

Revista Internacional de Grupos de Investigación en Oncología

www.elsevier.es/regio



Original

Tratamiento de la obstrucción biliar maligna con colangiografía transparietohepática

C. Maximiano Alonso^{a,*}, A.C. Sánchez Ruiz^a, A. García-Suárez^b,
B. Cantos Sánchez de Ibargüen^a, M. Méndez García^a y M. Provencio Pulla^a

Servicio de Oncología Médica Servicio de Radiología Intervencionista. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2011

Aceptado el 10 de febrero de 2012

Palabras clave:

Obstrucción biliar

Prótesis biliar

Colangiografía transparietohepática

Quimioterapia

R E S U M E N

Introducción: Se recogieron los datos de todos los pacientes con obstrucción maligna de las vías biliares tratados con colangiografía transparietohepática (CTPH) en nuestro centro, desde noviembre de 1996 hasta abril de 2005, un total de 48 pacientes.

Material y métodos: Se valoran las diferencias analíticas, la desaparición o no de los síntomas asociados y la supervivencia de los pacientes desde la colocación de la prótesis.

Resultados: La media del descenso de bilirrubina fue de 12,5 mg/dl y el nadir se alcanzó en el 50% de los enfermos a los 20 días de la colocación de la prótesis. La complicación más frecuente fue la obstrucción de la prótesis (29,2%) y se colocaron segundas prótesis en el 27% de los pacientes y una tercera prótesis en el 7%. La supervivencia media tras la colocación de la prótesis fue de 8,3 meses y en 6 pacientes (12,5%) se pudo aplicar tratamiento quimioterápico posterior.

Conclusión: Esta técnica debe ser una opción a tener en cuenta en aquellos pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno.

©2011 Grupo Sanitario C.B. Publicado por Elsevier España, S. L. Todos los derechos reservados.

Treatment of malignant biliary obstruction with cholangiography transparietohepatic

A B S T R A C T

Introduction: Data were collected about 48 patients with malignant biliary obstructions that were treated with transhepatic percutaneous biliary drainage from 1996 to 2005. Methods: Analytic differences, disappearance or not of associated symptoms and overall survival were measured after prosthesis employment.

Results: The average fall of bilirubin levels was 12,5 mg/dL and the coger value was reached in 50% of patients around 20 days since prosthesis employment. The most common

Keywords:

Biliary obstructions

Biliary prosthesis

Chemotherapy

Transhepatic percutaneous biliary drainage

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: conxtanza@gmail.com (C. Maximiano Alonso)

complication was obstruction (29.2%), second prosthesis was necessary in the 27% and third in the 7%. The average survival after prosthesis employment was 8.3 months, chemotherapy were administered in six patients (12.5%) after prosthesis employment.

Conclusions: This technique should be an option to be considered in patients with malignant obstructive jaundice.

© 2011 Grupo Sanitario C.B. Published by Elsevier España, S. L. All rights reserved.

Introducción

El uso de prótesis biliares, con intención paliativa, en pacientes con obstrucción maligna de la vía biliar y con criterios de irresecabilidad y/o inoperabilidad, ha desplazado a la cirugía tradicional de derivación biliar.

Existen dos grupos bien diferenciados de obstrucción maligna de las vías biliares: a) tumores primarios hepáticos; de la vía biliar y del parénquima y b) Enfermedad metastásica hepática parenquimatosa e hiliar compresiva.

Las endoprótesis biliares se pueden colocar mediante dos técnicas¹⁻³: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colangiografía transparietohepática.

Las indicaciones de ambas son muy similares. Su utilización depende de la facilidad de acceso y de la experiencia acumulada en cada centro. La técnica endoscópica tiene la ventaja de que puede obtener material para el diagnóstico anatomopatológico⁴.

El objetivo de la colocación de las prótesis biliares es paliar síntomas como la ictericia, el prurito, el dolor, las colangitis de repetición o la malabsorción que influyen negativamente en la calidad de vida del paciente y acortan su supervivencia.

