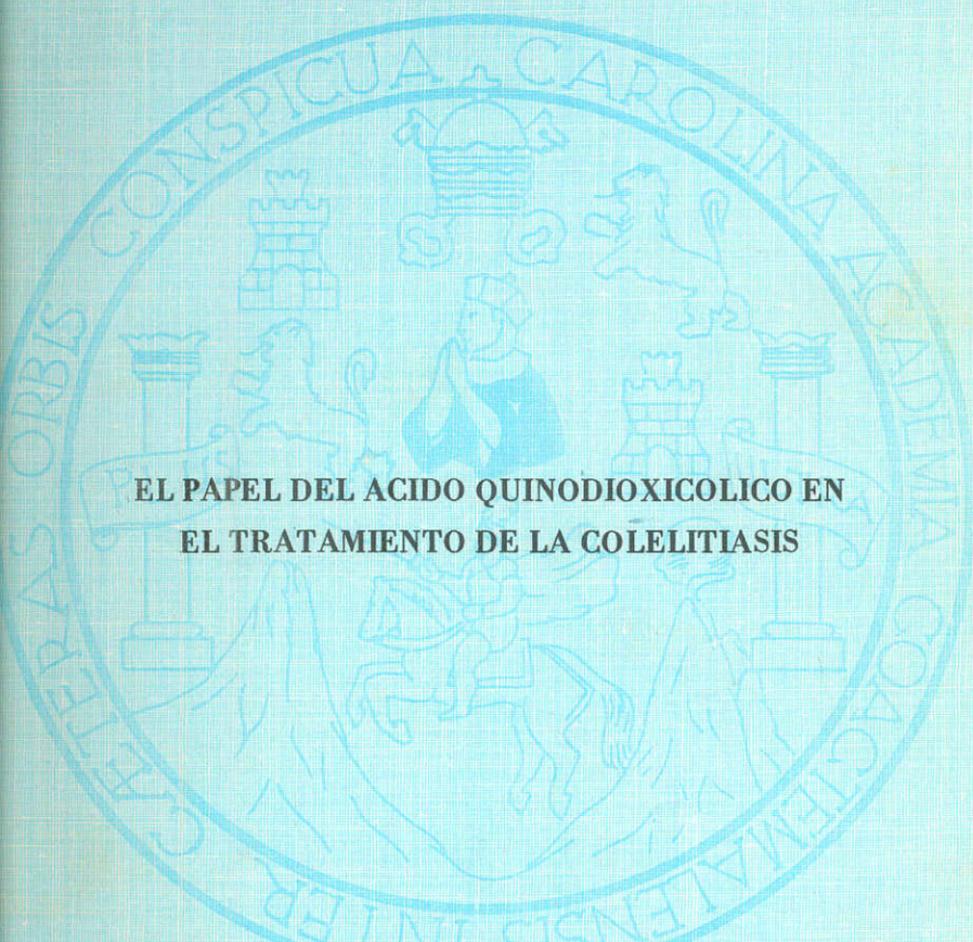


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or scholar, seated and holding a book. The figure is surrounded by various symbols, including a crown, a lion, and architectural elements like columns. The Latin text "ACADEMIA GUATEMALENSIS INTER ALIAS CONSPICUA CAROLINA" is inscribed around the perimeter of the seal.

**EL PAPEL DEL ACIDO QUINODIOXICOLICO EN
EL TRATAMIENTO DE LA COLELITIASIS**

RICHARD HAROLD ROLNICK

PLAN DE TESIS

- I. Introducción
- II. Hipótesis
- III. Material y Métodos
- IV. Objetivos
- V. Incidencia de la Colelitiasis
- VI. Clasificación y Patogénesis
- VII. Etapas de la Enfermedad
- VIII. Clasificación de los Cálculos de Colesterol
- IX. Bioquímica del Acido Quinodioxicólico
- X. Mecanismo de Acción
- XI. Indicaciones para el uso del Acido Quinodioxicólico
- XII. Problemas Iatrogénicos
- XIII. Efectos Secundarios
- XIV. Contraindicaciones
- XV. Dosificación del Acido Quinodioxicólico

- XVI. Control del Paciente bajo tratamiento
- XVII. Tratamiento después de la Disolución de los Cálculos
- XVIII. Comprobación de la Hipótesis
- XIX. Conclusiones
- XX. Recomendaciones
- XXI. Bibliografía.

I. INTRODUCCION

Uno de los progresos más interesantes de la farmacología gastroenterológica ha sido el uso del ácido quinodioxicólico. Desde su introducción, nuestro conocimiento de la fisiología de la bilis y del metabolismo de los lípidos biliares, de la formación y modo de disolución de los cálculos biliares, ha aumentado en una manera enorme.

Sin embargo, es lamentable que la mayor parte de los galenos sólo conocen la existencia de un tratamiento farmacológico para los cálculos biliares. Su modo de acción o aún más importante, sus indicaciones y contraindicaciones, son casi desconocidas.

Pienso que existe la necesidad de presentar un trabajo, que es una síntesis de los últimos estudios para que el médico guatemalteco pueda en una manera lógica y científica, decidir su plan terapéutico en sus pacientes con esta patología.

