



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y  
TOXICOLOGÍA**

**TESIS DOCTORAL:**

**ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE CAUSA MALIGNA IRRESECABLE TRAS  
CPRE FALLIDA. FACTORES PREDICTORES DEL PRONÓSTICO.  
TRATAMIENTO MEDIANTE DRENAJE GUIADO POR ECOENDOSCOPIA  
VERSUS DRENAJE PERCUTÁNEO.**

Presentada por Noelia Alcaide Suárez para  
optar al grado de  
doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dr. Luis Fernández Salazar





---

**Universidad de Valladolid**

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art.2.1c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)*

D. LUIS FERNÁNDEZ SALAZAR, con D.N.I. nº 09322609 L  
profesor del departamento de MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

Centro FACULTAD DE MEDICINA  
Correo electrónico luisfernsal@gmail.com,

como Director de la Tesis Doctoral titulada **ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE CAUSA MALIGNA IRRESECABLE TRAS CPRE FALLIDA. FACTORES PREDICTORES DEL PRONÓSTICO. TRATAMIENTO MEDIANTE DRENAJE GUIADO POR ECOENDOSCOPIA VERSUS DRENAJE PERCUTÁNEO.**

presentada por D<sup>a</sup> NOELIA ALCAIDE SUÁREZ  
alumna del **Programa de Doctorado en Medicina Interna**  
impartido por el departamento de MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

autoriza la presentación de la misma, considerando que el trabajo realizado por la doctoranda es un trabajo de investigación original, bien diseñado y estructurado metodológicamente, con conclusiones relevantes en la práctica clínica.

Valladolid, 8 de septiembre de 2015

El Director de la Tesis,

Fdo.: DR D LUIS FERNÁNDEZ SALAZAR

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



## **AGRADECIMIENTOS**

A Luis Fernández Salazar, por su dedicación, constancia, buenas ideas y disponibilidad desde el primer momento.

A Manuel Pérez-Miranda, por ofrecerme la posibilidad de realizar la tesis sobre este tema. Referente de capacidad de trabajo y perseverancia, brillante.

A Marian Udaondo, Benito Velayos, Carlos de la Serna, Lourdes del Olmo y Javier Trueba, por su colaboración para que este trabajo haya podido salir adelante.

A Sara, Maite, Rafa, Lorena, Alba, Irene, Fer y Ramón, los residentes del Río Hortega, porque juntos nos iniciamos en las bases de datos.

A mis amigas y amigos, en especial a “Compañeras de Promoción”.

A Mario, por su apoyo incondicional.

A mis padres, hermanos y sobrinos.



## ABREVIATURAS

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

CTPH: Colangiografía transparietohepática.

DBUSE: Drenaje biliar guiado por ultrasonografía endoscópica.

QT: Quimioterapia.

TC: Tomografía computarizada.

CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética.

USE: Ultrasonografía endoscópica.

RM: Resonancia magnética.

RV: Rendezvous.

INR: Ratio internacional normalizada.

IC: Intervalo de confianza.

DS: Desviación estándar.



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
1. Etiología, clínica y opciones terapéuticas de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno.....	13
2. Procedimientos para el drenaje de la vía biliar en la ictericia obstructiva de origen maligno.....	22
2.1 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).....	22
2.2 Colangiografía transparietohepática (CTPH).....	27
2.3 Drenaje biliar guiado por ultrasonografía endoscópica (DBUSE)....	32
2.4 Técnicas quirúrgicas.....	42
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>45</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>49</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>53</b>
1. Población y recogida de datos.....	55
2. Descripción de los procedimientos.....	56
2.1 CPRE.....	56
2.2 CTPH.....	57
2.3 DBUSE.....	57
3. Variables clínicas y definiciones.....	58
4. Metodología y análisis estadístico.....	64
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
1. Descripción de la situación clínica y del pronóstico de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno no resuelta mediante CPRE.....	69
2. Identificación de los factores predictores de la evolución de los pacientes...78	
3. Estudio comparativo de CTPH y DBUSE de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno tras CPRE fallida.....	99
Estudio comparativo de CPTH y DBUSE mediante la inserción de prótesis metálicas de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno tras CPRE fallida.....	116
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>153</b>



# **INTRODUCCIÓN**



## **1. ETIOLOGÍA, CLÍNICA Y OPCIONES TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO.**

La ictericia obstructiva de origen maligno se produce por la obstrucción de la vía biliar o por la afectación hepática extensa por invasión tumoral o metástasis. Esto conlleva un rápido deterioro del estado general del paciente (1-2) y puede ocurrir en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, siendo el síntoma de inicio del que se deriva el diagnóstico o presentarse en fases más tardías (3-4).

La mayoría de las estenosis biliares malignas se deben a carcinoma de páncreas, colangiocarcinoma y enfermedad metastásica en los ganglios periportales e hiliares. Mucho menos común es la obstrucción biliar derivada del carcinoma hepatocelular (5).

El cáncer de páncreas es un tumor maligno de mal pronóstico. El 85% de las neoplasias del páncreas son adenocarcinomas. En el mundo, constituye la octava causa de muerte por cáncer en varones y la novena en mujeres (6). La incidencia en la población general es de 8,8 por 100.000 habitantes y es mayor en varones que en mujeres, ratio 1,3:1 (7). Afecta principalmente a individuos de países industrializados y es raro su diagnóstico antes de los 45 años. La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo existente aunque únicamente un 15-20% de los pacientes son candidatos a esta debido a su presentación avanzada en el momento del diagnóstico. Aun así, el pronóstico es malo y la mayoría de los pacientes fallecerán a causa de esta enfermedad a pesar de los progresos en las técnicas quirúrgicas y la terapia adyuvante. La supervivencia a los 5 años tras una pancreaticoduodenectomía es del 25-30% con ganglios negativos y sólo del 10% con ganglios positivos.

El colangiocarcinoma constituye el 3% de los tumores gastrointestinales y la incidencia en Estados Unidos es de 1-2 casos por 100.000 habitantes. Se trata de un tumor muy agresivo debido a que la mayoría se encuentran localmente avanzados en el momento

de su presentación. Se han reconocido factores de riesgo específicos para el desarrollo de este tipo de tumor, como son la colangitis esclerosante, los quistes coledocales y las hepatolitis (8). Las enfermedades crónicas hepáticas, cirrosis e infecciones virales también se consideran factores de riesgo, principalmente de formas intrahepáticas de colangiocarcinoma. Por causas no totalmente aclaradas, la incidencia del colangiocarcinoma intrahepático ha aumentado en las últimas dos décadas (9) mientras que el extrahepático ha descendido (10). Se cree que el aumento en la incidencia del colangiocarcinoma intrahepático se debe al desarrollo de métodos diagnósticos para identificar lesiones en la vía biliar que antes eran infradiagnosticadas y por el incremento en la frecuencia de algunos de sus factores de riesgo como la cirrosis, la enfermedad hepática de origen enólico y la infección por el virus de la hepatitis C. Desafortunadamente, el colangiocarcinoma tiene muy mal pronóstico, con menos del 10% de supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico en caso de localización hiliar. Sólo el 20-30% de los pacientes son candidatos a una completa resección (11), siendo la mediana de supervivencia tras la cirugía de 1 a 4 años y en tumores irresecables de 5 a 9 meses (12).

Los signos y síntomas de la obstrucción biliar varían en función del grado de evolución de la enfermedad, historia de intervención previa y comorbilidades. La ictericia se evidencia a partir de niveles de bilirrubina séricos por encima de 3 mg/dl. El prurito es un síntoma típico en estos pacientes, con patogenia poco conocida, y sin relación con el valor de bilirrubina y ácidos biliares séricos, que puede producir un efecto deletéreo importante sobre la calidad de vida. Otros síntomas que pueden aparecer son la alteración en el sabor de los alimentos o la anorexia intensa, que se resuelven tras restablecer el drenaje biliar. Los pacientes pueden también desarrollar un cuadro infeccioso con un rápido deterioro clínico por colangitis y sepsis. (13). Por tanto, en función de la clínica desarrollada, precisarán una intervención electiva, urgente o constituirá una emergencia. Además, la obstrucción al flujo biliar ocasiona la presencia de sustancias tóxicas en el organismo que pueden llegar a ocasionar alteraciones

sistémicas como fallo hepático, disfunción cardíaca, alteración de la hemostasia o de la inmunidad (14).

Como se ha comentado anteriormente, únicamente una minoría de los casos de ictericia obstructiva maligna es susceptible de tratamiento quirúrgico con intención curativa debido a que existe una diseminación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Lo más frecuente es que cuando existe obstrucción de la vía biliar, sea necesario el drenaje biliar como tratamiento paliativo. En el pasado, el único tratamiento existente era el quirúrgico, agresivo, con morbilidad elevada, necesidad de anestesia general y de estancias hospitalarias largas. Desde hace tres décadas, los drenajes endoscópicos y percutáneos de la vía biliar se encuentran disponibles en la mayoría de los hospitales, constituyendo técnicas mínimamente invasivas que han revolucionado el manejo y tratamiento de pacientes con obstrucción biliar. Estos procedimientos han suplantado al bypass quirúrgico, ya que son técnicas con menores complicaciones y costes (15). Actualmente, el mismo paciente puede ser sometido a estos procedimientos, bajo sedación profunda y de manera ambulatoria o con estancias hospitalarias cortas. La elección de una u otra técnica depende fundamentalmente de la disponibilidad de cada centro y la experiencia de los médicos teniendo también en cuenta las preferencias del paciente tras recibir la información adecuada sobre ventajas, inconvenientes e impacto en la calidad de vida de cada procedimiento.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el procedimiento principal para el tratamiento de la patología biliopancreática, siendo una técnica segura, eficaz y cada vez más disponible (16). Sin embargo, en un 5-10% de los pacientes no es posible su realización (17). Las alternativas a la CPRE pasan por procedimientos radiológicos, la colangiografía transparietohepática (CTPH), endoscópicos, el drenaje biliar guiado por ecoendoscopia (DBUSE) y quirúrgicos, como las anastomosis bilioentéricas quirúrgicas (Figura 1). El conocimiento de la vía biliar y sus variantes anatómicas y la experiencia en las diferentes técnicas son

fundamentales para conseguir realizar intervenciones exitosas sobre la vía biliar en situaciones complejas.

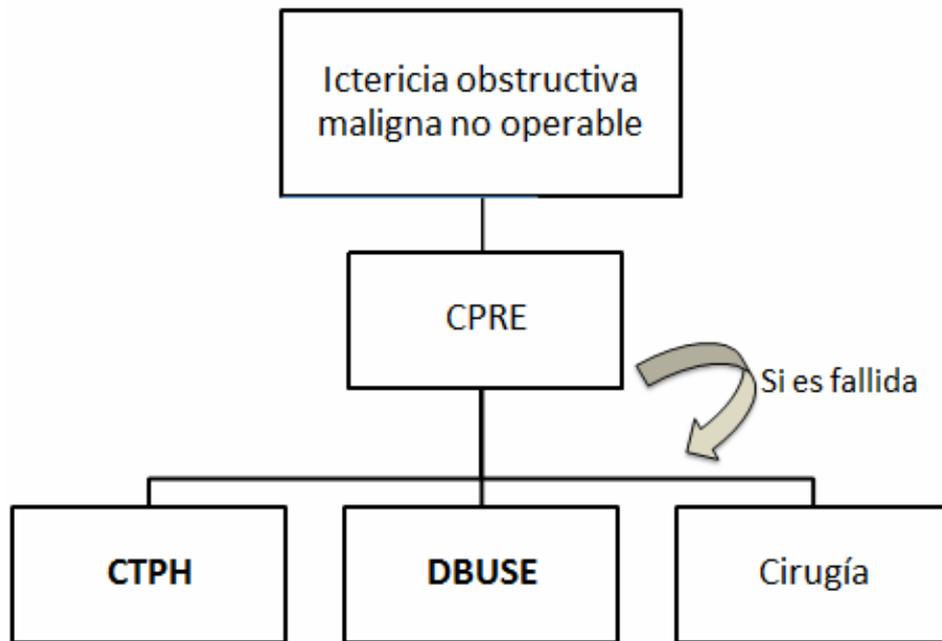


Figura 1. Algoritmo de manejo para el drenaje de la vía biliar de los pacientes con ictericia obstructiva maligna no operable.

Por tanto, la CPRE (18-20), la CTPH (21-22) y el DBUSE (20, 23) son procedimientos efectivos para conseguir la descompresión de la vía biliar. Los avances técnicos, tales como fluoroscopios de alta calidad, mejoras en los accesorios empleados en su realización o la gran variedad de prótesis disponibles, permiten actualmente la realización del drenaje biliar en los casos en los que las estenosis malignas son además complejas y extensas (24). Con la resolución de la obstrucción de la vía biliar se evitan complicaciones tales como colangitis o fallo hepático, se mejora la calidad de

vida de los pacientes y se posibilita el tratamiento quimioterápico que en caso contrario no sería posible debido al metabolismo hepático de muchos agentes quimioterápicos (18).

La mayoría de las publicaciones existentes se centran en aspectos técnicos de estos procedimientos y en confirmar la efectividad de estas técnicas para paliar los síntomas del paciente. Existe escasa información disponible de los resultados a largo plazo tras la inserción de la prótesis y sobre los factores que influyen en el éxito del procedimiento, las complicaciones relacionadas con éste y la supervivencia de los pacientes (25). Según lo publicado, el restablecimiento del drenaje biliar aumenta la supervivencia de manera significativa, 4,8-11,8 meses, independientemente de la técnica, con respecto a los pacientes en los que este drenaje fracasa, 1,3-1,8 meses (26-28) y además mejora su calidad de vida (29). Sin embargo, son estudios retrospectivos, con pocos pacientes y heterogéneos entre sí, con resultados dispares.

Uno de los principales problemas en la práctica clínica, se encuentra en decidir si un paciente con corta expectativa de vida y con un estado general deteriorado debe someterse a uno de estos procedimientos invasivos y si esto, le va a permitir poder ser subsidiario de tratamiento con quimioterapia (QT) (30). El diagnóstico del tumor habitualmente se lleva a cabo por médicos gastroenterólogos o cirujanos generales y son posteriormente los oncólogos los que se encargan del seguimiento y tratamiento de estos pacientes con tumores avanzados. De una u otra manera, el médico responsable es el que tiene que tomar la decisión de si debe o no poner en marcha la secuencia de eventos para llevar a cabo el procedimiento de drenaje biliar. El planteamiento no debe ser sólo si el hecho de colocar una prótesis a través de una estenosis maligna en la vía biliar va a suponer una situación aislada de resolución de la ictericia, sino si es una opción de tratamiento realmente adecuada para un paciente en particular teniendo en cuenta además que en muchas ocasiones la alternativa sería la abstención terapéutica. Este drenaje va a conllevar una mejoría en su calidad de vida y un aumento en su supervivencia pero es un procedimiento invasivo que requiere

ingreso hospitalario y riesgos de morbilidad, con posibilidad de portar un drenaje externo transitorio o permanente y de poder ser sometido posteriormente a reintervenciones. El proceso exige una cuidadosa selección de los pacientes tras una revisión preprocedimiento de las técnicas diagnósticas realizadas y una planificación adecuada de la intervención sobre la vía biliar en función de la localización de la estenosis, del tiempo de supervivencia esperado y de las preferencias personales de cada paciente. La decisión final del tratamiento es compleja y no debería ser tomada por un único médico sino por una unidad de medicina paliativa o un equipo multidisciplinar que incluya gastroenterólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos, basándose en las características particulares de cada caso. Además, es importante y más en los tiempos de ajustes económicos que vivimos, tener en cuenta la relación coste-efectividad del procedimiento y del material empleado.

