



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

Año 2021 Trabajo Final de Carrera (Tesis)

**Eficacia del uso del Ácido ursodesoxicólico en la
prevención de la litiasis biliar en pacientes
sometidos a distintos métodos de cirugía bariátrica**
**Effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid in
the prevention of gallstones in patients undergoing
different methods of bariatric surgery**

Alumno:

Isabelle Salami Ferrari

Isabelle.salamiferrari@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Alejandro Julio Dante

AlejandroJulio.Dante@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos

Gracias a mis padres Eva, Zeca y a mi hermano Theodoro Augusto (in memoriam) por siempre creer en mi sueño y acompañarme, por levantarme en todas mis caídas, por todo el apoyo que fue fundamental para llegar hasta acá, gracias por todo el amor y dedicación.

Un agradecimiento especial a mi abuela Olivia, a quien dedico todo mi amor, gracias por siempre tener una palabra de conforto, por escucharme y aconsejarme.

Gracias a los que conocí en esa hermosa jornada y que hasta hoy me acompañan. Especialmente a mi hermano del alma y Homero Neto por literalmente bancarme durante esos 7 años, eres mi persona. A mi amiga y hermana Pablina, por mostrarme que la vida es arriesgarse y entregarse, gracias por todo apoyo e incentivo.

Gracias a todos aquellos que contribuirán de alguna manera para la realización de la presente tesis, en especial a mi tutor Dr Alejandro Dante por toda la paciencia y dedicación a la enseñanza.

Gracias a la Universidad Abierta Interamericana por haberme permitido vivir esa desafiadora y hermosa experiencia y a los docentes que fueron esenciales en mi proceso de formación.

Gracias a Argentina por darme la oportunidad de conquistar mis sueños.

*Dedico esa tesis a mi hermano, Theodoro Augusto, eterno en nuestras memorias
y corazón.*

Eficacia del uso del Ácido ursodesoxicólico en la prevención de la litiasis biliar en pacientes sometidos a distintos métodos de cirugía bariátrica

Effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients undergoing different methods of bariatric surgery

Autores: Salami Ferrari I, Dante Alejandro J

Resumen

Introducción: La obesidad es considerada un grave problema de salud. La cirugía bariátrica tiene su indicación en un grupo de pacientes para la disminución de peso y mejora en la calidad de vida. Los pacientes sometidos a la cirugía anti-obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar litiasis biliar. Datos clínicos y experimentales indican que el Ácido Ursodesoxicólico puede ser utilizado en la profilaxis de la colelitiasis causada por la rápida pérdida de peso posterior a la cirugía bariátrica. **Material y métodos:** Para la presente revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica metódica y exhaustiva en las bases de datos electrónicas: PubMed, Cochrane Library y LILACS. Fueron seleccionados artículos científicos, entre ellos: ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas. Se analizó cada estudio y cada dato por separado a través de tablas y gráficos hechos en Excel. **Resultados:** Fueron incluidos un total de 10 estudios, realizados entre los años de 1992 hasta 2017. Los datos fueron recolectados en 3 tablas y 2 gráficos. La mayoría de los pacientes tratados con el Ácido Ursodesoxicólico fueron mujeres, un total de 624. La edad de los pacientes varió entre $32,4 \pm 8.6$ hasta $43,1 \pm 11,1$. El IMC de >30 hasta $51,2 \pm 9.2$. Todos los pacientes realizaron ecografía preoperatoria. Se observó una reducción estadísticamente significativa en el desarrollo de cálculos biliares entre el grupo placebo y el grupo tratado con el Ácido Ursodesoxicólico. Además, los pacientes tratados presentaron una menor tasa de requerimiento de la colecistectomía. La incidencia de los cálculos fue prácticamente la misma entre los distintos métodos quirúrgicos bariátricos. **Conclusión:** El Ácido Ursodesoxicólico en una dosis de 600mg por día durante un periodo mínimo de 6 meses parece ser una opción profiláctica viable y efectiva para la prevención del desarrollo de litiasis vesicular en estos pacientes, y de bajo costo en comparación a la colecistectomía.

Palabras Clave: cirugía bariátrica; bypass gástrico; ácido ursodesoxicólico; cálculos biliares; tratamiento profiláctico

Abstract

Background: Obesity is considered a serious health problem. Bariatric surgery has its indication in a group of patients for weight loss and improvement in quality of life. Patients undergoing anti-obesity surgery have an increased risk of developing biliary lithiasis. Clinical and experimental data indicate that Ursodeoxycholic Acid can be used in the prophylaxis of cholelithiasis caused by rapid post-bariatric weight loss. **Material and methods:** For this systematic review, a methodical and thorough bibliographic research was carried out in the electronic databases PubMed, Cochrane Library and LILACS. Scientific articles were selected, including: clinical trials, meta-analysis,

randomized controlled trials and systematic reviews. Each study and data were analyzed separately through tables and charts made in Excel. **Results:** A total of 10 studies performed between 1992 and 2017 were included. The data was collected in 3 tables and 2 charts.