Teniendo ésto en mente presento este trabajo que es una revisión de literatura de los últimos estudios realizados mundialmente. En este trabajo vamos a analizar lo siguiente: a) La incidencia de la colelitiasis, b) Las bases fisiopatológicas de la colelitiasis, las cuales son indispensables para el entendimiento de los conceptos presentados en este estudio, c) Las etapas de la enfermedad, d) La clasificación de la colelitiasis, e) Resultados del uso experimental del ácido quinodioxicólico, f) Indicaciones para el uso del medica-

mento, g) La dosis, h) Problemas iatrogénicos del tratamiento, i) Contraindicaciones de su uso, j) El mecanismo de acción, k) Control del paciente bajo tratamiento, l) Tratamiento después de la disolución de los cálculos.

Ojalá que este trabajo no solamente estimule el estudio de la colelitiasis y el ácido quinodioxicólico en Guatemala, sino también que ofrece a mis colegas una alternativa en su plan terapéutico. Ya que el concepto que existe actualmente es que la intervención quirúrgica es la única solución para la colelitiasis.

II. HIPOTESIS

NO EXISTEN INDICACIONES PARA EL USO DEL ACIDO QUINODIOXICOLICO COMO TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA COLELITIASIS.

III. MATERIAL Y METODOS

El método empleado para la realización de este trabajo es una revisión de literatura nacional y mundial, sobre la colelitiasis y el ácido quinodioxicólico.

Desafortunadamente un trabajo de campo en este tema tan interesante, es actualmente imposible desarrollar aquí en Guatemala. Esto es debido a muchas causas: Primero tenemos que recordar que el tratamiento con el ácido quinodioxicólico es de larga duración y para el control científico de los resultados del mismo se requieren estudios radiológicos periódicos. Estos estudios no solamente causan un fuerte gasto económico, sino también no podemos olvidar el efecto neoplásico de altas cantidades de rayos X. Otro factor es que actualmente existe la creencia en una gran mayoría de galenos que el tratamiento para los cálculos biliares y la colecistectomía son sinónimas. Ojalá que este trabajo ofrezca a mis colegas una alternativa para su plan de tratamiento para que en el futuro se estimule los estudios de campo en Guatemala.

Los recursos materiales usados para este trabajo son los siguientes:

- a) La biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- b) La biblioteca del Hospital La Guardia de Nueva York.

- c) La biblioteca del National Library of Medicine
E.E.U.U.

- d) La biblioteca del Servicios Generales de Salud del
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de
la República de Guatemala.

IV. OBJETIVOS

1. Proporcionar a los médicos una alternativa de la colecistectomía.
2. Estimular el estudio del ácido quinodioxicólico en Guatemala
3. Dar a conocer a los médicos guatemaltecos en una forma concisa:
 - a) La fisiopatología de la enfermedad,
 - b) La clasificación de la coleditiasis,
 - c) Las indicaciones para el tratamiento,
 - d) Las contraindicaciones del tratamiento,
 - e) El modo de acción del medicamento,
 - f) La forma de usar el ácido quinodioxicólico.

V. INCIDENCIA DE LA COLELITIASIS

La incidencia de la colelitiasis es tan alta que su importancia en la gastroenterología es un hecho que no se puede negar. Este fue comprobado por un estudio hecho por los doctores Sampliner, Bennett et al. En ese estudio se practicó la colecistografía al azar a un grupo de 600 Indios Pima de Arizona E.E.U.U. Se encontraron que el 70o/o de las mujeres tenían cálculos biliares antes de llegar a la edad de los treinta años y el mismo porcentaje en los hombres menores de sesenta años de edad. Además, la mitad de las mujeres y dos tercios de los hombres no presentaban síntomas.

En Guatemala, solamente fue investigado, en la tesis de los doctores Henry Leiva y Caravantes Flores, la distribución por sexo y grupo etáreo de pacientes hospitalizados con colecistitis aguda. En ambos estudios encontraron que la incidencia mayor es en mujeres de edad reproductiva.

Aunque no existe un estudio en Guatemala sobre la incidencia de la colelitiasis en la población en general, el estudio de autopsias hechos por los doctores Marinovic, Guerra y Larach en Chile nos indica que la incidencia en Centro América y en América del Sur es aún más alta que la incidencia en los Estados Unidos de Norte América.

VI. CLASIFICACION Y PATOGENESIS

Básicamente existen dos tipos de enfermedades de los cálculos biliares. Uno involucra el metabolismo de los pigmentos biliares y el otro involucra el colesterol y el metabolismo de los ácidos biliares.

Los cálculos de los pigmentos biliares se forman cuando existe un exceso de pigmentos biliares no conjugados en la bilis que se precipita y se unen para formar compuestos polimeras con el calcio y cobre. Epidemiológicamente se han encontrado este tipo de cálculos en pacientes con procesos patológicos como las anemias hemolíticas en los cuales hay un aumento de la producción de pigmento biliar.

Los cálculos de colesterol, por otra parte, son más comunes en las Américas, en Europa y Africa y vamos a profundizar el estudio de su patogénesis debido a que es sobre este tipo de cálculos que actúa el ácido quinodioxicólico.

La bilis normal es líquida, mientras que la bilis patológica contiene también colesterol en forma cristalina que se ha precipitado. Esto indica que la solubilidad del colesterol en la bilis es limitada. Según los estudios del Dr. Small ésto se debe a los tres componentes lípidos mayores que son las sales biliares conjugadas, fosfolípidos y colesterol.