La elección entre prótesis metálicas o plásticas, tradicionalmente, depende de la expectativa de supervivencia de los pacientes (Figuras 2 y 3). Las prótesis metálicas son más eficaces que las prótesis plásticas en cuanto a menor riesgo de obstrucciones, migraciones, complicaciones como colangitis y estancia hospitalaria (31). Las prótesis plásticas deben ser recambiadas de manera electiva cada 3 meses para evitar problemas derivados de su obstrucción o antes si producen signos y síntomas como dolor, fiebre o ictericia (32). Debido a sus amplios diámetros, las prótesis metálicas producen una descompresión biliar más rápida y con permeabilidad más prolongada que las plásticas (33-34). Sin embargo, son más caras y se consideran coste-eficaces sólo cuando el pronóstico de vida del paciente es de al menos 3 meses (35). Por otro lado, provocan una reacción inflamatoria y fibrótica alrededor del área de inserción que podría ocasionar una cirugía más compleja en el caso de que fuese necesaria (36). Existen otras terapias, como la quimioterapia, radioterapia y terapia fotodinámica, que se han desarrollado no sólo para mejorar los síntomas y supervivencia del paciente sino para aumentar la permeabilidad de las

prótesis (37). Por todo esto, en el momento de realizar la desobstrucción de la vía biliar es importante conocer el estadiaje y pronóstico del paciente.

Actualmente, no está definido un consenso sobre el enfoque más óptimo para el drenaje biliar ya que además del tipo de prótesis, hay que tener en cuenta otros aspectos, como son la localización y extensión de la estenosis, el grado de afectación del tracto biliar, el número de prótesis a emplear y si se deben o no drenar ambos lóbulos (38).

En cuanto a la localización de la obstrucción biliar, la descompresión es más compleja en las estenosis proximales que en las distales y con un menor éxito clínico (39). En las obstrucciones distales, se puede obtener un drenaje completo de todo el árbol biliar con una única prótesis, ya que la estenosis se encuentra por debajo de la confluencia de los hepáticos. En cambio, cuando la estenosis se produce en el hilio hepático, frecuentemente existe un aislamiento de los conductos hepáticos derechos e izquierdos que puede extenderse hasta envolver los conductos secundarios. Es decir, al realizar la colangiografía no se consigue una adecuada opacificación del árbol biliar, por lo que una única prótesis puede no ser efectiva para conseguir el drenaje de la totalidad de la vía biliar.

Más de la mitad del volumen del hígado es drenado a través del conducto hepático derecho, el resto se produce a través del conducto hepático izquierdo. Según algunos autores, el objetivo de la desobstrucción biliar se considera óptima cuando drena un adecuado volumen hepático (>50%) independientemente del uso de prótesis a nivel unilateral, bilateral, únicas o múltiples y se ha asociado con una mayor supervivencia con respecto a los pacientes con un drenaje menor del 50% (40). En general, para conseguir que sea mayor del 50%, se debe insertar más de una prótesis, ya sea bilateral o múltiple, dependiendo de la anatomía del paciente (41). Sin embargo, según otros autores, basta con que sea mayor del 25% para conseguir una desobstrucción de la vía biliar y mejorar los parámetros bioquímicos (42). Este drenaje se puede lograr mediante la inserción de una única prótesis en un lóbulo hepático dominante, siendo

segura, más fácil de realizar y con buenos resultados en la mayoría de los pacientes con menos complicaciones, por lo que no estaría justificado colocar más de una prótesis de manera rutinaria (43-44). En algunas ocasiones, las prótesis a nivel bilateral o múltiples pueden ser necesarias de manera específica cuando están afectados los dos lóbulos o cuando sobre un lóbulo se ha colocado una prótesis y no se han conseguido los objetivos esperados. Si tras un primer intento de drenaje biliar no se consigue una adecuada desobstrucción, puede ser preciso realizar un nuevo procedimiento para colocar más prótesis aunque esto incrementaría el riesgo de complicaciones sépticas (45).

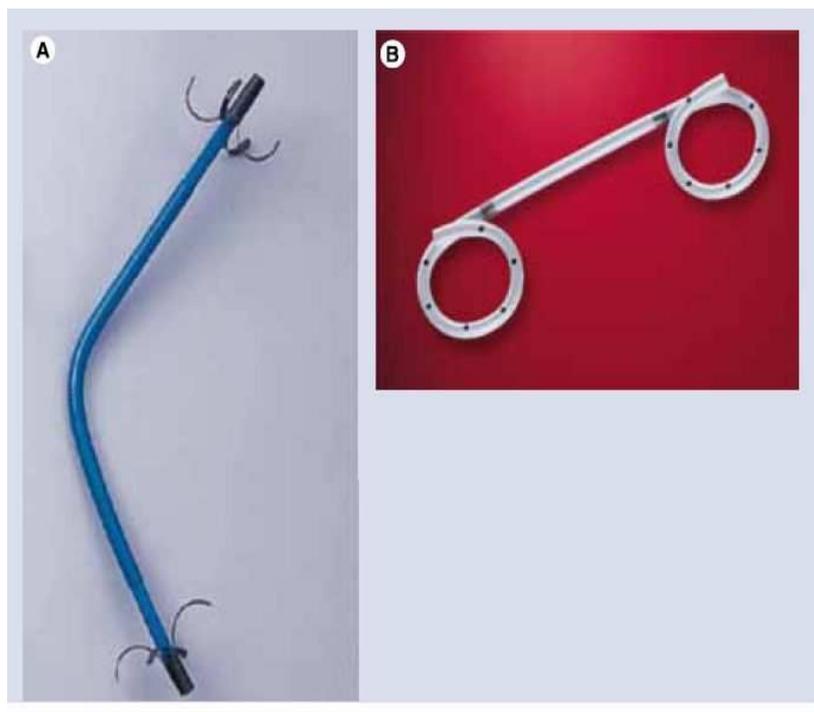


Figura 2. Prótesis plásticas. A: Prótesis plástica recta con solapas en los extremos. B: Doble pigtail. Obtenida de Ferreira et al. Expert Rev Med Devices, 2010.



Figura 3. Prótesis metálicas autoexpandibles. A: No cubierta. B: Parcialmente cubierta. C: Totalmente cubierta. Obtenida de Ferreira et al. Expert Rev Med Devices, 2010.

## **2. PROCEDIMIENTOS PARA EL DRENAJE DE LA VÍA BILIAR EN LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO**

### **2.1 CPRE**

La CPRE es un procedimiento endoscópico invasivo empleado para el manejo de patología biliopancreática. Actualmente, es el de primera elección para el drenaje inicial de la ictericia obstructiva. Es uno de los procedimientos endoscópicos técnicamente más exigentes y arriesgados para los endoscopistas por lo que requiere un adecuado entrenamiento y curva de aprendizaje. Se deben conocer las indicaciones y contraindicaciones de la técnica, realizar una correcta interpretación de los hallazgos para hacer un adecuado diagnóstico diferencial y manejar las diferentes opciones terapéuticas de la patología pancreatobiliar maligna, benigna, obstructiva y no obstructiva (39).

Tras su aparición, en 1968, la CPRE era una técnica principalmente diagnóstica. Posteriormente, con el desarrollo de otros procedimientos diagnósticos menos invasivos (ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC), colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), ultrasonografía endoscópica (USE) se han modificado las indicaciones de la CPRE, asumiendo que es una técnica predominantemente terapéutica (46) tras el diagnóstico realizado por otras técnicas de imagen. Por otro lado, las investigaciones destinadas a mejorar la eficacia, seguridad y aplicaciones de la CPRE son muy importantes. Si bien el desarrollo de la USE y otras técnicas radiológicas han disminuido el papel de la CPRE como una herramienta de diagnóstico, el crecimiento en el trasplante ortotópico de hígado y la cirugía de bypass gástrico han creado nuevas indicaciones y desafíos terapéuticos. Algunos de estos avances son la utilización de prótesis metálicas en patología

benigna, las prótesis biodegradables, el manejo de las complicaciones biliares de los pacientes trasplantados, la coledocolitiasis tras cirugía por obesidad mórbida o el tratamiento endoscópico de las colecciones pancreáticas (47).

En algunas ocasiones no es posible la realización de la CPRE porque no es posible acceder a la papila, como en el caso de las derivaciones biliopancreáticas, en la cirugía bariátrica, tras la inserción de un stent duodenal o bien, supone una gran dificultad llevarla a cabo, como tras una gastroyeyunostomía con reconstrucción en Y de Roux o en caso de obstrucción al vaciamiento gástrico. Además de estas circunstancias que pueden preverse y así optar por opciones alternativas de drenaje, la CPRE puede fallar por circunstancias técnicas como es la imposibilidad de canulación de la papila (por infiltración tumoral; por divertículos en área papilar; o con papila normal, por no poder avanzar la guía a través de la estenosis o por no conseguir colocar una prótesis). Finalmente, puede ocurrir que tras una CPRE aparentemente exitosa no se obtenga un resultado clínico esperado, como puede ser el caso de la persistencia de la ictericia tras la inserción de prótesis en las obstrucciones de origen maligno (48).

En los casos de CPRE fallida en los que la papila se encuentra accesible, existe la posibilidad de, mediante un acceso percutáneo o endoscópico, avanzar una guía por la vía biliar, en sentido anterógrado hasta la segunda porción duodenal a través de la papila y completar la CPRE, de manera retrógrada. Este procedimiento de acceso a la vía biliar en sentido anterógrado y retrógrado en la misma sesión de tratamiento recibe el término francés de rendezvous (RV) (49). Inicialmente, el RV se aplicó sobre la CTPH siendo descrito por primera vez hace más de 25 años (50-51). Las opciones de este procedimiento han ido en evolución indicándose también en los últimos años en el DBUSE (52-53).

### **2.1.1 INDICACIONES**

Las principales indicaciones de la CPRE son la extracción de cálculos en la vía biliar y el tratamiento de las estenosis malignas biliopancreáticas (54), manejo de fístulas y fugas biliares, colocación de prótesis, dilatación de estenosis o drenaje de colecciones pancreáticas (Tabla 1) (55).

Existen además recomendaciones según las cuales, cada procedimiento debe tener recogida su indicación de manera adecuada y si esta no se incluye en la indicación estándar, por lo menos debe ser justificada (56).

### **2.1.2. CONTRAINDICACIONES**

Contraindicaciones absolutas:

- Sospecha o certeza de perforación visceral.
- Obstrucción del tubo digestivo.
- Cirugía previa con anastomosis complejas del tracto digestivo superior que hace imposible el acceso a la papila del duodenoscopio.

Contraindicaciones relativas:

- Coagulopatía. La CPRE solo debe realizarse si la ratio internacional normalizada (INR) es menor de 1,5 y hay más de más de 50.000 plaquetas/ $\mu$ l. Debe haberse retirado previamente la anticoagulación oral y medicación antiagregante, fundamentalmente clopidogrel, y corregirse la alteración de la coagulación con la medicación correspondiente (Vitamina K, transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado, complejo protrombínico).

### **2.1.3. PROCEDIMIENTO**

El procedimiento no necesita sistemáticamente profilaxis antibiótica (57) y se lleva a cabo mediante sedación consciente o profunda. Se realiza sobre una mesa móvil y es preciso un arco de radiología con una adecuada amplificación. Se utilizan endoscopios de visión lateral específicamente diseñados para esta técnica que se denominan duodenoscopios y tienen una uña elevadora que permite dirigir el movimiento de los accesorios. Para conseguir la canulación de la papila se emplean, principalmente, esfinterotomos pudiéndose emplear guías metálicas para facilitar esta maniobra. Se realiza colangiografía introduciendo contraste yodado a través de la vía biliar y según el diagnóstico del paciente e indicación de la prueba se procede a la esfinterotomía con bisturí eléctrico, a la retirada de cálculos biliares, toma de muestras para estudio histológico, drenaje de colecciones, dilatación de estructuras o colocación de prótesis plásticas o metálicas (58).

### **2.1.3 COMPLICACIONES**

La CPRE tiene una morbilidad del 5 al 10% y una mortalidad de 0,1 al 1% de los procedimientos (59-60). Las complicaciones son inherentes a la realización de procedimientos endoscópicos. El conocimiento de estas, de su frecuencia y de los factores de riesgo puede ayudar a evitarlas y a reconocerlas para tratarlas de forma precoz, disminuyendo la morbilidad y mortalidad de la técnica.

Las principales complicaciones relacionadas con la CPRE son: pancreatitis, la complicación grave más común (60), hemorragia postesfinterotomía, perforación intestinal, complicaciones infecciosas como colangitis o colecistitis y complicaciones cardiopulmonares (61).

## Indicaciones de CPRE

Ictericia con sospecha de obstrucción biliar (si se presuponen maniobras terapéuticas)

Datos clínicos, analíticos o de imagen que sugieren patología del conducto pancreático o de la vía biliar

Evaluación de signos y síntomas que sugieren patología maligna pancreática cuando otras pruebas de imagen (ecografía, USE, TC, RM) son dudosas o normales

Evaluación de la pancreatitis de etiología desconocida

Evaluación preoperatoria del paciente con pancreatitis crónica y/o pseudoquistes

Evaluación del esfínter de Oddi por manometría

Esfinterotomía biliar empírica sin manometría del esfínter de Oddi, no recomendada en pacientes con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi tipo III

Esfinterotomía endoscópica

Coledocolitiasis

Estenosis papilar o disfunción del esfínter de Oddi

Colocación de prótesis biliares o dilatación de estenosis biliares

Síndrome de sumidero

Coledococoele afectando a la papila mayor

Carcinoma ampular en pacientes que no son candidatos a cirugía

Facilitar el acceso al conducto pancreático

Colocación de prótesis a través de estenosis benignas o malignas, fistulas, fugas biliares postoperatorias o en pacientes de alto riesgo con grandes cálculos en la vía biliar no extraíbles

Dilatación de estenosis ductales

Dilatación con balón de la papila

Colocación de drenaje nasobiliar

Drenaje de pseudoquistes pancreáticos, cuando está indicado

Toma de muestra de tejido biliar o pancreático

Ampulectomía de neoplasias adenomatosas de la papila mayor

Tratamiento de las enfermedades de los conductos pancreáticos y biliares

Facilitación de colangioscopia y/o pancreatoscopia

Tabla 1. Indicaciones de CPRE.

## 2.2 CTPH

La CTPH constituye la principal opción terapéutica tras la CPRE fallida (62). Actualmente, la CTPH es el método de elección para el drenaje de la obstrucción biliar de causa maligna cuando la CPRE no resulta posible (63).

Las intervenciones percutáneas sobre la vía biliar representan uno de los procedimientos de radiología intervencionista más complejos. La CTPH se comenzó a realizar en la década de los setenta y su expansión fue principalmente durante la década de los ochenta y primeros de los noventa. Posteriormente, las técnicas endoscópicas se convirtieron en tratamiento de primera línea para el diagnóstico y tratamiento de la vía biliar, disminuyendo de manera significativa el número de pacientes que eran sometidos a CTPH, pasando, en gran medida, a ser sustituida la CTPH por la CPRE. Sin embargo, todavía la CTPH desarrolla un papel importante en la patología biliar cuando no es posible la realización de la CPRE, ya sea porque esta técnicamente no se puede realizar o cuando no se consigue un adecuado drenaje de la vía biliar. Por tanto, en la actualidad, estos pacientes suelen constituir un subgrupo con patología biliar más compleja (64). Además, como se ha explicado anteriormente, existe la posibilidad de que la vía percutánea complemente una CPRE con imposibilidad para canular la papila mediante un RV.

