

# Tratamiento médico de la litiasis biliar

JUAN MANUEL BARTOLOMÉ<sup>a</sup> y JAVIER MANZANARES<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

<sup>b</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

jumabarpo@hotmail.com ; jmanzanares.hdoc@salud.madrid.org

La litiasis biliar se define por la existencia de cálculos en la luz de las vías biliares. Hasta hace unos años se consideraba una enfermedad infrecuente en la edad pediátrica. Es significativo el aumento en los últimos años del número de casos diagnosticados, y se plantea el dilema de si existe un verdadero aumento de su incidencia o si hay un mayor y mejor diagnóstico, condicionado por el mayor índice de sospecha, la identificación de los factores de riesgo, la mayor supervivencia de los niños con patologías que predisponen a la litiasis biliar y, sobre todo, la generalización de la ecografía como técnica de estudio del dolor abdominal y de cribado en los niños con factores de riesgo<sup>1-4</sup>.

La litiasis biliar puede aparecer a cualquier edad<sup>5,6</sup>, incluso en el período fetal<sup>7</sup>. En los primeros años de vida no hay diferencias en su frecuencia en relación con el sexo. En los adolescentes, como en los adultos, hay un claro predominio del sexo femenino<sup>8</sup>. La incidencia de la litiasis biliar en menores de 16 años se ha estimado en un 0,13-0,22%<sup>9</sup>, con un importante aumento en la pubertad, aunque no existen datos precisos.

Los cálculos biliares se definen como la existencia de material cristalino o amorfo precipitado en la bilis. Los cálculos biliares se clasifican, según su composición, en cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios negros o pardos<sup>10,11</sup>. Los *cálculos de colesterol* están constituidos por cristales de colesterol (> 50%) unidos por una matriz glucoproteica. Pueden tener mínimas cantidades de bilirrubina no conjugada y fosfato cálcico, su color es blanco amarillento y suelen ser radiotransparentes. Se producen en situaciones de hipersaturación de colesterol (hipercolesterolemia, obesidad), disminución de la síntesis de ácidos biliares o por aumento de las pérdidas intestinales (resección ileal)<sup>10,11</sup>. Los *cálculos pigmentarios negros*, por su parte, contienen cristales de bilirrubinato cálcico, fosfato y carbonato cálcicos en una matriz glucoproteica con pequeñas cantidades de colesterol (< 10%). Son cálculos de color negro, múltiples, pequeños, de consistencia dura y superficie irregular, y el 50% son radiopacos. Son característicos de las enfermedades hemolíticas, la nutrición parenteral, la cirrosis y las colestasis crónicas<sup>10,11</sup>. Los *cálculos pigmentarios pardos* contienen bilirrubinato cálcico amorfo, sales cálcicas de ácidos grasos y un 10-30% de colesterol. Suelen ser ocre, redondeados y de consistencia blanda, habitualmente múltiples. Pueden formarse en la vesícula o en los conductos biliares. Los principales factores patogénicos son la estasis (obstrucción o estenosis de los conductos biliares) y la infección biliar<sup>10,11</sup>. A diferencia de los adultos, en el niño el 75% de los cálculos son pigmentarios y, según su composición, el 35% de ellos son de carbonato cálcico<sup>12</sup>.

## Puntos clave

- La litiasis biliar es una entidad prevalente en la edad pediátrica.
- Los cálculos más frecuentes en la infancia son los pigmentarios, a diferencia del adulto, en el que predominan los cálculos de colesterol.
- La actitud ante un niño con un cálculo asintomático ha de ser siempre expectante, con controles ecográficos periódicos.
- En los pacientes sintomáticos el tratamiento de elección es la colecistectomía, que debe realizarse por vía laparoscópica siempre que sea técnicamente posible.
- El tratamiento farmacológico con ácido ursodeoxicólico puede disolver algunos cálculos de colesterol de pequeño tamaño.

## Clínica

El cuadro clínico característico de la litiasis biliar es el cólico biliar, caracterizado por ictericia y dolor. El cólico biliar es un dolor de inicio súbito, intenso, de minutos u horas de duración y localizado en el hipocondrio derecho y el epigastrio, que se puede irradiar a la escápula y el hombro derechos. Habitualmente se acompaña de vómitos. Sin embargo, la mayoría de las litiasis son asintomáticas y en un elevado porcentaje de pacientes el diagnóstico es un hallazgo casual al realizar una ecografía por otra indicación o por control ecográfico en niños con factores de riesgo. En los pacientes que consultan por dolor abdominal inespecífico y se identifica un cálculo en la ecografía, es muy difícil saber si el dolor es síntoma de la litiasis. Otros síntomas como, por ejemplo, flatulencia, plenitud posprandial e intolerancia grasa se atribuyen incorrectamente a los cálculos. La ecografía abdominal es la técnica diagnóstica de elección, además aporta información del tamaño y la localización. La radiografía simple de abdomen es útil para comprobar que el cálculo no está calcificado, aspecto muy importante en el tratamiento<sup>13,14</sup>.

