



11281  
**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios de Postgrado e Investigación

Secretaría de Salud

Instituto Nacional de la Nutrición

"Salvador Zubiran"

**"UTILIDAD DE LOS MACROLIDOS EN LA  
PREVENCION DEL LODO BILIAR EN  
PACIENTES DE ALTO RIESGO"**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS  
P R E S E N T A:**

**DR. GUILLERMO DE LA MORA LEVY**



**TUTOR: DR. MISAEL URIBE ESQUIVEL**

**UNAM**

**MEXICO, D. F.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Agradecimientos:**

*A mis padres por su apoyo de siempre y su ejemplo en la vida.*

*A mi esposa Penélope quien siempre me ha animado y es mi fuente de inspiración constante.*

*Al Dr. Misael Uribe como guía y ejemplo de un médico completo.*

## INDICE

	Página
<b>ANTECEDENTES</b>	1
Epidemiología	1
Fisiopatología	
Alteraciones en composición de la bilis	1
Nucleación	2
Contractilidad vesicular	2
Fisiología de la contracción vesicular	
Almacenamiento y vaciamiento	3
Colecistocinina	3
Otros mecanismos	4
Factores de riesgo para desarrollo de litiasis	
Sexo	4
Obesidad	5
Dietéticos	5
Raciales y genéticos	5
Diabetes Mellitus	5
Otros factores	5
Tratamientos médico-quirúrgicos	6
Nutrición parenteral total	
Descripción general	6
Desarrollo de lodo biliar	7
Manipulación farmacológica de la contracción vesicular	
Macrólidos	8
Efectos sobre la contracción vesicular	8
Efectos secundarios	9
<b>JUSTIFICACION</b>	10
<b>HIPOTESIS</b>	10
<b>OBJETIVOS</b>	10
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	10
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	10
<b>CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	10
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	11
<b>ESTADISTICA</b>	13
<b>RESULTADOS</b>	14
Características generales	14
Contracción vesicular	14
Formación de lodo biliar	15
Complicaciones y efectos secundarios	15
<b>DISCUSION</b>	16
<b>TABLAS</b>	20
<b>GRAFICAS</b>	24
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	26
<b>FIGURAS</b>	35

### **ANTECEDENTES.**

La litiasis vesicular (L.V) es un padecimiento que consiste en la formación de cálculos o litos en el interior de la vesícula biliar (VB) (1) La composición química de estos litos es heterogénea y pueden estar compuestos de colesterol o de pigmento (negros o cafés) (2,3), así mismo pueden encontrarse calcificados o no (2) El origen de estos litos es a partir de las sustancias que forman la bilis y que incluyen el colesterol, fosfolípidos (lecitina, lisolecitina y fosfatidil-etanolamina) y sales biliares (4,5) La mayor parte de los litos están compuestos de colesterol, según se ha descrito epidemiológicamente en varios países del mundo (6,7), incluyendo a México (8) De aquí en adelante, siempre que se mencione litiasis en este protocolo, nos estaremos refiriendo a los cálculos de colesterol

### **EPIDEMIOLOGIA.**

La L.V es una entidad de muy alta prevalencia a nivel mundial (9) No siempre es fácil definir la frecuencia de presentación con precisión, ya que en muchas ocasiones la litiasis vesicular es asintomática y se descubre *post-mortem*, durante la realización de la autopsia (10) De acuerdo con estudios llevados a cabo por nuestro grupo en material de autopsia, la prevalencia global de la LV en México es de 14.3%, con una prevalencia por sexo de 8.4% para el sexo masculino y de 20.4% para el femenino (8)

La morbilidad que ocasiona este padecimiento implica una inversión calculada de varios millones de pesos al año (11,12)

### **FISIOPATOLOGIA.**

Los factores involucrados en la patogenia de la litiasis se pueden dividir en 3 grupos (13,14):

- 1 Composición alterada de la bilis (Sobresaturación de Colesterol)
- 2 Factores que afectan la Nucleación (precipitación y cristalización).
- 3 Alteraciones en la contracción y vaciamiento vesicular

#### **1 ALTERACIONES EN LA COMPOSICION DE LA BILIS**

Se ha identificado desde hace muchos años que la bilis de los pacientes que desarrollan litiasis tienen una mayor concentración de colesterol que la normal (4,5,15,16), es decir una sobresaturación del mismo en la bilis. Este tipo de bilis recibe el nombre de *bilis litógena o litogénica*.

La causa principal de la bilis litógena es la sobresaturación de colesterol facilita la precipitación de cristales y la formación de "lodo" (concreciones de cristales de colesterol

bilirrubinato y mucina) y eventualmente de LV (17) Este tipo de bilis puede encontrarse en sujetos sin litiasis en periodos de ayuno (18)

## 2. NUCLEACION

Se denomina nucleación a la precipitación del colesterol en la bilis y tiempo de nucleación al tiempo que tarda la bilis en reposo en presentar al microscopio cristales de colesterol. La nucleación de los cristales de colesterol es crucial para el desarrollo de la litiasis, la bilis de pacientes con litiasis forma cristales de colesterol en un tiempo mucho menor al de la bilis de los pacientes sanos (19). El factor que promueve la precipitación y nucleación de los cristales de colesterol aún no se ha descubierto por completo, aunque es posible que ciertas sustancias puedan tener esta función, como la mucina (20,21). También se sabe que algunas proteínas pueden tener la función inversa, es decir la de aumentar el tiempo de nucleación o impedirla (22,23,24).

## 3. CONTRACTILIDAD VESICULAR

Recientemente se ha investigado el posible papel de la disminución en la contractilidad vesicular (CV) en la génesis de la litiasis. En pacientes con litiasis vesicular se han encontrado alteraciones en la CV (25-30). Se cree que las alteraciones en la motilidad y vaciamiento juegan un papel muy importante para la formación de litiasis, sobre todo en etapas iniciales (31). Parece ser que la estasis presente en estos pacientes, facilita la nucleación y la posterior precipitación de cristales hasta formar la litiasis clínicamente significativa (32). El papel de la disminución de la CV en la formación de la litiasis puede sustentarse de dos maneras: los pacientes diabéticos con neuropatía visceral así como los pacientes obesos con sobresaturación de colesterol de la bilis son pacientes predispuestos a desarrollar LV. En ambos grupos de pacientes la CV se ha encontrado disminuida (33-38). También se ha encontrado esta alteración en pacientes sometidos a ayuno prolongado que reciben simultáneamente Nutrición Parenteral Total (NPT) (39) y en aquellos pacientes que bajan de peso rápidamente con dietas hipocalóricas o cirugía, en ambos existe un aumento en la formación de lodo biliar (31,40), que se considera el primer paso para la formación de LV (41). La falta de estímulo a nivel local (duodenal) para la liberación de colecistocinina (ver adelante) a través de grasas y aminoácidos, es la explicación de la hipomotilidad del ayuno (31).

## FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION VESICULAR.

La VB es una bolsa muscular y elástica que es capaz de retener volúmenes variables de bilis, sin aumento de su presión intraluminal y de contraerse ante ciertos estímulos y

dependiendo del periodo digestivo o interdigestivo para vaciar su contenido hacia el duodeno, a través de la elevación de la colecistocinina (CCK) (42-43)

#### a) Almacenamiento y vaciamiento vesicular

En estado de ayuno o interdigestivo, la bilis producida en el hígado es almacenada en la vesícula (44). El volumen que este órgano es capaz de almacenar es de 10 a 50 ml (45). Durante el ayuno, la VB mantiene un tono que se encuentra mediado por el vago, pero que no es adrenergico, ni colinérgico y probablemente se encuentre mediado por el péptido intestinal vasoactivo (VIP) (46). En esta etapa interdigestiva, la vesícula se contrae lentamente y en forma incompleta (aproximadamente un 25% de su volumen en reposo) cada 90 a 120 minutos, en forma sincrónica con el paso de un complejo motor migratorio (CMM) fase 3 del intestino, que esta mediado por la hormona motilina que se produce en mucosa intestinal (47). La mucosa de la pared vesicular es particularmente activa en la secreción de sustancias, como mucina y la absorción de otras, dando lugar a un aumento en la concentración y acidificación de la bilis vesicular en relación a la hepática (48). Existe evidencia más reciente, que indica que la vesícula puede contraerse en mucho menor grado o incluso sin un cambio evidente en su volumen, pero con alto recambio de bilis, siguiendo únicamente un gradiente de presiones dentro de la vía biliar (49), por lo que se produce un flujo continuo, que normalmente impide la precipitación de cristales. En condiciones de salud el estímulo fisiológico más importante para la contracción vesicular es la ingestión de alimentos, particularmente de aminoácidos y las grasas (50). Este proceso sucede en dos etapas una inicial que se desencadena ante el estímulo de alimento y otra que es la principal, a través de la colecistocinina (CCK) que se libera de la mucosa duodenal en respuesta a los aminoácidos y lípidos de los alimentos (43). La estimulación vagal produce la contracción vesicular, como se ha demostrado en perros, aunque parece ser que su efecto es el de aumentar la respuesta a CCK y sólo contribuye aproximadamente a un 25% de la contracción (51). La respuesta vagal puede suprimirse con atropina (52) y en especial con pirenzepina, por lo que parece que la respuesta depende de receptores muscarínicos M1 y M2 (53). Así también la vagotomía disminuye la respuesta vesicular (54), aunque este efecto parece deberse más bien al vaciamiento gástrico alterado.