Las primeras técnicas no quirúrgicas de drenaje biliar fueron la colocación de catéteres de drenaje externos o drenajes interno-externos de manera percutánea, los cuales atravesaban la estenosis y llegaban al duodeno (65). Las desventajas de portar un drenaje externo son el dolor; riesgo de complicaciones como migración del catéter, fugas biliares o de líquidos ascítico, peritonitis biliar, hemorragia; inconvenientes relacionados con los cuidados del catéter para evitar su migración u obstrucción, y problemas desde el punto de vista psicológico y estético (66). El desarrollo de endoprótesis, plásticas o metálicas autoexpandibles, ocasionó una mejoría sustancial

en la calidad de vida de estos pacientes y una disminución de la morbilidad al conseguir internalizar la prótesis y evitar portar un drenaje externo, siendo actualmente el objetivo de este procedimiento. Sin embargo, no siempre es técnicamente posible su realización. Además, el drenaje externo se puede emplear como medida temporal en pacientes con riesgo de sepsis por colangitis o a criterio médico en pacientes con pronóstico ominoso, sabiendo que el paciente está expuesto a mayor riesgo de complicaciones y peor calidad de vida (27).

La CTPH posee una alta tasa de éxito pero está asociada con una morbilidad significativa y necesidad de reintervenciones, la mayoría de ellas programadas y derivadas de la metodología del propio procedimiento, lo que conlleva mayores molestias para el paciente y mayor coste (67). El éxito técnico varía del 75 al 100% de los casos y el éxito clínico del 65 al 92% con una tasa de complicaciones que varía del 9 al 31% (68).

### **2.2.1 INDICACIONES**

Las intervenciones percutáneas sobre la vía biliar incluyen las siguientes indicaciones actuales (13):

- Tratamiento de la obstrucción biliar en la que la vía endoscópica no es apropiada o ha fallado. Por ejemplo en la ictericia obstructiva tumoral o en complicaciones infecciosas como colangitis o sepsis.
- Evaluación y/o tratamiento de la obstrucción biliar en pacientes con anastomosis bilioentéricas.
- Evaluación y/o tratamiento de la obstrucción biliar tras procedimientos quirúrgicos con sospecha de transección de la vía biliar.
- Tratamiento de la coledocolitiasis.

### **2.2.2. CONTRAINDICACIONES**

El procedimiento presenta las siguientes complicaciones relativas (64):

- Ausencia de una ruta de acceso segura para realizar el procedimiento percutáneo.
- Ascitis de gran volumen. Puede realizarse previamente paracentesis evacuadora.
- Coagulopatía. Como se ha explicado en la CPRE.

### **2.2.3. PROCEDIMIENTO**

Las pruebas de imagen realizadas antes del procedimiento, como la ecografía abdominal, TC, resonancia magnética (RM) o los hallazgos de la CPRE, permitirán realizar un diagnóstico, al menos preliminar, de la patología del paciente, planear el procedimiento con el objetivo de detectar alteraciones anatómicas de la vía biliar, y seleccionar la vía de acceso más adecuada.

Se recomienda previamente profilaxis antibiótica de amplio espectro, sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas, como son los pacientes con una esfinterotomía realizada previamente o presencia de prótesis biliares, que suponen mayor riesgo de colonización e infección de la vía biliar. Habitualmente se realiza mediante sedación consciente y analgesia y anestésico local en piel, tejido subcutáneo y cápsula hepática.

Existen dos rutas de acceso: el lado derecho, línea axilar media en el margen inferior de lóbulo derecho, y el lado izquierdo, lateral al apéndice xifoides en el reborde costal. Se introduce una aguja de 21 ó 22 G y se inyecta contraste realizándose una

colangiografía que permite localizar el punto de obstrucción. A continuación, se pasa una guía de 0.018 pulgadas para asegurar el acceso ductal, se retira la aguja y se introducen diferentes intercambiadores e introductores, de 6 a 10 Fr, que permiten acceder con una guía de 0.035 pulgadas. Con control radiológico, se intenta sobrepasar la estenosis para llegar al duodeno a través de la ampolla de Vater. A continuación, en función de la indicación, de las posibilidades del procedimiento y de la situación del paciente se coloca una prótesis interna (plástica o metálica autoexpandible), un catéter de drenaje interno-externo o un drenaje externo. En general, en los casos de obstrucciones biliares malignas no operables, las prótesis metálicas autoexpandibles son las más deseables puesto que permitirán una desobstrucción más permanente y evitarán al paciente portar un drenaje hacia la piel (Figura 4). Habitualmente, se mantiene por seguridad un catéter de drenaje externo durante 48-72 horas que posteriormente se retirará tras comprobar la expansión de la prótesis. El catéter de drenaje interno-externo permite un drenaje doble de la bilis. Externamente, cuando se conecta a una bolsa de drenaje e internamente, hacia el duodeno, manteniendo la circulación enterohepática de la bilis. El catéter externo se coloca en los casos en los que no ha sido posible sobrepasar la estenosis (64) o en los pacientes en los que se estima un pronóstico ominoso. Tras el procedimiento, los pacientes deben mantenerse en observación durante 24 horas para detectar de manera precoz complicaciones, principalmente, infección o hemorragia (13).

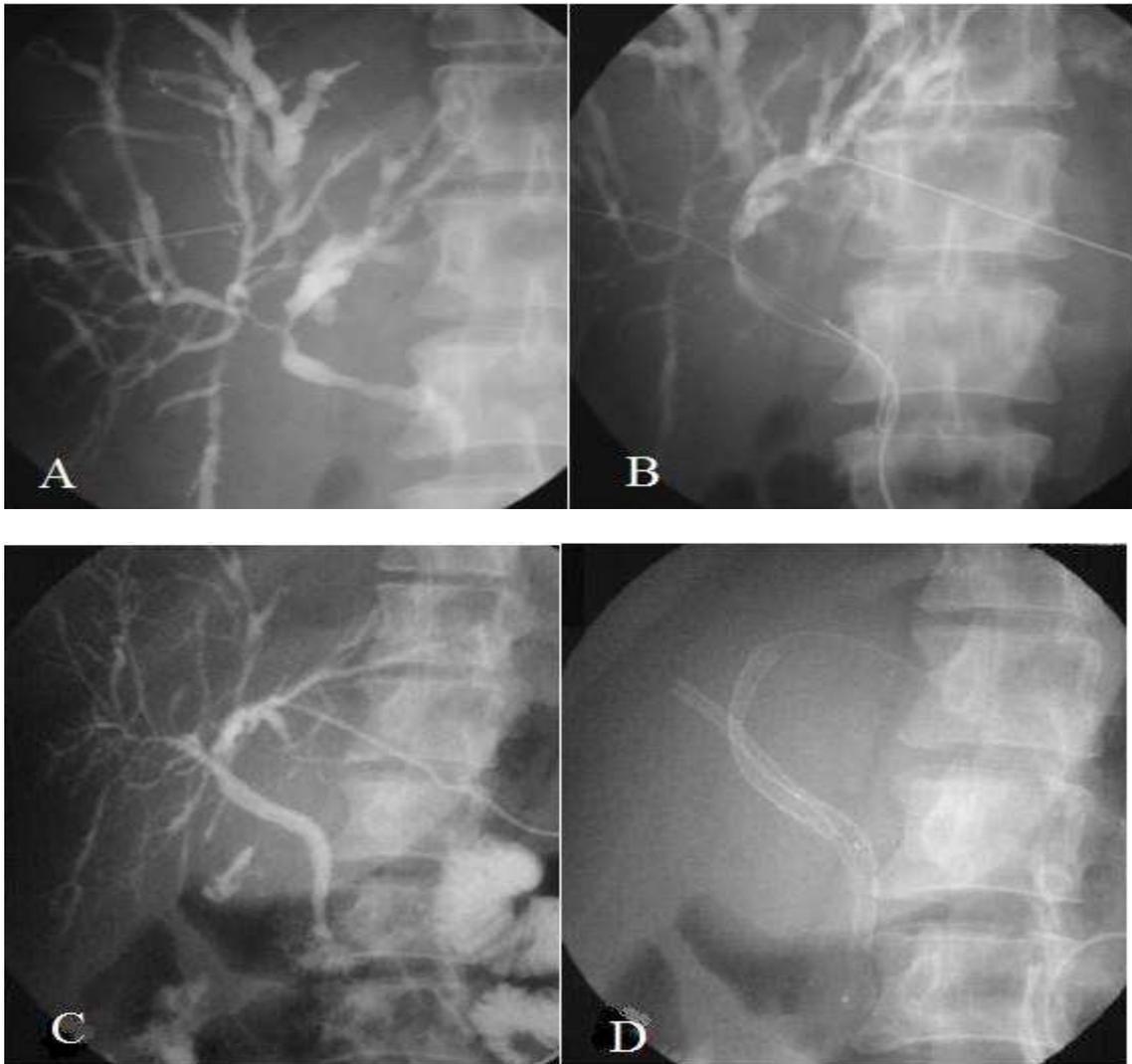


Figura 4. CTPH. A: Estenosis biliar a nivel hilar por tumor de Klastkin. B: se realiza punción bilateral y paso de guías a través de los dos conductos hepáticos. C y D: colocación de 3 prótesis autoexpandibles no recubiertas, una en cada conducto hepático y otra en la vía biliar principal.

#### **2.2.4. COMPLICACIONES**

- Complicaciones sépticas, las más frecuentes (69). Se pueden reducir utilizando antibioterapia de manera profiláctica.
- Hemobilia, infrecuente, y suele ser autolimitada.
- Fugas biliares, aunque raras en procedimientos percutáneos, suceden cuando los catéteres migran o se obstruyen, por lo que suele ser necesario realizar una nueva intervención para repositonarlo.
- Disfunción de la prótesis: tras un periodo inicial de resolución de los síntomas, la prótesis se puede obstruir por crecimiento interno del tumor (ingrowth), crecimiento peripróteis (overgrowth) o por acúmulo de detritus. El paciente desarrolla de nuevo ictericia con o sin síntomas infecciosos por lo que se debe plantear la realización de un nuevo procedimiento, habitualmente mediante la colocación de una prótesis biliar coaxial a la previa. Esta reintervención se puede realizar mediante CPRE, CTPH o DBUSE según las características del paciente, la accesibilidad a la vía biliar y la disponibilidad de las técnicas en cada centro.

#### **2.3 DBUSE**

El DBUSE, descrito por primera vez en 2001 (70), es una técnica emergente, poco traumática, que puede constituir una alternativa a la CTPH y a la cirugía (71) cuando la CPRE no es posible o es fallida, ya que permite visualizar la obstrucción biliar y acceder a la vía biliar desde la luz gastrointestinal (72) mediante diferentes vías de acceso y rutas de drenaje (Figura 5). Es un procedimiento híbrido entre la

ecoendoscopia terapéutica y la CPRE en términos de equipos, aparatos, accesorios y habilidad del operador.

El DBUSE se ha establecido como una técnica aceptada y con un perfil de seguridad adecuado (73) aunque aún se encuentra en proceso de desarrollo (74). Tiene una ventaja relevante sobre la CTPH que es la posibilidad de poderlo realizar en la misma sesión que la CPRE fallida, siempre que existan determinadas condiciones organizativas, aprovechando la misma sedación, menores molestias para el paciente y permitiendo que el problema pueda ser solucionado de inmediato. Sin embargo, su disponibilidad es escasa debido a que es una técnica novedosa y que implica un alto nivel de especialización endoscópica. Además, las herramientas empleadas proceden de la CPRE estándar lo que puede dificultar el procedimiento, mientras que la CTPH es una técnica que cuenta con más años de experiencia, tiene una disponibilidad generalizada, y posee accesorios especialmente diseñados para su realización (75). Actualmente, se han publicado numerosos casos clínicos, series de casos y estudios retrospectivos sobre DBUSE. Sin embargo, debido a la escasa existencia de estudios prospectivos y comparativos entre diferentes métodos de drenaje biliar, el éxito técnico, el éxito clínico, los eventos adversos, eficacia de la prueba en términos de permeabilidad de la prótesis y la supervivencia de los pacientes no está establecida. A pesar de ello, es indudable que el DBUSE es eficaz y que se constituye como una alternativa válida para el drenaje de la vía biliar (76).

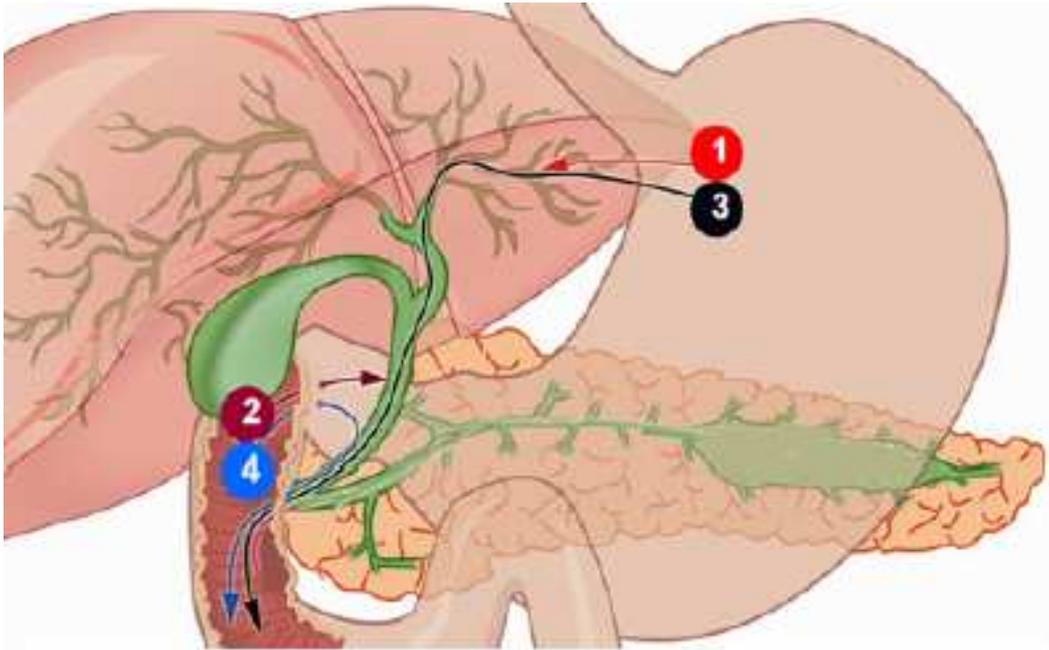


Figura 5. Dos posibles vías de acceso del DBUSE: intrahepática (1, 3) y extrahepática (2, 4). Tras el acceso a la vía biliar, el drenaje se puede obtener de manera transmural (1, 2), vía hepaticogastrostomía (1) o coledocoduodenostomía (77). La vía transpapilar (3, 4) permite acceso retrógrado via rendezvous y colocación anterógrada de prótesis biliar (2, 4). Obtenida de Pérez-Miranda et al. Curr Gastroenterol Rep, 2013.