Las complicaciones de la litiasis biliar en pediatría son poco frecuentes. Se deben a la obstrucción del flujo biliar o pancreático. Son la colecistitis aguda, la colangitis, la pancreatitis biliar y, excepcionalmente, la perforación y la peritonitis.

## Tratamiento

Existe poca bibliografía sobre el tratamiento más adecuado de la litiasis biliar en pediatría. La decisión de tratamiento debe realizarse tras considerar la existencia o no de síntomas, la edad del paciente, la composición, el tamaño y la localización del cálculo, la etiología y si hay factores de riesgo<sup>15</sup>.

El tratamiento de la litiasis biliar es la colecistectomía, que actualmente debe tener un abordaje por vía laparoscópica<sup>16,17</sup>. Sin embargo, la mayoría de los autores y consensos sobre la actitud terapéutica en la litiasis establecen que la única indicación quirúrgica es la litiasis sintomática o con complicaciones, y algunos autores incluyen la discinesia biliar, patología más frecuente en la adolescencia<sup>3,18</sup>. También podría estar indicada en la vesícula "porcelana" y en las excluidas<sup>8</sup>, situaciones muy infrecuentes en la edad pediátrica. Actualmente asistimos a una liberalización de las indicaciones<sup>19</sup>.

Por tanto, en la mayor parte de los niños con cálculos biliares no está indicado ningún tratamiento y suele adoptarse una actitud expectante<sup>15</sup>. Esta actitud expectante está indicada en los pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos no atribuibles a la litiasis<sup>15</sup> y se apoya en los siguientes hechos:

–Se ha comprobado la desaparición espontánea de los cálculos biliares en la infancia, sobre todo en el lactante y niño pequeño<sup>2,6,20</sup>.

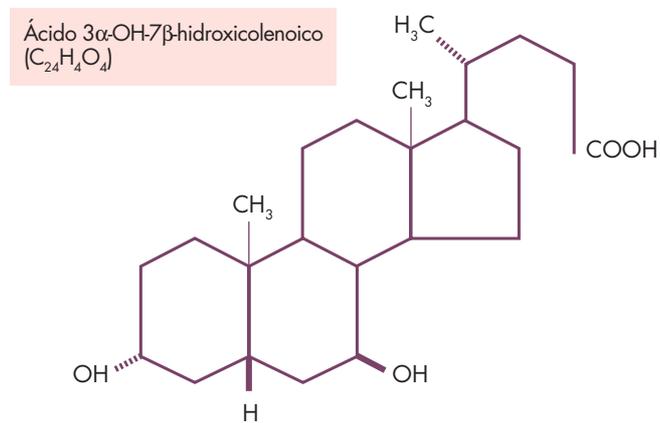
–Los cálculos asintomáticos tienen una evolución benigna y no precisan tratamiento médico ni quirúrgico. Sólo un 18% de los pacientes con litiasis asintomática desarrollan síntomas (cólico biliar) o complicaciones en un seguimiento de 15 años. Las complicaciones suelen estar precedidas de cólico biliar. Las litiasis asintomáticas suelen hacerse sintomáticas antes de complicarse<sup>21</sup>.

–En adultos se ha descrito, a largo plazo, una mayor incidencia de neoplasias de colon en los pacientes colecistectomizados, aunque hay resultados contradictorios según los diferentes estudios.

–Se ha publicado que la colecistectomía profiláctica en pacientes asintomáticos disminuye la supervivencia a largo plazo.

La litiasis biliar en el niño tiene algunas características que la diferencian de la del adulto: menor frecuencia de cálculos de colesterol, mayor frecuencia de litiasis idiopática, mayor probabilidad de resolución espontánea y escasa bibliografía médica sobre la eficacia de los diversos procedimientos terapéuticos. La composición y el tamaño del cálculo son importantes, ya que los blandos con mayor contenido de colesterol y los pequeños son más susceptibles a la disolución por tratamiento médico. Los más grandes y más pequeños tienen un riesgo mayor de complicarse. Si el cálculo está localizado en el colédoco, están indicadas su extracción y la colecistectomía.

