

○ ARTÍCULO ORIGINAL

Efectividad del ácido ursodeoxicólico en la disminución de la obstrucción de prótesis plásticas biliares; una experiencia clínica aleatorizada

Effectiveness of ursodeoxycholic acid in the reduction of plastic biliary stent obstruction: A randomized clinical trial

John Ospina Nieto,¹ Javier Hernández B²

Resumen

Antecedentes: La oclusión del tracto biliar se puede aliviar mediante la inserción de prótesis plásticas (Stent). A menudo estas prótesis se obstruyen. Los agentes coleréticos, como el ácido ursodeoxicólico (AUDC), han demostrado su utilidad en diferentes procesos colestáticos; sin embargo, su recomendación en pacientes con prótesis plásticas biliares es controvertida por la falta de estudios con adecuado poder y diseño metodológico.

Objetivo: Determinar la efectividad del ácido ursodeoxicólico *vs.* placebo en la prevención de obstrucción de prótesis plásticas biliares.

Métodos: Se realizó un experimento clínico aleatorizado en el Hospital Cardiovascular del niño de Cundinamarca. En 99 pacientes mayores de 18 años

Abstract

Background: Biliary tract obstruction can be treated with the use of plastic stents. However, plastic stents eventually become occluded. Choleric agents such as ursodeoxycholic acid (UDCA) have been used with success in various cholestatic diseases including as prophylaxis of stent occlusion. However, the utility of UDCA in this setting has not been proven conclusively.

Objective: To determine the efficacy of UDCA *vs.* placebo in the prevention of plastic stent occlusion.

Methods: A prospective, randomized, longitudinal study was designed. Adult patients in which a plastic stent was placed and with a predicted survival of at least 3 months, were included. Stent patency as measured by clinical and biochemical data was the main variable.

Results: A total of 99 patients were randomized: 48 to UDCA and 51 to placebo. Both groups were comparable for

¹Cirujano Gastrointestinal y Endoscopista Digestivo. Coordinador UNESDI (Unidad de Estudios Digestivos). Director gastroenterología y Endoscopia Hospital Cardiovascular del niño. Profesor Gastroenterología Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

²Internista Gastroenterólogo. Epidemiólogo clínico. Coordinador Unidad de Gastroenterología Hospital Universitario Fernando Troconis, Santa Marta. Colombia.

Correspondencia: John Ospina Nieto. Hospital Cardiovascular de Cundinamarca, Carrera 1, Este No. 31-58 Soacha, Cundinamarca, Colombia. Correo electrónico: johnosni@yahoo.com, endoscopiaterapeutica@yahoo.com.

con indicación médica de prótesis plástica y expectativa de vida superior a tres meses. Se evaluó la patencia de la prótesis mediante evaluación clínica, paso de guía hidrofílica y cortes de la prótesis para evaluar formación de *biofilm* y obstrucción.

Resultados: Se aleatorizaron 48 pacientes a AUDC y 51 al grupo placebo. El grupo AUDC y el de placebo fueron similares en todas sus variables. El tiempo de permeabilidad del *stent* fue mayor en el grupo de AUDC y el porcentaje de prótesis biliares plásticas ocluidas a los 120 días fue menor en el grupo AUDC (60.41% vs. 92.15%) con un riesgo relativo de 0.66 (IC 0.51 a 0.84%).

Conclusiones: El AUDC es una intervención efectiva, disponible en nuestro medio para mantener la patencia de la prótesis biliar al menos por un periodo de cuatro meses.

Palabras claves: Ácido ursodeoxicólico, prótesis biliar plástica, obstrucción biliar, barro biliar, Colombia.

all relevant variables. Stent patency was significantly longer in the UDCA group. The percentage of occluded stents at 120 days was significantly less (60.41 vs. 92.15%) for the UDCA group, with a relative risk of 0.66 (95%CI: 0.51 to 0.84%).

