

II. EL EFECTO DEL ACIDO QUENODESOXICOLICO EN LA LITIASIS COLESTERINICA

Dr. Arturo D. Jorge

Dr. Dino Sánchez

Facultad de Ciencias Médicas. III Cátedra de Clínica Médica, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

El ácido quenodesoxicólico (A.Q.D.C.) fue suministrado a 60 pacientes con litiasis radiotransparente y a 2 con litiasis radiopaca en vesícula funcionante. En 27 pacientes la litiasis desapareció completamente, mientras que en 14 hubo una disminución del tamaño de la litiasis que varió entre 30 % a un 70 % del tamaño anterior. El éxito de la terapéutica fue de un 68,33 % sobre litiasis colestérica. Sólo un paciente tuvo una severa diarrea que llevó a la interrupción de la terapéutica. En 7 pacientes (11,29 %) fue observado un transitorio aumento de la GOT y GPT, y en otros 4 pacientes (6,45 %) hubo un incremento de la γ GT. Estas enzimas retornaron a lo normal sin cambiar el tratamiento. En 48 pacientes se hizo biopsia hepática antes y durante el tratamiento, no encontrándose anomalías histológicas, 2 pacientes fueron operados 9 y 17 meses después de comenzada la terapéutica debido a una crisis biliar pancreática.

De los 27 pacientes en los cuales hubo una remisión completa de su litiasis, 12 de ellos tomaron 500 mg/día de A.Q.D.C. y 12 recibieron 500 mg/día por medio. En ninguno de los dos grupos se observó recurrencia de la litiasis. Dos de los pacientes que tomaron 500 mg 2 veces a la semana, después de 7 y 9 meses presentaron en la vesícula una nueva litiasis múltiple de pequeño tamaño.

Un paciente que había suspendido el tratamiento completamente reveló una recurrencia de la litiasis a los 10 meses.

SUMMARY

Chenodesoxycholic acid (CDCA) was administered to 60 patients with radiolucent lithiasis and also to 2 patients with functioning gallbladders and radioopaque stones. The lithiasis disappeared completely in 27 patients while in 14 patients there was a decrease in the size of the stones from 30 to 70 % as compared to the size of the previous ones. Treatment was successful in about 68.33 % of cases. Only one patient had severe diarrhea which led to interruption of treatment. A transient increase of SGOT and SGPT was observed in 7 patients (11.29 %) and there was an increase of γ GT in 4 patients (6.45 %). These enzymes returned to normal with no change of treatment. Forty-eight patients had hepatic biopsy before and during treatment, but no histologic abnormalities were found. Two patients were operated upon at 9 and 17 months after starting treatment due to bile-pancreatic crisis.

Of the 27 patients who had complete remission of lithiasis, 12 of them were given 500 mg/day CDCA and another 12, 500 mg every other day. None of the two groups revealed recurrence of lithiasis. Two of the patients who were given 500 mg twice a week reviewed multiple lithiasis of small size 7 and 9 months after dissolution.

A patient who had interrupted treatment completely revealed a recurrence of lithiasis after 10 months.

La litiasis colestérica es una enfermedad común en Occidente. Hay una marcada diferencia en el sexo. La proporción en los adultos es de tres mujeres por cada hombre. En la edad prepuberal lo padecen por igual ambos sexos.⁽⁴⁾ Hay también diferencias raciales. Las mujeres indias americanas sufren esta patología en una frecuencia que varía del 60 al 70 % entre los 25 y 45 años de edad; los indios varones en forma similar sufren esta enfermedad en un alto porcentaje.^(7, 8, 9) En cambio existen otros pueblos, como los Massai en Africa, en quienes esta enfermedad prácticamente no se presenta.⁽¹⁰⁾

La frecuencia es del doble tanto en aquellas mujeres occidentales que usan contraceptivos orales como las que han sido tratadas con estrógenos.^(1, 2, 3, 4, 5)

La dieta juega un rol muy importante, como se ha documentado en el Japón, donde las costumbres alimenticias se han hecho similares a las del mundo occidental y la incidencia de litiasis colestérica ha aumentado enormemente.⁽⁶⁾

El primer paso para la formación de litiasis colestérica es la transformación de la bilis normal, donde el colesterol se halla insaturado,

en bilis litogénica sobresaturada en colesterol.^(11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) Esto determina la precipitación de cristales de colesterol y luego la formación de litiasis. Bell,⁽³¹⁾ Dazinger, Hofmann y Schoenfield⁽¹⁸⁾ y Thiestle y Hofmann⁽⁹⁾ han reportado los efectos terapéuticos beneficiosos del A.Q.D.C. en la bilis litogénica y en la litiasis coles-terínica. El A.Q.D.C. determina la transformación de bilis sobresaturada en colesterol en normal y produce la disolución de los cálculos colesterínicos en el 50 al 80 % de los casos.^(20, 26, 37, 38)

En el presente trabajo hemos estudiado el efecto del A.Q.D.C. en la litiasis vesicular coles-terínica e investigado el posible efecto hepato-tóxico mediante exámenes bioquímicos e histo-lógicos, en pacientes tratados con dicho ácido durante un período prolongado.