#### b) Colecistocinina

La CCK es un péptido que se presenta con varias secuencias y número de aminoácidos, siendo la más activa en el humano la CCK-33 y la CCK-8 (55). Sus funciones además de la contracción vesicular, son las de promover la secreción de enzimas pancreáticas y de

insulina, además se considera una sustancia neurotransmisora en otros órganos del tubo digestivo y en el sistema nervioso central (56,57). El sistema de retroalimentación negativa de la liberación de CCK está regulado parcialmente por las sales biliares de la bilis secretada en el intestino y el péptido liberador de CCK (CRP por sus siglas en inglés Cholecystokinin Releasing Peptide) (43); al interactuar con la célula de CCK, promueve su liberación y las enzimas pancreáticas liberadas con esta estimulación, en especial tripsina, destruyen a este CRP con lo que el estímulo para la liberación de CCK desaparece. El mecanismo por el que la CCK produce la contracción vesicular, parece estar mediado a través de canales de calcio, ya que es inhibida por antagonistas de los mismos e involucra al mecanismo de fosfatidil-inositol/diacilglicerol como segundo mensajero (58). De esta manera, cualquier circunstancia que altere la pared duodenal o la respuesta normal como el ayuno total, conllevan a una disminución en la contractilidad vesicular.

#### c) Otros mecanismos

Otros péptidos pueden afectar la contractilidad vesicular: la somatostatina, el polipéptido pancreático (PP) producido en el páncreas y el péptido intestinal vasoactivo (PIV), inhiben la contracción vesicular (43). El uso de somatostatina en forma crónica se ha asociado a la presencia de litiasis (59). Si bien la administración de somatostatina produce disminución en la contracción vesicular, también se han descrito cambios en la composición de la bilis, especialmente sobresaturación de colesterol (60). Además se han desarrollado ya medicamentos con actividad de antagonistas de CCK (57). La motilina produce contracción vesicular, aunque en menor proporción que la inducida por CCK y sólo se presenta en el período interdigestivo (entre comidas) (61).

### **FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE LITIASIS.**

Se denominan factores de riesgo a aquellos factores que predisponen al individuo a que tenga una mayor posibilidad de desarrollar litiasis. Cualquiera de los tres mecanismos mencionados anteriormente pueden estar involucrados.

#### a) Sexo

En prácticamente todos los estudios realizados, la prevalencia de cálculos de colesterol es mayor en mujeres que en hombres, aproximadamente del doble (9). Así mismo la frecuencia es mayor en mujeres multiparas que nuliparas y se ha descrito que la contractilidad vesicular se encuentra alterada en los últimos trimestres del embarazo, lo que facilita la retención de bilis y la nucleación (62). En estudios de autopsia, nuestro



grupo ha encontrado una prevalencia de 20.4% en mujeres, en contraste a 8.4% en hombres (9)

#### b)Obesidad

Epidemiológicamente se ha observado que una gran proporción de pacientes con litiasis son obesos (35). La obesidad se ha relacionado a síntesis y excreción aumentada de colesterol (63), así como con contractilidad vesicular disminuida (64). En especial se ha asociado a la obesidad de tipo centripeta, definida en función del índice cintura/cadera. Sin embargo, esto no ha sido reproducido por nuestro grupo en población mexicana (65)

#### c)Factores dietéticos

Una ingestión alta de azúcares refinados se ha asociado a la producción de una bilis sobresaturada en colesterol y las dietas vegetarianas se relacionan con una menor prevalencia de litiasis, independientemente del peso del paciente, lo que sugiere un posible papel de la fibra en la dieta (66), como disminución en el pico de insulina post-prandial y un aumento en la velocidad del tránsito intestinal. Así mismo la clase social en la que presumiblemente existe un mayor consumo de azúcares refinados, tiene una mayor prevalencia de litiasis (67). Estos hallazgos han sido también confirmados en población mexicana por nuestro grupo (68)

#### d)Raciales y genéticos

Los familiares de pacientes con cálculos biliares frecuentemente tienen litiasis. Ciertos grupos étnicos como los indios americanos tienen una prevalencia muy alta de litiasis, así como de otras enfermedades asociadas a resistencia a la insulina (69). En Japón la frecuencia de cálculos biliares ha ido en aumento y esto pudiera deberse a que la dieta es cada vez más de tipo occidental (ver arriba). En México la prevalencia es similar a la de otros países occidentales (70).

#### e)Diabetes Mellitus.

Los pacientes diabéticos presentan una frecuencia 2 a 3 veces mayor de LV que los individuos sin diabetes (71). Cuando estos pacientes se comparan con individuos controles en base a peso y edad, se ha demostrado que la saturación de colesterol no es mayor en los diabéticos tipo I o II. Por otro lado se ha demostrado que la contractilidad de la vesícula se encuentra disminuida en estos pacientes y que esto correlaciona con las cifras de glicemia (72) y al parecer puede guardar relación con la presencia de neuropatía visceral (33).

## f) Otros factores

La resección intestinal, la colestiramina y otros medicamentos hipolipemiantes pueden alterar las concentraciones en la bilis de colesterol y sales biliares y por lo tanto facilitar la supersaturación del colesterol y la formación de LV (40,73,74)

**TRATAMIENTOS MEDICO-QUIRURGICOS.**

Una vez que se ha desarrollado la LV y su presencia es identificada, los recursos terapéuticos pueden reducirse a los siguientes: Colectomía, Litotripsia extracorpórea con ondas de choque (LOCE) (75,76,77) o la administración crónica de ácidos biliares como Queno o su epímero, el ácido Ursodesoxicólico (78).

Estos tratamientos han demostrado su eficacia individual y tiene cada uno claras indicaciones para su uso (79). Nuestro grupo también ha estudiado el uso de solventes de contacto, sin embargo este método no es muy utilizado actualmente (80)

Por otro lado se ha intentado influir sobre aquellos factores que son considerados de riesgo para la formación de la LV *en etapas iniciales*, en ciertos grupos de alto riesgo. Con esto en mente, se han utilizado los ácidos biliares en forma profláctica o los antiinflamatorios no esteroideos para disminuir la formación de mucina y evitar la nucleación en pacientes obesos que bajan de peso (81,82). Sin embargo, no se ha investigado un tratamiento que mejore la contracción vesicular para tratar de prevenir el desarrollo de LV. Hasta el momento no existen estudios en los que se demuestre que en presencia de otros factores de riesgo conocidos para la formación de LV, el mejorar la contractilidad y vaciamiento vesicular disminuya el desarrollo esperado de litiasis en este grupo de pacientes. Las principales limitantes para un estudio de este tipo son de índole práctico, ya que no se ha identificado un fármaco que pueda utilizarse a largo plazo y el seguimiento de personas en riesgo requeriría de años de estudio y un gran número de pacientes.

Existen sin embargo, otras situaciones clínicas en las que las alteraciones fisiopatológicas se presentan en forma acelerada y por periodos cortos o agudos y por lo tanto son susceptibles de ser estudiadas más fácilmente. Los datos obtenidos en estos estudios pudieran ser aplicados al caso de la litiasis de colesterol de rápida formación como el que sucede con la administración de nutrición parenteral total (NPT).

**NUTRICION PARENTERAL TOTAL.**

## a) Descripción general.

Una de estas situaciones clínicas mencionadas en las que se presentan estas circunstancias en forma acelerada es la NPT. Desde su introducción, su utilización ha ido en aumento (83). El conocimiento de los mecanismos bioquímicos ha logrado grandes avances en este campo y su uso actual puede considerarse seguro e incluso rutinario en centros hospitalarios de especialización. No obstante su utilización no se encuentra exenta de riesgos y se han descrito múltiples complicaciones como trombosis de las venas utilizadas (subclavia), alteraciones hidroelectrolíticas (hiper o hipokalemia, sobrecarga de volumen, etc) y metabólicas (hiperglucemia), alteraciones en la función y estructura hepáticas y **formación de litiasis vesicular** (84). Las alteraciones hepáticas consisten básicamente en el desarrollo de esteatosis y colestasis (85,86). Se suelen presentar entre la primera y tercera semana de tratamiento y se caracterizan por un aumento en las transaminasas y fosfatas alcalina, que cursan generalmente con normalidad de la bilirrubina total y directa y de la deshidrogenasa láctica (87,88).

Se ha relacionado a su desarrollo la utilización de una carga de glucosa mayor a los requerimientos calóricos y a la deficiencia de ácidos grasos o de aminoácidos esenciales. Además se pierde el ritmo circadiano de los alimentos y la vesícula ya no se vacía (89-91). Con las instalaciones y recursos adecuados sin embargo, su utilización ha permitido la sobrevida mayor en pacientes en quienes no existían alternativas terapéuticas con anterioridad.

