

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS BILIAR CON ACIDO QUENODESOXICOLICO\*

LUIS LANDA,§ † JOSÉ A. VÁZQUEZ SAAVEDRA § y BERNARDO SEPÚLVEDA § †

*El ácido quenodesoxicólico es útil para el tratamiento de algunos pacientes con cálculos biliares de colesterol. Esta sustancia no es tóxica para el hombre, en la dosis de 750 mg. al día, aun cuando se use por largo tiempo.*

*Para obtener buenos resultados, es necesario que la vesícula funcione desde el punto de vista radiológico; en las vesículas excluidas no está indicado el tratamiento. La selección del caso por tratar, debe ser adecuada; los cálculos deben ser radiotransparentes y los pacientes deberán tomar el ácido quenodesoxicólico diariamente por tiempo suficiente, que oscila entre 12 y 24 meses.*

*En estas condiciones debe esperarse mejoría en el 33 por ciento de los casos. Los mejores resultados se obtienen en el caso de cálculos pequeños y poco numerosos; cuando el cálculo es único y grande, el tratamiento es menos eficaz.*

*Si desaparecen los cálculos y el paciente continúa teniendo bilis litogénica, hay riesgo de recaída, por lo que en algunos casos se deberá seguir administrando 250 mg. de ácido quenodesoxicólico en las noches, por un periodo que puede variar según cada paciente en particular.*

\* Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 2 de junio de 1976.

† Académico numerario.

§ Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

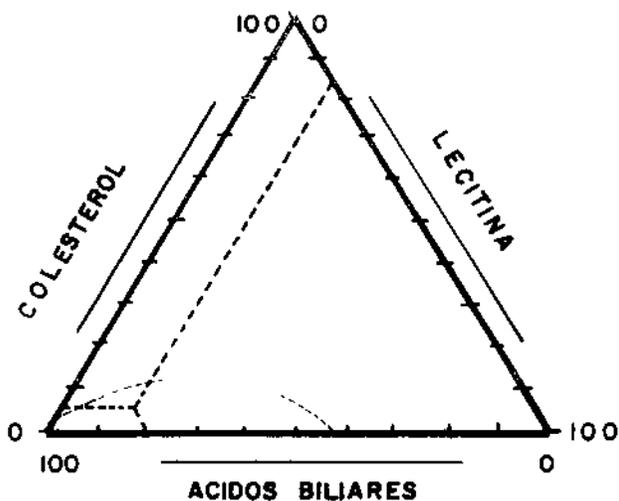
La bilis está compuesta de varias sustancias, cuya proporción relativa determina el grado de solubilidad. Normalmente las sales biliares forman el 60 por ciento de los solutos, los fosfolípidos el 20, el colesterol el 5 y la bilirrubina el 2 por ciento (fig. 1).

Los ácidos biliares primarios, el cólico y el quenodesoxicólico, se sintetizan en el hígado, a partir del colesterol. La síntesis del primero es normalmente el doble de la del segundo y ambos se conjugan con glicina y con taurina y se secretan en forma de sales biliares.<sup>1</sup>

En el intestino distal, las bacterias convierten los ácidos biliares primarios en ácido desoxicólico y litocólico, que son los ácidos biliares secundarios. Los tres primeros se absorben activamente en el íleon terminal y participan en el ciclo enterohepático de las sales biliares.

Parte del ácido litocólico también se absorbe y al llegar al hígado es sulfatado, conjugado con glicina y taurina y secretado en la bilis en forma de sulfolito-colil-glicina y sulfolito-colil-aurina, las que tienen un ciclo enterohepático muy reducido y se eliminan por las heces fecales.

Los fosfolípidos de la bilis están constituidos en su mayor parte, por lecitina, la que por su polaridad y su posición en la micela biliar, presenta una superficie hidrofílica y actúa como solvente del colesterol.



