

Monografía

Tratamiento no quirúrgico de la litiasis vesicular

Sion Farca Soffer¹

¹Hospital Ángeles de Las Lomas

El desarrollo de un tratamiento médico eficaz para la disolución farmacológica de cálculos de colesterol en la vesícula no ha sido posible aún pero la investigación de la fisiopatología ha ayudado a enfocar mejor la cuestión, en especial el conocimiento de los factores determinantes de la solubilidad del colesterol en la bilis. Como el colesterol biliar puede precipitarse sólo cuando existe en exceso, en relación con las proporciones de otros lípidos biliares (ácidos biliares y lecitina), parecería lógico que si se enriquece la bilis con ácidos biliares se incrementaría la solubilización micelar del colesterol. Pero también se infiere que haya un mecanismo de inhibición de la síntesis de colesterol.

La disolución farmacológica sólo es posible en los cálculos de colesterol. Se ha demostrado que la cantidad de ácidos biliares se encuentra reducida en los pacientes con litiasis vesicular por cálculos de colesterol. Para expandir la poza y así disolver los cálculos se elaboraron estudios cuyas conclusiones comprobaron la hipótesis. Paradójicamente los ácidos biliares no actúan porque aumente su cantidad, sino porque su administración induce una menor excreción de colesterol. El tratamiento con ácidos biliares tiene limitaciones, pues el grado de insaturación biliar conseguido es bajo y la disolución es lenta. Existe una proporción de pacientes cuyo tratamiento es inútil y está por demostrarse si la disolución farmacológica evita la colecistectomía a largo plazo, puesto que los cálculos tienden a recidivar al interrumpir el tratamiento ya que habitualmente persisten las causas de su formación: bilis sobresaturada y tendencia a la precipitación del colesterol. Los datos existentes revelan que tras la disolución completa y la interrupción del tratamiento, entre el 30 y el 50% de los pacientes con cálculos múltiples vuelven a desarrollarlos en cinco años, con una tasa anual de recidiva del 10%, mientras en los pacientes en los que se disolvió un cálculo solitario rara vez presentan recidivas. Existen en el mercado dos sales biliares, el ácido quenodesoxicólico (AQDC) y el ácido ursodesoxicólico (AUDC). El tratamiento con ácido taurodesoxicólico (ATDC), otra sal biliar, aislada de la bilis de toro, que se ha utilizado en diferentes estudios, no ofrece ventajas en comparación con las otras dos sales.

Tratamiento con sales biliares

Ácido quenodesoxicólico (AQDC). El AQDC, es capaz de reducir la saturación biliar de colesterol y disolver los cálculos especialmente cuando éstos son menores de 15 mm en una vesícula biliar funcionante, en el 60% de los pacientes; proceso que tarda aproximadamente seis meses. La dosis usada es de 13 a 15 mg/kg de peso administrado en una sola toma al acos-

tarse. Los pacientes obesos requieren de dosis superiores, hasta 18 a 20 mg/kg de peso. El tratamiento de mantenimiento de AQDC es de 375 mg/día, es ineficaz para evitar las recidivas.

El efecto colateral más frecuente es la diarrea, relacionada directamente a la dosis. El AQDC se convierte en ácido litocólico por la acción bacteriana en el colon, substancia que es potencialmente hepatotóxica. Sin embargo en el humano se puede eliminar el ácido litocólico a través de la sulfatación hepática y convertirlo en AUDC. Se han detectado elevaciones de las enzimas hepáticas en el suero de pacientes en tratamiento, que se normalizan poco después de iniciado el tratamiento. Los pacientes en tratamiento con AQDC refieren dispepsia especialmente al inicio de la terapia, pero ésta disminuye rápidamente en las siguientes semanas. La evaluación de la respuesta al tratamiento debe de hacerse periódicamente con colecistografía oral: se recomienda realizar este estudio cada 6 meses. Las piedras mayores de 10 mm de diámetro tardan en disolverse hasta dos años. Los cálculos de pigmentos no responden a este tratamiento, ni los de colesterol cuando el contenido de calcio es alto. Se han hecho estudios predictivos recientes que tratando de analizar las características tanto ultrasonográficas y por tomografía de los cálculos vesiculares, para predecir la respuesta: se determinó que el alto contenido en calcio de los cálculos aumenta la densidad de éstos (más de 75 unidades Hounfield) y los vuelve resistentes al tratamiento; como para otros muchos medicamentos no se recomienda su uso durante el embarazo. El hecho de disminuir el tamaño de los cálculos en una vesícula funcional siempre lleva el riesgo de que pasen por el cístico y se encaren en el colédoco, complicación que se reporta hasta en el 2% de los casos. Desafortunadamente el 30% de los pacientes presentan recidivas un año después de haber suspendido el tratamiento (en promedio), aunque hay quienes defienden que el uso de una dosis de mantenimiento baja puede mantener la bilis insaturada.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC). Posteriormente se descubrió que el ácido ursodesoxicólico (AUDC), nombre derivado de la bilis de los osos de collar blanco que viven en Japón, al ser un epímero beta del AQDC, reduce también la saturación de colesterol de la bilis al inhibir la enzima hepática hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGCoAR), o posiblemente inhibiendo los pasos de esqualen sintetasa o 4 alfa demetilasa. Por otra parte, hay estudios que proponen que el efecto es a través de la fosfolipasa A2 (grupo 11), molécula de bajo peso molecular que tiene un papel importante en la inflamación