Existen distintos tipos de prótesis biliares, cuya diferencia fundamental es el material del que están fabricadas: metálicas y plásticas⁵. Las prótesis plásticas se obstruyen con mayor frecuencia con material bacteriano y barro biliar, haciendo necesario su recambio frecuente. La duración de la prótesis se relaciona con su diámetro y el material con el que está fabricada; el diámetro de la prótesis está limitado por el canal endoscópico y por la mayor dificultad de colocación según aumenta el calibre. La duración de una prótesis plástica de 10 y 11.5 French es de 3 a 4 meses. El recambio de la prótesis debe hacerse de forma programada cada tres meses o en función de la aparición de ictericia y/o fiebre, lo que requiere el recambio urgente de la prótesis, que se puede realizar de manera electiva gracias al uso de antibioterapia por vía intravenosa de amplio espectro. Se ha observado en estudios recientes que el recambio de la prótesis antes de que complete su oclusión aumenta el tiempo libre de síntomas, pero aumenta los costes⁶.

Las prótesis metálicas tienen una vida media hasta la obstrucción de 8 meses. Pueden alcanzar un mayor diámetro, la obstrucción por barro biliar es menos frecuente, pero el tumor tiende a crecer hacia el interior invadiendo la malla metálica. El tratamiento de una prótesis metálica obstruida se realiza colocando una prótesis plástica en su interior. Tienen dos inconvenientes fundamentales: su coste elevado y que no

se pueden recambiar. Las prótesis metálicas son ventajosas en aquellos pacientes con una supervivencia mayor de seis meses, para evitar recambios. En este grupo se aumenta el tiempo libre de obstrucción y se abaratan los costes. Si la supervivencia es menor de seis meses, los costes se igualan a favor de las prótesis plásticas⁷.

Para identificar aquellos pacientes que pueden tener una supervivencia mayor de seis meses y beneficiarse de la cirugía derivativa o la colocación de prótesis metálicas, el único factor pronóstico independiente es el tamaño del tumor. Los tumores de la vía biliar de más de 3 cm de diámetro se asocian a una supervivencia menor de seis meses^{1,8}.

Los pacientes con obstrucción maligna de la vía biliar presentan limitaciones importantes respecto al posible empleo de quimioterapia. La gran mayoría de los fármacos están contraindicados en la insuficiencia hepática tanto de origen parenquimatoso como biliar, sobre todo si los pacientes presentan colemias superiores a 3 mg/dl. Dentro de este tipo de pacientes encontramos un pequeño grupo que podría beneficiarse del uso de quimioterapia una vez normalizada la función hepática, resolviendo la obstrucción biliar mediante las técnicas ya mencionadas, como es el caso de pacientes con adenocarcinoma de colon, páncreas y linfoma. Las publicaciones al respecto son escasas.

El uso de estas prótesis no está exento de efectos secundarios y riesgos, por lo que las indicaciones se deben ajustar en función de la esperanza de vida del paciente y de la morbilidad esperada. No se recomienda colocar endoprótesis biliares en enfermos con ascitis y coagulopatía incorregible. Así podemos predecir aquellos pacientes que se pueden beneficiar de esta técnica en términos de supervivencia y calidad de vida, es decir en aquellos pacientes con esperanza de vida muy corta y/o con mala situación general.

Objetivos

Se recogió retrospectivamente la experiencia en nuestro centro, en el tratamiento de obstrucciones biliares malignas con colangiografía transparietohepática (CTPH), cuantificando las diferencias en las cifras de bilirrubina antes y después de la prótesis, la desaparición de síntomas como el prurito y el porcentaje de pacientes en los que es posible aplicar quimioterapia posteriormente. Como segundo objetivo se planteó el estudio de las complicaciones derivadas de la colocación de la prótesis: características, tipo y frecuencia. En tercer lugar la supervivencia global y la supervivencia después de la colocación de la prótesis.

Material y métodos

Se tomaron los datos de todos los pacientes con obstrucción maligna de la vía biliar tratados en el Servicio de Radiología Intervencionista sometidos de forma consecutiva a CTPH por obstrucción maligna, demostrada a través de pruebas de imagen como ecografía hepática y/o tomografía axial computerizada, desde noviembre de 1996 a abril del 2005. De los 48 enfermos 27 eran mujeres y 21 hombres, con una edad media de 68,6 años (38,7-92,3 años).

Se colocaron prótesis metálicas de entrada en el 100% de los pacientes.