Conclusions: *UDCA is useful to increase the occlusion-free time of plastic stents. UDCA is a simple, relatively inexpensive and reasonably available option to prevent premature occlusion, at least for the first 4 months after stent placement.*

Keywords: *Ursodeoxycholic Acid, plastic stent, biliary obstruction, biliary sludge, Colombia.*

Introducción

En América y en el mundo, la obstrucción biliar maligna o benigna, generalmente requiere la colocación endoscópica de prótesis (*stents*) plásticas o metálicas como tratamiento paliativo; sin embargo, a menudo esta intervención se complica con la obstrucción en el tiempo de la prótesis biliar y la consecuente ictericia o colangitis. La obstrucción de la prótesis biliar se ha relacionado con infección microbiana y estasis biliar que facilitan la producción de un *biofilm* que ocluye la luz del *stent*, por lo cual se ha investigado el papel de algunos antibióticos y de agentes coleréticos como el ácido ursodeoxicólico (AUDC), para prolongar la permeabilidad de la prótesis.¹

En la bibliografía revisada sobre publicaciones internacionales, no encontramos un efecto significativo del tratamiento (AUDC o antibióticos) sobre la duración de la permeabilidad de la prótesis biliar o la mortalidad y la calidad metodológica de la información disponible en las series de casos publicadas en la literatura, no permite confirmar las ventajas del

uso del AUDC en la prevención de la obstrucción de las prótesis biliares. Por esta razón, no se puede recomendar sistemáticamente el tratamiento con AUDC para prevenir la obstrucción de las prótesis, en el momento actual. Como conclusión de las grandes revisiones, incluyendo la Biblioteca Cochrane se considera necesaria la realización de ensayos adicionales con metodología más rigurosa y suficiente poder estadístico para incluir dicha recomendación.¹

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, y recordando que en América Latina no se han desarrollado estudios similares que evalúen la utilidad de dicho agente en las prótesis biliares, se implementó el presente trabajo

Métodos

Previa evaluación y aprobación del protocolo por el comité de ética del Hospital Cardiovascular del niño de Cundinamarca, se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años ambulatorios u hospitalizados con obstrucción

benigna o maligna de la vía biliar que acudieron o fueron remitidos al Servicio de Gastroenterología de esta institución, con indicación médico-quirúrgica de manejo con prótesis plástica biliar.

Se excluyeron pacientes con antecedente de reacción adversa al AUCD, pacientes que requerían la prótesis biliar por un periodo menor a tres meses, o que su expectativa de vida no fuera superior a tres meses, los pacientes que no aceptaran participar del protocolo y aquellos en quienes por razones técnicas no se les pudiera colocar la prótesis o realizar seguimiento. A todos los pacientes se les informó acerca del procedimiento, riesgos y beneficios y además se les informó de la necesidad de continuar la terapia asignada. El procedimiento técnicamente se desarrolló de la manera convencional por el mismo endoscopista. En todos los pacientes se utilizó un videoduodenoscopia Olympus® convencional y prótesis plásticas (Olympus®) de 7 y 8.5 French de diámetro y longitud variable de acuerdo a las características de la estenosis.

Posterior al procedimiento, los pacientes fueron contactados telefónicamente cada mes y recibieron controles clínicos y paraclínicos al tercer mes; de igual manera se realizaron otros estudios (fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas y hemograma) en los pacientes que presentaron clínica de obstrucción o colangitis antes de la fecha programada para el recambio. En el procedimiento de recambio se extrajo el *stent* y se evaluó la patencia y la presencia de *biofilm* acumulado con cortes seriados del *stent* y mediante el paso de guía dentro del mismo.

Asignación aleatoria: Previa explicación y firma del consentimiento informado y posterior a la colocación de la prótesis y antes de dar de alta al paciente de la sala de endoscopia, los pacientes fueron aleatorizados mediante tabla de números aleatorios al grupo de intervención (ácido ursodeoxicólico – 10 mg/Kg/día) o placebo. No se realizó aleatorización por bloques ni estratificación pronóstica.

