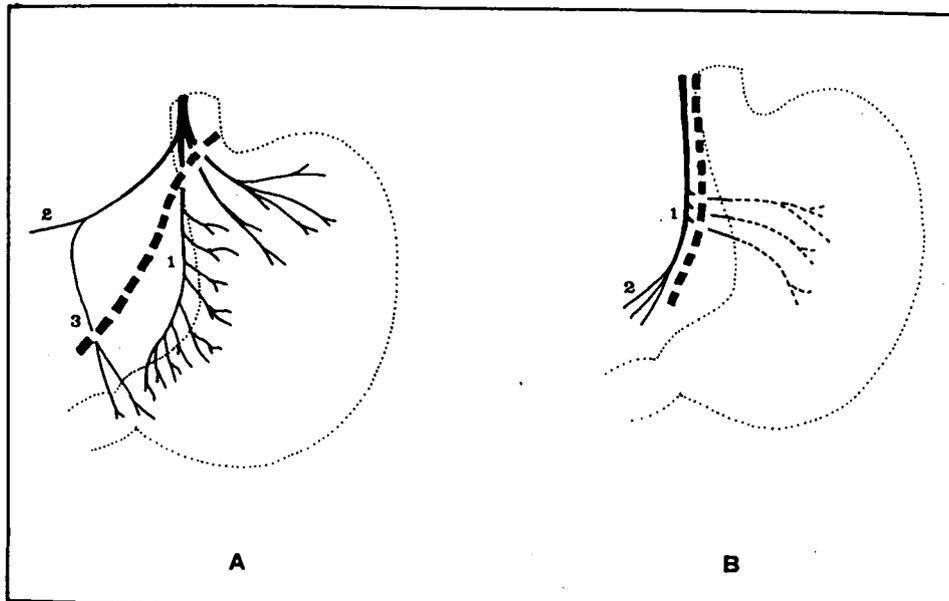


Fig. 3 : Vagotomía total gástrica.

A) Vago izquierdo. 1 N. de Latarjet. 2 Rama hepática. 3 Rama pilórica.

B) Vago derecho. 1 N. de Latarjet. 2 Rama celíaca.

Estas dos modalidades de vagotomía tienen como punto en común que necesitan añadir una intervención de drenaje.

Para evitar este gesto quirúrgico que lleva implícito una serie de alteraciones tales como suprimir el esfínter pilórico, alterar el vaciamiento gástrico de sólidos y hacer el estómago incontinente a los líquidos, JOHNSTON y WILKINSON¹⁰ (1970), AMDRUP y JENSEN¹¹ (1970), crearon independientemente, una nueva técnica de denervación vagal gástrica a la que respectivamente denominaron vagotomía altamente selectiva y vagotomía de células parietales; consiste en una sección de los ramos vagales destinados a los dos tercios proximales del estómago o área secretora ácida, preservando la inervación del tercio distal o antro a través de los nervios de Latarjet anterior y posterior. Años antes HOLLE y HART¹² (1967) ya utilizaban este tipo de vagotomía pero añadían a esta técnica, una intervención de drenaje y la llamaban vagotomía proximal gástrica. GOLIGHER⁷ (1974) para unificar la terminología de este tipo de vagotomía

propone la denominación de vagotomía proximal gástrica (fig. 4).

Al realizar la revisión crítica de las complicaciones causadas por las distintas técnicas de vagotomía, hemos excluido las inherentes a toda laparotomía, - complicaciones respiratorias, íleo paralítico, infección de la herida, evisceración, abscesos intrabdominales residuales, tromboembolismo, etc. -, para ceñirnos exclusivamente a las -- que se producen como consecuencia de la sección vagal (fig. 5).

Estas complicaciones propias de la vagotomía, las hemos sistematizado en cinco apartados.

1. Accidentes operatorios : Lesiones esofágicas y esplénicas, hemorragia intrabdominal, etc.
2. Alteraciones funcionales : Disfagia, plenitud epigástrica postprandial, vómitos, dumping, diarrea, alteraciones del funcionalismo biliar y -- pancreático.
3. Alteraciones metabólicas : Pérdida de peso,

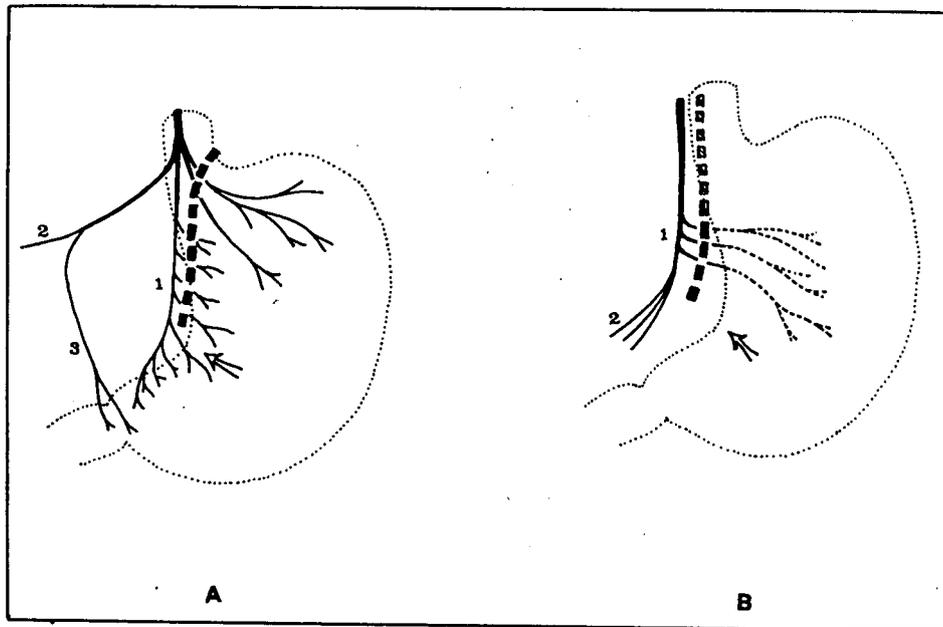


Fig. 4 : Vagotomía proximal gástrica.

A) Vago izquierdo. 1 N. de Latarjet. 2 Rama hepática. 3 Rama pilórica.

B) Vago derecho. 1 N. de Latarjet. 2 Rama celiaca.

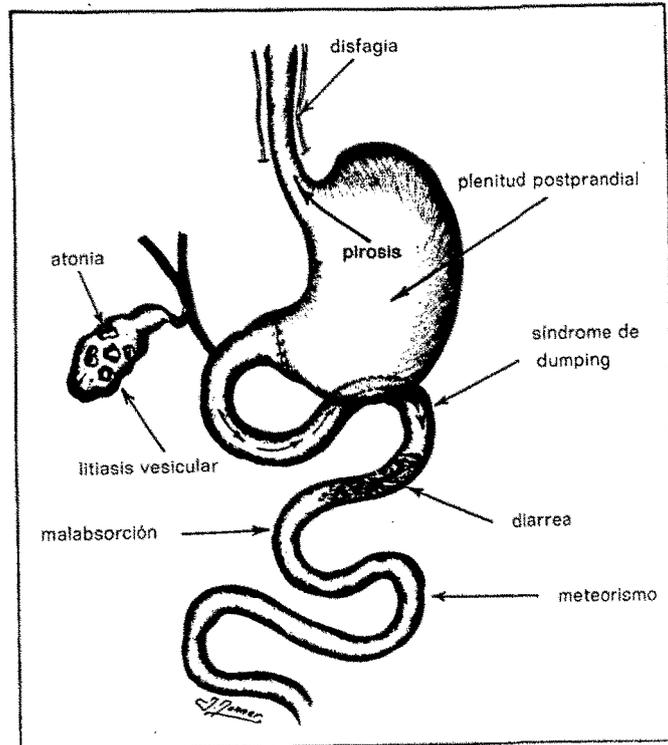


Fig. 5 : Complicaciones de la vagotomía.

anemia y alteraciones óseas.

4. Recidiva ulcerosa.

5. Mortalidad operatoria.

ACCIDENTES OPERATORIOS

La incidencia de accidentes operatorios en la vagotomía total abdominal es de un 5% aproximadamente^{13,14}. Entre ellos los más frecuentes son las hemorragias postoperatorias y los traumatismos esplénicos, que complican la vagotomía con una incidencia que oscila entre el 3,1 % y el 3,9 %. Mucho más raras son las perforaciones esofágicas que ocurren en sólo un 0,46- 1 % de los casos^{14,15,16}.

La perforación esofágica es consecuencia, casi siempre, de una excesiva búsqueda del vago posterior en la pared esofágica, cuando su identificación es difícil.

La mortalidad de la vagotomía por estos errores técnicos es de 0,27 %, correspondiendo el 0,20 %

a las hemorragias y lesiones esplénicas y el 0,07 % restante a las perforaciones del esófago.

En la vagotomía gástrica proximal se han descrito como accidentes graves la perforación de la unión esofagogástrica, sobre una zona de necrosis, con fallecimiento del paciente¹⁷, y la necrosis de la totalidad de la curvatura menor gástrica¹⁸.

JOHNSTON¹⁹ en una amplia revisión de la literatura, 5539 casos, ha hallado una incidencia de necrosis de la curvatura menor gástrica, probablemente de origen isquémico, del 0,2 % (10 casos), siendo esta lesión en 5 de los casos (0,1 %) la causa de muerte¹⁸.

Estos accidentes han puesto de manifiesto que si bien es una técnica con un riesgo operatorio muy bajo, no está completamente exenta de él.

ALTERACIONES FUNCIONALES

DISFAGIA POST-VAGOTOMIA

La disfagia suele hacer su aparición hacia el séptimo día después de la operación, desapa-

reciendo generalmente de forma espontánea al cabo de 1 a 9 semanas.

La frecuencia con que se constata la disfagia postvagotomía²⁰ en diversas series es muy dispar, lo cual está probablemente en relación con lo que cada autor entiende por disfagia, ya que mientras algunos consideran como tal, todos los trastornos de la deglución, aún mínimos, otros sólo incluyen en esta denominación las alteraciones severas.

En la vagotomía total abdominal las cifras de disfagia oscilan entre 0,6 %^{21,22} y el 17,8 %²³, mientras que tras la vagotomía proximal gástrica la incidencia es nula en las series de JOHNSTON²³ y AMDRUP²⁴ y del 3 % y 3,29 % en las de NARBONA y cols.²⁵ y DOVALE y cols.²⁶

GUILLORY y CLAGETT²⁷ en 1967 propusieron tres mecanismos diferentes para explicar la disfagia -- postvagotomía.

A) Denervación vagal de la porción distal del eso-

fago. La causa de la disfagia postvagotomía sería la denervación vagal del esófago inferior que por ello queda sometido exclusivamente al efecto constrictor de la inervación simpática, procedente del plexo celíaco. El que sólo se produzca en algunos operados tal denervación se explica por :

1) Los filetes vagales destinados al esófago inferior normalmente se desprenden unos 5-10 cms. por encima del diafragma, por lo cual sólo pueden ser lesionados cuando su punto de partida sea más bajo.

2) El vago puede dividirse precozmente no hallándose dos troncos bien individualizados por lo -- que el cirujano en la búsqueda de pequeñas ramas vagales puede denervar completamente el esófago abdominal²⁷.

Apoyan esta teoría, las observaciones de MOSES²⁹ (1957) y WILCOX³⁰ (1950), los cuales obtenían un rápido relajamiento del espasmo del esófago inferior mediante el bloqueo anestésico del plexo ce

liaco. Asimismo están a favor de esta teoría los hallazgos de DAGRADI³¹ que en 1962, constató en los enfermos que presentaban una disfagia severa, un estrechamiento marcado de los últimos centímetros del esófago, parcialmente franqueable por el esofagoscopio y una ligera distensión suprayacente, hallazgos que recuerdan a la acalasia.

En el animal de experimentación las alteraciones de la motilidad esofágica y el espasmo del esófago inferior son transitorios, reemplazando los plexos nerviosos intrínsecos la acción vagal²⁹.

B) Traumatismo de la región cardioesofágica. Para DRAGSTEDT³² la disfagia postvagotomía, prácticamente siempre, es debida al traumatismo del esófago inferior, que provoca un edema del mismo y una alteración transitoria del plexo intrínseco causante de un espasmo sobreañadido.

También para EDWARDS²⁰ que ha comprobado radiológica y manométricamente la normalidad del esfínter inferior y la peristalsis del esófago, después de la vagotomía, el traumatismo operatorio esofágico con la posible fibrosis subsiguiente es la causa fundamental de la disfagia postvago-

tomía.

Estas alteraciones generalmente son reversibles desapareciendo la sintomatología de forma espontánea. Sólo en algunos casos se producirá la esclerosis periesofágica haciendo necesaria la -- práctica de dilataciones, que excepcionalmente pueden ser ineficaces debiéndose realizar entonces una intervención similar a la de HELLER^{16,} 33,34.

C) Esofagitis péptica. El reflujo gastroesofágico postvagotomía, ha sido señalado por diversos autores^{35,36} con una frecuencia que oscila entre el 5,3 % y el 25 %.

El reflujo puede explicarse por la alteración -- de los medios de fijación cardioesofágicos o -- bien como ha constatado experimentalmente WILLIAMS³⁶, por el relajamiento transitorio del tono del cardias.

Como consecuencia del reflujo se puede producir una esofagitis, que sería la causa de la disfa-

gia en algunos casos²⁶.

PLENITUD EPIGASTRICA Y VOMITOS

La sensación de plenitud epigástrica postprandial, es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia tras cualquier tipo de vagotomía, oscilando desde el 17-29 % de la vagotomía proximal gástrica hasta el 47 % en la vagotomía total abdominal^{22,24}.

Los vómitos biliosos se presentan en el 2 % de los pacientes con vagotomía gástrica proximal y del 5,8 % al 16,4 % después de la vagotomía con drenaje^{22,37} siendo habitualmente leve su intensidad. El vómito alimentario también es menos común tras la vagotomía gástrica proximal que después de los otros tipos de vagotomía^{22,24} oscilando su frecuencia del 3 % al 8 % y del 8 % al 16 % respectivamente.

DUMPING

En los pacientes con vagotomía gástrica proximal

la incidencia clínica de dumping es mucho más baja y éste es menos severo, que en los portadores de una vagotomía con drenaje o una resección gástrica, no existiendo por el contrario entre estas últimas técnicas, diferencias significativas^{38,39,40}.

En un estudio comparativo realizado por JOHNSTON²², con distintas técnicas de vagotomía, el dumping precoz se presenta, 1 año después de la intervención, en el 6 % de las vagotomías proximales gástricas, incidencia muy baja, si se tiene en cuenta que aparece en un 4 % del grupo control y en un 20-34 % tras las vagotomías con drenaje. A los 2-4 años de la intervención la frecuencia del dumping continúa siendo del 6 % en la vagotomía proximal gástrica, del 11 % en la vagotomía total abdominal y oscila del 25 % al 39 % en la vagotomía total gástrica^{22,24}.

La mayoría de los pacientes responden a las modificaciones dietéticas y sólo un 1 % de estos pacientes deben ser intervenidos por presentar molestias y desnutrición invalidantes.

Si bien la etiopatogenia del dumping, no está suficientemente aclarada se sabe que es imprescindible un vaciamiento gástrico rápido, que incidiendo sobre un paciente vasolábil o con inestabilidad emocional, desencadenaría el síndrome.⁴¹

El vaciamiento brusco comporta una dilatación aguda del yeyuno proximal, como consecuencia del propio volumen del alimento, la excitación mecánica que éste provoca sobre la mucosa intestinal y la exudación aguda del líquido isotónico del espacio extracelular y del plasma sanguíneo que tienden a compensar la hipertonia del contenido intestinal. Secundariamente a la distensión yeyunal se produce, bien por la liberación de sustancias vasoactivas o por mecanismo reflejo, una disminución de las resistencias mesentéricas y aumento del flujo mesentérico; de esta forma se produce una reducción del retorno venoso que unido a la disminución del volumen plasmático, que provoca la exudación intestinal, es causa de cuadros de hipotensión^{42,43}.

Durante la producción experimental de síndrome de dumping con sustancias hiperosmolares, algunos

autores han hallado cifras elevadas de serotonina^{44,45} o de enteroglucagon,⁴⁶ lo que ha inducido a pensar que estas sustancias pueden ser responsables de algunas manifestaciones de dumping.

La diferente incidencia de dumping en los distintos tipos de vagotomía está en relación con la extensión de la denervación gástrica que provocan y la necesidad o no de asociarles drenaje, ya que como han demostrado WILBUR y KELLY⁴⁷ cada parte del estómago tiene una función específica en el control del vaciamiento de su contenido. El estómago proximal actúa como receptor de los alimentos, relajándose al recibirlos con el fin de que la presión intragástrica no aumente, y además controla el vaciamiento de los líquidos. Por el contrario la salida de los sólidos está regulada por el antro, cuyas contracciones son controladas por un marcapasos situado en el estómago proximal, cerca de la curvatura mayor. Todo este conjunto está sometido a un fino control neurohormonal que regula la fuerza y frecuencia de las contracciones gástricas y por lo tanto la velocidad del vaciamiento gástrico.

Como consecuencia de los tres tipos de vagotomía aunque el estómago quede algo flácido, disminuye su capacidad de relajación y aumenta la presión gástrica en respuesta a la distensión, causa de la sensación de plenitud epigástrica postprandial en los vagotomizados y además se acelera el vaciamiento de los líquidos, motivo del dumping que produce la vagotomía gástrica proximal en individuos susceptibles.

Estas alteraciones son mucho más marcadas tras la vagotomía con drenaje que después de la vagotomía gástrica proximal pues, debido a que las técnicas de drenaje destruyen el mecanismo de control antral del vaciamiento de sólidos, al rápido vaciado de los líquidos se añade una acelerada salida de los sólidos⁴¹. Estos hallazgos experimentales tienen una constatación clínica pues el estudio radiológico efectuado con comida, mezclada con bario, de consistencia semisólida, demuestra que el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal es prácticamente normal en la vagotomía gástrica proximal, ya que no existen diferencias estadísticamente significativas con los valores preoperatorios. Por el contrario el vaciamiento gástri-

co y el tránsito intestinal está francamente acelerado tras la vagotomía abdominal total y existen diferencias significativas con los valores preoperatorios en el tránsito intestinal y con estos y los de la vagotomía gástrica proximal en el vaciamiento gástrico.⁴⁸

DIARREA POSTVAGOTOMIA

La diarrea episódica, imprevisible y virtualmente incontrolable, resulta más molesta para los pacientes que el dumping, ya que este se presenta después de las comidas y hasta cierto punto se puede controlar dietéticamente.

La incidencia de diarrea oscila entre 2-7% para la vagotomía gástrica proximal,^{22,24,25,26} 9-20% en la vagotomía gástrica total^{22,24,49,50} y un 5-40% para la vagotomía abdominal total.^{22,49,50,51,52,53,54,55}

La diarrea postvagotomía generalmente moderada y de naturaleza episódica, disminuye con el tiempo. Las formas severas son poco frecuentes presentán-

dose en la s^érie de LEEDS²² unicamente en el 5% de las vagotomías totales abdominales, en el 2% de las vagotomías totales gástricas y fué nula en la vagotomía proximal gástrica. La diarrea es causa de incapacidad real, para la vida laboral y social en el 2% de los enfermos con vagotomía total abdominal, haciéndose necesario un nuevo tratamiento quirúrgico. Para explicar la diarrea postvagotomía se han propuesto múltiples teorías:

1) Alteración de vaciamiento gástrico. MC KELVEY⁵⁶ en estudios realizados en pacientes con vagotomía y piloroplastia, comprobó que el estómago en estas condiciones pierde la capacidad para controlar su vaciamiento, siendo éste primordialmente postural. La rápida entrada en el intestino de alimento que se produce en estos casos, especialmente cuando la comida es fluida, es mal tolerada por algunos vagotomizados y se produce diarrea.

En este mismo sentido se manifiesta JOHNSTON²¹ que basándose en la mayor frecuencia de la diarrea después de la vagotomía total abdominal, que tras

la vagotomía proximal gástrica, piensa que un factor importante a tener en cuenta en la génesis de la diarrea postvagotomía, son las alteraciones que producen las operaciones de drenaje en el control del vaciamiento gástrico.

2) La pérdida de la acción protectora del estómago.

Como consecuencia de la disminución de la acidez postvagotomía y los procedimientos de drenaje, aumenta la frecuencia de gastro-enteritis. Así se ha podido comprobar que existe un aumento significativo de gérmenes en el jugo gástrico tras la vagotomía con drenaje⁵⁷ y que el intestino alto frecuentemente estéril, es colonizado por bacterias, tras la vagotomía con drenaje, especialmente cuando este es una gastroenteroanastomosis. Experimentalmente se ha constatado, en perros, que todas las intervenciones gástricas, salvo la piloroplastia aislada y la VGP inducen un excesivo crecimiento bacteriano en el intestino delgado.

3) Alteraciones consecutivas a la denervación intestinal.

El intestino vagotomizado es hipersensible a los estímulos químicos y físicos⁵⁸ y presenta un déficit de la absorción mucosa.⁵⁹

4) Disturbios en la secreción pancreática exocri-
na, como consecuencia de la denervación del pán-
creas tras la vagotomía total abdominal.

5) Llegada masiva de sales biliares al colón.
CONDON y cols.⁶⁰ y AYULO⁶¹ han obtenido buenos re-
sultados en el tratamiento de la diarrea con resi-
na de colesteramina, lo cual sugiere que la causa
de la diarrea puede ser una llegada de bilis al
colón. En este sentido se ha demostrado un incre-
mento de ácidos biliares en las heces de los va-
gotomizados^{62,63} con una elevación especialmente
significativa de la excreción de ácido quenodeo-
xicólico⁶⁴. Tras la vagotomía total abdominal, la
vesícula tiene un volúmen significativamente ma-
yor⁶⁵ que en individuos normales; la concentra-
ción de sales biliares en la bilis puede estar in-
crementada⁶⁶, la respuesta de la vesícula a la co-
lecistoquinina es significativamente mayor,⁶⁷ y el
vaciamiento no se produce de forma coordinada con
el gástrico sino tardíamente, debido a que la de-
nervación duodenal retrasa la producción de cole-
cistoquinina y por consiguiente la contracción ve-
sicular⁶⁸. Como consecuencia se produce una incom-

pleta mezcla de esta bilis más abundante y concentrada que en el individuo normal con el quilo, que ya se encuentra en tramos más bajos del intestino, lo que comporta una deficitaria absorción de las grasas y una concentración muy elevada de ácidos biliares (ya que no se ha mezclado con el bolo alimentario) que puede desbordar la capacidad de reabsorción del ileon⁶⁹ y entrar en el colon parcialmente conjugados dando como resultado la producción de diarrea. Las sales biliares libres y conjugadas perfundidas en el colon provocan una inhibición de la reabsorción de cloruro sódico, potasio y agua⁷⁰ y alteraciones de la actividad cólica⁷¹ todo lo cual contribuye a la diarrea.

Además se ha demostrado que los dihidroxi-ácidos biliares conjugados inhiben la reabsorción de fluidos y electrolíticos en el yeyuno, pudiendo a altas concentraciones provocar la secreción de líquido isotónico por la pared intestinal, lo cual puede ser un factor adicional en la génesis de la diarrea inducida por las sales biliares.⁷²

Si esta hipótesis se confirma, la colecistecto-

mía podría tener una gran utilidad en el tratamiento de la diarrea postvagotomía.

ALTERACIONES DEL FUNCIONALISMO BILIAR Y PANCREÁTICO.

Volúmen y contractibilidad vesicular. Hay acuerdo unánime en que tras la vagotomía total abdominal, como consecuencia de la denervación vagal, se produce una progresiva dilatación vesicular, pudiendo alcanzar un volúmen doble del normal^{73,74}.

Por el contrario hay cierta discrepancia en los efectos de la vagotomía total gástrica, sobre la vesícula biliar ya que si bien la mayor parte de autores^{65,74,75} indican que tras la misma no se produce dilatación vesicular, si no se ha seccionado ninguna rama hepática, de MIGUEL⁷⁶ (1970) lo ha constatado en algunos casos, si bien en la mayoría ha sido de forma pasajera.

No se han hallado modificaciones del volúmen vesicular tras la vagotomía proximal gástrica⁶⁵.

La contracción vesicular en respuesta a la comida

está relativamente inalterada en los tres tipos de vagotomía. No obstante tras la vagotomía total abdominal la contracción máxima es ligeramente más lenta y de más corta duración y el volúmen vesicular residual es mayor que en los casos control y en los otros dos tipos de vagotomía. Sin embargo la sensibilidad vesicular a la colecistoquinina es mayor tras la vagotomía abdominal que en el individuo normal, según demostró MALAGELADA⁶⁷ (1973). De todos estos hallazgos se deduce que el vago actúa sobre la vesícula únicamente manteniendo el tono, dependiendo la contractilidad vesicular exclusivamente del control hormonal ^{77,78,79}.

Flujo y composición de la bilis. La estimulación vagal produce tanto en el hombre⁸⁰ como en el perro⁸¹ un incremento del flujo biliar y de la producción de ácidos biliares, respuestas que quedan abolidas tras la sección vagal.

FLETCHER y CLARCK⁸² (1969), han demostrado en el perro que la vagotomía total abdominal produce una disminución del flujo biliar y un aumento de la litogenicidad de la bilis, debido al incremento de la concentración del colesterol y la disminución de colatos y fosfolípidos. La observación de estos mismos

hechos tras la vagotomía total abdominal en perros colecistectomizados indujo a pensar a COWIE y CLARK⁸³ (1971) que el vago podría tener una acción directa sobre la célula hepática. En una experiencia posterior⁸⁴, en perros colecistectomizados, estos mismos autores comprueban la disminución del flujo biliar, la elevación significativa del colesterol y la disminución de los fosfolípidos, postvagotomía troncular con ligero descenso de los colatos. Siendo la bilis de estos animales, proyectada sobre el diagrama de fases, litogénica. Estos autores, tras el análisis de sus anteriores trabajos, realizados con animales con vesícula, a la luz del diagrama de fases de HOFFMANN y SMALL⁸⁵, no encuentran cambios significativos en la litogenicidad de la bilis y llegan a la conclusión de que estos hallazgos pueden tener importancia en la génesis de la litiasis post-cirugía gástrica en el hombre, fundamentalmente cuando exista una alteración previa de la función vesicular.

Formación de cálculos. Son numerosos los trabajos que sugieren que la vagotomía incrementa el riesgo de formación de cálculos. CLAVE y GASPAR⁸⁶ (1969) hallaron tras la vagotomía y piloroplastia, en 72

pacientes con control colecistográfico y peroperatorio de la normalidad vesicular, un 22,8% de casos con colecistografía positiva (exclusión o litiasis) cuando la probabilidad en la población general⁸⁷ para las edades comprendidas en el estudio es del 8,2%. La frecuencia más alta corresponde al grupo más joven (30-39 años) con el 41%, al contrario de lo que ocurre en la población normal (3,4% de probabilidad) y se tiende a igualar la proporción de hombres (20,5%) y mujeres (26,3%) frente a la habitual proporción 1:2. La colelitiasis es más frecuente en los primeros años después de la colecistectomía (24,5% antes de los 5 años y 19,4% después de los 5 años). NOBLES⁸⁸ (1966) señala a los 15 años de la vagotomía y gastroenteroanastomosis una frecuencia de enfermedad vesicular del 18,2%.