Most of the patients treated with ursodeoxycholic acid, 624 of them, were women. The age of the patients ranged from 32.4 ± 8.6 years to 43.1 ± 11.1 years. The BMI from >30 to 51.2 ± 9.2 . All patients performed preoperative ultrasound. A statistically significant reduction in the development of gallstones was observed between the placebo group and the acid-treated group. In addition, treated patients had a lower rate of requirement for cholecystectomy. The incidence of the stones was practically the same among the different bariatric surgical methods. **Conclusion:** a daily dose of 600 mg of ursodeoxycholic acid used during a period of 6 months appears to be an effective and viable option to prevent the formation of gallstones in this patients, and lower cost in comparison with cholecistectomy.

Keywords: Bariatric Surgery; Gastric bypass; Ursodeoxycholic Acid; Gallstones; Prophylactic treatment

Correspondencia:

Alejandro Julio Dante

AlejandroJulio.Dante@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Av. San Juan 951. C1147 AAH. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Tel.: 43002147 Int: 1142/1145

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial. Afecta actualmente al 13% de la población mundial adulta. Con incidencia creciente, se estima un aumento al 20% en el año 2025. Como alternativa a la pérdida de peso y mejora en la calidad de vida, está indicada la cirugía bariátrica(1)

Pacientes sometidos a cirugía anti obesidad ,entre 7 y 24 meses post procedimiento tienen alta chance de desarrollar cálculos biliares o manifestar la coledoclitiasis asintomática(2) Lo que ha demostrado una necesidad urgente de prevención efectiva.

Entre el arsenal de estrategias ,está el uso profiláctico del ácido ursodesoxicólico (AUDC) , un ácido biliar secundario(3), que actúa modulando la saturación del colesterol en la bilis(4) y aumentando la secreción de bicarbonato biliar a través de la activación de mecanismos transmembrana(5) disminuyendo así su litogenicidad.

Los ensayos clínicos aleatorizados con prevenciones no quirúrgicas incluyen pocos pacientes siendo que sus efectos y dosis efectivas no son claras(6) Además, el objetivo de estos estudios consistió en la formación de los cálculos en el ultrasonido, con ausencia de un criterio de valoración clínica(2) (pacientes con litiasis biliar asintomáticos o sintomáticos).

Actualmente no hay consenso sobre la prevención de cálculos biliares en pacientes obesos sometidos a distintos métodos de cirugía bariátrica(3)

Habiendo una incertidumbre sobre el uso profiláctico del AUDC . (4)

El objetivo de la presente revisión sistemática es buscar, analizar y sintetizar la evidencia disponible a fines de determinar la eficacia del uso del Ácido Ursodesoxicólico en la profilaxis de la formación de los cálculos biliares posterior a distintos métodos de cirugía bariátrica. Nos permite determinar si su uso es realmente eficaz en esa población y cuanto es la dosis que demuestra mayor efectividad.

Los resultados podrán ser utilizados por los profesionales de la salud como estrategia de prevención, buscando beneficiar a los pacientes recién operados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Para la presente revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica metódica y exhaustiva en las bases de datos electrónicas: PubMed (Medline), Cochrane Library utilizando las siguientes palabras claves y términos MESH combinados entre sí, utilizando "AND": Cirugía bariátrica; ácido ursodesoxicólico; mecanismo acción; coledoclitiasis; fisiopatología; cálculos biliares asintomáticos; tratamiento profiláctico; bypass gástrico; gastrectomía en manga; obesidad; pérdida de peso. También fueron utilizados los términos combinados entre sí, utilizando "OR": ensayo controlado aleatorio; ensayo clínico randomizado;

estudios comparativos; estudios prospectivos; placebo. Con los siguientes tipos de filtros:

- Tipos de artículos: ensayo clínico, metaanálisis, ensayo controlado aleatorizado y revisiones sistemáticas
- Especies: Humanos
- No se utilizaron filtros de años de publicación, las publicaciones encontradas fueron a partir de 1992 hasta 2017

Para la búsqueda electrónica en la base de datos de LILACS, no fueron utilizados términos Mesh ni ningún tipo de filtro.

La lectura crítica de los ensayos randomizados y controlados fueron hechas solamente en estudios escritos en base a la normativa CONSORT.

Para identificar los artículos seleccionados y excluidos se realizó un diagrama de flujo en el cual consta: identificación - selección- elegibilidad- inclusión - Fig. 1

Diseño del Estudio

El presente estudio es una revisión sistemática, la cual es una metodología que busca identificar, seleccionar, evaluar críticamente y sintetizar los estudios originales a fines de integrar y analizar los resultados para responder la pregunta "PIO" de investigación. (7): *¿Es eficaz el uso del Ácido ursodesoxicólico para la prevención de la litiasis biliar en pacientes sometidos a distintos métodos de cirugía bariátrica?*

Para escribir esta Revisión Sistemática se ha optado por: estudios cuantitativos, analíticos y experimentales. De los artículos seleccionados, están presentes los siguientes diseños de estudios

- Metaanálisis de ensayos controlados
- Revisión sistemática y metaanálisis
- Análisis retrospectivos
- Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo
- Estudio controlado prospectivo no cegado

Entorno

Todos los estudios seleccionados fueron realizados en hospitales y clínicas especializadas en cirugía bariátrica con seguimiento de los pacientes en dichas instituciones.