La bilis con una cantidad excesiva de colesterol se

puede presentar en tres diferentes maneras: a) Como un sistema con una sola fase líquida sobresaturada con colesterol. b) Como un sistema de dos fases que son la de bilis líquida y la de colesterol cristalizada. c) O también como un sistema de tres fases, una de bilis líquida, una de cristales de colesterol y una de cristales y líquidos mixta.

Los cristales pueden ser grandes o pequeños. Los grandes, que son macroscópicos, son los cálculos biliares. Dicho en otras palabras, se puede decir que la litiasis biliar a expensas de colesterol se manifiesta cuando el paciente periódicamente secreta bilis que bioquímicamente resulta conteniendo una proporción excesiva de colesterol en relación a las sales biliares y los fosfolípidos.

VII. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD

Se puede dividir la colelitiasis en cinco etapas. La primera que involucra el defecto bioquímico, genético o metabólico que causa la producción excesiva de la bilis con un exceso de colesterol. La segunda, o sea la etapa química, consiste en la producción de una bilis anormalmente sobresaturada. La tercera es el cambio de una fase líquida sobresaturada con colesterol a una de líquidos con cristales de colesterol. La cuarta etapa involucra el crecimiento de los pequeños cristales de colesterol a cálculos macroscópicos. Y finalmente, la quinta etapa que representa la aparición de una sintomatología clínica.

VIII. CLASIFICACION DE LOS CALCULOS DE COLESTEROL

La enfermedad de los cálculos biliares de colesterol puede clasificarse en seis etapas. Esto se basa en los diferentes tipos de aberraciones fisiológicas que al ocurrir conducen a la formación de bilis sobresaturada. Los tipos son:

Tipo I

En estos pacientes existe una relación normal entre la secreción de sales biliares y la saturación de colesterol, pero debido a un exceso de pérdida de las sales biliares, como ocurre en algunas enfermedades del íleo, la reserva de las sales baja y el retorno al hígado disminuye produciendo la bilis sobresaturada.

Tipo II

En este tipo existe un mecanismo de retroalimentación negativa demasiado sensitiva, en la cual cantidades relativamente pequeñas de la bilis que retorna al hígado son adecuadas para causar una depresión en la síntesis de los ácidos biliares. Como una consecuencia de ello, la composición de la bilis se sobresatura. Todavía no se sabe cuál es el mecanismo de la sensibilidad anormal que existe en este tipo de patología. Actualmente la creencia es que es poco probable que la mayoría de los casos de colelitiasis sea debida a este defecto solo.

Tipo III

En estos casos se observa un aumento en la secreción de colesterol, en tanto que la reserva de las sales biliares y la secreción de las mismas son normales. Dietas en las cuales existe una ingesta aumentada de colesterol, la obesidad y drogas como el clofibrato puede ser responsable de esta patología.

Tipo IV

En estos pacientes existe un defecto mixto de los tipos II y III. En otras palabras, estos pacientes tienen una disminución en la secreción de las sales biliares, con una disminución en el retorno hepático mientras la síntesis de los ácidos biliares es normal o baja. Además existe un incremento en la secreción del colesterol, por lo cual existen dos razones para la sobresaturación de la bilis.

Los doctores Grundy, Metzger y Adler piensan que esto podría ser debido a un defecto en la conversión del colesterol en ácidos biliares, de lo que resulta un exceso de secreción de colesterol y una síntesis inadecuada de los ácidos biliares.

Esto podría estar relacionado con el defecto estudiado por los doctores Nicolau, Shefer y Salen, en la 7 alfa hidroxilación de colesterol, que es la reacción química que limita la síntesis de los ácidos biliares y del colesterol. Este trastorno se cree que es de origen genético.

Tipo V

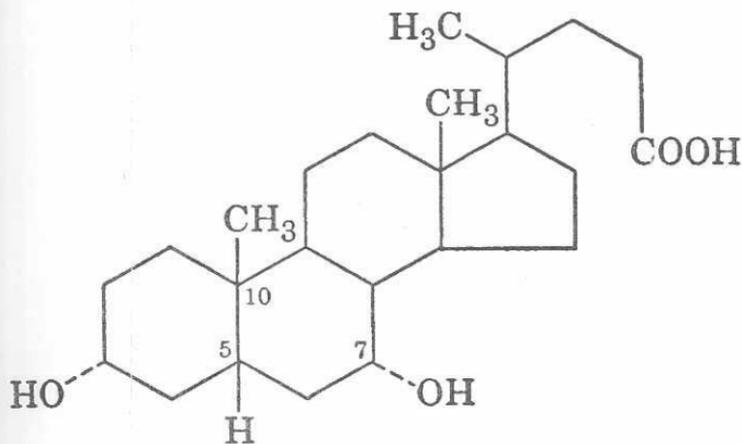
No existe ninguna investigación publicada sobre este tipo. Sin embargo en una comunicación personal entre el Dr. T. C. Northfiel y el Dr. Donald M. Small se analizó la siguiente hipótesis: Según el Dr. Northfiel un paciente con secreción normal de las sales biliares y con un desorden primario de la circulación enterohepática puede desarrollar cálculos biliares.