Fueron utilizados para el análisis los siguientes datos recogidos de la historia clínica: edad, sexo, fecha de nacimiento, órgano afectado, histología, fecha del diagnóstico, estadio, fecha de la cirugía (si la hubo), tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia si existió, fecha de aparición de la ictericia, cifra de bilirrubina, existencia o no de prurito, existencia de metástasis hepáticas o hiliares, resección previa a ese nivel, presencia de dilatación de la vía biliar, localización y tamaño de la misma, colangitis previa, valores de laboratorio previos a la colocación de la prótesis (GOT, GPT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina y LDH), fecha de colocación de la prótesis, tipo de prótesis (metálica o plástica), valores de laboratorio posteriores a la colocación de la prótesis (GOT, GPT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina y LDH), complicaciones, fecha de la segunda prótesis, administración post-prótesis de quimioterapia, fecha de fallecimiento o fecha de la última revisión.

Método estadístico

El estudio consta de una parte descriptiva en la cual las variables cualitativas obtenidas se presentan con el valor absoluto y el porcentaje, y los datos cuantitativos se describen mediante la media, mediana, desviación típica y rango muestral. El descenso de las variables enzimáticas se calculó mediante un test t de Student para datos pareados y se representa con la media de las diferencias y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se calcula la supervivencia global de los pacientes y la supervivencia por cada uno de los factores de riesgo (edad < 60 / > 60 y colocación de la prótesis biliar), mediante el método del producto límite de Kaplan-Meier. La supervivencia global y la supervivencia tras la colocación de la prótesis, se definió como el intervalo entre la fecha de colocación de la prótesis y el fallecimiento o el último seguimiento. Las curvas obtenidas por este método han sido comparadas con el test de log-rank. Las gráficas de las variables enzimáticas están representadas con barras de error, con la media en el punto central, y la barra es el intervalo de confianza.

Resultados

Fueron estudiados cuarenta y ocho pacientes, 27 mujeres y 21 hombres, la edad media fue 68,6 años (desviación estándar de 14,9 años).

Respecto a la localización del tumor primario, el 45,8% eran tumores de la vía biliar (colangiocarcinomas, vesícula, Klastkin), 16,7% adenocarcinomas de páncreas, 10,4% adenocarcinomas de colon, 12,5% tumor gástricos y el 14,6% otros, entre los que se incluyen linfomas y cáncer de mama, por ejemplo. El 75% eran tumores avanzados (estadios III y IV). La presencia de metástasis hepáticas aparece en el 22,9%, con resección previa de las mismas en el 6,3%, la localización hilar de las metástasis aparece en un 6,3%. Las características clínicas de los pacientes están expuestas en la tabla 1. La cifra media de bilirrubina fue 18,64 mg /100 ml (3-37 mg/100 ml). La dilatación de la vía biliar fue intrahepática en el 97,9% y extrahepática en el 54,2%. Como características clínicas relevantes tuvimos en cuenta la existencia de colangitis previa y/o prurito, que encontramos en un 14,6% y 35,4% respectivamente.

También se analizó qué tratamiento habían recibido previamente, el 18,8% habían recibido previamente quimioterapia, el 6,3% resección de metástasis hepáticas y 3 de ellos radioterapia.

El 100% de los pacientes recibieron profilaxis antibiótica previa. En el momento del fallecimiento presentaban ictericia el 45,8% de los pacientes.

La supervivencia acumulada calculada por el método de Kaplan-Meier, desde la colocación de la prótesis al fallecimiento o al último contacto con el paciente es de 3,7 meses, incluido en un intervalo que va desde 1 día a 42,7 meses, IC del 95% (fig. 1).

La supervivencia media calculada desde la colocación de la prótesis es de 6,5 meses. La supervivencia media desde el diagnóstico del tumor fue de 18 meses (0,4-128,8 meses), dado que el tamaño de la muestra es muy pequeño no podemos realizar una supervivencia estratificada según el tipo de tumor.

La mejor supervivencia la observamos en los tumores de la vía biliar, como ya se ha observado en otras series^{1,2}.

Tabla 1 - Características clínicas generales

Edad	68,6 ± 14,9
< 60	14 (29,2)
> 60	34 (70,8)
Sexo (%)	
Hombre (%)	27 (56,3)
Mujer (%)	21 (43,8)
Tumor primario (%)	
T. vía biliar (%)	22 (45,8)
T. páncreas (%)	8 (16,7)
T. gástrico (%)	6 (12,5)
T. colon (%)	5 (10,4)
Otros (%)	7 (14,6)
Histología	
Adenocarcinoma	43 (89,6%)
Linfoma	2 (4,2%)
Otros	3 (6,3%)
Estadios	
I	2 (4,2%)
II	10 (20,8%)
III	24 (50%)
IV	12 (25,4%)
T: tumor.	