TOMPKINS⁸⁹ (1972) encuentra un 16% de colelitiasis 5 años después de la vagotomía, frente al 3,9% de frecuencia en la población general, con una incidencia de colelitiasis del 20% en el primer año después de la vagotomía. En este estudio la frecuencia más alta (35%) corresponde a los pacientes de más de 50 años, (6,9% de la población

general).

Apoyan estos hallazgos clínicos una serie de trabajos experimentales. TOMPKINS y cols.⁸⁹ (1972) demostraron en perros vagotomizados una disminución de la relación fosfolípidos/colesterol y una disolución más lenta de pequeños cálculos humanos introducidos en la vesícula. La vuelta a los niveles normales se produjo a las 8 semanas. Los mayores efectos tanto clínicos como bioquímicos aparecen pues en los primeros meses después de la vagotomía. SCHEIN⁹⁰ (1969) en perros vagotomizados halló dilatación de la vesícula, engrosamiento fibroso e infiltración por células inflamatorias crónicas, de la pared vesicular, incremento de la viscosidad de la bilis y formación de concreciones biliares de 3-4 mm.

NYHUS⁹¹ va más allá de las simples alteraciones vesiculares y cree en la patogenia de la litiasis postvagotomía troncular es más compleja produciéndose como consecuencia de la: a) supresión de la acción colerética de los ramos vagales hepáticos; b) disminución de la producción de secretina, el factor colerético más importante, como consecuencia de la reducción de la acidez gástrica tras la vagotomía, que es el principal estímulo para la se-

creción de esta hormona.

La vagotomía total gástrica y la vagotomía proximal gástrica, dado que preservan los ramos hepáticos, deben causar menos complicaciones biliares que la vagotomía total abdominal, ahora bien esto debe ser probado de forma suficiente.

Repercusión pancreática. La literatura de este sentido es conflictiva, pues hay trabajos que demuestran aumento⁹², descenso⁹³ y normalidad⁹⁴ de la secreción pancreática tras la vagotomía total abdominal.

A pesar de esta disparidad, es evidente que la absorción de las grasas es significativamente mejor después de la vagotomía total gástrica que tras la vagotomía total abdominal⁹⁵.

Asimismo se ha comprobado que la vagotomía total abdominal disminuye la respuesta pancreática a la estimulación vagal producida por la hipoglucemia insulínica⁹⁶, mientras por el contrario, tras los dos otros tipos de vagotomía^{58, 97}, se producen incrementos significativos en la producción de enzimas. Igualmente se produce una dis-

minución de la secreción de bicarbonatos, en el perro, en respuesta a la comida de carne tras la vagotomía total abdominal⁹⁸, con lo que se destruye un mecanismo de defensa del duodeno frente al poder corrosivo del ácido y la pepsina. La realización de investigaciones en este sentido, como señala JOHNSTON²¹, en la vagotomía total gástrica y proximal gástrica serán de gran interés.

ALTERACIONES METABOLICAS

PERDIDA DE PESO

Aunque el 60% de los enfermos tienen un peso inferior al "standard", 5 años después de una intervención por úlcera péptica, hay que tener en cuenta que el peso del 80% de ellos ya es inferior al normal antes de la operación y por lo tanto la mayoría gana algo de peso tras la intervención.

El aumento de peso prácticamente es el mismo independientemente del tipo de operación, gastrectomía o vagotomía total abdominal con drenaje⁹⁹.

Como causas de la pérdida de peso, o mejor di-

cho no ganancia de peso, hay que tener en cuenta la constante reducción de la ingesta que se halla en los pacientes operados¹⁰⁰ y en la vagotomía total abdominal el factor de malabsorción consecutivo a la diarrea con aumento de la pérdida de grasa fecal¹⁰¹, alteraciones de la absorción de vitaminas¹⁰² y minerales como hierro, calcio, etc. Tras la vagotomía no han podido demostrarse alteraciones de la absorción de proteínas y glúcidos³⁷.

En la VGP no hay cambios significativos en la excreción de grasas, mientras que tras la vagotomía y drenaje un 40% de los pacientes presenta esteatorrea²¹.

ANEMIA

La frecuencia con que se presenta anemia tras la gastrectomía y la vagotomía con drenaje es similar. WHELDON¹⁰³ y cols. (1970) señalan, a los 15 años de la vagotomía y gastroenteroanastomosis, un 30% de anemias ferropénicas. Resultados similares aporta JOHNSTON¹⁰⁴ (1970) que, 20 años después de la vagotomía con drenaje, ha observado,

cifras de hemoglobina por debajo de los límites normales en el 30% de los hombres y en el 50% de las mujeres.

La anemia postvagotomía es primordialmente ferropénica, siendo muy raro el déficit de vitamina B₁₂ y aunque su frecuencia aumenta en relación con el período de observación, suele estabilizarse hacia los 10 años, debido probablemente a que en este tiempo se agotan las reservas orgánicas de hierro.⁹⁹

Como causas de la anemia ferropénica se han invocado: a) la reducción de la ingesta de hierro¹⁰⁵, b) la disminución de la absorción de hierro como consecuencia del posible by-pass duodenal¹⁰⁶ y del descenso de la secreción gástrica^{107,108} postoperatorios. c) Las pérdidas mínimas y continuadas de sangre consecutivas a una esofagitis¹⁰⁹ o gastritis¹¹⁰.

PATOLOGIA OSEA

Si bien KRAUSE¹¹¹ (1970) cree que la diarrea postvagotomía, debido a la eliminación aumentada de grasas por las heces, podría producir en un

plazo largo de tiempo un déficit de vitamina D, JOHNSTON¹⁰⁴ no halló signos de osteomalacia 15-20 años después de la vagotomía, aunque sí encontró un calcio sérico inferior a 8,5 mg/100 cc en el 4% de los casos.

RECIDIVA ULCEROSA

El índice de recurrencia, después del tratamiento quirúrgico de la úlcera, depende no solo del tipo de operación, sino también del cirujano (la incidencia de vagotomía total abdominal incompleta oscila entre el 0 % y el 50 % en un reciente estudio de JOHNSTON y GOLIGHER¹¹²) del sexo (en el varón el riesgo de recidiva es más del doble que en la mujer) y de la minuciosidad con que se busca (el diagnóstico es correcto en la 1ª exploración radiológica únicamente en un 50 % de los pacientes, mientras la fibroscopia permite el diagnóstico en el 90 % de los casos)⁹⁹.

La incidencia de úlcera recurrente comprobada -- más las altamente sospechosas oscilan en diversas estadísticas^{99,113,114,115} entre el 0 % y el

2% en la vagotomía y antrectomía, de un 5% a un 10 % en la vagotomía con gastroenteroanastomosis y de un 5 % a un 15 % tras la vagotomía y piloroplastia. En el estudio estadístico llevado a cabo por GOLIGHER y cols.¹¹⁵, únicamente, pudieron demostrarse diferencias significativas en el porcentaje de recidivas entre la vagotomía con piloroplastia y la resección gástrica asociada o no a vagotomía.

JOHNSTON²² en un estudio comparativo de la recurrencia ulcerosa comprobada y muy sospechosa, observada en Leeds dos años después de diversos tipos de vagotomía, halla la siguiente incidencia: vagotomía total gástrica y piloroplastia 8%, vagotomía total abdominal más piloroplastia 7 %, vagotomía total abdominal y gastroyeyunostomía 4 % y por último la vagotomía proximal gástrica 3 %.

La mayoría de autores^{24,116,117,118} presentan una incidencia de recurrencia tras la vagotomía proximal gástrica similar a la de JOHNSTON, si bien algunos como KRONBORG y MADSEN¹¹⁹ y

WASTELL¹²⁰ y cols., presentan una alta incidencia de recidiva ulcerosa que en el último autor llega a un 18,7 %. Probablemente estas diferencias están en relación con el número de vagotomías incompletas, pues hay que tener en cuenta que WASTELL tiene un porcentaje de vagotomías incompletas de un 28 %, frente al 4 % de JOHNSTON²².

JOHNSTON²² tras la experiencia de 300 vagotomías gástricas proximales realizadas en los últimos 5 años, con estudios de secreción y de liberación de gastrina satisfactorios cree muy improbable que en el futuro las cifras de recurrencia ulcerosa de la vagotomía proximal gástrica, superen a las de las vagotomías con drenaje. Esta impresión la basa, aparte de su propia experiencia en: a) Los hallazgos experimentales INTERONE¹²¹ y cols. (1971) que han demostrado en el perro, que la vagotomía proximal gástrica -- ejerce una protección significativa, en relación con la vagotomía total gástrica más antrectomía, frente a la inducción de úlceras con la histamina. b) Los resultados de HOLLE¹¹⁸, que en 7 años

de utilización de la vagotomía proximal gástrica con piloroplastia, presenta una recurrencia ulcerosa de sólo el 0,6 %.

MORTALIDAD OPERATORIA

La mortalidad operatoria para las diferentes -- técnicas de cirugía gástrica es distinta según la intervención, sea electiva o de urgencia.

a) Cirugía electiva. La mortalidad en estadísticas recientes, de los distintos tipos de vagotomía oscila en la vagotomía total abdominal y an^{51,54,115,122,123} trectomía entre el 0 % y el -- 2,7 % y en la vagotomía total abdominal con drenaje^{51,54,45,122,123} del 0,2 % al 1,2 %. En la vagotomía proximal gástrica con piloroplastia¹¹⁸ la mortalidad es del 1 % mientras que en la vagotomía proximal gástrica sin drenaje, JOHNSTON¹⁹ en una revisión de la literatura mundial de -- 5539 casos, ha hallado una mortalidad del 0,3 %. No obstante JOHNSTON²¹ en la experiencia de Leeds no encuentra diferencias significativas entre ninguna de las técnicas.

b) Cirugía de urgencia. En el ulcus sangrante la mortalidad de la vagotomía y piloroplastia con ligadura del punto sangrante oscila entre 7,1 % y 9 %, frente al 15-30 % de las gastrectomías parciales^{124,125,126} sin que parezca existir diferencias en cuanto a recidiva hemorrágica^{126,127}.

La vagotomía proximal gástrica más ligadura del punto sangrante ha sido utilizada en 10 casos por JOHNSTON¹²⁸, sin recidiva hemorrágica ni mortalidad operatoria.

Para el ulcus perforado la mortalidad del cierre simple oscila en los autores consultados, ^{129,130} entre el 11,4 % y el 16 % siendo por el contrario más baja la mortalidad de la cirugía electiva^{131,132,133} (vagotomía más piloroplastia y gastrectomías parciales) que varía entre el 0 % y el 3 %. JOHNSTON¹²⁸ ha tratado 5 casos de perforación, con vagotomía -- proximal gástrica y cierre de la perforación, sin mortalidad postoperatoria.

La ausencia de series controladas, en la cirugía gástrica de urgencia hace difícil toda comparación, pero sin duda la mayor mortalidad de las intervenciones más conservadoras, se debe a que han sido reservadas para los pacientes más ancianos y con peor estado general.

ETIOPATOGENIA DE LA LITIASIS BILIAR

La litiasis biliar constituye una de las enfermedades más frecuentes de la patología digestiva¹³⁴ en los países que han adoptado el sistema de vida occidental, habiéndose observado en los últimos años una progresiva elevación de la incidencia, en varones e individuos jóvenes¹³⁵.

La cirugía ha ofrecido la posibilidad de curación de los pacientes afectos de colelitiasis, ahora bien los avances en el diagnóstico de esta afección y en su terapéutica médica y quirúrgica, no se han acompañado, a pesar de las numerosas investigaciones, de un completo conocimiento de la patogenia de la enfermedad que permita conseguir una efectiva profilaxis.

COMPOSICION DE LA BILIS Y SECRECION BILIAR

COMPOSICION DE LA BILIS

La bilis está compuesta por agua, que constituye el 95-98 % del volumen y una serie de solutos orgánicos e inorgánicos. Entre los orgánicos los principales son el colesterol, las sales biliares, los fosfolípidos y la bilirrubina, hallándose también en pequeñas cantidades, proteínas, ácidos grasos y diferentes enzimas. Los solutos inorgánicos más importantes son el sodio, el potasio y el calcio entre los cationes y el cloro y el bicarbonato entre los aniones.

La concentración de cationes es similar a la plasmática, siendo la de los aniones más baja, debido a que los ácidos biliares, por su pK situado muy por debajo del pH biliar, se comportan más como aniones que como sales sin disociar de los cationes comunes; por lo tanto la concentración total de aniones inorgánicos será igual a la concentración de cationes menos la de sales biliares.

Ácidos biliares. Son el principal soluto de la bilis y constituyen el 70-80 % de los lípidos biliares. Los ácidos biliares primarios se sintetizan en la célula hepática a partir del colesterol. En su síntesis el paso fundamental es el que cataliza la 7 α -hidroxilasa, ya que es a este nivel donde se realiza el control de la -- producción de los ácidos biliares mediante la intervención probablemente de al menos dos mecanismos de realimentación : la cantidad de ácidos biliares que llega al hígado a través de la circulación enterohepática y la cantidad de colesterol que recibe el hígado desde el tubo digestivo.¹³⁶ La síntesis de ácidos biliares aumenta con la interrupción de la circulación enterohepática y disminuye con la administración de sales biliares.

En el hombre los ácidos biliares primarios son el cólico y el quenodesoxicólico, los cuales constituyen el 80 % de los ácidos biliares. Los ácidos biliares secundarios se forman en los -- tramos finales del tubo digestivo por la acción de enzimas oxidoreductoras, de la flora intesti

nal, que actúan produciendo la 7 α -deshidroxilación de los ácidos biliares primarios, transformando el cólico en deoxicólico y el queno-deoxicólico en litocólico¹³⁷. El ácido deoxicólico se absorbe bien, siendo transportado al hígado y excretado en la bilis, mientras que el litocólico practicamente insoluble en el agua, se absorbe muy mal y se halla en la bilis en muy baja concentración.

Los ácidos biliares, tanto primarios como secundarios, son excretados por el hígado en la bilis en forma conjugada con los aminoácidos glicina y taurina, siendo la proporción de estos conjugados de 3:1.

Los gérmenes intestinales que realizan la transformación de los ácidos biliares primarios en secundarios son primordialmente anaerobios, que habitan en colón e ileón terminal, (Bacteroides, Clostridium, Estreptococcus fecalis, Bifidobacterium y Veillonella principalmente), habiéndose descrito recientemente esta propiedad en un germen aerobio, el E. Coli¹³⁸.

Probablemente estos mismos gérmenes también son capaces de desconjugar los ácidos biliares¹³⁹.

Los ácidos biliares tras cumplir su misión en el intestino son reabsorbidos, estableciéndose una circulación entero-hepática de los mismos. Esta absorción es realizada de forma activa, en el ileón terminal lugar donde se absorbe la mayor parte, 98% aproximadamente, de ácidos biliares y de forma pasiva, por difusión, en el yeyuno y en el colon. La reabsorción pasiva, de escasa importancia en circunstancias normales, puede adquirir un valor considerable en los casos de afectación o resección del ileón distal.

El fondo total de sales biliares, unos 3 gramos en el hombre, circula por el intestino de seis a ocho veces al día (unas dos-tres circulaciones en cada comida, como consecuencia de la contracción vesicular inducida por la colecistoquinina), de forma que diariamente el hígado segrega y pasan por el intestino de 18 a 24 gramos de sales biliares de los cuales, debido a la gran efectividad de la reabsorción intestinal, sólo se

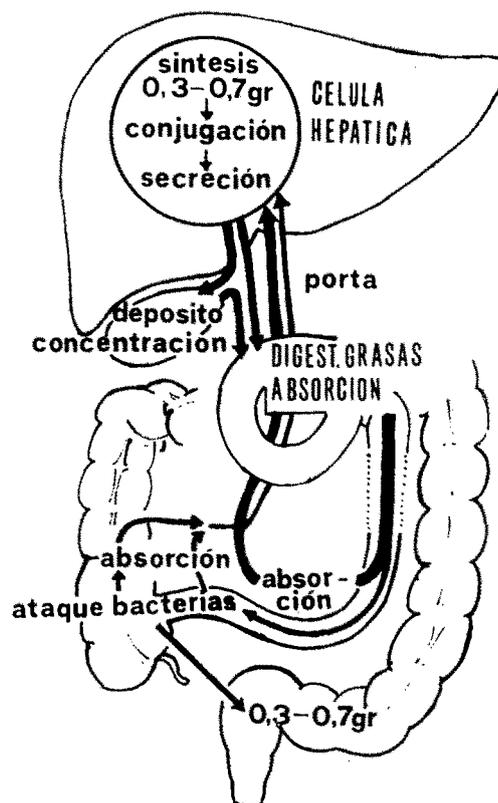


Fig. 6 : Circulación enterohepática de los ácidos biliares.

pierden con las heces de 300 a 700 mgrs. de ácidos biliares, que son reemplazados por la síntesis de nuevos ácidos biliares, en igual cantidad, en el hígado¹⁴⁰. (fig. 6)

Colesterol: Representa el 8% de los lípidos biliares y se halla en forma libre, es decir sin esterificar. El colesterol, como muchos otros lípidos, es prácticamente insoluble en el agua, no pudiendo disolverse en un litro de ella más de 20 mgr.; ahora bien en la bilis, solución en la que el agua constituye el 95% del peso, el colesterol se halla a una concentración de 0'9 a 6'5 gr, por litro. Ello es posible merced a la acción de factores solubilizantes, los principales de los cuales son los ácidos biliares y los fosfolípidos. Su síntesis hepática, a través de una serie de reacciones enzimáticas que tienen como punto de partida el ácido acético activado, se hallaría controlada por la cantidad de colesterol que llega al hígado, procedente de la dieta y la síntesis intestinal de colesterol. Ahora bien como estos dos hechos están en función de la disponibilidad de ácidos biliares, en el intestino, estos tendrían un importante papel en el control de la síntesis hepática del colesterol¹³⁶ y por ende de su propia

síntesis ya que como hemos indicado con anterioridad la síntesis de los ácidos biliares es dependiente de la disponibilidad de colesterol.

De todas las etapas metabólicas solo una es regulada por el colesterol y ácidos biliares, la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril Coenzima A a mevalonato, paso catalizado por el enzima HGM - Co A - Reductasa; el control se realiza no mediante la modificación de la actividad enzimática, sino alterando la cantidad de enzima presente. El resto de etapas metabólicas de la síntesis del colesterol están al parecer incontroladas, dependiendo su cinética únicamente de las concentraciones de los productos reaccionantes.

La administración oral de ácidos biliares (quenodesoxicólico) produce una disminución de la secreción de colesterol¹⁴¹ y de la actividad de HGM - Co A - Reductasa¹⁴².

También la lecitina interviene en el control de la síntesis del colesterol, observándose "in vivo" que la administración de lecitina determina concentraciones crecientes de colesterol biliar

como consecuencia del aumento de la cantidad de enzimas microsomales de síntesis del colesterol.¹⁴³

Fosfolípidos: Constituyen del 15 al 20% del material lipídico de la bilis y su principal componente es la lecitina, la cual representa el 96% de los fosfolípidos biliares. Dado que la lecitina de la dieta es totalmente hidrolizada en el tubo digestivo, no habiendo circulación enterohepática apreciable de la misma¹⁴⁴, la existente en la bilis debe ser sintetizada por el hígado.

La secreción de los fosfolípidos, al igual que la del colesterol, está estrechamente vinculada a la de las sales biliares, no siendo sin embargo esta relación de tipo lineal¹⁴⁵.

SECRECIÓN BILIAR Y RITMO NICTAMERAL DE LA MISMA.

Secreción biliar; La secreción de bilis, unos 500-600 cc/día, depende primordialmente del transporte activo de las sales biliares y el sodio, en cantidades equivalentes con el fin de conservar la neutralidad eléctrica, atravesando

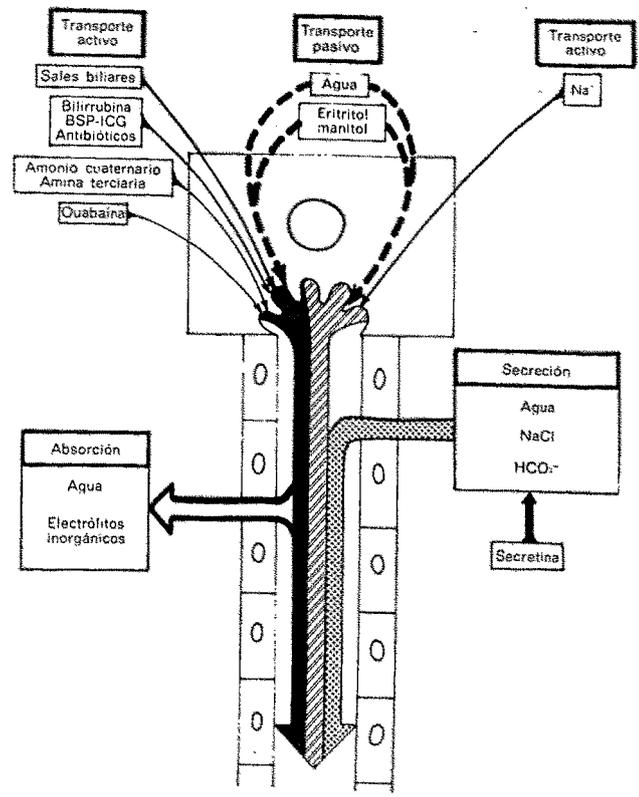


Fig. 7 : Mecanismos de la secreción biliar.

el agua la membrana canalicular de forma pasiva, en virtud del gradiente osmótico creado. El resto de solutos biliares, excepto la bilirrubina que tiene su propio sistema de transporte, pasarían al canaliculo biliar de forma pasiva. Por consiguiente hay que considerar en el flujo biliar una parte dependiente de la secreción de sales biliares y otra independiente de ella¹⁴⁶. (fig. 7).

El flujo de la fracción dependiente de la secreción de ácidos biliares, vertida por las células hepáticas en el canaliculo, está íntimamente relacionada con la secreción activa de sales biliares, fluyendo el agua de forma pasiva en relación con el gradiente osmótico bilis-sangre¹⁴⁶.

La secreción biliar independiente de las sales biliares consta de dos fracciones, una segregada por los hepatocitos y otra segregada por las células de los conductos biliares. De estas dos la más importante es la producida por las células hepáticas, dependiendo de la secreción activa de sodio, mediada por el enzima Na - K - ATPasa, produciéndose el paso del agua al canaliculo de

forma pasiva siguiendo al sodio; el volúmen de esta fracción en el hombre es de alrededor de 288 cc/día. La fracción segregada por las células de los conductos biliares es muy rica en bicarbonato y es estimulada por la secretina, siendo incierta su importancia cuantitativa¹⁴⁶.

Además de la secreción de sales biliares, el efecto de la estimulación con secretina y los mecanismos de transporte activo de iones inorgánicos, existen otros muchos factores que modifican la secreción biliar¹⁴⁷. Las alteraciones de la perfusión vascular influyen poco en el flujo biliar con tal de que pueda evitarse la hipoxemia. La estimulación directa del vago determina un aumento del flujo biliar que se puede reducir mediante la vagotomía o fármacos anticolinérgicos. La coleresis producida por la estimulación vagal parece estar relacionada con la liberación de gastrina endógena por el antro gástrico. Se ha demostrado que la gastrina ejerce un moderado efecto colerético, similar en el orden cualitativo al de la secretina. La pancreocimina-colecistoquinina también parece tener un efecto colerético, si bien su meca-

nismo no está claro. La histamina provoca coleseresis incluso en perros gastrectomizados. Los estrógenos reducen el flujo biliar por inhibición de la fracción canicular independiente de las sales biliares¹⁴⁷.

Ritmo nictameral de la secreción biliar:

La composición y flujo biliar experimenta considerables variaciones durante el día, en relación con las fases digestivas o de ayuno.

En los períodos digestivos, por acción de la colecistoquinina, sobre la vesícula, se pone en circulación el fondo de sales biliares, realizándose por término medio 2 ó 3 circulaciones después de cada comida. Finalizada la digestión el fondo de sales biliares se acumula en la vesícula, hasta la próxima ingesta, produciéndose en las fases interdigestivas una baja secreción de sales biliares ya que la bilis producida en estas fases solo contienen las que acaban de ser sintetizadas en el hígado. Como consecuencia de ello se produce un descenso en la relación sales biliares-fosfolípidos/colesterol, estando

largo.

SOLUBILIDAD DEL COLESTEROL

El colesterol es un lípido prácticamente insoluble en el agua, pudiéndose sólo disolver en 20 mgr. de colesterol en un litro de agua. Sin embargo en la bilis, constituida en un 95-98% por agua, el colesterol puede alcanzar una concentración de hasta 6,5 gramos por litro. Se infiere de ello que la bilis ha de contener sustancias solubilizantes, que permitan mantener en solución una cantidad de colesterol enormemente superior a la que cabría esperar por su solubilidad en el agua. Los factores solubilizantes del colesterol son otros lípidos biliares, fundamentalmente los fosfolípidos y las sales biliares, sin estas sustancias el colesterol excretado en la bilis sería insoluble y su precipitación formando cálculos sería obligada. Los fosfolípidos, si bien tienen una mayor apetencia por el agua que el colesterol, son muy poco solubles en agua, ahora bien, en presencia de sales biliares aumentan la capacidad de éstas para disolver el colesterol.

en las fases de ayuno la bilis supersaturada de colesterol, incluso en los individuos normales¹⁴⁸. No obstante en los sujetos normales cuando se hace contraer la vesícula, la composición de la bilis se hace insaturada.

Durante la larga fase de ayuno nocturno la bilis hepática supersaturada, al igual que en las fases interdigestivas diurnas, va penetrando en la vesícula de forma lenta pero continúa alterando la composición de la bilis vesicular que se hace progresivamente insaturada. Debido a esto tendrá una gran importancia el fondo de sales biliares en la determinación de la composición de la bilis, ya que de su cuantía dependerá que esté o no supersaturada en el momento de romper el ayuno por la mañana y producirse la contracción vesicular y en caso de estar supersaturada el tiempo que ha permanecido la bilis vesicular en esta situación¹⁴⁹.

Estas modificaciones nocturnas de la bilis vesicular podrían ser un factor de interés en la génesis de los cálculos biliares, ya que además es la única fracción de la bilis que permanece inmóvil durante un período de tiempo relativamente

Los ácidos biliares, al igual que los otros lípidos biliares, son moléculas con dos polos, uno hidrófobo y otro hidrófilo, pero a diferencia de ellos sus polos hidrófilos son más numerosos y en consecuencia también es mayor su avidez por el agua. Este hecho de poseer polos hidrófilos e hidrófobos, confiere propiedades detergentes a la molécula, haciendo posible la solución de sustancias normalmente insolubles en agua.