Población

En los distintos estudios analizados se destacaron las siguientes poblaciones:

- Pacientes obesos con IMC medio preoperatorio ≥ 35 kg /m² con comorbilidades o IMC > 40 kg/m² que hayan sido sometidos a distintos métodos de cirugía bariátrica (bypass gástrico

laparoscópico en Y de Roux, gastrectomía en manga laparoscópica, gastroplastia en banda vertical, banda gástrica ajustable) y que logran una rápida pérdida de peso

- Adultos masculinos y femeninos
- Mayores de 18 años y menores de 60 años
- Pacientes con vesícula biliar alitiásica preoperatoria, identificada por ultrasonografía

Criterios de Inclusión

Para la presente revisión, se incluyó estudios que combinen específicamente el uso del ácido ursodesoxicólico para la profilaxis de la formación de la litiasis vesicular en pacientes con rápida pérdida de peso por consecuencia de la cirugía bariátrica. Estudios cuantitativos y analíticos con diseños experimentales.

Los criterios de inclusión de los pacientes: que tengan entre 18 y 60 años, adultos masculinos y femeninos independientemente de su origen étnico, sin enfermedad identificable de la vesícula biliar y con enzimas hepáticas normales (bilirrubina, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa)(8)

Criterios de Exclusión

En la selección de los artículos, fueron excluidos: estudios repetidos, estudios descriptivos (relatos de casos y serie de casos), artículo que no esté publicado en inglés y que no haya sido encontrado en algunas de las plataformas electrónicas citadas anteriormente.

De los pacientes, se excluyeron: pacientes sometidos a reintervenciones bariátricas, pacientes con colecistectomía previa, pacientes con litiasis sintomática, colecistitis y barro biliar, antecedentes de ileostomía o de resección del íleon(8), pacientes que no completaron 6 meses del tratamiento con AUDC posquirúrgico. Pacientes con hipersensibilidad a los ácidos biliares, pacientes embarazadas o con sospecha de embarazo o con uso inadecuado de anticonceptivos, pacientes que se negaron a firmar el consentimiento informado, pacientes que consuman concomitantemente o hayan consumido 2 semanas antes del inicio del tratamiento: ácidos biliares orales, anticolinérgicos, antihiperlipidémicos (colestiramina, estatinas) o drogas hepatotóxicas(9)(10)

Recolección de los Datos

Para la recolección de los datos se seleccionó estudios cuantitativos, analíticos y experimentales.

De los estudios elegidos, se extrajeron los datos relevantes. Se analizó cada estudio y cada dato por separado, se compararon entre si los estudios con el mismo tipo de diseño, posterior a eso se armaron tablas de comparación en Excel en las cuales contienen los siguientes datos-[Tabla 1, 2 y 3](#)

- Datos de los autores
- Año de publicación
- Número de participantes
- Diseño del estudio
- Tiempo de seguimiento
- Paciente: sexo, media de edad, índice de masa corporal (IMC), histórico de enfermedad biliar previa
- Método quirúrgico al cual el paciente fue sometido
- Dosis y tiempo de uso del AUCD
- Incidencia de los cálculos post profilaxis medicamentosa y en el grupo control

Descripción operacional de las variables

De los estudios seleccionados se extrajeron las variables relevantes:

- Las variables cualitativas dicotómicas: Relación del uso del AUCD con la formación de la litiasis biliar, placebo o AUCD, Sexo, cumplimiento o no del tratamiento, eventos adversos
- De las variables cuantitativas numéricas: Dosis utilizada del AUCD y su relación con la incidencia de los cálculos, formación de los cálculos con relación al tiempo de cirugía, número de pacientes sometidos a colecistectomía mismo con el uso profiláctico del AUCD, peso perdido posterior a la cirugía, edad, IMC y peso.

Para las variables se realizaron tablas con los datos descriptos de cada uno de los artículos, se evaluaron los números armando los gráficos correspondientes.

RESULTADOS

Selección de artículos

A partir de la búsqueda de los artículos como descripto en "estrategia de búsqueda bibliográfica" se seleccionó un total de 44 artículos. De estos 44 artículos, 32 fueron identificados en la base de datos de PubMed, 2 en Cochrane y 10 en LILACS. Fueron previamente excluidos 8 artículos por ser repetidos y 1 por estar escrito en francés de lo cual la traducción no era clara.

Quedaron un total de 35 artículos de los cuales fueron removidos 1 por ser reporte de caso y 18 por no se trataban específicamente del uso del AUCD

relacionado a la cirugía bariátrica. Los 19 artículos excluidos sirvieron de base para el conocimiento y entendimiento del tema, pero, no entraron en la bibliografía porque no tenían los datos relevantes para escribir la presente revisión.