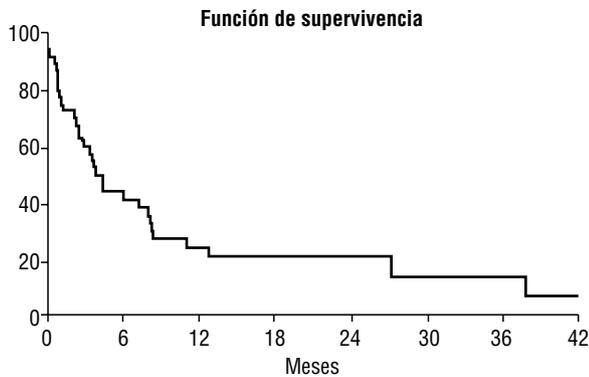


Fig. 1 - Supervivencia según Método de Kaplan-Meier.

Tabla 2 - Valores antes y después de la colocación de la prótesis

	Cifra media pre-prótesis (rango)	Cifra media pos-prótesis (rango)	p
Bilirrubina (n: 36/48)	18,64 mg/dl (3-37)	6,11 mg/dl (1-21)	< 0,005
GOT (n: 32/48)	152,59 U/l (24-452)	51,66 U/l (13-172)	< 0,005
GPT (n: 32/48)	218,50 U/l (26-711)	50,66 U/l (17-223)	< 0,005
GGT (n: 32/48)	554,63 U/l (48-1661)	282,16 U/l (30-1248)	< 0,005

Analizamos el descenso de las cifras de bilirrubina, de las enzimas hepáticas y de colestasis tras la colocación de la prótesis (tabla 2).

Se observa una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$, IC 95%) tanto de la bilirrubina como de las enzimas hepáticas. La media de descenso de la bilirrubina es de 12,5 mg/dl con un intervalo de confianza de 95%, entre 9,8-15,2 ($p < 0,001$). Lo mismo ocurre con el resto de las enzimas hepáticas, la GOT baja 100,9 mg/dl (57,5-144,3 mg/dl) ($p < 0,001$ IC 95%) Como se observa en la figura 2, muestran como desciende

la bilirrubina y las enzimas hepáticas tras la colocación de la prótesis.

Tras la colocación de la prótesis, 19 de los 36 pacientes reevaluados alcanzaron como cifra mínima de bilirrubina valores menores de 3 mg/dl (1-3 mg/dl), de los cuales, seis (12,5%) recibieron quimioterapia posterior, la cifra media de bilirrubina inicial en este grupo fue de 16 mg/dl y la cifra media tras la colocación de la prótesis fue de 3 mg/dl. Dado el escaso número de pacientes, no podemos analizar la respuesta a este tratamiento.

Para analizar el tiempo desde la colocación de la prótesis biliar hasta que se alcanzó el valor mínimo, se obtuvieron datos de 35 de los 48 pacientes de la serie. Dado que no se realizó un seguimiento analítico ni clínico a intervalos fijos, utilizamos como medida del tiempo de descenso la mediana, con un valor de 20 días. Este dato nos informa de que, en la mitad de los pacientes, la disminución de bilirrubina en plasma alcanza su valor mínimo el día 20 tras la colocación de la prótesis.

En 22 pacientes persistían valores elevados de bilirrubina en el momento de su fallecimiento, con una cifra media de bilirrubina de 10,2 mg/dl (4-20 mg/dl).

Analizamos si la edad de los pacientes influía en los resultados, especialmente en la supervivencia. Realizamos el corte de edad en los 60 años. En esa edad y por debajo había 14 pacientes. La supervivencia media del grupo de menor edad es de 3 meses, y el grupo de mayor edad es de 3,5 meses, calculado por el Método de Kaplan-Meier sin significación estadística ($p = 0,84$), con valor muy limitado por el pequeño tamaño de la muestra.