Cuando en una solución de ácidos biliares, la cantidad de estos se eleva por encima de una concentración crítica, las moléculas forman agregados llamados "micelas" situándose los grupos hidrófilos en la periferia, en contacto con el agua y los grupos hidrófobos orientados hacia dentro. De esta manera el centro de la micela tiene propiedades disolventes de las grasas y por ello es capaz de disolver el colesterol¹⁵⁰ (Hofmann y Small, 1967). La concentración a la que se realiza la formación de micelas difiere para los diferentes ácidos biliares, ahora bien, suele tener un valor muy bajo y por

ello tanto en la bilis humana como en la de los animales, las sales biliares se hallan bajo esta forma de agregación. Las micelas mixtas de sales biliares, lecitina y colesterol, tienen su concentración micelar crítica, conocida para la bilis humana, oscilando el peso de estos agregados macromoleculares entre 11.000 y 75.000 o más. La microscopía electrónica de la bilis ha sugerido que la forma de las micelas mixtas es de un disco bimolecular o cilindro, creyéndose que la disposición de las moléculas participantes es la siguiente: el perímetro estaría constituido por una hilera bimolecular de ácidos biliares con sus grupos hidróxilos orientados hacia la superficie y sus cadenas laterales con carga negativa situadas en los extremos superior e inferior; las superficies inferior y superior del disco estarían constituidos por la porción glicerol de la lecitina, orientándose sus cadenas fosforilcolínicas hacia la fase acuosa y las cadenas de ácidos grasos hacia el centro del disco; por último las moléculas de colesterol estarían situadas entre las cadenas de ácidos grasos de la lecitina con sus grupos hidróxilos

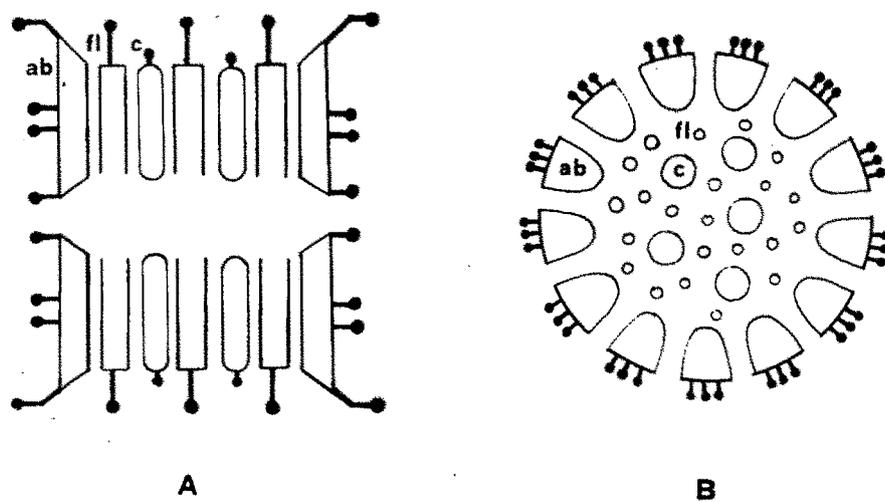


Fig. 8 : Esquema de una micela mixta de ácidos biliares (ab), fosfolípidos (fl) y colesterol (c).
A : Corte longitudinal. B: Corte transversal.

orientados hacia la superficie del disco (Carey y Small¹⁵¹, 1970; Howell y cols.¹⁵², 1970). Las micelas mixtas se forman probablemente a nivel de la membrana plasmática de la célula hepática¹⁵³. (fig.8).

Aunque los agentes fundamentales en la solubilización del colesterol son, como hemos dicho, las sales biliares y la lecitina, también contribuyen a ella otros fosfolípidos como la lisolecitina y esfingomiélin y probablemente otros microlípidos presentes en la bilis, tales como la fosfatidil-etanolaminas, la fosfatidil-serina, etc.

Por otro lado existen observaciones que indican la posible existencia de mecanismos de solubilización de colesterol, diferentes de la micelización, habiéndose sugerido que puede ser mantenido en solución unido a una proteína específica de la bilis o bien formando agregado moleculares con bilirrubina y fosfolípidos¹⁵⁴.

Diversos autores han estudiado las propiedades físico-químicas del sistema cuaternario, sales

biliares, lecitina, colesterol y agua, han revisado sus propiedades detergentes y han investigado la formación de fases isotrópicas y no isotrópicas en función de la proporción de los componentes fundamentales.

Isaksson¹⁵⁵, en 1953, fué el primero en ocuparse de las proporciones que debían guardar el sistema solubilizante y el colesterol para que este se mantuviese en solución, observando que cuando la relación ácidos biliares + fosfolípidos/colesterol era inferior a 11 se producía la precipitación del colesterol.

Posteriormente Admirand y Small¹⁵⁶ en 1968, a partir de sus trabajos experimentales in vitro, representaron las relaciones entre los tres componentes lipídicos principales de la bilis, en forma de un diagrama de fases ternario.

En este diagrama, sobre coordenadas triangulares, se proyectan los tres lípidos, en mmol/litro, como porcentaje de la suma de los tres. Este diagrama permitiría conocer la cantidad máxima que es po-

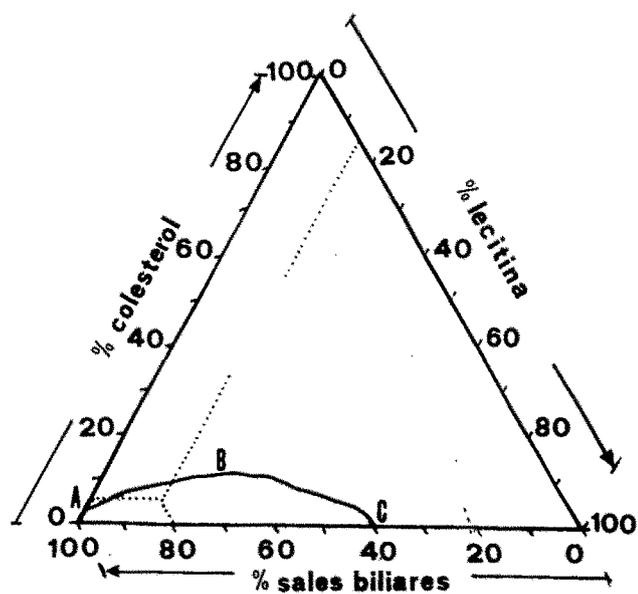


Fig. 9 : Diagrama de fases. La línea ABG representa el límite de la solubilidad del colesterol biliar.

sible mantener en solución en relación con unas determinadas concentraciones de sales biliares y fosfolípidos pudiéndose definir un área dentro de la cual el colesterol es mantenido en fase micelar. Fuera de esta área la bilis estaría supersaturada de colesterol, hallándose esta en otros estados físicos tales como cristales de colesterol, cristales líquidos, etc. (fig.9).

Neiderhiser y Roth¹⁵⁷ (1968) y Hegardt y Dam¹⁵⁸, (1971), han realizado estudios "in vitro" de la solubilidad del colesterol, obteniendo curvas de solubilidad para distintas concentraciones de ácidos biliares y lecitina, que han aportado datos de gran interés en el conocimiento de los límites de saturación. Los resultados de estos autores difieren de los investigadores antes citados. (fig.10).

Mufson y cols¹⁵⁹ (1971), que han obtenido curvas de solubilidad del colesterol análogas a las de Hegardt y Dam, han expresado el concepto de "índice litogénico" entendiéndolo como tal el cociente del contenido de colesterol de una bilis dividido por el contenido máximo que sería capaz

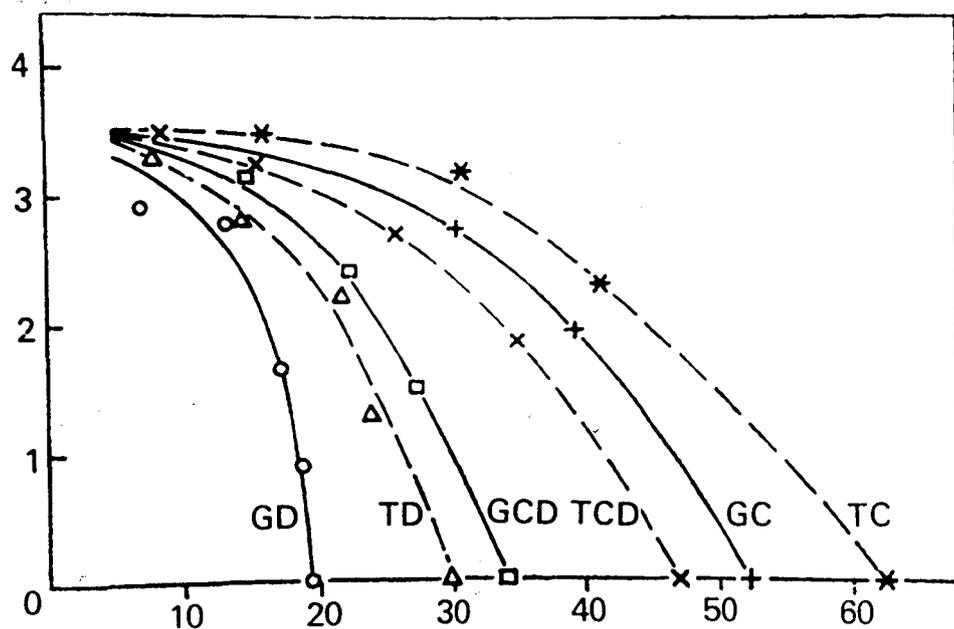


Fig. 10 : Curvas que indican los límites de solubilización del colesterol, en soluciones acuosas de 100 micromoles de las sales sódicas de cada uno de los 6 ácidos biliares, a los que se añadieron cantidades de lecitina de huevo que oscilaron entre 0 y 80 micromoles. Abscisas : Relación molar sales biliares/colesterol. Ordenadas : Relación molar lecitina/colesterol.

de solubilizar teniendo en cuenta su concentración de sales biliares y lecitina. Este autor ha comparado el valor del colesterol solubilizado por soluciones de sales biliares y lecitina en relación con el estado físico inicial del colesterol, sin hallar ninguna diferencia. Ahora bien, dependiendo del tipo del colesterol inicial, pueden darse casos de sobresaturación metastable o sobresaturación crítica que provoca un paso rápido al estado sólido.

Holtzbach y cols.¹⁶⁰ (1973) a fin de hacer más sencillo el conocimiento de la máxima cantidad de colesterol soluble en cada circunstancia, partiendo de los resultados de Hegardt y Dam²⁶, ha calculado por medio de un análisis de regresión, usando un polinomio de tercer grado, la curva que mejor representa la solubilidad del colesterol en función de los otros parámetros.

Este polinomio es:

$y = 3.082 - 0.804 x + 117.05 x^2 - 204.94 x^3$, en el que y es el tanto por ciento de colesterol disuelto y x es el cociente fosfolípidos/fosfolípidos + sales biliares.

El estudio de las relaciones existentes entre los lípidos biliares, efectuado en distintas especies, ha mostrado una especial vulnerabilidad para precipitación del colesterol, en el hombre y los primates, dado que por las altas concentraciones que alcanza en la bilis esta se halla próxima a los límites de saturación.

TIPOS DE CALCULOS

Antes de entrar de lleno en la patogenia de la colelitiasis es necesario establecer una clasificación de los cálculos que sin simplificar el -- problema facilite su estudio. En este sentido es posible clasificar la mayoría de cálculos, según su composición, en dos grandes grupos : cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios¹⁶¹.

Los llamados cálculos de colesterol, que constituyen la gran mayoría en los países occidentales, contienen como elemento predominante el colesterol, el cual puede constituir hasta un 98 % del peso del cálculo. En este tipo de cálculos el -- contenido de bilirrubinato cálcico raramente excede del 5 %.

Los cálculos pigmentarios, relativamente raros en occidente, donde sólo constituyen de un 5 % a un 10 % del total, son frecuentes en ciertas áreas de Asia, representando en Japón de un -- 30 % a un 40 % de los cálculos. Su elemento -- predominante es el bilirrubinato cálcico que supone del 40 % al 60 % del peso, mientras que el colesterol únicamente constituye de un 3 % a un 25 % del cálculo.

FACTORES PATOGENICOS DE LOS CALCULOS DE COLESTEROL

Para que se inicie la formación de los cálculos son necesarias dos condiciones, por un lado la producción de una bilis cuya composición permita la precipitación del colesterol y por otro la presencia de un lugar en el que esta bilis litogénica pueda formar núcleos y el cálculo -- pueda crecer.

Con el fin de valorar en su justa medida la importancia de cada uno de estos factores en la patogenia de la litiasis de colesterol, realizaremos seguidamente un análisis crítico de ca

da uno de ellos.

ANOMALIAS DE LA COMPOSICION BIOQUIMICA DE LA BILIS.

A) Alteraciones de la composición lipídica :

Admirand y Small¹⁵⁶, en 1968 pusieron de manifiesto que la bilis vesicular de los sujetos litiásicos proyectada sobre el diagrama de fases caía fuera de la zona micelar, es decir es taba sobresaturada de colesterol. Estos hallazgos dieron lugar al planteamiento de dos interrogantes, ¿dónde se produce la bilis anormal, en el hígado ó en la vesícula? y ¿cual es la causa de la sobresaturación, un déficit de factores solubilizantes ó un aumento de la secreción de colesterol?.

Los estudios de Small y Rapo¹⁶² (1970) pusieron de manifiesto que existía una alteración en la composición de la bilis hepática de los litiásicos, similar a la hallada en la bilis vesicular, lo que demostraba que el origen de la bilis patológica era el hígado.

Vlahcevic y cols.¹⁶³ (1970) utilizando métodos isotópicos estudiaron la magnitud del pool de ácidos biliares y su cinética, en individuos con cálculos, hallando una importante disminución del pool de sales biliares, un 50-60% del valor normal, lo que sugería la existencia de un importante defecto metabólico de estos ácidos.

Estudios posteriores del mismo grupo de autores, Swell y cols.¹⁶⁴ (1971), pusieron de manifiesto que los litiásicos presentaban junto a una disminución estadísticamente significativa del pool de sales biliares un descenso de la excreción de fosfolípidos, con significación estadística también, sin que existieran modificaciones significativas en la excreción del colesterol. Estos investigadores sugirieron que el valor crítico del pool de sales biliares en los pacientes varones es de 1,6 a 1,8 grs., produciendo cualquier reducción de estas cifras una bilis litogénica.

Además de la alteración de la cuantía del pool de sales biliares algunos autores han hallado, en los litiásicos, modificaciones en su compo-

sición. Van der Linden¹⁶⁵ (1971) encuentra un incremento relativo, significativo, de los -- dihidroxiácidos (quenodesoxicólico y desoxicólico) frente a los trihidroxiácidos (cólico). Esta alteración posiblemente no tiene ninguna incidencia sobre la solubilidad del colesterol, ya que si bien las micelas de dihidroxiácidos por ser de mayor tamaño, tienen menos superficie y por tanto menos carga superficial, lo que las haría menos estables, esto es compensado por la mayor energía libre que poseen las micelas de los dihidroxiácidos, lo cual les confiere una superior estabilidad. También se han descrito alteraciones, no significativas, en la relación de los conjugados de glicina y taurina, que no parecen tener trascendencia alguna ya que la capacidad detergente de estos conjugados es parecida, si bien los glicoácidos tienen superior capacidad disolvente que sus compuestos --tauro. Si bien de estos primeros estudios parecía deducirse que la alteración de la bilis era resultado, exclusivamente, de la disminución de los agentes solubilizantes del colesterol, estudios recientes han puesto de manifiesto en mujeres indias norteamericanas y en jóvenes blancas

portadoras de cálculos de colesterol, que junto a la disminución del pool de sales biliares existe una secreción extremadamente alta de colesterol en la bilis^{166,167}. En las mujeres de raza india el factor fundamental de la supersaturación biliar parece ser la hipersecreción de colesterol puesto que aunque en ellas la comida produce un incremento en la secreción de sales biliares, similar a la de los individuos controles, la bilis permanece supersaturada¹⁴⁸. También en los individuos obesos, en los que la incidencia de cálculos de colesterol es mayor que en la población general, se ha hallado una secreción de colesterol biliar significativamente más elevada que en los controles¹⁶⁸.

Estos últimos trabajos han puesto pues de manifiesto que la secreción de la bilis litogénica, puede ser el resultado de dos factores, el aumento de la secreción de colesterol por una parte y la disminución del pool de sales biliares por otra, alteraciones que podrían estar en relación con un aumento de la síntesis de colesterol y una disminución de la formación de sales biliares por el hígado, como parecen confirmar los trabajos de Salen y

col.¹⁶⁹ (1975) que demuestran la existencia, en los litiásicos, de una elevación significativa (27 %) de la actividad de la HMG-CoA-Reductasa hepática, asociada a una disminución también significativa (50 %) de la actividad de la co-lesterol 7 α -hidroxilasa hepática.

A pesar de lo concluyente de estos trabajos una serie de estudios no menos serios que los anteriormente expuestos, han hecho que sea debatida la real importancia del hígado y de la supersaturación biliar en la patogenia de la litiasis¹⁷⁰. Mc. Kay y cols.¹⁷¹ (1972) han constatado que no todos los pacientes portadores de cálculos presentan una bilis supersaturada. Asimismo Nakayama y Van der Linden¹⁷² (1970) han puesto de manifiesto que en algunos individuos sin cálculos existe bilis supersaturada ; este hecho que ha sido confirmado por otros autores es considerado por algunos investigadores como un estado prelitiásico. Más categóricos son los trabajos de Dam y Hegardt¹⁷³ (1971) y Holtzbach y cols.¹⁶⁰ (1973) que no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de supersatura-

ción ni el grado de la misma, entre un grupo de litiásicos y un grupo de individuos sin cálculos. Hallazgos ratificados por Northfield y Hofmann¹⁷⁴ (1973) al constatar que la secreción de bilis litogénica en las fases de ayuno, ocurre con una frecuencia similar en litiásicos y no litiásicos, especialmente durante el largo período de ayuno nocturno. Además estos mismos autores¹⁴¹ han puesto de manifiesto que aunque el pool de sales biliares esté disminuido en los sujetos litiásicos, la secreción diaria de sales biliares es normal, dado que el déficit es compensado con un aumento proporcional del número de circulaciones enterohepáticas del pool. Posiblemente los anteriores hallazgos, que parecen restar valor a la sobresaturación de colesterol como principal factor patogénico, estén relacionados, como han apuntado algunos autores, con una posible intermitencia de la secreción hepática de bilis litogénica --- (Smallwood y cols.¹⁷⁵ 1972) debido a los períodos de interrupción fisiológica de la circulación enterohepática de sales biliares, durante las fases de ayuno (especialmente el nocturno) lapsos en los cuales el fondo de sales biliares permanece secuestrado en la vesícula .

El conjunto de los estudios expuestos hace evidente que no se puede realizar por la composición de la bilis, una separación clara entre litiásicos y no litiásicos y que tampoco se puede establecer una correlación entre saturación biliar de colesterol y la presencia o no de cálculos. Ello hace que queden abiertos dos grandes interrogantes de difícil respuesta ¿porque en unos individuos con una bilis sobresaturada de colesterol se producen cálculos y otros no? y ¿porque individuos con una bilis insaturada presentan cálculos¹⁷⁶?

A pesar de cierta contradicción en los trabajos expuestos, la supersaturación biliar de colesterol como agente patogénico en la litiasis vesicular, tiene un sólido apoyo en estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos, Redinger y Small¹⁷⁶ (1972) han hallado una correlación entre incidencia de litiasis y grado de saturación de bilis; así las mujeres indias -- norteamericanas que presentan la más alta incidencia conocida de colelitiasis tienen la bilis saturada o sobresaturada, mientras que los masai, pueblo en el que la litiasis es práctica-

mente desconocida poseen una bilis con un nivel muy bajo de colesterol. Asimismo se ha comprobado que los animales que no presentan espontáneamente cálculos de colesterol tienen una bilis con menor saturación que los que la presentan de forma espontánea, como por ejemplo el babuino. También clínicamente se ha podido constatar que las situaciones que comportan una sobresaturación biliar, están gravadas con una alta incidencia de litiasis y así ocurre en las personas tratadas largo tiempo con clofibrato¹⁷⁷ y anti-conceptivos orales^{178,179,180}, los cuales producen un incremento de la síntesis del colesterol y disminución de la síntesis de ácidos biliares¹⁸¹.

Situaciones que pueden conducir a una sobresaturación biliar de colesterol

Numerosas hipótesis se han propuesto para explicar la sobresaturación de colesterol, así mientras unos autores consideran la disminución del pool de sales biliares como incapacidad del hígado para compensar las pérdidas intestinales¹⁶⁹, otros creen que es simplemente la consecuencia

de una menor capacidad de almacenamiento y una mayor actividad vesicular¹⁷⁰. La disminución de la transformación de colesterol en ácidos biliares observada en los litiásicos, algunos investigadores la consideran no como un trans-torno enzimático sino como una consecuencia del número de ciclos enterohepáticos, presente en los litiásicos, que actuaría sobre el mecanismo de feed-back potenciándolo en el sentido de inhibición¹⁸². Por otro lado el aumento de la síntesis de colesterol, hallado en estos pacientes ha sido considerado por ciertos autores como un esfuerzo del hígado que ofrece un suplemen-to adicional de sustrato con la finalidad de com-pensar la disminución de las sales biliares¹⁷⁰.

Se plantean ante las hipótesis expuestas una serie de dudas, son los cambios de la composición de la bilis y por tanto la litiasis de colesterol una enzimopatía congénita o bien son la consecuen-cia de factores como las alteraciones de la circu-lación enterohepática de los ácidos biliares, las variaciones de capacidad y actividad vesicular, la dieta, las hormonas, las drogas, etc. Con el fin

de tratar de desvelar la real importancia de cada uno de estos factores en la patogenia de la litiasis, analizaremos cada uno de ellos de forma individual.

1) Modificación de la circulación enterohepática de sales biliares.

La interrupción experimental de la circulación enterohepática en operados de colelitiasis mediante un tubo en T. produce, a las pocas horas, una disminución sustancial de la producción de ácidos biliares y fosfolípidos, lo cual comporta la elaboración de una bilis supersaturada de colesterol, puesto que la secreción de este no se modifica, (Thureborn, 1963)¹⁸³.

Asimismo en las situaciones patológicas, como los cuadros de disfunción ileal, que dan lugar a alteraciones de la circulación enterohepática de sales biliares, se observa la existencia de una bilis supersaturada y un pequeño pool de sales biliares disponibles (Heaton y cols.¹⁸⁴, 1968).

La sobresaturación de colesterol, observada en la

bilis de los pacientes con disfunción del ileón terminal (Crohn, ileitis por irradiación, resecciones ileales y by-pass del ileón terminal) es la consecuencia de un doble mecanismo : disminución del fondo de sales biliares, debido a que las pérdidas intestinales rebasan la capacidad de compensación hepática y aumento de la secreción de colesterol debido a que estos pacientes poseen un incremento de la flora del intestino delgado, lo que origina la producción de una mayor cantidad de ácidos biliares secundarios, especialmente deoxicólico. Este ácido que es absorbido en cantidades superiores a la normal, por los motivos expuestos, produce un aumento de la secreción de colesterol, mediante la disminución de la síntesis de ácido quenodexosicólico, elemento que actúa reduciendo la síntesis hepática del colesterol. (Northfield y Hofmann¹⁴¹, 1973; Low-Beer y Pomare¹⁸⁵, 1975).

Estos hallazgos bioquímicos se acompañan de una alta incidencia de litiasis de colesterol habiéndose publicado varios trabajos¹⁸⁶⁻¹⁸⁷ que denotan una incidencia de litiasis más alta en estos

pacientes (26,8 % a 31,9 %), que la que cabría esperar para una población general comparable (7,5 % a 11,7 %). La frecuencia de colelitiasis se relaciona con la extensión y duración de la alteración.

También la vagotomía abdominal total que, aparte de producir alteraciones de la motilidad vesicular inherentes a la denervación, puede ser causa de una cierta alteración de la circulación enterohepática de sales biliares (anomalías del tránsito, disminución de la absorción mucosa, aumento de la flora intestinal y aumento de la eliminación de ácidos biliares en las heces), está gravada con una alta incidencia de colelitiasis, oscilante entre el 16 % y el 22,8 % (Astudillo y cols.¹⁸⁸, 1975). Experimentalmente, en perros vagotomizados, se ha constatado la existencia de una disminución de la concentración de sales biliares y fosfolípidos y un aumento del colesterol (Cowie y Clark⁸³, 1972).

Inducen a creer que de alguna forma las alteraciones de la circulación enterohepática participan en la

patogenia de la litiasis de colesterol : La alta incidencia de litiasis observada en las afecciones e intervenciones quirúrgicas que afectan la circulación enterohepática, la demostración de la existencia de una proporción elevada de ácido dexosicólico en los pacientes litiásicos (Fisher e Yousef¹⁸⁹, 1973) y el hallazgo en el centro de cálculos biliares no seleccionados de una menor proporción de ácido dexosicólico, en relación con la periferia del cálculo y la bilis vesicular (Schoenfield y cols.¹⁹⁰, 1966). Esta última observación ha hecho pensar a estos autores que en el momento de iniciarse la formación del cálculo existiría una interrupción de la circulación enterohepática.

No obstante si bien la alteración de la circulación enterohepática es evidente en las colelitiasis secundarias que hemos citado, en la gran mayoría de pacientes con cálculos de colesterol, no se demuestran anomalías del ileón terminal que justifiquen una alteración de la circulación enterohepática con capacidad para provocar una reducción del pool de sales biliares, ya que el hígado

do es capaz de compensar, mediante síntesis, disminuciones de hasta un 20 % de la circulación enterohepática. Por ello sería necesario, en la mayor parte de los casos, para que se produjera una disminución del pool de sales biliares, que a la anomalía intestinal se asociara una alteración del mecanismo de síntesis de las sales biliares. Tal situación no parece darse en los litiásicos puesto que responden con un incremento normal de la síntesis de sales biliares, a la interrupción de la circulación enterohepática (Shaffer y cols.¹⁹¹, 1972; Banfield y Admirand¹⁹², 1975).

2) Dieta

Evidentemente los factores dietéticos tienen un papel importante en el desarrollo de la litiasis puesto que existen notables diferencias en su incidencia en relación con el nivel económico y los hábitos alimentarios. Asimismo se ha comprobado que, como consecuencia de la adopción de la dieta occidental, pueblos habitualmente con una baja incidencia de cálculos de colesterol, están experimentando una progresiva elevación de

la frecuencia de este tipo de litiasis acercándose a los niveles occidentales.

Sarles y cols.¹⁹³ (1971) han puesto de manifiesto en sus escritos que en Francia, el total de calorías y la cantidad de proteínas consumidas está directamente relacionado con la formación de cálculos. Estos mismos autores han comprobado un aumento del poder solubilizante de la bilis tras realizar durante un corto período de tiempo una dieta baja en proteínas y calorías.

Heaton¹⁹⁴ (1973) cree que la secreción de bilis litogénica es la respuesta del hígado a un factor ambiental, que él considera que es la dieta. Dada la frecuente asociación de litiasis y obesidad y basándose en una serie de datos experimentales y epidemiológicos, algunos de los cuales exponemos a continuación, Heaton¹⁹⁴ piensa que el factor litógeno de la dieta, son los hidratos de carbono refinados.

En la mayoría de animales de experimentación es posible inducir la formación de cálculos de colesterol mediante la administración de dietas

ricas en hidratos de carbono, especialmente en forma de azúcar.

En el ratón dietas a base de glucosa (51%), manteca (31%), caseína (15%), colesterol (1%) y ácido cólico (0,5%) dan lugar regularmente a la formación de cálculos de colesterol. En el perro dietas con pocas proteínas (10%) y grasas animales (5%), ricas en carbohidratos (76%), conteniendo colesterol pero no sales biliares determinan la formación cálculos de colesterol¹⁹⁴. En el hamster con dietas con caseína, ricas en sacarosa y libres de grasas se obtiene la formación de cálculos en un gran número de animales¹⁹⁸.

