

Asociación de la colesterosis vesicular con el índice de masa corporal y los niveles plasmáticos de colesterol

Marcelo Beltrán S.¹, Carlos Barría M.², Karina Cruces B.¹,
Mario Contreras G.³, Francisco Gonzáles G.³ y David Margulis V.³

¹Servicio de Cirugía,
Hospital de La Serena.
²Histomed, La Serena.
³Escuela de Medicina,
Universidad Católica
del Norte.

Recibido: 27 de abril
de 2010
Aceptado: 11 de
agosto de 2010

Correspondencia a:

Dr. Marcelo A.
Beltrán S.
Manuel Antonio
Caro # 2629
Casilla # 912
La Serena, IV Región,
Chile.
E-mail: beltran_01@
yahoo.com

Association of gallbladder cholesterosis to body mass index and levels of serum cholesterol

Background: The objective was to find an association between obesity, plasma cholesterol levels, and cholesterosis of the gallbladder in patients submitted to elective cholecystectomy for gallstone disease. **Patients and Methods:** A sample of 406 patients studied with total plasma cholesterol levels was submitted to cholecystectomy. According to biopsy results they were divided into two groups, 326 patients without cholesterosis and 80 patients with cholesterosis. **Results:** Cholesterol levels were higher in patients without cholesterosis (209.4 ± 53 vs 181.5 ± 37 , $p < 0.0001$). Most patients with cholesterosis had a body mass index > 25 kg/m² compared to patients without cholesterosis (59% vs 48%, $p = 0.036$). A positive correlation between body mass index and hypercholesterolemia in patients with and without cholesterosis was found. ROC curves analysis showed a positive association between hypercholesterolemia and cholelithiasis (OR: 3.831; 95% CI: 2.260-5.004; area under ROC curve: 0.670), and negative with cholesterosis (OR: 0.074; 95% CI: 0.026-0.394; area under ROC curve: 0.330). **Conclusions:** Most obese patients with cholesterosis had normal values of cholesterol compared to eutrophic patients. Eutrophic patients without cholesterosis had hypercholesterolemia, more frequently than obese patients. Consequently, obesity and hypercholesterolemia are independent, not related factors associated to the development of gallbladder cholesterosis and gallstones. **Key words:** Cholesterosis, gallstones, biliary diseases.

Introducción

La mucosa vesicular absorbe colesterol en una proporción inversa a la concentración biliar de colesterol constituyendo una medida de protección contra la supersaturación biliar y precipitación de colesterol¹. En la colesterosis, grandes cantidades de colesterol se acumulan en la mucosa y submucosa de la vesícula debido a la absorción de colesterol directamente desde la bilis, mediante endocitosis y por alteraciones en el transporte de colesterol desde la pared hacia el lumen vesicular¹⁻³. La etiología exacta de la colesterosis es desconocida³. La importancia de la colesterosis en la patología vesicular se debe a los cambios fisiológicos específicos que se producen cuando el contenido de colesterol en la bilis aumenta: hipersecreción de mucus, incrementa la capacidad de absorción de fluidos y disminuye la capacidad normal de vaciamiento vesicular². Estos cambios son importantes en el proceso de formación de cálculos biliares. La obesidad es un factor de riesgo para la litogénesis biliar⁴⁻⁷. La bilis saturada de colesterol induce la formación de

cristales de colesterol y cálculos¹⁻⁵. Sin embargo, se ha demostrado que pacientes obesos pueden tener una bilis no saturada de colesterol y un tiempo de nucleación biliar normal⁴, consecuentemente el desarrollo concomitante de cálculos y colesterosis vesicular no se encuentra necesariamente asociado a una bilis supersaturada. Aún más, se ha demostrado que la colesterosis vesicular no se asocia a niveles elevados de colesterol plasmático⁵. El objetivo de este estudio fue evaluar una asociación entre obesidad, colesterol y colesterosis vesicular en pacientes operados electivamente por colelitiasis.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio

El presente es un estudio prospectivo comparativo. Entre marzo de 2007 y abril de 2009, una muestra de conveniencia de 406 pacientes (41,3%), mayores de 15 años de edad de un total de 983 pacientes (100%) operados electivamente por colelitiasis en nuestra

institución durante ese período, fue seleccionada de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: indicación quirúrgica electiva, pacientes sin enfermedades infecciosas o inflamatorias, sin historia de consumo de alcohol reciente, sin pérdida de peso mayor de 5 kg durante los últimos 6 meses y glicemia normal. Un total de 577 pacientes (58,7%) fueron excluidos de acuerdo a los siguientes criterios: diagnóstico pre o intraoperatorio de colecistitis aguda, colangitis, pancreatitis aguda, enfermedades infecciosas o inflamatorias, cáncer de vesícula, colangiocarcinoma, otras neoplasias, hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes, tratamiento con estatinas, fibratos o beta-bloqueadores, pérdida de peso mayor de 5 kg durante los últimos 6 meses, patología hepática crónica activa y consumo de alcohol habitual. Se midieron las siguientes variables: edad, género, índice de masa corporal (IMC), colesterol plasmático y biopsia vesicular. Las muestras de colesterol se tomaron 5 a 7 días antes de la cirugía. De acuerdo a los hallazgos histopatológicos, la cohorte se dividió en 2 grupos: 326 pacientes (80%) con colelitiasis y sin colesterosis y 80 pacientes (20%) con colelitiasis y colesterosis.

Definiciones y valores normales

La vesícula biliar sin colesterosis se definió como aquella con una mucosa con varios grados de infiltración mononuclear y fibrosis, epitelio relativamente normal, atrófico o con cambios hiperplásicos, la pared vesicular podría mostrar fibrosis, hipertrofia muscular o senos de *Rokitansky-Aschoff*. La vesícula con colesterosis se definió como aquella con la mucosa infiltrada por células con vacuolas lipídicas en las puntas de las vellosidades⁸. Los pacientes eutróficos se definieron con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, pacientes con sobrepeso IMC entre 25 y 30 kg/m^2 y pacientes obesos con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. De acuerdo a los valores de nuestro laboratorio institucional, el colesterol está elevado cuando es mayor a 200 mg/dl.

Estadística

Las variables dicotómicas y categóricas se expresaron como proporciones y se analizaron con el T-test para muestras pareadas. Las variables continuas se expresaron como promedio y desviación estándar y se analizaron con el T-test para muestras independientes. Para los propósitos del estudio, el IMC y el colesterol fueron tratados como variables categóricas y continuas. Las correlaciones simples se estudiaron con el Test de Pearson. El análisis univariado fue utilizado para la histología, edad, género, IMC, colesterosis y colesterol plasmático; las variables significativas fueron sometidas a análisis multivariado y se construyeron curvas *Receiver Operating Characteristics (ROC)* con las variables que demostraron asociación. Se consideró significativo un valor de probabilidad $< 0,05$. La base de datos se construyó y analizó con el software SSPS versión 11.0.

Resultados

La cohorte se compone de 346 pacientes femeninos (85%) y 60 masculinos (15%), distribución similar para ambos grupos. La edad promedio fue $47,5 \pm 18,8$ años y el IMC promedio $26,7 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, similares en ambos grupos. El promedio del colesterol fue mayor en pacientes sin colesterosis ($209,7 \pm 53 \text{ mg/dl}$ versus $181,5 \pm 37 \text{ mg/dl}$, $p < 0,0001$) (Tabla 1). La mayoría de los pacientes sin colesterosis tenía un $IMC < 25$ comparados con pacientes con colesterosis ($p = 0,042$), y un mayor número de pacientes con colesterosis tenía un IMC entre 25 y 30 comparados con pacientes sin colesterosis ($p = 0,036$). La frecuencia de pacientes con IMC mayor de 30 fue similar entre ambos grupos (26,5% y 22,3%). El colesterol fue normal en la mayoría de los pacientes con colesterosis (82,5% versus 58%, $p = 0,016$); la mayoría de los pacientes sin colesterosis tenía niveles elevados de colesterol

