

Cristales biliares en Pancreatitis Aguda Idiopática (PAI)

Federico Della Giustina⁽¹⁾, Roque Sáenz F.⁽²⁾, Juan Carlos Glasinovic R.⁽²⁾, Rodrigo Valderrama L.⁽²⁾ y Claudio Navarrete G.⁽²⁾

BILIARY CRYSTALS IN IDIOPATHIC ACUTE PANCREATITIS

In Idiopathic Acute Pancreatitis (IAP) cases, microlithiasis is one of the most frequent causes, specially in those countries where cholelithiasis is a common diagnosis, and it could be difficult to demonstrate with classic imaging methodology. Biliary crystals analysis is very useful in such cases. Methodology is described.

Key words: Microlithiasis, biliary crystals, idiopathic pancreatitis.

La Pancreatitis Aguda (PA) es una condición inflamatoria de la glándula pancreática caracterizada clínicamente por dolor abdominal y elevación de las enzimas pancreáticas en sangre¹. La evolución clínica de estos casos, puede presentarse como una PA leve, hasta una pancreatitis aguda grave con una mortalidad entre el 10 y el 30% según las series.

Entre el 20 y 30% de las (PA), no se identifica la causa, luego de una evaluación tanto de los antecedentes del paciente, como en el examen físico, exámenes de laboratorio específicos, y estudios radiológicos de rutina^{2,3}. Son las llamadas pancreatitis agudas idiopáticas (PAI).

Los trabajos de Ros y cols, y Lee y cols^{7,9}, demostraron que en más del 70% de los casos de PAI, el estudio del sedimento biliar (SB), muestra presencia de microcristales de colesterol y/o bilirrubinato de calcio.

Levy⁴ muestra que en el 36% de una serie de 86 PA consecutivas, no se encontró la causa después de un estudio convencional, siendo etiquetadas de PAI⁴. En 21 pacientes (75%)

se encontró barro biliar en el estudio del sedimento biliar (SB). La ecotomografía abdominal (ECO) sólo en la mitad de estos pacientes había demostrado barro biliar. De estos 21 pacientes, 10 fueron tratados, 6 con colecistectomía (4 presentaban cálculos) y 4 con esfinterotomía endoscópica, sólo uno de ellos presentó un nuevo episodio de PA. En el grupo no tratado sin embargo, 8 de ellos (73%), presentó un nuevo episodio de PA.

Ros estudió 51 casos consecutivos de PAI con SB, ninguno de ellos con barro biliar en la ECO. El estudio del SB reveló la presencia de cristales de colesterol o bilirrubinato de calcio o microesferulitos de carbonato de calcio en 34 pacientes (63%). Estos pacientes desarrollaron barro biliar detectable en la ECO en el 65% (22 casos) entre los 2 y 12 meses posteriores.

Ros y Lee sugieren en conclusión que, entre 2/3 y 3/4 de las PAI son de etiología biliar, que se evitarían con la colecistectomía, esfinterotomía o con el tratamiento farmacológico con ácido Ursodeólico³³⁻³⁹.

⁽¹⁾ Instituto Oulton, Córdoba, Argentina. Becado LAGE-TC.

⁽²⁾ The Latin American OMGE/OMED Advanced Gastrointestinal Endoscopy Training Center. Clínica Alemana- Santiago.

Recibido 29-7-05

Aceptado con correcciones: 3-11-05

En la Tabla 1 se enumeran las etiologías de la PA.

En estos pacientes, una evaluación más exhaustiva, que incluya estudios de laboratorio especializados, test genéticos, Colangio Pancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE), Endosonografía (EUS), y Colangio Resonancia magnética nuclear (CRMN), revela como principales causas a la microlitiasis, disfunción del esfínter de Oddi (SOD), páncreas divisum, y otras anomalías congénitas, neoplasias pancreáticas y ampulares, y causas genéticas^{5,6,7}.

En estudios retrospectivos se demostró a la microlitiasis como responsable de PAI en 37-89% de los casos^{6,8}, mientras que en dos estudios prospectivos randomizados se encontró una alta prevalencia del orden de 65-85%^{7,9}.