MATERIAL Y METODO

Cuarenta mujeres y 22 hombres fueron selec-cionados para este estudio. La edad oscilaba en-tre los 21 y 75 años de edad. Todos tenían una vesícula biliar funcionante. Sesenta eran portado-res de una litiasis radiolúcida y 2 poseían cálculos mixtos (pacientes 8 y 20). La dosis empleada fue de 15 mg por kg de peso y por día. En 2 pa-cientes obesos (nos. 27-44) se administró 17 mg por kg de peso y por día. Los estudios de labo-ratorio efectuados al comenzar el tratamiento y repetidos cada 3 meses fueron los siguientes: Hbs Ag anti Hbs, bilirrubina, aspartato amino-transferasa (GOT) y alanino aminotransferasa (GPT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamil-transpeptidasa (γ GT), leucino aminopeptidasa (LAP), colinesterasa, lípidos totales, triglicéridos, colesterolemia y proteinograma por electroforesis en gel de celulosa.

Una biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento fue realizada en 48 pacientes. Die-ciocho pacientes fueron controlados histológica-mente entre los 4 y 14 meses de comenzado el tratamiento. A 19 se les practicaron 2 biopsias de control cada 6 meses. A 10 se les realizó biopsia de control 3 veces a igual intervalo; a 1 paciente se le efectuó 4 veces durante su trata-miento. Se usó la aguja de Menghini y las mues-tras fueron fijadas en solución de formaldehído 5 % con las siguientes tinciones: hematoxilina eosina, tinción férrica tricrómica de Masson, Gomory y PAS.

RESULTADOS

El Hbs y el anti Hbs fueron negativos en to-dos los pacientes al comienzo y en los exáme-

nes posteriores. La función hepática fue normal en todos al iniciar la terapéutica. En general hu-bo una buena tolerancia a la droga. Dos pa-cientes tuvieron crisis de diarreas (nos. 4 y 23); ésta desapareció al disminuir de 1.000 mg/día a 750 mg/día y después de 2 meses se continuó con 1.000 mg/día sin ningún efecto en el pacien-te nº 4. En el segundo caso nº 23 las crisis de diarrea continuaron a pesar de que se disminuyó la dosis a 500 mg/día, por lo que a los 5 meses el tratamiento fue interrumpido. Los otros pa-cientes no mostraron tales complicaciones; al contrario, como muchos eran constipados luego de recibir el A.Q.D.C., sus movimientos intestina-les se hicieron normales. En 7 pacientes (11,29 %; nos. 7, 10, 12, 13, 19, 45, 52) hubo un incremento de la GOT y GPT con un máximo de 36 mU/ml (V.N. hasta 12 mU/ml). En un intervalo de 3 me-ses estos valores retornaron a niveles normales sin modificar la dosis de A.Q.D.C. En 4 casos (6,45 %; nos. 12, 13, 45, 52) hubo un incremento de γ GT, la cual se normalizó después de un mes sin cambiar la dosis (tabla 1). Sólo un caso (nº 14) tuvo algunos cambios en el metabolismo de los lípidos. Los triglicéridos que al comienzo del tra-tamiento estaban elevados con 300 mg % (V.N. 74-174 mg %) descendieron lentamente a límites normales. En los 48 casos estudiados histológica-mente, uno (nº 1) tenía una diabetes con hígado graso, el cual no mostró cambios en sus contro-les, los casos restantes no mostraron ningún de-sorden histológico (tabla 1).

TABLA 1

Alteraciones clínicas, radiológicas y de laboratorio que se observaron en 62 pacientes con litiasis vesicular tratados con A. Q. D. C.