1. Proporciones relativas de colesterol, fosfolípidos y sales biliares en la bilis normal.

Las micelas de la bilis normal están formadas por proporciones adecuadas de los tres elementos: colesterol, sales biliares y fosfolípidos.<sup>2, 3</sup> El colesterol puede aumentar y llegar primero a saturar la bilis y después a sobresaturarla. Esto constituye la "bilis litogénica" (fig. 2).

El exceso de colesterol puede aparecer por aumento en la síntesis y secreción del mismo, o por disminución de la síntesis y secreción de los ácidos biliares y de los fosfolípidos. Estas alteraciones dependen seguramente de trastornos en el metabolismo hepático de las mencionadas sustancias, cuya naturaleza no se conoce con exactitud todavía.

Otras veces es el exceso de colesterol en la dieta, o la obesidad, lo que influye en la formación de los cálculos biliares; estos factores son menos eficientes



2. Cristales de colesterol en la bilis de un paciente con "bilis litogénica".

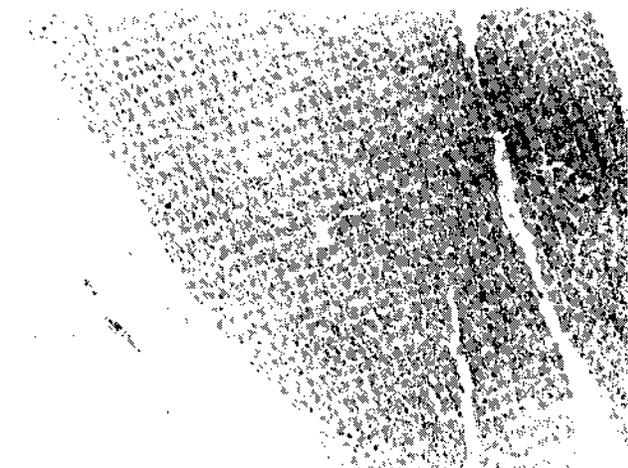
y juegan un papel de importancia secundaria en la formación de bilis litogénica y en el crecimiento de los cálculos.

En nuestro medio, el 80 por ciento de los cálculos biliares tiene proporciones variables de colesterol; el resto son de pigmentos y el calcio se puede depositar en ambos, volviéndolos radioopacos.

La primera etapa en la formación del cálculo es entonces la sobresaturación de la bilis con colesterol; la segunda etapa es la cristalización del colesterol y la tercera, el crecimiento de los cálculos. Estos pueden tener un núcleo de pigmento biliar, bacterias o material de reflujo intestinal; el crecimiento del cálculo depende entonces del balance entre la cristalización y la disolución del colesterol.

En el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, la litiasis biliar es el padecimiento que se ve con más frecuencia. En los Estados Unidos de América afecta al 10 por ciento de la población general y al 30 por ciento de las personas mayores de 65 años. En las mujeres, la litiasis biliar es tres veces más frecuente que en los hombres y parece haber cierta influencia genética, sobre todo en algunas tribus indígenas de ese país.

En el curso de los años se han usado numerosas sustancias<sup>4-9</sup> para tratar de disolver los cálculos biliares, sin resultados apreciables; entre ellas, los coleréticos han mostrado aumento del flujo biliar, pero han tenido escasa influencia sobre la saturación del colesterol en la bilis. En los últimos seis años se ha observado que el ácido quenodesoxicólico, el fenobarbital, la lecitina y el B-sitosterol han tenido algún efecto benéfico en los pacientes con bilis litogénica, al aumentar la solubilidad del colesterol. Un gran avance



3. Biopsia después de un año de tratamiento con ácido quenodesoxicólico: ligado normal.

fue el obtener el ácido quenodesoxicólico con alto grado de pureza, lo que permitió usarlo primero en animales de experimentación y luego en el humano, para demostrar que disminuye la reductasa HMG-coenzima A, enzima que interviene en la síntesis del colesterol por el hígado y convierte el 90 por ciento de la poza metabólica de los ácidos biliares, en ácido quenodesoxicólico, con lo cual se disminuye considerablemente la saturación del colesterol en la bilis.