Madhukar describe que en pacientes con PAI y vesícula intacta, la anomalía que se demostró más frecuentemente (50%) fue mi-

croilitiasis, mientras que ninguno de los pacientes colecistectomizados previamente, tenía evidencia de microlitiasis¹⁰. Se ha descrito la ausencia de microlitiasis en sujetos sanos⁷. Por lo tanto, en aquellos pacientes con PAI, debido a la alta prevalencia de microlitiasis como causa de la misma, es necesario realizar el análisis microscópico biliar para confirmar su existencia.

Se define como:

a) microlitiasis: presencia de cálculos de menos de 3 mm de diámetro^{2,11}.

b) barro biliar: suspensión de cristales, mucina, glucoproteínas, detritus celulares y material proteico^{2,11,12}.

Los cristales incluyen monohidrato de colesterol, bilirruginato de calcio y otras sales de calcio (carbonatos, fosfatos, ácidos grasos complejos).

Tabla 1. Etiología de la Pancreatitis aguda

Enfermedad biliar (micro y macrolitiasis)
Alcohol
Drogas (acetaminofeno, azatioprina, eritromicina, furosemida, metronidazol, estrógenos, antagonistas receptores de histamina, tetraciclina, ácido valproico, metildopa, nitrofurantoina, etc)
Obstrucción duodenal
Viral (<i>Coxsackie</i> , Citomegalovirus, <i>Echo</i> , Rubeola, VIH, <i>Varicela zoster</i> , Sarampión, Hepatitis A,B,C, etc)
Parásitos (<i>Ascaris</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Clonorchis</i> , <i>Microsporidia</i> , <i>F. hepatica</i>)
Bacteriana (<i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. tuberculosis</i>)
Anomalías congénitas (Páncreas anular, Páncreas divisum)
Metabólicas (Hipercalcemia, Hipertrigliceridemia)
Genéticas (Déficit Alfa 1-antitripsina, Pancreatitis hereditaria, Fibrosis Quística)
Enfermedad Renal
Disfunción del Esfínter de Oddi (SOD)
Trauma
Tropical
Vasculitis (Lupus Eritematoso Sistémico, Poliarteritis Nodosa)
Iatrogénica (CPRE)
Toxinas (Escorpión, Víboras, Insecticidas organofosforados)
Vascular, Isquemia
Idiopática

Existen condiciones clínicas asociadas a la formación de microlitiasis biliar, que son necesarias considerar tales como:

- Nutrición parenteral total
- Ayuno prolongado
- Rápida pérdida de peso
- Embarazo
- Fármacos: ceftriaxona, octreotide
- Trasplante de médula ósea/ renal
- Stress agudo relacionado con: cirugía, unidad de cuidados intensivos
- HIV
- Cirrosis
- Anemia de células falciformes.

La **patogénesis de la microlitiasis** no está aclarada, se piensa que es precedida por la formación de barro biliar, seguida por la agregación de los micro precipitados y eventual formación de cálculos^{14,15}. En países occidentales el 75% de los cálculos biliares están constituidos principalmente por colesterol cristalino^{11,14}. En la formación de cálculos de colesterol en la vesícula biliar, la secreción de bilis hepática sobresaturada de colesterol es prerequisite indispensable. Sin embargo, la mayoría de los individuos con bilis sobresaturada en colesterol, no desarrolla cálculos en la vesícula. La diferencia entre los individuos con bilis saturada de colesterol que forman cálculos con aquellos que no lo hacen, está en que en los sujetos litiasicos, el colesterol precipita en forma más rápida (concepto de “nucleación de colesterol”). Los individuos que desarrollan litiasis de colesterol en la vesícula biliar, tienen un tiempo de nucleación más rápido entonces. Los cristales de colesterol deben permanecer en la vesícula biliar durante un período de tiempo suficiente para permitir su aglomeración, cohesión y crecimiento, hasta formar cálculos macroscópicos, lo cual ocurre sólo si no son expulsados con la contracción vesicular. La hipomotilidad de la vesícula biliar es entonces un factor importante en el desarrollo de la litiasis biliar.