El tratamiento médico disolutivo con ácidos biliares tiene una eficacia limitada, ya que se precisa una serie de requisitos que sólo cumple un pequeño porcentaje de pacientes y condiciona una elevada tasa de recurrencia de la litiasis (tabla 1). Se requiere que el cálculo sea radiotransparente, menor de 15 mm, idealmente menor de 5 mm, y una vesícula funcionante<sup>15,22</sup>. Está indicado en la litiasis oligosintomática y, en menor medida, en los pacientes con elevado riesgo quirúrgico o que rechacen la cirugía<sup>22</sup>. Puede considerarse en las litiasis asintomáticas



**Figura 1.** Fórmula estructural del ácido ursodeoxicólico.

que cumplen los criterios ideales de eficacia (tabla 2). Hay que hacer la consideración de que no está aprobado para los niños.

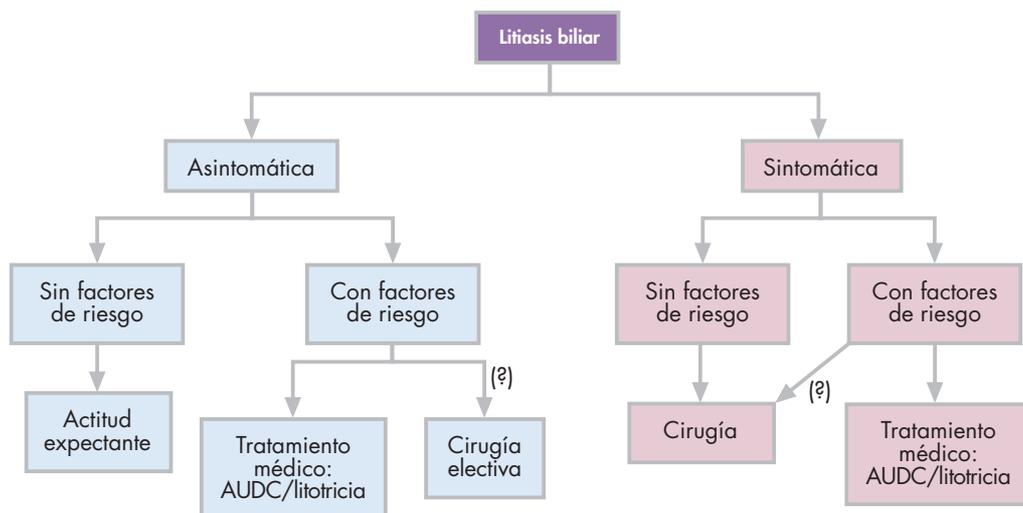
El tratamiento farmacológico se basa en el ácido ursodeoxicólico (AUDC) (fig. 1). El AUDC, 7 $\beta$ -OH epímero del ácido quenodeoxicólico, es un ácido biliar terciario y representa el 0,1-5% del total de los ácidos biliares de la bilis humana. Es un ácido débil, exento de hepatotoxicidad. Es un mal formador de micelas, con escaso poder detergente, poco lipofílico y no se reabsorbe en el intestino. Cuando se administra por vía oral, una gran parte alcanza el íleon, donde, por inhibición competitiva, interfiere en la absorción de los otros ácidos biliares endógenos, que se eliminan por heces, con lo que el AUDC se convierte en el ácido predominante. Este efecto es dependiente de la dosis. El AUDC produce un desplazamiento de los ácidos biliares endógenos y tiene un efecto colerético, aumentando el flujo biliar intrahepático, acompañado de un incremento de la secreción de bicarbonato.

**Tabla 1.** Requisitos necesarios para el tratamiento de los cálculos biliares con ácido ursodeoxicólico

Cálculos de colesterol, de tamaño pequeño (< 15 mm)
Menos de 3 cálculos
Vesícula funcionante
Vía biliar libre de cálculos
No utilizar concomitantemente antiácidos, rescolesteramina o clofibrato

**Tabla 2.** Tratamiento de la litiasis biliar. Indicaciones de la disolución con ácidos biliares por vía oral

Pacientes con litiasis sintomática y elevado riesgo quirúrgico
Pacientes que rechazan la cirugía
Pacientes oligosintomáticos, que reúnan los criterios ideales de respuesta



**Figura 2.** Algoritmo del abordaje terapéutico de la litiasis biliar en la infancia. AUGC: ácido ursodeoxicólico.

Los cálculos de colesterol se forman cuando la bilis vesicular está sobresaturada con colesterol, lo cual puede deberse a un aumento de la secreción de colesterol o a la disminución de la secreción de ácidos biliares. El AUGC administrado por vía oral actúa sobre el conjunto de ácidos biliares e inhibe la absorción intestinal de colesterol y la secreción de colesterol en la vesícula, con lo que disminuye la saturación de colesterol en la vesícula<sup>23</sup>. El AUGC forma también los denominados cristales líquidos en combinación con el colesterol, disolviendo los cálculos.

