

Nuevos conceptos en la patogénesis de la colelitiasis y el rol del esfínter de Oddi en la patología biliar

Marcelo Beltrán^①, Nicolás Figueroa^②, Andrea Beltrán^③

Developments in the pathogenesis of gallstones and the role of the sphincter of Oddi in biliary diseases

Cholelithiasis and biliary diseases are amongst the most common pathologic disorders humanity faces. Over the past few years, the prevalence of cholesterol gallstones has shown a significant upward trend, primarily in Eastern countries, due to changes in lifestyle and demographic shifts. Current research has sparked discussion about the complex pathogenesis of gallstones and the potential role of the sphincter of Oddi in this condition. The pressures inside the common bile duct depend on several factors, including the sphincter of Oddi's normal function, ductal diameter, ductal contents, and hormonal regulation. Sphincter of Oddi dysfunction may cause pancreatic enzymes to reflux into the bile tract, leading to mucosal inflammation, molecular changes, gallstones, bile duct dilation, and gallbladder cancer. Higher pressures inside the bile duct may also activate molecular mechanisms to induce the formation of cholesterol gallstones. This knowledge challenges previous paradigms and opens new avenues for research to comprehend the pathophysiology of the bile tract better and find ways to modify it and prevent severe diseases.

Key words: Oddi sphincter; Oddi sphincter dysfunction; cholesterol stones; occult pancreaticobiliary reflux; biliary pathology.

^①Hospital Regional de La Serena. La Serena, Chile.

Recibido el 2025-07-02 y aceptado para publicación el 2025-08-09

Correspondencia a:
Dr. Marcelo Beltrán
beltran_01@yahoo.com

E-ISSN 2452-4549



Resumen

La colelitiasis se encuentra entre los trastornos patológicos más frecuentes que enfrenta la humanidad. En los últimos años, la prevalencia de cálculos biliares de colesterol ha mostrado una tendencia ascendente significativa, principalmente en los países del Este, debido a los cambios en el estilo de vida y a los cambios demográficos. La investigación actual ha suscitado debate sobre la compleja patogénesis de los cálculos biliares y el posible papel del esfínter de Oddi en esta afección. Las presiones dentro de la vía biliar dependen de varios factores, incluyendo la función normal del esfínter de Oddi, el diámetro ductal, el contenido ductal y la regulación hormonal. La disfunción del esfínter de Oddi puede provocar el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el tracto biliar, lo que provoca inflamación de la mucosa, cambios moleculares, colelitiasis, dilatación de la vía biliar común y en algunos casos, cáncer de vesícula biliar. Las presiones elevadas dentro de la vía biliar también pueden activar mecanismos moleculares que inducen la formación de cálculos de colesterol. Este conocimiento desafía paradigmas anteriores y abre nuevas vías de investigación para comprender mejor la fisiopatología del tracto biliar y encontrar formas de modificarlo y prevenir enfermedades graves.

Palabras clave: esfínter de Oddi; disfunción del esfínter de Oddi; cálculos de colesterol; reflujo pancreaticobiliar oculto; patología biliar.

Abreviaturas

- EO: Esfínter de Oddi.
- DEO: Disfunción del esfínter de Oddi.
- CCK: Colecistocinina.
- BSEP: Bomba excretora de sales biliares.
- RPBO: Reflujo Pancreátobiliar Oculto.
- PKC- α : Proteína quinasa C- α .

Introducción

La colelitiasis es una condición patológica frecuente que puede ser causa de complicaciones severas con consecuencias graves. La prevalencia de cálculos de colesterol ha mostrado una significativa tendencia ascendente en países occidentales y orientales, debido a cambios en el estilo de vida y a migraciones que afectan la demografía^{1,2}. Múltiples factores de riesgo se asocian al desarrollo de colelitiasis, incluyendo entre los hábitos alimenticios, genética, adiposidad central, cirugías abdominales, comorbilidades y fármacos¹⁻⁶.

Investigaciones recientes destacan la importancia del esfínter de Oddi (EO) en el desarrollo de colelitiasis. La disfunción del esfínter de Oddi (DEO) puede provocar aumento de la presión del colédoco⁷, que a su vez induce cambios moleculares en las células del epitelio biliar^{8,9}, llevando a la formación de cálculos¹⁰. Por lo tanto, la etiología de la colelitiasis es un proceso complejo que involucra múltiples factores.