En los primeros años del estudio se encontró que, en el mono *Rhesus*, el ácido litocólico resultante del metabolismo del ácido quenodesoxicólico, provocaba daño hepático. Posteriormente se demostró que estos animales son incapaces de conjugarlo por sulfatación, como lo hace el hombre; en consecuencia, ese resultado desfavorable, no es aplicable al caso del ser humano.

La experiencia de 1 000 pacientes-año, con estudio histológico del hígado, ha demostrado que a las dosis

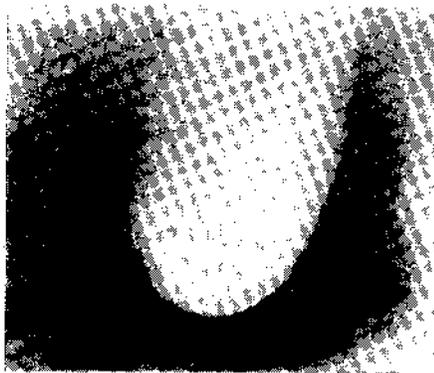
usadas el ácido quenodesoxicólico carece de toxicidad, por lo que en 1974 se puso al alcance de algunos investigadores para cooperación en un estudio internacional.

Este trabajo tiene por objeto presentar nuestra experiencia con el ácido quenodesoxicólico en el tratamiento de la litiasis biliar.

### Material y métodos

Se estudiaron 28 pacientes adultos con litiasis vesicular, que no tenían otros padecimientos, con vesícula funcionando, con cálculos radiotransparentes, quienes, previo consentimiento por escrito, fueron tratados con 750 mg. de ácido quenodesoxicólico diarios, por 12 a 24 meses.

Cada mes se valoró el estado clínico, la biometría hemática, urea, bilirrubinas, transaminasas pirúvica y



26 VII 74



6 XI 74

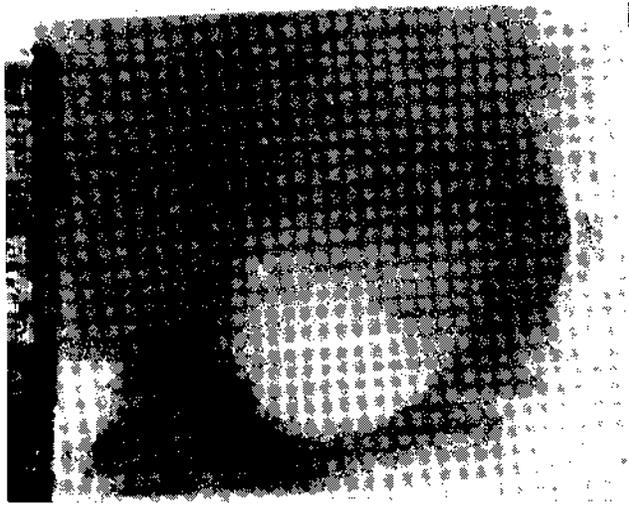


9 VII 75



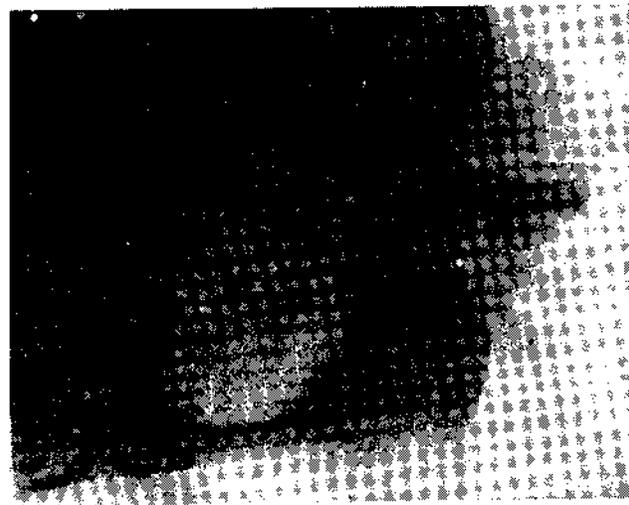
9 IX 75

4 Cálculo vesicular único. Disolución a los 14 meses de tratamiento con ácido quenodesoxicólico.



A.Q.L.