La dosis de AUGC es de 10-15 mg/kg/día, se debe administrar con las comidas y preferentemente con la cena. Es un fármaco seguro y moderadamente eficaz, con escasos efectos secundarios, el más frecuente de los cuales es la diarrea (< 7%), que no requiere la suspensión del tratamiento. Su utilización es preferible al ácido quenodeoxicólico, que es menos eficaz y tiene más efectos secundarios<sup>24</sup>. El tratamiento debe ser prolongado y se logra la disolución del cálculo en el 50-60% de los pacientes, según las series; los cálculos recidivan en un elevado porcentaje de casos (10% al año).

La duración del tratamiento no está completamente determinada, pero debe prolongarse durante años para conseguir la disolución completa de los cálculos. Debe suspenderse si no hay respuesta a los 6 meses o si ésta es incompleta a los 2 años de tratamiento<sup>15,25</sup>. El porcentaje de éxito puede alcanzar el 30-50% si la selección del paciente ha sido correcta, pero el riesgo de recurrencia es muy alto (el 12,5% en el primer año, el 50% a los 5 años y el 61% a los 11 años<sup>25</sup>); la tasa de recurrencia es menor si se mantiene el tratamiento con AUGC a dosis bajas después de lograrse la disolución del cálculo. En la figura 2 se representa un algoritmo que muestra un árbol de toma de decisiones.

El tratamiento disolutivo con ácidos biliares en la edad pediátrica tiene una indicación cuestionable, ya que los cálculos de colesterol son poco frecuentes en el niño, el tratamiento con AUGC para ser eficaz debe ser muy prolongado y tiene una elevada tasa de recidiva. Al no ser un tratamiento etiológico, podría ser necesario tratar durante toda la vida. Además, no existen estudios de efectividad ni de coste-eficacia en pacientes pediátricos.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
 ■ Epidemiología

- Holcomb GW Jr, Holcomb GW III. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev* 1990;11:268-74.
- Carbajo AJ, Urbáez M, Medina E, Manzanares J, Urruzuno P, Moreno JM, et al. Litiasis biliar en la infancia. *An Esp Pediatr* 1992;36:281-4.
- Rescorla FJ. Cholelithiasis, cholecystitis, and common bile duct stones. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:276-82.
- Ruibal JL, Aleo E, Álvarez A, Piñero E, Gómez R. Colelitis en la infancia. Análisis de 24 pacientes y revisión de 123 casos publicados en España. *An Esp Pediatr* 2001;54:120-5.
- St-Vil D, Yazbeck S, Lucks FI, Hancock BJ, Filiatrault D, Youssef S. Cholelithiasis in newborns and infants. *J Pediatr Surg* 1992;27:1305-7.
- Debray D, Pariente D, Gauthier F, Myara A, Bernard O. Cholelithiasis in infancy: a study of 40 cases. *J Pediatr* 1993;122:385-91.
- Stringer MD, Lim P, Cave M, Martínez D, Lilford RJ. Fetal gallstones. *J Pediatr Surg* 1996;31:1589-91.
- Eliás J, Gárate J, Marín E, Vitoria JC, Sojo A, Ubalde J, et al. Colelitis en la infancia. Propuestas de un estudio multicéntrico. *Cir Ped* 1992;5:96-100.
- Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, Velardi A, Tardi S, Baldassarre G, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to mass index. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1378-82.
- Heubi JE, Lewis LG, Pohl JF. Disease of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri W, editors. *Liver disease in children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 343-62.
- Shaffer EA. Gallbladder disease. En: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 3rd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2000; p. 1291-311.
- Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: Are children different? *J Pediatr* 2003;142:435-40.
- Manzanares J, Urruzuno P, Medina E, Moreno JM. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la colelitiasis. *An Esp Pediatr* 1996;176(Supl):13-6.
- Wesdorp I, Bosman D, De Graaf A, Aronson D, Van der Blij F, Taminiou J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:411-7.
- Escobar Castro H, García Novo MD, Olivares P. Litiasis biliar en la infancia: actitudes terapéuticas. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:170-4.
- Vinograd I, Haley A, Klin B, Negri M, Bujanor Y. Laparoscopic cholecystectomy: treatment of choice for cholelithiasis in children. *World J Surg* 1993;17:263-6.
- Escrivá A, Codoñer P, Delgado F, Beltrán MA. Colelitis en niños. *An Esp Pediatr* 1995;43:339-43.
- Gollin G, Raschbaum GR, Moorthy C, Santos L. Cholecystectomy for suspected biliary dyskinesia in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Surg* 1999;34:854-7.