Material y Método

Las palabras clave “Cholelithiasis”, “Sphincter of Oddi”, “Sphincter of Oddi Dysfunction”, “Common Bile Duct Pressure”, “Pancreato-Biliary Reflux”, y “Cholesterol Gallstones” fueron utilizadas para una búsqueda sistemática en PubMed, Google Scholar y Research Gate. Los artículos encontrados fueron analizados eligiendo investigaciones recientes sobre la patogénesis de la colelitiasis asociada a disfunción del esfínter de Oddi.

El esfínter de Oddi

En el siglo XVII, Francis Glisson planteó la hipótesis de la existencia de fibras anulares en el extremo distal del colédoco; sin embargo, esto no fue confirmado por observación directa como señal Ruggero Oddi en un detallado ensayo con las princi-

pales referencias de la literatura de la época¹¹. Oddi describió el esfínter que lleva su nombre en 1887 cuando era estudiante de cuarto año de medicina. El manuscrito “Una disposición especial del esfínter en la abertura del colédoco” describe el esfínter en diferentes modelos animales y en el hombre. Oddi realizó estudios fisiológicos siendo el primero en hacer una colangiomanometría para medir la resistencia del esfínter y demostrar que el colédoco se dilata después de la colecistectomía¹¹. En 1937, Boyden identificó que la musculatura del esfínter del colédoco y del conducto pancreático son diferentes de la musculatura duodenal, subdividiendo el EO en cuatro partes: esfínter coledociano, esfínter pancreático, esfínter ampular y fibras intermedias¹². Veinte años después, en 1957, Papalmitades y Rettori describieron tres zonas diferentes del complejo del EO, un esfínter específico del colédoco de 10 mm de longitud, un esfínter del conducto pancreático de 6 mm de longitud y un esfínter común de fibras musculares gruesas circulares, semicirculares y longitudinales de 6 mm de longitud¹³. A medida que ambos conductos pasan a través de la pared duodenal, las fibras musculares lisas circulares de los conductos y la pared duodenal se integran. En este punto, el lumen de ambos conductos está separado por un tabique muscular grueso. En la mayoría de los casos, los dos lúmenes se fusionan dentro de la pared duodenal para formar el canal común rodeado por músculo liso circular¹⁴.

La interacción entre los componentes musculares del EO que impulsa la bilis hacia el duodeno es compleja^{14,15}. Los plexos mientérico y submucoso inervan el EO, los cuales están regulados por colin-acetiltransferasa, sustancia P, encefalina, óxido nítrico sintasa, péptido intestinal vasoactivo y neuropéptido Y. La hormona más importante que regula el EO es la colecistocinina (CCK), que disminuye el tono muscular del esfínter y promueve el flujo de bilis y jugo pancreático hacia el duodeno¹⁴.

Las funciones del EO incluyen la regulación del flujo de bilis y jugo pancreático, desviación de la bilis hacia la vesícula, prevención de reflujo del contenido duodenal hacia el sistema pancreático-biliar, y mantención del colédoco libre de barro biliar y otras partículas¹⁴⁻¹⁹. La abolición del tono del EO impide el llenado de la vesícula^{16,17}. La presión basal del esfínter sufre cambios constantemente, con valores que oscilan entre 3 y 35 mmHg. Las contracciones fásicas del EO son espontáneas y rítmicas, con una presión media de 135 mmHg, muy por encima de la presión basal y se propagan en dirección anterógrada hacia el duodeno^{14,16-18}. En consecuencia, las contracciones fásicas se superponen a la presión

basal¹⁸. La frecuencia es de cuatro contracciones por minuto, con una duración de 6 segundos. La mayoría de las contracciones (80%) son anterógradas, 9% son retrógradas y 13% simultáneas^{14,18} (Tabla 1). En pacientes con cálculos en el colédoco, 53% presenta propagación fásica retrógrada¹⁷.