XII 1974



A.Q.L.

VII 1975



A.Q.L.

IX 1975

5. Cálculos vesiculares pequeños y múltiples. Disolución a los 9 meses de tratamiento con ácido quenodesoxicólico.

oxaloacética, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos y lípidos totales.

Cada tres meses se hizo colecistografía bucal, con la misma técnica radiológica. En dos pacientes se hizo biopsia del hígado por punción, antes de iniciar el tratamiento y al año del mismo.

## Resultados

De los 28 pacientes, en cuatro se suspendió el tratamiento, dos por embarazo y dos porque continuaron con síntomas que obligaron a la intervención quirúrgica electiva.

De los 24 restantes, en 7 los cálculos se disolvieron; en 10 han disminuido un 20 por ciento del tamaño y en 7 no se modificaron.

En ningún caso hubo signos de toxicidad que obligaran a suspender el tratamiento; ocho paciente presentaron diarrea durante la primera semana, que fue ligera y cedió espontáneamente en cinco; en los otros tres hubo necesidad de reducir la dosis del medicamento a 500 mg. al día durante dos semanas. Cinco enfermos no tuvieron ningún cambio en el tránsito intestinal y en once se corrigió la constipación que presentaban antes del tratamiento.

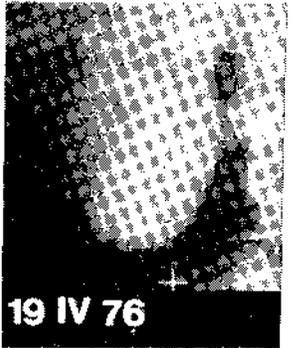
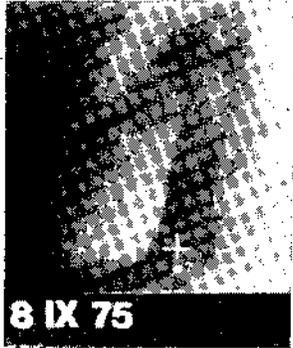
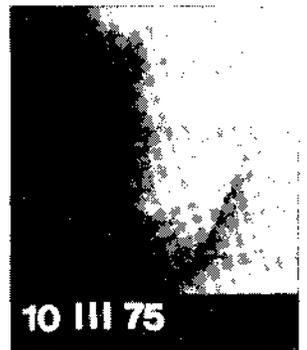
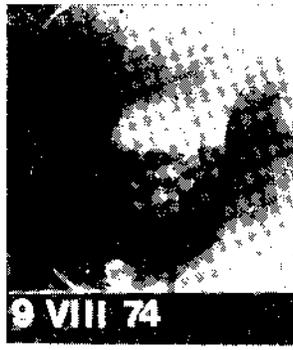
De las pruebas de funcionamiento hepático, no hubo alteraciones en las bilirrubinas, ni en la fosfatasa alcalina. En dos casos las transaminasas ascendieron al mes de iniciado el tratamiento a un promedio de 90 u. la oxaloacética y 112 la pirúvica; ambas se normalizaron un mes después, una sosteniendo la misma dosis del medicamento y otra reduciéndolo temporalmente a 500 mg. al día. Posteriormente no se volvió a presentar esa alteración.

Los niveles de colesterol antes y después del tratamiento ( $219 \pm 20$  y  $227 \pm 16$ ), de triglicéridos ( $165 \pm 17$  y  $162 \pm 19$ ) y de lípidos totales ( $702 \pm 36$  y  $710 \pm 27$ ) no tuvieron cambios de importancia.

En los dos casos en los que se hizo biopsia del hígado antes del tratamiento y al año del mismo, no hubo alteraciones histológicas (fig. 3).