Se requiere para desarrollar litiasis de colesterol tres alteraciones fisiopatológicas: a) Secreción biliar sobresaturada en colesterol; b) nucleación de colesterol en la vesícula biliar con formación de cristales y c) permanencia con

cohesión y crecimiento de los cristales en la vesícula, formándose los cálculos.

Los cristales de colesterol y el barro biliar, serían un estado previo a la formación de cálculos macroscópicos y se facilitaría su formación en estados de hipomotilidad tales como ayuno prolongado, embarazo y nutrición parenteral total.

Se demostró que los pacientes con microlitiasis tenían un tiempo de nucleación mayor y un mejor vaciado vesicular que los pacientes con cálculos biliares, mientras que ambos grupos tenían similar índice de saturación de colesterol¹¹.

Se piensa que la PAI, causada por microcristales, es resultado de la impactación temporaria o migración de los mismos a través de la papila mayor^{7,1}.

Sedimento Biliar (SB)

El estándar de oro (“gold standard”), en el diagnóstico de microlitiasis de colesterol, es el análisis microscópico del líquido biliar vesicular, con una sensibilidad del 65 al 90%^{17,18}. La presencia de microcristales de colesterol, orienta al diagnóstico de etiología biliar de la PAI⁷.

Método de estudio del sedimento biliar (SB)

La bilis puede ser recolectada:

- a) Del duodeno por medio de una sonda naso duodenal colocada a nivel de la papila mayor y estimulando la vesícula biliar con la Colecistoquinina (CCK)^{9,23}; con una sensibilidad (S) de 65% y una especificidad (E) de 94%⁷.
- b) Mediante la endoscopia, del conducto biliar durante la realización de una CPRE (S:70% y E: 90%^{6,7}), o un tubo en T coledociano.
- c) Directamente desde la vesícula a través de la aspiración percutánea, la cual no está exenta de complicaciones.

Aunque existen diferencias en la sensibilidad de acuerdo al método de obtención de la bilis, esta diferencia es mínima^{17,21,22}.

Puede estimularse también la vesícula con celurotide®^{11,24} o instilar aminoácidos en la luz duodenal.

Los microcristales están presentes en el árbol biliar en forma intermitente¹⁹.

En pacientes con PAI, numerosos estudios han reportado en el examen microscópico biliar hallazgos de microcristales con una sensibilidad del 35-68%, sin embargo, en ellos, la bilis fue recolectada varias semanas o incluso meses después del inicio de la PA^{7,25,26}; mientras que se alcanza una sensibilidad del 85% cuando la recolección de bilis fue realizada en la fase aguda de la PA, desde las 24 h del inicio del cuadro clínico hasta 5 días después²⁸.

En aquellos pacientes referidos a CPRE con un cuadro clínico de PAI, una vez canulada la papila mayor y comprobada la ubicación del catéter estéril en el árbol biliar tras la inyección de medio de contraste, se debe aspirar con jeringa estéril, unos 5 ml de bilis. Dicha muestra debe ser fraccionada en dos partes iguales, siendo la primera muestra examinada de inmediato y la otra debe incubarse a 37° durante 24 h, momento en el que se realiza el examen de la segunda muestra.

Ambas muestras se centrifugan a 12.000 rpm durante 10 minutos, con el objetivo de separar la bilis del medio de contraste, ya que éste podría interferir con su precipitación en la búsqueda de microcristales^{11,21,23}; sin embargo, para evitar falsos positivos debido a la presen-

cia de medio de contraste, se podría usar un catéter con punta metálica radiopaca para comprobar su ubicación en vía biliar, o bien realizar la canulación de la papila mayor por medio del uso de un papilótomo de triple lumen con guía hidrofílica y previo a la inyección de medio de contraste, realizar el aspirado biliar.