Posterior a la eliminación de los 19 artículos, Quedaron 16 artículos de los cuales fue hecha una lectura previa y eliminados 4 que no tuvieron relevancia para la especificidad de la revisión. Al fin, 12 estudios fueron incluidos en la presente revisión sistemática, de los cuales:

- 2 son metaanálisis (6)(11)
- 1 es revisión sistemática y metaanálisis(3)
- 4 son ensayos aleatorios doble ciegos controlados con placebo(12)(2)(13)(14)
- 2 son ensayos controlados prospectivo no cegado(15)(8)
- 3 son análisis retrospectivos(16)(17)(18)

Los estudios incluidos se realizaron en: Alemania (18) (6) Ámsterdam(2) Austria(13) Canadá(14) Egipto(16) Estados Unidos (12)(10)(8)(17) Filipinas (11) Francia (15) Grecia (3) . Entre los años de 1992 hasta 2017

La selección de los artículos se muestra en el diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica(19) - [fig. 1](#)

Posterior a una lectura más detallada y metódica fueron recolectados los datos de 10 artículos [Tabla 1, 2 y 3- "resultados"](#)

Características de los artículos

El total de pacientes en los 10 artículos de los cuales fueron recolectados los datos fueron: 2387, siendo que 521 son del metaanálisis. Los meses de seguimiento fueron de 6 a 26 meses ([tabla 1](#))

Datos demográficos

Las características de los pacientes tratados con AUCD se observa en la [tabla 2](#):

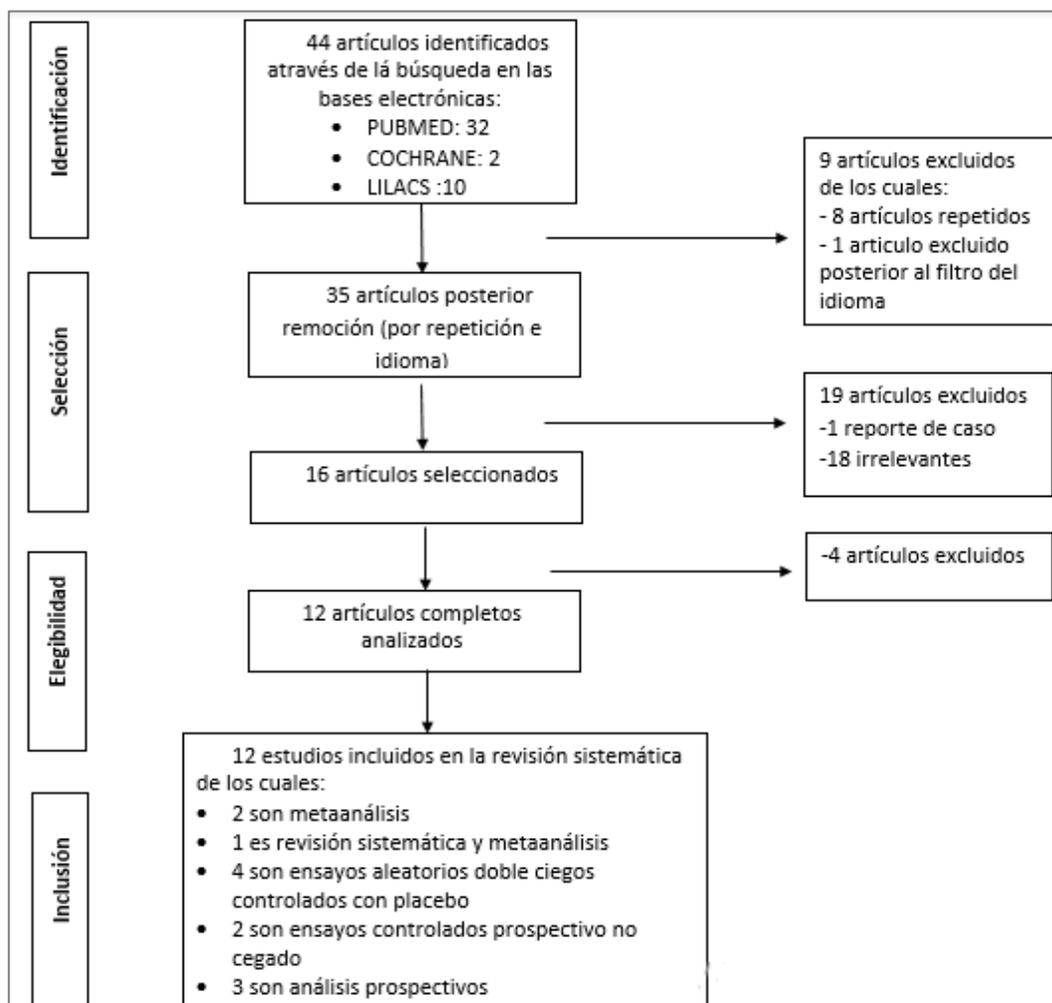
Se observó que La mayoría de los pacientes fueron mujeres, un total de 624. La edad media de los pacientes fue entre 32,4±8.6 hasta 43,1±11,1. El IMC de >30 hasta 51,2±9.2. Todos los pacientes realizaron Ecografía prequirúrgica demostrando la ausencia de cálculos, excepto en el estudio retrospectivo (18) en que se estudiaron 61 pacientes con cálculos asintomáticos.