Relaciones funcionales del esfínter de Oddi

La vía biliar es un sistema de baja presión que experimenta cambios mínimos de la misma durante el ayuno o después de la alimentación, a pesar de cambios sustanciales en el flujo biliar¹⁵. La presión normal del colédoco varía entre 3,3 y 7,4 mmHg⁷. El flujo de bilis hacia el duodeno está regulado por el EO y también depende del vaciamiento de la vesícula regulado por el complejo mioeléctrico migratorio intestinal (CMMI) que dura alrededor de 100 minutos en humanos^{18,19}. Entre las comidas, la resistencia del esfínter se mantiene mediante contracciones fásicas del músculo liso que se superponen al nivel basal de presión tónica, la que es adecuada para dirigir la mayor parte de la bilis hacia la vesícula, o lo que es lo mismo, durante el ayuno la bilis que fluye hacia el intestino delgado se desvía hacia la vesícula por la resistencia ejercida por las contracciones basales y fásicas del EO. Por lo tanto, las presiones intraductales aumentan y el flujo biliar se desvía hacia la región de menor resistencia constituida por el conducto cístico y la vesícula. Al aumentar las presiones en el colédoco se produce relajación y distensión de la vesícula¹⁸. Existen cambios interprandiales en la actividad del EO que corresponden a la fase II del CMMI (Tabla 2). El flujo de bilis también depende del gradiente positivo de los sistemas, tanto el colédoco como el conducto pancreático tienen presiones basales más altas que la luz duodenal, además la presión basal ductal del conducto pancreático es más alta que la presión basal del colédoco, lo que impide que la bilis refluya hacia el páncreas¹⁶.

El vaciamiento vesicular disminuye en presencia de colelitiasis¹⁵⁻¹⁹. En otras situaciones clínicas en las que pueden existir lesiones de la inervación, como en la gastrectomía, la motilidad vesicular disminuye y el tono del EO aumenta, lo que incrementa la presión del colédoco. Aquellos pacientes que reciben nutrición parenteral corren el riesgo de la rápida formación de colelitiasis debido a estasis biliar secundaria a la disminución de la motilidad vesicular por ayuno prolongado¹⁵. La CCK regula el tiempo que la bilis permanece en la vesícula mediante el control de la saturación de colesterol biliar. La esti-

mulación vagal regula la respuesta de la vesícula a la CCK debido a los receptores de CCK en neuronas colinérgicas parasimpáticas posganglionares^{15,17}. La CCK disminuye la actividad de las ondas fásicas y reduce la presión basal del EO, facilitando el flujo pasivo de bilis hacia el duodeno^{15,16,18}.

La estimulación adrenérgica y colinérgica también influyen en la función del esfínter^{15,16}. La estimulación adrenérgica regula la contracción del EO y la relajación de la vesícula, promoviendo el llenado vesicular, la estimulación colinérgica puede causar la contracción de ambas estructuras¹⁵. La estimulación colinérgica vagal eferente inhibe el esfínter y está involucrada en la estimulación de este durante la fase III del CMMI¹⁶. El EO está sujeto a las mismas variaciones en ayunas que el tracto gastrointestinal superior subdivididas en cuatro fases que siguen las fases del CMMI del duodeno; el esfínter es más activo en las fases I y II, contrayéndose a una velocidad de 2 a 4 contracciones por minuto¹⁸. En la fase III, la actividad del esfínter comienza antes que la del duodeno, concluyendo simultáneamente^{16,18,19}. Durante la fase II tardía y

Tabla 1. Presiones del esfínter de Oddi

	Normal	Anormal
	Mediana	Rango
Presión basal (mmHg)	15	3 – 35 >40
Presión intrabiliar (mmHg)	6,8	4 – 10 >12
Amplitud (mmHg)	135	95 – 195 >300
Duración (segundos)	4,7	2 – 7 >8
Frecuencia (número/minuto)	4	2 – 9 >10
Secuencias		
- Anterógrada (%)	80	12 – 100 -
- Simultanea (%)	13	0 – 50 -
- Retrograda (%)	9	0 – 50 >50
CCK 20 ng/k	Inhibe	Contrae

Tabla 2. Complejo mioeléctrico migratorio intestinal

Fase	
I	Período de inactividad prolongada (40 a 60% del tiempo total)
II	Aumento de la frecuencia del potencial de acción y de la contractilidad del músculo liso (20 a 30% del tiempo total)
III	Máxima actividad eléctrica y mecánica (5 a 10 minutos)
IV	Disminución de la actividad hasta que se fusiona con la siguiente Fase I

Tabla 3. Clasificación de la disfunción biliar y pancreática del esfínter de Oddi (Hogan & Geenen)