En el hombre la incidencia de litiasis biliar es mucho más baja en los pueblos que toman dietas ricas en fibras, como por ejemplo los africanos, que en los países occidentales que son consumidores de dietas pobres en ellas y ricas en hidratos de carbono refinados. Las dietas pobres en residuos favorecen la formación de cálculos mediante la producción de bilis litogénica por un triple mecanismo :

a) Aumento de la secreción de colesterol :

El enlentecimiento del tránsito intestinal motiva-

do por estas dietas, condiciona un mayor tiempo de exposición de los ácidos biliares a la acción bacteriana, produciéndose en consecuencia una mayor cantidad de ácido deoxicólico, lo que produce un incremento en la síntesis hepática de colesterol ya que el citado ácido biliar secundario impide de forma selectiva la formación de ácido quenodeoxicólico que es un factor reductor de la actividad de la HGM-C-A-Reductasa²⁴. En los africanos, que como hemos dicho comen dietas ricas en fibras, existe menor cantidad de ácido deoxicólico en las heces que en los ingleses (Hill y cols.¹⁹⁵, 1971). En estos últimos se observa cuando se les suplementa la dieta normal con salvado, una disminución del ácido deoxicólico biliar, aumento del ácido quenodeoxicólico, elevación de la proporción de ácidos biliares y disminución de la del colesterol biliar, teniendo las dos últimas modificaciones significación estadística (Heaton¹⁹⁶, 1975).

b) Disminución de la transformación del colesterol en ácidos biliares :

La celulosa y lignina, por su capacidad de fijar las sales biliares reteniéndolas en la luz intes-

tinal y acelerar el tránsito intestinal disminuyendo el tiempo de absorción de estas -- sustancias, promueven su eliminación fecal. Esta mayor excreción con disminución de la circulación enterohepática provoca, a través de los sistemas de retroalimentación de control, la neosíntesis de ácidos biliares a - partir del colesterol, con lo que disminuye la concentración de este último y se hace la bilis menos litogénica¹⁹⁶.

c) Incremento de la absorción intestinal de colesterol.

Las fibras inabsorvibles producen una reducción significativa de la absorción de colesterol¹⁹⁷.

Además de los hidratos de carbono refinados, los ácidos grasos poliinsaturados parecen tener un papel importante en la litogenia. Así

la dieta ideal para la formación de cálculos en el hamster, es una dieta rica en azucar y carente de ácidos grasos poliinsaturadados, observándose una disminución del efecto litogénico de la glucosa, cuando se añaden estos ácidos a la dieta¹⁹⁸, (Dam, 1971).

Experimentalmente se ha demostrado que una deficiencia de piridoxina, factor importante en la síntesis del ácido araquidónico, se asocia a una alta incidencia de cálculos de colesterol y disminución de la excreción de sales biliares y lecitina. El ácido araquidónico forma parte de la molécula de lecititina, siendo un factor primordial en su solubilidad, y el colesterol esterificado con este ácido graso es un precursor importante de los ácidos biliares.

En el hombre, la alimentación conteniendo ácidos grasos poliinsaturados aumenta la capacidad disolvente de la bilis para el

colesterol.¹⁹⁹

Todo lo anteriormente expuesto, pone de manifiesto, que las dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en fibras y grasas, (especialmente las deficitarias en ácidos grasos poliinsaturados), error dietético extremadamente frecuente en los llamados países desarrollados, actúan favoreciendo la formación de cálculos biliares de colesterol.

3) Factores hormonales.

Las hormonas femeninas, influyen de forma importante en la génesis de la litiasis por colesterol, como demuestran los hechos siguientes : La incidencia de cálculos es doble en la mujer que en el hombre, disminuyendo esta diferencia tras la menopausia. La litiasis juvenil experimenta un incremento significativo, en la mujer, alrededor de la pubertad. La frecuencia de colelitiasis es mayor en las mujeres que han estado embarazadas, que en las nulíparas. Las mujeres tanto pre como postmenopáusicas, que toman habitualmente anticonceptivos orales presentan un

aumento de la incidencia de litiasis estadísticamente significativo^{178,179,180}.

¿Cómo actúan las hormonas ? Pertsemlidís y cols.¹⁸¹ (1973), han demostrado en mujeres que toman preparados estrogénicos (anticonceptivos orales) una elevación de la concentración del colesterol biliar y un descenso de la síntesis y el fondo de los ácidos biliares, cambios todos ellos significativos estadísticamente. Además de estas acciones sobre el metabolismo de la bilis las hormonas sexuales femeninas, actúan a nivel vesicular tanto sobre su motilidad como sobre las funciones de la mucosa, hechos que serán estudiados al referirnos a la vesícula y su papel en la litogenia.

B) Alteraciones de las glicoproteínas.

La bilis vesicular de los individuos litiásicos posee una mayor riqueza de glicoproteínas, que la bilis normal, y como consecuencia de ello tiene una mayor viscosidad²⁰⁰.

Experimentalmente se ha observado que la formación de los cálculos biliares es precedida por

un incremento de la secreción de glicoproteínas (Womack²⁰¹, 1971). Asimismo se ha constatado su existencia en la mayor parte de cálculos²⁰².

A pesar de lo expuesto no está claro como actúan ni el papel que desempeñan las glicoproteínas en la patogenia de la colelitiasis. Como posibles mecanismos de acción se han apuntado: Capacidad para servir de armazón sobre el que se depositarían los cristales de colesterol. Incremento de la viscosidad de la bilis, facilitando de este modo la retención, en la vesícula, de esferulitos. Secuestro de sales biliares, disminuyendo la disponibilidad de los mismos para formar micelas²⁰².

PARTICIPACION DE LA VESICULA EN LA LITIASIS.

Que la vesícula debe desempeñar un papel clave en la litogenia, es la deducción que se hace tras considerar los hechos que siguen. La mayoría de cálculos se hallan en la vesícula biliar siendo muy raros los cálculos primarios de la vía biliar principal. En individuos colecistectomizados la incidencia de formación de cálculos,

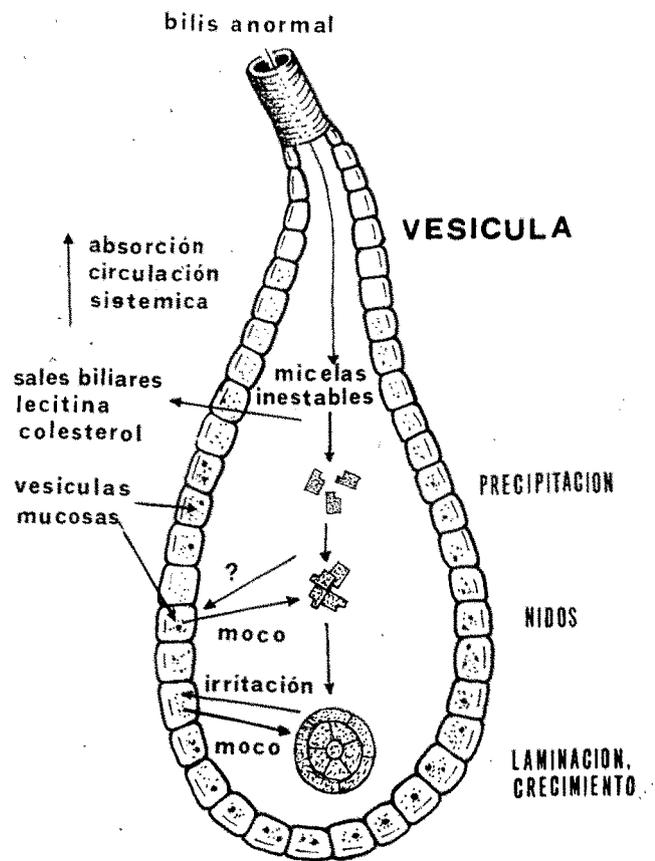


Fig. 11 : Esquema de la formación de los cálculos de colesterol.

es inferior al 5% y en el hamster, tras la exéresis vesicular, no se forman cálculos a pesar de una dieta litogénica. La existencia de una bilis supersaturada no va necesariamente acompañada de litiasis y también es posible encontrar cálculos de colesterol en bilis insaturadas, en las que todo el colesterol se halla en fase micelar.

La vesícula biliar podría contribuir de diversas maneras a la formación de cálculos. (fig.11).

a) Modificando la composición biliar.

La capacidad de la pared vesicular para reabsorber agua y electrolitos no tiene transcendencia litogénica, puesto que no se alteran las proporciones del colesterol y sus factores solubilizantes. Por el contrario si es interesante desde este punto de vista, la habilidad que se ha demostrado posee la vesícula para absorber de forma selectiva sales biliares²⁰³, fosfolípidos²⁰⁴ y colesterol²⁰⁵. En este sentido Hultén²⁰⁶ (1968), ha argumentado, sin aportar pruebas definitivas, que la bilis de la capa más próxima a la mucosa

vesicular estaría supersaturada de colesterol, pudiendo éste precipitar en los "nichos reabsorventes" de agua y electrolitos descritos por este autor en la pared de la vesícula. Sin embargo estudios posteriores de Glenn y Mc Sherry²⁰⁷ (1971) en el babuino, y Nakayama y Van der linden²⁰⁸ (1975), en el humano, han puesto de manifiesto que la vesícula actúa realmente concentrando las sales biliares en exceso respecto al colesterol, con lo que disminuye la saturación de la bilis vesicular en este elemento. Estos hallazgos han inducido a pensar a Glenn y Mc Sherry que la producción de la litiasis de colesterol en el babuino y probablemente en el hombre radicaría más en la interferencia de esta actividad vesicular, lo que parece ocurrir el babuino hembra durante el embarazo²⁰⁹, que en el hígado.

b) Proporcionando el núcleo y un medio ambiente adecuado para la precipitación del colesterol y el crecimiento del cálculo.

Las células epiteliales descamadas, las glico-

proteínas, las bacterias, las sales de calcio, los ácidos biliares no conjugados y los pigmentos, pueden actuar como núcleo sobre el que se precipita el colesterol de una bilis sobresaturada. Una vez iniciada la precipitación el propio colesterol sólido, constituye el núcleo ideal para que aquella prosiga.

La hipocontractilidad vesicular puede ser un factor favorecedor de la litiasis, ya que permite la retención del colesterol precipitado y los esferolitos formados, hecho que se verá facilitado cuando exista un incremento de la viscosidad de la bilis. Van der Linden²¹⁰ (1974) ha demostrado una fuerte tendencia a la formación de cálculos en los individuos con una lenta contracción vesicular. Además en la mujer, que tiene una mayor incidencia de litiasis que el varón, se ha observado una reducción de la evacuación vesicular en la fase progesterónica del ciclo²¹¹, factor fundamental según Schersten y cols.¹⁹⁹, para explicar esa más alta frecuencia; también durante el embarazo, a partir del cuarto mes, hay un retraso del vaciamiento postpran-

dial de la vesícula y ésta se halla dilatada. Asimismo en la vagotomía troncular, operación gravada con una elevada incidencia de litiasis de colesterol, existe una hipotomía vesicular.²¹²

c) Influenciando la cinética de los ácidos biliares.

La vesícula influye sobre la secreción biliar como demuestran la constatación de una ausencia de formación de cristales de colesterol en la bilis hepática, tras ayuno prolongado, después de la colecistectomía²¹³ y el hallazgo por algunos autores, de una tendencia a la normalización de la bilis hepática litogénica tras la colecistectomía^{214,215}, si bien este último hecho no ha sido corroborado por otros investigadores^{216,217,218}. Asimismo se ha hallado en los pacientes litiásicos con vesícula no funcionando una bilis no sobresaturada de colesterol, en contraste con la bilis de la mayoría de los litiásicos con vesícula funcionando²¹⁹. La vesícula biliar almacena intermitentemente, durante el día (fases de ayuno), el fondo de sales biliares de forma que in-

terrumpe su circulación enterohepática y condiciona la cinética de dichas sales. Este hecho se vería favorecido por la existencia de una hipcontractibilidad vesicular, ya que en estos casos incluso durante las fases digestivas, debido a su incompleto vaciamiento se retendría una parte sustancial del fondo de sales biliares. Como consecuencia de la interrupción de la circulación enterohepática se produce una bilis hepática supersaturada, puesto que únicamente contiene las sales biliares de nueva síntesis. Esta bilis supersaturada que penetra lenta pero paulatinamente en la vesícula, especialmente durante la larga fase de ayuno nocturno, producirá una progresiva saturación de la bilis vesicular. Esta podría ser una forma de participación de la vesícula en la formación de cálculos, especialmente en los individuos con un bajo pool de sales biliares, hecho que ha sido ampliamente constatado en los litisiáticos. La importancia de un mayor o menor pool de sales biliares radica en que cuanto más bajo sea éste, más fácilmente se sobresaturará y más tiempo permanecerá en esta situación la bilis vesicular, durante la fase de

ayuno nocturno, incrementándose con ello proporcionalmente la posibilidad de precipitación del colesterol²²⁰.

La compensación del menor pool de sales biliares, que presentan los litiásicos mediante un aumento proporcional del número de circulaciones enterohepáticas también puede contribuir a la formación de bilis supersaturada de colesterol ya que actuando sobre el mecanismo de feedback de la síntesis de ácidos biliares podría provocar una supresión relativa de la transformación de colesterol en ácidos biliares.

Ahora bien estos hechos aisladamente no son suficientes pues los precipitados de colesterol y esferolitos formados durante la fase de ayuno nocturno, serían fácilmente expulsados al producirse la contracción vesicular en respuesta al desayuno; siendo en consecuencia necesario la asociación de una cierta hipotonía vesicular, que a parte de incidir sobre la cinética de los ácidos biliares, favorezca la retención de los precipitados de colesterol y esferolitos formados.

De aquí la creencia de Schersten y cols¹⁹⁹, de que la mayor frecuencia de litiasis en la mujer vendría condicionada por la existencia de una cierta hipocontractilidad vesicular en la fase progesterónica del ciclo y durante la segunda mitad del embarazo.

d) Infección de la bilis.

Aunque existen datos experimentales que apoyan la participación bacteriana en la formación de los cálculos de colesterol, en el hombre más de la mitad de las bilis de las colelitiasis no complicadas son estériles y por lo general los cultivos de los cálculos son negativos^{202,221}.

Los gérmenes pueden producir la desconjugación de los ácidos biliares, siendo los ácidos desconjugados menos hábiles para formar micelas y por lo tanto para mantener el colesterol en solución. Ahora bien tanto los cálculos como la bilis de los litiásicos solo contienen indicios de ácidos biliares desconjugados.

Tambien pueden los gérmenes atacar a la lecitina formando lisolecitina, que es una sustancia con menor capacidad para mantener el colesterol en solución y además es tóxica para las membranas, por lo que puede producir inflamación de la mucosa vesicular.

Aparte de por su acción directa sobre los componentes biliares, los gérmenes podrían participar en la génesis de los cálculos a través de la inflamación vesicular. El exudado inflamatorio debido a su concentración de colesterol similar a la biliar y un contenido de ácidos biliares y fosfolípidos muchos más bajo, podría producir una sobresaturación de la bilis, como se ha constatado en colecistitis agudas y crónicas²²².

FACTORES PATOGENICOS DE LOS CALCULOS PIGMENTARIOS

Los conocimientos patogénicos que tenemos de este tipo de cálculos son escasos, requiriéndose más investigaciones en este sentido. Si bien en los cálculos de bilirrubinato cálcico el 95% de la bilirrubina se halla desconjugada, en contraste con la bilis en la que más del 95% de aquella

se halla conjugada con el ácido glucorónico, no se ha podido encontrar en la bilis que rodea a éstos cálculos incrementos ni en la concentración de bilirrubina, ni en la proporción de desconjugación de la misma¹⁶¹.

Como mecanismos patogénicos de este tipo de cálculos se han invocado;

1) INFECCION Y PARASITOSIS DE LAS VIAS BILIARES.

En Oriente el mecanismo primario para la formación de cálculos pigmentarios podría ser la desconjugación de la bilirrubina glucuroconjugada en ac. glucorónico y bilirrubina²²³. En este sentido se ha puesto de manifiesto una alta incidencia de infección biliar por E. Coli, hallándose en la bilis una elevada cantidad de β -glucuronidasa, enzima prácticamente inexistente en la bilis normal, que produce la hidrolisis de la bilirrubina conjugada en bilirrubina libre y ac. glucurónico. La bilirrubina desconjugada se combina, mediante su radical carboxilo, con el calcio biliar y precipita en forma de bilirrubinato

cálcico. Ahora bien, en la bilis existe un inhibidor de la β -glucurodinasa, la glucurona-1,4-lactona, cuya cantidad presenta numerosas variaciones individuales, diferencias que explicarían porque no todas las infecciones biliares por E. Coli, se acompañan de la formación de cálculos pigmentarios²²³.

En Japón los cálculos pigmentarios se asocian con gran frecuencia a la presencia de Ascaris lumbricoides en el tracto biliar, parásitos que, por irritación del esfínter de Oddi, podrían favorecer la infección ascendente. En China es posible que otro parásito, el Clonorchis sinensis, sea la causa principal de la formación de cálculos pigmentarios, aunque se desconoce el mecanismo de acción, ya que su larva no produce alteraciones en el esfínter de Oddi.

No parece tener la infección, este importante papel en las comunidades occidentales pues incubando bilis vesicular "in vitro", en Norteamérica se ha demostrado que no existe una asociación significativa entre infección biliar e hidrólisis excesiva de la bilirrubina conjugada.

Esto ha hecho pensar, que o bien la hidrolisis es intermitente o los cálculos pigmentarios se producen por otros mecanismos²²⁴.

2) HEMOLISIS CRONICA.

Existe una clara asociación entre cálculos y hemolisis, habiéndose comprobado su existencia en cerca del 50% de casos con drepanocitosis²²⁵. El mecanismo por el que se producen estos cálculos es desconocido, pues la bilis es estéril, y no existen razones aceptables para que la sobrecarga de bilirrubina conjugada, que produce la hemolisis, conduzca a la formación de los cálculos.

3) CIRROSIS.

La cirrosis se asocia con cálculos, la inmensa mayoría de ellos pigmentarios, en un 30% de los pacientes²²⁶. Tampoco aquí está clara la patogenia, ya que si bien estos enfermos presentan una disminución del fondo de sales biliares, los cálculos como hemos indicado son habitualmente pigmentarios.

4) EDAD.

Los cálculos de bilirrubinato cálcico son comunes en los pacientes mayores, habiéndose comprobado en Estados Unidos que constituyen la mayoría de los cálculos en los individuos de más de 60 años de edad. En estos pacientes no se ha podido demostrar la existencia de hemólisis evidente

161 .

HIPOTESIS DE TRABAJO

Los trabajos clínicos de Clave y Gaspar⁸⁶, Nobles⁸⁸, Tompkins y cols⁸⁹, Miller²²⁷, Nielsen²²⁸ y Harkins y cols²²⁹ han puesto de manifiesto que la vagotomía abdominal total incrementa de forma notable el riesgo de la formación de cálculos biliares. Situando los tres primeros autores^{86,88,89} la incidencia de colelitiasis tras la vagotomía abdominal total entre un 16 % y un 22,8 % mientras que en la población general en edad y sexo similares esta frecuencia oscilaría entre el -- 2,9 % y el 8,2 %.

Esta constatación clínica, de una elevada incidencia de litiasis biliar tras la vagotomía abdominal total, ha inducido a diversos investigadores a la realización de trabajos experimentales con la finalidad de dilucidar los mecanismos patogénicos de este tipo de colelitiasis.

Fletcher y Clark⁸², hallaron en perros vagotomizados descenso del flujo biliar con aumento en la bilis del colesterol y disminución de los fosfolípidos y sales biliares. Tompkins y cols⁸⁹ han evidenciado, en el perro tras la vagotomía

abdominal total un descenso de la relación fosfolípidos/colesterol y un enlentecimiento de la disolución de pequeños cálculos de colesterol introducidos en la vesícula. Wilbur y cols²³⁰ han constatado en perros vagotomizados un descenso de los fosfolípidos y un aumento de las sales biliares y el colesterol de la bilis y en la mitad de los casos, a pesar de la falta de litogenicidad de la bilis, cálculos vesiculares.

Todos estos trabajos experimentales tienen un punto en común la ausencia de litogenicidad de la bilis tras la vagotomía abdominal total, hecho que nos lleva a concluir que para que la vagotomía de lugar a la formación de cálculos, debe producir a nivel vesicular unas condiciones que permitan la precipitación del colesterol de una bilis que, si bien presenta modificaciones en su composición bioquímica, no es litogénica en sentido estricto. En este orden tienen un gran interés los hallazgos de Schein y cols⁹⁰ que, en un trabajo tendente a demostrar la importancia del factor vagal en el origen de las colecistitis, constataron en perros sometidos a

una vagotomía abdominal total la existencia de lesiones inflamatorias de tipo crónico a nivel vesicular, aumento de la viscosidad de la bilis y formación de concreciones biliares de 3-4 mm.

En resumen pues, los trabajos clínicos de diversos investigadores han demostrado una frecuencia importante de colelitiasis después de vagotomía abdominal total, que no ha sido corroborado de forma concluyente en el animal de experimentación. Por otra parte los estudios experimentales si bien han encontrado modificaciones en la composición bioquímica de la bilis tras la vagotomía, los resultados no han sido concordantes en cuanto a demostrar que la bilis sea litogénica.

Esta falta de una respuesta concluyente al interrogante que representa la patogenia de la colelitiasis postvagotomía, en los trabajos experimentales realizados hasta el momento, nos ha inducido a realizar la presente Tesis cuyo objetivo es contribuir a clarificar este tema.

Con esta finalidad nuestro trabajo experimental se propone estudiar paralelamente la composición bioquímica de la bilis y la histología de la pared vesicular en animales sometidos a una vagotomía abdominal total, con el objeto de determinar si esta intervención produce, por una parte alteraciones bioquímicas de la bilis en sus componentes colesterol, fosfolípidos y sales biliares, hasta el punto de constituir una bilis litogénica capaz de precipitar el colesterol biliar, y por otra cambios histológicos de la pared vesicular.

Este último hecho tiene un gran interés puesto que además de poder ser causa, por si mismo, de modificaciones de la composición de la bilis, podría facilitar la precipitación del colesterol incluso en el seno de bilis no litogénicas.

Así mismo nos hemos propuesto investigar los efectos de la vagotomía abdominal total sobre la vesícula litiásica. En nuestro trabajo, por último, se utiliza como animal de experimentación el conejo.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se han utilizado 51 conejos macho de 3 meses de edad, cuyo peso osciló entre 2500 y 3000 gr. al inicio del trabajo experimental. Se utilizó para la anestesia de los animales Ketolar, (Clorhidrato de Ketamina), administrándoles 75 mg. por Kg. de peso, por vía I.M. Los conejos se dividieron, según el tipo de intervención efectuada en 3 grupos. Grupo A: compuesto por 9 animales que se utilizaron como controles. Grupo B: integrado por 21 animales a los que se les practicó una vagotomía abdominal total. Grupo C: constituido por 21 animales a los que se efectuó una vagotomía abdominal total e introducción de un fragmento de cálculo humano en la vesícula. Los grupos B y C a su vez se subdividieron en 3 lotes, dependiendo de la fecha del sacrificio, que fué realizado a las 4, 6, y 8 semanas de la operación. La muerte de los animales se llevó a cabo por golpe en la nuca, estando los animales en ayunas. En todos los animales se extirpó la vesícula biliar y se extrajo la bilis de la misma, llevándose a cabo un estudio histológico de la vesícula y bioquímico de la bilis.

TECNICA QUIRURGICA.

Depilación de la línea media. Desinfección de la piel con solución de tintura de yodo. Laparotomía media supraumbilical de unos 5-6 cm. de longitud.

Vagotomía total abdominal.

Exteriorización del estómago, traccionando cuerpo y fundus. Liberación del esófago abdominal, pasando un hilo de seda gruesa (nº 5), alrededor del mismo con el fin de facilitar la tracción esofágica y por tanto la vagotomía. Disección y sección de los vagos, anterior y posterior, fácilmente visibles y palpables en todos los casos. Liberación total del esófago abdominal, seccionando todos los tractos que podían corresponder a pequeñas ramas vagales. Con el fin de asegurar al máximo la totalidad de la vagotomía se realizaba una liberación total de la zona más próxima del fundus a la unión esofagogástrica, en una longitud de 0'5 a 1 cm.

Introducción de un fragmento de cálculo humano en la vesícula biliar.

Exteriorización parcial del hígado. Localización de la vesícula que queda casi totalmente oculta por las lobulaciones hepáticas. Realización de una bolsa de tabaco con seda de 6 ceros, a nivel del fundus vesicular, realizando en el centro de la misma una pequeña colecistotomía, a través de la cual se introducía un fragmento de cálculo humano de colesterol de 2'5 mgr. de peso. Seguidamente cierre de la bolsa de tabaco.

El cierre de la laparatomía en todos los casos se realizó, tanto el plano aponeurótico como el cutáneo, con seda del nº. 0. Cerrada la piel, esta se pulverizaba con Novecutan (vendaje plástico de polimetacrilato). Los animales solían despertar de la anestesia entre los 40 y 90 minutos, iniciándose la administración de agua a las 6 horas y de alimento sólido a las 24 horas.

ESTUDIO BIOQUIMICO DE LA BILIS VESICULAR.

El estudio bioquímico se efectuó únicamente en

los grupos A y B, debido a que la intensa reacción inflamatoria sufrida por las vesículas de los animales del grupo C hizo imposible la obtención de bilis suficiente para llevar a cabo las determinaciones. Este estudio comprendió la determinación cuantitativa del colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares, expresándose los resultados en milimoles/litro.

ANALISIS CUANTITATIVO DE LOS FOSFOLIPIDOS

EXTRACCION.

La técnica está basada en el método de extracción de Folch y cols.²³¹

Se parte de un volúmen determinado de bilis (50, 100, 300 μ l) y se completa hasta 10 ml. con cloroformometanol (2:1).

Con objeto de precipitar las proteínas, esta disolución se calienta a 40° C durante cinco minutos.

Se filtra y se lava el filtro con cloroformometanol (2:1) hasta enrasar en volúmen de 15 ml.

Por cada volumen de cloroformo-metanol, se agregan 0,2 volúmenes de agua ($0,2 \times 15 = 3$) y se agita fuertemente. Es aconsejable disponer de una batería de embudos de decantación pues asegura una perfecta agitación y por tanto una mejor distribución de cada uno de los componentes en el disolvente más afín. Cuando las dos fases quedan bien delimitadas, se separa la fracción inferior, y es llevada a otro segundo embudo donde es tratada con sucesivas porciones de F. U.P. (Cloroformo-metanol-sal sódica al 4%).

La fracción inferior es separada por cada nueva adición de F.U.P. Esta disolución contiene la mayor parte de los fosfolípidos biliares; para asegurar que en la fracción acuosa superior no hayan quedado trazas de estos componentes, se trata con sucesivas porciones de cloroformo-metanol y una vez delimitadas las dos fases, la inferior es de nuevo incorporada al recipiente que contiene la disolución de fosfolípidos.

A continuación, el contenido de este embudo es

vertido a una ampolla de evaporación y llevado a un rotavapor para la eliminación del disolvente. El residuo obtenido es arrastrado con pequeñas cantidades de cloroformo hacia un tubo, resistente al fuego, donde se procede a la evaporación del cloroformo y posteriormente, a la combustión de la materia orgánica.