Tipo VI

Los pacientes con este tipo de enfermedad tienen desórdenes primarios de la vesícula, ductos o esfínteres biliares. Por ejemplo una colecistitis primaria, debido a la inflamación, puede causar que la vesícula absorba sales biliares o puede llegar hasta la degradación química de las sales y lípidos biliares, convirtiendo la bilis normal en bilis sobresaturada.

IX. BIOQUIMICA DEL ACIDO QUINODIOXICOLICO

El ácido quinodioxicolico (ácido 3-alfa, 7-alfa dihidroxicolico), también es conocido como el ácido antropodioxicolico. Este ácido fue aislado por primera vez en la bilis de los gansos por los doctores Windaus, Bohne y Schwarzkorf en el año 1924. Su fórmula estructural es la siguiente:



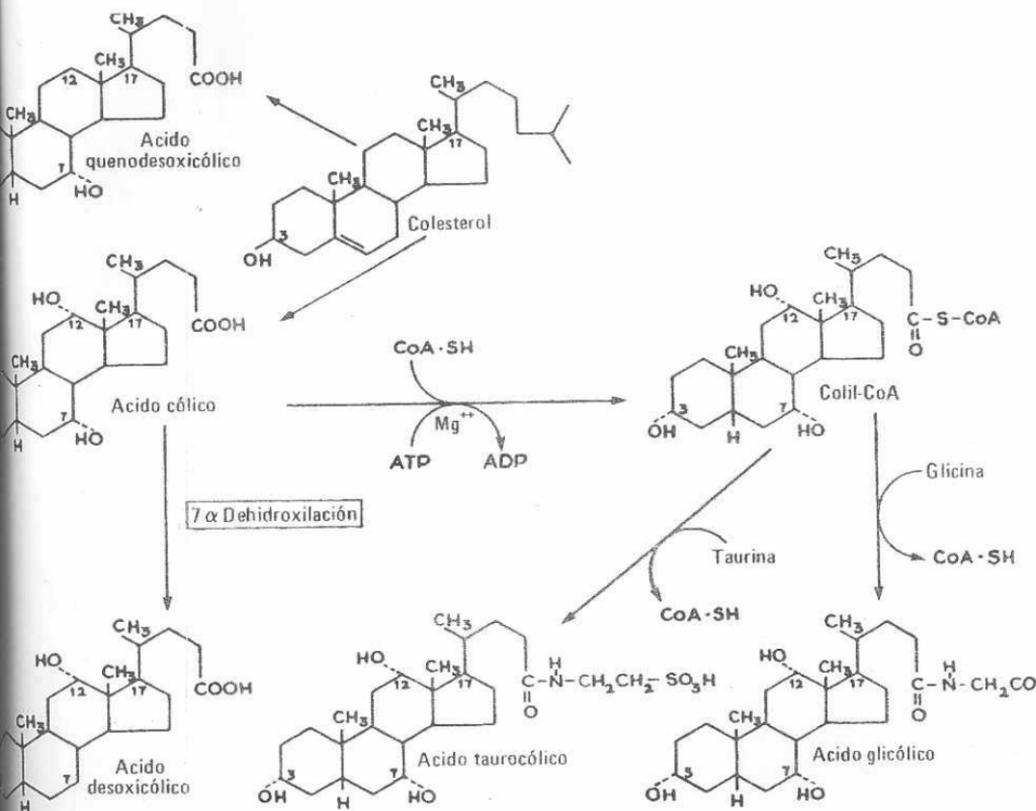
El ácido quinodioxícólico (AQDC) y el ácido cólico, son los ácidos biliares principales de la bilis. Estos ácidos están formados de un precursor común, que es el colesterol. Actualmente se desconoce el punto exacto en la reacción biosintética en donde se divergen los caminos para la formación de estos dos ácidos biliares principales.

La 7-alfa hidroxilación de colesterol es el primer paso en la biosíntesis de los ácidos biliares. En esta reacción se controla la velocidad de la síntesis de los ácidos biliares, mientras que la coenzima A reductora HMG es la enzima que controla la velocidad de la síntesis de colesterol.

Los ácidos biliares normalmente entran a la bilis conjugados con la glicina y la taurina. Estos ácidos biliares son nuevamente sintetizados y existen dentro de las células hepáticas en forma de ésteres de Co A, colyl- ó quinodioxicolil- Co A. Los derivados del Co A se forman con la ayuda de una enzima activadora que ocurre únicamente en los microsomas del hígado. Una segunda enzima cataliza la conjugación de las sales biliares activadas (los derivados de la Co A) con la glicina o la taurina para formar los ácidos glicólicos o glicoquinodioxícólico y taurocólico o tauroquinodioxícólico.

En el ser humano, después de su almacenamiento y concentración en la vesícula biliar los ácidos biliares, junto con los otros componentes de la bilis, están transportados al duodeno. Este proceso es estimulado por la ingesta de comida o por las hormonas colecistocinina y hepatocrinina.

METABOLISMO DEL ACIDO QUINODIOXICOLICO Y DEL ACIDO COLICO



Cuando llega la bilis al intestino, una porción de los ácidos biliares puede sufrir cambios adicionales debido a la actividad de las bacterias del intestino. Estos cambios incluyen la deconjugación y la 7-alfa dehidroxilación que producen los ácidos biliares secundarios. Estos ácidos son el ácido deoxicólico derivado del ácido cólico y el ácido litocólico que se deriva del ácido cólico 7-12 dehidroxilado.