Tabla 1. Demografía, índice de masa corporal y valores de colesterol plasmático

	Colelitiasis	Colesterosis	Total	p
Histología	326 (80%)	80 (20%)	406 (100%)	
Femenino	277 (85%)	69 (86%)	346 (85%)	0,965*
Masculino	49 (15%)	11 (14%)	60 (15%)	0,975*
Edad \pm DE (años)	47,5 \pm 19 (17-95)	47,6 \pm 17,6 (16-96)	47,5 \pm 18,8 (16-96)	0,938**
IMC \pm DE (kg/m^2)	26,7 \pm 4,6 (18-41,7)	26,7 \pm 4,8 (18-43,7)	26,7 \pm 4,7 (18-43,7)	0,912**
Colesterol \pm DE (mg/dl)	209,7 \pm 53 (147-434)	181,5 \pm 37 (73- 423)	204 \pm 51,5 (73-434)	< 0,0001**

DE: Desviación Estándar. IMC: Índice de Masa Corporal. *T-Test para muestras pareadas. **T-Test para muestras independientes.

Tabla 2. Comparación entre IMC y valores de colesterol plasmático

	Colelitiasis	Colesterosis	Total	p*
IMC				
< 25 kg/m ²	168 (51,5%)	33 (41,5%)	201 (49,5%)	0,042
25 - 30 kg/m ²	72 (22%)	29 (36,1%)	101 (24,8%)	0,036
> 30 kg/m ²	86 (26,5%)	18 (22,3%)	104 (25,7%)	0,085
Colesterol				
50 - 200 mg/dl (Normal)	190 (58%)	66 (82,5%)	256 (63%)	0,016
>200 mg/dl (Elevado)	136 (42%)	14 (17,5%)	150 (37%)	0,034

* T-Test para muestras pareadas: p < 0,05.

(42% versus 17,5%, p = 0,034) (Tabla 2). En general, los pacientes con sobrepeso u obesidad (23%) tenían colelitiasis y colesterosis concurrente, de ellos 18 pacientes tenían IMC > 30. El test de correlación de Pearson muestra que el IMC se asocia a hipercolesterolemia en pacientes con y sin colesterosis; no se encontró correlaciones entre IMC y colesterosis (Tabla 3). La edad no fue un factor de riesgo para hipercolesterolemia. El género femenino se asoció a niveles plasmáticos altos de colesterol y un IMC elevado pero no a colesterosis (Tabla 4). El análisis multivariado demostró una asociación positiva de la hipercolesterolemia con colelitiasis (OR: 3,831; 95% IC: 2,260-5,004) y negativa con colesterosis (OR: 0,074; 95% IC: 0,026-0,394). Con los resultados del análisis multivariado se construyeron curvas ROC, las

que demuestran asociación neutra del IMC con la colelitiasis y la colesterosis (Áreas bajo la curva: 0,489 y 0,511; respectivamente) (Figuras 1 y 2), asociación positiva del colesterol total elevado con la colelitiasis (Área bajo la curva: 0,670, p < 0,0001) y asociación negativa con la colesterosis (Área bajo la curva: 0,330, p < 0,0001) (Figuras 1 y 2).

Tabla 3. Test de correlación de Pearson en pacientes con y sin colesterosis comparados con otras variables

IMC	Edad	Género	Colesterol
Colelitiasis	0,267	0,055	0,002
Colesterosis	0,475	0,492	0,015

Two-tailed p < 0,01.