SEPARACION DEL FOSFORO DE LA MOLECULA

Sobre el residuo obtenido despues de la evaporación del cloroformo, se vierten 0,5 ml. de $\text{SO}_4 \text{H}_2$ 5N ; la combustión se realiza utilizando como fuente de calor, un mechero de Bunsen; el tubo que contiene la sustancia problema es girado suavemente y constantemente se ha de movilizar con el fin de no proyectar hacia el exterior su contenido. En poco tiempo se obtiene un residuo negro que al agragarle gota a gota $\text{NO}_3 \text{H}$ 2N pasa a ser blanco y transparente; esto indica que la materia orgánica ha sido totalmente transformada en cenizas (incinerada). El hecho de aparecer humos blancos tras la adición de una nueva gota de $\text{NO}_3 \text{H}$ indica la incineración total y por tan-

to ya se puede proceder a valorar el fósforo libre.

DETERMINACION CUANTITATIVA.

Con objeto de calibrar los resultados obtenidos se ha procedido a confeccionar una curva patrón con cantidades conocidas de fósforo en forma de sal potásica. Para ello, se ha partido de los siguientes reactivos:

$\text{PO}_4 \text{H}_2\text{K}$
 $\text{SO}_4 \text{H}_2 \text{5N}$
 $\text{MO}_4 (\text{NH}_2)$ al 2,5%.

Reductor: 1-amino-2-naftol-4-sulfónico 0,2 gr.
bisulfito sódico..... 1,2 gr.
sulfito sódico..... 1,2 gr.

El $\text{PO}_4 \text{H}_2 \text{K}$ es conveniente desecarlo en estufa durante una hora a 120° C. Para obtener la disolución "madre" se disuelven 1,36 gr de la sal en un litro de agua.

El reductor es una mezcla homogénea de tres componentes. Este polvo se conserva encerrado en un

frasco, sin alterarse, durante bastante tiempo. Para dosificarlo, en cada determinación se pesan 50 mgr. de polvo homogéneo y se disuelven en 2 ml. de agua. De esta disolución se toman 100 lambdas que son pipeteadas sucesivamente en cada tubo.

Las determinaciones se hicieron por duplicado. Lectura 660 nm.

Tubo	Sol.P	Agua	Mol.Am.	Reduc.	D.O	D.O	Promedio
0	0	2000	I.ml.	100	0	0	0
1	100	1900	"	"	120	120	120
2	200	1800	"	"	230	240	235
3	300	1700	"	"	355	360	357
4	400	1600	"	"	475	460	467
5	500	1500	"	"	605	605	605
6	600	1400	"	"	710	710	710
7	700	1300	"	"	845	830	837
8	800	1200	"	"	945	945	945
9	900	1100	"	"	-	-	-

La técnica está basada en el método de Fiske-Subarow,²³².

DETERMINACION CUANTITATIVA DEL COLESTEROL BILIAR.

El colesterol biliar se encuentra en forma de Colesterol libre y, en menor proporción, combinado con ácidos grasos (ésteres de Colesterol). Se ha procedido a cuantificar el contenido total de Colesterol, saponificando previamente la muestra, con lo que se logra liberarlo de los ésteres y de este modo valorarlo todo como sustancia libre.

Operaciones a efectuar:

Hidrólisis de ésteres

Extracción etérea

Determinación cuantitativa

- a) Confección de curvas patrones
- b) Valoración de Colesterol en bilis.

HIDROLISIS DE ESTERES (SAPONIFICACION).

A 0,5 ml. de solución etanólica de bilis son

agregados 2,5 ml. de K O H al 30% y 0,5 ml. de etanol. La mezcla es introducida en un baño de agua a 85° C de Tª durante 45 minutos.

EXTRACCION ETEREA.

Una vez transcurrido el tiempo necesario para la hidrólisis de los ésteres, la mezcla es vertida sobre un embudo de decantación donde se vá a proceder a extraer el colesterol. Para ello, se agregan 2,5 ml. de K O H al 3% y 10 ml. de éter sobre la disolución y se agita fuertemente con el fin de mezclar bien todos sus componentes. Cuando las fases aparecen delimitadas, se separa la fracción inferior, acuosa y se lleva a un segundo embudo de decantación donde nuevamente se adiciona éter, se vuelve a agitar y separar la fracción inferior. Esta operación es conveniente hacerla tres veces para tener la seguridad de que en la parte acuosa no hayan quedado trazas de Colesterol. Los extractos etéreos reunidos son lavados con agua hasta hasta no dar reacción alcalina y la fracción acuosa tirada.

El extracto etéreo es vertido a una ampolla de

evaporación para así eliminar el disolvente. Con el residuo obtenido después de la evaporación de éste, se verifica la reacción colorimétrica.

DETERMINACION CUANTITATIVA.

La técnica está basada en el método de Lieberman-Burchard. Consiste en la conocida reacción que dan todos los esteroides (cis-3 OH) entre los cuales figura el colesterol, en solución clorofórmica, cuando se ponen en contacto con una solución de sulfúrico y anhídrico acético. Al ser incubados en la obscuridad los tubos, aparece en ellos una gama de colores transitorios que en el caso del colesterol se estabiliza en el verde y es proporcional en intensidad a la cantidad de colesterol en solución.

Con el fin de equiparar los valores obtenidos en la bilis se ha procedido previamente a la confección de una curva patrón con cantidades conocidas de colesterol en un volumen de cloroformo. Las extinciones han sido llevadas a una gráfica y los resultados del problema son deducidos de los valores obtenidos con los standars.

Son necesarios los siguientes reactivos:

Colesterol
 Anhídrido acético
 $\text{SO}_4 \text{H}_2$
 Cloroformo

La solución standard de colesterol ha sido preparada disolviendo 16 mgr. de colesterol en 5 ml. de cloroformo; de ésta solución se toman 200 λ y se disuelven a su vez en otros 5 ml. de cloroformo; de aquí se parte de 200 λ (0,066 μ M de colesterol) para dosificar las unidades standars. La solución anhídrido-acético-ácido sulfúrico se obtiene en la proporción 10:1.

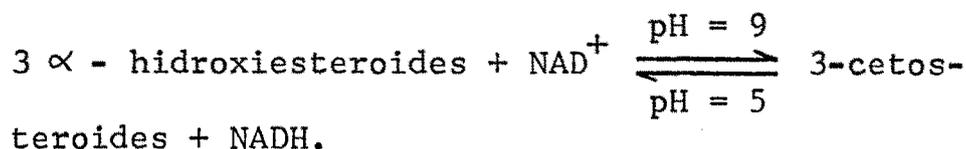
Lectura en spectronic 100 a 625 nm. Las determinaciones se hicieron por duplicado.

Tubo	Sol.st.	Clorofor.	A.A-SO H	D.O	D.O	Promedio
1	0	1000	200	0	0	0
2	200	800	"	95	95	95
3	400	600	"	185	195	190
4	600	400	"	280	290	285
5	800	200	"	365	375	370
6	1000	0	"	440	470	455

La técnica está basada en un método descrito por
 Dam y cols.²³³

DETERMINACION CUANTITATIVA DE LOS ACIDOS BILIARES

El método que hemos utilizado para determinar cuantitativamente los ácidos biliares de la bilis, ha sido descrito por Fausa y Skálhegg²³⁴ y se basa en la capacidad que tiene la 3 α -hidroxiesteroide: NAD-oxidoreductasa (3 α -HSD), enzima formado por la Pseudomona testosteroni cuando crece en un medio que contiene esteroides, para oxidar los grupos 3 α -hidróxilos transformando los 3 α -hidroxiesteroides en los correspondientes 3-cetosteroides según la siguiente reacción reversible



Con un pH alcalino y en presencia de agentes con capacidad para atrapar las cetonas como el hidrato de hidrazina, la oxidación de los 3 α -hidroxiesteroides es prácticamente cuantitativa y el NADH formado puede ser medido por técnicas espectrofotométricas o fluorimétricas. La sensibilidad de la técnica está únicamente limitada por el método utilizado para medir el NADH,

unos 10^{-6} mol/l._s con espectrofotómetro y 10^{-9} mol/ con fluorómetro.

DESCRIPCION STEROGNOST- 3α

El "Kit" enzimático Sterognost- 3α consta de 2 viales:

Sterognost - 3α

Es un preparado liofilizado con la siguiente composición:

3α - HSD.....	1'75	U.I.
N A D	10	mol
E D T A	33	mol
Dithiothreitol.....	0'5	mol
Pirofosfato sódico.....	1'3	mol
Sacarosa.....	2	mol

Hidrato de hidracina

Hidrato de hidracina 0'1 mol/l, pH 9'5....50ml.

Preparación del reactivo

El contenido del vial del Sterognost- 3α se mez-

cla con 30 cc de hidrato de hidracina.

PROCEDIMIENTO

1. Se introduce en una cubeta de 10 λ de bilis. Si el contenido de ácidos biliares excede de 0'5 μ moles, la sensibilidad de la lectura espectrofotométrica se reducirá. Las muestras con tan alto contenido deben ser diluídas 1:1 con solución salina (0'9 %).

2. Se añaden en la cubeta 2'5 cc de Sterognost-3 α y 0'5 de metanol.

3. Esta mezcla se utiliza para la determinación enzimática. Debe sin embargo corregirse la lectura espectrofotométrica con un color en blanco. Se seguirá la tabla siguiente en la que la muestra problema es la de la cubeta I:

Cubeta	Bilis cc	Sterognost-3 α cc	Hidrato de hidracina	Metanol cc	ClNa 0'9% cc
I	10 λ	2'5	---	0'5	---
II	10 λ	---	2'5	0'5	---
III	---	2'5	---	0'5	10
IV	---	---	2'5	0'5	10

4. Mezclar concienzudamente.
5. Incubación a la temperatura ambiente durante 40 minutos.
6. La diferencia en la absorción, E_1 , entre las cubetas I y III y, E_2 , entre las cubetas II y IV son leídas en el espectrofotómetro a 340 nm. El cambio específico ΔE en la absorción debido al NADH, producido por la transformación del sustrato, es obtenido por la sustrcción:

$$E = E_1 - E_2.$$

Esta metódica se ha realizado, con el fin de eliminar al máximo los errores, con un Standard de ac. cólico a la concentración de 100 mgrs/100 cc (es un problema del que sabemos el resultado), con una solución en blanco y con la bilis problema.

CALCULO

La evaluación de la concentración de los ácidos biliares se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\mu \text{ moles de ácidos biliares por cc} = \frac{\Delta E}{6.22} \times \frac{3.0+a}{a}$$

ΔE es la diferencia de extinciones, dato conocido por la espectrofotometría.

6'22 ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) es el coeficiente de extinción del NADH a 340 nm.

3.0 es el volumen total en la cubeta.

a. es el volumen de bilis utilizado.

La fórmula, se simplifica cuando se utilizan $10\mu\text{l}$ de bilis:

μ moles de ácidos biliares por cc = $\Delta E \times 48'4$.

ESTUDIO HISTOLOGICO

Todas las piezas fueron fijadas en formol y sometidas a un estudio histológico, efectuándose la tinción de los cortes con hematoxilina eosina.

ESTUDIO ESTADISTICO

Los datos obtenidos en el estudio bioquímico de la bilis vesicular fueron sometidos a un análisis estadístico (test de Student) con el fin de determinar si las modificaciones observadas tras la vagotomía tenían significación o no. En este estudio se determinaron las medias y los errores Standard.

R E S U L T A D O S

ESTUDIO HISTOLOGICO

El estudio histológico demostró la existencia de lesiones inflamatorias crónicas con infiltración de células redondas y tendencia a la fibrosis, en el 57'1%, 71'4% y 100% de los animales vagotomizados sacrificados a las 4, 6 y 8 semanas respectivamente. (fig. 12,13,14, 15). Cuando a la vagotomía se asoció la introducción fragmento de 2 mgr. de peso de un cálculo de colesterol en la vesícula, se presentaron lesiones inflamatorias agudas vesiculares con infiltración celular y edema en el 42'8 % de los conejos a las 4 y 6 semanas y en el 71'4% de los animales a las 8 semanas, evidenciándose lesiones inflamatorias crónicas en el 28'5% de los tres lotes. (fig. 16,17,18,19). En el grupo control no se observaron alteraciones histológicas. (fig.20 tabla I).

ESTUDIO BIOQUIMICO

El estudio del colesterol demostró unas concentraciones de $1'23_{-}^{+} 0'13 \mu\text{M}/1$ en los controles, $0'83_{-}^{+} 0'07 \mu\text{M}/1$ a las 4 semanas, $1'21_{-}^{+} 0'18 \mu\text{M}/1$

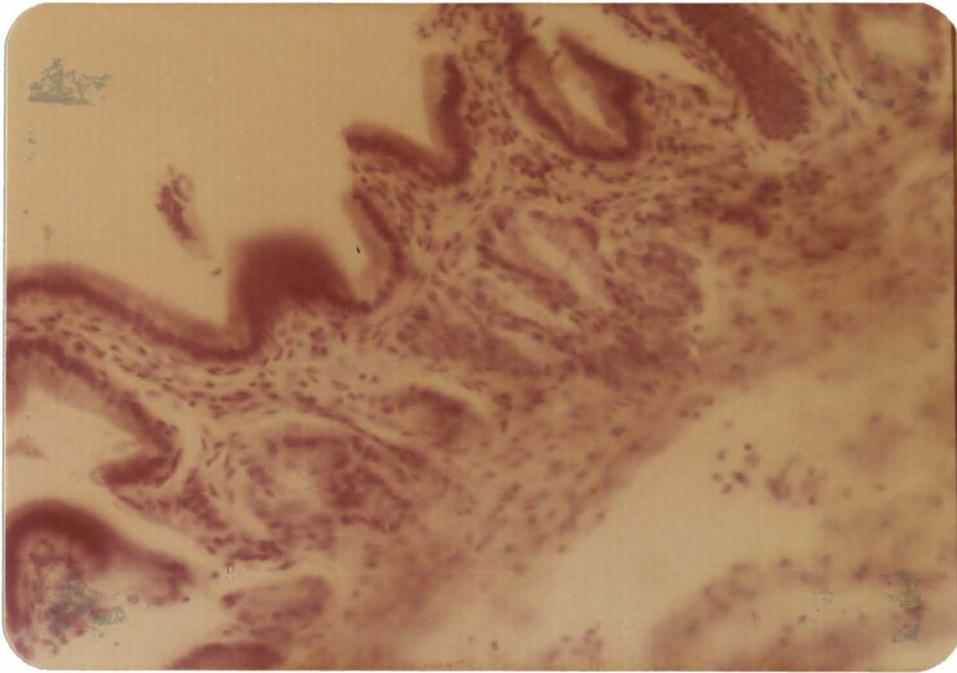


Fig. 12 : Colecistitis crónica discreta. Ligera fibrosis e infiltración de células redondas, en la pared.

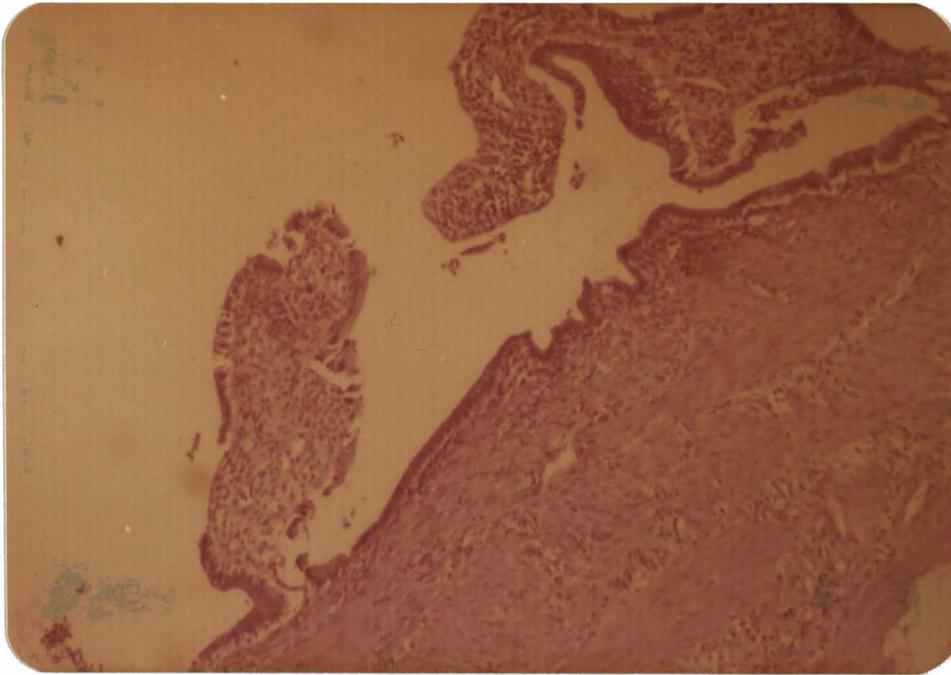


Fig. 13 : Colecistitis crónica con marcada atrofia y desaparición de muchos de los pliegues de la mucosa vesicular. Fibrosis e infiltrado discreto de células redondas.

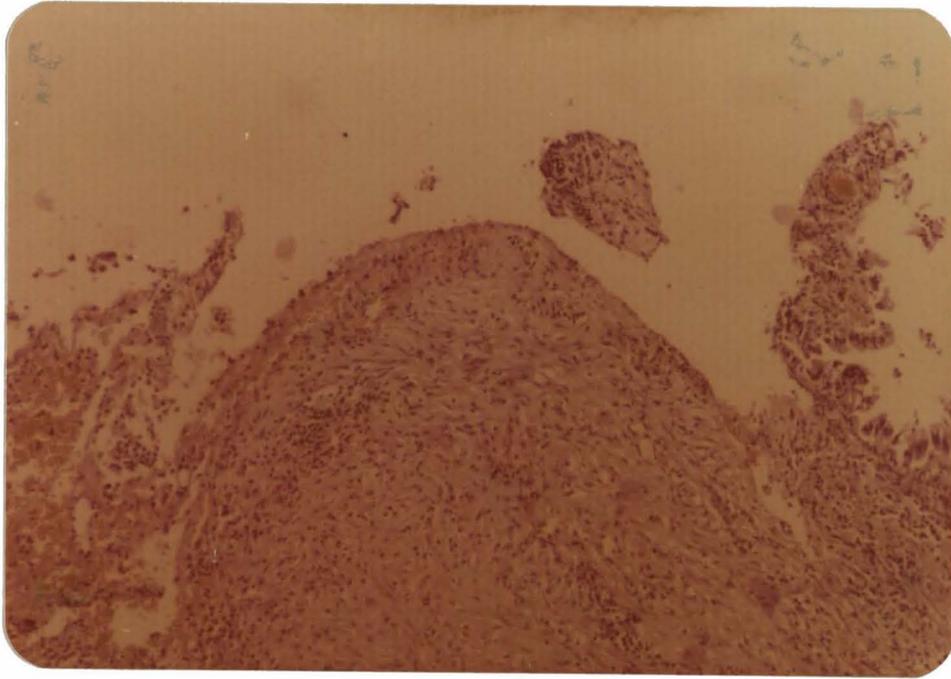


Fig. 14 : Colecistitis crónica similar a la anterior,
siendo más acusada la fibrosis.

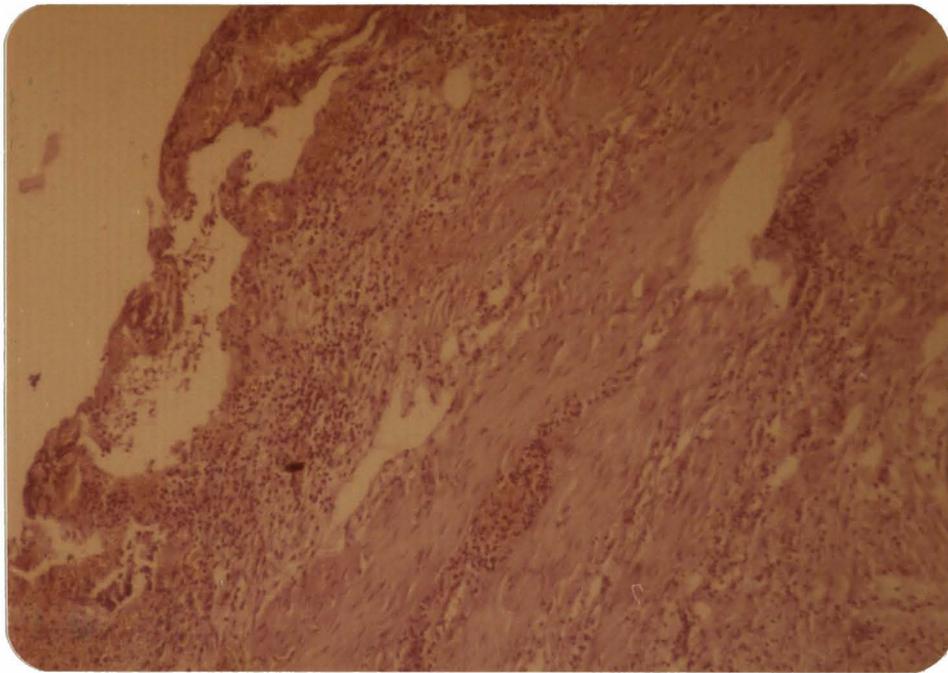


Fig. 15 : Colecistitis crónica con reagudización.
En el fondo se observa fibrosis y en la
superficie congestión aguda, necrosis
del epitelio e infiltrado de polimorfo
nucleares.

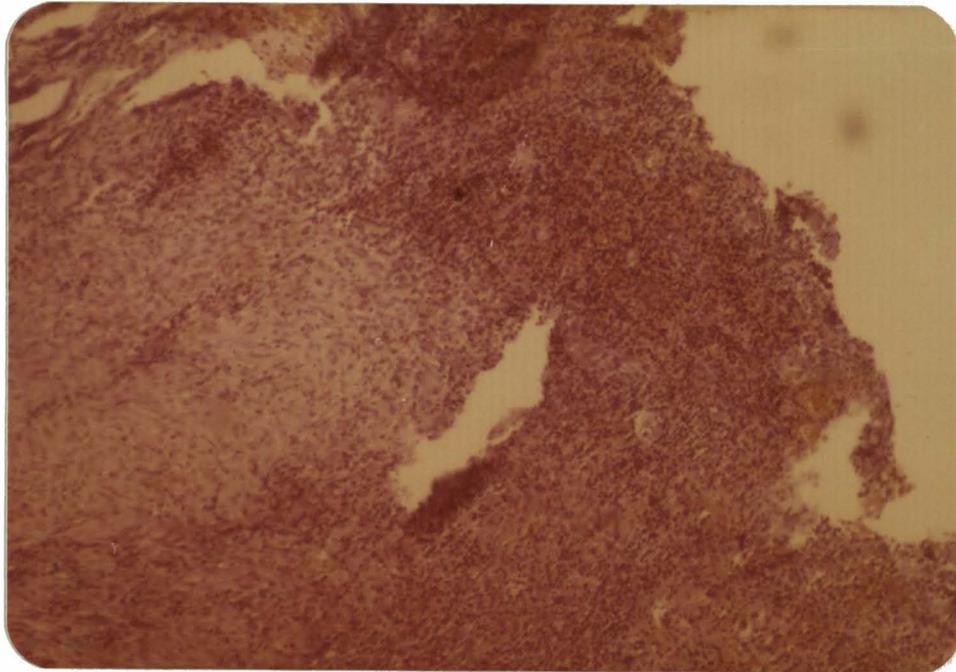


Fig. 16 : Colecistitis aguda. Gran ulceración del epitelio que ha desaparecido en su mayor parte. Edema e infiltración masiva de leucocitos polimorfonucleares. Congestión aguda.

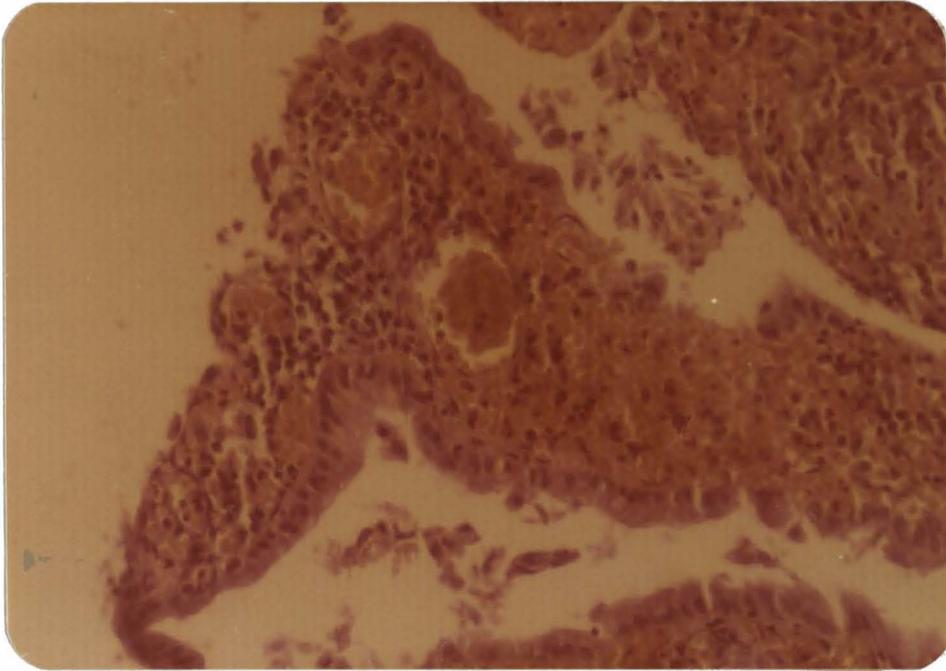


Fig. 17 : Colecistitis aguda. Detalle del caso anterior.

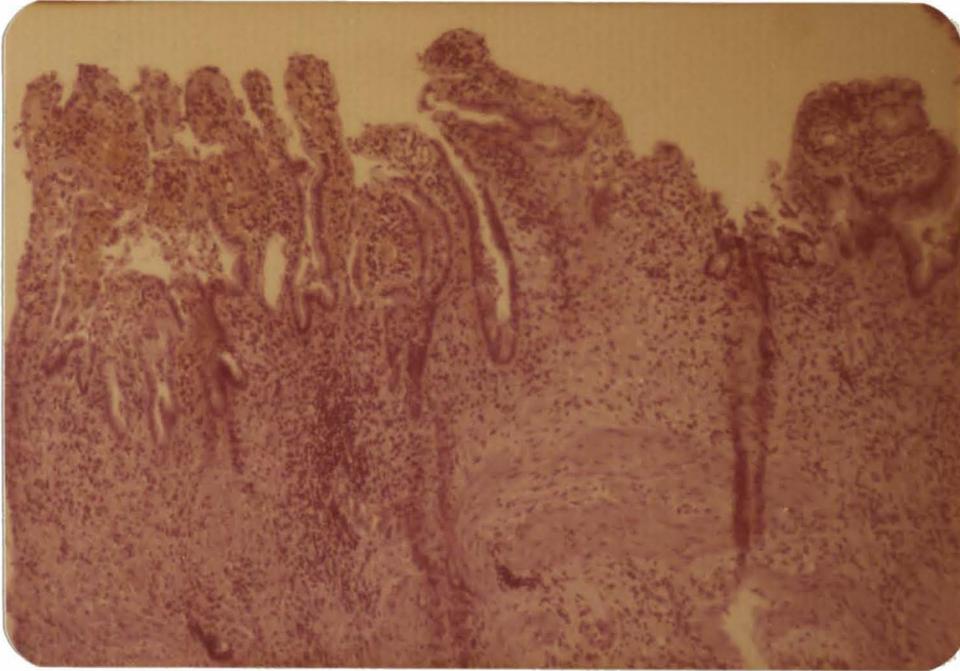


Fig. 18 : Colecistitis aguda. Se observa edema, congestión, ulceración del epitelio e infiltrado leucocitario.

