

## Artículo de revisión

## Inhibición de la absorción intestinal de colesterol. Una nueva estrategia para el tratamiento médico de la litiasis biliar de colesterol

Nahum Méndez Sánchez,\* Misael Uribe\*

### RESUMEN

La litiasis biliar o colelitiasis es muy frecuente en los continentes Americano y Europeo. En los países de esos continentes la litiasis biliar puede representar un problema de salud pública debido a la morbilidad que induce. Los cálculos biliares de colesterol son los más frecuentes en México y en países de occidente. Su fisiopatología es multifactorial, pero uno de los factores de riesgo más importantes es la dieta rica en colesterol, la cual puede inducir bilis litogénica. El ezetimibe inhibe la absorción de colesterol de la dieta a nivel intestinal. En esta breve revisión abordaremos los mecanismos de producción de bilis litogénica y su inhibición mediante ezetimibe, la cual puede ser considerada como una nueva estrategia para tratar y prevenir la litiasis biliar de colesterol.

**Palabras clave:** litiasis biliar, colesterol, dieta, ezetimibe.

### ABSTRACT

Gallstone disease or cholelithiasis is very frequent in America as well as in Europe. In some of the countries of those continents gallstone disease represents a public health problem, because it is a major source of digestive morbidity. Cholesterol stones account for the majority of gallstones in Mexico and other Western countries. The pathogenesis of cholesterol gallstone disease is multifactorial, but cholesterol rich diet is one of the key factors which may induce cholesterol supersaturation of bile. Ezetimibe inhibits the absorption of cholesterol from the diet. In this brief review we will discuss the mechanisms involved in lithogenic bile production and its inhibition with ezetimibe which may be considered as a new strategy to treat and prevent cholesterol gallstones disease.

**Key words:** gallstones, cholesterol, diet, ezetimibe.

La litiasis biliar o colelitiasis es una enfermedad común en algunos países de América y Europa, en los que constituye un problema de salud pública no sólo por su frecuencia, sino por los costos que implica su diagnóstico y tratamiento. Por lo anterior, es fundamental enfocarse en la prevención y en la instauración de un tratamiento médico que disminuya la morbilidad que ocasiona.

En esta breve revisión se abordan los procesos implicados en la patogénesis de la litiasis biliar, así como los mecanismos fisiológicos de la absorción de colesterol en el intestino.

\* Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, México, DF, México.

Correspondencia: Dr. Nahum Méndez Sánchez. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, México, DF. Correo electrónico: nmendez@medicasur.org.mx  
Recibido: junio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Méndez SN, Uribe M. Inhibición de la absorción intestinal de colesterol. Una nueva estrategia para el tratamiento médico de la litiasis biliar de colesterol. Medicina Universitaria 2008;10(41):230-4.

La versión completa de este artículo también está disponible en:  
[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)  
[www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

### FISIOPATOLOGÍA

#### Composición de los cálculos biliares

En términos generales, en el ser humano pueden formarse dos tipos de cálculos; el más común es el constituido por colesterol, que corresponde a 80% de todos los casos en el mundo.<sup>1,2</sup>

#### Composición de la bilis

La bilis es una solución acuosa que consta de tres tipos de lípidos que interactúan entre sí. Su concentración de solutos es variable, aunque casi siempre oscila de 3% en los conductos biliares hepáticos a 10% en la vesícula. Los principales solutos son los ácidos biliares producto del catabolismo del colesterol libre, los fosfolípidos y el propio colesterol, entre otros.<sup>3</sup> Para cada uno de estos lípidos existe un transportador específico de la superfamilia de ATPasas del tipo ABC (por sus siglas en inglés, *ATP Binding Cassette*). Los cuales se expresan en la membrana canalicular de los hepatocitos. El transportador ABCB4 en humanos se designa también transportador con resistencia múltiple a fármacos MDR3, y expulsa fosfolípidos de la membrana. En la

colestasis intrahepática y en la litiasis biliar se han corroborado mutaciones del gen MDR3. El ABCB11, conocido como BSEP, es el transportador más importante de sales biliares. Su mutación se ha observado en la colestasis intrahepática familiar progresiva y en la recurrente benigna. El colesterol es movilizado por los transportadores ABCG5 y ABCG8. La mutación de estas proteínas causa sitosteloremia.<sup>4,5</sup>