#### b) Desarrollo de lodo biliar

Una de las complicaciones más bien caracterizadas de la NPT es la formación de lodo biliar y litiasis con una mayor frecuencia de complicaciones agudas (Colecistitis). La asociación de NPT y colecistitis se reportó en forma anecdótica desde 1972 (92), sin embargo, no fue sino hasta 1983, cuando se reportó la presencia de colelitiasis en pacientes que recibían NPT por periodos prolongados (93,94). Posteriormente se inició el estudio del desarrollo de litiasis con NPT, encontrándose que la formación de la misma, siempre se encontraba precedida de la formación de lodo biliar y que este por lo general aparecía de 3 a 6 semanas posteriores al inicio de la NPT (95). Así entre 50 y 60% de los pacientes que reciben NPT por más de 4 a 6 semanas desarrollan lodo biliar y 90-100% de los que la reciben por más de 6 a 8 semanas lo presentan (96). Si no se ha presentado la formación de litiasis (que requiere de varios meses), el lodo biliar desaparece al reanudar la vía oral. Estudios llevados a cabo con ultrasonido (US) y gammagrafía de la vesícula han demostrado una falta de contracción de la misma, atribuida al ayuno prolongado (97). Este ayuno condiciona que no exista liberación de CCK, por falta de estímulo a nivel intestinal. Se ha pensado también que el desarrollo de litiasis pudiera deberse a alteraciones en la

composición biliar (98). Se ha reportado el desarrollo de lodo a pesar de alimentación enteral cuando ésta se administra en forma de infusión continua (99). Sin embargo la administración intravenosa de CCK ha evitado casi completamente el desarrollo de lodo y litiasis biliar (100). Esto sugiere que la estasis de la vesícula es el factor principal en la génesis de este problema. Así la mejoría o normalización en la contractilidad vesicular previene la aparición del lodo biliar y quizá eventualmente podría *evitar la formación de litiasis*.

Desafortunadamente la CCK no es accesible en México y no existe una preparación para que pueda administrarse a largo plazo como no sea intravenosa o quizá subcutánea. Otros fármacos con actividad sobre la CV deben investigarse como alternativa. Un grupo de medicamentos con esta actividad son los macrólidos, cuyo representante es la Eritromicina.

#### **MANIPULACION FARMACOLOGICA DE LA CONTRACCION VESICULAR.**

##### **a) Macrólidos**

En 1984 se describió por primera vez en estudios experimentales, que la Eritromicina induce la actividad contráctil de fase 3 del complejo motor migratorio (CMM) espontáneo fisiológico (101). Posteriormente se demostró este mismo efecto en humanos (102). Esto parecía explicar los efectos secundarios tan frecuentemente observados con el uso de este antibiótico, como son: malestar epigástrico, dolor cólico, diarrea, náusea y vómito. De esta manera, sus efectos son idénticos a los producidos por la motilina (103). Estudios recientes parecen confirmar que los efectos observados se deben a que efectivamente, la Eritromicina y otros macrólidos actúan como agonistas de motilina, estimulando a los receptores de la misma. El efecto sobre la contracción vesicular no es bloqueado con atropina y además el grado en que impiden la unión a los receptores de motilina correlaciona inversamente con su potencia para inducir contracciones (104). Este efecto se ha observado tanto por vía oral, como parenteral. Por este efecto se ha utilizado clínicamente a dosis bajas (250 mg/día) en la gastroparesia diabética, con buenos efectos a corto plazo (4 semanas), demostrando prácticamente una normalización del vaciamiento gástrico en comparación a placebo (105).

##### **b) Efectos sobre la contracción vesicular.**

Recientemente se ha demostrado que su administración también induce la contracción vesicular (CV) (106). Esta contracción está mediada al parecer por mecanismos colinérgicos (107), ya que la administración de antagonistas de CCK, no logró evitarla y al aplicar anticolinérgicos se suprimió la respuesta inducida por Eritromicina (108). La respuesta es variable de acuerdo a la dosis utilizada; así a dosis menores de 5 mg/kg, se

produce contracción vesicular con relajación del esfínter de Oddi y a dosis mayores a 10 mg/kg se produce contracción simultánea de la vesícula y del esfínter de Oddi, con lo que el flujo neto de bilis disminuye (109). Se ha postulado también que la vía de la L-arginina/óxido-nítrico (110) y de receptores de 5 hidroxitriptamina (111) influyen para la contracción vesicular mediada por eritromicina. En pacientes diabéticos con neuropatía visceral produce contracción por mecanismos no claros, pero independientes de la vía colinérgica (112). La posibilidad de desarrollar resistencia bacteriana a estas dosis es mínima y en el caso de que esto sucediera, existirían otras opciones si se llegaran a presentar complicaciones infecciosas en el paciente

c)Efectos secundarios.

La Eritromicina, sobre todo el estolato, puede producir colestasis en menos de 1% de los pacientes que la utilizan (113). Dicha colestasis se caracteriza por aparecer después de 10 días del inicio del tratamiento, acompañada de náusea, vómito, dolor abdominal, fiebre e ictericia, con elevación de fosfatasa alcalina, transaminasas y en menor grado de bilirrubinas (114-115). Si se ha presentado este cuadro y existe nuevamente exposición a Eritromicina, el nuevo cuadro aparece en un periodo de tiempo menor (116). Otras formas de presentación de la Eritromicina, como el lactobionato que se pueden administrar en forma parenteral se acompañan con menos frecuencia de este efecto. Otro efecto muy reconocido clínicamente es el malestar epigástrico, que se puede acompañar de vómito, estos efectos son dosis-dependientes y se deben a los efectos de estimulación exagerados del complejo motor migratorio en estómago y no a un daño directo sobre la mucosa (117)

#### **JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.**

La NPT es un recurso terapéutico cada vez más utilizado. Una de las complicaciones más frecuentes de este tratamiento es la formación de lodo biliar y eventualmente de litiasis. Las posibilidades de desarrollar complicaciones agudas de la litiasis vesicular son altas y en el contexto de un paciente con estas características la morbi-mortalidad se encuentra elevada y la posibilidad de realizar una colecistectomía es remota. Esta secuencia común de eventos puede prevenirse normalizando la contracción vesicular. Existen algunos medicamentos para este fin, pero por su costo elevado o accesibilidad se encuentran fuera de nuestro alcance, por este motivo es necesario contar con un recurso accesible en nuestro medio para prevenir esta situación. El demostrar que la manipulación farmacológica con la utilización de un macrólido es eficaz para prevenir la formación de lodo biliar en este contexto, puede dar lugar a su uso en otras situaciones de riesgo para la

formación de LV, como en pacientes diabéticos o pacientes obesos que al someterse a dietas hipocalóricas, bajan de peso rápidamente

#### **HIPOTESIS.**

**H1:** La manipulación farmacológica de la contracción vesicular a través del uso de un macrólido por vía parenteral a pacientes en NPT crónica, aumenta la contractilidad y vaciamiento vesicular y esto evita la formación de lodo biliar

**H0:** La manipulación farmacológica de la contracción vesicular utilizando un macrólido no produce cambios en la contracción vesicular y por lo tanto no es útil para evitar la formación de lodo biliar en pacientes con NPT crónica

#### **OBJETIVOS.**

##### **PRIMARIO.**

Investigar si se puede prevenir la formación de lodo biliar con el uso de un macrólido (Eritromicina) que aumenta la contracción vesicular

##### **SECUNDARIOS.**

Caracterizar la respuesta en la CV a la manipulación farmacológica de la misma

Estandarizar la metodología para valorar la contractilidad vesicular, para otros estudios que requieran estas mediciones

#### **MATERIAL Y METODOS.**

El estudio fue experimental, aleatorio, doble ciego y con grupo control. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de investigación en humanos, del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

##### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

Pacientes mayores de 15 años y de ambos sexos, que recibieron NPT por periodos continuos de más de 3 semanas

Consentimiento informado autorizado

##### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Presencia de hepatopatía (diagnosticada en bases clínicas, bioquímicas o de gabinete)

Colecistectomía previa.

Presencia de lodo o litiasis biliar al inicio del tratamiento (por Ultrasonido)  
 Alergia conocida a la Eritromicina o reacciones colestáticas previas  
 Pancreatitis aguda presuntivamente secundaria a Litiasis Biliar

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

Elevación de transaminasas mayor a 3 veces su valor normal, que no se expliquen por otra causa

Tiempo de protrombina (TP) 3 segundos o más por arriba de lo normal que no corrija con el uso de vitamina K

Bilirrubina total por arriba de 4 mg/dl

Cualquier manifestación alérgica atribuible a la Eritromicina

Inicio de la vía oral suplementaria antes de 10 días de iniciada la NPT con suspensión de la misma (NPT)

Por solicitud o fallecimiento del paciente

Desarrollo de colecistitis aguda acalculosa

La suspensión temporal de la NPT por menos de 2 días y sin reanudar la vía oral no fue criterio de eliminación. Se continuó el estudio hasta llegar a alguno de los criterios mencionados posteriormente. Se contempló el criterio de Intención de tratar (*Intention to Treat*) para el caso de pacientes eliminados

a) Los criterios de terminación del estudio fueron:

- Completar 3 semanas de tratamiento.
- Desarrollo de lodo biliar o litiasis
- Reinicio de vía oral, con suspensión de la NPT

b) Medicamentos

Como medicamento experimental se utilizó Eritromicina en frascos ampolla de 1 gr (Erythrocin Lactobionate, Laboratorios Abbott), calculando la dosis a 3.5 mg/kg, que se administraron 2 veces a la semana por la mañana durante tres semanas, ya que de acuerdo a otros estudios el tiempo de aparición del lodo biliar más corto fue de 7 días, por lo que consideramos que no fue necesario administrarlo en periodos más cortos. Esta dosis se diluyó en 200 ml de solución de Dextrosa al 5% y se infundió en 30 minutos, al terminar la bolsa de NPT previa y reiniciar la siguiente. El placebo consistió en la administración de solución de Dextrosa al 5% en la misma cantidad en ml. El orden de administración de dichos medicamentos se realizó aleatoriamente de acuerdo a un sorteo previo, utilizando tablas diseñadas para este fin.