### 2.3.1 INDICACIONES

La indicación principal del DBUSE es la descompresión de la vía biliar en la obstrucción maligna en la que ha fallado la CPRE realizada por un endoscopista experimentado (78) o cuando no es posible su realización. Sin embargo, también se puede emplear en patología benigna como coledocolitiasis, estenosis papilares (79) o transecciones ductales postquirúrgicas.

### 2.3.2 CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones absolutas:

- Sospecha o certeza de perforación visceral.
- Obstrucción del tubo digestivo.

Contraindicaciones relativas:

- Ausencia de una ruta de acceso segura para realizar el procedimiento endoscópico.
- Coagulopatía. Como se ha explicado en la CPRE.

### 2.3.3 PROCEDIMIENTO

Se emplea un ecoendoscopio terapéutico lineal y bajo sedación profunda con propofol, ya que la sedación consciente estándar con midazolam y meperidina resulta insuficiente porque pequeños movimientos del paciente pueden dificultar o poner en peligro el procedimiento en momentos cruciales, como el desalojo de la guía (80). Habitualmente se administra antibioterapia profiláctica.

El DBUSE presenta diferentes accesos y vías de drenaje (Figura 5):

- Accesos:
  - Vía biliar intrahepática.
  - Vía biliar extrahepática.
- Rutas de drenaje:
  - Transpapilar:
    - RV: paso de la guía de manera anterógrada desde la luz gastrointestinal por la vía biliar hasta la papila para ser recogida en el duodeno y realizar la CPRE.

- Inserción de prótesis de manera anterógrada.
- Transmural:
  - Hepaticogastrostomía.
  - Coledocoduodenostomía.

El acceso extrahepático con drenaje transmural se realiza desde el duodeno o desde el antro distal mientras que el acceso intrahepático izquierdo se realiza desde el cardias, estómago proximal o yeyuno, en pacientes con gastrectomía total y esofagoyeyunostomía (81-82). En el 20% de los casos se puede elegir entre el acceso extrahepático o intrahepático. En el 80% restante viene condicionado por el nivel de obstrucción, hiliar o distal, y por la posibilidad de obtención de imágenes del conducto hepático común o la vía biliar intrahepática mediante USE (80, 83) (Figura 6).

El lugar de punción se localiza bajo control ecoendoscópico y radiológico. La distancia entre el extremo del endoscopio y el conducto para puncionar no debe ser mayor de 1-2 cm. Previamente a la punción se debe realizar Doppler-color para evitar la interposición de vasos en el campo de actuación. Se realiza la punción con una aguja de 19G y mediante aspiración se comprueba la posición dentro de la vía biliar. Se realiza colangiograma tras inyección de contraste. A continuación se pasa una guía de 0.035-inch a través de la aguja y se asegura posición en la vía biliar. Se obtiene dilatación del trayecto mediante balón de dilatación (4-6 mm) o catéter de dilatación (5 o 6 Fr) y sólo si es necesario se recurre a cistotomo o niddle-knife. Posteriormente, se avanza una prótesis metálica autoexpandible o una prótesis plástica a través de la guía para establecer el trayecto transmural o atravesar la estenosis. El procedimiento se realiza en todo momento guiado por radiología y ecoendoscopia (87), (Figuras 8 y 9).

Algunos expertos recomiendan realizar un RV antes de realizar un drenaje transmural (84-86) ya que es una técnica más fisiológica porque no es necesario crear un trayecto transmural con las complicaciones que puede conllevar (74). El RV requiere que la papila se encuentre accesible. Sin embargo, en algunos casos, aunque esta sea

accesible, el RV puede ser difícil de realizar al no conseguir dirigir la guía hacia la papila y el duodeno, o porque al realizar el intercambio entre el ecoendoscopio y el duodenoscopio no es posible atrapar la guía.

Además, existe la posibilidad de combinar la ruta de drenaje traspapilar y transmural. La intervención anterógrada transmural realiza un drenaje traspapilar anterógrado (paso de la guía a través de la estenosis y/o papila) y el drenaje transmural (dilatación del trayecto de punción e inserción de prótesis) (80) (Figura 7).

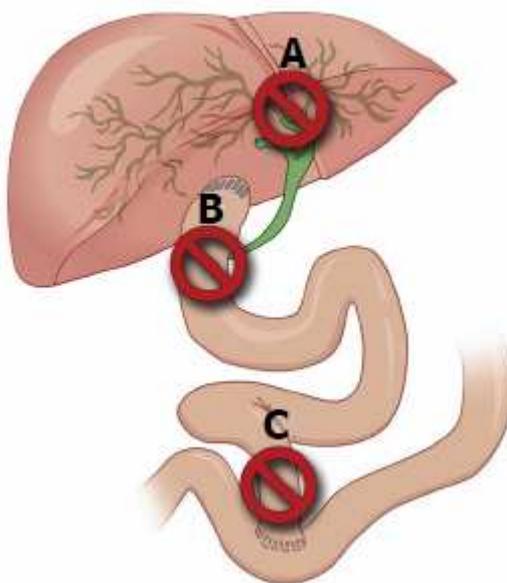


Figura 6. Una estenosis hiliar (A) con dilatación de la vía intrahepática izquierda requiere un acceso intrahepático. En una estenosis distal (B), el acceso será intra o extrahepático. El extrahepático se realizará en aquellos pacientes con anatomía nativa a pesar de la presencia de ascitis y vía biliar intrahepática no dilatada. En una gastrectomía distal con gastroyeyunostomía (C) no es posible visualizar el conducto hepático común por lo que requiere acceso intrahepático. Estos aspectos específicos están presentes en el 80% de los pacientes, por ello el acceso sólo es de elección

para el operador en el 20%. Obtenida de Pérez-Miranda et al. World J Gastrointest Endosc 2010.

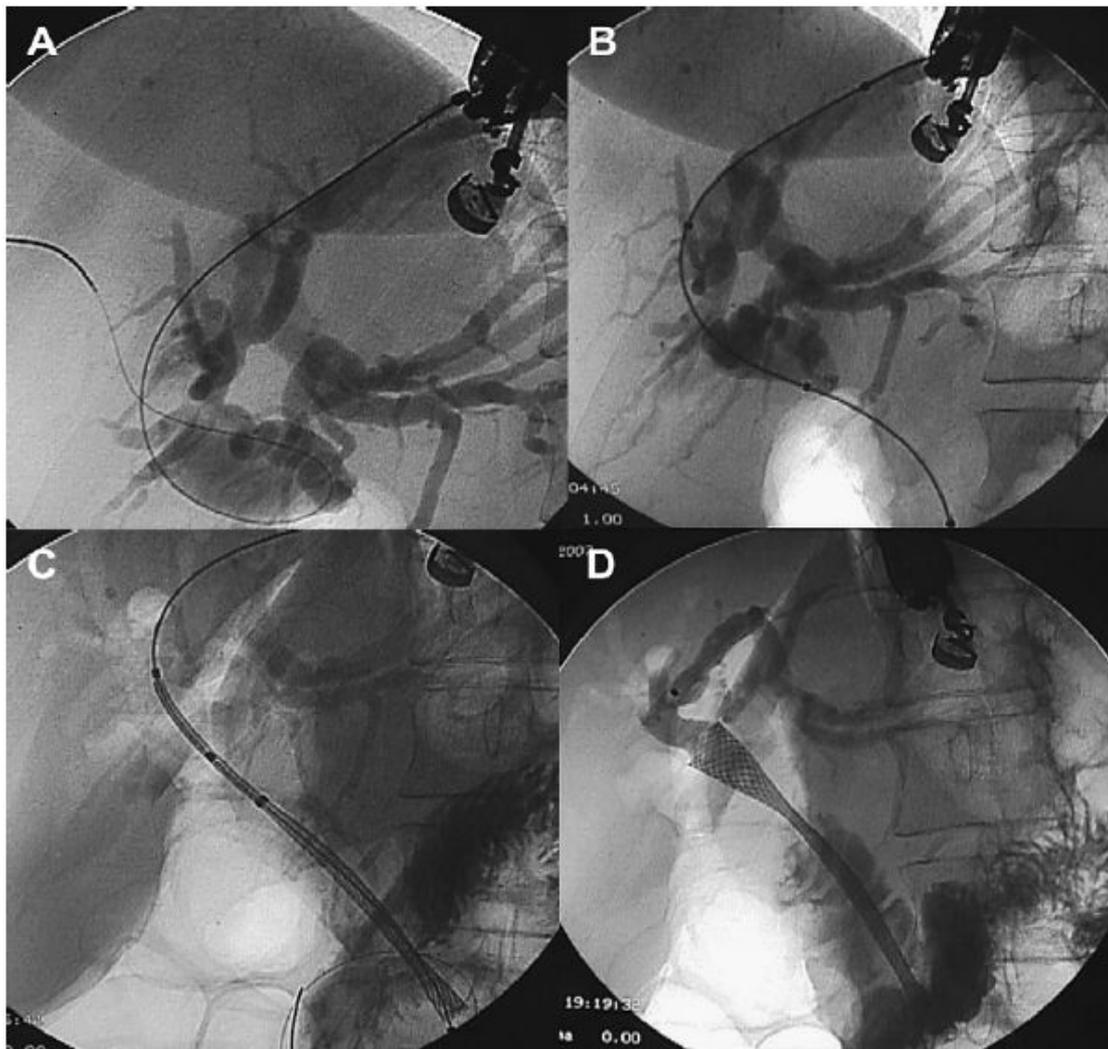


Figura 7. Paciente con gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux por cáncer gástrico. Se produce obstrucción biliar por adenopatías periportales. Se realiza acceso intrahepático desde el remanente gástrico guiado por USE con inserción anterógrada de prótesis biliar. Tras acceder a la vía biliar por encima de la estenosis, la guía se va hacia la vía biliar derecha (A). La manipulación con un catéter flexible, redirecciona la guía hacia abajo (B), permitiendo la inserción anterógrada de una

prótesis metálica autoexpandible (C). La introducción de contraste demuestra la adecuada inserción y funcionamiento (D).

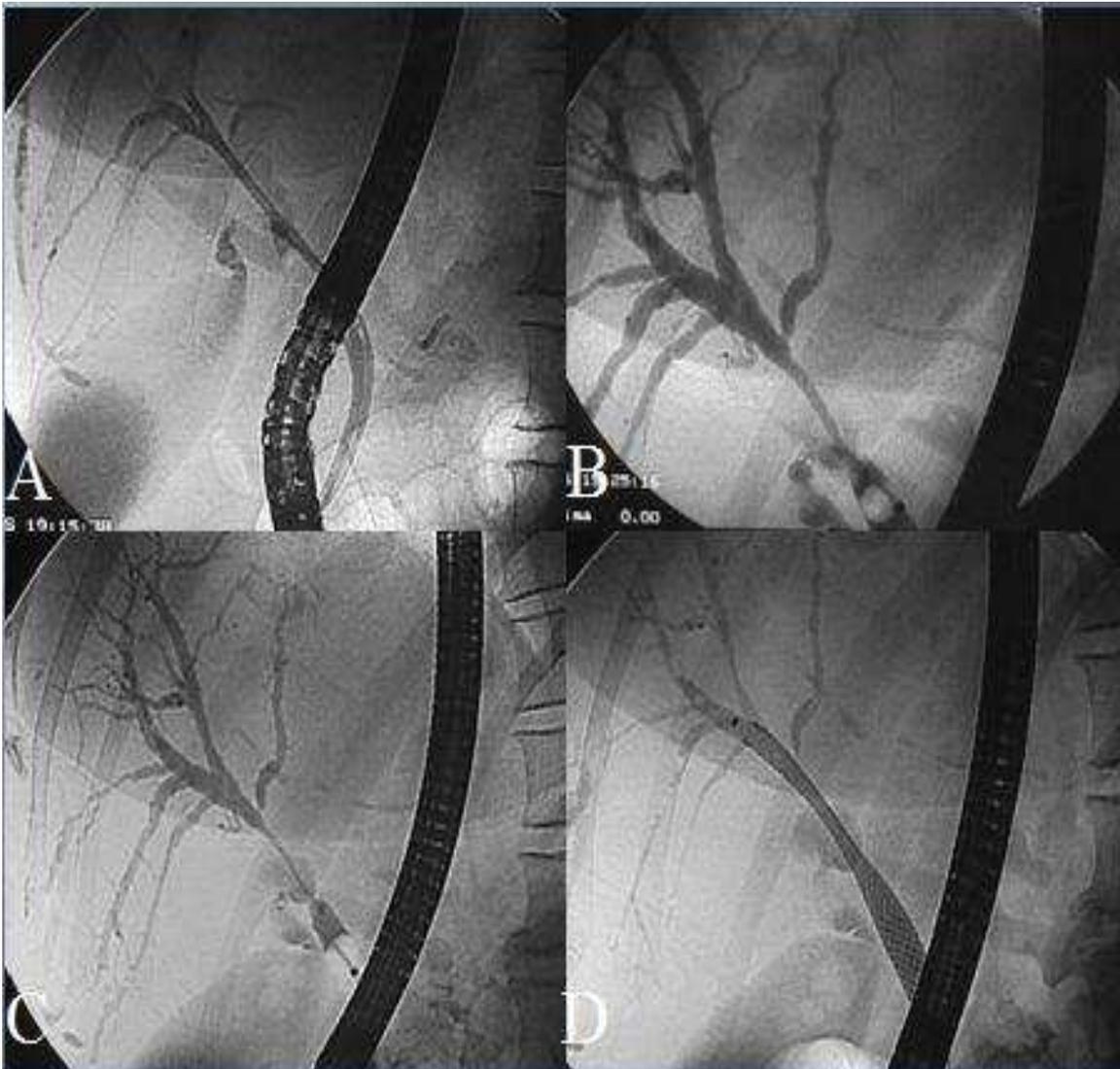


Figura 8. Paciente con tumor de Klatskin tipo II con persistencia de ictericia a pesar de ser portador de prótesis plástica biliar en la vía biliar intrahepática derecha colocada mediante CPRE (A). En una segunda CPRE se comprueba la ausencia de opacificación de la vía biliar izquierda tras realizar colangiograma a presión (B y C). Se sustituye la prótesis plástica por una prótesis metálica (D).