De los siete casos en que desaparecieron los cálculos, en uno que los tenía pequeños y múltiples, desaparecieron a los seis meses del tratamiento. De los otros seis, 5 tenían cálculos múltiples, de tamaño mediano y uno tenía un cálculo único. La desaparición de la litiasis se observó entre los 12 y los 18 meses de tratamiento.

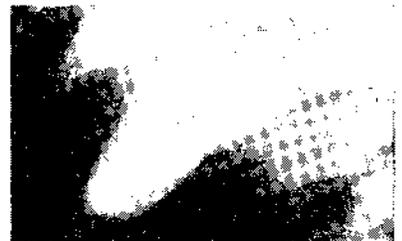
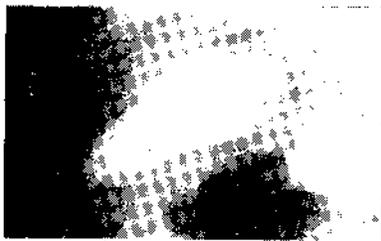
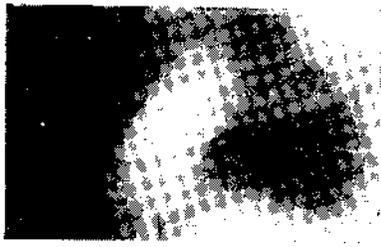
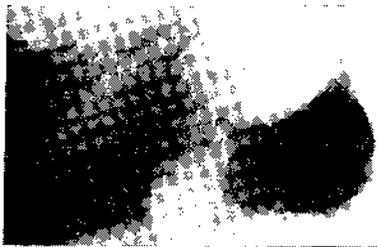
En los 7 casos continuamos administrando 250 mg. de ácido quenodesoxicólico en las noches, diariamente



6 Cálculos vesiculares múltiples. La mejoría se inicia a los 7 meses de tratamiento con ácido quenodesoxicólico y es completa a los 20 meses.

7 Cálculos vesiculares múltiples. Desaparición a los 16 meses de tratamiento con ácido quenodesoxicólico. La vesícula sigue normal 6 meses después.

S.M.C. 157-26-874



y en ninguno se ha encontrado recidiva de la litiasis (fig. 4, 5, 6 y 7).

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Laboratorio Farma el haber proporcionado el ácido quenodesoxicólico (Chenofalk).

#### REFERENCIAS

1. Holybach, R. T.; Marsh, M. y Obszewski, M.: *Cholesterol solubility in bile: evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man.* J. Clin. Invest. 52:1467, 1973.
2. Metzger, A. L.; Heymsfield, S. y Grundy, S.: *The lithogenic index a numerical expression for the relative lithogenicity of bile.* Gastroenterology. 62:499, 1972.
3. Northfield, T. C. y Hofmann, A. F.: *Biliary lipid secretion in gallstone patients.* Lancet. 1:747, 1973.
4. Coyne, M. J.; Bonorris, G. y Goldstein, L. I.: *Chenodeoxycholic acid and phenobarbital effect rate limiting enzymes of cholesterol and bile acid synthesis in man.* (Abstr.) Gastroenterology. 67:780, 1974.
5. Danzinger, R. G.; Hofmann, A. F. y Schoenfield, L. J.: *Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid.* New Engl. J. Med. 286:1, 1972.
6. Coyne, M. J.; Bonorris, G. y Chung, A.: *Treatment of gallstones with chenodeoxycholic acid in phenobarbital.* New Engl. J. Med. 292:604, 1975.
7. Northfield, T. C.; La Russo, N. F. y Hofmann, A. F.: *Biliary lipid output during three meals and an overnight fast. II. Effect of chenodeoxycholic acid treatment in gallstone subjects.* Gut. 16:12, 1975.
8. Bell, G. D.: *Progress report. The present position concerning gallstone dissolution.* Gut. 15:913, 1974.
9. Coyne, M. J.; Bonorris, G. G.; Chung, A.; Goldstein, L. I.; Lahana, D. y Schoenfield, J.: *Treatment of gallstones with chenodeoxycholic acid and phenobarbital.* New Engl. J. Med. 292:604, 1975.