Al encontrar a un paciente candidato, se le realizó un ultrasonido hepatobiliar para determinar las características basales de la vesícula biliar

Al decidir su ingreso al estudio se entregó el sobre correspondiente (sucesivo) con el medicamento designado al Servicio de Farmacia del Instituto o al ayudante para su preparación en el momento (No es posible elaborar las soluciones previamente, debido a que la Eritromicina debe ser usada dentro de las dos horas de su preparación) El médico a cargo del cuidado clínico del paciente conocía el medicamento empleado El médico encargado del estudio no conocía la naturaleza del tratamiento

#### c) Nutrición Parenteral Total

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran", en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Hospital General "Dr Manuel Gea González"

La NPT se preparó de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, por personal del Departamento de Nutrición Clínica del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", del Servicio de Apoyo Nutricional del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y del Servicio de Apoyo Nutricional del Hospital General "Dr Manuel Gea González" Estos cálculos fueron totalmente independientes de nuestro estudio El control y los cambios en composición de la misma se realizaron de acuerdo al mismo personal, independientemente de la participación del paciente en este estudio

#### d) Variables de Interés

- Porcentaje de Contracción Vesicular
- Presencia o Ausencia de Lodo biliar

#### d 1 Porcentaje de Contracción vesicular.

Para la medición de la contracción vesicular se utilizó el método descrito por Dodds (118), utilizando ultrasonografía:

Se utilizó un aparato de Ultrasonido de tiempo real Marca Toshiba, modelo Sono-layer V-SAL-38D (Toshiba, Japón). Para determinar la contractilidad, se hicieron medidas seriadas de volumen de la siguiente manera.

En vistas sagitales y axiales de la vesícula, se mide el máximo diámetro de la longitud (L), altura (H) y anchura (A) (figura 1) y se utiliza la fórmula  $Volumen = 0.52 \times L \times H \times A$  Una vez obtenidos los volúmenes en reposo y después de la contracción se utilizó la fórmula

$$\frac{\text{Volumen inicial} - \text{volumen final}}{\text{Volumen inicial}} \times 100$$



#### Volumen inicial

Esta fórmula nos indica el porcentaje expulsado de bilis (fracción de eyección). El volumen vesicular expulsado se obtiene de restar el volumen final del inicial. Con estos datos se obtuvo una curva de vaciamiento. La medición ultrasonográfica se realizó al momento 0 (basal), a los 5, 10, 20, 40 y 60 minutos posteriores al inicio del medicamento. La curva de vaciamiento se analizó como área bajo la curva y comparando los valores para cada tiempo en los dos grupos.

Esta determinación ultrasonográfica se realizó al inicio del estudio. El estudio para determinar la presencia o no de lodo biliar se realizó dos veces por semana hasta completar 6 mediciones (tres semanas de tratamiento) o hasta que se encontró lodo.

#### d.2 Lodo biliar:

Se definió lodo biliar desde el punto de vista ultrasonográfico como la presencia de material heterogéneo fino en el interior de la vesícula biliar, que cambia de localización con diferentes posiciones del paciente y no proyecta sombra acústica (119) (figura 2).

#### d.3 Otras variables:

- Clínicas: al ingreso del estudio se determinó peso y estatura y se calculó Índice de Masa Corporal ( $IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$ )

- Bioquímicas: al inicio del estudio se anotaron los estudios de rutina de cada paciente, incluyendo: glucemia, pruebas de funcionamiento hepático, incluyendo albúmina, así como colesterol y triglicéridos. Se revisaron los mismos, al término del estudio.

El grado de control de la glucemia se valoró de acuerdo a los resultados de los dextrostix y las glicemias, considerando descontrol cuando alguna de las cifras se encontraba por arriba de 150 mg/dl.

- Otras: Se anotaron otros medicamentos que estuvo recibiendo el paciente, en especial insulina. También se puso énfasis en el uso de la somatostatina (59) y la ceftriaxona (120) que se han visto asociadas a un mayor desarrollo de lodo biliar por provocar hipomotilidad vesicular o por producir depósito de cristales, respectivamente. Se anotó también la composición de la NPT al inicio y sólo si hubo cambios relevantes durante la evolución. Las manifestaciones secundarias como: náusea, vómito, dolor cólico abdominal o malestar abdominal mal definido se interrogaron dos veces por semanas.

### ESTADÍSTICA.

Cálculo del tamaño de muestra.

Tomando en cuenta el porcentaje de contracción vesicular, consideramos que la Eritromicina es capaz de contraer la vesícula biliar, desde un volumen inicial de 100% a un volumen de 30% del inicial, al final de la contracción (111) Considerando que con placebo no existiría contracción, de esta manera utilizando la fórmula (121)

$$n = (Z\alpha + Z\beta)^2(2P(1 - P))/ \Delta^2$$

Donde  $P = P_e + P_c/2 = 65$

$P_e = 100$

$P_c = 30$

Con  $\alpha$  (dos colas) de 0.05 y  $\beta$  de 0.20,  $n = 8$  por grupo.

(Se escogieron dos colas para ser más estrictos, aunque dado que esperamos que el tratamiento activo sea mejor al placebo y nunca peor, hubiese bastado hacer el cálculo de una cola).

En el tratamiento la frecuencia de desarrollo de lodo biliar es de 50% a 4 semanas. En estudios previos (100), se ha visto que pacientes que reciben CCK, 0% desarrollan lodo biliar. Supusimos que en el grupo con administración de Eritromicina sólo el 20% desarrollaría lodo biliar, por lo que se calculó una diferencia de 30% entre los dos grupos. Por lo tanto con una  $P (P_e + P_c/2)$  de 35 y los mismos parámetros del cálculo anterior,  $n = 19$  pacientes por grupo. Dada la naturaleza de los pacientes (hospitalizados) y el criterio de análisis no se contemplaron pérdidas. Se tomó la cifra de este último cálculo debido a que es más estricto y requiere más pacientes; además se demuestran ambas hipótesis: contracción vesicular significativa y desarrollo de lodo biliar.

Los resultados de volumen en reposo, fracción de eyección, volumen expulsado, área bajo la curva y tasa de vaciamiento se analizaron entre grupos con prueba T de student. El porcentaje de pacientes que desarrolló lodo en cada grupo se comparó con prueba de Chi cuadrada utilizando tabla de dos por dos. También se determinó la razón de momios de desarrollo de lodo biliar recibiendo Eritromicina; a estos datos se les determinaron los intervalos de confianza al 95% (122) Los datos respecto a la NPT y parámetros bioquímicos se compararon también utilizando esta prueba. Por último, se hizo un cálculo retrospectivo (*post hoc*) del número de pacientes necesarios para obtener la diferencia esperada, dada la frecuencia de desarrollo del evento (lodo biliar) en el grupo control, utilizando tablas (11), basadas en el método de Dunnet y Gent (123).

## **RESULTADOS.**

### a) Características Generales.

Se revisaron 102 pacientes como posibles candidatos a ingresar al estudio, de ellos sólo 24 fueron elegibles. Las razones para que el resto no fueran incluidos fueron: colecistectomía previa en 18, inicio de vía oral en menos de 2 semanas en 17, presencia de lodo o litiasis en 15, diversos en 11 (internados en la Unidad de Terapia Intensiva, intubados o se negaron), alteraciones en las pruebas de función hepática significativas en 9, pancreatitis de origen biliar en 5 y presencia de un defecto amplio en la pared abdominal cubierta con malla en 3, que impedía la aplicación del transductor en la zona requerida. Las características de los 24 pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. Los diagnósticos de base de los pacientes se muestran en la tabla 2.

#### b) Contracción Vesicular

Tomando en cuenta un mínimo de 30% para el porcentaje máximo, 8 de los pacientes del grupo que recibió Eritromicina tuvo contracción, mientras que sólo 4 del grupo de placebo. Esta diferencia es del 33%. Además se construyó una gráfica de la contracción por grupo (gráfica 1), con el valor correspondiente del volumen residual (vgr volumen residual de 60%, equivale a 40% de contracción). El cálculo del área bajo la curva, mostró los resultados siguientes: grupo tratado  $1904 \pm 1273$  y grupo control  $-94 \pm 315$  (gráfica 2). La diferencia entre ambos fue significativa estadísticamente ( $p=0.0048$ ).

#### c) Formación de lodo biliar

Siete pacientes en el grupo de Eritromicina (59%) desarrollaron lodo biliar, mientras que en el grupo de placebo 67% (8 pacientes) lo desarrolló. Dos pacientes en el grupo experimental y 1 en el grupo placebo tenían diabetes mellitus, en los tres se presentó lodo (dos de ellos, uno en cada grupo recibían somatostatina y ceftriaxona, respectivamente, ver abajo). De aquellos factores predisponentes que se pudieron estudiar, encontramos que el índice de masa corporal no fue significativamente diferente, como tampoco lo fue la presencia de diabetes mellitus o descontrol glicémico. Los dos pacientes con DM del grupo de Eritromicina tuvieron descontrol glicémico, mientras que el paciente con DM y otro más lo presentaron en el grupo placebo. En cuanto al colesterol y los triglicéridos se mantuvieron en valores similares: (Tabla 3). En cuanto a la composición de la NPT (Tabla 4), no existieron tampoco diferencias importantes, aunque la prevalencia de ambas alteraciones fue muy baja en los dos grupos. En cuanto a la administración de somatostatina, se repartió de manera similar en ambos grupos y contribuyó probablemente a la formación de lodo en 1 y 2 pacientes, respectivamente de cada grupo, por sus efectos conocidos sobre la motilidad vesicular. Un paciente que recibía somatostatina y 1 con DM

presentaron contracción. Se utilizó ceftriaxona en 3 pacientes del grupo de Eritromicina y en 2 del grupo de placebo, durante un tiempo de 10 días en ambos, 1 paciente desarrolló lodo del grupo experimental, mientras que ninguno del control. Si tomamos en cuenta el uso de ambos medicamentos, 2 pacientes de cada grupo desarrollaron lodo como consecuencia de su uso, conservándose aun, una relación similar en cuanto al desarrollo de I.V en ambos grupos.

