

## RECIDIVA DE LA MICROLITIASIS VESICULAR

## ESTUDIO CONTROLADO CON DIFERENTES DOSIS DE ACIDO URSODESOXICOLICO

CARLOS GUMA, LUIS VIOLA, MARCELO THOME, OMAR GALDAME, ALFREDO FACELLI,  
ALEJANDRO DI BUCCI, DANIEL VAIMBERG*Sección de Hepatología, Centro Médico SMATA y División de Gastroenterología, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, San Martín, Buenos Aires*

**Resumen** Con la finalidad de hallar la dosis óptima de mantenimiento en pacientes, que previamente habían disuelto médicamente la microlitiasis vesicular (MLV) dentro de un protocolo establecido con ácido ursodesoxicólico (AUDC), fueron randomizados por el método "doble ciego" a recibir un comprimido diario posprandial de 150 mg de AUDC (grupo A, 15 pts.) o bien en la misma forma pero 300 mg (grupo B, 15 pts). Valorando el período libre de enfermedad con entrevistas clínicas periódicas y ecografías semestrales (días 0, 180 y 360). Al cabo de 12 meses de seguimiento terapéutico, la recidiva litiásica fue del 6.7% (1/15) en el grupo B vs un 66% (10/15) en el grupo A, ( $P < 0.005$ ). Cuando se examina la recidiva en función del tipo de cálculos, esta fue del 8% (1/12) en las formas únicas vs un 55,5% (10/18) en las litiasis múltiples ( $P < 0.005$ ). La recurrencia fue siempre sintomática (cólico vesicular), presentándose en 11 de 30 recidivados, como MLV en 7 y como "barro biliar" en los 4 restantes. Se concluye que 300 mg/día de AUDC fueron eficaces para prevenir la recidiva al cabo de un año en más del 90% de los tratados y sin efectos adversos. Los dos factores de riesgo estadísticamente significativos asociados a recurrencia fueron: las dosis bajas de AUDC y las MLV múltiples pretratamiento. El "barro biliar" se presentó conformando el espectro de la enfermedad vesicular litiásica, constituyendo el 36% de las recidivas.

**Abstract** *Recurrence of microcholelithiasis. Prevention therapy with ursodeoxycholic acid.* Recurrent gallstones are the limiting factor for every non surgical treatment. In order to determine the optimal prevention therapy, 30 patients after successful dissolution therapy of microcholelithiasis (MCL) with ursodeoxycholic acid (UDCA), were randomized by the double blind method to receive UDCA therapy. This was administered either as 150 mg (N = 15, group I) or 300 mg per day (N = 15, group II). There was a follow-up period of 12 months with clinical examination every month and upper abdominal sonography on days 180 and 360. Recurrent gallstones, after a 12-month period, was 6.7% (1/15) in group II versus 66% (10/15) in group I ( $P < 0.005$ ). When recurrence was examined according to the number of gallstones, it reached 8% (1/12) in the solitary MCL vs 55.5% (10/18) in multiple MCL ( $P < 0.005$ ). The recurrence was always symptomatic (biliary pain) and developed in 11 out of 30 pts, as MCL in 7 and as biliary sludge in the remainder 4. We conclude that a daily dose of 300 mg of UDCA was effective in reducing the recurrent gallstones in more than 90% of cases treated for 12 months. The significant risk factors associated with recurrence were the UDCA low dose and multiple stones. Biliary sludge represented 36% of the recurrence.

**Key words:** microchole lithiasis, recurrent gallstones, ursodeoxycholic acid therapy

La microlitiasis vesicular (MVL) sintomática es una de las formas más severas de litiasis vesicular por las complicaciones biliopancreáticas que genera<sup>1</sup>. Si bien el tratamiento de elección es la colecistectomía laparoscópica y en segunda instancia la cirugía a cielo abierto; ciertos pacientes se benefician con agentes litolíticos orales<sup>2</sup>. Desde la década del 70, a partir de experiencias de investigadores japoneses, se utilizan ácidos biliares para

disolver cálculos vesiculares de colesterol, tales como el Acido Quenodesoxicólico (AQDC) y más recientemente el Acido Ursodesoxicólico (AUDC), un ácido biliar terciario, B-epímero del AQDC, hidrofílico, atóxico, constituyente del 2 al 4% del pool total de ácidos biliares endógenos del ser humano, que se indica en situaciones definidas de colelitiasis<sup>3</sup>; entre otras indicaciones terapéuticas en afecciones hepatobiliares<sup>4</sup>.