La expresión de los genes ABCB4, ABC11 y ABCG5/8 está regulada por lo menos por dos receptores nucleares. El receptor farnesoide (FXR) modula la transcripción de ABCB4 y ABC11, mientras que el ABCG5 y ABCG8 son regulados por el receptor de oxisteroles o por los receptores hepáticos LXR $\alpha/\beta$ , mediados probablemente por el farnesoide.<sup>4</sup>

### Origen de los lípidos biliares

#### **Colesterol**

Schwartz y col.<sup>6,7</sup> demostraron que 95% del colesterol utilizado para la secreción biliar procede del colesterol libre de las lipoproteínas y quilomicrones, y que el restante 5% se sintetiza en forma endógena.<sup>8</sup>

#### **Sales biliares**

Diariamente se producen 400 mg de ácidos biliares a partir de colesterol; sin embargo, se eliminan otros 400 mg por las heces fecales. El total de sales biliares en la economía varía de 1.5 a 2.8 g; la secreción de éstas se mantiene gracias a la circulación enterohepática, con 9 a 15 recirculaciones al día para asegurar la homeostasia.<sup>9</sup> El colesterol que se requiere para la síntesis de sales biliares proviene sobre todo de la apolipoproteína B de las moléculas de LDL.

#### **Fosfolípidos**

Aunque la membrana de los hepatocitos es el origen inmediato de los fosfolípidos biliares, la composición de éstos difiere significativamente: 44% contienen fosfatidilcolina; 28%, fosfatidiletanolamina; 9%, fosfatidilinositol; 3%, fosfatidilserinas y 5% esfingomielina. La fosfatidilcolina se sintetiza principalmente *de novo* en el hígado, aunque existen pruebas de que cierta cantidad procede de moléculas de HDL. La cantidad de fosfatidilcolina secretada a la bilis en 24 horas es equivalente al contenido hepático de la misma.

### Secreción de los lípidos biliares

En condiciones normales, la secreción biliar de colesterol en un adulto sano de 70 kg es de 20 a 150 mg/h, de acuerdo con la síntesis endógena de colesterol.<sup>10</sup> Éste es transportado por las proteínas ABCG5 y ABCG8. La secreción de sales biliares es de 250 a 1,750 mg/h y la de fosfolípidos es de 100 a 650 mg/h, y varía según la secreción de colesterol.

### Mecanismos fisiológicos de la absorción intestinal de colesterol

Quizá la definición adecuada de “absorción de colesterol” sea la transferencia de colesterol intraluminal del intestino al conducto torácico. La “entrada de colesterol” se refiere a la penetración de éste a las células intestinales de absorción. De acuerdo con estas definiciones, la absorción de colesterol es un proceso de múltiples etapas influenciado por distintos genes.<sup>9,10</sup> Hay tres fuentes de colesterol intestinal: la dieta, la bilis y el epitelio del intestino. El promedio de consumo de colesterol en una dieta occidental es de aproximadamente 300 a 500 mg, la bilis provee entre 800 y 1,200 mg al día a la poza intraluminal, y las células de descamación del epitelio contribuyen con casi 300 mg diarios. El duodeno y el yeyuno proximal son los sitios más importantes de absorción de colesterol.

La absorción de este lípido se inicia en el estómago con la mezcla de los alimentos y las enzimas lingual y gástrica, y continúa en el lumen intestinal. Las enzimas pancreáticas y las sales biliares provenientes de la bilis solubilizan la grasa intraluminal.<sup>11,12</sup> Una porción variable de colesterol proveniente de la dieta es esterificado a ácidos grasos.

Algunos productos lipolíticos, incluido el colesterol, son poco solubles en soluciones acuosas, por lo que se requieren las sales biliares. Éstas son detergentes anfipáticos que solubilizan lípidos cuando se agrupan en cantidad mayor a la concentración micelar crítica. Junto con los fosfolípidos y el colesterol no esterificado constituyen micelas mixtas.<sup>13</sup>

El colesterol es absorbido del intestino en forma de monómeros. Para ello, las micelas lo transportan del lumen hacia las células del borde en cepillo del intestino, donde es absorbido por los enterocitos como moléculas individuales. Una vez dentro del enterocito, aproximadamente la mitad de las moléculas de colesterol se mueven hacia el retículo endoplásmico, donde dicho lípido es esterifi-

cado gracias a la actividad de la enzima CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT), antes de su incorporación a las partículas de quilomicrones. Por último, las sales biliares que escapan de la reabsorción intestinal son excretadas como esteroides neutros; ésta es la ruta más importante de eliminación de esteroides del organismo. Además, dado que la absorción del colesterol es un procedimiento complejo, cualquier factor que modifique el transporte de este lípido del lumen intestinal hacia la linfa puede influir en él. Estos factores incluyen agentes terapéuticos, factores biliares y celulares.