X. MECANISMO DE ACCION

En un principio se pensó que el mecanismo de acción del medicamento se producía a través de un aumento en la reserva de las sales biliares, lo que resultaba en un incremento en la secreción de los fosfolípidos y los ácidos biliares.

Actualmente no se considera válida esa teoría. Esto es debido al hecho que existen sustancias químicas, como el ácido cólico, que también aumentan las reservas de los ácidos biliares, sin embargo estas sustancias no deshacen a los cálculos biliares como lo hace el ácido quinodioxicólico.

Los estudios más recientes indican que el ácido quinodioxicólico actúa limitando la actividad de la coenzima A reductosa HMG.

Como sabemos, la coenzima A reductosa HMG es la enzima que controla la velocidad de la síntesis de colesterol. Los pacientes que padecen de colelitiasis presentan niveles altos de este enzima.

Como consecuencia de la acción del ácido quinodioxicólico sobre la coenzima A reductosa HMG la secreción de colesterol hacia la bilis está disminuída.

XI. INDICACIONES PARA EL USO DEL ACIDO QUINODIOXICOLICO

En realidad el porcentaje de los pacientes quienes padecen de coleditiasis y en quienes está indicado el uso del ácido quinodioxicolico es bajo. Básicamente existen cinco factores que debemos considerar en el protocolo del tratamiento. Estos factores son:

- 1) El tipo de cálculo.
- 2) El estado general del paciente.
- 3) La edad del paciente.
- 4) El sexo del paciente.
- 5) La actitud del paciente.

Anteriormente mencionamos que únicamente los cálculos formados de colesterol responden al tratamiento. Investigadores, además, han encontrado que los cálculos con poco tiempo de evolución y con un tamaño de menos de 2 a 3 cm. (medido en las placas del colecistograma) son más receptivos al tratamiento.

Radiológicamente, los cálculos mencionados se presentan como múltiples cálculos pequeños radiolucientes que se opacan bien durante el colecistografía en una vesícula que se contrae rápidamente como respuesta a una comida alta en lípidos.

Sin embargo, usando estos hallazgos radiológicos existe un error diagnóstico en el 14 a 20o/o de los pacientes.

El problema de diagnóstico existe debido al siguiente hecho. Los cálculos que responden mejor al tratamiento, presentan los mismos hallazgos radiológicos que los de tipo biliar que, como mencionamos anteriormente, no responden al tratamiento farmacológico.

Otro factor importante es el estado general del paciente. Debido al hecho que la colecistectomía es un procedimiento quirúrgico relativamente sencillo con una incidencia de mortalidad baja, este va a seguir siendo el tratamiento de elección en la gran mayoría de los pacientes. Sin embargo, un paciente en mal estado general que presenta un alto riesgo quirúrgico puede ser candidato al tratamiento con el ácido quinodioxicólico.

Tenemos que considerar la edad del paciente antes de iniciar el tratamiento. El fármaco solamente suprime de una manera temporal el defecto metabólico de la síntesis y secreción del colesterol. A las tres semanas de haber suprimido el tratamiento la bilis se convierte de nuevo a un estado sobresaturado. Por esta razón la disolución permanente de los cálculos depende de tratamientos a repetición cuyos intervalos dependen de la recidiva de los síntomas.

Lógicamente podemos deducir que en un paciente de edad avanzada, quien de todos modos es un alto riesgo quirúrgico, el tratamiento con el AQDC representa una alternativa importante, ya que la probabilidad de recidiva es baja.

Generalmente, el sexo del paciente no es un factor

importante en el uso del ácido quinodioxicolico. Sin embargo existe una gran controversia sobre su uso en mujeres de edad reproductiva.

La controversia proviene del estudio con monas embarazadas. En este estudio se encontró que el ácido quinodioxicolico atravesó la placenta y dañó el hígado fetal. Debido a esta razón autores alemanes piensan que el ácido quinodioxicolico se da a las mujeres en edad reproductiva, solamente si se acompaña el tratamiento con el uso concomitante de las pastillas anticonceptivas.

Investigadores ingleses, por su parte, rechazan este argumento, argumentando que el ácido quinodioxicolico no puede llegar a atravesar la placenta humana. La razón es que el hígado del adulto humano sulfatiza el ácido litocólico, que es el metabolito bacteriano del ácido quinodioxicolico potencialmente hepatotóxico. Este proceso asegura que el ácido litocólico no se absorbe del intestino y se excreta en las heces y la orina. Hasta hoy no existe evidencia que el hígado fetal humano puede sulfatar el ácido litocólico.

Además, los autores ingleses, tomando en cuenta que los estrógenos producen un aumento de la mitosis en los hepatocitos de los ratones, piensan que talvez su adición al régimen terapéutico con el ácido quinodioxicolico puede aumentar el riesgo de un hepatoma.

También existe otro factor que va en favor de no usar las pastillas anticonceptivas junto con el ácido quinodioxicolico. Esto es, porque los anticonceptivos orales aumentan

la saturación de la bilis con colesterol y éste aumenta la incidencia de los cálculos biliares.