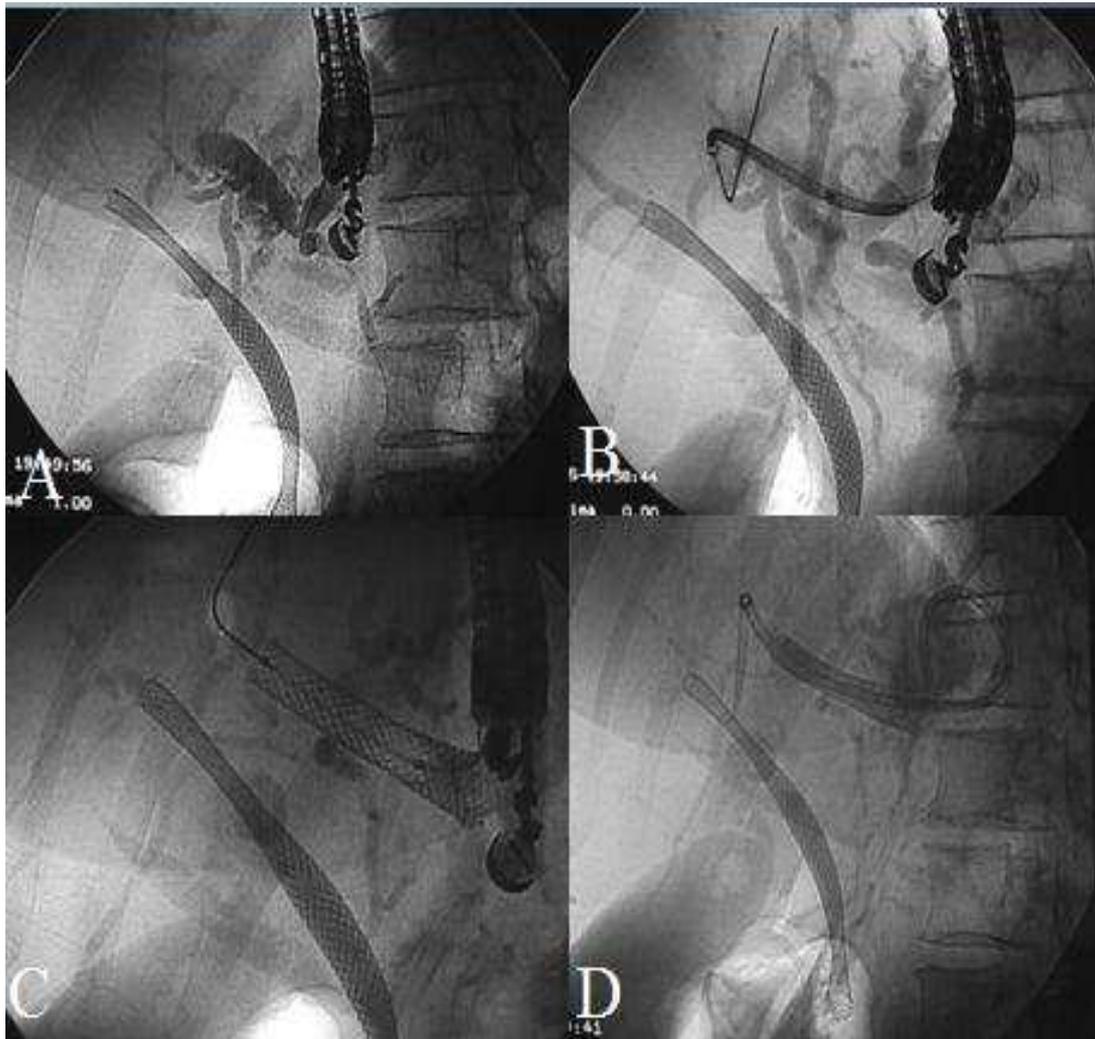


Figura 9. Hepaticogastrostomía en el paciente de la Figura 6. Mediante control radiológico se punciona la vía biliar intrahepática izquierda y se realiza colangiograma (A). Se inserta una prótesis metálica entre el estómago y la vía biliar intrahepática (B). Se expande la prótesis mediante un balón de dilatación (C) y se inserta un doble pigtail de 7F de manera coaxial a la prótesis metálica para asegurar el anclaje (D).

### 2.3.4 COMPLICACIONES

Las complicaciones se pueden dividir en dos grupos (78, 88):

1. Complicaciones relacionadas con el procedimiento:
  - a. Derivadas de la perforación de la pared gastrointestinal y del conducto pancreático. El riesgo de perforación es bajo en los casos en los que sólo se realiza punción del conducto (por ejemplo, en RV) y mayor cuando se realiza drenaje transmural (hepaticogastrostomía, coledocoduodenostomía). Se puede producir fuga biliar al retroperitoneo, si el acceso fue transduodenal, o al peritoneo, si el acceso fue transgástrico al conducto hepático común. También se puede asociar un cuadro infeccioso. La gravedad varía desde cuadros leves que se suelen resolver en 48-72 horas con tratamiento médico, formación de bilomas que suelen requerir drenaje, o cuadros de peritonitis que requieren cirugía urgente.
  - b. Pancreatitis derivada de la manipulación de la papila, ya sea por la CPRE inicial fallida o por la manipulación durante la inserción de una prótesis anterógrada.
  - c. Hemorragia tras la realización de esfinterotomía endoscópica, en el caso del RV, tras la manipulación durante la punción transmural o durante la dilatación del conducto mediante métodos de cauterización. El empleo de niddle-knife se ha identificado como el factor predictor más significativo de desarrollo de complicaciones (73).
2. Complicaciones relacionadas con la inserción de prótesis biliar:
  - a. Ausencia de resolución de la ictericia. Puede ser debido a un posicionamiento inadecuado de la prótesis, falta de expansión de las prótesis metálicas o por obstrucción precoz.

- b. Migración. Si sucede de manera precoz cuando todavía no ha madurado la fístula se puede producir fuga biliar.
- c. Disfunción. Tras un periodo inicial de resolución de los síntomas, la prótesis se puede obstruir por crecimiento interno del tumor (ingrowth), crecimiento peripróteis (overgrowth) o por acúmulo de detritus. El paciente desarrolla de nuevo ictericia, con o sin síntomas infecciosos, por lo que se debe plantear la realización de un nuevo procedimiento para resolver el episodio, habitualmente mediante la colocación de prótesis biliar coaxial a la previa. Esta reintervención se puede realizar mediante CPRE, CTPH o DBUSE según las características del paciente, la accesibilidad a la vía biliar y la disponibilidad de las técnicas en cada centro.

## **2.4 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

Las técnicas quirúrgicas fueron empleadas en el pasado como tratamiento principal en los pacientes con estenosis biliares malignas. Actualmente, se encuentra en desuso empleándose únicamente en circunstancias puntuales. Existen técnicas derivativas o bypass quirúrgicos, y cirugías de resección paliativa.

En caso de cirugías derivativas en estenosis biliares distales se pueden realizar como procedimientos definitivos: coledocoyeyunostomías, coledocoduodenostomías, colecistoyeyunostomías, colecistogastroyeyunostomías, colecistostomías o inserción de tubos en T. Para las estenosis hiliares, se pueden llevar a cabo anastomosis bilioentéricas entre conductos intrahepáticos de los segmentos III o IV o más periféricos (89-90). Con el desarrollo de la cirugía hepatobiliar, la pancreatoduodenectomía, como técnica de resección paliativa, puede ofrecer una adecuada paliación de las estenosis distales en centros especializados, con baja

morbimortalidad y mayor supervivencia con respecto al bypass quirúrgico. Sin embargo, esta técnica no se ha generalizado y sus resultados son limitados (90) debido al alto riesgo quirúrgico y menor accesibilidad en comparación con las técnicas radiológicas y endoscópicas.



**HIPÓTESIS**



Los pacientes con estenosis biliares de causa maligna presentan un mal pronóstico a corto plazo ya que la mayoría de ellos presentan una enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Este hecho limita sus posibilidades terapéuticas, no pudiendo recibir tratamiento curativo y siendo subsidiarios únicamente de medidas paliativas. Además, presentan signos y síntomas que deterioran de manera rápida y significativa su estado general, principalmente ictericia obstructiva y complicaciones infecciosas biliares. El manejo de estos pacientes es, por tanto, complejo ya que requieren una importante carga asistencial con una eficacia limitada por su corta expectativa de vida.

Es importante conocer los factores predictores que condicionan la evolución de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno no resuelta con CPRE, sometidos a otros procedimientos de drenaje biliar, teniendo en cuenta que algunos de ellos son modificables con la actividad asistencial y permitirán una adecuada selección de los casos. La mayoría de los estudios publicados se basan en aspectos técnicos que establecen la efectividad en conseguir la desobstrucción de la vía biliar. Sin embargo, la información disponible en cuanto a los factores que influyen en el éxito de los procedimientos, sus complicaciones y su relación directa con la supervivencia es limitada. El objetivo que se plantea con estos pacientes no es el acto de conseguir el drenaje de la vía biliar sino que es mejorar su calidad de vida y aumentar su supervivencia.

Las técnicas no quirúrgicas son actualmente los procedimientos de elección para el drenaje de la vía biliar en patología maligna irresecable. Cuando la realización de la CPRE no es posible debido a imposibilidad para canular la vía biliar o por obstrucción maligna que impide el acceso a la papila hay que recurrir a otros procedimientos más invasivos, como son la CTPH y el DBUSE. La CTPH constituye la técnica clásica y la que actualmente se considera de primera elección. El DBUSE se ha propuesto como alternativa, siendo su aparición relativamente reciente, con un alcance mucho menos generalizado pero con seguridad confirmada. Existen pocas publicaciones en las que

se comparan ambas técnicas. Los resultados son prometedores y los datos determinan que el DBUSE, es, al menos, tan eficaz como la CTPH pero son necesarios más estudios que establezcan los perfiles terapéuticos y de seguridad del DBUSE y determinen qué pacientes se pueden beneficiar de una u otra técnica teniendo en cuenta la disponibilidad de cada centro.

# **OBJETIVOS**



1. Descripción de la situación clínica y del pronóstico de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno no resuelta mediante CPRE.
2. Identificar los factores predictores de la evolución de los pacientes en cuanto a éxito técnico, éxito clínico, complicaciones, exitus durante el ingreso, disfunción de la prótesis y supervivencia en los pacientes con ictericia obstructiva no resuelta mediante CPRE.
3. Comparar el DBUSE y la CTPH en aspecto relativos a eficacia, seguridad y calidad de vida en los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno no resuelta mediante CPRE.



# **PACIENTES Y MÉTODOS**



## **1. SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOGIDA DE DATOS.**

Los pacientes estudiados en el presente trabajo son pacientes con ictericia obstructiva y CPRE fallida procedentes de dos hospitales terciarios de la misma provincia, Hospital Clínico Universitario y Hospital Universitario Río Hortega, ambos de Valladolid. Se incluyeron a los pacientes con obstrucción biliar maligna no operables sometidos a CTPH en el Hospital Clínico y a DBUSE en el Hospital Río Hortega como tratamiento paliativo alternativo tras no ser posible la realización de CPRE con éxito. Se excluyeron los pacientes en los que se logró el drenaje biliar mediante RV. Para el análisis de la calidad de vida se excluyeron los pacientes que fallecieron durante el ingreso del procedimiento. Las exploraciones en los dos centros fueron realizadas por endoscopistas y radiólogos con experiencia y dedicación específica a procedimientos intervencionistas. Los datos de los pacientes que fueron sometidos a DBUSE se obtuvieron a partir de una base de datos recogida de manera prospectiva entre agosto de 2010 a septiembre de 2014 para posterior análisis retrospectivo, seleccionando de manera consecutiva a aquellos que pertenecían únicamente a Valladolid. Los datos de los pacientes a los que se realizó CTPH se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de los procedimientos radiológicos intervencionistas realizados entre septiembre de 2009 y septiembre de 2014. Las variables a estudio pertenecen al episodio índice en el que la CPRE fue fallida y posteriormente se intentó un segundo procedimiento de drenaje biliar. Se consideró hasta el fallecimiento del paciente o hasta la fecha de fin de seguimiento, 15 de octubre de 2014.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno inoperable.
- CPRE para drenaje biliar fallida.
- Realización de un segundo procedimiento de drenaje biliar: CTPH o DBUSE.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con realización de drenaje biliar no pertenecientes a la provincia de Valladolid.
- Pacientes con realización de RV tras CPRE fallida.

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de ambos hospitales (Anexo I).

## **2. DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS**

### **2.1 CPRE**

La CPRE se consideró fallida cuando no era posible su realización por:

- Imposibilidad de acceder a la papila: en casos de estenosis duodenal de origen maligno, paciente portador de prótesis duodenal o en intervenciones quirúrgicas previas con alteración de la anatomía digestiva.
- Imposibilidad de canular la papila: debido a infiltración tumoral, no ser identificable la papila en la segunda porción duodenal, inestabilidad del endoscopio o incapacidad para franquear la estenosis biliar.
- Imposibilidad de drenaje: el paciente es sometido a una CPRE técnicamente exitosa pero en los días posteriores no se objetivan los resultados esperados, principalmente resolución de la ictericia.

Como se ha explicado en la introducción, en los casos de CPRE fallida se puede intentar realizar un RV. Es decir, pasar una guía de manera anterógrada por la vía biliar de manera percutánea o desde la luz gastrointestinal hasta la papila y ser recogida en el duodeno para continuar realizando la CPRE. Este es un procedimiento menos invasivo que el DBUSE con acceso transmural o anterógrado y la CTPH. En los casos realizados en el Hospital Río Hortega, el RV fue sistemáticamente intentado tras la CPRE fallida antes de realizar el DBUSE mientras que sólo fue ocasionalmente

intentado en el Hospital Clínico al no tener de manera habitual disponibilidad de radiología intervencionista en el momento de fracaso de la CPRE. Los pacientes en los que se realizó esta técnica fueron excluidos.

## **2.2 CTPH**

Se realizó colangiografía mediante acceso intrahepático percutáneo en línea axilar media o en localización subxifoidea bajo el reborde costal mediante aguja 21 G. A través de ésta, se introdujo una guía por la vía biliar intentando atravesar la estenosis y llegar al duodeno. Si este procedimiento se realizó con éxito se insertó una prótesis metálica o plástica interna. En caso de que la estenosis no se pudiese sobrepasar, no se pudiese asegurar un adecuado drenaje o la situación del paciente previese un pronóstico ominoso a corto plazo se colocó un catéter de drenaje externo o externo-interno.

## **2.3 DBUSE**

Se realizaron procedimientos con acceso intrahepático y extrahepático y con ruta de drenaje transmural y transpapilar mediante la inserción de prótesis de manera anterógrada.

El DBUSE se realizó mediante el procedimiento habitual con ecoendoscopio terapéutico lineal, optándose por la vía intrahepática, extrahepática o transpapilar. En la mayoría de los casos la vía de acceso vino condicionada por características del paciente, tipo de anatomía y localización de la obstrucción biliar y solo en algunos de ellos se derivó de las preferencias del endoscopista. El colédoco o la vía biliar intrahepática izquierda dilatada se puncionó con una aguja de 19 G guiado por

ecoendoscopia y mediante aspiración se comprobó la posición dentro de la vía biliar. Se realizó colangiograma tras inyección de contraste. A continuación se pasó una guía de 0.035-inch por la aguja y se aseguró posición en la vía biliar. Se obtuvo dilatación del trayecto mediante balón de dilatación (4-6 mm) o catéter de dilatación (5 o 6 Fr) y sólo si fue necesario se recurrió a cistotomo o niddle-knife. Posteriormente, se avanzó una prótesis metálica o plástica a través de la guía para establecer el trayecto transmural o atravesar la estenosis. El procedimiento se realizó en todo momento guiado por escopia y endoscopia (13).

### **3. VARIABLES CLÍNICAS Y DEFINICIONES**

Se recogieron las siguientes variables entre los dos grupos de pacientes:

#### **1. Características basales de los pacientes y motivos de CPRE fallida:**

##### **1a. Demográficas y del tumor:**

- Sexo
  - o Masculino.
  - o Femenino.
- Edad en el momento de la realización de la CPRE fallida.
- Etiología del tumor:
  - o Primario.
  - o Secundario.
- Localización de la obstrucción biliar:
  - o Proximal, a nivel hiliar o a menos de 2 cm del hilio hepático.
  - o Distal, el resto.
- Valor de bilirrubina previa al procedimiento (mg/dl).