Tipo	Biliar	Pancreática
I	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor asociado a niveles elevados de GOT y GPT superiores a 2 veces el valor normal en al menos dos ocasiones distintas. - Dilatación del colédoco > 8 mm en la ecografía o colangiografía. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor asociado a elevación de las enzimas pancreáticas mayor a 1,5 veces el límite superior estándar. - Dilatación del conducto pancreático > 6 mm en la cabeza o > 5 mm en el cuerpo, visible en la colangiografía.
II	Dolor asociado a cualquiera de los criterios previos.	Dolor asociado a cualquiera de los criterios previos.
III	Solo dolor no asociado a ninguno de los criterios previos.	Solo dolor no asociado a ninguno de los criterios previos.

la fase III del CMMI duodenal, el tono vesicular aumenta, se producen contracciones y la bilis fluye hacia el duodeno. Además, entre las contracciones del duodeno y del EO durante la fase III, hay breves períodos de inactividad durante los cuales el esfínter se relaja y permite el flujo biliar¹⁹.

Disfunción del esfínter de Oddi

Se desconoce la causa de la DEO, se la ha asociado a trastornos de la motilidad por defectos en los nervios entéricos o por daño directo o indirecto a los nervios que controlan la función del esfínter, como en enfermedades inflamatorias donde se generan grandes cantidades de óxido nítrico o por cirugías abdominales^{18,20-22}. La clasificación clásica de la DEO comprende dos variantes: estenosis y discinesia. En 1988, Hogan y Geenen subdividieron la clasificación en tres subtipos según hallazgos radiológicos y de laboratorio²⁰. El daño secundario al esfínter puede resultar del paso de pequeños cálculos o de la inflamación en la vía biliar o el páncreas, lo cual explica la variante estenótica¹⁸. En la discinesia, la disfunción del esfínter causa obstrucción transitoria del mismo^{14,23} (Tabla 3). El diagnóstico definitivo debe confirmarse mediante manometría endoscópica que constituye el examen de elección y definitivo para la DEO^{19,21,22} (Tabla 4). Los criterios manométricos permiten definir el enfoque terapéutico. Las opciones actualmente disponibles son la esfinterotomía y la farmacoterapia^{18,19,21,24}.

La mayoría de las contracciones del EO ocurren en dirección anterógrada. El aumento de las contracciones simultáneas y retrógradas indica disfunción del esfínter¹⁸. Se ha establecido la correlación entre la colelitiasis y la DEO²³⁻²⁵. También se ha demostrado la relación entre presiones elevadas del colédoco reguladas por el EO y colelitiasis. La DEO afecta las presiones del colédoco llevando a alteraciones moleculares^{7,26,27}, las que asociadas a una

Tabla 4. Disfunción del esfínter de Oddi: criterios manométricos

Estenosis	Presión basal ≥ 40 mmHg
Discinesia	<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia ≥ 7/minuto Aumentos intermitentes de la presión basal Contracciones retrógradas $\geq 50\%$ Respuesta paradójica a la CCK

dieta litogénica, inducen la formación de cálculos biliares²⁸. Los aumentos de la presión hidrostática en el sistema biliar asociados con DEO^{7,27}, producen cambios moleculares en los colangiocitos^{8,9}. Estos cambios inducen la litogénesis mediante inhibición de la expresión de ABCB11 por la proteína quinasa C- α (PKC- α)⁹. Además, la estasis biliar desempeña un papel crucial, ya que permite el tiempo necesario para la nucleación del colesterol y la posterior retención de los microcristales formados^{10,28,29}. Estos dos mecanismos contribuyen sinérgicamente a la formación de colelitiasis. En consecuencia, el EO desempeña un papel significativo en este proceso^{10,30}.

Alteraciones bioquímicas y moleculares

La DEO es un término general para una serie de síndromes clínicos causados por la función anormal del esfínter. La prevalencia de DEO es 1,5 % y se manifiesta con dolor, elevación de las enzimas hepáticas o pancreáticas, dilatación del colédoco o del conducto pancreático y pancreatitis recurrente³¹. El aumento de la presión del colédoco en pacientes con colelitiasis comparados con pacientes sin colelitiasis se acompaña del reflujo de enzimas pancreáticas, planteando la hipótesis de que contribuyen al daño de la mucosa vesicular y biliar y a los cambios moleculares que conducen a la colelitiasis^{7-10,26,27}.