Elevación de la GOT/GPT	7	11,29 %
Elevación de la γ GT	4	6,45 %
Vesícula excluida	3	4,83 %
Cólico biliopancreático	2	3,22 %
Diarrea incontrolable	1	1,61 %

En 27 pacientes (nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 18, 19, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44) se observó una disolución completa de la litiasis en un plazo que osciló en-tre los 6 y 48 meses. La mayor frecuencia en que se produce la desaparición de la litiasis es entre los 12 y 18 meses de tratamiento (tablas 2 y 3; figs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

TABLA 2
Tratamiento con ácido quenodesoxílico en 62 pacientes

Pacientes	Edad	Sexo	Litiasis Nú- mero/Diámetro mayor en cm	Duración del tratamiento en meses	Efectos colaterales	Biopsia de antes	Hígado control	Disminución del tamaño	Disolución de litiasis	Tiempo de tratamiento hasta disolución en meses
1. A. D.	46	M	3/0,5	9	—	Sí	Sí	100 %	Sí	6
2. S. de R.	54	F	1/0,3	21	—	Sí	Sí	100 %	Sí	6
3. N. de V.	38	F	Múltiple/0,2	19	—	No	No	100 %	Sí	13
4. N. de C.	37	F	Múltiple/0,3	13	Diarea	Sí	Sí	100 %	Sí	12
5. A. de J.	32	F	4/0,2	16	—	Sí	Sí	100 %	Sí	16
6. D. de L.	37	F	Múltiple/0,6	33	—	Sí	Sí	100 %	Sí	17 (a)
7. M. de S.	63	F	3/1,5	21	—	Sí	Sí	V. E. (*)	No	—
8. L. de B.	59	F	4/1,7	26	—	Sí	Sí	0 %	No	—
9. A. de D.	51	F	4/1,0	20	—	Sí	Sí	0 %	No	— (b)
10. J. S.	39	M	Múltiple/0,7	28	—	Sí	Sí	100 %	Sí	26
11. C. G.	22	M	4/1,5	30	—	Sí	Sí	0 %	No	— (b)
12. A. P.	47	M	5/1,0	34	—	Sí	Sí	100 %	Sí	30
13. I. de S.	52	F	6/1,0	48	—	No	No	100 %	Sí	44
14. M. de B.	57	F	Múltiple/0,7	48	—	Sí	Sí	100 %	Sí	48
15. R. de C.	51	F	Múltiple/0,8	10	—	Sí	Sí	0 %	No	— (c)
16. M. de Q.	31	F	4/1,5	5	—	Sí	Sí	V. E.	No	—
17. H. de C.	75	F	5/1,5	3	—	No	No	V. E. (*)	No	—
18. B. D.	33	M	Múltiple/0,8	24	—	No	No	100 %	Sí	16
19. N. de Z.	30	F	Múltiple/0,2	18	—	Sí	Sí	100 %	Sí	18 (d)
20. A. C.	62	M	2/2,0	19	—	Sí	Sí	0 %	No	—
21. J. V.	21	M	3/1,0	20	—	Sí	Sí	100 %	Sí	16
22. F. P.	59	M	5/1,0	9	—	Sí	Sí	40 %	No	— (e)
23. J. P.	45	M	2/1,5	5	Diarea	Sí	Sí	0 %	No	— (f)
24. J. B.	71	M	Múltiple/0,7	5	—	Sí	Sí	0 %	No	— (g)
25. C. de S.	28	F	6/1,5	9	—	Sí	Sí	0 %	No	— (h)
26. O. A.	35	M	Múltiple/0,5	13	—	Sí	Sí	100 %	Sí	13 (d)
27. A. de C.	48	F	Múltiple/0,7	15	—	Sí	Sí	100 %	Sí	15
28. A. V.	63	M	3/1,0	18	—	No	No	100 %	Sí	13
29. A. N.	39	M	Múltiple/0,8	21	—	No	No	100 %	Sí	18
30. E. T.	43	F	6/1,0	24	—	Sí	Sí	100 %	Sí	17
31. J. F.	39	M	2/1,5	22	—	No	No	0 %	No	—
32. E. B.	58	M	2/1,0	18	—	No	No	100 %	Sí	18

TABLA 2 (continuación)