Métodos estadísticos: Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con base en la literatura que describe una prevalencia de 55% de obstrucción de la prótesis biliar a tres meses,²⁻⁶ por lo que considerando como clínicamente significativa una reducción de 20% en el porcentaje de oclusión en el grupo de intervención (prótesis mas AUCD), un alfa de 0.05%, un poder de 80%, con una prueba de hipótesis a una cola para la diferencia de dos proporciones, una pérdida de seguimiento esperada de 10% y usando el programa TAMAMU para el cálculo de tamaño de muestra, se calculó n = 47 para cada brazo. Se utilizó el programa

STATA 8.0 para el análisis estadístico que incluyó el cálculo del riesgo relativo, la reducción absoluta del riesgo y los respectivos intervalos de confianza.

Resultados

Entre el uno de marzo de 2006 y el uno de marzo de 2009, en el Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca se realizaron 1404 colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE), en las que se documentó estenosis benigna o maligna en 165 pacientes (11.75%). Setenta y dos hombres (43.6%) y 93 mujeres (56.4%). La edad promedio de los casos fue de 63 años con un intervalo entre 21 y 81 años. De estos 165 pacientes, 16 se excluyeron por la probabilidad de sobrevida menor a tres meses, ocho porque no aceptaron participar en el trabajo, siete por dificultad para el seguimiento, 19 por la necesidad de prótesis múltiples (lo que podría alterar los resultados), cuatro por la colocación de prótesis metálicas y tres por imposibilidad técnica para la colocación de la prótesis. Nueve pacientes adicionalmente se perdieron al seguimiento. El total final de pacientes incluidos en el estudio fue de 99: 48 pacientes en el grupo de AUCD y 51 en el grupo placebo; de los 99 pacientes, 72 (72.7%) tenían estenosis malignas y 27 (27.3%) estenosis benignas posoperatorias o misceláneas. En el grupo de estenosis malignas 29 pacientes (40.3%) padecían carcinoma de cabeza de páncreas, 18 pacientes (25%) tumores de Klatskin, 14 pacientes (19.4%) Colangiocarcinoma y los restantes 11 (15.3%) lesiones papilares (**Tabla 1**).

El tiempo promedio de permeabilidad de la prótesis para el grupo que recibió placebo fue de 92.5 días (intervalo de 58 a 120 días) y para el grupo con AUCD fue 105.9 días (intervalo de 72 a 120 días). Al comparar al cuarto mes se encontró oclusión de la prótesis en 92.15% (47 pacientes) para el grupo placebo y 60.41% (29 pacientes) para el grupo con AUCD (**Tabla 2**), presentándose la oclusión más temprana en este grupo, a los 72 días y en el grupo placebo a los 58 días.

El riesgo relativo de oclusión de la prótesis fue de 0.66 (**Tabla 3**), con un intervalo de confianza de 95% de 0.51 a 0.84 (**Figura 1**). Se observó una reducción absoluta del riesgo de oclusión de la prótesis a 120 días, de 31.7% en el grupo de AUCD comparado con el grupo placebo. La sobrevida de la prótesis (tiempo que se mantuvo permeable) para los dos grupos se presenta en la **Tabla 1** y la **Figura 2**, siendo significativamente mayor para el grupo con AUCD.



○ **Tabla 1.** Características de base de los pacientes.

	UDCA	Placebo
Número de pacientes	48	51
Género (Hombres/Mujeres)	21/27	23/28
Bilirrubina promedio (mg/dL) antes del procedimiento	8.6 ± 4.4	9.2 ± 5.3
Obstrucción neoplásica	37	35
Obstrucción benigna	11	16
Tiempo promedio de obstrucción en días (rango)	105.9 (72 - 120)	92.5 (58 - 120)
Porcentaje de prótesis plásticas obstruidas antes de 120 días (%)	60.41	92.15
Prótesis de 7 French	27	35
Prótesis de 8.5 French	21	16

○ **Tabla 2.** Oclusión de la prótesis al cuarto mes según grupo de tratamiento.