Zhu estudió la expresión del gen ABCB11 a

través de PKC- α asociada a DEO y aumento de la presión del colédoco como un factor que contribuye a la formación de colelitiasis⁹. El gen ABCB11 codifica una proteína conocida como bomba excretora de sales biliares (BSEP), cuya función principal es transportar sales biliares desde el lumen celular hacia la vía biliar, promoviendo la disolución del colesterol e inhibiendo la sobresaturación y cristalización³². En consecuencia, los cambios o mutaciones en la expresión del gen ABCB11 podrían ser un factor de riesgo para colelitiasis, llevando a la expresión defectuosa de la proteína BSEP y resultando en cambios en el contenido de sales biliares³³. La PKC- α está involucrada en los procesos fisiológicos de la vesícula, influyendo indirectamente en la formación de colelitiasis. PKC- α es crucial regulando el transporte de sodio de la vesícula; cambios en su expresión alteran la absorción de sodio³⁴. Se ha demostrado que un canal iónico mecanosensible que interviene en el intercambio de sodio e hidrógeno, actúa como mediador en la disfunción contráctil intestinal inducida por edema³⁵, lo cual puede aplicarse al EO. Zhu demostró que la DEO asociada al aumento de presión en el colédoco activa la PKC- α , lo que provoca cambios estructurales e inhibe la función del gen ABCB11. Esta disfunción molecular altera la composición química de la bilis, contribuyendo a la litogénesis⁹.

Las vías biliares con presión elevada y alteraciones moleculares muestran cambios inflamatorios que incluyen dilatación vascular submucosa, esteatosis, necrosis focalizada, edema celular, e infiltración de células inflamatorias^{8,9}. En pacientes con colelitiasis, Zhu encontró niveles de expresión de ARNm de la PKC- α significativamente más altos que el grupo control, mientras que los niveles de expresión de ABCB11 fueron significativamente más bajos, demostrando que PKC- α está involucrada en la regulación funcional del gen ABCB11⁹. Los colangiocitos, contribuyen a la fibrogénesis y al desarrollo de una cascada inflamatoria en respuesta a la colestasis⁸. Khalifa realizó experimentos en células epiteliales biliares primarias humanas, utilizando una presión media de 50 mmHg tomando como base hallazgos previos de presiones en el colédoco que oscilaban entre 21 y 68 mmHg en pacientes con colelitiasis⁷. Descubrió que los colangiocitos sometidos a dicha presión aumentaron significativamente la vimentina, la fibronectina y el colágeno, lo que sugiere una transición hacia fenotipos mesenquimales y profibróticos, a través de las vías RhoA/ROCK y TGF- β /Smad⁸. Esto constituye una clara evidencia de que tanto el estrés mecánico, como la presión hidrostática elevada en situaciones de obstrucción

del flujo biliar a nivel del EO, puede modificar el comportamiento biológico de los colangiocitos^{8,9}.

El llenado de la vesícula y su vaciamiento dependen del funcionamiento normal del EO. En la DEO, el flujo biliar hacia el duodeno se ve alterado, lo que provoca colestasis^{7,9}. Una dieta rica en colesterol y carbohidratos que induce la formación de cálculos puede causar DEO al afectar el equilibrio del metabolismo lipídico mediante alteraciones de la proteína BSEP regulada por la ABCB11^{9,32,33}. La DEO aumenta la presión del colédoco^{7,9}, activando la PKC- α y alterando o inhibiendo aún más la función de ABCB11 modificando la composición de la bilis mediante una mayor secreción de sales biliares lo que finalmente induce la formación de cálculos biliares de colesterol⁹.

La DEO puede tener otro papel en la patología litiasica. Además de dañar las células de la mucosa a nivel molecular secundario al aumento de las presiones del colédoco, promueve el reflujo de enzimas pancreáticas hacia la vía y vesícula biliar, fenómeno conocido como Reflujo Pancreaticobiliar Oculto (RPBO) en una vía biliar anatómicamente normal³⁶. El reflujo pancreaticobiliar que se produce en la unión pancreaticobiliar anómala es un fenómeno bien conocido que constituye un factor de riesgo para cáncer de vesícula^{37,38}. Por otro lado el RPBO que ocurre en la DEO también se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de vesícula^{26,39}. Además, el RPBO es frecuente en pacientes con colelitiasis²⁷, asociado al aumento de la presión normal del colédoco⁷. Esta evidencia sugiere que el reflujo de enzimas pancreáticas juega un rol importante en el daño celular a nivel molecular y la formación de colelitiasis.