Pacientes	Edad	Sexo	Litiasis Número/Diámetro mayor en cm	Duración del tratamiento en meses	Efectos colaterales	Biopsia de antes	Hígado control	Disminución del tamaño	Disolución de litiasis	Tiempo de tratamiento hasta disolución en meses
33. A. G.	45	F	3/1,5	24	—	Sí	Sí	0 %	No	—
34. J. de A.	32	F	3/1,5	15	—	Sí	Sí	0 %	No	—
35. M. de M.	51	F	Múltiple/0,8	23	—	Sí	Sí	0 %	No	—
36. J. de T.	38	F	5/1,0	16	—	Sí	Sí	100 %	Sí	16
37. J. P.	28	M	Múltiple/0,5	20	—	Sí	Sí	100 %	Sí	20
38. M. de R.	38	F	4/0,5	16	—	Sí	Sí	100 %	Sí	16
39. R. R.	31	F	Múltiple/0,3	14	—	Sí	Sí	100 %	Sí	14 (d)
40. C. M.	32	M	Múltiple/0,3	18	—	Sí	Sí	100 %	Sí	18
41. D. S.	34	M	7/0,8	21	—	Sí	Sí	100 %	Sí	21
42. J. de D.	44	F	4/0,8	15	—	Sí	Sí	100 %	Sí	15
43. F. de P.	43	F	Múltiple/0,7	17	—	Sí	Sí	70 %	No	— (e)
44. F. R.	59	F	Múltiple/0,5	19	—	Sí	Sí	100 %	Sí	19
45. P. M.	62	M	3/1,0	16	—	Sí	Sí	60 %	No	—
46. D. S.	55	F	4/1,3	16	—	Sí	Sí	60 %	No	—
47. R. D.	39	F	2/1,2	14	—	Sí	Sí	70 %	No	—
48. F. G.	52	F	Múltiple/0,5	12	—	Sí	Sí	40 %	No	—
49. I. M.	42	F	Múltiple/0,7	10	—	Sí	Sí	30 %	No	—
50. N. E.	37	F	5/1,0	10	—	Sí	Sí	40 %	No	—
51. A. A.	63	F	4/1,0	9	—	Sí	Sí	30 %	No	—
52. F. P.	59	M	5/0,5	8	—	Sí	Sí	40 %	No	—
53. R. de D.	57	F	5/0,8	7	—	Sí	Sí	30 %	No	—
54. R. de M.	60	F	1/0,8	7	—	Sí	Sí	30 %	No	—
55. Z. de S.	34	F	1/1,0	7	—	Sí	Sí	30 %	No	—
56. A. M.	57	M	Múltiple/1,0	7	—	Sí	Sí	30 %	No	—
57. J. V.	61	M	Múltiple/0,5	7	—	No	No	0 %	No	—
58. D. G.	47	F	2/1,0	6	—	No	No	0 %	No	—
59. D. S.	64	F	1/1,0	6	—	No	No	0 %	No	—
60. M. P.	43	F	4/0,7	6	—	No	No	0 %	No	—
61. N. de O.	41	F	3/0,7	6	—	No	No	0 %	No	—
62. M. F.	58	F	4/1,0	6	—	No	No	0 %	No	—

a) Reparación de litiasis después de 10 meses de haber suspendido el tratamiento.

b) El paciente fue operado dado que la litiasis no disminuía.

c) Se efectuó colestectomía a pedido del paciente.

d) Reparación de la litiasis a pesar de una terapéutica con 500 mg dos veces por semana.

e) El paciente se operó a causa de un cólico biliar.

f) El tratamiento fue suspendido después de 5 meses, a causa de una diarrea incontrolable.

g) El paciente suspendió el tratamiento.

h) El paciente se operó por motus proprio.

(*) Vesícula excluida.

TABLA 3

**Resultado del tratamiento con ácido quénico
en 62 pacientes con litiasis**

62 pacientes

- 2 litiasis mixta
- 60 litiasis colesterínica
- 27 disolución
- 14 disminución de tamaño
- 18 sin variaciones (más de 5 meses de tratamiento)
- 3 la vesícula se excluyó durante el tratamiento



Figura 1. Paciente nº 6, D. de L. Antes del tratamiento.



Figura 2. Paciente nº 6, D. de L. Después del tratamiento.



Figura 3. Paciente nº 19, N. de Z. Antes del tratamiento.



Figura 4. Paciente nº 19, N. de Z. Después del tratamiento.

En 14 pacientes (nos. 22, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56) hubo una disminución del tamaño de los cálculos entre un 30 a 70 % entre el séptimo y decimoséptimo mes de tratamiento; 10 pacientes que habían recibido A.Q.D.C. durante un período de 6 a 24 meses no revelaron ningún cambio en el tamaño de los cálculos (nos. 31, 33, 34, 35, 57, 58, 59, 60, 61, 62). Dos pacientes con cálculos radiopacos (nos. 8 y 20) fueron tratados durante un período de 26 a 19 meses sin cambio en el tamaño de los mismos. Uno (nº. 24) decidió suspender el tratamiento al quinto mes, otro por diarrea incontrolable (nº 23). En 3 la vesícula se excluyó a los rayos X luego de 3,5 y 21 meses de tratamiento, por lo que fueron intervenidos quirúrgicamente (nos. 7, 16, 17).



Figura 5. Paciente nº 2, S. de R. Antes del tratamiento.



Figura 6. Paciente nº 2, S. de R. Después del tratamiento.

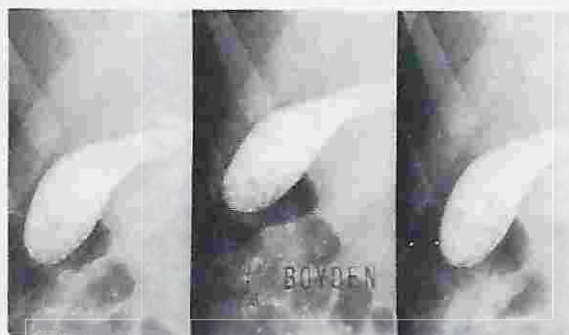


Figura 7. Paciente nº 3, N. de V. Antes del tratamiento.