de la mucosa mediante la producción de proteínas precipitantes en la bilis y, con ello, favorece la formación de cálculo. El AUDC disminuye los niveles de esas proteínas y tiene un efecto protector de membrana en la pared de la vesícula.

Prácticamente las indicaciones son las mismas que con el AQDC; cálculos de colesterol son menores de 15 mm en una vesícula biliar funcionante. El ritmo de disolución es lineal con el tiempo y el tratamiento debe prolongarse ininterrumpidamente de seis meses a uno o tres años, dependiendo del tamaño de los cálculos y la eficacia disolutiva. Una vez obtenidas pruebas colecistográficas de disolución completa de los cálculos biliares, debe de realizarse una ecografía de la vesícula biliar, pues ésta es más sensible que la colecistografía oral para detectar pequeños cálculos que hayan pasado inadvertidos en las placas radiográficas. La dosis es menor que la usada para el AQDC, de 8 a 10 mg/kg de peso administrado en una sola toma al acostarse cuando disminuye el flujo biliar. El AUDC debe de ser administrado preferentemente en la noche, ya que tiene mejores resultados basados en los índices de saturación además de que los pacientes tienen más apego al tratamiento. La diarrea y la elevación de transaminasas son mínimas. Estudios multicéntricos han demostrado la eficiencia del tratamiento, aunque las recurrencias al suspender el tratamiento son altas (50%). A través de ultrasonidos periódicos se pueden predecir las reincidentes en forma temprana. En los pacientes con complicaciones de la litiasis, como vesícula excluida en la colecistografía oral, cálculos radioopacos grandes o que ocupen la mayor parte de la vesícula, el tratamiento con ácidos biliares será casi siempre inútil; sin embargo puede ensayarse su administración en pacientes sintomáticos de alto riesgo quirúrgico pues con frecuencia mejoran los síntomas al menos temporalmente.

La insuficiencia hepática o renal y las enfermedades del íleon que puedan dificultar la absorción de ácidos biliares son contraindicaciones relativas. A pesar del cumplimiento estricto de los requisitos mencionados, la eficiencia terapéutica es relativamente decepcionante, pero la demostración de cristales de colesterol en el sedimento de la bilis obtenida por drenaje biliar, así como la ausencia de calcificaciones en la tomografía computada mejoran las probabilidades de éxito. La disolución puede ser parcial en alrededor de la mitad de los pacientes, mientras que la disolución completa, rara vez se consigue en más de un tercio de los casos, debido a la frecuencia de los cálculos radiotransparentes de pigmentos o ricos en sales cálcicas impiden la disolución. Al igual que con el AQDC los cálculos pueden enclavarse en el colédoco al disminuir de tamaño. Por último el AURC tiene un precio más alto.

Otros agentes

Rowachol. El rowachol es una mezcla de aceites esenciales y coleréticos que disminuyen el contenido de colesterol en la bilis de sujetos normales y de enfermos con cálculos, incluyendo aquellos que se encuentran enclavados en el conducto cístico.

co. Se administra por vía oral a dosis de dos cápsulas cada ocho horas y se ha visto que disminuye la solubilidad de la bilis en la bilis de drenaje de sonda en "T". Su lugar en el tratamiento disolutivo de la litiasis vesicular aún no se ha establecido.