Desafíos y direcciones futuras en la práctica quirúrgica

El EO desempeña un papel crucial en la fisiopatología de las enfermedades biliares. La DEO afecta la presión del árbol biliar, lo que provoca la activación de enzimas y proteínas que alteran el funcionamiento normal de las células que lo recubren, lo que conlleva modificaciones en el metabolismo del colesterol y otras funciones de este epitelio. La comprensión de estos fenómenos es necesaria para encontrar nuevas formas de prevenir y tratar las enfermedades biliares. La identificación y modificación de moléculas clave en la mecanodetección y la mecanotransducción que conducen a la transición epitelio-mesenquimal, al endurecimiento de la pared de la vía biliar y al aumento de la presión hidrostática

tica interna podría proporcionar un nuevo enfoque terapéutico⁸.

Conflictos de Intereses y financiamiento: Ninguno.

Contribuciones de los autores

Marcelo Beltrán: Encargado de la conceptualización, diseño, esbozo y redacción del artículo, aportó

su experiencia clínica, realizó el análisis formal del manuscrito y la aprobación de la versión final.

Nicolás Figueroa: Se encargó de parte de la investigación bibliográfica, parte de la redacción del artículo, análisis formal del manuscrito y aprobación de la versión final.

Andrea Beltrán: Se encargó de parte de la investigación bibliográfica, parte de la redacción del artículo, análisis formal del manuscrito y aprobación de la versión final.

Bibliografía

1. Swarne E, Srikanth MS, Shreyas A, Desai S, Mehdi S, Gangadharappa HV, et al. Recent advances, novel targets and treatments for cholelithiasis: a narrative review. *Eur J Pharmacol.* 2021;908:174376.
2. Hou L, Shu X, Gao YT, Ji BT, Weiss JM, Yang G, et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol.* 2009;19:344-50.
3. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:38-44.
4. Radmard AR, Merat S, Kooraki S, Ashraf M, Keshtkar A, Sharafkhah M, et al. Gallstone disease and obesity: a population-based study on abdominal fat distribution and gender differences. *Ann Hepatol.* 2015;14:702-9.
5. Yang T, Zhong J, Zhang R, Xiao F, Wang Y, Tao H, et al. Different types and numbers of metabolic abnormalities and the risk of gallbladder stone disease in adults. *Front Nutr.* 2024;11:1443575.
6. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4215-20.
7. Beltran MA, Beltran AA. Common bile duct pressure in patients with and without cholelithiasis: A case-control study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28:443-9.
8. Khalifa MO, Yan C, Chai Y, Ito K, Zhang SH, Li TS. Hydrostatic pressure mediates epithelial mesenchymal transition of cholangiocytes through RhoA/ROCK and TGF-β/smad pathways. *PLOS One* 2024; 19:e0300548.
9. Zhu L, Su W, Xu X, Shao S, Qin C, Gao R, et al. Sphincter of Oddi dysfunction induces gallstone by inhibiting the expression of ABCB11 via PKC-α. *Applied Biochem Biotech.* 2024;196:5373-90.
10. Rong ZH, Chen HY, Wang XX, Wang ZY, Xian GZ, Ma BZ, et al. Effects of sphincter of Oddi motility on the formation of cholesterol gallstones. *World J Gastroenterol.* 2016;22:5540-7.
11. Capodicasa E. Ruggero Oddi: 120 years after the description of the eponymous sphincter: A story to be remembered. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1200-3.
12. Boyden EA, Schweger RA. The development of the pars intestinalis of the common bile duct in human fetus, with special reference to the origin of the ampulla of Vater and sphincter of Oddi. *Anat Rec.* 1937;67:441.
13. Papalmitades M, Rettori R. Architecture musculaire de la jonction choledoco-pancreatico-duodenale. *Acta Anat.* 1957;30:575.
14. Bosch A, Peña LR. The sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1211-8.
15. Grace PA, Poston GJ, Williamson RC. Biliary motility. *Gut* 1990;31:571-82.
16. Funch-Jensen P. Sphincter of Oddi physiology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1995;2:249-54.
17. Toouli J, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Arndorfer RC. Sphincter of Oddi motor activity. A comparison between patients with common bile duct stones and controls. *Gastroenterol.* 1982;82:111-7.
18. Toouli J, Craig A. Clinical aspects of sphincter of Oddi function and dysfunction. *Curr Gastroenterol Reports* 1999;1:116-22.
19. Yokohata K, Tanaka M. Cyclic motility of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:178-82.
20. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988;20:179-83.
21. Kher K, Gueruld M. Normal sphincter of Oddi motor function. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6:163-8.
22. Woods CM, Mawe GM, Toouli J, Saccone GT. The sphincter of Oddi: Understanding its control and function. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:31-40.
23. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:130-4.
24. Choudhry U, Ruffolo T, Jamidar P. Sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladder: Therapeutic response to sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 1993;39:492-5.
25. Ruffolo TA, Sherman S, Lehman GA, Hawes RH. Gallbladder ejection fraction and its relationship to sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:289-92.
26. Beltran MA, Vracko J, Cummins M, Cruces KS, Almonacid J, Danilova T. Occult pancreaticobiliary reflux in gallbladder cancer and benign gallbladder diseases. *J Surg Oncol.* 2007;96:26-31.
27. Beltran MA, Contreras MA, Cruces KS. Pancreaticobiliary reflux in patients with and without cholelithiasis. Is it a normal phenomenon? *World J Surg.* 2010;34:2915-21.
28. Matyja A, Gil K, Pasternak A, Sztefko K, Gadja M, Tomaszewski KA, et al. Telocytes: New insight into the pathogenesis of gallstone disease. *J Cell Mol Med.* 2013;17:734-42.