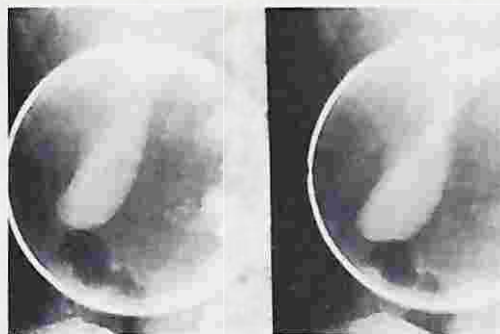


Figura 8. Paciente nº 3, N. de V. Después del tratamiento.

En 3 casos (nos. 9, 11, 15) no hubo cambio en el tamaño de los cálculos después de 20, 30 y 10 meses y se les practicó una colecistectomía a pedido de los mismos pacientes. Dos (nos. 22, 43) tuvieron que ser operados luego de 9 y 17 meses de tratamiento, debido a una crisis bilio-pancreática, encontrándose una litiasis vesicular coledociana y un edema pancreático.

En un caso (nº 6), después de 17 meses hubo una disolución total y la administración de la droga fue interrumpida; a los 10 meses posteriores se comprobó la recurrencia de la litiasis. La nueva administración del A.Q.D.C. causó la disolución a los 7 meses y al presente recibe profilácticamente 500 mg/día. En los pacientes nos. 19 y 26 hubo una disolución a los 18 y 13 meses y continuaron tomando 500 mg de A.Q.D.C. dos veces a la semana y la litiasis reapareció a los 7 y 9 meses. De los otros 24 con disolución total, 12 continuaron con 500 mg/día y los otros 12 con 500 mg día por medio; ninguno de ellos reveló recurrencia de la litiasis después de un periodo que osciló entre 10 y 25 meses (tabla 4).

TABLA 4

Correlación entre la dosis de A. Q. D. C. luego de la disolución y la recurrencia de la litiasis en 27 pacientes

Dosis de mantenimiento	Número de pacientes	Recurrencia
500 mg/24 hs.	12	—
500 mg día por medio	12	—
500 mg dos veces a la semana	2	2
Suspensión total	1	1
TOTAL	27	3

Si de los 62 pacientes tratados con A.Q.D.C. excluimos los 2 casos con cálculos radiopacos, que no es indicación de este tratamiento, la disolución de la litiasis radiotransparente fue evidente en 27 con un éxito del 45 % en un periodo que varió entre 6 y 48 meses. Si agregamos los 14 casos con disolución parcial, el efecto beneficioso del A.Q.D.C. se incrementa el 68,33 % en intervalos mayores de 6 meses de tratamiento.

DISCUSION

La formación de cálculos de colesterol es debido a la sobresaturación de la bilis con dicha sustancia. Esto es debido a un incremento del pool del colesterol y una reducción del pool de ácidos biliares y fosfolípidos, especialmente lecitina. (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21)

Ha sido demostrado un marcado aumento de la síntesis de colesterol en el hígado debido a un incremento del 27 % de la beta hidroxibeta-metil, glutaril, coenzima A reductasa, la cual actúa sobre la beta hidroxibeta-metil glutaril, coenzima A, determinando un incremento de la producción de ácido mevalónico, el cual luego se sigue transformando hasta llegar a colesterol.

También ha sido mencionado una reducción del 47 % de la 7 alfa-colesterol-hidroxilasa, la cual actúa sobre el colesterol y la hidroxila en su carbono 7 formando el 7 alfa-hidroxicolesterol, hasta llegar a los ácidos biliares. (22)

Se ha demostrado que la administración de A.Q.D.C. determina un marcado incremento del pool de ácidos biliares a expensas del A.Q.D.C., que ha sido administrado, pero no por mayor síntesis.

Al mismo tiempo el A.Q.D.C. inhibe la síntesis de la beta hidroxibeta-metil, glutaril, coenzima A reductasa, que lleva a una menor producción de colesterol determinando la transformación de una bilis litogénica en una normal. (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) Distintos estudios han demostrado que el A.Q.D.C. produce una disminución o desaparición de los cálculos de colesterol en un porcentaje que varía entre el 50 y el 80 %. (18, 19, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41) Aunque se ha relatado una acción hepató-

xica en monos Rhesus se ha demostrado que su acción tóxica está relacionada con la cantidad de droga utilizada. Con las dosis terapéuticas que han sido administradas en los humanos, estos desórdenes hepáticos no existen prácticamente. (20, 42)

En los 48 casos en los que se les hizo control histológico no se pudo evidenciar ningún desorden atribuible a la droga. En sólo 7 pacientes (11,29 %) observamos un ligero y transitorio aumento de GOT y GTP, y en 4 pacientes (6,45 %) un incremento de la γ GT. Estas enzimas se normalizaron dentro de un plazo de 3 meses sin cambiar el tratamiento (tabla 1). Sólo un caso (1,61 %) presentó una incontrolable diarrea (nº 23) que determinó la suspensión del tratamiento.