Analizamos las complicaciones observadas en estos pacientes en 26 de los 28 evaluables, el 54,2% del total presentó algún tipo de complicación. La más frecuente fue la obstrucción de la prótesis (29,2%), seguido de la infección en un 8,3% y la hemorragia en el 6,3%. En la mayoría de los pacientes en los que se obstruyó la prótesis se colocó una nueva. El tiempo medio entre la primera y la segunda prótesis fue de 4,2 meses (15 días-12 meses) La supervivencia media tras la colocación de la segunda prótesis fue de 8,3 meses (1-24 meses).

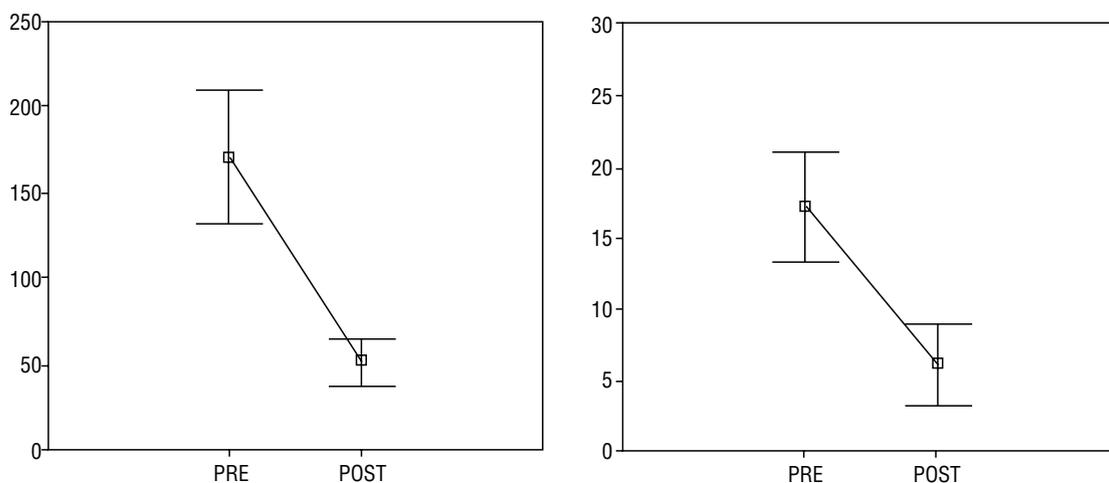


Fig. 2 - Descenso de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina tras la colocación de prótesis.

Discusión

La colocación de endoprótesis biliares es una técnica de uso frecuente en pacientes con obstrucción maligna de la vía biliar que no son susceptibles de tratamiento quirúrgico³. El metabolismo vía hepática de gran número de quimioterápicos impide que a los enfermos con cifras altas de bilirrubina se les pueda aplicar quimioterapia, quedando privados de una buena opción de tratamiento paliativo.

Nuestro objetivo fue definir aquellos pacientes que se podrían beneficiar de esta técnica, por factores pronósticos, como la edad, la localización, sin olvidar la morbilidad y complicaciones del procedimiento, ajustando las indicaciones^{4,9,10}.

Las características clínicas de nuestros pacientes son similares a las descritas en otras series^{1,6,8,11}. Hablamos de un grupo muy heterogéneo de pacientes, tanto en relación con la edad, tipo de tumor, resultados, seguimiento y tratamientos recibidos previamente. Adaptando la técnica, el material de la prótesis y el gasto a las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes, como por ejemplo utilizar prótesis plásticas en pacientes con una supervivencia menor de 3 o 4 meses y utilizar prótesis metálicas en pacientes con mayor esperanza de vida⁸.

Se trata de un estudio retrospectivo, con limitaciones, tanto en relación con el tamaño muestral, como con la gran variabilidad de tratamientos añadidos y un seguimiento no establecido previamente.

La presencia de ictericia es una constante en todos los pacientes en rangos muy variables sin relación con el prurito¹² que aparece en un 35,4% de los mismos. No existe relación directa entre dicho síntoma y la cifra de bilirrubina plasmática. El prurito podría estar en relación con los distintos ácidos y sales biliares y su depósito en la piel o con su interacción con los receptores de endorfinas en el sistema nervioso, lo que hace muy difícil su manejo.