19. Miltenburg DM, Schaffer R III, Breslin T, Brandt ML. Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics* 2000;105:1250-3.
20. Jacir N, Anderson K, Eichelberger M, Guzzetta P. Cholelithiasis in infancy: resolution of gallstone in three of four infants. *J Pediatr Surg* 1986;21:567-9.
21. ●● Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones. The innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798-800.
22. ●● Strasberg SM, Clavien P-A. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 1990s. *Hepatology* 1992;16:820-39.
23. ● Lanzini A, Northfield TC. Pharmacological treatment of gallstones. *Practical guidelines. Drugs* 1994;47:458-70.
24. ● May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139-48.
25. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, Frabboni R, Mazzella G, Fest D, et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment. *Gastroenterology* 1989;97:726-731.

## Bibliografía recomendada

Escobar H, García MD, Olivares P. Litiasis biliar en la infancia: actitudes terapéuticas. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:170-4.

*Revisión actualizada sobre la situación de la litiasis biliar en la infancia. Comenta aspectos de la etiología, de la clínica, de los diagnósticos y sobre todo del tratamiento. Establece pautas claras acerca de la elección de la actitud terapéutica en función de las diferentes características del paciente y del tipo de litiasis, avaladas por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP).*

Heubi JE, Lewis LG, Pohl JF. Disease of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri W, editors. *Liver disease in children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 343-62.

*Extensa revisión de la litiasis biliar en la edad pediátrica, se analiza esta entidad en todos sus aspectos: etiología y factores predisponentes, tipos de cálculos y sus diferencias con los de los adultos, clínica y, por supuesto, tratamiento, médico o quirúrgico, basado en estudios multicéntricos en adultos y algunas series pediátricas. Aporta una amplia bibliografía.*

May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139-48.

*Metaanálisis de los ensayos aleatorizados y controlados, publicados entre enero de 1966 y septiembre de 1992, sobre la eficacia de diversos ácidos biliares, ácido quenodeoxicólico (AQDC) y ursodeoxicólico (AUDC) a diferentes dosis y la combinación de ambos, en la disolución de cálculos biliares radiotransparentes en adultos. Se concluye que tiene una mayor eficacia el tratamiento combinado (AQDC más AUDC), con un 62,8% de disolución, pero la muestra es muy escasa. Respecto a la monoterapia, el AUDC a dosis mayores de 7 mg/kg/día durante más de 6 meses disuelve el 38% de los cálculos radiolúcidos, frente al 18% del AQDC. La monoterapia a dosis inferiores a 7 mg/kg/día es poco eficaz en ambos casos.*

Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, Velardi A, Tardi S, Baldassarre G, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to mass index. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1378-82.

*Estudio epidemiológico, observacional y transversal sobre una muestra de 1.570 niños de entre 6 y 19 años, en Italia, para determinar la prevalencia de la litiasis biliar y el volumen de la vesícula en relación con la edad. La litiasis se diagnosticó por ecografía y se encontró una prevalencia del 0,13% (0,27% en niñas). El volumen de la vesícula aumentaba con la edad en ambos sexos y se comprobó una relación directa con el índice de masa corporal.*

Wesdorp I, Bosman D, De Graaf A, Aronson D, Van der Blij F, Taminiu J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:411-7.

*Estudio retrospectivo de 82 niños con litiasis biliar y 75 con barro biliar, desde recién nacidos hasta 18 años de edad, diagnosticados por ecografía. Aporta información sobre la etiología de los cálculos (idiopáticos en el 23% y enfermedad hemolítica en el 39%) y del barro biliar (nutrición parenteral, infección o administración de antibióticos), la clínica, la evolución, el tratamiento (colecistectomía en el 50%) y el desarrollo de complicaciones (16%). En el 46% de los niños colecistectomizados o con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica terapéutica, recurrieron los síntomas abdominales.*