Otro factor, que según algunos autores podría interferir con los hallazgos, es el uso previo de ciertos antibióticos tales como la Ceftriaxona. Aproximadamente 20 a 40% de este fármaco es excretado en la bilis²⁸. La precipitación de sales de calcio de ceftriaxona puede ser detectada ultrasonográficamente en 25-43% de los pacientes tratados, desde el cuarto día de iniciado el tratamiento, manifestada como barro biliar o pequeños cálculos, que desaparecen progresivamente al discontinuar el fármaco (2-63 días; 15 días en promedio)²⁹.

Una vez centrifugada la muestra, el sobrenadante debe ser desechado y el sedimento transferido a un portaobjeto, para su examen directo en microscopio bajo luz polarizada que identifica cristales^{9,11,22,23}. La muestra analizada a las 24 h, tiene por objetivo identificar cristales de colesterol que pudieran no haber sido vistos durante el primer análisis^{11,30} (Figura 1).

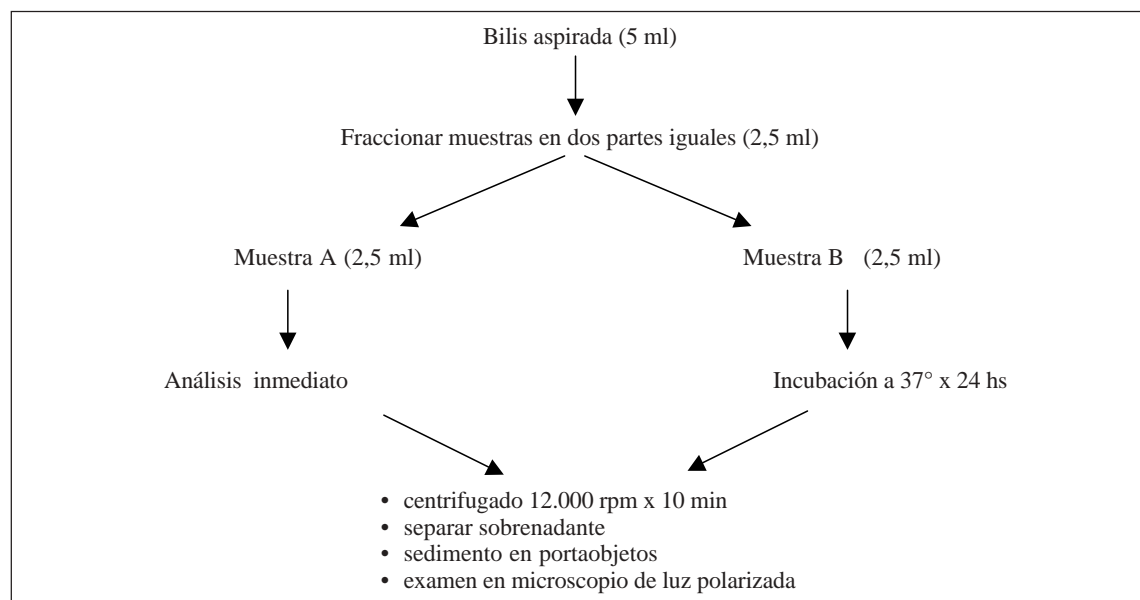


Figura 1. Estudio de Cristales en bilis de pacientes con sospecha de microlitiasis.

Bajo el examen de luz polarizada, los cristales de monohidrato de colesterol son birrefringentes y poseen forma romboidal clásica^{7,13,17}, mientras que los cristales de bilirrubinato de calcio no son birrefringentes y son de color marrón o rojizo^{7,13,17,25} (Figura 2).

El número de cristales requeridos para establecer el diagnóstico, aún no ha sido estandarizado y varía entre las diferentes instituciones, tomando la mayoría de los autores la clasificación de Juniper y Burson como guía diagnóstica. La clasificación cualitativa de la presencia de microcristales de colesterol en 4 grados se muestra en la Tabla 2.

Muchos investigadores consideran la presencia de al menos un pequeño número de cristales, como resultado positivo³¹.

Con respecto a la terapéutica, en aquellos pacientes con PAI en los que se encuentra microlitiasis en el examen del sedimento biliar, se recomienda la colecistectomía laparoscópica y la esfinterotomía endoscópica, para evitar nuevos episodios de pancreatitis³¹.

