

## Micolitiasis vesicular y ácido ursodesoxicólico

La lectura del trabajo de Guma y col.<sup>1</sup> con sus interesantes conclusiones motivan un análisis crítico y surgen algunas consideraciones.

Los primeros investigadores que utilizaron los ácidos biliares para disolver cálculos vesiculares de colesterol fueron los médicos estadounidenses, no los japoneses. En el año 1969 se publicó el primer trabajo<sup>2</sup> en el cual sus autores demostraron que al administrar ácido quenodesoxicólico (AQDC) aumentaba la solubilidad del colesterol biliar y tres años más tarde se publicó el primer trabajo dando ese fármaco para disolver los cálculos<sup>3</sup>. En Japón daban bilis de oso para tratar la dispepsia y el cólico biliar, como parte de la medicina folclórica<sup>4</sup>. Quizás esto último haya sido la confusión de los autores. En 1975 se realizó el primer trabajo con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), que se realizó en el Japón, con el objeto de disolver los cálculos de colesterol<sup>5</sup>.

Hubiera sido necesario aclarar las condiciones básicas de los pacientes: ¿Qué edad tenían y sus intervalos?, tanto sea de las mujeres como de los varones. ¿Qué dieta recibían? ¿Cómo se aseguraron los autores la toma del medicamento y la dieta instituida? ¿Tomaban algún fármaco distinto al AUDC, al mismo tiempo?. El AUDC se tomaba en forma "postprandial inmediata" ¿a qué hora? ¿Qué criterio de exclusión se siguió con los pacientes?

¿El AUDC qué procedencia tenía? ¿Qué técnica estadística se utilizó para valorar los resultados? ¿Qué aparato ecográfico se utilizó? ¿La lectura de las ecografías estaba a cargo de un examinador o más? ¿Qué medidas éticas se tomaron? Los autores describen que no observaron reacciones adversas por el AUDC, no figura ninguna variable que los autores hayan explicitado en *Material y métodos*: por ejemplo enzimas hepáticas, calcificación de los cálculos, etc.

Hay un error semántico cuando expresan "randomizarlos según una tabla de números aleatorios". Creo que los autores habrán querido decir: se separaron (los enfermos) según una tabla de números aleatorios. Además randomizado es un neologismo, no aceptado hasta el presente por la Real Academia Española.

No queda claro cómo detectaron los autores cálculos vesiculares a los 3 meses de iniciado el tratamiento, si los exámenes periódicos empleando la ecografía la efectuaron "basal, 6 y 12 meses". Tampoco resulta claro que los resultados obtenidos en un anterior estudio, se coloque en *Resultados* del actual trabajo. Algo similar ocurre cuando explicitan en *Resultados* la separación en dos grupos de 15 pacientes, que ya han referido en *Material y métodos*.

Estas consideraciones que se hacen al trabajo llevan todo el respeto a los colegas que lo realizaron.

*Arnaldo Mamianetti*

Hospital Aeronáutico Central  
Buenos Aires

1. Guma C, Viola L, Thome M, Galdame O, Facelli A, Di Bucci A, et al. Recidiva de la microlitiasis vesicular. Estudio controlado con diferentes dosis de ácido ursodesoxicólico. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 474-6.
2. Thistle JL, Schoenfield LJ. Induced alteration of bile composition in human without cholelithiasis. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 1020.
3. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1972; 286: 1-8.
4. Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indication of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicentre double-blind trial. *Gastroenterology* 1980; 78: 54-8.
5. Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. Dissolution of cholesterol gallstone by ursodeoxycholic acid. *Jap J Gastroenterol.* 1975; 72: 690. En: Makino I, Nakagawa S. Changes biliary bile acid in patient after administration of Ursodeoxycholic acid. Falk Symposium 24. pp 211-217 (Paumgarten G, Stiehl A., eds). MTB Press. Lancaster, England. 1977.

----

Con respecto a las observaciones y críticas desarrolladas por el Dr. Mamianetti a nuestro trabajo consideramos algunas formales y atendibles como, por ejemplo, cuando dice que los primeros en utilizar ácidos biliares fueron los americanos, y esto es así con respecto al ácido quenodesoxicólico AQDC (Danzinger 1972, Schoenfield 1974) pero en honor a la verdad debemos señalar que los primeros en utilizar el ácido ursodesoxicólico AUDC para disolver cálculos de vesícula fueron autores Japoneses (Maquino 1975) que por otra parte realizan experiencias contemporáneas con los americanos. Por lo demás la referencia del año 1969 citada por el firmante es de "fisiopatología" y no de "terapéutica". Nos sorprende que en una "Puesta al día" sobre "Tratamiento Médico de los Cálculos Vesiculares", firmada por el Dr. Mamianetti (*Acta Gastroent Lat Amer*, 1993), se citan antecedentes históricos que coinciden plenamente con lo afirmado en nuestro artículo cuando dice "recién al comenzar la década del '70 de nuestro siglo, se empezaron a utilizar los ácidos biliares como tratamiento litolítico". Para terminar con esta discusión "Histórica", es innegable que en Japón y desde más de medio siglo atrás se utiliza en forma empírica (y no folclórica como se cita, ¿este término es aplicable al léxico médico-científico?) al AUDC, obtenido a partir de la bilis del oso negro de la China, de ahí lo de "Urso", para tratar una serie de afecciones hepatobiliares.

Siguiendo en el terreno de las críticas formales. Se cuestiona la utilización del término "randomizarlos". Agradecemos mucho que se nos ilustre sobre esto, pero creo que todos aquellos que trabajan, leen o concurren a congresos de Investigación Clínica, reconocen a qué se refiere cuando se habla de "randomización".