#### d) Complicaciones y efectos secundarios

Ningun paciente presentó complicaciones atribuibles al tratamiento.

Las pruebas de funcionamiento hepático se mantuvieron similares en ambos grupos a lo largo del tratamiento. Dos pacientes del grupo de Eritromicina tuvieron dolor cólico abdominal, en un caso fue moderado a severo, pero por un error en la velocidad de administración, lo cual se corrigió en las siguientes ocasiones en que ya no se presentó molestia alguna. En el otro paciente las molestias fueron leves y completamente tolerables.

#### **DISCUSION.**

La estasis de la vesícula biliar se ha identificado como uno de los factores involucrados en el desarrollo de litiasis vesicular, tanto en seres humanos como en modelos experimentales. Los pacientes con NPT y en ayuno total, así como aquellos que reciben alimentación enteral distal en goteo continuo, desarrollan lodo y eventualmente litiasis vesicular. Se ha demostrado que la administración de CCK previene totalmente la formación de lodo en pacientes que reciben NPT y en modelos animales de litiasis de colesterol, por lo que la estasis probablemente participa en las etapas iniciales de formación. Otros agentes más nuevos con efecto sobre la contracción de la vesícula como el ceruletide (derivado de la ceruleína) se han utilizado recientemente, demostrando buena eficacia para contraer la vesícula y prevenir el lodo en pacientes críticos, sin embargo sólo pueden aplicarse en forma intravenosa y en hasta 68% de los casos se presentan severos efectos colaterales, como hipotensión, taquicardia, diarrea y diálisis intensa (123). Por este motivo decidimos investigar la posibilidad de que la Eritromicina pudiese ser útil en este contexto, dicho medicamento, en contraste a la colecistocinina, se encuentra disponible en nuestro país y puede administrarse en forma parenteral u oral lo que sería ideal para la prevención crónica en pacientes con alto riesgo de desarrollo de I.V. En dosis única y por vía oral ha demostrado aumentar la intensidad de la contracción vesicular en sujetos sanos, demostrar su utilidad inicialmente en pacientes con NPT por periodos prolongados y en los que la hipomotilidad juega un papel fisiopatológico preponderante, nos permitiría suponer que su administración por periodos más prolongados de tiempo por

vía oral, pudiese ser útil en pacientes de alto riesgo para desarrollo de LV. en otro contexto (vgr. disminución de peso)

Se decidió terminar el estudio en base a los resultados obtenidos hasta este momento y por razones éticas, ya que las posibilidades de encontrar utilidad clínica-práctica a la Eritromicina parecen remotas. Siete pacientes en el grupo de Eritromicina (59%) desarrollaron lodo biliar, mientras que en el grupo de placebo 67% (8 pacientes) lo desarrolló; la diferencia es de 8% con intervalo de confianza al 95% (IC95) de 7 a 9.5%. La posibilidad (expresada en razón de momios) para desarrollar lodo biliar de los pacientes que recibieron Eritromicina en relación a los controles es de 0.7, con IC95 de 0.21 a 3.42. Dada la frecuencia de desarrollo de lodo en el grupo experimental (59%), los IC95 para desarrollo de lodo biliar en el grupo que recibió Eritromicina son de 43 a 67%, que no se acerca al 20% máximo planeado. Calculamos que para demostrar una diferencia de 30% en nuestros pacientes, dada la frecuencia de desarrollo biliar encontrada en el grupo control (67%), se necesitarían 50 pacientes por grupo (120). Consideramos que con este número de pacientes el significado clínico es poco importante, además de que se necesitarían valorar aproximadamente 400 pacientes para encontrar este número de candidatos.

También debemos considerar que el tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 3 semanas y que el porcentaje de desarrollo de lodo biliar con mayor seguimiento tiende a aumentar; de hecho dos pacientes del grupo que recibió tratamiento con Eritromicina y que se volvieron a valorar (fuera del protocolo y sin recibir ya Eritromicina) desarrollaron lodo biliar y uno de ellos que desarrolló lodo durante el estudio, posteriormente requirió de colecistectomía urgente. La razón para estudiarlos durante tres semanas a pesar de que la literatura refiere el porcentaje de desarrollo a 4 semanas, fue por razones logísticas. Pocos pacientes permanecen este tiempo hospitalizados, ya que en especial en el Centro Médico Nacional son enviados a sus hospitales de zona. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que desarrolló lodo o LV en el periodo de estudio en el grupo control fue superior al reportado en otros trabajos en el periodo estudiado, aunque muy similar al descrito en pacientes hospitalizados en terapia intensiva, incluyendo aquellos que reciben alimentación por sonda enterales infusión continua. Por este motivo creemos que este factor no influyó mayormente en nuestros resultados.

A pesar de estas consideraciones, nuestros resultados sugieren que la Eritromicina es eficaz para inducir la contracción vesicular, como ya ha sido reportado, sin embargo ciertas diferencias con los resultados de otros estudios fueron observadas.

En otros estudios la Eritromicina se ha usado en conjunto con el alimento o bien en forma aislada pero sólo durante el experimento o por vía oral, nuestro estudio es el primero que

administra la Eritromicina en forma aislada en pacientes en ayuno, por periodos prolongados. Por otra parte la magnitud de la contracción encontrada en otros estudios puede ser incluso del 70% que es la máxima con otros estimulante naturales, como la CCK o un alimento alto en grasas, esta magnitud de contracción sólo se observó en 2 de nuestros pacientes, en el resto la contracción fue mayor al 30%, pero menor al 50%. Otro estudio, sien embargo (110) sugiere que el máximo grado de contracción obtenido con Eritromicina es de 30%, compatible con nuestros hallazgos, a dosis similares y por via IV y que el máximo efecto se presenta a los 20 minutos después del inicio de la administración, también compatible con nuestros resultados. Por último, en un estudio reciente en el cual se realizó la administración de eritromicina I V a dosis de 7 mg/kg comparada contra solución salina, se encontró contracción mucho menor (máximo 18%), y con un pico bifásico a los 15 minutos y posteriormente entre los 120 y 180 minutos, este último periodo de contracción se presentó en relación directa al índice de masa corporal (125). Concluyen que efectivamente, se demuestra la contracción vesicular inducida por eritromicina y que deben realizarse estudios como el nuestro.

Nuestros resultados demuestran sin embargo, que aunque se indujo contracción significativa, no fue suficiente para desarrollar lodo. Las siguientes son explicaciones posibles para estos hallazgos:

- 1) Es probable que aunque se presentó contracción, su magnitud no haya sido suficiente como para eliminar el residuo que empezó a acumularse en la vesícula biliar; esto se pone de manifiesto al comparar la magnitud de la contracción vesicular y al desarrollo o no de LV. Como puede observarse en la gráfica 1, existe una tendencia a que una CV mayor se asoció con un menor desarrollo de LV, aunque a pesar de que algunos pacientes presentaron contracciones similares, si se desarrolló lodo. Esto sugiere que otros factores se encuentran involucrados. A su vez la ausencia de una contracción más significativa puede explicarse de dos maneras. a) Las dosis utilizadas para conseguir una contracción vesicular son menores a 5 mg/kg y en los 4 primeros pacientes no se contaba con esta información, por lo que se utilizó la dosis previamente sugerida de 250 mgs, aún así esta dosis correspondió a dosis menores a 5 mg/kg en todos los pacientes, por esto pensamos que este factor tampoco fue de importancia y la dosis utilizada fue la correcta. b) la administración es infrecuente y por lo tanto debe administrarse en periodos más cortos de tiempo, esta es una posibilidad, sin embargo el menor tiempo descrito para que se desarrolle lodo biliar es de 10 días y por lo tanto, pensamos que producir la contracción vesicular cada cuarto día (3 veces en el periodo señalado), sería suficiente.
- 2) También es probable que la contracción vesicular no juegue un papel tan importante como pensamos y que otros factores estén involucrados en la formación de LV. Si bien

esta descrita la modificación en la composición de la bilis en el ayuno (como sucede por ejemplo, en las noches), con sobresaturación de colesterol, no pudimos estudiar este factor, ya que no se realizó análisis bioquímico de la bilis. Debemos tomar en cuenta también que el lodo biliar contiene cristales de pigmentos también, que pudieran haberse presentado en forma predominante en algunos de nuestros pacientes (ver adelante). Recientemente se ha descrito que el defecto inicial es precisamente la sobresaturación de colesterol en la bilis y que esta situación bioquímica ocasiona la disminución en la fuerza de contracción de tiras de músculo aislado de la pared vesicular. Es posible entonces que en estos pacientes el efecto leve sobre la CV que tiene la Eritromicina no fuese suficiente para contrarrestar el efecto negativo de la sobresaturación de colesterol.