La lesión está evolucionando a una fase subaguda predominando los linfocitos y células plasmáticas. Se observa el comienzo de la fibrosis.

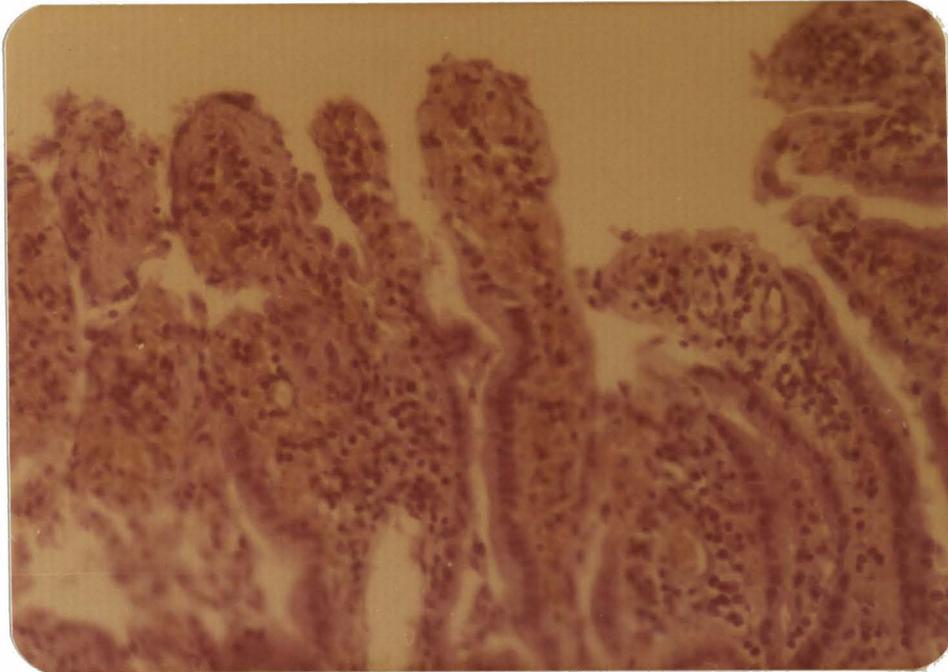


Fig. 19 : Colecistitis aguda. Detalle de los pliegues de la mucosa del caso anterior.

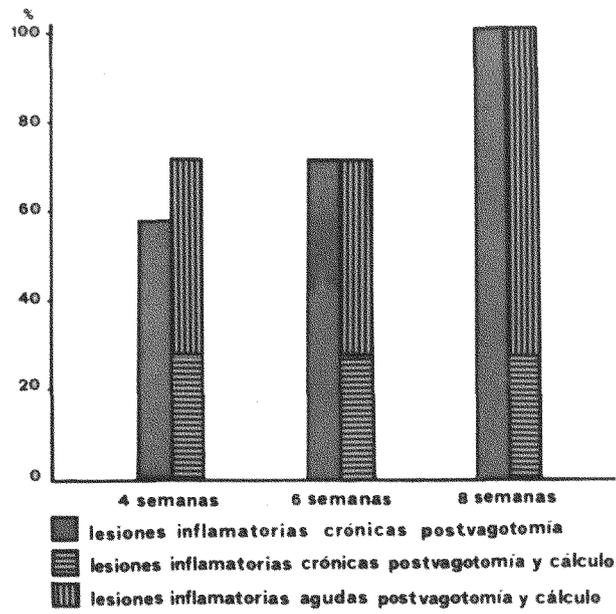


Fig. 20 : Incidencia de colecistitis tras la vagotomía total abdominal.

FACTOR VAGAL EN LAS COLECISTITIS

<u>INTERVENCION</u>	<u>INFLAMACION</u>	<u>SEMANAS</u>		
		<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>
VAGOTOMIA	AGUDA	-	-	-
	CRONICA	57.1%	71.4%	100 %
VAGOTOMIA+INTRODUCCION CALCULO EN VESICULA	AGUDA	42.8%	42.8%	71.4%
	CRONICA	28.5%	28.5%	28.5%

Tabla I : Porcentajes de colecistitis agudas y crónicas después de la vagotomía total abdominal.

a las 6 semanas y $1.85 \pm 0.41 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 8 semanas. Se observa pues tras la vagotomía inicialmente un descenso, normalización posterior y elevación en el último grupo, careciendo las variaciones de significación estadística (tabla II y fig 21). El análisis de los ácidos biliares demuestra que estos permanecen prácticamente inmodificados después de la vagotomía, $85.17 \pm 0.68 \mu\text{M}/\text{l}$. en los controles, $85.82 \pm 0.44 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 4 semanas, $85.35 \pm 0.85 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 6 semanas y $85.94 \pm 0.27 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 8 semanas de la vagotomía (tabla III y fig 21).

Los fosfolípidos por el contrario si mostraron alteraciones claras tras la vagotomía, en los controles su valor fué de $5.22 \pm 0.51 \mu\text{M}/\text{l}$, descendiendo a $2.27 \pm 0.69 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 4 semanas de la vagotomía, esta disminución se mantuvo prácticamente constante en $2.20 \pm 0.47 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 6 semanas y $2.52 \pm 0.51 \mu\text{M}/\text{l}$ a las 8 semanas. La diferencia en la concentración de fosfolípidos entre el grupo control y los tres lotes de conejos vagotomizados fué estadísticamente significativa (tabla IV y fig. 21).

El estudio del cociente fosfolípidos/colesterol

ha evidenciado notables diferencias entre animales control y vagotomizados observándose un descenso progresivo del cociente, así mientras en el grupo control era de $5'16_{-}^{+} 0'77$, en el de 4 semanas era de $3'09_{-}^{+} 0'94$, en el de 6 semanas era de $2'13_{-}^{+} 0'56$ y en el de 8 semanas era de $1'58_{-}^{+} 0'27$. Todos los cocientes de los grupos de animales vagotomizados fueron litogénicos, pues todos los inferiores a $3'5$ se consideran como tales ya que en estos casos el colesterol se halla en cantidad superior a la que pueden disolver los fosfolípidos²⁰ (tabla.V). También el cociente fosfolípidos/colesterol considerado en cada uno de los animales de forma aislada, demostró una evidente diferencia entre el grupo control y el de animales vagotomizados y dentro de estos entre los distintos lotes. Así en los animales controles solo un 20% de los cocientes fueron patológicos siendo en los vagotomizados litogénicos a las 4 semanas el 71'42%, a las 6 semanas el 83'33% y a las 8 semanas el 100% de los cocientes (fig. 22).

Proyectados en el diagrama de fases los resulta-

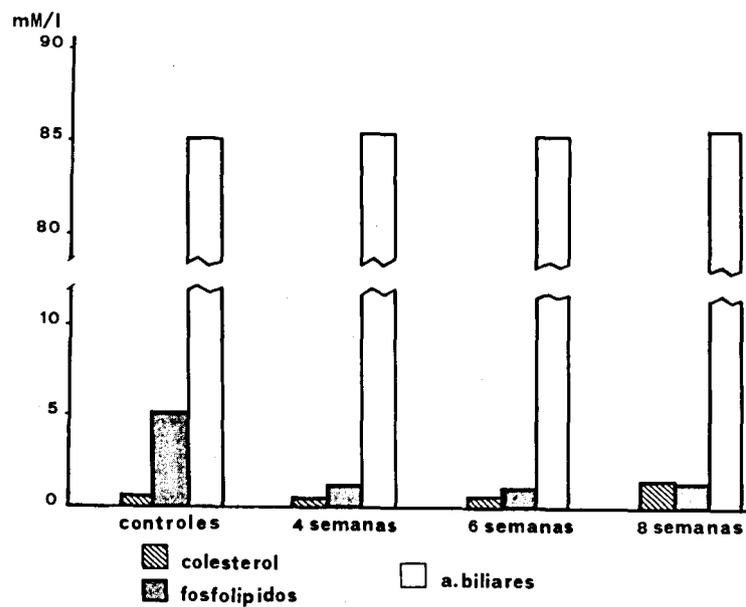


Fig. 21 : Modificaciones bioquímicas de la bilis inducidas por la vagotomía abdominal total.

Conejo nº	Controles	V a g o t o m í a		
		4 semanas	6 semanas	8 semanas
1	1'23	0'80	1'07	1'50
2	-	0'98	1'15	2'57
3	-	0'52	0'46	-
4	1'03	0'95	1'65	1'35
5	1'69	1'13	1'20	1'28
6	1'7	0'50	1'65	0'85
7	1	0'74	-	3'56
8	0'8	-	-	-
9	1'2	-	-	-
Media	1'23 [±] 0'13	0'83 [±] 0'07	1'21 [±] 0'18	1'85 [±] 0'41

Tabla II.- Colesterol.

Conejo nº	Controles	V a g o t o m í a		
		4 semanas	6 semanas	8 semanas
1	84'75	86'24	-	85'19
2	-	-	84'50	-
3	-	85'13	-	-
4	-	86'97	-	86'40
5	83'97	-	-	86'30
6	84'60	86'97	86'20	85'90
7	-	84'50	-	-
8	84'70	-	-	-
9	87'84	-	-	-
Media	85'17 [±] 0'68	85'82 [±] 0'44	85'35 [±] 0'85	85'94 [±] 0'27

Tabla III.- Acidos biliares.

Conejo nº	Controles	V a g o t o m í a		
		4 semanas	6 semanas	8 semanas
1	3'6	1'80	2'4	1'94
2	-	1'12	1'25	-
3	-	5'50	2	-
4	4'50	5'30	0'60	3'35
5	-	0'50	3'40	2'50
6	-	1'26	3'50	0'95
7	6'42	1'70	-	-
8	5'87	1	-	3'90
9	5'75	-	-	-
Media	5'22 [±] 0'51	2'27 [±] 0'69 [*]	2'20 [±] 0'47 [*]	2'52 [±] 0'51 [*]

* Datos estadísticamente significativos.

Tabla IV.- Fosfolípidos.

	Controles	V a g o t o m í a		
		4 semanas	6 semanas	8 semanas
Colesterol	1'23 [±] 0'13	0'83 [±] 0'07	1'21 [±] 0'18	1'85 [±] 0'41
Fosfo- lípidos.	5'22 [±] 0'51	2'27 [±] 0'69 ^x	2'20 [±] 0'47 ^x	2'52 [±] 0'51 ^x
Acidos Biliares.	85'17 [±] 0'68	85'82 [±] 0'44	85'35 [±] 0'85	85'94 [±] 0'27
Cociente Fos/Col.	5'16 [±] 0'77	3'09 [±] 0'94	2'13 [±] 0'56 ^x	1'58 [±] 0'27 ^x

x Datos estadísticamente significativos.

Tabla V.- Modificaciones de la composición bioquímica de la bilis tras la vagotomía total abdominal.

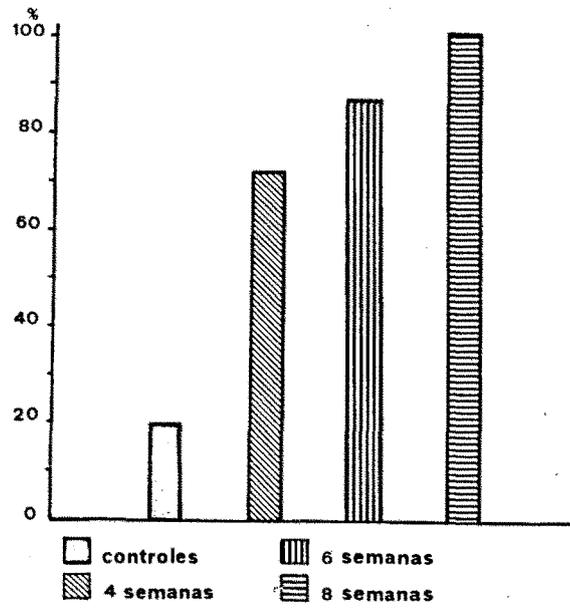


Fig. 22 : Porcentaje de cocientes fosfolipidos/colesterol litogénicos.

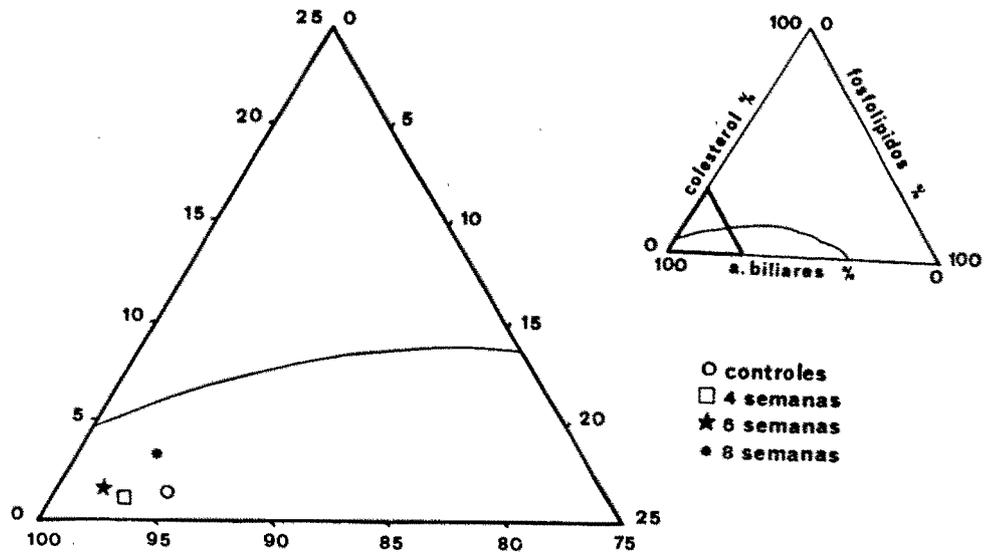


Fig. 23 : Proyección de los datos bioquímicos de los animales control y vagotomizados en el diagrama de fases.

dos de los tres parámetros estudiados tanto por grupos como aisladamente cada uno de los animales, no se ha observado ningún caso de bilis litogénica, a pesar de las modificaciones del colesterol y los fosfolípidos inducidos por la vagotomía, ello sin duda es debido a que los valores de los ácidos biliares, que son muy elevados en el conejo, no se modifican con la intervención. (fig. 23).

DISCUSSION

EL FACTOR VAGAL EN LA COLECISTITIS.

Nuestro trabajo experimental demuestra una elevada incidencia de colecistitis crónica, de mayor o menor intensidad, tras la realización de la vagotomía total abdominal en el conejo, y una notable proporción de colecistitis agudas, cuando a la vagotomía se le asoció la introducción en la vesícula de un fragmento de cálculo humano.

Estos resultados corroborean los hallazgos de Schein y cols.⁹⁰, que observaron de forma sistemática en el perro, tras la vagotomía abdominal total distensión de la vesícula biliar, aparición de lesiones inflamatorias en la pared vesicular con aumento de la viscosidad y aparición de partículas amorfas de 1-4 mm. en la bilis. Estos autores constataron la aparición de lesiones inflamatorias agudas a nivel de la vesícula biliar, en todos los casos en que se asoció a la vagotomía abdominal total la introducción en la vesícula de un fragmento de cálculo de colesterol.

También en el hombre se han publicado algunas observaciones de colecistitis agudas postoperatorias alitiásicas tras la realización de una vagotomía^{235,236}. Asimismo se ha demostrado que tras la vagotomía se produce una degeneración de las células nerviosas de la pared vesicular similar a la que se puede observar en las colecistitis crónicas⁹⁰.

Estos hechos hacen pensar, como indican Schein y cols⁹⁰, que las alteraciones vagales funcionales o inducidas quirúrgicamente, podrían participar en el desarrollo de algunas formas de colecistitis. No obstante aunque los hallazgos clínicos y experimentales evidencian que la vagotomía total abdominal debe ser considerada como un factor etiológico en ciertos tipos de colecistitis, no está claro el mecanismo patogénico por el que la vagotomía conduce a la producción de las lesiones inflamatorias vesiculares.

Schein y cols.⁹⁰, han invocado para explicar la colecistitis postvagotomía la irritación quími-

ca que producirían las sales biliares concentradas, como consecuencia de la mayor reabsorción de agua, subsiguiente a la estasis vesicular condicionada por la vagotomía total abdominal^{74,237,238}. Este factor de irritación química actualmente admitido en las formas litiásicas de colecistitis agudas²³⁹, fué demostrado experimentalmente en 1952 por Thomas y Womack²⁴⁰, quienes evidenciaron en el perro, que el aumento temporal de la concentración de sales biliares en la vesícula asociado a una obstrucción del cístico, puede producir una olecistitis aguda.

Gleen y Wantz²⁴¹ han invocado un mecanismo patogénico similar, admitido por un gran número de autores^{242,243}, para explicar la aparición de las colecistitis agudas alitiásicas postoperatorias. Estos autores consideran que en estos casos la estasis vesicular, causa de la concentración de sales biliares, sería la consecuencia de una falta de producción de colecistoquinina, consecutiva al ayuno, y una hipertonia del esfínter de Oddi en relación con analgésicos de tipo morfínico etc. El hecho de que el inicio de la cole-

cistitis postoperatorias, coincide con frecuencia con la reanudación de la alimentación oral, ha llevado a pensar a Gleen y Wantz²⁴¹, al producirse la contracción vesicular, por el estímulo de esta primera comida, la bilis espesada como consecuencia de la concentración sufrida durante el estasis vesicular, obstruiría el cístico iniciándose el episodio de colecistitis (fig.24.).

La vagotomía total abdominal facilitaría la secuencia propuesta por Gleen y Wantz²⁴¹, ya que esta intervención condiciona una marcada hipotonía y en consecuencia estasis vesicular⁷⁴, conservándose la sensibilidad de este órgano a la colecistoquinina.

La estasis vesicular inducida por la vagotomía podría contribuir a la producción de colecistitis, además de por el mecanismo anteriormente expuesto, favoreciendo la infección biliar, ya que algunos gérmenes existentes en la bilis pueden atacar la lecitina, factor tóxico para las membranas, capaz de producir la inflamación de la vesícula biliar,

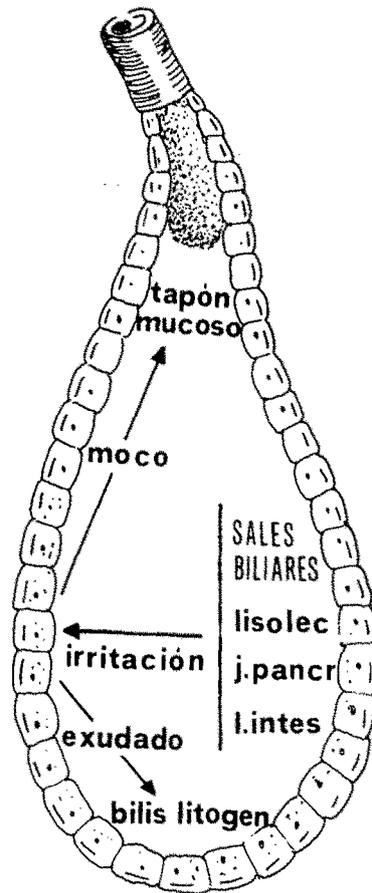


Fig. 24 : Patogenia de la colecistitis post-vagotomía.

como demostró Gottfríes²⁴⁴ experimentalmente mediante la inyección intravesicular de soluciones de lisolecitina tras ligar el cístico. Este autor asimismo ha puesto de manifiesto la existencia de concentraciones anormalmente elevadas de lisolecitina en la bilis de los enfermos con colecistitis aguda, encontrando una gran similitud entre las lesiones histológicas de estos pacientes y las producidas por el método experimental.

En el caso de la colecistitis alitiásica postvagotomía, si bien falta el factor de obstrucción mecánica evidente en la colecistitis litisiática y en las colecistitis agudas experimentales, posiblemente existe, además del aumento de volumen vesicular y del diámetro coledociano, un cierto grado de obstrucción funcional como parecen demostrar los hallazgos de Williams y Huang²³⁷, de un incremento altamente significativo de la presión biliar, evidente también tras la ingesta, en el perro vagotomizado. Germain²³⁸, ha corroborado estos hallazgos, en el cerdo, encontrando un aumento de la presión biliar en el 71,4% de los ani-

males vagotomizados, hecho que atribuye a una falta de relajación del esfínter de Oddi.

Sin embargo existen trabajos que disienten de los anteriores pues Hopton²⁴⁵, no encuentra diferencias en la presión a nivel del esfínter de Oddi tras la vagotomía y Schein y cols⁹⁰ y Dardick y cols²⁴⁶ hallan tras la vagotomía abdominal total una disminución del tono esfinteriano.

Existe pues una gran discordancia entre los hallazgos del tono del esfínter de Oddi tras la vagotomía y aunque algún autor²³⁸, ha evidenciado experimentalmente ambos tipos de efecto tras la vagotomía abdominal total la divergencia podría estar en relación con diferencias metodológicas. Por el contrario existe una gran coincidencia en los trabajos realizados con drogas parasimpático-miméticas y anticolinérgicas, produciendo a nivel del esfínter de Oddi, las primeras un aumento de presión y las segundas una evidente disminución de la misma^{249,250}.

Además de las causas expuestas otros dos factores, a los que se les atribuye influir en la pa-

togenia de la colecistitis aguda postoperatoria, el reflujo a la vesícula biliar de flujo pancreático^{251,252} y el de contenido intestinal^{253,254} podrían contribuir a la producción de la colecistitis postvagotomía.

Ambos hechos pueden ser favorecidos por la vagotomía total abdominal, puesto que como hemos indicado anteriormente existen en la literatura trabajos que muestran bien un aumento²³⁷ bien una disminución^{90,246}, del tono del esfínter de Oddi tras la vagotomía total, y Germain²³⁸, ha demostrado que esta intervención puede condicionar de forma transitoria, bien una hipertonía, 71,4% de los casos, o una hipotonía del esfínter de Oddi, 28,6% de los casos. Este efecto paradójico sobre el esfínter según Germain²³⁸, está en relación con la proporción de fibras colinérgicas y adrenérgicas que posea cada vago. La hipertonía del esfínter de Oddi, en los casos de canal biliopancreático común, puede condicionar el reflujo de jugo pancreático a la vesícula, habiendo demostrado experimentalmente Reid²⁵⁵ en 1949, que el jugo pancreático en presencia de

una estasis vesicular, mediante la ligadura del cístico, es capaz de producir una colecistitis aguda. La vagotomía además de favorecer el reflujo condiciona como hemos dicho anteriormente una estasis vesicular.

El reflujo de líquido intestinal también ha sido considerado como causa de algunas colecistitis agudas postoperatorias alitiásicas en casos de íleo postoperatorio importante^{253,254}. En estas circunstancias se considera que el aumento de presión intraluminal podría forzar el esfínter de Oddi, que se abre a partir de una presión de 10 cm. de H₂O. La vagotomía total abdominal podría favorecer este reflujo mediante la hipotonía del esfínter de Oddi que en algunos casos puede producir²³⁸.

Es posible que la colecistitis crónica observada tras la vagotomía total abdominal, producida por cualquiera de los mecanismos expuestos ó por la conjunción de varios de ellos, tenga un papel importante en la génesis de la colelitiasis post-vagotomía. La lesión inflamatoria podría alterar

la capacidad que, en conciones normales, tiene la mucosa vesicular para absorber de forma selectiva los distintos componentes lipídicos de la bilis²⁵⁶. Erb y Kantck²²² han demostrado la existencia de una sobresaturación de colesterol de la bilis vesicular, en colecistitis agudas y crónicas.

Apoyándonos en trabajos experimentales, que demuestran que la vesícula biliar concentra las sales biliares en exceso respecto al colesterol, hoy en día es lícito pensar que si la vagotomía total abdominal altera este hecho, se producirían las condiciones para determinar una bilis litogénica²⁵⁶.

Tambien es posible que la colecistitis crónica contribuya, juntamente con la hipotonía propia de la denervación a alterar la dinámica vesicular y por tanto del "pool" de sales biliares, factor que posiblemente tiene una gran importancia en la litogenia²⁵⁶, puesto que la bilis no se ha mostrado litogénica tras la vagotomía total abdominal ni en nuestro trabajo ni en los de otros autores.

MODIFICACIONES BIOQUIMICAS DE LA BILIS DESPUES
DE LA VAGOTOMIA TOTAL ABDOMINAL.

Nuestro trabajo ha evidenciado que la vagotomía total abdominal a nivel biliar produce dos tipos de efectos por un lado es capaz de inducir la aparición de lesiones inflamatorias, crónicas cuando actúa aisladamente y agudas cuando se asocian la introducción de un cálculo en la vesícula en la pared vesicular y por otra parte origina modificaciones en la composición de la bilis en el sentido de producir una elevación de las cifras de colesterol, a las 8 semanas de la intervención, sin significación estadística, descenso estadísticamente significativo de los valores de los fosfolípidos y descenso del cociente fosfolípidos/colesterol, litogénico en los 3 lotes de animales vagotomizados.

Nuestros hallazgos bioquímicos tienen algunos puntos de conexión con los de Tompkins y cols⁸⁹ los cuales hallaron en perros con vagotomía abdominal total una marcada disminución del cociente fosfolípidos/colesterol. Si bien en su traba-

jo a diferencia del nuestro, el descenso del cociente se produce por la elevación de las cifras de colesterol, siendo mínimo el descenso de los fosfolípidos. Asimismo estos autores estudiaron la disolución de cálculos humanos de colesterol introducidos en la vesícula, constatando que la vagotomía produce una reducción de la velocidad de disolución de los cálculos. Los datos bioquímicos y la velocidad de disolución prácticamente se normalizaron a las 8 semanas de la intervención. En nuestro estudio las anomalías bioquímicas persisten o tienden a acentuarse con el tiempo.

Cowie y Clark⁸⁴ han constatado en perros con vagotomía total abdominal y piloroplastia, a los que se había practicado una colecistectomía, un descenso altamente significativo del flujo biliar, tras una comida rica en grasas, una pequeña reducción de las cifras de sales biliares, reducción más importante de los fosfolípidos y elevación significativa del colesterol, lo que hace que la bilis de estos animales proyectada sobre el diagrama de gases sea litogénica. Fletcher y Clark⁸² habían observado previamente en perros con vesícula que tras la vagotomía abdominal total, se producía un descenso del flujo biliar cierta re-

ducción de los valores de las sales biliares y pequeñas modificaciones en la concentración de fosfolípidos y colesterol, sin que la bilis fuera litogénica.