1b. Relacionadas con la CPRE fallida:

- Causa de la CPRE fallida:
  - o No acceso a papila:
    - Estenosis duodenal de origen tumoral.
    - Portador de prótesis duodenal.
    - Anatomía postquirúrgica biliodigestiva.
  - o No canulación:
    - No identificación de la papila.
    - Infiltración de la papila
    - Imposibilidad de franquear estenosis biliar.
    - Inestabilidad del endoscopio.
  - o Imposibilidad de drenaje: tras una CPRE técnicamente satisfactoria, no se produce la resolución de la ictericia.
- Tipo de anatomía del tracto digestivo superior:
  - o Nativa.
  - o Postquirúrgica.
- Tipo de cirugía:
  - o Billroth 1.
  - o Billroth 2.
  - o Gastroyeyunostomía en Y de Roux.
  - o Hepaticoyeyunostomía en Y de Roux.
  - o Operación de Whipple.

2. Características y resultados de ambos procedimientos:

- Días desde el ingreso del paciente por el cuadro de obstrucción biliar hasta la realización de DBUSE o CTPH.
- Días desde el ingreso del paciente por el cuadro de obstrucción biliar hasta la realización de DBUSE o CTPH: > 9 días o ≤ 9.

- Días desde la realización de la CPRE fallida hasta la realización de DBUSE o CTPH.
- Días desde la realización de la CPRE, excluyendo la imposibilidad de drenaje como causa de CPRE fallida, hasta la realización de CPTH o DBUSE.
- Tipo de acceso:
  - CTPH:
    - Axilar.
    - Reborde costal.
  - DBUSE:
    - Intrahepático.
    - Extrahepático.
- Tipo de drenaje:
  - CTPH:
    - Interno.
    - Interno-externo.
    - Externo.
  - DBUSE:
    - Transpapilar:
      - Rendezvouz.
      - Anterógrado.
    - Transmural:
      - Hepaticogastrostomía.
      - Coledocoduodenostomía.
- Número de intentos de realización: número de procedimientos hasta dar por concluido, a criterio del médico, el episodio índice.
- Número de intentos de realización:  $\geq 2$  intentos o  $< 2$ .
- Tipo de prótesis:

- Prótesis metálica.
- Prótesis plástica.
- Número de prótesis metálicas insertadas en el procedimiento índice.
- Éxito técnico: colocación adecuada de la prótesis endoscópica o radiológicamente.
- Internalización de la prótesis.
- Éxito clínico: disminución de bilirrubina en un 80% del valor previo al procedimiento en los 30 días siguientes.

### 3. Evolución, complicaciones y supervivencia:

- Complicaciones: se definieron según el sistema de graduación de efectos adversos de la ASGE (Tabla 2) (91).
  - Tipo de complicaciones: signos y síntomas del paciente.
  - Severidad de las complicaciones.
    - Fatal.
    - Grave.
    - Moderada.
    - Leve.
- Días desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.
- Exitus durante el ingreso.
- Disfunción de la prótesis: si la prótesis presentó alteración de su función, desarrollando el paciente ictericia o colangitis, planteándose la necesidad de realizar intervenciones no programadas.
- Disfunción en los 3 primeros meses tras la realización del procedimiento.
- Disfunción en los 6 primeros meses tras la realización del procedimiento.

- Días de permeabilidad de la prótesis: hasta que presentó disfunción y si no existió, hasta exitus o fecha de último seguimiento.
- Número de reintervenciones cuando la prótesis disfuncionó.
- Número de prótesis metálicas insertadas en las reintervenciones.
- Causa de exitus:
  - o Progresión de enfermedad de base.
  - o Consecuencia del procedimiento.
- Supervivencia media: días hasta fecha de exitus o último seguimiento.
- Supervivencia a los 3 meses: no se incluyeron aquellos pacientes en los que no se conoce la fecha de exitus y la fecha de último seguimiento es inferior a 3 meses.
- Supervivencia a los 6 meses: no se incluyeron aquellos pacientes en los que no se conoce la fecha de exitus y la fecha de último seguimiento es inferior a 6 meses.
- Administración de QT tras el procedimiento.

4. Calidad de vida: se consideraron las siguientes variables, que condicionan la calidad de vida durante y tras el procedimiento por suponer mayores riesgos y molestias para el paciente, excluyendo a los que fueron exitus durante el ingreso del procedimiento:

- Número de intentos de realización del procedimiento índice
- Severidad de las complicaciones
- Portador de drenaje externo
- Días de hospitalización
- Número de reintervenciones en caso de disfunción

Se asignó a cada paciente una suma de puntos en función de las variables anteriores en proporción con el deterioro en la calidad de vida (Tabla 3).

<b>Consecuencia</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>	<b>Fatal</b>
Procedimiento abortado (o no iniciado) por un evento adverso	x			
Atención médica tras el procedimiento	x			
Anestesia no planificada o soporte ventilatorio, por ejemplo, la intubación endotraqueal durante sedación consciente		x		
Ventilación de soporte temporal por vía aérea nasal o ventimask durante la sedación consciente y la intubación endotraqueal durante un procedimiento de anestesia modificado, no son eventos adversos				
Ingreso hospitalario no planificado o prolongado hasta 3 noches	x			
Ingreso no planificado o prolongado de 4 a 10 noches		x		
Ingreso no planificado o prolongado durante >10 noches			x	
Estancia en UVI por 1 noche		x		
Estancia en UVI por > 1 noche			x	
Transfusión		x		
Repetir la endoscopia por un evento adverso		x		
Radiología intervencionista por un evento adverso		x		
Tratamiento intervencionista por las lesiones		x		
Cirugía por un evento adverso			x	
Incapacidad permanente (especificar)			x	
Muerte				x

Tabla 2. Sistema de clasificación de la gravedad de las complicaciones en endoscopia.

Número de intentos del procedimiento índice	1 punto por intento
Severidad de las complicaciones	
Leves	1 punto
Moderadas	3 puntos
Graves	5 puntos
Portador de drenaje externo	7 puntos
Días de hospitalización	
≤ 7 días	1 punto
7-30 días	3 puntos
>30 días	5 puntos
Número de reintervenciones si disfunción	x2 cada intento

Tabla 3. Puntuación asignada a cada paciente para determinar la calidad de vida, a mayor puntuación, peor calidad de vida.

#### 4. METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El desarrollo de esta Tesis Doctoral incluye los siguientes apartados:

- Descripción de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno en los que ha fracasado la CPRE como tratamiento de drenaje biliar.
- Análisis de los factores predictores y pronósticos de supervivencia.
- Comparación del DBUSE con la CTPH en cuanto a eficacia, seguridad y calidad de vida. Comparación de los dos procedimientos a los pacientes a los que se les insertó prótesis metálicas.

Para la descripción de los pacientes, las variables cualitativas se expresaron con frecuencias relativas y absolutas y las variables cuantitativas con media y desviación estándar.

Para analizar los factores predictores de éxito técnico, éxito clínico, complicaciones, exitus durante el ingreso, disfunción de la prótesis, supervivencia a los 3 meses y supervivencia a los 6 meses, se realizó un análisis univariante y un análisis de regresión logística múltiple de las variables. Se halló la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%. Para el análisis de supervivencia media se realizó un análisis univariante de supervivencia de Cox de las variables independientes. Se halló el hazard ratio (HR) y el IC al 95%.

En el análisis multivariante de regresión logística y en el análisis multivariante de supervivencia de Cox se incluyeron las variables predictoras con  $p < 0.05$  del análisis univariante, la edad, el sexo y el tipo de procedimiento empleado (CTPH o DBUSE).

Las variables predictoras cuantitativas se contrastaron mediante el test de la t de Student si seguían distribución normal, o en caso contrario, mediante test U de Mann-Whitney o test de Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas mediante el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, cuando fue necesario. Las variables predictoras de supervivencia se analizaron con análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararon con el test de log-rank.

Para la comparación del DBUSE y la CTPH tanto para el total de los pacientes como para los que se les había insertado únicamente prótesis metálicas, las variables cualitativas se expresaron con frecuencias relativas y absolutas y las variables cuantitativas con media y desviación estándar. Las variables cuantitativas se contrastaron mediante el test de la t de Student si seguían distribución normal, o en caso contrario, mediante test U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas mediante el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, cuando fue necesario. El tiempo de

permeabilidad de la prótesis y la supervivencia en el grupo CTPH frente al grupo DBUSE fueron estimados con análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y comparados con el test de log-rank.

El nivel de significación estadística se fijó en  $< 0,05$ . Para la descripción de los datos y su análisis estadístico se utilizó el programa de Software comercial SPSS, versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) y para los gráficos el programa GraphPad Prism 5 Versión (5.01) (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EEUU).

# **RESULTADOS**



## **1. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA Y DEL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO NO RESUELTA MEDIANTE CPRE.**

Se analizaron los datos de un total de 80 pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno irresecable con CPRE fallida, que forman el grupo de estudio, de septiembre de 2009 a septiembre de 2014. Para conseguir el drenaje biliar con éxito se recurrió a un segundo procedimiento, 40 fueron sometidos a CTPH en el Hospital Clínico Universitario y 40 a DBUSE en el Hospital Río Hortega

El sexo masculino fue más frecuente que el femenino, 46 pacientes (57%) frente a 34 (43%), y la edad media fue de 72,8 años (DS 13,9) (Figura 10). La etiología más habitual fue en primer lugar el carcinoma de páncreas en 29 pacientes (36%), seguido del colangiocarcinoma en 22 casos (28%) y origen metastásico en 19 (24%). Causas menos frecuentes fueron 7 pacientes (9%) a nivel de la ampolla de Vater, 1 caso de origen primario por carcinoma hepatocelular, 1 por carcinoma duodenal y 1 por carcinoma de vesícula biliar. De manera global, la etiología primaria biliopancreática fue mayoritaria y ocurrió en 61 pacientes (76,2%) y el origen metastásico en 19 (23,8%) (Figura 11).

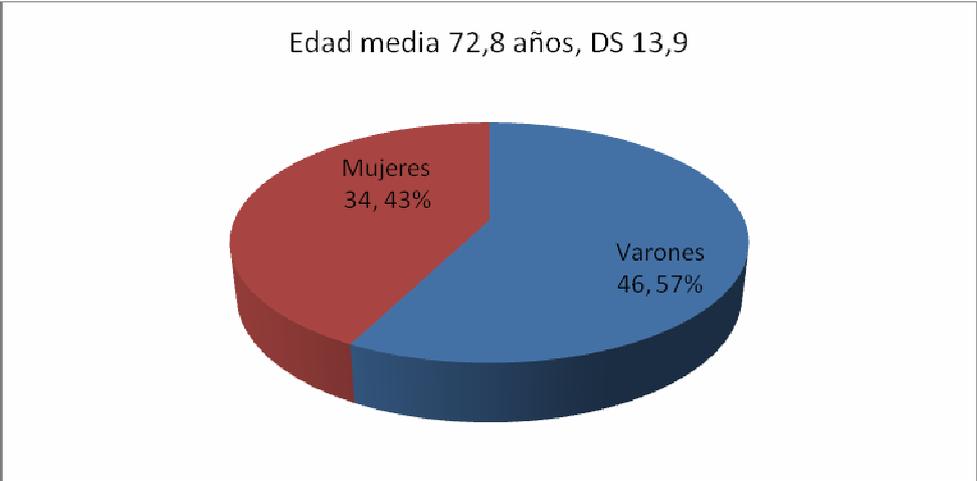


Figura 10. Edad y sexo de los pacientes con obstrucción biliar maligna.

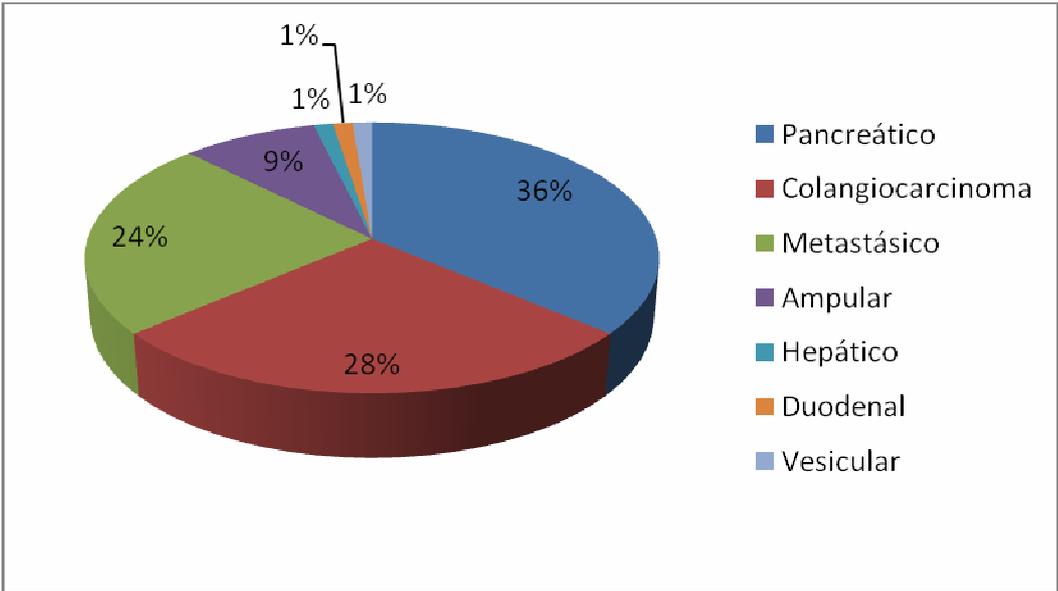


Figura 11. Etiología de los pacientes con obstrucción biliar maligna.

La distribución de la localización de la obstrucción biliar fue mayoritariamente distal, en 52 pacientes (65%), y proximal en 28 (35%) (Figura 12). El valor de bilirrubina previo a la realización del drenaje biliar fue 12,1 mg/dl, DS 7,6.

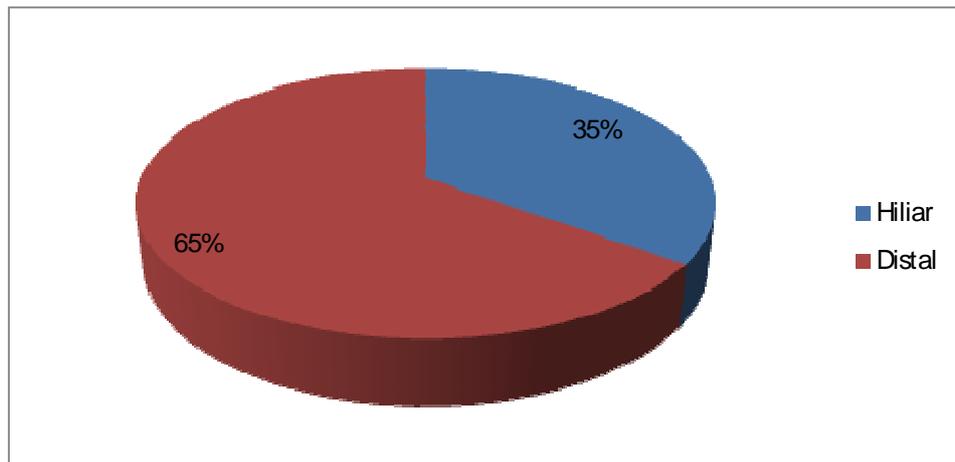


Figura 12. Localización de la obstrucción biliar maligna.