De los factores de riesgo identificados, ninguno parece ejercer una influencia importante, salvo la presencia de DM. Se ha demostrado el efecto deletéreo de la hiperglicemia sobre la contracción vesicular, lo que pudo ser determinante en estos pacientes. A este respecto se ha demostrado claramente que la hiperglicemia aguda es capaz de disminuir la contracción vesicular, sin embargo esta situación se repartió con igual frecuencia en ambos grupos. En cuanto al uso de medicamentos como la somatostatina se comprobó su papel importante en la inhibición de la motilidad vesicular o en la formación de lodo como en el caso de la ceftriaxona, aunque también se repartió de manera similar en ambos grupos. En fechas recientes también se ha demostrado un efecto de la somatostatina sobre la composición de la bilis, fundamentalmente elevando la concentración de colesterol.

Por otra parte también debe pensarse en la posibilidad de que el diagnóstico de base pudiera influir en la formación de lodo y en este caso debemos mencionar que 5 pacientes del grupo placebo y dos del grupo de tratamiento tenían un factor que se ha asociado al desarrollo de lodo biliar: 2 y 4 con resección intestinal específicamente y 1 con gastrectomía subtotal. En el primer caso la absorción de sales biliares, aún en ayuno al verse disminuida pudo traducirse en una bilis más concentrada en colesterol, mientras que en el caso de la gastrectomía la vagotomía y la falta del antro pueden contribuir a una disminución de la contracción vesicular. Esto es posible ya que se ha demostrado que en parte la contracción vesicular mediada por Eritromicina depende de la formación de un complejo motor migratorio que se origina precisamente en el antro en individuos sanos. Sin embargo sólo 1 paciente con resección intestinal del grupo que recibió Eritromicina desarrolló lodo y 3 del grupo placebo, incluyendo el paciente gastrectomizado.

Los valores bioquímicos no fueron significativamente diferentes en los dos grupos y sólo mencionaremos que los pacientes que desarrollaron lodo biliar tenían valores de colesterol y triglicéridos con tendencia a ser mayores en el grupo que recibió Eritromicina.

Una dieta alta en carbohidratos simples y en grasas también se ha mencionado como factor de riesgo por lo que anotamos los datos referentes a la composición de la NPT. No se encontraron diferencias entre ambos grupos.

En conclusión, la Eritromicina no es útil para prevenir el desarrollo de lodo biliar, a pesar de que produce contracción vesicular. Debe investigarse el efecto de otras sustancias como los aminoácidos por vía intravenosa en la prevención del lodo biliar en estos pacientes, a pesar de que no son de utilidad por vía oral.



**TABLA 1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

	Eri	Placebo	Valor de p
	n=12	n=12	
Sexo (M/F)	7/5	5/7	NS
Edad (media e intervalos)	37 (17 - 66)	40 (21 - 59)	NS
IMC* (media e intervalos)	22 (18 - 28)	23.5 (19 - 28)	NS
Uso de somatostatina	2	3	NS
Uso de ceftriaxona	3	2	NS
Diabetes Mellitus**	2	1	NS

\* IMC = Indice de Masa Corporal.

\*\* 1 del grupo de Eri y 1 del grupo control, recibieron somatostatina y ceftriaxona, respectivamente. Ninguno de ellos con neuropatía visceral

**TABLA 2. DIAGNOSTICOS DE BASE PARA INDICAR NPT.**

	Eni	Placebo
Fistulas intestinales	4	3
Estenosis esofagica	1	0
Resección intestinal	2	4
PNH*	1	3
Sepsis abdominal	2	0
Desnutricion severa	1	1
LES**	1	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	1	0
Gastrectomia total	0	1

\* La suma total es mayor a 12, ya que algun paciente tenia más de un diagnóstico

• PNH = Pancreatitis Necro-Hemorrágica de origen no biliar

\*\* Lupus Entematoso Sistemico + desnutrición

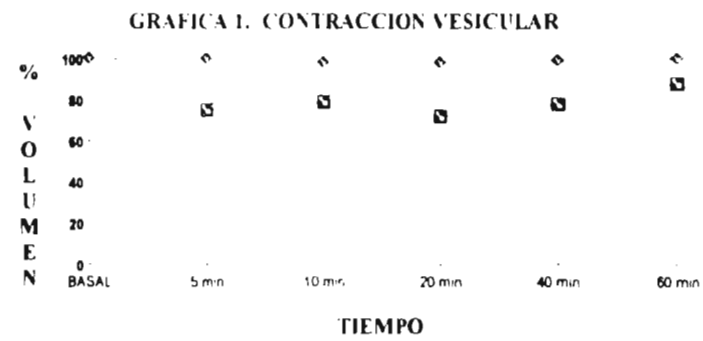
**TABLA 3. PARAMETROS BIOQUIMICOS DE AMBOS GRUPOS.**

	Eri	Placebo	Valor de p
Glicemia (descontrol)	2	2	NS
Glicemia (cifras mg/dl)*	102+17	98+23	NS
Colesterol (mg/dl)*	217+82	162+24	0.06
Triglicéridos (mg/dl)*	206+61	178+79	NS

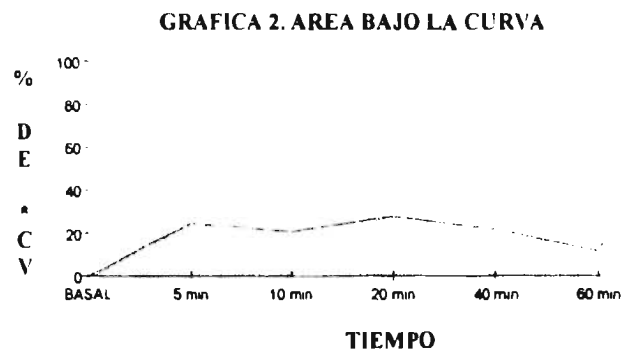
\* En plasma

TABLA 4. COMPOSICION DE LA NPT.

	Eni	Placebo	Valor de p
Composicion de la NPT			
Lipidos (g)	45+9	52+7.3	NS
Carbohidratos (g)	287+57	342+38	NS
Proteinas (g)	64.4+11	66+8.5	NS
Kilocalorias/dia	1630+375	1780+234	NS



En esta gráfica se observa la contracción vesicular, representada como porcentaje del volumen vesicular. En la porción superior la gráfica demuestra mínima contracción para el grupo tratado con placebo, en comparación con la contracción promedio del grupo tratado con eritronicina (línea inferior).



En esta gráfica se demuestra el área bajo la curva obtenida con los valores promedio para cada tiempo del grupo tratado con eritromicina. La curva del grupo placebo es tan pequeña que no es aparente.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Lee SP, Sekijima J. Gallstones. en Yamada T. Textbook of Gastroenterology. 1a Edición pag. 1966, 1991
- 2 Sutor DJ, Wooley SF. A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries. *Gut* 12:55, 1971
- 3 Méndez N, Uribe M, Ponciano G. et al. Chemical and physical properties of human gallstones in Mexico. I International Symposium on Biliary Physiology and Diseases. Strategies for the Treatment of Hepatobiliary Diseases. Lugano, Suiza A-85, 1989
- 4 Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 47:1043, 1968
- 5 Carey MC, Small, et al. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile: relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest* 61:998, 1978
- 6 Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations on the Framingham study. *J Chron Dis* 19:273, 1966
- 7 Barbara L, Sama C, Labate AMM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology* 7:913, 1987
- 8 Méndez N, Uribe M, Jessurun J. et al. Prevalence of gallstone disease in Mexico: a necropsy study. *Dig Dis Sci* 38:680, 1993
- 9 Morán S, Uribe M y Méndez N. Epidemiología de la litiasis biliar. Capítulo 4 en Uribe M, Méndez N y Morán S. Litiasis Biliar: actualización para el estudio y tratamiento. Ed. Médica Panamericana, 1ª edición, México, pag. 51, 1996
- 10 Méndez N, Uribe M, Jessurun J, et al. Características de la litiasis biliar en México. *Rev Invest Clin* 42 (suppl): 48, 1990
- 11 Méndez N, Uribe M, Ponciano G, et al. Litiasis biliar. Su prevalencia en el Hospital General de México y su Impacto económico en el país. Resumen. *Rev Gastroenterol Mex* 52:301, 1987
- 12 Uribe M. Litiasis biliar. En Wolpert E y Kershenobich D. Editores. Temas selectos de Hepatología. Ed. Interamericana. México, pag. 82, 1982
- 13 Sherlock S. Gallstones and Inflammatory Gallbladder Diseases. en *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Scientific Publications. 9a Edición. pag. 562, 1993
- 14 Méndez N, Uribe M, Jessurun J. et al. Patogenia de los calculos de colesterol. *Rev Invest Clin* 42(suppl): 53, 1990