Tratamiento con éter- metil- terbutilo. El éter metil terbutilo es un disolvente orgánico que puede usarse para disolver cálculos de colesterol tras su instilación directa a la vesícula biliar por punción percutánea transhepática. La técnica requiere del "lavado" continuo de la luz vesicular con disolvente durante unas 12 horas. Se trata de una técnica experimental, invasiva, que requiere de un operador diestro y no es completamente inocua, por lo cual su utilización aún no se puede recomendar, excepto en pacientes cuyo riesgo quirúrgico sea muy alto y en los cuales hayan fracasado otros métodos conservadores. La ventaja obvia descrita por los autores es que la velocidad de disolución es rápida pero un estudio del Dr. Zhou demostró que el éter metil terbutilo siendo menos denso que la bilis "flota" y, en cambio, los litos más densos que el éter metil terbutilo quedan separados.

Terapias disolutivas combinadas. La combinación del tratamiento con AQDC y AUDC parece ser más eficiente, aunque el número de estudios han sido pocos. La combinación de simvastatina y ácido ursodesoxicólico se cree más eficiente que el tratamiento de AUDC solo. Se aduce como mecanismo de acción que la simvastatina es un inhibidor selectivo de la enzima HMG-CoA reductasa, por ello útil en el manejo de las hiperlipidemias y podría disminuir el colesterol en la bilis.

El tratamiento combinado con AUDC y AQDC a la mitad de la dosis de cada una de ellas parece haber dado buenos resultados. La combinación de estos fármacos no se afecta en pacientes obesos. Estudios comparativos entre ácido mentol ursodesoxicólico (cyclic monoterpeno menthol) y AUDC, parecen tener mejores efectos que el AUDC solo.

Litotricia extracorpórea. Esta técnica de reciente introducción, basada en los mismos principios de la litotricia renal permite romper mediante ondas de choque cálculos biliares relativamente grandes contenidos en una vesícula funcionante y expulsar así los restos a la vía biliar principal y al duodeno, o su disolución con ácidos biliares cuya administración se recomienda.

La litotricia biliar está recomendada en pacientes sintomáticos con elevado riesgo quirúrgico o que rechazan la colecistectomía. Actualmente se han descrito algunas clasificaciones basadas en criterios radiológicos y ecográficos para la indicación de litotricia: aparte de una vesícula funcional demostrada por colecistografía oral se requiere que los cálculos sean radiotransparentes o presenten sólo una tenue calcificación periférica con diámetro máximo de 30 mm y en número no mayor de tres; sin embargo estos criterios son flexibles y es posible practicar la litotricia en vesículas que contienen varios cálculos en cuyo caso se requieren dos o más

tratamientos. El procedimiento se efectúa en forma ambulatoria, se requiere sedación y la intensidad de las ondas de choque se determina por el tamaño de los cálculos. El antecedente de pancreatitis es una contraindicación absoluta a la litotricia, por el riesgo de recidiva al expulsarse al colédoco pequeños fragmentos de cálculo, que podrían enclavarse en la papila. Otras contraindicaciones son la existencia de coagulopatía o de quistes o aneurismas en el trayecto de la onda de choque, las arritmias cardíacas y la presencia de un marca-paso. Tras la fragmentación de los cálculos los pacientes pueden experimentar un cólico biliar y alrededor de 1% puede tener pancreatitis aguda: no se ha reportado ninguna muerte relacionada a la técnica. Sin embargo sí se han reportado casos de fíleo vesicular secundario al traumatismo.

La eficiencia de la fragmentación es determinante del éxito terapéutico, pues en tanto menores sean los restos de cálculo más fácil será su expulsión con la contracción vesicular o su disolución con ácidos biliares. Se debe intentar que los fragmentos no superen los 5 mm de diámetro máximo, para lo cual a veces se requiere más de una sesión de litotricia. En los casos ideales el éxito terapéutico (evacuación total del contenido sólido vesicular comprobada mediante ecografía periódica tras la administración de ácidos biliares) es aproximadamente de 50% a los 6 meses, 75% al año y próximo al 90% a los 18 meses. Como ya se ha indicado después de cierto tiempo es posible que los cálculos recidiven. La litotricia también es aplicable a casos seleccionados de coledocolitis en los que no se ha logrado la expulsión de los cálculos tras una esfinterotomía técnicamente correcta. Existen estudios *in vitro* que validan el principio de que la fragmentación de los cálculos mediante la aplicación de ultrasonido de diferentes frecuencias y puede en algunos casos ser exitoso.

Otras opciones terapéuticas

En pacientes críticamente enfermos con colecistitis aguda en quienes las condiciones no permiten la intervención quirúrgica se ha empleado la técnica de colecistostomía. Los pacientes sobrevivientes tuvieron que ser tratados posteriormente a través de cirugía electiva o con substancias disolventes (éter metil terbutilo) con buena respuesta. Es una medida opcional paliativa para poner a los pacientes en mejores condiciones para posteriormente realizar otros procedimientos.