Sin embargo, uno de los factores limitantes del tratamiento médico es la tasa de recurrencia una vez disueltos los cálculos. Con la finalidad de hacer un aporte a este tema no resuelto, es que se llevó a cabo una experiencia prospectiva y controlada con diferentes dosis de AUDC para valorar la dosis óptima en la profilaxis de la

Recibido: 24-XI-1997

Aceptado: 6-V-1998

Dirección postal: Dr. Carlos Guma, Paraná 1132, 1018 Buenos Aires, Argentina  
Fax: 54-1-7018754

recidiva de colelitiasis; una vez que el tratamiento médico había resultado eficaz.

## Material y métodos

En una experiencia terapéutica previa<sup>5</sup>, 44 pacientes portadores de microlitiasis vesicular (cálculos únicos o múltiples, inferiores a 5 mm de diámetro según el diagnóstico ecográfico), el 80% sintomáticos (cólico vesicular) y que presentaban contraindicaciones quirúrgicas o rehusaban la cirugía. Fueron admitidos para un tratamiento médico disolutivo con AUCD en dosis de 10 mg/kg/peso día, por 6 meses, obteniéndose una respuesta completa ("vesícula normal") al final de la misma, del 71,5% (31/44). De estos fueron seleccionados 30 pacientes libres de cálculos, (dado que el restante fue excluido por no prestar su conformidad para ingresar en protocolo), que ingresaron en un nuevo protocolo terapéutico con la finalidad de prolongar el período libre de enfermedad vesicular en función de la dosis óptima. La metodología aplicada consistió en randomizarlos según una tabla de números aleatorios y por el método "doble ciego". En dos grupos, Grupo A; un comprimido diario de 150 mg de AUCD en forma postprandial inmediata y el Grupo B; la misma modalidad, pero cada comprimido contenía 30 mg de AUCD.

El tratamiento de mantenimiento fue instituido una vez que la ecografía vesicular y la colecistografía oral demostraron indemnidad vesicular y fue prolongado por doce meses. Sólo se interrumpió ante la evidencia ecográfica de recidiva de enfermedad vesicular litiásica, la cual fue considerada ante el hallazgo de cálculos o de barro biliar. En este caso a cada paciente se le ofreció un retratamiento con dosis plenas de 10 mg/kg/día de AUCD.

Los controles durante el seguimiento terapéutico fueron: clínicos en forma bimensual y ecografía basal; a los 6 y 12 meses.

La recurrencia de enfermedad vesicular litiásica fue considerada ante el hallazgo ecográfico de "litiasis" definida como nuevas imágenes ecogénicas que producen sombra acústica y varían su ubicación vesicular en relación a los cambios posicionales del paciente o bien de "barro biliar", el cual se definió como precipitados vesiculares que generan ecos de baja amplitud, sin sombra acústica y que se depositan en las zonas declives de la vesícula biliar. El único síntoma que se atribuyó a la recidiva litiásica fue el cólico vesicular tal cual está descrito en los textos de Medicina Interna. Es decir dolor abdominal, localizado en hipocondrio derecho y/o epigastrio; con irradiación a dorso y presentado generalmente luego de una ingesta grasa.