Muy pocos casos durante el tratamiento han presentado cólicos biliares y síndromes coledocianos. (27) En nuestra serie, 2 pacientes (nos. 22, 43) (3,22 %) tuvieron una crisis biliopancreática debido a litiasis coledociana, mientras que los demás no presentaron ninguna molestia; por el contrario, todos notaron una mejoría subjetiva en sus funciones.

Conseguimos la disolución total en 27 casos (45 %) y una disminución del tamaño entre 30 a un 70 % en 14 (23,33 %). Si sumamos ambos porcentajes vemos que el efecto beneficioso del A.Q.D.C. es del 68,33 %. El efecto de dicho ácido ha sido observado a partir del cuarto mes de tratamiento. Los pequeños cálculos pueden ser disueltos tan rápido como al sexto mes, pero en otros casos el tratamiento debe continuar durante 48 meses. La mayor frecuencia en que se produce la desaparición de la litiasis es entre 12 y 18 meses de tratamiento (fig. 9).

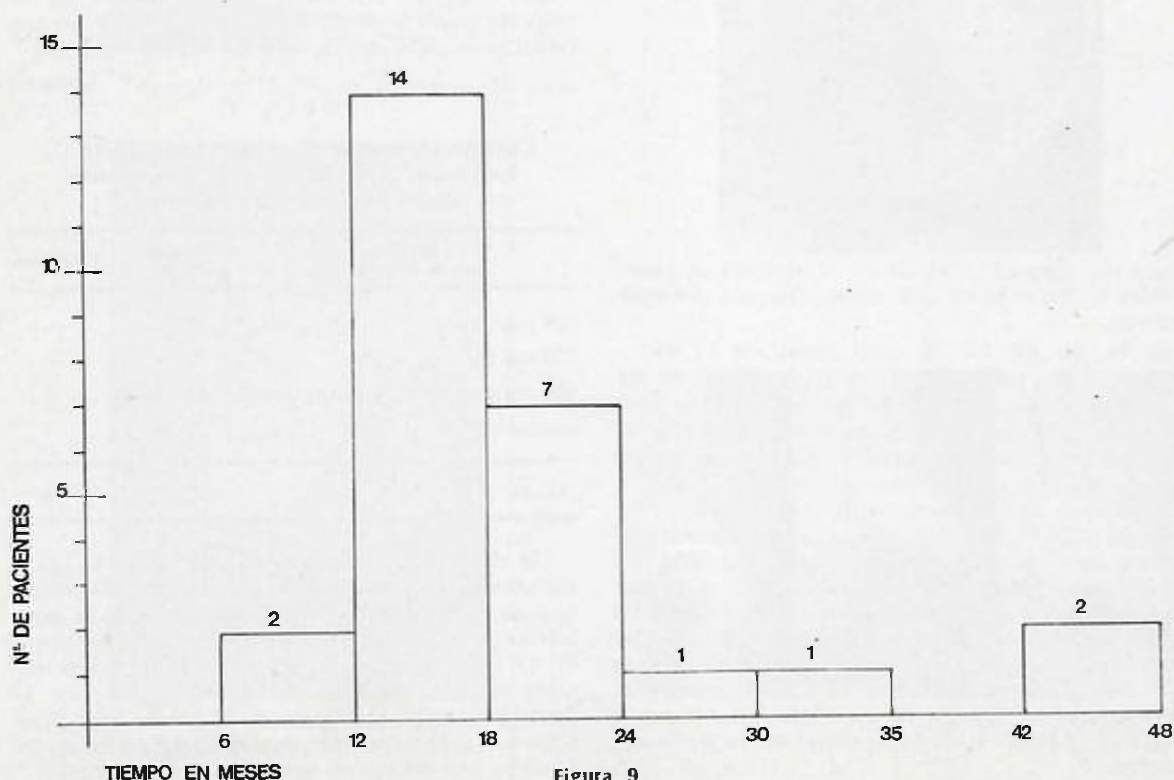


Figura 9

Una vez desaparecida la litiasis, algunos investigadores aconsejan una dieta rica en residuos,⁽⁴⁴⁾ la cual podría determinar un incremento en el pool de ácidos biliares. Thistle y Hofmann⁽⁴³⁾ aconsejan una dosis de sostén de 250 mg/día en aquellos casos con enfermedad litiasica "activa".