El último factor a considerar es la actitud del paciente ante el tratamiento. El tratamiento puede resultar inconveniente para algunos pacientes ya que el medicamento debía de ser ingerido tres veces al día durante una duración de largo tiempo. Si el paciente no está dispuesto a cumplir el tratamiento en todas sus fases, se debe reconsiderar la forma del tratamiento.

En resumen, podemos decir que el paciente quien más se va a beneficiar con el tratamiento es el paciente de edad avanzada o un paciente que representa un alto riesgo quirúrgico y está dispuesto a cumplir con el tratamiento. Además, el paciente debe presentar múltiples cálculos pequeños radiolucientes que se opacan bien durante la colecistografía.

Antes de concluir con este capítulo sobre las indicaciones, creo que es interesante mencionar un punto. Este autor considera que existe otra indicación que no está mencionada en los estudios revisados. Como sabemos, un paciente a quien se había practicado la colecistectomía puede presentar recidivas de la colelitiasis. En este caso la eliminación de los cálculos con el ácido quinodioxicólico resulta menos problemático que la reintervención quirúrgica.

XII. PROBLEMAS IATROGENICOS

En el año 1973 fue suspendido el uso del ácido quinodioxicolico en varios países. Esta medida fue tomada debido al hallazgo que el medicamento causaba cambios en la histología hepática y elevación de los niveles de transaminasas séricas en monos. Debido a ésto, el número de biopsias hepáticas en pacientes que recibieron este tratamiento es mayor que las practicadas cuando se administraron otros medicamentos.

Los doctores Menghini y Pallotta en su investigación en Italia encontraron cambios en la estructura y función hepática en tres de sus pacientes. Pero en este estudio italiano se agregó fenobarbital al régimen terapéutico.

Puede existir una reacción específica entre el fenobarbital y el ácido quinodioxicolico que causa estos cambios.

En las investigaciones hechas por otros doctores no se encontraron cambios histológicos al examen de las muestras al microscopio de luz.

La observación bajo el microscopio electrónico, ha revelado cambios en las mitocondrias del hepatocito y en los precursores fibrocíticos hepáticos. La significación de estos hallazgos menores, está pendiente de determinarse.

En la mayoría de los pacientes no existe un cambio en las pruebas clínicas de funcionamiento hepático, pero en

el 30o/o de los pacientes, había un incremento temporal en los niveles de las transaminasas séricas, especialmente durante las primeras semanas del tratamiento.

El incremento generalmente era poco y nunca mayor que tres veces el límite normal. Además, es interesante anotar que en el 50o/o de los casos, el incremento estaba relacionado con un cólico biliar.

XIII EFECTOS SECUNDARIOS

El efecto secundario más común que se ha encontrado con el tratamiento, es la diarrea. Esta es debida al efecto catártico de los ácidos biliares dihiñoxy exógenos no absorbibles que entran en el colon. La diarrea ocurre en el 40 al 50o/o de los casos y está relacionado con la dosis.

Se puede tratar reduciendo temporalmente la dosis y posteriormente aumentándola de manera gradual.

Además en la corrección de este efecto indeseable se ha usado con buenos resultados el fosfato de codeína o el difenoxilato. Estos medicamentos se administran hasta que el paciente desarrolla una tolerancia al ácido quinodioxicólico.

Anteriormente existió la preocupación que el uso del fármaco podría causar hipercolesterolemia y predisponer al cáncer del colon. Estudios recientes demuestran que el medicamento no causa estos efectos.

XIV. CONTRAINDICACIONES

Algunos médicos piensan que una enfermedad hepática pre-existente es una contraindicación al uso del tratamiento, pero a la fecha no existen evidencias que indiquen eso.

La única contraindicación lógica para su uso es en pacientes con colestasis en las que hay un aumento de los niveles séricos de los ácidos biliares y por consiguiente presentan prurito marcado.

XV. DOSIFICACION DEL ACIDO QUINODIOXICOLICO

La dosis del ácido quinodioxicólico debería de ser 15 mg. por kilogramo de peso corporal por día. Esta dosis debería de ser dividida en tres y tomada con o después de cada comida.

Pacientes obesos que tienen más de 130o/o de su peso corporal ideal muestran una resistencia al tratamiento. Esto indica que la obesidad no solamente predispone a la colelitiasis, debido a una secreción demasiado elevada de colesterol biliar, sino que también disminuyen las posibilidades de un tratamiento médico de la colelitiasis.

XVI. CONTROL DEL PACIENTE BAJO TRATAMIENTO

Básicamente todo paciente que reciba este tipo de tratamiento debería ser estudiado desde el inicio del mismo, debido a dos razones:

Primera: Para asegurar que no hay complicaciones o efectos secundarios debido al fármaco, y si los hubiera, suspender el tratamiento hasta que estos efectos sean controlados.

Segunda: Para poder valorar la eficacia del tratamiento en cada caso particular.

Posteriormente el ideal sería que el paciente visitara a su médico primero una vez al mes durante los primeros seis meses y luego cada 2 meses advirtiéndole que debe presentarse a consulta antes si es que aparecen síntomas que hagan pensar en recidiva o en complicaciones.

Cada seis meses deberá practicarse la colecistografía y si el colecistograma demuestra la ausencia de cálculos en la vesícula, se deberá continuar el tratamiento por 3 meses más, como medida de precaución ya que los cálculos muy pequeños o las arenillas biliares es frecuente que no sean visibles en la exposición radiográfica.