15. Holzbach RT, Marsh , Olszewski M, et al Cholesterol solubility in the bile evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man J Clin Invest 52:1467, 1973
- 16 Grundy SM, Duane WC, Adler RD, et al Biliary lipid outputs in young women with cholesterol gallstones Metabolism 23:67, 1974
- 17 Holzbach RT. Recent progress in understanding cholesterol crystal nucleation as a precursor to human gallstone formation Hepatology 6:1403, 1986
18. Pattinson NR, Chapman BA Distribution of biliary cholesterol between mixed micelles and non-micelles in relation to fasting and feeding in humans Gastroenterology 87:150, 1984
- 19 Holan KR, Holzbach RT, Hermann RE, et al Nucleation time a key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease Gastroenterology 77:611, 1979
20. Smith BF, La Mont JT The central issue of cholesterol gallstones Hepatology 6:529, 1986
21. Gallinger S, Taylor RD, Harvey PRC, et al Effect of glycoprotein on nucleation time of human bile. Gastroenterology 89:648, 1985
- 22 Gallinger S, Harvey RG, Petrunka CN, et al Biliary proteins and the nucleation defect in cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology 92:867, 1987
- 23 Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, et al Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile Science 225:514, 1984
24. Mendez N, Panduro A, Uribe M, et al low dose of ursodeoxycholic acid induces apolipoprotein A-I gene expression and prolongs nucleation time in patients with cholesterol gallstones. Hepatology 14:148A, 1991
25. Patankar K., Ozmem MM, Bailey LS, et al Gallbladder motility, gallstones and the surgeon. Dig Dis Sci 40:2323, 1995
26. Fisher RS, Stelzer F, Rock E. et al Abnormal gallbladder emptying in patients with gallstones Dig Dis Sci. 27:1019, 1982
- 27 Pomeranz IS, Schaffer EA Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones Gastroenterology 88:787, 1985
- 28 Van Erpecum KJ, Van Berge GP, Stolk MFJ Fasting gallbladder volume, postprandial emptying and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects J Hepatol 14:194, 1992



- 29 Festi D, Frabboni R, Bazzoli F, et al. Gallbladder motility in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 99:1779, 1990
- 30 Upp JR Jr, Nealon WH, Singh P, et al. Correlation of cholecystokinin receptors with gallbladder contractility in patients with gallstones. *Ann Surg* 205:641, 1987
- 31 Bolondi L, Gaian S, Testa S, et al. Gallbladder sludge formation during prolonged fasting after gastrointestinal tract surgery. *Gut* 26:734, 1985
- 32 Lee SP, Nichols JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology* 90:677, 1986
- 33 Gitelson S, Schwartz A, Fraenkel M, et al. Gallbladder dysfunction in diabetes mellitus. The diabetic neurogenic gallbladder. *Diabetes* 12:308, 1963.
- 34 Keshavarzian A, Dunne M, Iber FL. Gallbladder volume and emptying in insulin requiring male diabetics. *Dig Dis Sci* 32:824, 1987.
- 35 Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 149:551, 1985
- 36 Stone BG, Ansel HJ, Peterson FJ, et al. Gallbladder emptying stimuli in obese and normal weight subjects. *Hepatology* 15:795, 1992.
- 37 Morali GA, Braverman DZ, Lissi J, et al. Effect of clonidine on gallbladder contraction and small bowel transit time in insulin treated diabetics. *Am J Gastroenterol* 86:995, 1991
- 38 Stone BG, Gavaler JS, Belle SH, et al. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 95:170, 1988.
- 39 Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL, et al. Gallbladder disease in patients on long term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 84:148, 1983
- 40 Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight reduction dieting. *Arch Intern Med* 149:1750, 1989
- 41 Lee SP, Maher K, Nichols JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology* 94:170, 1988
- 42 Neter F. Hgado, vias biliares y páncreas, en Colección Ciba de Ilustraciones Médicas Ssietam Digestivo tomo III/6. Ed. Salvat, 1981
- 43 Taylor IL, Mannon P. Gastrointestinal hormones. En *Textbook of Gastroenterology* Ed Tadataka Yamada. JB Lippincott Co. 1a Ed, pag 24, 1991

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

29

- 44 Grace PA, Poston GJ, Williamson RCN Biliary Motility Gut 31:571, 1990
- 45 Lanzini A, Jazrawi RP, Northfield TC Simultaneous quantitative measurements of absolute gallbladder storage and emptying during fasting and eating in humans Gastroenterology 92:852, 1987
- 46 Shaffer EA Normal and abnormal motility of the gallbladder and biliary tree American Gastroenterological Association 1992 postgraduate course
- 47 Itoh Z, Takeuchi S, Aizawa I, et al Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs Dig Dis Sci 23:929, 1978
- 48 Apstein MD Pathophysiology of gallstones and other diseases of the biliary tract. In Pathophysiology of Gastrointestinal Diseases Ed Sanjiv Chopra & RJ May Little Brown & Co 1a Ed, pag 489, 1989
- 49 Jazrawi RP, Pazzi P, Petroni ML, et al Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis Gastroenterology 109:582, 1995
- 50 Ertan A, Brooks FP, Ostrow JD, et al Effect of jejunal aminoacid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man Gastroenterology 61:686, 1971
- 51 Fisher RS, Rock E, Malmud LS Gallbladder emptying response to sham feeding in humans Gastroenterology 90:1854, 1986
- 52 Gullo L, Bolondi L, Priori P, et al Inhibitory effect of atropine on cholecystokinin-induced gallbladder contraction in man Dig Dis Sci 37:101, 1992
- 53 Garrigues V, Ponce J, Cano C, et al Effect of selective and non-selective muscarinic blockade on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in man Dig Dis Sci 37:101, 1992
- 54 Traynor OJ, Byrne PJ, Keegan B, et al Effect of vagal denervation on canine gallbladder motility Br J Surg 74:850, 1987
- 55 Thompson JC, Fender HR, Ramus NI, et al Cholecystokinin metabolism in man and dogs Ann Surg 182:496, 1975
- 56 Dockray GJR Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain Nature 264:568, 1976
- 57 Niederau M, Niederau C, Stromhayer H, et al Comparative effects of CCK receptors antagonists on rat pancreatic secretion Am J Physiol 256:G150, 1989

58. Crochelt RF, Peikin SR. Effect of nifedipine and extracellular calcium on spontaneous and potassium stimulated bovine gallbladder muscle contraction. *Gastroenterology* A1799, 1987.
59. Zhu XF, Shi YF, Zhang JX, et al. Effect of small doses of somatostatin analog, octreotide, on gallbladder contractility in normal chinese adults. *Dig Dis Sci* 17:105, 1992
60. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C et al. Chronic octreotide treatment of acromegaly induces changes in gallbladder bile composition which predispose to gallstones. *Gastroenterology* A365, 1993
61. Itoh Z, Honda R, Hiwatashi K, et al. Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scan J Gastroenterol* 39 (suppl 11) 93, 1976
62. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids in gallbladder function. *N Engl J Med* 290:15, 1974
63. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J Clin Invest.* 56:996, 1975
64. Marzio L, Capone F, Neri M, et al. Gallbladder kinetics in obese patients: effect of regular meal and a low calorie meal. *Dig Dis Sci* 33:4, 1988
65. Milke P, Morán S, de la Mora G, Uribe M. La obesidad centripeta no se asocia con litiasis biliar en mujeres mexicanas. *Rev Gastro Mex* 58:285, 1993
66. Pixley F, Wilson D, Mc Pherson K, et al. Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *Br Med J* 291:11, 1985
67. Méndez N, Jessurum J, Uribe M, et al. Socioeconomic status and gallstone disease. A pilot study in Mexican Population. Second meeting on the pathochemistry, pathophysiology and biliary system. Bolonia, Italia, Marzo 19-21, 1990
68. Milke P, Morán S, de la Mora G, Uribe M. Dieta y litiasis vesicular en población mexicana: efecto de la dieta hiperenergética baja en fibra. *Rev Gastro Mex* 58:286, 1993
69. Sampliner RE, Bennet PH, Comess LJ, et al. Gallbladder disease in Pima indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1979:1358, 1970
70. Méndez N, Uribe M, Ponciano G, et al. Prevalence of gallstones in Mexican population is similar to Western countries (Abstract). *Gastroenterology* 96:629, 1989

71. Lieber MM. The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. *Ann Surg* 135:394, 1985
72. Mascles AAM, de Boer SY, Lam WF. Inhibition of gallbladder motility and plasma hormone secretion during hyperglycemia. *Hepatology* 4 A195, 431, 1991
73. Wattchow DA, Hall JC, Whiting MJ, et al. Prevalence and treatment of gallstones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br J Med* 286: 763, 1983
74. Mok HY, Von Bergmann K, Crouse JR, et al. Biliary lipid metabolism in obesity. Effects of bile acid feeding before and during weight reduction. *Gastroenterology* 75:556, 1979.
75. Athie C. Tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar. *Rev Invest Clin (suppl)*42:58, 1990
76. Uribe M. Litotripsia extracorpórea en pacientes con litiasis biliar. *Rev Gastroenterol Mex* 53:380, 1988.
77. Sackman M, Delius M, Sauerbruch T, et al. Shock wave lithotripsy of gallbladder stones. The first 175 patients. *N Engl J Med* 318: 193, 1988
78. Tint GB, Salen G, Colalillo A, et al. Ursodeoxycholic acid. A safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med* 97:351, 1982
79. Salen G, Tint GS, Shefer S. Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids. *Sem Liv Dis* 10:1, 1990.
80. Uribe M, Uscanga L, Sanjurjo JL. Medium chain glycerids for the dissolution of retained gallstones. Success and side effects. *Gastroenterology* 78:1821, 1980
81. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 319:1567, 1988
82. Mark JN, Bonom GG, Schoenfield LJ. Effects of ursodiol or ibuprofen on contraction of gallbladder and bile among obese patients during weight loss. *Dig Dis Sci* 41:242, 1996
83. Rhoads JE, Dudrick SJ, Vars HM. History of intravenous nutrition. En: *Parenteral Nutrition*. Ed. JL Rombeau & MD Caldwell. WB Saunders 1a Ed, pag 1, 1986
84. Ang SD, Daly JM. Potential complications and monitoring of patients receiving total parenteral nutrition. En: *Parenteral Nutrition*. Ed JL Rombeau & MD Caldwell. WB Saunders 1a Ed, pag 331, 1986