Los métodos quirúrgicos bariátricos a los cuales los pacientes fueron sometidos son: banda gástrica ajustable (AGB), Gastroplastia en banda vertical (VBG), bypass gástrico Y en roux (RYGB), Banda gástrica (SG).

La dosis máxima utilizada del AUCD fue 1200mg/día.

Las características de los pacientes del grupo control se observa en la [tabla 3](#).

Fig. 1- Diagrama de Flujo de la búsqueda y selección de los artículos



En ese grupo también hubo un predominio de mujeres: 534. La media de edad y el IMC se asemejaron al grupo tratado con AUDC.

Estudios demostraron que la pérdida de peso fue equivalente en el grupo control y el tratado. De acuerdo con Wudel (12), hubo una alta tasa de pacientes perdidos durante el seguimiento, cerca de 31,7%. Siendo deficiente el cumplimiento del tratamiento en ambos grupos.

Incidencia de los cálculos

Wudel (12) ha documentado que el tiempo de la formación de los cálculos biliar fue entre 89 y 509 días post operatorios. En 8 estudios se observaron una reducción estadísticamente significativa en el desarrollo de cálculos biliares entre el grupo placebo y el grupo tratado con AUDC (12) (15) (18) (16) (13) (11) (14) (8). En el *grafico 1* se demuestran

las incidencias de los cálculos biliares en relación al número de pacientes que hicieron el uso del AUDC.

En el *grafico 2* se puede observar la incidencia de los cálculos en los pacientes del grupo control y/o uso del placebo, se nota que el porcentaje de incidencia de los cálculos fueron mayores en ese grupo que en los que hicieron el uso profiláctico del AUDC.

No pareció relevante el método quirúrgico bariátrico al cual los pacientes fueron sometidos, siendo la formación de los cálculos prácticamente la misma en los distintos métodos.(18) (13) (15).Lo que sí se pudo observar fue una correlación entre la pérdida de peso y la formación de los cálculos .Wudel relató que pacientes con una mediana de pérdida de peso de 71,5 lb no formaron cálculos, mientras que los pacientes que tuvieron una mediana de pérdida de 127.1lb fueron el grupo que formaron los cálculos.(12)

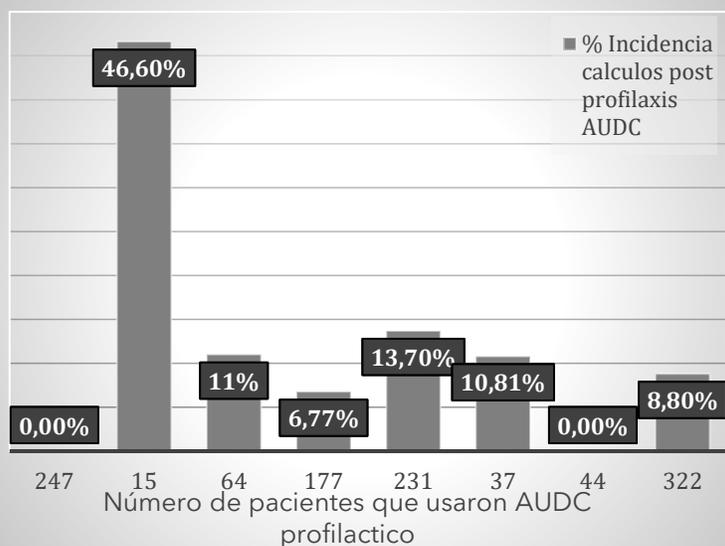


Gráfico 1 -Relación entre el número de pacientes con uso profiláctico del AUCD y la incidencia de los cálculos biliares posterior a la profilaxis

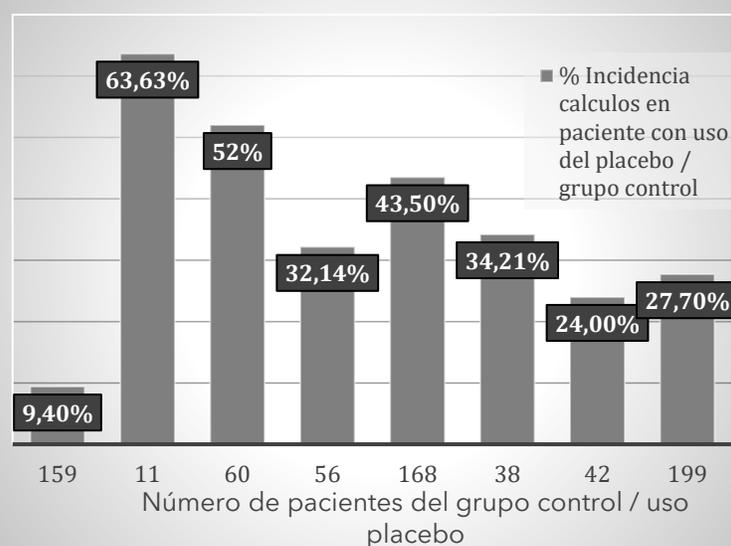


Gráfico 2 -Relación entre el número de pacientes del grupo control o con uso de placebo y la incidencia de los cálculos biliares