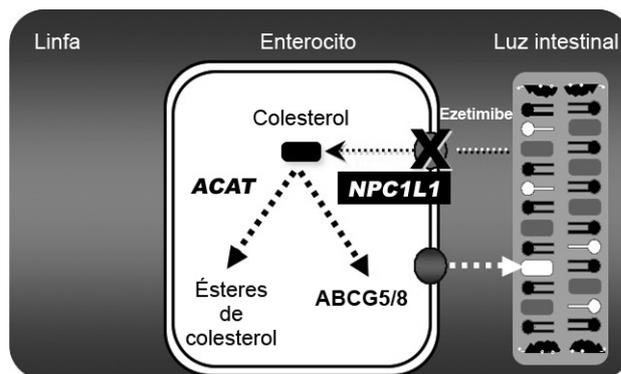
### CONTROL FARMACOLÓGICO DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE COLESTEROL

A la fecha, se han desarrollado varios inhibidores de la absorción de colesterol para el tratamiento de la hipercolesterolemia; sin embargo, en esta sección sólo se tratará el ezetimibe.

El ezetimibe (SCH 58235) y sus análogos SCH 48461 y SCH 58053 son potentes y selectivos inhibidores de la absorción intestinal de colesterol<sup>14,15</sup> que reducen marcadamente las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en dosis mínimas, semejantes a las de las estatinas en humanos. Una dosis de ezetimibe de 10 mg al día reduce aproximadamente 18% las cifras de colesterol LDL.<sup>16</sup>

El ezetimibe es glucuronizado en el enterocito durante su primer paso. Después, tanto él como su glucurónido ingresan a la circulación enterohepática, la cual recorren repetidas veces actuando en la superficie luminal del enterocito.<sup>17</sup> Su unión específica a esteroides y su absorción son facilitadas por una proteína transportadora localizada en el intestino delgado. En efecto, en fecha reciente se identificó la proteína de Niemann-Pick-Like tipo C1 (NPC1L1), que tiene una cadena de aminoácidos 50% similar a la proteína Niemann-Pick tipo C1 (NPC1), cuya deficiencia genética es fundamental en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), que se distingue por la alteración en la captación y absorción intracelular de colesterol (figura 1).<sup>18</sup>

Este fármaco no modifica la naturaleza fisicoquímica del ambiente intraluminal, tampoco incrementa la expresión de las proteínas ABCG5/G8 que transportan los esteroides fuera del enterocito ni altera la circulación enterohepática de ácidos biliares.



**Figura 1.** El ezetimibe es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol. Actúa bloqueando la entrada de colesterol que proviene de las micelas, e interactúa muy probablemente con la proteína NPC1L1.

### BILIS LITOGÉNICA

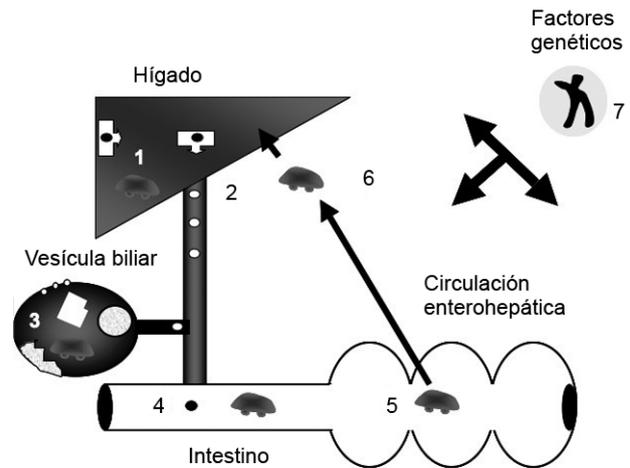
#### Mecanismos de producción e inhibición