## Resultados

Treinta pacientes cumplieron el protocolo terapéutico, con el método "doble ciego"; y estuvieron en condiciones de ser valorados en los resultados surgiendo dos grupos de quince. Los quince pacientes del Grupo A (73% del sexo femenino y promedio de edad 52) fueron comparables, en edad y sexo, a otros tantos pacientes del Grupo B (80% mujeres y de edad media 55). Igualmente, en cuanto al tipo de litiasis hallado en el tratamiento disolutivo inicial: en el primer grupo el 66% fueron microlitiasis múltiples versus un 53% en el grupo restante (N/S). El resto fueron microlitiasis únicas.

Luego de 12 meses, con diferentes dosis de mantenimiento de AUCD y sin que se presentaran efectos adversos, los resultados mostraron que: en el Grupo A (150 mg/día) la recidiva litiásica fue del 66% (10/15) versus un 6.7% (1/15) en el Grupo B (300 mg/día), lo que produce un P de significación < a 0.001. Las recidivas en el Grupo A se produjeron entre 3 y 12 meses (7.9 meses promedio); mientras que el único caso de recidiva en el Grupo B se desarrolló en el mes 11 de seguimiento terapéutico.

Al analizar las litiasis recidivadas, surge que al presentarse las mismas todos padecieron síntomas (cólico vesicular), y que en el 63% (7/11) lo hicieron bajo la forma de microlitiasis vesicular y en el 36% restante como "barro biliar". A su vez, de las doce litiasis únicas recidivó una (1/12; 8%), mientras que de dieciocho múltiples, la recidiva ocurrió en el 55,5% (10/18) de los casos (P < 0.005).

## Discusión

Tal vez el problema más serio del tratamiento médico de la litiasis vesicular, sea la recidiva litiásica una vez que el tratamiento disolutivo resultó eficaz. Dado que cuando se suspenden los ácidos biliares, aquellos mecanismos capaces de producir un cálculo vuelven a generarse: bilis sobresaturada de colesterol; disminución de la evacuación vesicular y desbalance entre los factores pronucleantes (sustancia inerte mucina, prostanoídes) y contranucleantes (apolipoproteínas, inhibidores prostaglandínicos)<sup>6</sup>.

Es por todo esto que la profilaxis de la recidiva litiásica, adquiere gran importancia: en esta experiencia 300 mg/día de AUCD fueron capaces de evitar la recidiva en más del 90% de los tratados, al cabo de un año de seguimiento terapéutico sin presentar efectos adversos. Por otro lado 150 mg/día de AUCD, fueron ineficaces en prevenir cálculos dado que el 66% recidivó. Y esto seguramente obedece a un fenómeno dosis dependiente; una dosis mínima de 5 mg/kg/día son necesarios para desaturar la bilis de colesterol, en cambio, dosis menores determinan que el AUCD constituya menos del 30% del pull total de ácidos biliares y por ende no se produzca la "fase cristalina" (solubilización de cristales de colesterol)<sup>7</sup>.

Si bien en la década del 80 se reportaron tasas de recidiva litiásica, aún sin tratamiento médico alguno, del orden del 10-15% en el primer año y del 40-50% al cabo de 4-5 años, debe aclararse que la mayoría de esos pacientes eran tratados por cálculos únicos o "solitarios"<sup>8</sup>. Mientras que en nuestra serie la mayoría de los tratados y de los recidivados, fueron portadores de microlitiasis vesicular múltiple, que junto con las dosis bajas o insuficientes fueron los dos factores con valor

estadístico para la recaída litiasica. Por otro lado, en un reciente trabajo controlado<sup>7</sup>, la recurrencia de litiasis posdisolución fue del 7% en pacientes que recibían 500 mg/día de AUCD vs un 53% y 60% a 12 y 15 meses respectivamente en los que no recibían ningún tratamiento; lo cual es absolutamente extrapolable a nuestros resultados.