Willbur y cols²³⁰, han publicado un trabajo en el que comparan, en el perro, los efectos de la vagotomía gástrica proximal, la vagotomía abdominal total y la vagotomía abdominal total con piloroplastia sobre el volumen y la composición de la bilis vesicular. Estos autores han constatado una elevación de las cifras de colesterol tras la vagotomía total abdominal y piloroplastia, un descenso de los fosfolípidos en la vagotomía abdominal total, con un paradójico incremento de los mismos en los casos de vagotomía y piloroplastia, y un aumento de las sales biliares tras la vagotomía gástrica proximal y la abdominal total. Los dos tipos de vagotomía abdominal total produjeron aumento del tamaño vesicular, persistiendo este inmodificado tras la vagotomía gástrica proximal. No hubo diferencias significativas y la bilis no fué litogénica, en ningún caso. Constituye la aportación más in-

interesante de este trabajo el hallazgo de cálculos vesiculares en la mitad de los perros sometidos a vagotomía abdominal total con o sin piloroplastia, sin que se encontrase ninguno en los controles y en los sometidos a vagotomía gástrica proximal. Se ha conseguido pues en este trabajo demostrar experimentalmente que la vagotomía abdominal total puede producir colelitiasis.

Ahora bien aunque algunos trabajos clínicos^{86,88,89} y experimentales²³⁰, han evidenciado que la vagotomía abdominal total es capaz de inducir la formación de cálculos biliares, aún no se ha demostrado la forma en que la sección vagal induce la precipitación del colesterol.

La vagotomía abdominal total podría conducir a la colelitiasis por diferentes mecanismos, modificando la función vesicular, actuando directamente sobre la célula hepática, o bien modificando la producción de secretagogos y la circulación entero-hepática de sales biliares a nivel intestinal.

La vagotomía abdominal total produce sobre la vesícula un efecto doble por un lado hipotonía con aumento de su volumen, lo que puede condicionar alteraciones en la dinámica del pool de sales biliares, factor incriminado por algunos autores en la litogénia¹⁴⁹, y por otro, como demuestran nuestro trabajo y el de Schein y cols⁹¹, la vagotomía puede dar lugar a lesiones inflamatorias de la pared vesicular. Este hecho puede condicionar una pérdida de la capacidad de reabsorción y concentración que posee la pared vesicular, en condiciones normales, hecho al que algunos autores conceden la máxima importancia en cuanto factor patogénico de la litiasis^{207,208}.

La pérdida de la capacidad de concentración, así como de la capacidad de contracción, como indica Griffith²⁵⁷, se puede ver en algunos pacientes vagotomizados, hecho que está en la línea de nuestros hallazgos experimentales y de lo anteriormente expuesto. La vesícula puede absorber de forma selectiva sales biliares²⁰³, fosfolípidos²⁰⁴ y colesterol²⁰⁵. Gleen y Mc Sherry²⁰⁷ y Nakayama y Van der Linden²⁰⁸, concluyen en sus trabajos que la vesícula en condiciones nor-

males actúa concentrando en exceso las sales biliares respecto al colesterol, con lo que disminuye la saturación de la bilis vesicular en este elemento.

La alteración de estas funciones vesiculares podrían influir en la configuración de las modificaciones de la composición bioquímica de la bilis, que se observan tras la vagotomía abdominal total, ya que no pueden ser el factor exclusivo, puesto que también se han determinado anomalías de la composición biliar, de mayor intensidad incluso, en animales colecistectomizados⁸⁴.

La vagotomía podría inducir las modificaciones bioquímicas, actuando a nivel de la célula hepática, ahora bien, para podernos pronunciar, frente a esta posibilidad, son necesarios estudios de la actividad de la HMG-CoA reductasa y la colesterol-7-hidroxilasa hepáticas, factores que regulan la síntesis de colesterol y sales biliares, respectivamente. Cowie y Clark⁸³ pensaron que el vago podía ejercer una acción directa sobre la célula hepática al constatar que también en los animales colecistectomizados, se producen anoma-

lías en la composición bioquímica de la bilis, tras la vagotomía abdominal total.

La sección vagal también podría contribuir a la producción de cálculos biliares, a través de las modificaciones que origina a nivel intestinal. A este nivel, la vagotomía abdominal total puede intervenir de dos formas, disminuyendo la síntesis de factores coleréticos, o bien, alterando la circulación enterohepática de sales biliares. Nyhus⁹¹ considera factores importantes en la producción de la litiasis postvagotomía, la supresión de la acción colerética de los ramos vagales hepáticos y la disminución de secreta, el factor colerético más importante, que condiciona la reducción de la acidez gástrica causada por vagotomía. La circulación enterohepática de sales biliares puede alterarse tras la vagotomía abdominal total, como consecuencia de las anomalías del tránsito intestinal⁵⁹, el aumento de la flora intestinal²² y el incremento de la eliminación de ácidos biliares en las heces⁶³.

El hecho de que las mayores modificaciones de

la composición biliar, observadas en el animal de experimentación tras la vagotomía abdominal total, correspondan a los fosfolípidos, sustancias que no poseen circulación enterohepática, y al colesterol, produciéndose por el contrario descensos mínimos o nulos de los ácidos biliares, elementos en los que la circulación enterohepática tiene un valor primordial, hace pensar que los efectos de la sección vagal, deben ejercerse fundamentalmente a nivel hepático o a nivel de la mucosa vesicular (absorción selectiva de los distintos componentes lipídicos de la bilis).

La constatación de la existencia de modificaciones de la composición biliar, postvagotomía abdominal total, en el perro colecistectomizado, incluso más evidentes que en los perros con vesícula, puesto que la bilis fué litogénica, llevan a considerar que los efectos de la sección vagal sobre la bilis, deben ejercerse, fundamentalmente, a nivel de la célula hepática⁸⁴.

Ahora bien, en ninguno de los trabajos experimentales, excepto el efectuado por Cowie y Clark⁸⁴

con perros colecistectomizados, se ha evidenciado la producción de bilis litogénica, tras la vagotomía abdominal total, a pesar de haber constatado Tompkins y cols⁸⁹ un aumento de los cocientes fosfolípidos/colesterol, al igual que nosotros, con disminución de la capacidad para disolver pequeños cálculos humanos, y Wilbur y cols²³⁰ la producción de cálculos humanos. Por lo tanto, si la vagotomía abdominal total no es capaz de producir una bilis litogénica, hay que pensar que para que tenga lugar la precipitación del colesterol y la formación de cálculos deben existir factores coadyuvantes. Estos factores serían, primordialmente, la hipotonía vesicular y las alteraciones inflamatorias de la misma,

CONCLUSIONES

- 1) La vagotomía abdominal total es capaz de producir lesiones inflamatorias crónicas a nivel de la pared de la vesícula biliar.
- 2) Cuando a la vagotomía abdominal total se le asocia la introducción de un fragmento de cálculo de colesterol, se producen en un gran número de casos lesiones inflamatorias agudas de la pared vesicular.
- 3) La anterior constatación experimental hace que sea aconsejable la realización de la colecistectomía en todos aquellos pacientes que siendo portadores de cálculos biliares deben ser sometidos a una vagotomía abdominal total, con el fin de evitar la producción de colecistitis agudas postoperatorias.
- 4) Existe una elevación del colesterol biliar, sin significación estadística, a las 8 semanas de efectuar la sección vagal.
- 5) La vagotomía abdominal total no modifica los valores de los ácidos biliares de la bilis vesicular.

6) En todos los lotes de animales vagotomizados existe un descenso estadísticamente significativo de los fosfolípidos biliares.

7) Los cocientes fosfolípidos/colesterol han sido litogénicos, es decir inferiores a 3'5 en todos los lotes de animales sometidos a una vagotomía abdominal total. El descenso del cociente fué estadísticamente significativo en los lotes de 6 y 8 semanas.

8) La vagotomía puede modificar la composición biliar alterando la síntesis hepática, la función vesicular ó la función intestinal. La normalidad de las cifras de ácidos biliares tras la sección vagal abdominal total hace pensar que los cambios de composición biliar debe producirlos esta intervención bien a nivel hepático, bien a nivel vesicular ó por acción combinada.

9) La bilis vesicular no se hace litogénica tras la vagotomía abdominal total, a pesar de las modificaciones evidenciadas en su composición, debido a que la elevada concentración de ácidos biliares existentes en la bilis del conejo no se

altera tras la sección de los vagos.

10) Sin embargo es posible que las alteraciones de las concentraciones de colesterol y fosfolípidos que la vagotomía produce sean capaces de conducir la bilis a la litogenicidad, en individuos con una baja concentración de ácidos biliares, en los que la bilis se halla próxima a la saturación de colesterol previamente a la intervención.

11) Dado que la bilis no se muestra litogénica tras la vagotomía abdominal total y se ha demostrado, clínica y experimentalmente, que esta intervención induce la formación de cálculos biliares, hay que pensar que estos son el resultado de la conjunción de las alteraciones bioquímicas con otros factores, que serían fundamentalmente las alteraciones inflamatorias y del tono que a nivel vesicular ocasiona la sección vagal.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

1. PAVLOV, J.P. y SHUMOV-SIMANOWSKAJA.: Inervation der magensdösen hein Hunde. Cent. Physiol., 3:113, 1889.
2. JABOULAY, M.: La gastroentrérostomie. La ye-yunoduonodestomie. La resection du pylore. Arch. prov. Chir., 1:1, 1892.
3. EXNER, A.: Ein neues operation verfahren bei-tabischen gastrsche krire. Dtsch. Z. Chir., 111: 576, 1911.
4. LATARJET, N.A.: Resection des nerfs de l'estomac, technique operatoire resultat clinique. Bull. Acad. Med., 87:681, 1922.
5. DRAGSTET, L.R. y OWENS, S.M.: Supradiaphragmatic section of the vagus nerve in the treatment of duodenal ulcer. Proc. Soc. exp. Biol. (B.Y.,) 53:152, 1943.

6. DRAGSTED, L.R. y SCHAFFER, P.W.: Removal of the vagus innervation of the stomach in gastroduodenal ulcer. *Surgery*, 17:742, 1945.
- 7 GOLIGHER, C.J.: A technique for highly selective (parietal cell or proximal gastric) vagotomy for duodenal ulcer. *Brit. J. Surg.*, 61: 337, 1974.
8. FRANCKSSON, C.: Selective abdominal vagotomy. *Acta. Chir. scand.*, 96:409, 1948.
9. JACKSON, R.G.: Anatomic study of the vagus nerve, with a technique of transabdominal selective gastric vagus resection. *Arch. Surg.*, 56: 333, 1948.
10. JOHNSTON, D. y WILKINSON, A.R.: Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. *Brit. J. Surg.*, 57:289, 1970
11. AMDRUP, E. y Hart, W.: Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. *Gastroenterology*, 59: 522, 1970.

12. HOLLE, F. y HART, W.: Neue weg der chirurgie des gastroduodenalulcus. Med. Klin., 62:441, 1967.

13. SIMMONS, R.L. BACK, V.R. HARVEY, H.D. y HESTER, F.P.: Technical complications of transabdominal vagotomy. Arch. Surg., 92:922, 1966.

14. WIRTHLIN, L.S. y MALT, R.A.: Accidents of vagotomy. Surg. Gynec. Obstet., 135:913, 1972.

15. HANSER, J.B. y LUCAS, R.J.: Esophageal perforation during vagotomy. Arch. Surg., 101:466, 1970.

16. POSTLETHWAIT, R.W., SEYK, K.K. KIM, M.D. y DULLON, M.L.: Esophageal complications of vagotomy. Surg. Gynec. Obstet., 128:481, 1969.

17. NEWCOMBE, J.F.: Fatality after highly selective vagotomy. Brit. Med. J., 2:561, 1974.

18. WYLLIE, J.H.: Complication of proximal gastric vagotomy. Brit. Med. J., 2: 561, 1974.

19. JOHNSTON, D.: Operative mortality and post-operative morbidity of highly selective vagotomy. Br. Med. d., 4:545, 1975.
- 20 EDWARDS, D.A.W.: Postvagotomy dysphagia. Lancet, 2:90, 1970.
21. ANDERSON, H.A., SCHLEGEL, J.F. y OLSEN. A. M.: Postvagotomy disphagia. Gastroen. Endosc., 12:13, 1966.
22. JOHNSTON, D.: A new look at vagotomy. Surgery Annual. Vol. 6, pág. 125. Applton-Century-Crofts New Yorck. 1974.
- 23CLARCK, G.G., MURRAY, J.G., SLESSOR, I.M. y WYLLIE, J.H.: Complete vagotomy and its consequences: follow up of 146 patients. Brit.Med. J., 2:900, 1964.
24. AMDRUP, E.: Vagotomy in the treatment of peptic ulcer. Clinics in Gastroenterology, 2:397, 1973.
25. NARBONA, B., CHULIA, F., TOME, A. y VILLAL-

BA, S.: Vagotomía supraselectiva (vagotomía selectiva de células parietales). Estudio de 150 casos. Rev. Quir. Esp., 1:10, 1974.

26. DOVALE, M., VILA, R., LOZANO, M. y CHARLO, T.: Nuestra experiencia con vagotomía de células oxínticas (V.C.O.) en el tratamiento del ulcus duodenal. Rev. esp. Enferm. Apar. Dig., 44:651, 1974.

27. GUILLORY, J.R. y CLAGETT, O. TH.: Post-vagotomy dysphagia. Surg. Clin. N. Amer., 47:883, 1967.

28. GRANDHAL, J.W. y HARREY, M.F.: Attempts to produce experimental cardiospasm in dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 44:126, 1940.

29. MOSES, W.A.: Critique on vagotomy. New Engl. J. Med., 237:603, 1947.

30. WILCOX, R.S.: Cardiospasm following vagotomy. Amr. J. Surg., 79:843, 1950.

31. DAGRADI, A.E., STEMPIEN, S.J. SEIFER, H. W.

- y WEIMBERG, J.A.: Terminal oesophageal (vestibular) spasm after vagotomy. Arch. Surg., 85:955, 1962.
32. DRAGSTEDT, L.R. y WOODWARD, E.R.: Apraisal of vagotomy for peptic ulcer after seven years. J. Amer. med. Ass., 145:795, 1951.
33. BRUCE, J.: Dysphagia following vagotomy. J. roy. Coll. Surg. Edinb., 4:170, 1959.
34. SPENCER, J.D.: Postvagotomy dysphagia Br. J. Surg., 62: 254, 1975.
35. SCHLICKE, C.P.: Complications of vagotomy. Amer. J. Surg., 106:206, 1963.
- 36 WILLIAMS, J.A. y WOODWARD, D.A.K.: The effect of subdiaphragmatic vagotomy on the function of the gastroesophageal sphincter. Surg. Clin. N. Amer., 47:1341, 1967.
37. WASTELL, C.: Chronic duodenal ulcer. Pág. 197. Butterworths. Londres. 1972.

38. ORR, I.M.: Selective surgery for peptic ulcer. *Brit. J. Surg.*, 50:121, 1962
39. KRAUSE, U.: Current trends in ulcer surgery. *Nordisk Medicin*, 83:65, 1970.
40. GOLIGHER, J.C.: The comparative results of different operations in the elective treatment of duodenal ulcer. *Brit. J. Surg.*, 57:780, 1970.
41. KELLNER, H.C. y MELLINKOFF, S.M.: The dumping syndrome: An interpretation. *Gastroenterology*, 44:424, 1963.
42. GRAFE, W.R. y SWAN, K.G.: Hemodynamics of the Experimental Dumping Syndrome. *Surgery*, 66:734, 1969.
43. STALHGREN, M.D. y RONEK, K.: The Role of jejunal distention and the initiation of the Dumping Syndrome. *Ann. Surg.*, 176:582, 1962.
44. DRAPANAS, T., Mc DONALD, J.C. y STEWART, J.D.: Serotonin release following instillation of hyper-

tonic glucose in to the proximal intestine. Ann. Surg., 156:582, 1962.

45. CUSCHIERI, A. y ONABANJO, O.A.: Kinin release after gastric surgery. Br. Med. J. 3:565 1971.

46. BLOOM, S.R. ROYSTON, C.M.S. y THOMSON, J.P.S.: Enteroglucagon release in the Dumping Syndrome. Lancet, 2:789, 1972.

47. WILBUR, B.G. y KELLY, K.A.: Effet of proximal gastric, complete gastric and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility and emptying. Ann. Surg., 178:295, 1973.

48. WILKINSON, A.R. y JOHNSTON, D.: Effet of truncal, selective and highly selective vagotomy on gastric emptying and intestinal transit of a food barium meal in man. Ann. Surg., 178:190, 1973.

49. MIGUEL, J.: Diarrea tras diversas formas de vagotomía con y sin drenaje. Rev. esp. Enferm. Apar. Dig., 38:595, 1972.

50. HENDRY, W.G. y ABDULLA, D.M.: Diarrhoea after

vagotomy. A comparative study of truncal and bilateral selective vagotomy. *Brit. J. Surg.*, 56:1, 1969.

51. COX, A.G.: Vagotomy and drainage procedures. The present position. *Progr. Surg.* 8:45, 1970.

52. EISENBERG, M.M. WOODWARD, E.R., CARSON, T.J. y DRAGSTEDT, L.R.: Vagotomy and drainage procedure for duodenal ulcer: the results of ten years experience. *Ann. Surg.*, 170:317, 1969.

53. JORDAN, P.H. y CONDON, R.E.: A prospective evaluation of vagotomy- pyloroplasty and vagotomy-antrectomy for treatment of duodenal ulcer. *ann. Surg.*, 172:547, 1970.

54. PRICE, W.E., GRIZALE, J.E. , POSTLEHWAIT, R. W., JONHSON, W.D. y GRABICKI, P.: Results of operation for duodenal ulcer. *Surg. Gynec. Obstet.*, 131:233, 1970.

55. GOLIGHER, J.C., PULVERTAFT, C.N. De DOMBAL, F.T., CORNYEAS, J.H., DUTHIE, H.I., FEATHER, D.B.,

LATCHMORE, A.J.C. HARROP, SHOESMITH, J. SMIDDY, F.G. y WILLSON-PEPPER, J.: Five to eight year results of Leeds-Yorck controlled trial of elective surgery for duodenal ulcer. *Brit. Med. J.*, 2:781, 1968.

56. Mc KELVEY, S.T.D.: Gastric incontinence and postvagotomy diarrhoea. *Brit. J. Surg.*, 57:740, 1970.

57. BROOKS, J.R., SMITH, H.F. y PEASE, F.B.: Bacteriology of the estomach immediately following vagotomy: the growth of *Candida Albicans*. *Ann. Surg.*, 179:859, 1974.

58. Mc KALVEY, S.T.D., TONER, D., CONNELL, A.M., y KENNEDY, T.L.: Coeliac and hepatic nerve function following selective vagotomy. *Brit. J. Surg.*, 60:219, 1973.

59. KIEKENS, R. y GOVAERTS, J.P.: Digestion et absorption digestivae après vagotomie. *Strasbourg Méd.*, 15:584, 1964.

60. CONDON, J.R., ROBINSON, V., SULEMAN, M.I. y

FAN, V.S.: The cause and treatment of postvagotomy diarrhoea. *Brit. J. Surg.*, 62:309, 1975.

61. AYULO, J.A.: Cholestyramine in postvagotomy syndrome. *Am. J. Gastroent.*, 57:207, 1972.

62. ALLAN, J.G., GERSKOWITCH, V.P. y RUSELL, R. J.: A study of the role of bile acids in the pathogenesis of postvagotomy diarrhoea. *Gut*, 14: 423, 1973.

63. GERSKOWITCH, V.P., ALLAN, J.G. y RUSELL, R. I.: Increase secretion of bile acids in postvagotomy diarrhoea. *Br. J. Surg.*, 50:912, 1973.

64. ALLAN, J.G., GERSKOWITCH, V.P. y RUSELL, R. I.: Bile and acids postvagotomy diarrhoea. *Br. Med. J.*, 4:741, 1973.

65. PARKIN, G.J.S., SMITH, R.B., JOHNSTON, D.: Gall bladder volume and contractility after truncal, selective and highly selective (parietal-cell) vagotomy in man. *Ann. Surg.*, 178:581, 1973.

66. SMITH, D.G., MAC KAY, C. Mc ALLISTER, R.A.
.: The effect of vagotomy and drainage on the
composition of bile. *Scott. Med. J.*, 18:65,
1973.
67. MALAGELADA, J.R., GO, V.L.W., GAMBLE, W.S.
y SUMMERSKILL, W.H.J.: Pancreatic and gall blad-
der responses to cholecistokynin-Pancreozymin
(CCK - PZ) are altered by vagotomy or cholecys-
tectomy. *Gastroenterology*, 62:780, 1973.
68. ISAZA, J., JONES, D.T., DRAGSTEDT, L.R. y
WOODWARD, E.R.: The effect of vagotomy on motor
function of the gall bladder. *Surgery*, 70:616,
1971.
69. HARDISON, W.G.M. y ROSENBERG, I.M.: Bile
salt deficiency in statorrhoea following resec-
tion of the ileum and proximal colon. *New Engl.
J. Med.*, 277:337, 1967.
70. MEKHJIAN, H.S., PHILLIPS, S.F. y OFMANN, A.
F.: Colonic secretion of water and electrolytes
induced by bile acids: perfusion studies in man.
J. Clin. Invest., 50:1569, 1971.

71. GALAPEUX, E.A., TEMPLETON, E.D. y BORKON, E. L.: The influence of bile on the motility of the dog's colon. *J. Physiol.*, 121:130, 1938.
72. LOW-BEERT, T.S.: Diabetic diarrhoea. *Br. Med. J.*, 4:74L, 1973.
73. JOHNSON, F.E. y BOYDEN, E.A.: The effect of double vagotomy on the motor activity of the human gall bladder. *Surgery*, 32:591, 1952.
74. RUDICK, J. y HUTCHINSON, J.F.S.: Evaluation of vagotomy and biliary function by combined oral cholecistography and intravenous cholangiography. *Ann. Surg.*, 162:234, 1965.
75. INBERG, M.V. y VUORIO, M.: Human gallbladder function after selective gastric and total abdominal vagotomy. *Acta Chir. Scand.*, 135:625, 1969.
76. MIGUEL, J.: Efecto de la vagotomía selectiva sin drenaje en el funcionamiento de la vesícula biliar. *Rev. esp. Enferm. apar. dig.*, 31:577, 1977.

77. COX, H.T., DOHERTY, J.F. y KERR, D.F.: Changes in gall bladder after elective gastric surgery . Lancet, 1:764, 1958.

78 ERIAN, A., BROOKS, F.P. OSTROW, J.D., ARVAN, D.A., WILLIAMS, C.N. y CERDA, J.J.: Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretion in man. Gastroenterology, 61:686, 1971.

79. STURDEVANT, R.A., STERN, D.H., RESIN, H. y ISENBERG, J.I.: Effect of graded doses of octapeptido of cholecystokinin on gall bladder size in man. Gastroenterology, 64:452, 1973.

80. Mc KELVY, S.T.D., TONER, D., CONELL, A.M. y KENNEDY, T.: Coeliac and hepatic nerve function following selective vagotomy. Br. J. Surg., 60: 219, 1973.

81. FRITZ, M.E. y BROOKS, F.P.: Control of bile flow in the cholecystectomized dog .Am. J. Physiol 204:825, 1963.

82. FLETCHER, D.M. y CLARK, C.G.: Changes in canine bile flow and composition after vagotomy. *Br. J. Surg.*, 56:103, 1969.
83. COWIE, A. y CLARK, C.G.: The lithogenic effect of vagotomy. *Bull. Soc. int. Chir.*, 31:7, 1972.
84. COWIE, A.G.A. y CLARK, C.G.: The lithogenic effect of vagotomy. *Brit. J. Surg.*, 59:365, 1972.
85. HOFFMANN, A.F. y SMALL, D.M.: Detergent properties of bile salts: correlation with physiological function. *A. Rev. Med.*, 18:333, 1967.
86. CLAVE, R.A. y GASPAR, M.R.: Incidence of gall bladder disease after vagotomy. *Amer. J. Surg.* 118:168, 1969.
87. FRIEDMAN, D.D., KANNEL, W.B. y DAWBER, T.R.: The epidemiology of gall bladder disease: Observations in the Framingham study. *J. Chronic Dis.*, 19:273, 1966.
88. NOBLES, E.R.: Vagotomy and gastroenteroanas-

tomy 15 year following. Am. Surgeon, 32:177, 1966.

89. TOMPKINS, R.K., KRAFT, A.R., ZIMMERMAN, E., LICHIENSTEIN, J.E. y ZOLLINGER, R.M.: Clinical and biochemical evidence of increased gallstone formation after complete vagotomy. Surgery, 71: 196, 1972.

90. SCHEIN, C.R., ROSEN, R.G., WARREN, A. y GLIEDMAN, M.L.: A vagal factor in cholecystitis. Surgery, 66:345, 1969.

91. NYHUŞ L.M.: Discusión de la comunicación "Incidence of gall bladder disease after vagotomy" CLAVE, R.A. y GASPAR, M.R. Am. J. Surg., 118:175, 1969.

92. TANKEL, H.I. y HOLLANDER, F.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion. Am. J. Physiol., 193:393, 1958.

93. FIELDS, M. y DUTHIE, H.L.: Effect of vagotomy on intraluminal digestion of fat in man. Gut. 6:301, 1965.

94. HOLMHUIST, B. y COLLEEN, S.: Secretion of pancreatic juice following vagotomy. Acta.Chir. Scand., 130:111, 1965.
95. WILLIAMS, E.J. e IRVINE, W.T.: Funcional and metabolic effects of total and selective vagotomy. Lancet, 1:1053, 1966.
96. DREILING, D.A., DRUCKERMAN, L.J. y HOLLANDER, F.: The effects of complete vagisection and vagal stimulation on pancreatic secretion in man. Gastroenterology, 20:578, 1952.
97. SMITH, R.B., EDWARDS, J.D. y JOHNSTON, D.: Does the vagal nerve supply to the pancreas matter in man? Br. J. Surg., 60:318, 1973.
98. DAVIS, M., GUPTA, S y ELDER, J.B.: The effect of vagotomy on the exocrine pancreatic secretory response to pentagastrin and to a meat meal in dogs. Br. J. Surg., 70:318, 1973.
99. SMALL, W.P.: Resultados a largo plazo de la cirugía de la úlcera péptica. Clínica Gastroenterológica, vol. 1, nº 2:214. Ed. Salvat, Barcelo-

na, 1974.

100. WASTTEL, C.: Long-term clinical and metabolic effect of vagotomy with either gastrojejunostomy or pyloroplasty. *Ann. R. Coll. Surg.*, 45:193, 1969.

101. WASTELL, C. y ELLIS, H.: Faecal fat excretion and stool colour after vagotomy and pyloroplasty. *Br. Med. J.*, 1:1194, 1966.

102. DYMOCK, I.W., RURCK, W.P., BROWN, P.W., SIRCUS, W., SMALL, W.P. y THOMSON, C.: Vitamin C and gastroduodenal disorders. *Br. Med. J.*, 1:179, 1968.

103. WHELDON, E.J., VENABLES, C.W. y JOHNSTON, J.D.A.: Late metabolic sequelae of vagotomy and gastroenterostomy, *Lancet*, 1:437, 1970.

104. JOHNSTON, I.D.A.: The management of side-effects of surgery for peptic ulceration. *Brit. J. Surg.*, 57:787, 1970.

105. LINDSKOV, J., AMDRUP, E., CHRISTIANSEN, P.,

FENGER, C., JENSEN, H.E., NIELSEN, J. DAMMGAARD NIELSEN, S.A.A.; Secuelae and syntoms in surgically and non surgically treated patients with bening gastric ulcer. A comparative study. Scand. J. Gastroent., 7:137, 1972.

106. WALLENSTEIN, S.: Iron absortion after Bilroth I and II partial gastrectomy. Acta. Chir. Scand., 115:270, 1958.

107. JACOBS, A., RHODES, J., PETERS, D.K. CAMPBELL, H. y ESKINS, J.D.: Gastric acidity and iron absortion. Br. J. Haematol., 12:728, 1966.