La bilis litogénica o saturada de colesterol es principalmente un producto de la hipersecreción persistente de colesterol biliar, el cual tiene un componente hepático e intestinal. En los sujetos que ingieren una dieta libre de este lípido, la fuente de colesterol biliar más importante es la síntesis hepática o de *novo*. Hay que destacar que el porcentaje de colesterol de *novo* utilizado para la secreción biliar es bajo (15%).<sup>19,20</sup> El intestino es el único órgano que absorbe colesterol de la dieta y reabsorbe el colesterol biliar. Los quilomicrones exógenos (lipoproteínas de origen intestinal) juegan un papel fundamental en la regulación de la secreción biliar de colesterol en respuesta a la gran cantidad de colesterol en la dieta, y se ha propuesto que intervienen en la formación de los cálculos biliares.<sup>21</sup>

Tal como se señaló, los estudios epidemiológicos han demostrado que la litiasis biliar de colesterol es más frecuente en países occidentales donde se consume una dieta con un alto contenido de calorías, colesterol, grasas saturadas, carbohidratos refinados, proteínas y sal, y una baja cantidad de fibra.<sup>22,23</sup> Esto se considera un factor importante en la fisiopatología de los cálculos biliares.<sup>24,25</sup> En consecuencia, se ha sugerido que al inhibir la absorción de colesterol o de quilomicrones remanentes, la secreción de colesterol y la saturación de la bilis podrían reducirse significativamente. Estas aseveraciones son apoyadas por las observaciones realizadas en estudios experimentales en donde se ha puesto de manifiesto una correlación positiva

entre la absorción de colesterol y la formación de cálculos biliares en 15 cepas distintas de ratones;<sup>21</sup> lo que sugiere que una alta eficiencia de absorción de colesterol y una dieta rica en colesterol son dos variables independientes para la formación de litiasis biliar.

En tres grupos de investigación se utilizó ezetimibe. Mathur y col.<sup>26</sup> observaron que este fármaco evitó la formación de cristales de colesterol y mejoró la función motora de la vesícula biliar en ratones alimentados con una dieta litogénica. Zuñiga y col.<sup>27</sup> encontraron que el ezetimibe previno la generación de cristales de colesterol en 100% de los ratones C57BL/6J susceptibles a este tipo de cálculos mediante una dieta litogénica. Esto se vinculó con una reducción de 90% en la absorción intestinal de colesterol en el grupo control y de 35% en el grupo experimental. En este mismo grupo también se notó una disminución de 60% en el índice de saturación de colesterol. Finalmente, Wang y su grupo.<sup>28</sup> investigaron el efecto del ezetimibe en la prevención de cálculos de colesterol en los ratones C57L susceptibles a padecer litiasis y portadores de los genes *Lith1* y *Lith2*, y si era capaz de desaturar la bilis de pacientes con cálculos biliares de colesterol. El ezetimibe se administró concomitantemente con la dieta litogénica a dosis de 0, 0.8, 4 u 8 mg/kg/día durante ocho a doce semanas. Además, se determinaron los cambios en la composición de la bilis vesicular en sujetos con cálculos biliares o con sobrepeso sin cálculos, al inicio y a los 30 días de tratamiento con el fármaco (20 mg/día). Los resultados mostraron que el ezetimibe previene la formación de cálculos biliares al disminuir la absorción de colesterol intestinal y la secreción de colesterol biliar. Asimismo, conserva la función motora de la vesicular al desaturar la bilis en este modelo experimental. La disolución de cálculos se asoció con la generación de gran cantidad de micelas insaturadas. Es interesante destacar que en pacientes con cálculos reduce significativamente la saturación de la bilis de colesterol biliar y retarda la cristalización del colesterol. En conclusión, la inhibición de la absorción intestinal de colesterol representa un blanco más para prevenir y tratar la litiasis biliar de colesterol (figura 2).



**Figura 2.** La fisiopatología de la litiasis biliar de colesterol es compleja; en ella participan varios órganos: el hígado (1), en el que se sintetizan los lípidos biliares; los conductos biliares (2), donde se llevan a cabo cambios en la composición de la bilis; la vesícula (3), en la cual pueden ocurrir alteraciones en la concentración de los lípidos biliares, lo que da lugar a la producción o al incremento en la saturación de la bilis con colesterol, la formación de lodo biliar, de microlitiasis y litiasis; el intestino (4) juega un papel importante en la absorción de colesterol y consecuentemente en la saturación de la bilis; el colon (5) interviene en la homeostasia de la circulación enterohepática de ácidos biliares (6), y los factores genéticos (7) en la susceptibilidad a la enfermedad.