Si un segundo estudio radiológico resulta negativo se debe suspender el tratamiento y considerar el caso como

exitoso.

El tiempo de tratamiento es entre los seis meses a dos años dependiendo al tamaño de los cálculos. Sin embargo, se han reportado casos en los cuales los cálculos se deshacen en un período de 3 meses.

XVII. TRATAMIENTO DESPUES DE LA DISOLUCION DE LOS CALCULOS

Desafortunadamente la acción del ácido quinodioxicólico se reduce a disolver los cálculos que ya están formados sin actuar sobre los factores etiológicos responsables de la litiasis biliar. De manera, que el ácido quinodioxicólico sólo suprime en una forma temporal el defecto metabólico de la síntesis y metabolismo del colesterol.

El efecto del fármaco es que tarda de tres a cuatro semanas para que la bilis polisaturada se transforme en insaturada, de manera que cuando se suspende el tratamiento la bilis vuelve a sobresaturarse en una semana, y como consecuencia, debemos entender que todo tratamiento que no se administre en forma continúa y prolongada es inadecuado para prevenir la saturación de la bilis.

XVIII. COMPROBACION DE LA HIPOTESIS

Este trabajo se basa en la hipótesis de que: “No existen indicaciones para el uso del ácido quinodioxícólico como tratamiento farmacológico de la colelitiasis”.

Mediante la revisión y análisis de los últimos estudios mundiales se ha demostrado que la hipótesis es falsa. Existen ciertos casos de colelitiasis en donde el tratamiento farmacológico es una alternativa válida.

XIX. CONCLUSIONES

Un médico mediocre está satisfecho al conocer el tratamiento que resulta eficaz en casi todos sus pacientes. Lo que eleva al médico a un nivel superior es la realización de que no tratamos a enfermedades sino a personas enfermas.

Al entender este concepto, un galeno no puede despreciar un tratamiento y clasificarlo como trivial si este tratamiento ayuda a sus pacientes. Este concepto retiene su validez a pesar del hecho que el número de pacientes quienes se benefician de un tratamiento específico es bajo.

Lo que el médico siempre debía de tener en mente es lo siguiente: Si el tratamiento está indicado para el paciente, él y su familia no les importa que su caso sea una excepción; para ellos el tratamiento es de importancia primordial.

La colecistectomía, un procedimiento quirúrgico comparativamente sencillo, va a continuar siendo el tratamiento de primera elección en la mayoría de los casos de la colelitiasis. Esto es debido a su eficacia y la tasa de mortalidad, como complicación del procedimiento, baja.

Sin embargo, pienso que existe un papel para el ácido quinodioxícólico en el tratamiento de la colelitiasis.

El medicamento puede ser de utilidad en muchos pacientes. Se indica especialmente, el uso del medicamento en el paciente de edad avanzada, o un paciente que represente un alto riesgo quirúrgico y está dispuesto a cumplir con el tratamiento. Además, el paciente debe presentar múltiples cálculos pequeños radiolucientes que se opacan bien durante el colecistografía.

XX. RECOMENDACIONES

- 1.- El ácido quinodioxícólico debería de ser usado en Guatemala.
- 2.- El médico debería de estudiar:
 - a) Las indicaciones para su uso.
 - b) Las contraindicaciones para su uso.
 - c) La dosis y el tiempo de tratamiento.
 - d) El plan para el control del paciente bajo tratamiento.
 - e) El plan terapéutico post-disolución de los cálculos.
- 3.- El médico debería de considerar el uso del ácido quinodioxícólico en todo paciente con múltiples cálculos pequeños radiolucen-tes en la vesícula que se opacan bien durante la colecistografía y que se contraen rápidamente como respuesta a la comida alta en lípidos, si el paciente constituye un alto riesgo quirúrgico.
- 4.- Investigadores médicos deben continuar sus estudios para encontrar fármacos que efectivamente disuelvan todo tipo de cálculo biliar.

XXI. BIBLIOGRAFIA

- Admirand W.H., Small D.M. "The Physiochemical basis of Cholesterol gallstone formation in man". Journal of Clinical Investigation 47, 1968.
- Arreola Batres, Guillermo, "Consideraciones sobre la Colecistitis y su Tratamiento", Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. 1958.
- Bell C.D., Whitney B., Dowling R.H., "Gallstone dissolution in man using Chenodeoxycholic acid". Lancet 2, 1972, páginas 1213-1216.
- Bell C.D., Dowling R.H., Whitney B. Sutor D.J., "The value of radiology in predicting gallstone type when selecting patients for medical treatment", Gut 16, 1975, páginas 359- 364.
- Bennion L.J., Grundy S.M., "Effects of obesity and caloric intake in biliary lipid metabolism in man", Journal of Clinical Investigation, 1975, páginas 996-1011.
- Bennion L.J., Grundy S.M., "Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women", New England Journal of Medicine 294, 1976. páginas 189-192.
- Caravantes Flores, Oscar Adolfo, "Algunas Consideraciones

sobre el Tratamiento Médico de la Colecistitis Aguda". Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. 1970.

Coyne M.J., Bonorris G.G., Chung A., Goldstein L.I., Lahana D., Shoenfield L.J., "Treatment of gallstone with Chenodeoxycholic acid and phenobarbital", New England Journal of Medicine 292, 1975, páginas 604-607.