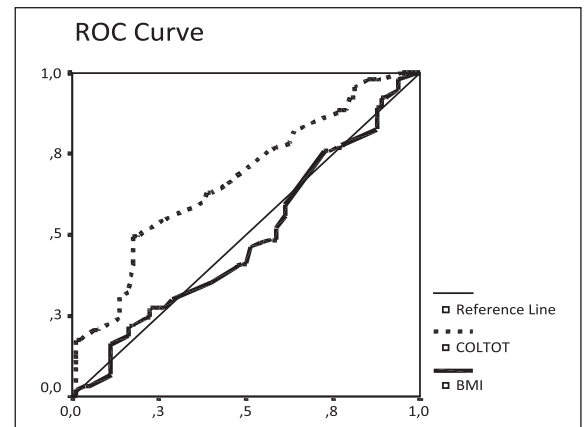


Figura 1. Colelitiasis: IMC y colesterol total. IMC: Área 0,489; p = 0,756; 95% IC 0,418-0,560. Colesterol total: Área 0,670; p < 0,0001; 95% IC 0,606-0,734.

Tabla 4. Test de correlación de Pearson comparando colesterosis, edad, género IMC y colesterol

	Colesterosis	Edad	Género	IMC	Colesterol
Colesterosis	-	0,938	0,773	0,912	< 0,0001*
Edad	0,938	-	0,756	0,189	0,553
Género	0,773	0,756	-	0,042**	< 0,0001*
IMC	0,912	0,189	0,042**	-	< 0,0001*
Colesterol	< 0,0001*	0,553	< 0,0001*	< 0,0001*	-

*Two-tailed p < 0,01. **Two-tailed p < 0,05.

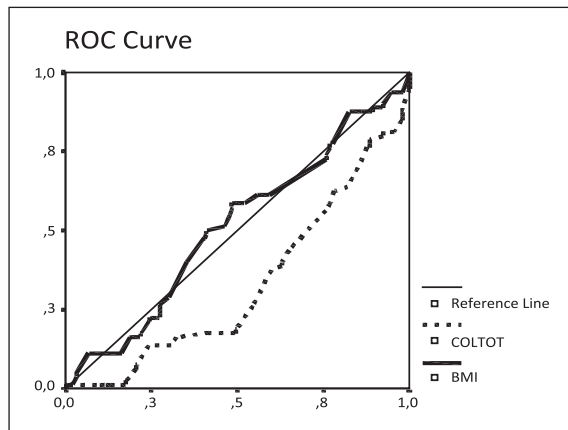


Figura 2. Colesterolemia: IMC y colesterol total. IMC: Área 0,511; $p = 0,756$; 95% IC 0,440-0,582. Colesterol total: Área 0,330; $p < 0,0001$; 95% IC 0,266-0,394.

Discusión

La colesterolemia vesicular fue descrita por Virchow en 1857, desde entonces, ha sido extensamente estudiada y su etiología aún no ha sido satisfactoriamente resuelta⁹. En esta serie se encontró colesterolemia en 20% de los casos lo que es esperado, considerando que la frecuencia fluctúa entre 9% y 50%^{5-7,9} y constituye un hallazgo común en biopsias vesiculares⁶⁻⁸. La hipercolesterolemia es frecuente en pacientes con coledocistitis⁵, sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados la hipercolesterolemia asociada con coledocistitis no es frecuente en pacientes obesos. Dittrick y cols, encontraron coledocistitis y colesterolemia concurrente en 38% de sus pacientes con obesidad mórbida⁶, en el presente estudio 22,3% de los pacientes obesos tenían colesterolemia, la explicación plausible para esta diferencia es que el estudio de Dittrick y cols, comprende sólo pacientes obesos. La hipercolesterolemia fue más frecuente en pacientes sin colesterolemia con coledocistitis que en pacientes con colesterolemia y coledocistitis, este hallazgo coincide con observaciones previas que demostraron una mayor frecuencia de colesterolemia en pacientes sin coledocistitis con colesterol normal e hipercolesterolemia en pacientes con coledocistitis sin colesterolemia concomitante⁵. Nuestro estudio coincide con observaciones previas en el sentido de que la colesterolemia no se asocia necesariamente a hipercolesterolemia¹⁰.