Tabla 2. Sistema de Juniper y Burson para conteo de microcristales⁽³⁰⁾

Número de cristales por campo	Grado
< 10	+
10-25	++
25-40	+++
> 40	++++

Resumen

Entre los casos de Pancreatitis Aguda Idiopática (PAI), una de las causas más frecuentes, es la presencia de microlitiasis, etiología que se observa más frecuentemente en países donde la colelitiasis es más común. Es conocido que la presencia de microlitiasis en la vesícula biliar puede ser difícil de demostrar con los métodos habituales de imágenes. Se ha descrito que el análisis microscópico de la bilis (estudio de cristales), después de la

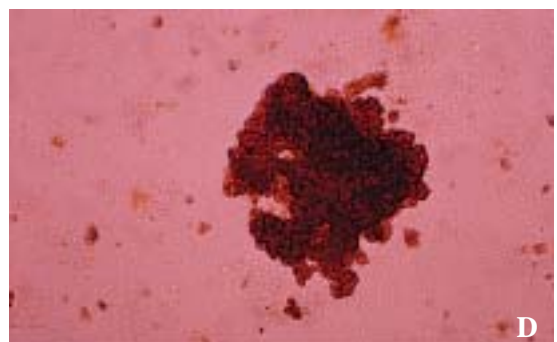
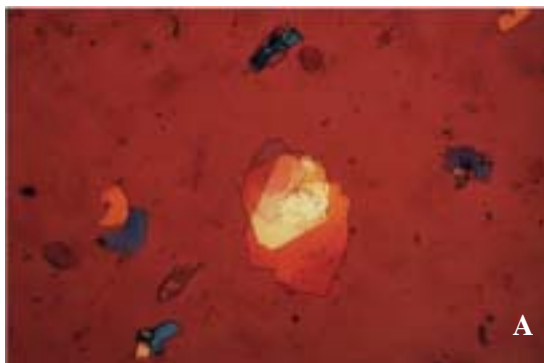


Figura 2. Imagen A y B corresponde a Microcristales de colesterol, en la imagen C aparecen adheridos formando microcálculo y en la imagen D se observan cristales de bilirrubinato de calcio.

estimulación duodenal, con el objeto de observar microcristales de colesterol, contribuye a la confirmación del diagnóstico en estos casos, en un porcentaje de alrededor del 75% (dos terceras partes) de casos de PAI. En el presente artículo, se describe la metodología recomendable para el estudio de sedimento biliar (SB) y de cristales en la bilis.

Palabras claves: Microlitiasis, microcristales de colesterol; pancreatitis aguda idiopática.