	Oclusión de la prótesis	Sin oclusión	Total
UDCA (%)	29 (60.4)	19 (39.6)	48
PLACEBO (%)	47 (92.1)	4 (7.9)	51
TOTAL	76	23	99

Eventos adversos: No se informaron eventos adversos en el grupo de AUDC ni en el grupo placebo durante el tiempo de seguimiento.

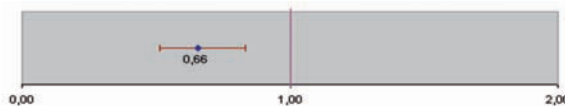
Discusión

La obstrucción biliar benigna o maligna representa uno de los motivos de consulta más frecuentes para el especialista en endoscopia terapéutica; el reto de precisar el diagnóstico y ofrecer una terapia endoscópica que permita disminuir la morbimortalidad del paciente y mejorar su condición, es con frecuencia muy grande y requiere en muchos casos tanto en patología benigna (cálculos múltiples o gigantes, fistulas, estenosis benignas parasitarias o no, síndrome de Mirizzi, entre otros), como en maligna (lesiones tumorales periampulares, cáncer de cabeza de páncreas, cáncer de papila, cáncer de colédoco) la utilización de prótesis biliares prequirúrgicas o definitivas que pueden ser plásticas o metálicas.⁷⁻²⁰

○ **Tabla 3.** Riesgos de oclusión de la prótesis según grupo de tratamiento.

		IC 95%	
Riesgo en el Control	92.16%	84.8	99.5
Riesgo en Intervención	60.42%	46.6	74.3
Riesgo Relativo (RR)	0.66	0.51	0.84
Reducción Relativa Riesgo (RRR)	34.4%	16.4	48.6
Reducción Absoluta Riesgo (RAR)	31.7%	16.1	47.4
Número Necesario Tratar (NNT)	3	2	6

○ **Figura 1.** Intervalo de confianza 95% para el Riesgo Relativo.



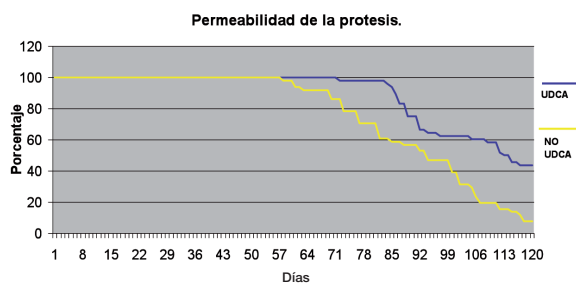
La paliación de la ictericia y sus complicaciones se puede lograr cabalmente con los *stents* plásticos (SP) o metálicos (SM) mejorando la sensación de bienestar del paciente, de allí que la permeabilidad del *stent* es un importante factor que afecta la calidad de vida y los costos de la atención del paciente.

Los *stent* biliares de los que se dispone en el medio actualmente, son de acuerdo a su composición: plásticos (polietileno, poliuretano o teflón) con tamaños que oscilan de siete a 11 Fr o metálicos (nitinol), autoexpandibles, cubiertos o descubiertos con diámetros de 24 a 30 Fr. La principal ventaja de los SM sobre los SP es su menor porcentaje de oclusión (permeabilidad promedio 10 meses para SM *vs* tres meses para SP), frecuentemente causada por la invasión tumoral del *stent*, el crecimiento proximal o distal al mismo y menos frecuentemente por barro biliar.¹²⁻¹⁵

Se ha demostrado que los drenajes de plásticos rectos ofrecen menor resistencia a la bilis, lo que



○ **Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier para permeabilidad de la prótesis.



retrasa su obstrucción. Los SP presentan una mayor propensión a la oclusión por la formación de una capa bacteriana (*biofilm*) con depósito de barro biliar. Frecuentemente se requieren de cambios repetidos del *stent* para mantener el drenaje biliar.¹⁷⁻²⁰

Las investigaciones sobre material para prevenir la obstrucción por precipitación de los solutos de la bilis, han tenido escasa trascendencia práctica.^{1,20}

Este estudio aleatorizado demostró que el uso de una dosis diaria de ácido ursodesoxicólico en pacientes con prótesis biliar plástica, resulta en una reducción relativa del riesgo de oclusión de la prótesis biliar a 120 días, logrando una patencia más prolongada que permite alcanzar al menos los tres meses libres de obstrucción con la consecuente disminución del riesgo de colangitis en los pacientes. Este efecto benéfico se encontró independientemente de la etiología benigna o maligna de la obstrucción biliar.