De los 27 casos en quienes hubo disolución, 12 continuaron con una dosis de 500 mg día por medio. No se observó ningún recrudescimiento en estos casos. Un paciente que había suspendido el tratamiento luego de la disolución a los 10

meses presentó dolores en hipocondrio derecho y la colecistografía reveló una litiasis nueva. Los pacientes que recibieron 500 mg de A.Q.D.C. dos veces a la semana revelaron una recurrencia con múltiples litiasis a los 7 y 9 meses después (tabla 4). En nuestra experiencia la dosis mínima que debe ser dada a los pacientes es 500 mg día por medio. Hasta el presente es todavía imposible determinar cuánto tiempo deberá mantenerse el tratamiento para evitar la recurrencia.

BIBLIOGRAFIA

- Adler, N.: "Physiologic des seis biliaires et traitement médical de la lithiase par l'acide chenique". *Rev. Méd. Bruxelles*, 32 (1976), 623.
- Admirand, W. H.; Small, D. M.: "The physicochemical basis of cholesterol gallstones, formation in man". *J. Clin. Invest.*, 47 (1968), 1043.
- Bell, G. D.; Whitley, B.; Dowling, R. H.: "Gallstone dissolution in man using chenodesoxycholic acid". *Lancet*, 2 (1972), 1213.
- Biss, K.; Ho, J.; Mikkelsen, B.: "Some unique biologic characteristics of the Massai of East Africa". *New Engl. J. Med.*, 284 (1971), 634.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program: "Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumors". *Lancet*, 1 (1973), 1399.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program: "Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and tumor in relation to postmenopausal estrogen therapy". *New Engl. J. Med.*, 290 (1974), 15.
- Brunner, H.: "Gallensteinbildung und Gallensteinauflösung". *Der Kassenarzt*, 16 (1976), 788.
- Comess, L. J.; Benett, P. H.; Burch, R. A.: "Clinical gallbladder disease in pima Indians. Its high prevalence in contrast to Farmington, Massachusetts". *New Engl. J. Med.*, 277 (1966), 894.
- Conley, D. R.; Goldstein, L. I.: "Pathogenesis and therapy of cholesterol gallstones". *Med. Clin. North. Am.*, 59 (1975), 1025.
- Danzinger, G.; Hofmann, A. F.; Schoenfeld, L. J.: "Dissolution of cholesterol gallstones by chenodesoxycholic acid". *New Engl. J. Med.*, 289 (1972), 1.
- Dowling, H.: "Chenodesoxycholic acid: The British experience". *Hospital Practice*, Londres 1974, pag. 85.
- Dowling, R. H.: "Physiopathologie de la lithiase biliaire et son traitement par l'acide chenodesoxycholique". *Méd. Chir. Dig.*, 6 (1966), 6.
- Dowling, R. H.: "Chenodesoxycholic acid therapy of gallstones". *Clin. Gastroenterol.*, 6 (1977), 141.
- Dyrsk, H.; Salem, G.; Zaki, G. G.; Chen, T.; Mosbach, E. H.: "Hepatic toxicity in the rhesus monkey treated with chenodesoxycholic acid for 6 months. Biochemical and ultrastructural studies". *Gastroenterology*, 70 (1976), 93.
- Flügel, H.: "Auflösung von Gallensteinen mit Chenodesoxycholsäure". *Fortschr. Med.*, 92 (1974), 272.
- Grund, S. M.; Meizger, A. L.; Adler, R. D.: "Mechanism of lithogenic bile formation in American Indian women with cholesterol gallstones". *J. Clin. Invest.*, 51 (1972), 3026.
- Heaton, K. W.: "The epidemiology of gallstones and suggested aetiology". *Clin. Gastroenterol.*, 2 (1973), 67.
- Hegardt, F.; Dam, G.: "The solubility of cholesterol in aqueous solutions of bile salts and lecithin". *Z. Ernährungswiss.*, 10 (1971), 223.
- Hofmann, A.; Paumgartner, F.: "Chenodesoxycholic acid therapy of gallstones. Workshop held in Freiburg". Schattauer, Stuttgart-Nueva York, 1973.
- Hofmann, A.; Paumgartner, F.: "Chenodesoxycholic acid therapy of gallstones. Workshop held in Frankfurt (Main)". Schattauer, Stuttgart-Nueva York, 1975.
- Iser, J. H.; Dowling, R. H.; Mok, H. Y.; Bell, G. D.: "Chenodesoxycholic acid treatment of gallstones - A follow-up report and analysis of factor influencing to therapy". *New Engl. J. Med.*, 293 (1975), 378.