Danzinger R.G., Hofmann A.F., Shoenfield L.M., Thistle J.L., "Dissolution of Cholesterol gallstone by Chenodeoxycholic acid", New England Journal of Medicine 286, 1972, páginas 1-8.

Dowling R.H., "Chenodeoxycholic acid therapy of gallstone", Clinics in gastroenterology, 1972, pág. 141-163.

Edmondson H.A., Henderson B., Bentow B., "Liver cell adenomas associated with use of oral contraceptives", New England Journal of Medicine 294, 1976, páginas 470-472.

Espada, Rafael, "Morbosidad y Mortalidad en Cirugía de Vías Biliares", Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. 1969.

Fromm H., Holz-Slanczyk M., Zobl H., Schmidt E., Schmidt F.W., "Studies of liver function and structure in

- patients with gallstone before and during treatment with Chenodeoxycholic acid", *Acta Hepato-Gastroenterológica* 22, 1975, páginas 359-369.
- Gardner E., Gray E., O'Rahilly R., "Anatomy", tercera edición, W.B. Saunders Company, Philipa, 1969.
- "Gastroenterology", editado por Henry L. Bockus, W.B. Saunders Company, Philipa, tercera edición, 1976.
- Gramajo Ochoa, María Magdalena, "Cirugía de las Vías Biliares en Mujeres", Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. 1977.
- Grundy S.M., Metzger A.L., Adler R., "Pathogenesis of lithogenic bile in American Indian women with cholesterol gallstone", *Journal of Clinical Investigation* 51, 1972, página 3026.
- Guyton, Arthur C., "Textbook of Medical Physiology", cuarta edición, W.B. Saunders Company, Philipa, 1971.
- Ham, Arthur W., "Histology", séptima edición, J.B. Lippincott Company, Toronto, Canadá, 1974.
- Harper, Harold A., "Review of Physiological Chemistry", décimo cuarta edición, Lange Medical Publications, Los Altos California, 1973.
- "Harrison's Principles of Internal Medicine", séptima edición,

McGraw Hill Company, New York, 1974.

- Henry Leiva, Jorge Alberto, "Consideraciones sobre Colecistectomía, Complicaciones frecuentes, el Diagnóstico de éstas, Tratamiento y Prevención", Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Hoffman N.E., Hofman A.F., Thistle J.L., "Effect of bile acid feeding on cholesterol metabolism in gallstone patients", Mayo Clinic Proceedings 49, 1974, páginas 236-239.
- Iser J.H., Murphy G.M., Dowling R.H., "Is intermittent Chenodeoxycholic acid therapy feasible for dissolving gallstone?", Gut 16, 1975, página 840.
- Marinovic I., Guerra C., Larach G., "Incidencia de litiasis biliar en material de autopsias y análisis de composición de los cálculos", Revista Médica de Chile 100, 1972, página 1320.
- Marks, J.W., Sherman J., Bonorris G., "Phenobarbital diminishes the efficacy of Chenodeoxycolic Acid in gallstone dissolution", Gastroenterology 76, 1976, pág. 916.
- Menghini G., Pallota B., "Marked increase in serum levels of liver enzymes in patients receiving chenich acid and phenobarbital for gallstone dissolution", Digestion 14, 1976, páginas 163-169.

- Molina Meyda, José Ernesto, "Etiopatogenia de la litiasis biliar", Tesis presentada a la Fac. de Ciencias Médicas de la Univ. de San Carlos, 1960.
- Redinger R.N., Small D.M., "The effect of phenobarbital upon bile salt synthesis and pool size, biliary lipid secretion and bile composition", *Journal of Clinical Investigation* 52, 1973, páginas 161-172.
- Robbins S., "Pathologic Basis of Disease", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
- Salen G., Nicolau G., Shefer S., "Chenodeoxycolic Acid inhibits elevated hepatic HMG-CoA reductase activity in subjects with gallstone", *Clinical Research* 21, 1973, página 523.
- Sampliner R.E., Bennett P.H., Comness L.J., "Gallbladder disease in Pima Indians", *New England Journal of Medicine*, 1970, página 1358.
- Small D.M., "The formation of Gallstones", *Advances in Internal Medicine* 16, 1970, página 243.
- "Textbook of Surgery", editado por David C. Sabiston, décima edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.
- "The Pharmacological Basis of Therapeutics", editado por Luis S. Goodman y Alfred Gilman, quinta edición, Macmillan Publishing Company, New York, 1975.

Thistle J.L., Yu P., Hofman A.F., Ott B., "Prompt return of bile to supersaturated state followed by gallstone recurrence after discontinuance of Chenodeoxycolic acid therapy", Gastroenterology 66, 1974, página 789.

Valle, Manuel F., "Colecistectomía", Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. 1914.

Zea Flores, Carlos, "Colangiograma Hepático pre-operatorio de rutina", Tesis presentada a la Fac. de Ciencias Médicas de la Univ. de San Carlos de Guatemala. 1972.


Br. Richard Harold Rolnick Sultán


Rolando Meneses González

Asesor.


Dr. Fernando Molina Beltetón

Revisor.


nila E.

e Fase III


Dr. Raúl A. Castillo R

Secretario


Dr. Rolando Castillo Montalvo

Decano.