29. Wang HH, Portincasa P, Liu M, Tso P, Samuelson LC, Wang DQ. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK-deficient mice. *Biochem Biophys Acta* 2010;1801:138-46.
30. De Masi E, Corazziari E, Habib FI, Fontana B, Gatti V, Fegiz GF, et al. Manometric study of the sphincter of Oddi in patients with and without common bile duct stones. *Gut* 1984;25:275-8.
31. Villavicencio J, Kim J, Wu GY. Update on sphincter of Oddi dysfunction: A review. *J Clin Translational Hepatology* 2002;10:515-21.
32. Gan L, Pan S, Cui J, Bai J, Jiang P, He Y. Functional analysis of the correlation between ABCB11 gene mutation and primary intrahepatic stone. *Mol Med Rep.* 2019;19:195-204.
33. Wang R, Chen HL, Liu L, Sheps JA, Phillips MJ, Ling V. Compensatory role of P-glycoprotein in knockout mice lacking bile salt export pump. *Hepatology* 2009;50:948-56.
34. Narins SC, Ramakrishnan R, Park EH, Bolno PB, Haggerty DA, Smith PR, et al. Protein kinase C-alpha regulation of gallbladder Na⁺ transport becomes progressively more dysfunctional during gallstone formation. *J Lab Clin Med.* 2005;146:227-37.
35. Uray KS, Shah SK, Radhakrishnan RS, Jimenez F, Walker PA, Stewart RH, et al. Sodium hydrogen exchanger as a mediator of hydrostatic edema-induced intestinal contractile dysfunction. *Surgery* 2011;149:114-25.
36. Beltrán MA. Pancreaticobiliary reflux in patients with a normal pancreaticobiliary junction: Pathologic implications. *World J Gastroenterol.* 2011;17:953-62.
37. Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, Matsuda M, Yang Y, Nobukawa B, et al. Pancreaticobiliary maljunction: pathophysiology and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388:122-31.
38. Huang P, Yang H, Kuang H, Yang J, Duan X, Bian H, et al. Pancreaticobiliary Maljunction: A Multidimensional Exploration of Pathophysiology, Diagnosis, Classification, Management and Research Prospects. *Dig Dis Sci.* 2025;70: 1966-75.
39. Inagaki M, Goto J, Suzuki S, Ishizaki A, Tanno S, Kohgo Y, et al. Gallbladder carcinoma associated with pancreaticobiliary reflux in absence of pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:529-33.