- James, O.; Cullen, J.; Bouchier, I. A. D.: "A study of the effectiveness, toxicity, and bile salt kinetics of chenodesoxycholic acid in the treatment of human gallstones". *Gut*, 14 (1973), 827.
- Jorge, A. D.: "Ursachen der Cholesterin-Gallensteine und Bedeutung der Chenodesoxycholsäure in ihrer Behandlung. Conf. 1. Driburger Kolloquium, Neue Erkenntnisse bei Leber- und Gallenwegserkrankungen". Bad. Driburg, 1976.
- Jorge, A. D.; Sánchez, D.: "Estudio de la acción del ácido chenodesoxicólico en la litiasis biliar". *Hepatología* 74. Memorias del IV Congreso de la Sociedad de Hepatología. Caracas, Venezuela 1974, pag. 149.
- Monet, J. C.; Dervickian, G.: "Solubilisation micellaire du cholestérol par les seis biliaires et les lecithines extraits de la bile humaine". *Biochem.*, 53 (1971), 751.
- Neiderhiser, D. H.; Roth, H. P.: "Cholesterol solubilization by solutions of the bile salts and bile salts plus lecithin". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128 (1968), 221.
- Nilsson, S.: "Gallbladder disease and sex hormones. A statistical study". *Acta Chir. Scand.*, 132 (1966), 275.
- Nkayma, F.; Muyake, H.: "Changing state gallstone disease in Japan. Composition of the stones and treatment of the conditions". *Am. J. Surg.*, 120 (1970), 794.
- Northfield, T. C.; Larusso, N. F.; Hofmann, A. F.; Thistle, J. L.: "Effect of chenodesoxycholic acid treatment in gallstone subjects". *Gut*, 16 (1975), 12.
- Pomare, E. W.: "Effect of wheat bran on bile salt metabolism and bile composition". *Gut*, 15 (1974).
- Rautureau, J.; Rautureau, M.; Coste, T.: "Acide chenodesoxycholique". *Méd. Chir. Dig. (Suppl.)*, 1 (1975), 7.
- Salem, G. G.; Tint, S.; Eliav, B.; Deering, N.; Mosbach, E. H.: "Increased formation of ursodesoxycholic acid in patients with chenodesoxycholic acid treatment". *J. Clin. Invest.*, 53 (1974), 612.
- Salem, G.; Nicolau, G.; Shefer, S.; Mosbach, E. H.: "Hepatic cholesterol metabolism in patients with gallstones". *Gastroenterology*, 69 (1975), 677.
- Sampliner, R. E.; Benett, P. H.; Comess, L. J.: "Gallbladder disease in pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography". *New Engl. J. Med.*, 263 (1970), 1358.
- Small, D. M.; Rapo, S.: "The source of abdominal bile in patients with cholesterol gallstones". *New Engl. J. Med.*, 283 (1970), 53.
- Solis Heruzzo, J. A.: "Patogenia y tratamiento médico de la litiasis biliar". *La medicina hoy*, 22 (1976), 41.
- Swell, L.; Cooper, C.; Gregory, D. H.; Vlahcevic, Z. R.: "The cholesterol saturation index of human bile". *Dig. Dis.*, 19 (1974), 261.
- Swell, L.; Gregory, D. H.; Vlahcevic, Z. R.: "Current concepts of the pathogenesis of cholesterol gallstones". *Med. Clin. North. Am.*, 58 (1974), 1444.
- Thistle, J. L.; Eckhart, K. L., Jr.; Nensel, R. E.: "Prevalence of gallbladder disease among chippewa Indians". *Mayo Clin. Prog.*, 46 (1971), 603.
- Thistle, J. L.; Hofmann, A. F.: "Efficacy and specificity of chenodesoxycholic acid therapy for dissolving gallstones". *New Engl. J. Med.*, 289 (1973), 655.
- Thistle, J. L.; Hofmann, A. F.; Yu, P. Y.; Ott, B.: "Effect of varying doses of chenodesoxycholic acid bile lipid and biliary bile acid composition in gallstone patients: A dose-response study". *Dig. Dis.*, 22 (1977), 1.
- Vlahcevic, Z. R.; Bell, G. C., Jr.; Swell, L.: "Significance of the liver in the production of lithogenic bile in man". *Gastroenterology*, 59 (1970), 62.
- Weis, H. J.: "Klinischer Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Therapie mit Chenodesoxycholsäure und die Frage der Dosierung". *Z. Gastroenterol.*, 13 (1975), 304.
- Wolpers, C.: "Auswahl der Gallensteinträger zur Litholyse". *Leber Magen Darm*, 6 (1976), 43.