85. Touloukian RJ, Downing SE. Cholestasis associated with long term parenteral hyperalimentation. *Arch Surg* 106:56, 1973
86. Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 113:504, 1978.
87. Mac Fayden BV, Dudrick SJ, et al. Clinical and biological changes in liver function during intravenous hyperalimentation. *JPEN* 3:139, 1979
88. Grant JP, Cox LE, Kleinman LM, et al. Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 145:573, 1977
89. Hirai V, Sanada Y, Fujiwara T, et al. High caloric infusion-induced hepatic impairment in infants. *JPEN* 3:146, 1979
90. Barr LH, Dunn GD, Brennan MF. Essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 193:304, 1981
91. Mc Donald ATJ, Phillips MJ, Jeejeeboy KN. Reversal of fatty liver by intralipid in patients on total parenteral alimentation. *Gastroenterology* 64:885, 1973
92. Anderson DL. Acalculous cholecystitis: a possible complication of parenteral hyperalimentation. *Ann Intern Med* 41:448, 1972
93. Pitt HA, King III W, Mann LL, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged parenteral nutrition. *Am J Surg* 145:106, 1983
94. Greig PD, Jeejeeboy KN, Langer B. A decade of home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 80:1164, 1981
95. Pitt HA, Doty JE, Lewinski MA, et al. Parenteral nutrition induces calcium bilirubinate sludge and gallstones in the prairie dog. *Clin Res* 31: A243, 1983
96. Messing B, Aprahamian M, Rautureau M, et al. Gallstone formation during total parenteral nutrition: A prospective study in man. *Gastroenterology* 86:1183, 1984
97. Messing B, Bories C, Kunstlinger F, et al. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology* 84:1012, 1983
98. Bloch HM, Thornton JR, Meaton KW. Effects of fasting in the composition of gallbladder bile. *Gut* 21:1087, 1980
99. Catnach SM, Hinds CJ, Fairclough PD. Enteral Nutrition does not protect against biliary sludge in critically ill patients. Abstract 305, presentado en el Congreso de la American Gastroenterological Association (AGA), Boston, EUA, 1993

- 100 Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, et al. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition-induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 170:25, 1990.
- 101 Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, et al. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 247:G688, 1984.
- 102 Tomomasa T, Kuorome T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 31:157, 1986.
103. Weber FH, Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol* 88:485, 1993.
- 104 Kondo Y, Torii K, Itoh Z, et al. Erythromycin and its derivatives with motilin-like activities inhibit the specific binding of 1125 motilin to duodenal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 150:877, 1988.
- 105 Janssens J, Peeters G, Vantrappen J, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: preliminary studies. *N Engl J Med* 322:15, 1990.
106. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, et al. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. *Gastroenterology* 102 2071-2076, 1992.
107. Fiorucci S, Bosso R, Morelli A. Erythromycin stimulates gallbladder emptying and motilin release by atropine-sensitive pathways. *Dig Dis Sci* 37:1678-1684, 1992.
108. Jebbink MCW, Masclee AM, Frank GH, et al. Effect of loxiglumide and atropine on erythromycin-induced reduction in gallbladder volume in human subjects. *Hepatology* 16 937, 1992.
109. Catnach SM, Ballinger AB, Law PA, et al. Dose-dependent stimulation of gallbladder contraction by intravenous erythromycin in man. *Aliment Pharmacol Ther* 7:93-109, 1993.
- 110 Fiorucci S, Distrutti E, Quintieri A, et al. L-Arginine/nitric oxide pathway modulates gastric motility and gallbladder emptying induced by erythromycin and liquid meal in humans. *Dig Dis Sci* 40:1365, 1995.
- 111 Fiorucci S, Santucci L, Morelli A. 5-hydroxytryptamine 3-receptor antagonist modulates gallbladder emptying and motilin release induced by erythromycin. *Dig Dis Sci* 38 2236, 1993.

- 111 Fiorucci S, Santucci L, Morelli A. 5-hydroxytryptamine 3-receptor antagonist modulates gallbladder emptying and motilin release induced by erythromycin. *Dig Dis Sci* 38:2236, 1993
- 112 Fiorucci S, Scionti L, Bosso R, et al. Effect of erythromycin on gallbladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high levels of motilin. *Dig Dis Sci* 37:1671-1677, 1992
- 113 Zafrani ES, Ishak KG, Rodzki C. Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters. *Dig Dis Sci* 24:385, 1979
- 114 Bachman BA, Boyd WP, Brady PG. Erythromycin ethylsuccinate-induced cholestasis. *Am J Gastroenterol* 77:397, 1982
- 115 Keefe FB, Reis TC, Berland JF. Hepatotoxicity to both erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate. *Dig Dis Sci* 27:701, 1982
- 116 Sullivan D, Csuka ME, Blanchard B. Erythromycin ethylsuccinate hepatotoxicity. *JAMA* 243:1074, 1980
- 117 Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 322:1028, 1990
- 118 Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RMA, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. *Am J Radiol* 145:1009, 1985
- 119 Hagen-Ansert S. Gallbladder and the Biliary System. En: *Textbook of Diagnostic Ultrasonography*. CV Mosby Co. 3a Edición, pag 234, 1989
- 120 López AJ, O'Keefe P, Morrissey M, et al. Ceftriaxone-induced Cholelithiasis. *Ann Intern Med* 115:712, 1991
- 121 Donner A. Approaches to sample size estimation in the design of clinical trials- a review. *Stat Med* 199:214, 1984
- 122 Dawson Sanders B y Trapp R. Estimating and comparing means, capítulo 7 en Dawson Sanders. *Basic and Clinical Biostatistics*. Lange Medical Publications 1a Edición, Norwalk, Connecticut, pag 99, 1990
- 123 Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 310:454-4, 1995
- 124 Hasse C, Zielke A, Nies A, et al. Influence of ceruletid on gallbladder contraction: a possible prophylaxis of acute acalculous cholecystitis in intensive care patients? *Digestion* 56:389, 1995
- 125 Kakkos SK, Yarmenitis SD, Y Kalfarentzos F. Gallbladder contraction induced by intravenous erythromycin administration, relation to body mass index. *Hepato-gastroenterology* 43:4340-43, 1996

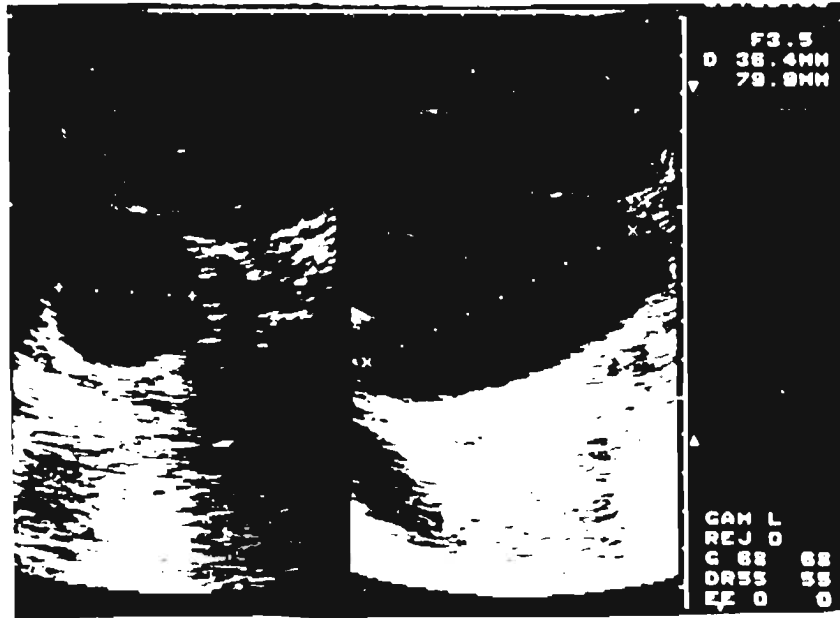
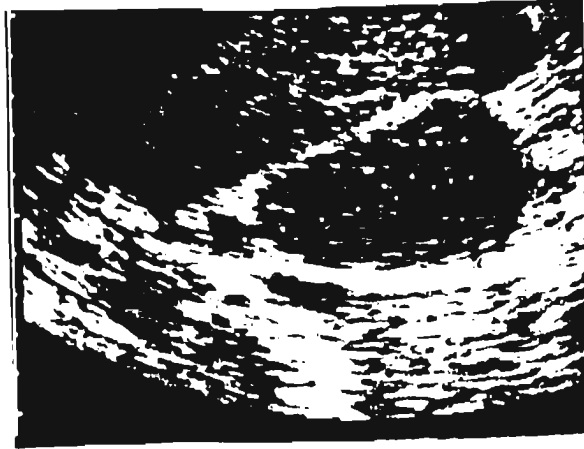


Figura 1. Medicion ultrasonografica de la vesicula biliar en sus diametros mayores longitudinal y transversal. Se muestra la medicion de longitud y anchura, en una vesicula en forma basal (*arriba*) y contraida (*abajo*)







**Figura 2.** En la fotografía superior se observa una vesícula biliar completamente llena de lodo biliar (con medición de longitud y altura). observar que no existe sombra sonica posterior. En la fotografía inferior se muestra una vesícula con lodo biliar y un lito único, que proyectando sombra posterior