Conclusión

El único tratamiento definitivo de la colelitiasis es la colecistectomía. El objetivo del presente trabajo es resumir y exponer las opciones no quirúrgicas de la litiasis vesicular en virtud de que no todos los pacientes pueden ser sometidos a cirugía. Puesto que en la inmensa mayoría de los casos los cálculos se forman en la vesícula biliar la ablación del órgano cura la enfermedad litiásica, aunque la bilis producida por el hígado continúe siendo litogénica, es decir que contenga co-

lesterol o bilirrubina libre por encima de la capacidad para mantener estas substancias en solución. Desde hace más de 20 años se dispone también de un tratamiento médico eficaz para los cálculos vesiculares mediante la administración de sustancias capaces de modificar las condiciones fisicoquímicas de la bilis. Más recientemente, otras modalidades terapéuticas como la litotricia por ondas de choque acústicas y la instalación directa de disolventes por punción vesicular han expandido las posibilidades terapéuticas.

Referencias

- Danziger, R.G et-al. Effect of oral chenodesoxicholic acid and bile and kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. *J Clin Invest* 1973; 52: 2809-15.
- Nathanson, MH. *Et al.* Mechanisms and regulation of bile secretion. *Hepatol*, 1991; 14:551-7.
- Thistle, JR. *Et al.* Efficacy and specificity of chenodesoxicholic acid therapy for dissolving gallstones. *N Engl J Med*, 1978;289:665-72.
- Bazzoli, F. *Et al.* Acquired gallstones opacification during cholelitholytic treatment with chenodesoxicholic, ursodeoxicolic and taurodesoxicolic acids. *Am J Gastroenterol*, 1995;90:978-86.
- Anderson, JM. Chenodesoxicholic acid desaturates bile. But how ? *Gastroenterology*, 1979;77:1146-55.
- Inoi, J. *Et al.* Effect of administration of ursodesoxicholic acid at bedtime on cholesterol saturation of hepatic bile in Japanese patients with gallstones. *J Med Invest*, 1998;45:115-22.
- Iser, JH. *Et al.* Chenodesoxicholic acid treatment of gallstones: a follow-up report and analysis of factors influencing response of therapy. *N Eng J Med*, 1975; 293:378-88.
- Maudgal, DP. *Et al.* A practical guide to the nonsurgical treatment of gallstones. *Drugs*, 1991;41:185-9.
- Iser, JH. *Et al.* Resistance to chenodesoxicholic acid (CDCA) treatment in obese with gallstones. *B Med J*, 1979;1509-22.
- Pereira, SP. *et al.* Gallstone dissolution with oral bile acid therapy. Importance of pretreatment Ct scanning and reasons for nonresponse. *Dig Dis Sci*, 1997;42:1775-80.
- Tokio Cooperative Gallstones Study Group. Efficiency and indications of Ursodesoxicholic acid treatment for dissolving gallstones. A multi-center doble blind trial. *Gastroenterology*, 1980;78:542-55.
- Kano, M. Effects of long term ursodesoxicholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with cholesterol stones. *Hepatology*, 1998;28:302-06.
- Jakobs, R. *et al.* Fluoroscopically guided laser lithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for retained bile duct stone: a prospective randomized study. *Gut*, 1997;40:678-81.
- Petrom, ML. *Et al.* Repeated bile acid therapy for the long-term management of cholesterol gallstones. *J Hepatol*, 1996;25:719-22.
- Gamba, PG. *Et al.* Is there a place for medical treatment in children with gallstones ? *J pediatr Surg*, 1997;32:476-79.
- Ellis, WR. *Et al.* Pilot study of combination treatment for gallstones with medium dose chenodesoxicholic acid an a terpene preparation. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984; 289:953-59.
- Zhou, J. *et al.* Lodoxamed contrast medium as an aid to gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether: *in vitro* study. *Radiology*, 1990;1175:479-86.
- May, GR. *et al.* Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol. Ther*, 1993;7:139-45.
- Tasuma, S. *et al.* A combination therapy with simvastatin and ursodesoxicholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodesoxicholic acid monotherapy. *J Clin Gastro*, 1998;26:287-100.
- Leuschner, U. *et al.* Gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether in 120 patients: efficacy and safety. *Gut*, 1991;36:193-201.