Bibliografía

- 1.- Sarles H. Revised classification of Pancreatitis-Marseille. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 573-4.
- 2.- Draganov P, Forsmark C. "Idiopathic" Pancreatitis. *Clinical Management. Gastroenterology* 2005; 128: 756-63.
- 3.- Aldrete J, Jiménez H, Halpern N. Evaluation and treatment of acute and chronic pancreatitis. A review of 380 cases. *Ann Surg* 1980;191: 644-71.
- 4.- Levy M, Geenen J. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2540-55.
- 5.- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1994; 330: 1198-210.
- 6.- Coyle W, Pineau B, Tarnasky P, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002; 34: 617-23.
- 7.- Ros E, Navarro S, Bru C, García-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecistectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9.
- 8.- Toouli J, Di Francesco V, Saccone G, et al. Division of the sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1205-10.
- 9.- Lee S, Nicholls J, Park H. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1992; 326: 589-93.
- 10.- Kaw M, Brodmerkel G. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 157-62.
- 11.- Sharma B, Agarwal D, Dhiman R, et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 124-8.
- 12.- Ko C, Sekijima J, Lee S. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130: 301-11.
- 13.- Lee S, Nicholls J. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology* 1986; 90: 677-86.
- 14.- Lee S. Pathogenesis of biliary sludge. *Hepatology* 1990; 12: 2005-55.
- 15.- Carey M, Cahalane M. Whither biliary sludge?. *Gastroenterology* 1988; 95: 508-23.
- 16.- Acosta J, Pellegrini C, Skinner D. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 1980; 88: 118-25.
- 17.- Delchier J, Benfredj P, Preaux A, Metreau J, Dhumeaux D. The usefulness of microscopic bile examination in patients with suspected microlithiasis. A prospective evaluation. *Hepatology* 1986; 6: 118-22.
- 18.- Venu R, Geenen J, Toouli J, Stewart E, Hogan W. Endoscopy retrograde cholangiopancreatography. Diagnosis of cholelithiasis in patients with normal gallbladder x-ray and ultrasound studies. *JAMA* 1983; 249: 758-61.
- 19.- Marks J, Bonorris G. Intermittency of cholesterol crystals in duodenal bile from gallstones patients. *Gastroenterology* 1984; 87: 622-7.
- 20.- Kohut M, Nowak A, Nowakowska-Duiawa E, Marek T. Presence and density of common bile duct microlithiasis in acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 558-61.
- 21.- Agarwal D, Choudhuri G, Saraswat V, Negi T S. Utility of biliary microscopic analysis in predicting composition of common bile stones. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 352-4.
- 22.- Buscaill L, Escourrou J, Delvaux M, et al. Microscopic examination of bile directly collected during endoscopic cannulation of the papilla. Utility in patients with suspected microlithiasis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 116-20.
- 23.- Dill J, Hill S, Callis J, et al. Combined endoscopic ultrasound and stimulated biliary drainage in the diagnosis of cholecystitis and microlithiasis. *Endoscopy* 1995; 27: 424-7.
- 24.- Fracchia M, Pellegrino S, Secreto P, et al. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis. *Gut* 2001; 48: 702-6.
- 25.- Neoptolemos J, Davidson B, Winder A, Vallance D. Role of duodenal bile crystals analysis in the investigations of "idiopathic" pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 450-3.
- 26.- Humbert P, Casals A, Boix J, et al. Usefulness of microscopic study of duodenal bile in the diagnosis of pancreatitis of unknown cause. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1989; 75: 471-4.
- 27.- Kohut M, Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Kaczor R, Marek T. The frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 37-41.
- 28.- Richards D, Heel R, Brogden R, Speight T, Avery G. Ceftriaxone: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 27: 469-527.
- 29.- Schaad U, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2: 1411-3.
- 30.- Juniper K, Burson E. Biliary tract studies II: The significance of biliary crystals. *Gastroenterology* 1957; 32: 175-208.
- 31.- Levy M. The hunt for microlithiasis in idiopathic

- acute recurrent pancreatitis: Should we abandon the search or intensify our efforts?. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 286-93.
- 32.- Fernández-Cruz L, Navarro S, Valderrama R, et al. Acute necrotizing pancreatitis in Spain. *Hepatogastroenterol* 1994; 41: 185-9.
- 33.- Steinberg W. Acute pancreatitis-never leave a stone unturned. *N Engl J Med* 1992; 326: 635- 7.
- 34.- Marshall J B. Acute Pancreatitis A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-98.
- 35.- Soergel K H. Acute Pancreatitis. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, diagnosis ant management.* Sleisenger M H, Fordtran J S eds. WB Saunders Company. Philadelphia 1993; 2: 1628-53.
- 36.- Toskes P. Approach to the patient with acute relapsing pancreatitis. *Gastrointestinal Disease Today* 1994; 3: 8-15.
- 37.- Toouli J. Idiopathic recurrent pancreatitis. State of the art. Facing of pancreatic dilemma. Pederzoli P, Cavallini G, Bassi C eds. Springer- Verlag. Berlin. 1994: 69-74.

Correspondencia a:
Dr. Federico Della Giustina
Instituto Oulton, Córdoba, Argentina.
Av. Velez Sarfield 562, 4° piso.
Ciudad: Córdoba, Argentina.
C.P: 5000.
E-mail: fdellag@hotmail.com