La supervivencia acumulada es de 3,7 meses con un intervalo amplio, ya que se trata de un grupo de pacientes muy heterogéneo^{1,9,13}. Cuando las series son más homogéneas, especialmente las que recogen solamente pacientes con tumores de las vías biliares, pueden observarse supervivencias ligeramente superiores, porque la evolución natural de estos tumores es mejor ya que se diagnostican en fases más precoces, con afectación de la vía biliar, mayor o menor infiltración local, sin metástasis al inicio. Cuando analizamos en nuestra serie este subgrupo por separado, también observamos que la supervivencia es mejor alcanzando los 10,7 meses. Las características de este subgrupo de pacientes de tumores de la vía biliar, debido a avanzada la edad y mala situación general, no permitió la administración de quimioterapia, por lo que no se pudo establecer una relación con la supervivencia global.

El descenso máximo de la bilirrubina se obtuvo entre los 20 y 30 días tras la colocación de la prótesis. Este dato es útil para calcular los tiempos de solicitud de pruebas analíticas a nuestros pacientes, informar a los enfermos y calcular plazos para una posible quimioterapia posterior.

El 12,5% de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico tras la colocación de la prótesis. El número es muy

pequeño y no permite extraer conclusiones en relación con el aumento o no de la supervivencia, pero sí nos permite pensar que en tumores con elevada quimiosensibilidad, como el linfoma, el cáncer de mama, cánceres neuroendocrinos o el cáncer colorrectal, que presenten cuadros de ictericia obstructiva, puede ser una opción terapéutica la colocación de estas endoprótesis biliares, como paso intermedio para una quimioterapia posterior. En esta serie los enfermos que recibieron quimioterapia posterior no se evidencian diferencias de tolerancia, toxicidad al tratamiento, aunque vuelvo a insistir en las limitaciones del tamaño muestral y su heterogeneidad. Hay que destacar el escaso número de publicaciones que hacen referencia a la quimioterapia tras el descenso vía prótesis biliar de las cifras de bilirrubina.

Esta técnica debe ser una opción a tener en cuenta en aquellos pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno, con ausencia de ascitis y coagulopatía incorregible. Sin olvidar la opción de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, en caso de accesibilidad, teniendo en cuenta la posibilidad de realizar un diagnóstico anatomopatológico³ con un perfil similar de indicaciones y complicaciones^{2,11}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- García Sánchez MV, López Vallejos P, Pérez de Luque D, et al. Tumores biliopancreáticos: supervivencia y calidad de vida en los pacientes sometidos a tratamiento paliativo. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2004;96(5):305-14.
- Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet*. 1994; 344:1655-60.
- Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*. 1987;2:57-62.
- Folgen EL, Sherman S, Park SH, McHenry L, Lehman GA. Therapeutic Biliary Endoscopy. *Endoscopy*. 2003;35:156-63.
- Beissert M, Wittenberg G, Sandstede J, Beer M, Tschammler A, Burghardt W, et al. Metallic stents and plastic endoprotheses in percutaneous treatment of biliary obstruction. *Z Gastroenterol*. 2002;40(7):503-10.
- Wiedmann M, Dietrich A, Mossner J, Witzigmann H, Caca K. Combined percutaneous transhepatic biliary drainage with port implantation for management of patients with malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1): 117-20.
- Nakai Y, Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, et al. Efficacy and safety of the covered Wallstent in patients with distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(5):742-8.
- Yoshida H, Mamada Y, Taniiai N, Mizuguchi Y, Shimizu T, Yokomuro S, et al. One-step palliative treatment method for

- obstructive jaundice caused by unresectable malignancies by percutaneous transhepatic insertion of an expandable metallic stent. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(15):2423-6.
9. Zhai R, Qian X, Dai D, Yu P. Malignant biliary obstruction: treatment with interventional radiology. *Chin Med J.* 2003; 116(6):888-92.
 10. Pappas P, Leonardou P, Kurkuni A, Alexopoulos T, Tzortzis G. Percutaneous insertion of metallic endoprotheses in the biliary tree in 66 patients: relief of the obstruction *Abdom Imaging.* 2003;28(5):678-83.
 11. Alfke H, Alfke B, Froelich JJ, Klose KJ, Wagner HJ. Treatment of malignant occlusion by means of transhepatic percutaneous biliary drainage with insertion of metal stens: results of an 8 year follow-up and analysis of the prognostic parameters. *Rofo.* 2003;175(8):1125-9.
 12. Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* 2001;27:305-12.
 13. Lee BH, Choe DH, Lee Jh, Kim KH, Chin SY. Metallic stents in malignant biliary obstruction: prospective long-term clinical results. *AJR.* 1997;168(3):741-5.