La asociación entre hipercolesterolemia y coledocistitis es conocida y también el hecho de que la obesidad es un factor de riesgo para coledocistitis^{1-9,11}. La presencia concomitante de estas condiciones no se relacionó con colesterolemia en nuestros pacientes. El desarrollo de colesterolemia en pacientes obesos y no-

obesos con, colesterol normal, puede explicarse por algunas teorías; la mucosa vesicular puede absorber colesterol de las micelas de bilis supersaturada previamente esterificada por la Acil Co-Enzima A-Colesterol Aciltransferasa (ACAT)¹², las moléculas de colesterol que permanecen libres son disueltas en el plasma y membranas intracelulares donde se intercalan con fosfolípidos¹³. Se ha descrito un incremento de la actividad de ACAT en la mucosa vesicular de pacientes con colesterolemia¹⁴, la cual lleva a un incremento en la esterificación del colesterol y subsecuente desarrollo de colesterolemia. La bilis supersaturada estimula la actividad de ACAT⁵, produciendo incremento de esterificación del colesterol e incremento de absorción de colesterol esterificado por la pared vesicular, aumentando el depósito de colesterol, produciendo colesterolemia. Consecuentemente el desarrollo de colesterolemia en la vesícula puede explicarse por un incremento en la supersaturación de bilis con colesterol^{9,15-18}, aún cuando muchos casos presentan niveles normales de colesterol plasmático.

La importancia de la obesidad como factor de riesgo para coledocistitis ha sido suficientemente comprobada¹⁻²⁰. También se ha demostrado que las alteraciones histológicas como colesterolemia y pólipos de colesterol se presentan con frecuencia en pacientes obesos con y sin coledocistitis^{6,7,19,20}. Los hallazgos de este estudio demuestran que aún cuando existe una asociación íntima entre la colesterolemia y un IMC alto, la hipercolesterolemia no se asocia necesariamente a colesterolemia, por lo que la sola presencia de hipercolesterolemia en pacientes obesos con colesterolemia no es la causa de esta última. Por lo tanto, la presencia de hipercolesterolemia no es un factor de riesgo para el desarrollo de colesterolemia como precursor de coledocistitis. Otros factores, como la supersaturación de bilis con colesterol mediada por mecanismos diferentes a la elevada excreción de colesterol por la bilis, tienen un rol en el desarrollo de coledocistitis en pacientes obesos.

Conclusiones

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes obesos con colesterolemia tenía valores normales de colesterol comparados con pacientes eutróficos con colesterolemia. Pacientes eutróficos sin colesterolemia tenían hipercolesterolemia con mayor frecuencia que pacientes obesos sin colesterolemia. La obesidad y la hipercolesterolemia son factores independientes asociados al desarrollo de colesterolemia y coledocistitis.

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio fue encontrar una asociación entre obesidad, niveles

Artículo Original

plasmáticos de colesterol y colesterolesis vesicular en pacientes operados electivamente por coleditiasis. **Pacientes y Métodos:** Se estudió una muestra de conveniencia de 406 pacientes consecutivos operados por coleditiasis, en los que se midieron niveles plasmáticos de colesterol. De acuerdo al resultado de la biopsia se dividieron en dos grupos: 326 pacientes sin colesterolesis y 80 pacientes con colesterolesis. **Resultados:** Los niveles de colesterol fueron mayores en pacientes sin colesterolesis ($209,4 \pm 53$ vs $181,5 \pm 37$, $p < 0,0001$). La mayoría de los pacientes con colesterolesis tenía un índice de masa corporal > 25 kg/m² comparados con los pacientes sin colesterolesis (59% vs 48%, $p = 0,036$). Se encontró una correlación positiva entre índice de masa corporal e hipercolesterolemia en pacientes con y sin

colesterolemia. El análisis con curvas ROC demostró una asociación positiva de la hipercolesterolemia con coleditiasis (OR: 3,831; 95% IC: 2,260-5,004; área bajo la curva: 0,670) y negativa con colesterolesis (OR: 0,074; 95% IC: 0,026-0,394; área bajo la curva: 0,330). **Conclusiones:** La mayoría de los pacientes obesos con colesterolesis tuvieron niveles de colesterol normales comparados con pacientes eutróficos. Los pacientes eutróficos sin colesterolesis tuvieron hipercolesterolemia con mayor frecuencia que los pacientes obesos. Consecuentemente, la obesidad y la hipercolesterolemia son factores independientes asociados al desarrollo de coleditiasis y colesterolesis vesicular.