Con respecto a las múltiples preguntas metodológicas que se plantean, podemos contestar que: ambos grupos fueron similares en edad, sexo y enfermedad original (microlitiasis), no recibiendo otros fármacos (sólo AUDC), como surge del texto. Se suministró en forma posprandial porque los conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos demuestran que en el "posprandio inmediato" (léase enseguida después de la ingesta), la actividad del circuito enterohepático de la bilis es máxima y además los ácidos biliares suelen tener un efecto deletéreo sobre la mucosa gástrica (el grado máximo es la gastritis alcalina) que podría prevenirse por el efecto "buffer" de los alimentos.

Los ecografistas u operadores fueron siempre dos, utilizando ecógrafos convencionales (equipos Toshiba Capasee y General Electric RT'X200), ambos con transductores Combex 3.5 MHZ. El método estadístico fue el del "CHI cuadrado" ( $\chi^2$ ).

Las medidas éticas tomadas, se refirieron a un consentimiento informado y explícitamente autorizado por los pacientes (léase en Material y Métodos que uno de 31 enfermos no accedió a intervenir en la experiencia). Por otro lado hubo un contacto permanente entre los médicos tratantes-investigadores y cada uno de los pacientes, más allá del protocolo estipulado, como ocurre desde veinte años atrás en la experiencia en investigación clínica-terapéutica, de por lo menos los dos primeros autores de este "paper".

Si bien loable, sorprende mucho a estos autores la preocupación del enviante sobre los efectos colaterales que podrían haber padecido los pacientes. Mencionando la ausencia de "variables" y cita a la elevación de las enzimas hepáticas, calcificación de los cálculos, entre otras. En este punto es bueno recordar varios aspectos: la comunidad científica internacional coincide en afirmar que el AUDC, es un "agente terapéutico inocuo" (sólo algunos pacientes presentan diarrea esporádica).

En cambio el que sí presentaba efectos colaterales era el AQDC, (40% diarrea colérea; 15% de dislipemia y 8% de hepatotoxicidad porque se biotransforma en litocólico que produce necrosis hepática) motivo por lo cual no se está utilizando con asiduidad.

El AUDC, carece de estos efectos y por contrapartida se lo utiliza como primer agente terapéutico en colestasis crónicas en adultos y en pediatría (desplaza a los ácidos biliares hidrófobos, secundarios o hepatotóxicos; favorece la bioestabilidad de la membrana hepatocitaria, presenta efecto inmunomodulador, etc)<sup>1</sup>. Por uno o más de estos efectos, disminuye los niveles de las enzimas de necrosis y de colestasis. Por otro lado la población trata-

da estuvo constituida por pacientes con vesícula sana, libre de cálculos, siendo la pretensión de los autores, prolongar el período libre de enfermedad y efectuar un aporte en este punto no aclarado, utilizando no "dosis de ataque" o terapéuticas (10-15 mg/kg peso día) sino "dosis de mantenimiento". Como era de esperar no se observaron efectos indeseables.

La calcificación de los cálculos como efecto secundario a la terapéutica disolutiva con ácidos biliares, la hemos leído en la literatura cuando el cálculo se halla en la vesícula, pero no como "recidiva calcificada". Eventualidad que si el firmante ha observado, le sugerimos modestamente que la refiera a la bibliografía.

Se cuestiona cómo se aseguró que los pacientes recibían el AUDC: la única manera estricta y científica de asegurar esto es la detección del ácido biliar terciario en bilis y/ o en suero; sin embargo implementarlo en un país subdesarrollado es complejo y costoso: nos debimos valer de la referencia del paciente, de sus familiares y de una forma ingeniosa que actuó como prueba terapéutica. Consistió en que aquellos que recibieron 300 mg de AUDC presentaron una muy baja incidencia de recidiva litiásica, coincidiendo asombrosamente con una muy buena experiencia, publicada sobre este mismo tema<sup>2</sup>. Por lo demás los 30 pacientes que ingresaron en protocolo habían disuelto la microlitiasis vesicular con AUDC en una experiencia previa<sup>3</sup>. De modo tal que esto obligadamente debió ser referido en Material y Métodos (y no en Resultados como se afirma en la carta) de acuerdo a lo que exige el método científico y así lo hicieron los árbitros de esta publicación. Los enfermos no surgieron "de la nada", sino de un protocolo terapéutico previo, esto se referenció para luego intentar con el esquema propuesto, prolongar el período libre de enfermedad: y esto sí se analiza en Resultados.

Para finalizar, se llama la atención en que los controles ecográficos eran basales, a los 6 y 12 meses, entonces no se explica el diagnóstico de recidiva litiásica a los 3 meses: este diagnóstico ocurrió en un paciente, que consultó sintomático (cólico vesicular) y el compromiso asistencial y ético obligó a exámenes complementarios, "extraprotocolo", que detectaron recidiva.

Carlos Guma

Centro Médico SMATA, Buenos Aires

1. Poupon RE, Poupon R, Balkan B. Ursodiol for the long term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342-7.
2. 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.
3. Guma CL, Thomé M, Viola LA, Apestegui C, Pinchuk L, Michelini J, et al. Eficacia terapéutica del ácido ursodesoxicólico (AUDC) en litiasis vesicular (LV) y barro biliar persistente (BBP): resultados definitivos de una experiencia multicéntrica. *Acta Gastroent Lat Amer* 1995; 25: 226