Los pacientes presentaban anatomía nativa en un 80%, 64 casos, y habían sido operados previamente al drenaje biliar en el 20%, 16 casos. La cirugía más frecuente fue gastroyeyunostomía con reconstrucción en Y de Roux en 9 pacientes, el 56,3% de los casos operados, seguidos de Billroth 2 en 3 casos (18,8%), hepaticoyeyunostomía con reconstrucción en Y de Roux en 2 (12,5%) y Billroth 1 y operación de Whipple en 1 caso cada uno (6,3%) (Tabla 4).

<b>Tipo de anatomía, n (%)</b>	
Nativa	64 (80)
Postquirúrgica	16 (20)
<b>Tipo de cirugía, n (%)</b>	
Gastroyeyunostomía Y-Roux	9 (56,3)
Billroth 2	3 (18,8)
Hepaticoyeyunostomía Y-Roux	2 (12,5)
Billroth 1	1 (6,3)
Whipple	1 (6,3)

Tabla 4. Tipo de anatomía y tipo de cirugía.

El motivo más frecuente por el que la CPRE falló fue por inaccesibilidad a la papila, en 36 casos (45%), el segundo por imposibilidad de canular la papila, en 27 (33,8%) y la menos habitual por no poder realizar drenaje biliar de manera adecuada, en 17 (21,3%). Dentro de las causas por las que no era posible acceder a la papila, la más habitual fue por cirugía previa del tracto digestivo, en 16 pacientes (44,4%) y en el caso de no poder canularla fue por imposibilidad de progresar la guía a través de la estenosis, en 15 pacientes (55,6%) (Tabla 5).

<b>Causa de CPRE fallida, n (%)</b>	
No acceso a papila	36 (45)
No canulación	27 (33,8)
Imposibilidad de drenaje	17 (21,3)
<b>Causa de no acceso a papila, n (%)</b>	
Anatomía postquirúrgica	16 (44,4)
Estenosis duodenal	12 (33,3)
Prótesis duodenal	8 (22,2)
<b>Causa de no canulación, n (%)</b>	
No progresión de la guía	15 (55,6)
Infiltración tumoral	9 (33,3)
Inestabilidad	3 (11,1)

Tabla 5. Causas de CPRE fallida.

Los días que transcurrieron desde que el paciente ingresó en el hospital por el episodio de obstrucción biliar hasta la realización del segundo procedimiento de drenaje biliar fueron 9, DS 7,3. Los días entre la CPRE fallida y el procedimiento fueron 4,0, DS 5,4.

El éxito técnico del segundo procedimiento de drenaje (DBUSE o CTPH) se consiguió en 79 pacientes (98,8%). Se colocó prótesis metálica en 64 casos (80%) y prótesis plástica en 16 (20%). El número de intentos de realización hasta dar por finalizado el episodio índice únicamente fue de uno en la mitad de los pacientes, 41 casos, en la

otra mitad, fueron necesarios una media de 2,6 intentos, con un rango entre 2 y 5. En 58 pacientes (90,6%) se colocó una única prótesis metálica, en 5 casos (7,8%) 2 prótesis metálicas y en un caso (1,6%) tres prótesis metálicas. El número medio de inserción de prótesis metálicas durante el procedimiento índice fue de 1,1. Se consiguió internalizar la prótesis en 71 pacientes (88,8%), donde se pudo retirar el drenaje externo. El éxito clínico se obtuvo en 52 pacientes (82,5%) teniendo en cuenta 63 pacientes, ya que en 17 no se pudo establecer porque fallecieron antes de que se pudiese constatar el descenso de la bilirrubina en los primeros 30 días (Tabla 6).

<b>Características</b>	<b>Total</b>
<b>Éxito técnico, n (%)</b>	79 (98,8)
<b>Prótesis, n (%)</b>	
Metálica	64 (80)
Plástica	16 (20)
<b>Número de intentos de realización, n (%)</b>	
1 intento	41 (51,3)
>1 intento (%), media, rango	39 (48,7), 2,6, 2-5
<b>Prótesis interna, n (%)</b>	
<b>Éxito clínico, n (%)</b>	52/63 (82,5)

Tabla 6. Características y resultados del procedimiento.

Se registraron 17 complicaciones (21,3%) que se clasificaron en leves, moderadas, graves y fatales según el sistema de graduación de complicaciones endoscópicas de la ASGE (91). La mayoría fueron leves, en 8 casos (47,1%), moderadas en 4 (23,5%) y graves en 2 (2,5%). El tipo de complicaciones, por orden de frecuencia, fueron: dolor abdominal (6 pacientes, 35,3%), fuga biliar (4, 23,5%), hemoperitoneo (3, 17,6%), perforación (1, 5,9%), sepsis (1, 5,9%), colecistitis (1, 5,9%) y episodio de anemia sin hemorragia evidente tras el procedimiento (1, 5,9%). Hubo 3 casos de complicación fatal (3,8%) lo que significa que llevó al fallecimiento del paciente como consecuencia directa del procedimiento. Por tanto, la mortalidad fue del 3,8%. (Tabla 7).

Existió una media de 10,4 días, DS 11,5, desde el segundo procedimiento de drenaje biliar hasta el alta hospitalaria. Se produjeron 19 exitus (23,8%) durante el mismo ingreso hospitalario del procedimiento. Durante la evolución, presentaron disfunción de la prótesis, principalmente por obstrucción o migración, un total de 17/61 pacientes (27,9%) tras una media de días de 127,7, DS 161,8. Se realizaron reintervenciones para solucionar el episodio de obstrucción biliar en 16 casos ya que en uno se decidió abstención terapéutica dado el mal estado general del paciente. En 8 pacientes (50%) se insertó una prótesis metálica, en dos (12,5%) casos dos prótesis metálicas en cada uno, en otros dos casos (12,5%) 3 prótesis metálicas y en 4 (25%) se colocaron prótesis plásticas. El número medio de prótesis metálicas que se insertaron durante las reintervenciones fue de 1,1.

<b>Características</b>	<b>Total</b>
<b>Complicaciones</b>	17 (21,3)
<b>Severidad, n (%)</b>	
Leve	8 (47,1)
Moderado	4 (23,5)
Grave	2 (2,5)
Fatal	3 (3,8)
<b>Tipo de complicaciones, n (%)</b>	
Dolor	6 (35,3)
Fuga biliar	4 (23,5)
Hemoperitoneo	3 (17,6)
Perforación	1 (5,9)
Sepsis	1 (5,9)
Colecistitis	1 (5,9)
Anemización	1 (5,9)

Tabla 7. Complicaciones relacionadas con el drenaje biliar.

La permeabilidad de la prótesis, es decir, días hasta que la prótesis disfunciona o si esto no se produce, hasta que el paciente fallece o hasta la fecha de último seguimiento fue de 123,8 días, DS 177,4.

Los pacientes que recibieron QT tras el procedimiento fueron 24/80 (30%) y excluyendo los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario 24/61 (39,3%). De los casos a los que se les administró QT, el origen fue metastásico en 6/22 (27,3%) y primario en 16/22 (72,7%).

Se registraron 72 exitus (90%) durante el periodo de seguimiento de los pacientes que fue de 161 días, rango de 1 a 867, Los pacientes que fallecieron por progresión de su enfermedad de base fueron 69 (95,8%).

La supervivencia media, es decir, días desde el procedimiento hasta el exitus o hasta el fin de recogida de datos, fue de 161 días, DS 206,6, rango de 1 a 867. A los 3 meses permanecían vivos 38 (47,5%) pacientes y a los 6 meses, 25 (31,3%)

## **2. FACTORES PREDICTORES DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.**

Se analizaron los factores predictores de las siguientes variables: éxito técnico, éxito clínico, complicaciones, exitus durante el mismo ingreso del procedimiento, disfunción de la prótesis, supervivencia media, supervivencia a los 3 meses y supervivencia a los 6 meses.

### **ÉXITO TÉCNICO**

El éxito técnico se obtuvo en el 98,8% de los pacientes. No se analizó ninguna variable predictora ya que no encontraríamos diferencias al presentar éxito técnico 79 de los 80 pacientes.

### **ÉXITO CLÍNICO**

Se pudo considerar el éxito clínico en 63 pacientes, ya que el resto fallecieron antes de 30 días. Se logró en 52 pacientes (82,5%).

El análisis univariante demostró que las variables predictoras de "éxito clínico" fueron los días que transcurrieron desde el ingreso por el episodio de obstrucción biliar a la realización del procedimiento, tanto en media de días ( $p=0,048$ , OR 0,895, IC 95% 0,802-0,999) como en aquellos en los que fue mayor de 9 días ( $p=0,017$ , OR 0,171, IC 95% 0,040-0,733), y cuando el número de intentos de realización para dar por concluido el episodio índice fue mayor de 2 ( $p=0,034$ , OR 0,218, IC 95% 0,053-0,890) (Tabla 8).

La media de días desde el ingreso por la obstrucción biliar a la realización del procedimiento para los que tuvieron éxito clínico fue de 7,9, DS 31,7, y para los que no lo tuvieron de 11,9, DS 21,7, con diferencias cercanas a la significación estadística,  $p=0,07$ . Cuando los días fueron más de 9, el éxito se obtuvo en 16 de 24 pacientes (66,7%) y en 36 de 39 si fue menor de 9 (92,3%), con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,011$ .

Hubo 50 pacientes con  $\leq 2$  intentos de realización, obteniéndose el éxito clínico en 44 (88%). En cambio, de los 13 que se sometieron a más de 2 procedimientos, 8 pacientes (61,5%) tuvieron éxito clínico, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,025$ ).

Para el resto de variables, no existió una significación estadística con respecto al éxito clínico.

La localización de la obstrucción biliar mostró diferencias cercanas a la significación estadística ( $p=0,061$ , OR 0,278, IC 95% 0,073-1,064). La localización proximal ocurrió en 19 pacientes, obteniéndose éxito clínico en 13 (68,4%). En cambio, para los 44 pacientes con obstrucción a nivel distal, el éxito clínico fue en 39 pacientes (88,6%),  $p=0,052$ .

En el análisis multivariante ninguna variable fue predictora independiente para obtener el éxito clínico. Cuando transcurren más de 9 días desde el episodio de obstrucción a la realización del procedimiento las diferencias fueron próximas a la significación ( $p=0,076$ , OR 0,239, IC 95% 0,049-1,159) (Tabla 8).

	Univariante			Multivariante		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,198	1,031	0,984-1,080	0,348	1,026	0,972-1,084
<b>Sexo</b> (mujer)	0,392	0,565	0,152-2,092	0,883	1,118	0,252-4,951
<b>Causa</b> (primario)	0,138	2,778	0,720-10,724			
<b>Localización</b> (proximal)	0,061	0,278	0,073-1,064			
<b>Bilirrubina</b>	0,526	0,973	0,894-1,059			
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,554	1,500	0,391-5,752			
No canulación	0,991	1,008	0,261-3,894			
Imposibilidad drenaje	0,449	0,558	0,123-2,524			
<b>Procedimiento</b> (percut)	0,697	0,772	0,209-2,847	0,948	1,052	0,232-4,772
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,048	0,895	0,802-0,999			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,017	0,171	0,040-0,733	0,076	0,239	0,049-1,159
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,947	1,005	0,858-1,178			
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,788	1,030	0,831-1,276			
<b>Nº intentos (&gt;2)</b>	0,034	0,218	0,053-0,890	0,167	0,321	0,064-1,608
<b>Prótesis</b> (metálica)	0,265	2,411	0,513-11,330			
<b>Prótesis interna</b>	0,684	1,633	0,154-17,353			

Tabla 8. Análisis de regresión logística binario. Variable dependiente: éxito clínico.

## COMPLICACIONES

Se produjeron complicaciones relacionadas con el procedimiento de DBUSE o CTPH en 17 pacientes (21.3%).

El análisis univariante demostró que la variable predictora de “complicaciones” fue la causa de CPRE fallida ( $p=0,017$ , OR 0,195, IC 95% 0,051-0,745) (Tabla 9).

Cuando la causa de la CPRE fallida fue por no acceso a la papila, existieron complicaciones únicamente en 3 casos (8,3%) de 36, para la no canulación en 9 casos (33.3%) de 27 y con respecto a la imposibilidad de drenaje en 5 (29.4%) de 17, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,036$  (Figura 13).

Para el resto de variables, no existió una significación estadística con respecto a las complicaciones.

En el análisis multivariante, se demostró que la causa de CPRE fallida fue variable predictora independiente de complicaciones respecto a edad, sexo y tipo de procedimiento ( $p=0,014$ , OR 0,178, IC 0,045-0,700) (Tabla 9).

	Univariante			Multivariante		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,389	0,984	0,947-1,021	0,530	0,986	0,945-1,029
<b>Sexo</b>	0,500	0,682	0,224-2,073	0,320	0,548	0,168-1,793
<b>Causa (primario)</b>	0,205	2,772	0,573-13,414			
<b>Localización (proximal)</b>	0,977	1,017	0,331-3,120			
<b>Bilirrubina</b>	0,466	1,026	0,958-1,099			
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,017	0,195	0,051-0,745	0,014	0,178	0,045-0,700
No canulación	0,065	2,812	0,938-8,433			
Imposibilidad drenaje	0,358	0,771	0,524-5,987			
<b>Procedimiento (percut)</b>	0,414	1,571	0,531-4,651	0,378	1,677	0,531-5,297
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,165	1,060	0,976-1,152			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,438	1,562	0,506-4,828			
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,169	1,074	0,970-1,188			
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,370	1,075	0,918-1,259			
<b>Número de intentos</b>	0,122	1,477	0,900-2,422			
<b>Número de intentos (&gt;2)</b>	0,280	1,970	0,576-6,735			
<b>Prótesis (metálica)</b>	0,348	0,467	0,095-2,290			
<b>Prótesis interna</b>	0,442	0,430	0,050-3,697			
<b>Éxito clínico</b>	0,552	0,635	0,142-2,833			

Tabla 9. Análisis de regresión logística binario. Variable dependiente: complicaciones.

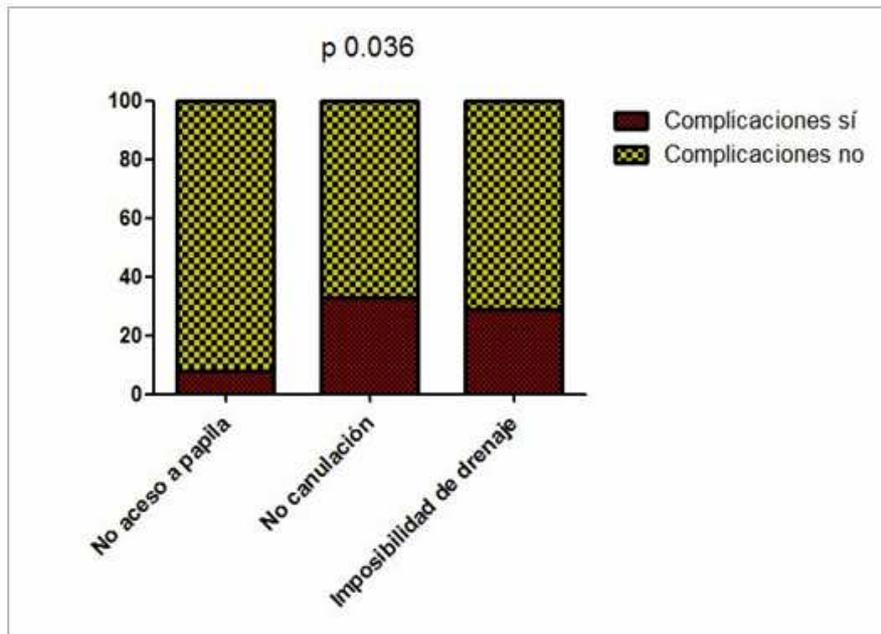


Figura 13. Relación entre la presencia de complicaciones y el motivo de la CPRE fallida.