108. KOEPKE, J.A. y STEWART, W.B.: Role of gastric secretion in iron absortion. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115:927, 1964.

109. BADENOCH, J. y BROOKE, B.: Recent advances in Gastroenterology, 86, Churchill, Londres, 1965.

110. GEAR, M.W.L., TRUELOVE, S.C. y WHITEHEAD, R.: Gastric ulcer and gastritis. Gut, 12:639, 1971.

111. KRAUSE, V.: Current trends in ulcer surgery. Nordisk Medicin, 83:65, 1970.

112. JOHNSTON, D. y GOLIGHER, J.G.: The influence of the individual surgeon and of the tipe of vagotomy upon the insulin test after vagotomy. Gut, 112:963, 1971.

113. COX, A.G., SPENCER, J., TINKER, J.: Afte vagotomy, 119, BUTTERWOETHS, Londres, 1969.

114. GILLISPIE, I, Citado por GOLIGHER, J.C.: The comparative results of different operatios in the elective treatment of duodenal ulcer. Brit. J. Surg., 57:780, 1970.

115. GOLIGHER, J.C., PULVERTAFT, C.N., IRVIN, T. T., JOHNSTON, D., WALKER, B., HALI, R.A., WIISON PEPPER, J. y MATHESON, H.S.: five to eight ye-ars results of trucal vagotomy and piloroplasty for duodenal ulcer. Br. Med. J., 1:7, 1972.

116. HALL, R.: Gastric ulcer after highly selec-tive vagotomy. Br. Med. J., 4 :789, 1972.

117. HEDENSTEDT, S., LUNDQUIRT, G. y MOSERG, S.: Selective proximal vagotomy (SPV) in the treatment of duodenal ulcer. *Acta Chir. Scand.*, 138 : 591, 1972.

118. HOLLE, F.: New method for the treatment of gastroduodenal ulceration. En *Surgery of the -- stomach and Duodenum*. HARKINS, H. N., NYHUS, L. M. (eds). Pág. 629. Little Brown. Bostón, 1969.

119. KRONBORG, O. y MADSEM, P.: A comparaisón of gastric acid secretion after highly selective vagotomy without drainage and selective vagotomy with a pyloroplasty. *Scand. J. Gastroenterol.*, 7:615, 1972.

120. WASTELL, C., COLIN, J. F., MAC NAUGHTON, J. I. y SLEESON. J., : Selective proximal vagotomy with and pyloroplasty. *Br. Med. J.*, 1:28, 1972.

121. INTERONE, G. V., DEL FINADS, J. E., MILLER, B., BOMBECK, C. T. y NYHUS, L. M. : Parietal cell vagotomy : studies of gastric emptying and observations of protection from histamine induced ulcer. *Arch. Surg.*, 102:43, 1971.

122. JORDAN, P. H., CONDON, R. E. : A prospective evaluation of vagotomy pyloroplasty and vagotomy antrectomy for treatment of duodenal ulcer. *Ann. Surg.*, 172:547, 1970.
123. POWIS, S. J. A., PRICE, J. J. y MORRISSEY, D. M.: Mortality after vagotomy and pyloroplasty for duodenal ulcer. *Brit. Med. J.*, 1 :142, 1972.
124. WASTELL, C.: Chronic duodenal ulcer. Pag. 233. Butterworths. Londres, 1972.
125. FOSTER, J. H., HICKOK, D. F. y DUMPHY, J.E.: Factors influencing mortality following emergency operation for massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Surg. Gynec. Obstet.*, 117:257, 1963.
126. WILLIAMS, J. A. : Emergency surgery bleeding and perforation. En Williams, J. A., Cox, A. G. (eds.) : After vagotomy. Pag. 325. Butterworths, Londres, 1969.
127. HEGARTY, M. M., GRIME, R. T. y SCHOFIELD, P. F. : The management of upper gastrointestinal tract haemorrhage. *Br. J. Surg.*, 60:275, 1973.

128. JOHNSTON, D., LYNDON, P. J., SMITH, R. B., HUMPHREY, C. S. : Higly selective vagotomy -- without a drainage procedure in the treatment of haemorrhage, perforation and pyloric stenosis due to peptic ulcer. Br. J. Surg., 60:790, 1973.

129. BURDETTE, J. W. y RASMUSSEN, B.: Perforated peptic ulcer. Surgery, 63:577, 1968.

130. NEMANICH, G. J. y NICOLOFF. D. M.: Perforated duodenal ulcer: Long-term follow up. Surgery, 67:727, 1970.

131. SMITH, L. y BEEHAN, P. J.: Definitive operations for perforated duodenal ulcers. Surg. Gynec. Obstet., 129:465, 1969.

132. KINCANNON, W. N., MC. LENATHEN, C. W. y WEINBERG, J. A.: Vagotomy and pyloroplasty for acute perforated duodenal ulcer. Amer. Surg., 29:1963.

133. HINSHAW, D. B., PIERAMOZZI, J. S., THOMPSON, R. J. Jr., CARTER, R.: Vagotomy and pylo-

roplasty for perforated duodenal ulcer. Am. J. Surg., 115:173, 1968.

134. FRIEDMAN, D.K., KANNEL, W.B. y DAWBER, T.R.: Epidemiology of gallbladder disease: Observations in Framingham study. J. Chronic Dis., 19:273, 1966.

135. HOLLAND, C. y HEATON, K.W.: Increasing frequency of gallbladder operations in the Bristol clinical area. Brit. Med. J., 3:672, 1972.

136. DIETSCHY, J.M. y WILSON, J.D.: Regulation of cholesterol metabolism. New Engl. J. Med., 282:1128, 1970.

137. TABAQCHALI, S., HATZIOANNOU, J. y BOOTH, C.C.: Bile salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant - loop syndrome. Lancet, 2:12, 1968.

138. MAC DONALD, I.A., WILLIAMS, C.N. y MAHONY, D.E.: 7 α - Hidroxy- steroid dehydrogenase from

E. Coli B : Preliminary studies. *Biochem. Biophys. Acta*, 309:243, 1973.

139. DRASAR, B.S. y HILL, M.J.: Degradation of bile acids by human intestinal bacteria, pag. 71 en Schiff, L., Carey, J.B. Jr. y Dietschy, J., eds. *Bile salt metabolism*. Charles C. Thomas, Springfield, 1969.

140. VLAHCEVIC, Z.R., BELL, C.C. Jr., JUTTIJU² DATA, P. y SWELL, L.: Bile rich duodenal fluid as and indicator of biliary lipid composition and its applicability to detection of lithogenesis bile. *Am. J. Digest. Dis.*, 16:797, 1971.

141. NORTHFIELD, T.C. y HOFMANN, A.F.: Biliary lipid output during three meals and an overnight fast. I. Relationship to bile acid pool size and cholesterol saturation of bile in gallstone and control subjects. II Effect of chenodeoxycholic acid treatment in gallstone subject. *Gut.*, 16:1, 1975.

142. SALEM, G., NICOLAU, G. y SHEFER, S.: Chenodeoxycholic acid (CDCA) inhibits elevated HMG Co

A-reductase activity in subjects with gallstones. Clin. Res., 21:523, 1973.

143. SAKOI, L. y QUARFORDT, S.H.: The induction of hepatic cholesterol synthesis in the rat by lecithin mesophase infusions. J. Biol. Chem., 249:5840, 1974.

144. SAUNDERS, D.R.: Insignificance of the enterohepatic circulation of lecithin in man. Gastroenterology, 59:848, 1970.

145. WAGNER, C.I., SOLOWAY, R.D., TROTMAN, B.W. y SCHOENFIELD, L.J.: Effects of bile flow and lipid output on composition and cholesterol saturation. Gastroenterology, 65:575, 1973.

146. ERLINGER, S.: Progress in Liver Diseases, pag. 63. Popper, H. y Schaffner, F. Grune Stratton. New York, 1972.

147. CHENDEROVITCH, J.: Secreción biliar. En Clínica Gastroenterológica 1/1 pág. 28. Salvat. Barcelona, 1973

148. METZGER, A.L., ADLER, R., HEYMSFIELDS, S. y GRUNDY, S.M.: Diurnal variations in biliary lipid composition. *New Engl. J. Med.*, 288:333, 1973.
149. HEATON, K. W.: Bile formation. *Topics in Gastroenterology* 12, ed. Truelove, S.C. y Trowell, S. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1975.
150. HOFMANN, A.F. y SMALL, D.M.: The detergent properties of bile salts; correlation with physiological function. *Am. Rev. Med.*, 18:333, 1967.
151. CAREY, M.C. y SMALL, D.M.: The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile. *Am. J. Med.*, 49:590, 1970.
152. HOWELL, J.I., LUCY, J. A., PIROLA, R. C. y BOUCHIER, I. A. D.: Macromolecular assemblies of lipid in bile. *Biochim. biophys. Acta*, 210:1, 1970
153. SMALL, D.M.: The formation of gallstones. *Adv. Int. Med.*, 16:243, 1970.

154. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary system. pag. 727. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1975.
155. ISAKSSON, B.: On the lipid constituents of bile from human gallbladder containing cholesterol gallstones. Acta Soc. Med. Upsalien, 59:277, 1953.
156. ADMIRAND, W.H. y SMALL, D.M.: The physiochemical basis of cholesterol gallstone, formation in man. V. Clin. Invest., 47:1043, 1968.
157. NEIDERHISER, D.H. y ROTH, H.P.: Cholesterol solubilization by solutions of bile salts plus lecithin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 128:221, 1968.
158. HEGARDT, F.G. y DAM, H.: The solubility of cholesterol in aqueous solutions of bile salts and lecithin. Z. Ernahrungsur'ss., 10:221, 1971.
159. MUFSON DAM, H., KRUSE, I., PRANGE, I., KALLE-AUGE, H.E., FENGER, H.J. y KROGH JENSEN, M.: Cholesterol solubility in lecithin-bile salt sys-

tems. Z. Ernährungswiss., 10:160, 1971.

160. HOLTZBACH, R.I., MARSH, M., OLSZEWSKI, M. y HOLAN, K.: Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. J. Clin. Invest., 52:1467, 1973.

161. TROTMAN, B.W., SOLOWAY, R.D., LONGYEAR, R. B. y OSTROW, J.D.: Pigment and cholesterol stones have gallbladder bile of similar composition. Gastroenterology, 64:199, 1973.

162. SMALL, D.M. y RAPO, S.: Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. New Engl. J. Med., 283:53, 1970.

163. VLAHCEVIC, Z.R., BELL, C.C. Jr., BUHAC, I., FARRAR, J.T. y SWELL, L.: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. Gastroenterology, 59:165, 1970.

164. SWELL, L., BELL, C.C. Jr. y VLAHCEVIC, Z. R.: Relationship of bile acid pool size to biliary lipid excretion and the formation of litho-

genic bile in man. *Gastroenterology*, 61: 716, 1971.

165. VAN DER LINDEN, W.: Bile acid pattern of patients with and without gallstones. *Gastroenterology*, 60:1144, 1971.

166. GRUNDY, S.M., METZGER, A.L. y ADLER, R.D.: Mechanisms of lithogenic bile formation in American Indian women with cholesterol gallstones. *J. Clin. Invest.*, 51:3026, 1972.

167. GRUNDY, S.M., DUANE, W.C., ARON, J.M. y METZGER, A.L.: Biliary lipid outputs in young women with cholesterol gallstones. *Metabolism*, 23:67, 1974.

168. DEN BESTEN, L., MEYER, P. y MASON, E.: The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects. *Gastroenterology*, 68:939, 1975.

169. SALEM, G., NICOLAU, G., SHEFER, S. y MOSBACH, E.H.: Hepatic cholesterol metabolism in

patients with gallstones. *Gastroenterology*, 69: 676, 1975.

170. STRASBERG, S.M. y FISHER, M.M.: Pathogenesis of human cholesterol cholelithiasis. *Can. Med. Assoc. J.*, 112:484, 1975.

171. MC. KAY, C., CROOK, J.N., SMITH, D.C. ALLISTER, R.A.: The composition of hepatic and gallbladder bile in patients with gallstones. *Gut*, 13:759, 1972.

172. NAKAYAMA, F. y VAN DER LINDEN, W.: Bile from gallbladder harbouring gallstone: can it indicate stone formation?. *Acta Chir. Scand.*, 136:605, 1970.

173. DAM y HEGARDT, F.G.: The relation between formation of gallstones rich in cholesterol and the solubility of cholesterol in aqueous solutions of bile salts and lecithin. *Z. Ernährungsw.*, 10: 239, 1971.

174. NORTHFIELD, T.C. y HOFMANN, A.E.: Biliary lipid secretion in gallstone patients. *Lancet*, 1:747, 1973.

175. SMALLWOOD, R.A., JABLONSKI, P. y WATTS, J.

McKAY: Intermitent secretion of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *Brit. med. J.*, 4:263, 1972.

176. REDINGER, R.N. y SMALL, D.M.: Bile composition, bile salt metabolism and gallstones. *Arch. Intern. Med.*, 130:618, 1972.

177. THE CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 231:360, 1975.

178. BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM: Oral contraceptives and venous thromboembolism disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumors. *Lancet*, 1:1399, 1973.

179. BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *New Engl. J. Med.*, 290:15, 1974.

180. HOWAT, J.M.T., JONES, C.B. y SCHOENFIELD,

P.F.: Gall-stones and oral contraceptives. J. Int. Med. Res., 3:59, 1975.

181. PERTSEMLIDIS, D., PANDELIWALLA, D. y AHRENS, E.H.: Effect of clofibrate and of an estrogen progestin combination on fasting biliary lipids and cholic kinetics in man. Gastroenterology. 66:565, 1974.

182. HEPNER, G.W.Y., QUARFORDT, S.H.: Kinetics of cholesterol and bile acids in patients with cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology, 69:318, 1975.

183. THUREBORN, E.: Human hepatic bile: Composition changes due to altered enterohepatic circulation. Acta Chir. Scand. Suppl., 303:1, 1962.

184. HEATON, K. W., AUSTAD, W.I., LACK, L. y TYOR, M.P.: Enterohepatic circulation of C^{14} labeled bile salts in disorders of the distal small bowell. Gastroenterology 55:5, 1968.

185. LOW BEER, T.S. y POMARE, E.W.: Can colo-

nic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones? Br. med. J., 1:438, 1975.

186. HEATON, K. W. y READ, A.E.: Gall stones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism. Brit. med., 3:494, 1969.

187. BAKER, A.L., KAPLAN, M., NORTON, R.A. y PATTERSON, J. : Gallstones in inflammatory bowel disease. Am. J. Dig. Dis., 19:109, 1974.

188. ASTUDILLO, E., FERNANDEZ-CRUZ, L. y PERA, C.: Complicaciones de la vagotomía. Rev. Quir. Esp., 2:459, 1975.

189. FISHER, M.M. y YOUSEF, I.M. : Sex differences in the bile acid composition of human bile : studies in patients with and without gallstones. Can. Med. Assoc. J., 109:190, 1973.

190. SCHOENFIELD, L.J., SJOWALL, J. y SJOVALL, K.: Bile acid composition of gallstones from man. J. Lab. Med., 68:186, 1966.

191. SHAFFER, E.A., BRAASCH, J.W. y SMALL, D.M.: Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones: influence of cholecystectomy. *New Engl. J. Med.*, 287:1317, 1972.

192. BANFIELD, W.J. y ADMIRAND, W.H.: The nature of the defect of bile acid (BA) metabolism in cholesterol cholelithiasis (CC). *Clin. Res.*, 23: 245, 1975.

193. SARLES, H., CROTTE, C., GEROLAMI, A., MULE, A., DOMINGO, N., y HAUTON, J.: The influence of caloric intake and of dietary protein on de bile lipids. *Scand. J. Gastroenterology*, 6:189, 1971.

194. HEATON, K.W.: The epidemiology of gallstones and suggested aetiology. *Clin. Gastroenterol.* 2:67, 1973

195. HILL, M.J., CROWTHER, J.S., DRASAR, B., HAWKSWORTH, G., ARIES, J. y WILLIAMS, R.E.O.: Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet*, 1:95, 1971.

196. HEATON, K.W.: Les effects d'un régime à base de fibres cellulósiques sur le métabolisme des sels biliaires et sur le composition de le bile. Méd. Chir. Dig., Sup 1:27, 1975.
197. LAGARRIGA, J. y ROJAS BUENO, A.: Efectos de la dieta contemporánea en la composición de la bilis y en la formación de cálculos de colesterol. Rev. Clin. Esp., 131:87, 1973.
198. DAM, H.: Determinants of cholesterol cholelithiasis in man and animals. Am. J. Med., 51:596, 1971.
199. SCHERTEN, T., NILSSON, S.U. y CAHLIN, E.: Current concepts on the pathogenesis of human gallstones, Scand, J. Gastroenterol. 5:473, 1970.
200. BOUCHIER, I.A.D., COOPERBAND, S.R. y EL KODSI, B.M.: Mucous substances and viscosity of normal and pathological human bilis. Gastroenterology 49:34, 1965.
201. WOMACK, N.A.: The development of gallstones. Surg. Gynec. Obstet., 133:1, 1971.

202. BOUCHIER, I.A.D.: The biochemistry of gallstone formation. Clin. Gastroenterol., 2:49, 1973.

203. OSTROW, J.D.: Absorption by gallbladder bile salts, sulfobromophtalein and iodipamide. J. Lab. Clin. Med., 74:482, 1969.

204. NEIDERHISER, D.H., MORNINGSTAR, W.A. y ROTH, H.P.: Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder. J. Lab. Clin. Med., 82:891. 1973.

205. ROTH, H.P., y NEIDERHISER, D.H.: Absorption of cholesterol and a cholesterol ester by the gallbladder. 5 th. World Congress of Gastroenterology, Abstract no. 527, 1974.

206. HULTEN, O., Formation of gallstones II. Acta. Chir. Scand., 134:557, 1968.

207. GLENN, F. y MC. SHERRY, C.K.: The baboon and experimental cholelithiasis. Arch. Surg., 100:105, 1970.

208. NAKAYAMA, F. y VAN DER LINDEN, W.: Strati-

fication of bile in gallbladder and gallstone formation Surg. Gynecol. Obstet., 141:587, 1975.

209. MC. SHERRY, C.K., JAVITT, N.B., DE CARVALHO, J.M. y GLEINN, F.: Cholesterol gallstones and the chemical composition of bile in baboons. Ann. Surg., 173:569, 1971.

210. VAN DER LINDEN, W.: Emptyng of the human gallbladder and gallstone formation. Tijdschri. Gastroenterol., 17:115, 1974.

211. NILSSON, S. y STATIN, S.: Gallbladder emptying during the normal menstrual cycle. Acta Chir. Scand., 133:648, 1967.

212. PARKIN, G.J.S., SMITH, R.B., JOHNSTON, D.: Gallbladder volume and contractility after truncal, selective and highly selective (parietal-cell) vagotomy in man. Ann. Surg., 178:581, 1973.

213. VAN DER LINDEN, W. y NAKAYAMA, F.: Occurrence of cholesterol crystals in human bile. Gut, 15:630, 1974.

214. SIMMONS, F., ROSS, A.P.J. y BOUCHIER, I.A.D.: Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy, *Gastroenterology*, 63:466, 1972.

215. SHAFFER, E.A., BRAASCH, J.W. y SMALL, D.M.: Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. Influence of cholecystectomy. *N. Engl. J. Med.*, 287:1317, 1972.

216. ALMOND, H.R., VLAHCEVIC, Z.R., BELL, C.C.; GREGORY, D.H. y SWELL, L.: Effect of cholecystectomy on bile acid metabolism. *New Engl. J. Med.*, 289:1213, 1973.

217. ADLER, R., METZGER, A.L/ y GRUNDY, S.M.: Biliary lipid secretion before and after Cholecystectomy in American Indians with Cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 66:1212, 1974.

218. KIMBALL, A., PERTSEMLIDIS, D, y PANVELIWALLE, d.: Composition of biliary lipids and kinetics of bile acids after cholecystectomy in man. *Dig. Dis.*, 21:776, 1976.

219. BELL, D., SUTOR, D.J. y DAWLING, R.H.: Relationship between bile and gallstone composition to the rate of gallstone dissolution in the rhesus monkey and in man. 9 th. Int. Congr. Gastroent., Paris, 1972.

220. HEATON, K.W.: Bile formation. En Topics in Gastroenterology pag. 209. Ed. Truelove, S.L. y TROWELL, J. BLACKWELL SCIENTIFIC Publications. Oxford, 1975.

221. SANCHEZ-LLORET, J.: Contribución al estudio patogénico de la litiasis biliar: Aspectos bacteriológicos, bioquímicos e histológicos. Tesis Doctoral, Noviembre 1971. Barcelona.

222. ERB, W. y KANTZCH, S.: Über die verteilung der biliaren lipide bei Gesunden, bei Lebercirrose, Fettleber und bei cholecystitis. Z. Gastroent., 9:447, 1971.

223. MAKI, T.: Pathogenesis of calcium bilirrubinate gallstone: Role of E. Coli B. Glucoronidase and coagulation by inorganic ions, poly-

lectrolites and agitation. *Ann. Surg.*, 164:90, 1966.

224. BOONYAPISIT, S.T., TROTMAN, B.W. y OSTROW, J.D.: Unconjugated bilirubin (UCB) and hidrolisis of conjugated bilirubin (CB) in gallbladder bile of patients with pigment or cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 67:781, 1974.

225. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary System. pag. 727. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1975.

226. BOUCHIER, I.A.D.: Postmorten study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut*, 10:705, 1969.

227. MILLER, M.C.: Cholelithiasis developing after vagotomy. *Canad. Med. Ass. J.*, 98:350, 1968.

228. NIELSEN, J.R.: Development of cholelithiasis followins vagotomy. *Surgery*, 56:909, 1964.

229. HARKINS, H.N., STAVNEY, L.S., GRIFFITH, C.A.,

SAVAGE, L.E., KATO, T. y NYHUS, LL.M.: Selective Gastric Vagotomy. *Ann. Surg.*, 158:448, 1963.

230. WILBUR, B.G., GOMEZ, F.C. y TOMPKINS, R.K.: Canine gallbladder bile. Effects of proximal gastric vagotomy, truncal vagotomy and truncal vagotomy with pyloroplasty on volume and composition. *Arch. Surg.*, 110:792, 1965.

231. FOLCH, J., LEES, M.D. y SLOAN-STANLEY, G. H.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 226:497, 1957.

232. FISKE, C.H. y SUBBAROW, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.* 66:375, 1925.

233. DAM, H., KRUSE, I., KELLEHAUGE, H.E., HARTKOPP, O.E. y KROGH JENSEN, M.: Composition of bladder bile from cholelithiasis patients and surgical patients with normal bile compared with data for bladder bile of hamsters on different diets. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 18:385, 1966.

235. CHAPEAU, M. y BRUCHON, P.: Cholécystique aigüe non lithiasique post-operatoire. Revue. Méd. Chir. Mal. Foie., 41:167, 1966.
236. IONESCU, M., IONITZA, P., VASILESCU, M., BELDIMAN, V. y RUSSU.: Evolution difficile d'une maladie avec vagotomie tronculaire bilatérale por ulcère duodenal. Mém. Acad. Chir., 94:759, 1968.
237. WILLIAMS, R.D. y HUANG, T.T.: The effect of vagotomy on biliary pressure. Surgery, 66:353, 1969.
238. GERMAIN, M.: Les effects biliaries de la vagotomie tronculaire bilatérale. Etude physiologique et clinique. J. Chir., 106:7, 1973.
239. DAWSON, J.L.: Cholecystitis and cholecystectomy, Clinics in Gastroenterology. Pág. 85. Vol. 2, W.B. Sanders, Barcelona. Enero 1973.
240. THOMAS, C.G. y WOMACK, N.A.: Acute Cholecystitis, its pathogenesis and repair. Arch. Surg., 64:590, 1952.

241. GLEEN, F. y WANTZ, G.E.: Acute cholecystitis following surgical treatment of unrealed disease. *Ann. Surg.*, 102:145, 1956.
242. HOWARD, R.J. y DELANEY, J.P.: Posttraumatic Cholecystitis. *J. Amer. med. Ass.*, 218:1006, 1971.
243. TCHANG, F.K.M. y GILARDI, G.I.: Osteomyelitis due to *Toluropsis inconspicua*, *J. Bone Jt. Surg.*, 55:1739, 1973.
244. GOTTERIES, A.: Lysolécithin: A factor in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Acta. Chir. Scand.*, 135:213, 1969.
245. HOPTON, D.S.: The influence of the vagus nerves on the biliary sistem. *Brit. J. Surg.*, 60:216, 1973.
246. DARDICK, H., GLIEDMAN, M.L. CHRIST, R., KOSLOW, A. y SCHEIN, C.J.: Neuroendocrine influences on the dinamics on the choledochal sphinter. *Surg. Gynec. Obstet.*, 131:675, 1970.
247. WATTS, J.M. y DUMPHY, J.E.: The role of the

common bile duct in biliary dynamics. Surg, Gynec. Obstet., 122:1207, 1966.

248. SARLES, J.C., MIDEJEAN, A. y DEVAUX, M.A.: Electromyography of the sphincter of Oddi. Amer. J. Gastroent., 63:221, 1975.

249. MORA, F., BENAGES, A., PARRILLA, P., MOLINA, R., RIDOCCHI, M.T., CARBONELL CANTO, C. y COSIN, J.A.: Control colinérgico de la unión coledododenal: datos experimentales. Med. clín., 68:114, 1977.

250. CRISPIN, J.S., CHOI, Y.W. y WISWMAN, D.G.H.: A direct manometric study of the canine choledocho-duodenal function. The effect of atropine. Arch. Surg., 101:215, 1970.

251. HOERR, S.O. y HAZARD, S.B.: Acute Cholecystitis without gallbladder stones. Amer. J. Surg., 111:47, 1966.

252. COFFEY, R.J.: The relationship of acute and chronic cholecystitis to acute pancreatitis. --

Southern M., 47:448, 1954.

253. THOMERET, G. y GERMAIN, A.: Une observation de cholécystite aigüe nécrosante et perforée du grêle traitée par plicature totale. Mém. Acad. Chir., 155:489, 1962.

254. BRONSTEIN, R.: Cholécystites aigües post-opératoires. Diagnostic et traitement chirurgical à propos de 10 observations. Revue de la littérature. Tésis. Paris, 1968.

255. REID, Citado por MONFORT, J., Le NOEL, J.C., LEBORGNE, J., TALMANT, J.C., y ROY, J.: Les cholécystites aigües non lithiasiques chez les polytraumatisés. A propos de 4 cas opérés et guéries. Ann. Chir., 27:157, 1973.

256. ASTUDILLO, E., FERNANDEZ-CRUZ, L., GUMIEL, M.D., CARDO, M.T., PERA, C y HEGART, F.G.: Pato-genia de la litiasis biliar. Rev. Quir. esp., 4:119, 1977.

257. GRIFFITH, C.A.: Significant functions of the hepatic and celiac vagi. Am. J. Surg., 118: 251, 1969.

I N D I C EPágina

PREFACIO.	1
INTRODUCCION.	4
HIPOTESIS DE TRABAJO.	107
MATERIAL Y METODO.	112
RESULTADOS.	131
DISCUSION	153
CONCLUSIONES.	173
BIBLIOGRAFIA.	178