Palabras clave: Colesterolesis, cálculos biliares, patología biliar.

Referencias

- 1.- Neiderhiser DH, Harmon CK, Roth HP. Absorption of cholesterol by the gallbladder. *J Lipid Res* 1976; 17: 117-24.
- 2.- Jacyna MR, Ross PE, Bakar MA, Hopwood D, Bouchier IA. Characteristics of cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to colesterolesis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 524-9.
- 3.- Strömsten A, von Bahr S, Bringman S, Saeki M, Sahlin S, Björkhem I, et al. Studies on the mechanism of accumulation of cholesterol in the gallbladder mucosa. Evidence that sterol 27-hydroxylase is not a pathogenetic factor. *J Hepatol* 2004; 40: 8-13.
- 4.- Sahlin S, Granström L, Gustafsson U, Ståhlberg D, Backman L, Einarsson K. Hepatic esterification rate of cholesterol and biliary lipids in human obesity. *J Lipid Res* 1994; 35: 484-90.
- 5.- Méndez-Sánchez N, Tanimoto MA, Cobos E, Roldán-Valadez E, Uribe M. Colesterolesis is not associated with high cholesterol levels in patients with and without gallstone disease. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 518-21.
- 6.- Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology and morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 238-42.
- 7.- Liew PL, Wang W, Lee YC, Huang MT, Lin YC, Lee WJ. Gallbladder disease among obese patients in Taiwan. *Obes Surg* 2007; 17: 383-90.
- 8.- Csendes A, Smok G, Burdiles P, Díaz JC, Maluenda F, Korn O. Histological findings of gallbladder mucosa in 95 control subjects and 80 patients with asymptomatic gallstones. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 931-4.
- 9.- Jacyna MR, Bouchier IAD. Colesterolesis: A physical cause of "functional" disorder. *Br Med J* 1987; 295: 619-20.
- 10.- Braghetto I, Antezana C, Hurtado C, Csendes A. Triglyceride and cholesterol content in bile, blood, and gallbladder wall. *Am J Surg* 1988; 156: 26-8.
- 11.- Contreras G, Glasinovic JC, González C, Duarte I, Mege RM, Villarroel L. Association of colesterolesis and cholelithiasis: pathogenic implications and effects of the natural history of cholelithiasis. *Rev Med Chile* 1994; 122: 1158-62.
- 12.- Carey MC, Hernell O. Fat digestion and absorption of fat. *Semin Gastrointest Dis* 1992; 3: 189-208.
- 13.- LaMont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation 2. Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 165-91.
- 14.- Sahlin S, Ståhlberg D, Einarsson K. Cholesterol metabolism in liver and gallbladder mucosa of patients with colesterolesis. *Hepatology* 1995; 21: 1269-75.
- 15.- Ross PE, Butt AN, Gallacher C. Cholesterol absorption by the gallbladder. *J Clin Pathol* 1990; 43: 572-5.
- 16.- Mackay C, Crook JN, Smith DC, McAllister RA. The composition of hepatic and gallbladder bile in patients with gallstones. *Gut* 1972; 13: 759-62.
- 17.- Braghetto I, Antezana C, Hurtado C, Csendes A. Diagnosis of acalculous colesterolesis in patients with typical biliary colic pain. *Dig Surg* 1992; 9: 136-40.
- 18.- Gálman C, Miquel JF, Pérez RM, Einarsson C, Ståhle L, Marshall G, et al. Bile acid synthesis is increased in Chilean Hispanics with gallstones and in gallstone high-risk Mapuche Indians. *Gastroenterology* 2004; 126: 741-8.
- 19.- Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos AM, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 547-51.
- 20.- Csendes A, Burgos AM, Csendes P, Smok G, Rojas J. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg* 2001; 234: 657-66.