Alonso de Ruiz P, Romero AP, Uribe M. Gallstone composition in Mexican patients. *Arch Med Res* 1995;26:415-9.

3. Hofmann AF. Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann Hepatol* 2007;6:15-27.
4. Méndez-Sánchez N. Tratamiento médico de la enfermedad hepática colestásica. En: Yamamoto K, López E, Sánchez Avila JF, Uribe M, editores. *Gastroenterología, hepatología y endoscopia basada en la evidencia*. 1ª ed. México: Fundación Mexicana para la Salud, 2008;pp:259-69.
5. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe M. New molecular features of cholestatic diseases of the liver. *Rev Invest Clin* 2003;55:546-56.
6. Schwartz CC, Halloran LG, Vlahcevic ZR, Gregory DH, Swell L. Preferential utilization of free cholesterol from high-density lipoproteins for biliary cholesterol secretion in man. *Science* 1978;200:62-4.
7. Schwartz CC, Vlahcevic ZR, Halloran LG, Gregory DH, Meek JB, Swell L. Evidence for the existence of definitive hepatic cholesterol precursor compartments for bile acids and biliary cholesterol in man. *Gastroenterology* 1975;69:1379-82.
8. Empen K, Lange K, Stange EF, Scheibner J. Newly synthesized cholesterol in human bile and plasma: quantization by mass isotopomer distribution analysis. *Am J Physiol* 1997;272(2 Pt 1):G367-73.
9. Wang DQ-H, Carey MC. Measurement of intestinal cholesterol absorption by plasma and fecal dual-isotope ratio, mass balance, and lymph fistula methods in the mouse: an

## REFERENCIAS

1. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008;48(Suppl. 1):S124-35.
2. Méndez-Sánchez N, Ponciano-Rodríguez G, Jessurun J,

- analysis of direct versus indirect methodologies. *J Lipid Res* 2003;44:1042-59.
10. Wang DQH, Paigen B, Carey MC. Genetic factors at the enterocyte level account for variations in intestinal cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. *J Lipid Res* 2001;42:1820-30.
  11. Hofmann AF, Borgström B. Physico-chemical state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption. *Gastroenterology* 1963;21:43-50.
  12. Hofmann AF, Borgström B. The intraluminal phase of fat digestion in man: the lipid content of the micellar and oil phases of intestinal content obtained during fat digestion and absorption. *J Clin Invest* 1964;43:247-57.
  13. Eckhardt ER, Wang DQH, Donovan JM, Carey MC. Dietary sphingomyelin suppresses intestinal cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology* 2002;122:948-56.
  14. Rosenblum SB, Huynh T, Davis HR, Yumibe N, et al. Discovery of 1-(4-fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): a designed, potent, orally active inhibitor of cholesterol absorption. *J Med Chem* 1998;41:973-80.
  15. Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, et al. *In vivo* metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:157-63.
  16. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209-30.
  17. van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000;129:1748-54.
  18. Temel RE, Tang W, Ma Y. Hepatic Niemann–Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 2007;117:1968-78.
  20. Lamont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. *Pathobiology and pathomechanics. Prog Liver Dis* 1992;10:165-91.
  21. Wang HH, Afdhal NH, Wang DQH. Overexpression of estrogen receptor increases hepatic cholesterol synthesis, leading to biliary hypersecretion in mice. *J Lipid Res* 2006;47:778-86.
  22. Turley SD, Dietschy JM. The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J Biol Chem* 1981;256:2438-46.
  23. Wang DQH, Zhang L, Wang HH. High cholesterol absorption efficiency and rapid biliary secretion of chylomicron remnant cholesterol enhance cholelithogenesis in gallstone-susceptible mice. *Biochim Biophys Acta* 2005;1733:90-9.
  24. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:1-19.
  25. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2007;376:1-8.
  26. Mathur A, Walker JJ, Al-Azzawi HH, Lu D, et al. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis. *Surgery* 2007;142:228-33.
  27. Zúñiga S, Molina H, Azocar L. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28:935-47.
  28. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134:2101-10.