Tabla 1-
Características de los estudios incluidos

	Autor	Año Publicación	Diseño del estudio	Número de pacientes (total)	Tiempo de seguimiento
Artículo 1	Abdallah	2016	Retrospectivo	406	6-12 meses
Artículo 2	Caruana	2005	Restrospectivo	401	16-48 meses
Artículo 3	Della Pena	2019	Retrospectivo	61	26 meses
Artículo 4	Wudel	2002	ECA doble ciego	60	12 meses
Artículo 5	Miller	2003	ECA doble ciego	124	6 meses
Artículo 6	Sugerman	1995	ECA doble ciego	233	6 meses
Artículo 7	Coupaye	2016	Ensayo clinico no cegado	399	6-12 meses
Artículo 8	Adams	2015	Ensayo clinico no cegado	75	6-12 meses
Artículo 9	Williams	1993	ECA doble ciego	107	18 meses
Artículo 10	Manley C.	2008	Metanálisis	521	3-24 meses

Incidencia de colecistectomía posterior a la bariátrica

En esa revisión se observó que los pacientes tratados con AUCD presentaron una tasa menor de requerimiento de la colecistectomía.

En el Ensayo clínico de Coupaye(15) la incidencia fue de 32 colecistectomías, de Wudel (12) fueron 8, Caruana(17) 10, Adams(8) 7 y en el estudio de Miller (13),15 de las cuales 3 fue en pacientes del grupo tratado y 12 del grupo placebo.

Efectos Adversos

Ninguno de los estudios refirió muerte.

Entre todos los estudios incluidos apenas algunos informaron eventos adversos.

Los efectos adversos al uso del AUCD más comunes fueron: eventos leves y moderados como náuseas, vómitos, estreñimiento e intolerancia a la medicación. En el estudio de Miller, esos eventos se presentaron en 4 pacientes del grupo placebo y en 6 del grupo tratado (13) Abdallah relató que 12 pacientes no completaron el tratamiento con AUCD por intolerancia (16).

Tabla 2- Recolección de datos pacientes tratados con AUDC

	Sexo Relación mujer/hombre	Media de edad	IMC Pré -operatorio (kg/m2)	Antecedente De enfermedad Biliar previa	Método quirúrgico Bariátrico	Cantidad de pacientes uso AUDC	Dosis AUDC (mg/día)	Tiempo de uso AUDC (meses)
Artículo1	169/78	32,4±8.6	51,2±9.2	0	SG	247	600	6
Artículo2	NR	NR	NR	0	RYGB	125	600	6
Artículo3	47/14	44	50,7±7.8	61 asintomaticos	39 SG y 22RYGB	61	500	6
Artículo4	NR	38	≥30	0	RYGB	15	600	12
Artículo5	52/12	34,1	43,7	0	VBG y AGB	64	500	6
Artículo6	141/36	36,5	300mg : 49.8 600mg:48.5 1200 mg:48.8	0	RYGB	53- 300mg, 61-600mg 63-1200mg	300/600/ 1200	6
Artículo7	SG:36/6 RYGB :158/31	SG:41.4± 11.4 RYGB: 43,1±11,1	SG: 43.9±6.9 RYGB:44,1±4,7(500mg) y 43,9±5,2(250mg)	0	RYGB y SG	SG: 42 RYGB:189	250mg 2x/día Y 500	6
Artículo8	21/16	43,7±11,2	42,7± 5,2	0	SG	37	300mg 2x/día	6
Artículo9	NR	NR	>30	0	VBG	44	10mg/kg/día	18
Artículo10	NR	NR	NR	NR	NR	322	300 a 1200	NR

NR: no reportado; SG: Banda gástrica; RYGB: by-pass gástrico Y en Roux; AGB: banda gástrica ajustable; VBG:gastroplastia con banda vertical

Tabla 3- Recolección de datos - pacientes grupo control

	Cantidad de pacientes grupo control	Sexo Relación mujer/hombre - control	Media de edad - grupo control	IMC Pré -operatorio control	Cantidad de pacientes uso placebo
Artículo1	159	113/46	30,7±9,5	49,7±7,7	0
Artículo2	NR	NR	NR	NR	NR
Artículo3	NR	NR	NR	NR	NR
Artículo4	11	NR	38	≥30	11
Artículo5	60	51/9	36.3	44,3	60
Artículo6	56	44/12	37.4	50,7	56
Artículo7	SG:51 RYGB:117	SG:45/6 RYGB: 106/11	SG:43.0± 9.7 RYGB: 41,4±11,5	SG:44.8± 8.3 RYGB: 44,9±5,0	0
Artículo8	38	19/19	46,0± 12,1	43,1±5,1	0
Artículo9	42	NR	NR	>30	42
Artículo10	NR	NR	NR	NR	199