Por otro lado, la carencia de efectos colaterales observada en esta experiencia, confirma lo expuesto en la literatura en el sentido que el AUCD es un ácido biliar atóxico e hidrofílico, contrariamente al utilizado previamente para disolver colelitiasis, el ácido biliar primario quenodesoxicólico que sí puede generar diarrea (40% de los casos); dislipemia y hepatotoxicidad en el 15 y 8% de los tratados, respectivamente. Este último efecto se debe a que se transforma en litocólico y que al no ser metabolizado, produce necrosis hepática. A su vez en nuestra experiencia se utilizó al AUCD en dosis menores o "de mantenimiento". Hoy día se lo está administrando para una gama de afecciones hepatobiliares, como por ejemplo las colestasis crónicas intrahepáticas (es indicación formal en cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) en dosis entre 10 y 15 mg/kg/peso día y sólo algunos pacientes presentan diarrea ocasional<sup>4</sup>.

Resulta de mucho interés discutir que la recidiva litiasica, si bien en el 63% de los casos se presentó bajo la forma de microlitiasis; en el 36% restante lo hizo como "barro biliar", que como es sabido se lo consideraba un hallazgo o un estado fisicoquímico reversible de la bilis vesicular<sup>9</sup>. Y esto es cierto, aproximadamente en el 70% de los que lo presentan<sup>10</sup>; sin embargo, las experiencias de Lee<sup>11,12</sup>, luego confirmadas por otros investigadores<sup>1,13</sup>, demostraron que el barro biliar persistente es causa de cólico biliar; pancreatitis aguda y colecistitis. Y lo que es más importante; la composición química es indistinguible a la de un cálculo establecido<sup>14</sup> y entre el 10 y 15% de los casos, se confirma la progresión barro biliar-litiasis vesicular, lo cual lo convierte en un estadio prelitiasico<sup>10,13</sup>. En esta experiencia es destacable que en cuatro de once que recurrieron, lo hicieron como barro biliar y no se lo puede considerar como un hallazgo o como una situación clínica inocente, dado que se presentaron con "cólico biliar" o a forma sintomática. En pacientes que tenían el antecedente reciente de un tratamiento médico disolutivo de la litiasis y en uno de los

cuatro se documentó progresión a cálculos vesiculares. Por lo cual no se pudo disociar al barro biliar o "sludge", del espectro de "la enfermedad vesicular litiasica"<sup>2,10</sup>.

## Bibliografía

1. Ros E, Navarro S, Bru C, García-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9.
2. Guma CL, Viola LA, Apestegui C, Pinchuk L, Groppa JC, Michelini J, et al. Eficacia terapéutica del ácido ursodesoxicólico (AUCD) en litiasis vesicular (LV) y barro biliar persistente (BBP): resultados preliminares de una experiencia multicéntrica. *Acta Gastroent Lat Amer* 1994; 24: 233-7.
3. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid loss weight: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Ann J Gastroenterol* 1991; 86: 1000-5.
4. Poupon RE, Poupon R, Balkan B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342-7.
5. Guma CL, Thomé M, Viola LA, Apestegui C, Pinchuk L, Michelini J, et al. Eficacia terapéutica del ácido ursodesoxicólico (AUCD) en litiasis vesicular (LV) y barro biliar persistente (BBP): resultados definitivos de una experiencia multicéntrica. *Acta Gastroent Lat Amer* 1995; 25: 226.
6. Lee SP (Ed). Biliary sludge: curiosity or culprit. *Hepatology* 1994; 20: 523-5.
7. Tudyka J, Wechsler JG, Kratzer W, Maier CH, Mason R, Kuhn K, et al. Gallstone recurrence after successful dissolution therapy. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 235-41.
8. Villanoba N, Bazzoli F, Taroni F. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12 year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment. *Gastroenterology* 1989; 97: 726-31.
9. Filly RA, Allen B, Mintonetal MJ. In vitro investigation of the origin of echoes within biliary sludge. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 193-00.
10. Janowitz P, Kratzer W, Zemmler T, Tudyka J, Wechsler JG. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology* 1994; 20: 291-4.
11. Lee SP, Maher K, Nicholls JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology* 1988; 94: 170-6.
12. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 589-93.
13. López AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone induced cholelithiasis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 712-4.
14. Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology* 1986; 90: 677-86.