Considerando la disponibilidad, efectividad y bajo porcentaje de efectos adversos (descritos en estudios de bioseguridad del fármaco), el ácido ursodesoxicólico es una terapia a tener en mente en los pacientes con colocación de prótesis plástica biliar en

quien se espere mantendrá la prótesis en posición al menos durante tres meses.

Referencias

- Galanti D, Schwarzer G, Bassler D, Allgaier HP. Ácido ursodesoxicólico y/o antibióticos para la prevención de la oclusión del stent biliar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4; 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de: The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-60.
- Van Den Bosch RP, Van der Schelling GP, et al. Guidelines for the applications of surgery and endoprosthesis in the palliation of obstructive jaundice in Advanced Cancer of the Pancreas. *Ann Surg* 1994;21:18-23.
- Pedersen F.M. Endoscopic management of Malignant Biliary obstruction: Is stent size of 10 French gauge better than 7 French gauge? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:185-189.
- Meyerson SM, Greenen JE, Catalano MF, et al. "Tanenbaum" Teflon stents vs Traditional polyethylene stents for treatment of malignant biliary strictures: A multicenter prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1998;7:AB122
- Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable Malignant Strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1-7.
- Lewis WD, Cady B, Rohrer RJ, et al. Avoidance of transhepatic drainage prior to hepaticojejunostomy for obstruction of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:381-6.
- Costamagna G, Mutignani M, Rotondano G, et al. Hydrophilic hydromer-coated polyurethane stents versus uncoated stents in malignant biliary obstructions: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;51:8-11.
- Devieje J, Baize M, De Toeuf J, Cremer M. Long term follow up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988;34:95-101.
- Carr-Locke DL, Ball TJ, Connors PJ, et al. Multicenter randomized trial of Wallstent biliary endoprosthesis versus plastic stents. *Gastrointest Endosc* 1993;39:310A.
- Huibregtse K, Cheng J, Coene PPLO, et al. Endoscopic placement of expandable metal stents for biliary strictures. A preliminary report on experience with 33 patients. *Endoscopy* 1989;21:280-2.
- Lammer J, Klein GE, Kleinert R, et al. Obstructive jaundice: use of expandable metal endoprosthesis for biliary drainage: work in progress. *Radiology* 1990;177:789-92.
- Fockens P, Waxman I, Davids PH, et al. Early recurrence of obstructive jaundice after placement of a self-expanding metal endoprosthesis. *Endoscopy* 1992;24:428-30.
- Piñol V, Castells A, Bordas JM, et al. Tratamiento de la ictericia obstructiva de causa neoplásica. Estudio controlado y aleatorizado comparando prótesis autoexpandible percutánea frente a prótesis de polietileno endoscópica. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:90A.
- Earnshaw JJ, Hayter JP, Teasdale C, Beckly DE. Should endoscopic stenting be the initial treatment of malignant biliary obstruction? *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:338-41.
- Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, Cotton PB. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:466-71.
- Gersin KS, Fanelli RD. Laparoscopic endobiliary stenting as an adjunct to common bile duct exploration. *Surg Endosc* 1998;12:301-4.
- Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, et al. Long term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* 2001;54:162-7.
- Jain SK, Stein R, Bhuvu M, Goldberg MJ. Pigtail stents: an alternative in the treatment of difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2001;52:490-3.
- Somogyi L, Chuttani R, Croffie J, et al. Biliary and Pancreatic stents. Technology Status Evaluation report. *Gastrointest Endosc*. 2006;910-19.