NR: no reportado; SG: Banda gástrica; RYGB: by-pass gástrico Y en Roux; AGB: banda gástrica ajustable; VBG:gastroplastia con banda vertical

DISCUSIÓN

La cirugía Bariátrica es un método muy difundido en los días actuales y altamente eficaz contra la pérdida de peso (3). Entretanto, la formación de cálculos biliares aparece como uno de sus efectos adversos. Estudios analizados por Mohamed Ibrahim(20) demostraron una alta incidencia de colelitiasis, alrededor de 28 a 35 % en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica, lo que ha demostrado una necesidad urgente de prevención efectiva.

En esa revisión sistemática observamos que el estudio de Wudel(12) fue el que relató las mayores tasas de incidencia de litiasis biliar, un total de 46,6% después de 24 meses de seguimiento en pacientes con uso del AUDC y 63% en pacientes con uso del placebo .Entretanto, una de las limitaciones del estudio era la cantidad de pacientes , un total de 21, lo que justificaría la alta tasa de incidencia.

Un estudio observacional prospectivo que compara la incidencia de colelitiasis después de los procedimientos de bypass gástricos en Y de Roux (RYGB) y de gastrectomía en manga (SG) no mostró diferencias significativas de incidencia de los cálculos entre los dos métodos, siendo de un 34% para el RYGB y de un 28% en la SG(21)

Se han propuesto distintos factores que pueden jugar un rol en la patogénesis de esos cálculos vesiculares (12), pero tres de ellos son los más importantes:

La sobresaturación del colesterol en la bilis hepática debido a la alteración en su metabolismo, cristalizándose y formando los cálculos. Otro factor es un aumento en la concentración de mucina (glicoproteína que actúa como agente nucleador en la formación de los cálculos) en la vesícula biliar, causada por la rápida pérdida de peso. Y por último, la estasis vesicular causada muchas veces por lesión de los ramos hepáticos del nervio vago durante el procedimiento quirúrgico(8). En cirugías con desviación duodenal (RYBG) ocurre una disminución en la liberación de colecistoquinina post prandial lo que lleva a una disminución de la contractilidad vesicular predisponiendo a la agregación y crecimiento de cristales de colesterol (2) .

Una terapia profiláctica para la formación de cálculos posterior a la cirugía bariátrica debería ser una consecuencia lógica (13) , entre el arsenal de estrategias se ha propuesto la colecistectomía profiláctica realizada durante el procedimiento bariátrico. Existen contradicciones con relación a este método visto que, aumenta el tiempo quirúrgico y presenta un mayor riesgo para el paciente debido a la dificultad operatoria en pacientes obesos mórbidos. Además sería un procedimiento innecesario y de alto costo en

pacientes asintomáticos(12) . Otra alternativa sería una dieta rica en contenido graso, entretanto esa estrategia colocaría en riesgo la pérdida de peso.

La terapia medicamentosa con el Ácido Ursodesoxicólico aparece como una alternativa factible, viable y de menor costo . En su estudio, Wudel(12) encontró que pacientes que fueron asignados al azar al grupo tratado con AUDC tuvieron un aumento en la motilidad de la vesícula biliar en el seguimiento de 3 meses.

Con relación a la dosis utilizada, la mayoría de los estudios analizados en esa revisión utilizaron 600mg por día durante un periodo de 6 meses. Entretanto, Coupaye(15) encontró que pacientes tratados con AUDC 250mg dos veces al día después de la RYGB tuvieron una incidencia significativamente menor de los cálculos que los pacientes que tomaron 500 mg una vez al día. Sugerman(10) por su vez, encontró que 300mg dos veces al día fue tan eficiente para la profilaxis de la litiasis cuanto 600mg dos veces al día de AUDC , pero el cumplimiento en ese grupo fue menor, lo que hace necesario más estudios para comprobar la eficacia y la tolerancia de dosis más altas. Miller(13) concluyó en su estudio, que una dosis diaria de 500mg día de AUDC durante 6 meses es una profilaxis efectiva para la formación de los cálculos posterior a la cirugía anti-obesidad.

En esa revisión se observó que en los ensayos clínicos de Coupaye(15) Wudel (12) Caruana(17) , Adams(8) y en el estudio de Miller (13), los pacientes tratados con AUDC presentaron una tasa menor de requerimiento de la colecistectomía que los pacientes del grupo placebo o control. Coypage(15) demostró que el uso del AUDC durante 6 meses redujo el número de colecistectomías por síntomas de 22 a 6 posterior a la bariátrica.

En los estudios analizados, no fueron observadas relaciones entre la formación de cálculos posterior al uso del AUDC con la edad, sexo y peso inicial. Lo que si se observó, fue que pacientes que tuvieron una mayor pérdida de peso fueron el grupo que desarrolló colelitiasis posterior a la profilaxis con AUDC(13)(12)

En los gráficos 1 y 2 se puede observar la diferencia entre la incidencia de los cálculos en pacientes del grupo tratado con el ácido ursodesoxicólico y de los no tratados. Se nota una mayor incidencia en los pacientes de grupo control, los cuales no hicieron el uso de la medicación, además también en ese grupo se relató una mayor necesidad de colecistectomía, lo que demuestra la eficacia del uso del AUDC.

Las limitaciones de esa revisión sistemática reflejan las limitaciones de publicación: no tener acceso a estudios que no están publicados en bibliotecas digitales, artículos no disponibles "full text",

artículos disponibles solamente en revistas que requieren pago, y el pequeño número de estudios encontrados y analizados. Las limitaciones del idioma en que se excluyó los artículos publicados en otros idiomas que no fueron inglés, portugués o español y también exclusión de aquellos de los cuales la traducción no era clara y objetiva.

La no evaluación del porcentaje de pérdida de peso y no recolección de datos del perfil lipídico (HDL, LDL, VLDL, TGC) de los pacientes, representa otra limitación de la presente revisión.

De los estudios revisados, a pesar de ser una opción profiláctica subutilizada, podemos concluir que el AUDC en una dosis de 600mg por día durante un periodo de 6 a 24 meses representa una opción viable y de bajo costo en comparación a la colecistectomía, además de ser una opción para pacientes con litiasis vesicular asintomática y también por los pocos efectos adversos reportado en los estudios.

Se nota la necesidad de estudios más amplios, con más pacientes y seguimientos más prolongados, que analice los efectos del AUDC en los distintos métodos bariátricos por separado, para entonces aumentar su utilidad en la práctica clínica quirúrgica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belo G de QMB, de Siqueira LT, Melo Filho DAA, Kreimer F, Ramos VP, Ferraz ÁAB. Predictors of poor follow-up after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(2):1–8.
2. Boerlage TCC, Haal S, Brauw LM De, Acherman YIZ, Bruin S, Laar AWJM Van De, et al. Ácido ursodesoxicólico para la prevención de la enfermedad de cálculos biliares sintomáticos después de la cirugía bariátrica: protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio (ensayo UPGRADE). 2017;1–8.
3. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(11):3021–30.
4. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society . *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2013;9(2):159–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2012.12.010>
5. Cabrera D, Arab JP, Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:237–64.
6. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;12(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.031>
7. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva* [Internet]. 2018;42(7):444–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.10.003>
8. Adams LB, Pope J, Liu P, Chang C. Comparación prospectiva aleatorizada de ácido ursodesoxicólico para la prevención de cálculos biliares después de la gastrectomía en manga. 2015;5–9.
9. Miller K, Höller E, Hell E. Gastrorestriktive operationstechniken zur behandlung der morbiden adipositas - Vertikale bandverstärkte gastroplastik vs. bandverstellbare Gastroplastik. *Zentralbl Chir.* 2002;127(12):1038–43.
10. Multicenter A, Brolin RE, Brunswick N, Jecvq N, Fobi M a L. Trial of Prophylactic Ursodiol for the Prevention of Gallstone Formation Rapid Weight Loss. *Methods.* 1995;1(January):91–7.
11. Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez MLO, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: A meta-analysis. *Obes Surg.* 2008;18(12):1532–8.
12. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: Results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res.* 2002;102(1):50–6.
13. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone Formation Prophylaxis after Gastric Restrictive Procedures for Weight Loss: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Surg.* 2003;238(5):697–702.
14. Willia CN, Gowan R, Perey BJ. A Double-Blind Placebo-controlled Trial of Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstones during Weight Loss after Vertical Banded Gastroplasty. *Obes Surg Incl Laparosc Allied Care.* 1993;3(3):257–9.
15. Coupaye M, Calabrese D, Sami O, Msika S, Ledoux S. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2017;13(4):681–5. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2016.11.022>
16. Abdallah E, Emile SH, Elfeki H, Fikry M, Abdelshafy M, Elshobaky A, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017;47(7):844–50.
 17. Caruana JA, McCabe MN, Smith AD, Camara DS, Mercer MA, Gillespie JA. Incidence of symptomatic gallstones after gastric bypass: is prophylactic treatment really necessary? *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(6):564–7.
 18. Della Penna A, Lange J, Hilbert J, Archid R, Königsrainer A, Quante M. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216–21.
 19. DELLALIBERA E, Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS, Chapman SJ, Hill AVS, et al. *S = Me*. Vol. 80, System. 2012. 2–9 p.
 20. Taha MIA, Freitas WR, Puglia CR, Lacombe A, Malheiros CA. Fatores preditivos de coledolitíase em obesos mórbidos após astroplastia em y de roux. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(6):430–4.
 21. Coupaye M, Castel B, Sami O, Tuyeras G, Msika S, Ledoux S. Comparison of the incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in obese patients: A prospective study. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2015;11(4):779–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2014.10.015>