### EXITUS EN EL MISMO INGRESO DEL PROCEDIMIENTO

Los pacientes que fallecieron durante el ingreso en el que se realizó el procedimiento de obstrucción biliar fueron 19 (23,8%).

El análisis univariante demostró que la variable predictora de “exitus en el mismo ingreso del procedimiento” fueron los días que transcurrieron desde la realización de la CPRE fallida al segundo procedimiento ( $p=0,033$ , OR 1,123, IC 95% 1,009-1,249) (Tabla 10).

Los días entre la CPRE y la realización del procedimiento final de drenaje fueron 3,2 días de media, DS 4,2, en los pacientes que no fallecieron durante el ingreso y 6,9 días, DS 7,6, en los que sí fallecieron,  $p=0,093$ .

Para el resto de variables, no existió una significación estadística con respecto al exitus en el mismo ingreso del procedimiento.

Las diferencias fueron próximas a la significación estadística en cuanto a los días que transcurrieron desde el ingreso al procedimiento de drenaje definitivo ( $p=0,065$ , OR 1,079, IC 95% 0,995-1,169) y la localización de la obstrucción, hiliar, ( $p=0,070$ , OR 2,654, IC 95% 0,924-7,626).

Los días desde el episodio de obstrucción al drenaje fueron, de media, 8,4 días, DS 5,7, para los que no fallecieron durante el ingreso de procedimiento y 11,5 días, DS 7,0, para los que sí,  $p=0,064$ .

Los pacientes con obstrucción distal que fallecieron durante el mismo ingreso del procedimiento fueron 9 (17,3%) de 52 con obstrucción distal y con obstrucción proximal, 10 (35,7%) de 28, con diferencias cercanas a la significación,  $p=0,065$ .

En el análisis multivariante, fue variable predictora independiente de mayor riesgo de exitus durante el ingreso el número de días desde la CPRE fallida al drenaje de la vía biliar ( $p=0,040$ , OR 1,121, IC 95% 1,005-1,250) (Tabla 10).

	Univariante			Multivariante		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,351	0,983	0,948-1,019	0,622	0,988	0,944-1,035
<b>Sexo</b>	0,309	1,713	0,607-4,831	0,931	1,059	0,293-3,820
<b>Causa (primario)</b>	0,764	0,834	0,256-2,722			
<b>Localización (proximal)</b>	0,070	2,654	0,924-7,626			
<b>Bilirrubina</b>	0,116	1,054	0,987-1,126			
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,812	1,330	0,404-3,183			
No canulación	0,187	0,441	0,130-1,490			
Imposibilidad drenaje	0,213	2,098	0,653-6,739			
<b>Procedimiento (percut)</b>	0,793	0,871	0,311-2,442	0,912	0,931	0,264-3,281
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,065	1,079	0,995-1,169			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,148	2,241	0,751-6,691			
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,033	1,123	1,009-1,249	0,040	1,121	1,005-1,250
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,659	0,948	0,748-1,202			
<b>Número de intentos</b>	0,394	1,236	0,760-2,011			
<b>Número de intentos (&gt;2)</b>	0,433	1,623	0,483-5,454			
<b>Prótesis (metálica)</b>	0,896	1,089	0,306-3,881			
<b>Prótesis interna</b>	0,477	1,719	0,386-7,653			
<b>Éxito clínico</b>	0,551	0,587	0,102-3,386			
<b>Complicaciones</b>	0,538	0,686	0,206-2,278			

Tabla 10. Análisis de regresión logística binario. Variable dependiente: exitus durante el mismo ingreso del procedimiento.

## DISFUNCIÓN DE LA PRÓTESIS

Para este análisis, se excluyeron los pacientes que habían fallecido durante el mismo ingreso hospitalario en el que se realizó el drenaje biliar, asumiendo la corta supervivencia de estos pacientes sin posibilidad de poder llegar a desarrollar disfunción. De los 61 pacientes sometidos a estudio, 17 (27,9%) presentaron disfunción.

El análisis univariante demostró que la variable predictora de “disfunción de la prótesis” fue el valor de bilirrubina previo al procedimiento ( $p=0,043$ , OR 0,887, IC 95% 0,790-0,996) (Tabla 11).

En los casos en los que hubo disfunción, la bilirrubina tenía un valor medio de 8,2 mg/dl, DS 42,6, y en los que la prótesis no disfuncionó de 12,6 mg/dl, DS 55,1, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,008$ .

Para el resto de variables, no existió una significación estadística con respecto a la disfunción de la prótesis.

En el análisis multivariante, ninguna variable fue predictora independiente para la disfunción de la prótesis. El valor de bilirrubina previo al procedimiento obtuvo unos resultados próximos a la significación ( $p=0,053$ , OR 0,891, IC 95% 0,792-1,002) (Tabla 11).

	Univariante			Multivariante		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,486	0,985	0,944-1,028	0,458	0,983	0,940-1,028
<b>Sexo</b>	0,856	1,112	0,355-3,479	0,716	1,253	0,372-4,220
<b>Causa (primario)</b>	0,458	0,617	0,172-2,208			
<b>Localización (proximal)</b>	0,992	0,994	0,291-3,392			
<b>Bilirrubina</b>	0,043	0,887	0,790-0,996	0,053	0,891	0,792-1,002
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,763	0,840	0,270-2,610			
No canulación	0,351	1,719	0,551-5,364			
Imposibilidad drenaje	0,435	0,519	0,100-2,692			
<b>Procedimiento (percut)</b>	0,351	0,583	0,188-1,812	0,564	0,703	0,212-2,329
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,426	1,039	0,945-1,143			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,838	0,889	0,288-2,747			
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,257	0,886	0,719-1,092			
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,170	0,729	0,463-1,145			
<b>Número de intentos</b>	0,713	0,894	0,492-1,625			
<b>Número de intentos (&gt;2)</b>	0,490	1,626	0,409-6,474			
<b>Prótesis (metálica)</b>	0,638	1,385	0,356-5,381			
<b>Prótesis interna</b>	0,754	0,750	0,124-4,529			
<b>Éxito clínico</b>	0,622	1,531	0,282-8,318			
<b>Complicaciones</b>	0,805	0,833	0,196-3,539			
<b>QT</b>	0,938	0,955	0,297-3,073			

Tabla 11. Análisis de regresión logística binario. Variable dependiente: disfunción de la prótesis.

## SUPERVIVENCIA

La supervivencia, es decir, días desde el procedimiento hasta el exitus o hasta el fin de recogida de datos, tuvo una media de 161 días, DS 206,6, rango de 1 a 867.

En el análisis de supervivencia de Cox univariante, las variables predictoras del “fallecimiento en relación con el tiempo” fueron la localización de la obstrucción hiliar ( $p=0,004$ , HR 2,095, IC 95% 1,266-3,466), la imposibilidad de drenaje como causa de la CPRE fallida ( $p=0,011$ , HR 2,079, IC 1,183-3,654), los días que transcurrieron desde la realización de la CPRE y el drenaje final del procedimiento ( $p=0,007$ , HR 1,080, IC 1,021-1,143). En cambio, la imposibilidad de canulación como causa de la CPRE fallida ( $p=0,036$ , HR 0,572, IC 95% 0,340-0,964) y la disfunción de la prótesis predijo mayor supervivencia ( $p=0,025$ , HR 0,491, IC 0,263-0,914) (Tabla 12).

La supervivencia media en los pacientes que presentaban una obstrucción hiliar fue de 76,7 días, DS 98,9, y en la distal de 192,7 días, DS 223,8, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,006$ .

Los días de supervivencia de los pacientes en los que la causa de la CPRE fallida fue por imposibilidad de acceso a la papila fue de 153,9 días, DS 199,8, por no canulación de 196,6 días, DS 228,0 y por imposibilidad de drenaje 77,9, DS 103,1,  $p=0,093$ .

La supervivencia media de los pacientes a los que se les pudo internalizar la prótesis fue de 163,8 días, DS 204,2, y para los que no se consiguió internalizar 60,9, DS 87,2, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,047$

La supervivencia media de los pacientes que presentaron disfunción fue de 308,7 días, DS 228,9, y los que no la presentaron de 152,1 días, DS 183,1, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,001$ .

Para el resto de variables, no existió una significación estadística con respecto a la supervivencia media en el análisis de regresión logística binaria.

En el análisis multivariante, fueron variables predictoras independientes de supervivencia, protectoras del fallecimiento, la internalización de la prótesis ( $p=0,005$ , HR 0,193, IC 95% 0,062-0,607) ( $p=0,003$ , log-rank test) (Figura 14), y la disfunción de la prótesis ( $p=0,011$ , HR 0,430, IC 95% 0,225-0,825) ( $p=0,022$ , log-rank test) (Figura 15), (Tabla 12).

	Univariante			Multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,318	0,992	0,975-1,000	0,349	0,988	0,954-1,013
<b>Sexo</b>	0,593	1,139	0,707-1,837	0,343	1,375	0,712-2,657
<b>Causa (primario)</b>	0,166	0,686	0,403-1,169			
<b>Localización (proximal)</b>	0,004	2,095	1,266-3,466	0,186	1,590	0,800-3,162
<b>Bilirrubina</b>	0,821	1,003	0,974-1,034			
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,749	1,080	0,674-1,730			
No canulación	0,036	0,572	0,340-0,964			
Imposibilidad drenaje	0,011	2,079	1,183-3,654	0,059	2,325	0,968-5,586
<b>Procedimiento (percut)</b>	0,952	1,015	0,633-1,628	0,435	0,776	0,411-1,466
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,503	1,014	0,973-1,057			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,347	0,787	0,477-1,297			
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,007	1,080	1,021-1,143	0,158	0,950	0,885-1,020
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,609	1,022	0,939-1,133			
<b>Número de intentos</b>	0,953	0,993	0,776-1,270			
<b>Número de intentos (&gt;2)</b>	0,925	0,972	0,539-1,752			
<b>Prótesis (metálica)</b>	0,137	1,550	0,871-2,760			
<b>Prótesis interna</b>	0,047	0,466	0,220-0,989	0,005	0,193	0,062-0,607
<b>Éxito clínico</b>	0,103	0,569	0,289-1,120			
<b>Complicaciones</b>	0,554	1,190	0,669-2,115			
<b>Disfunción</b>	0,025	0,491	0,263-0,914	0,011	0,430	0,225-0,825
<b>QT</b>	0,424	0,811	0,486-1,355			

Tabla 12. Análisis de supervivencia de Cox uni y multivariante. Variable dependiente: exitus del paciente.

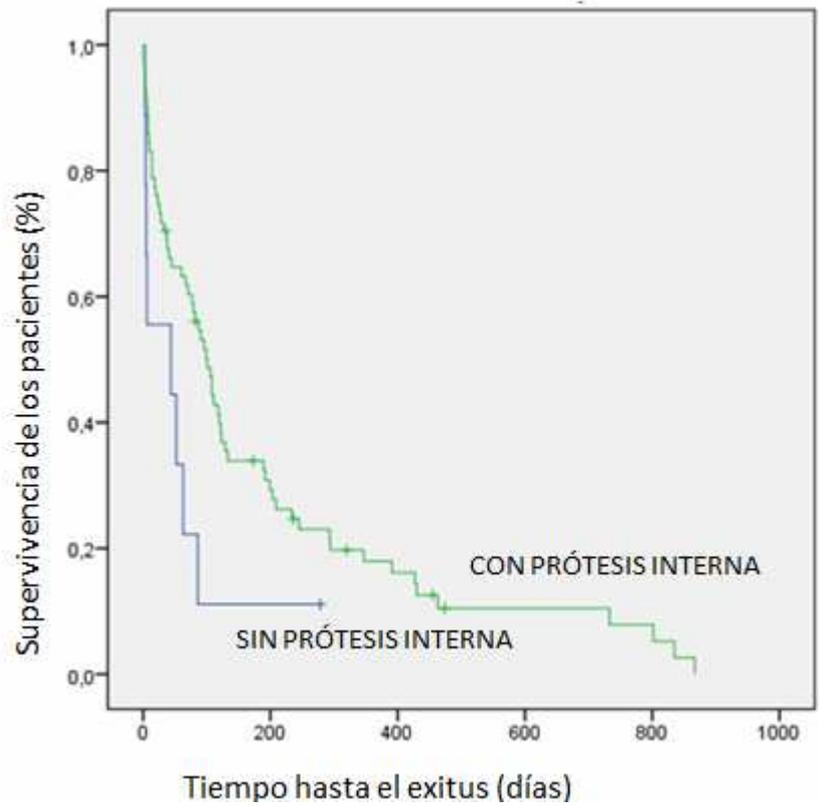


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de la internalización de la prótesis, mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,041$ , log-rank test).

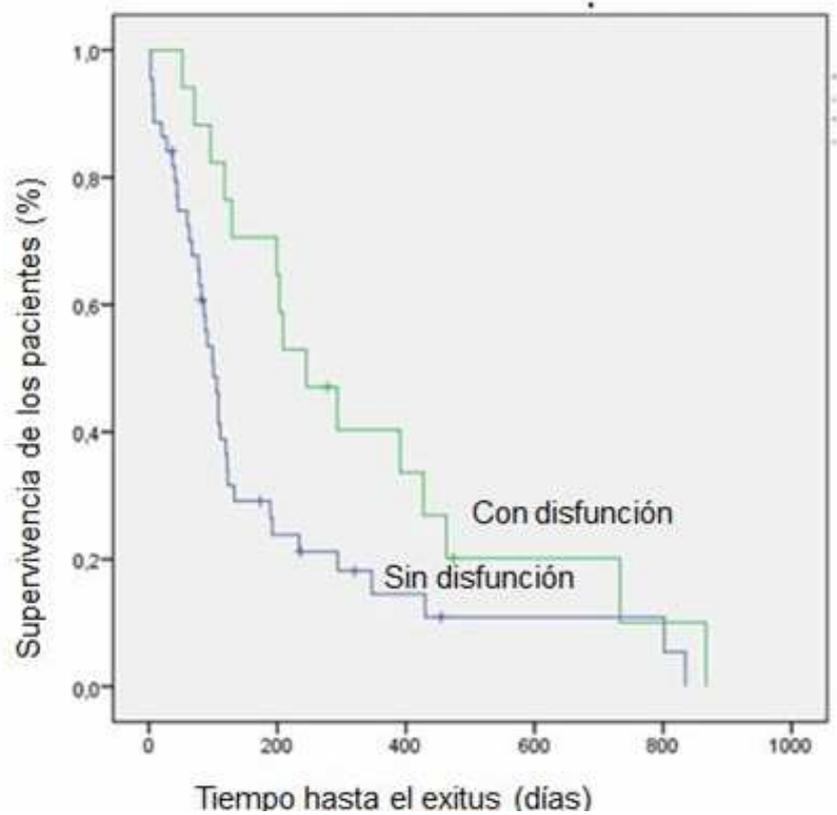


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de si existió o no disfunción de la prótesis, mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,022$ , log-rank test).

## SUPERVIVENCIA A LOS 3 MESES

Los pacientes que sobrevivieron a los 3 meses del procedimiento fueron 38 (47,5%).

El análisis univariante demostró que las variables predictoras de “supervivencia a los 3 meses” fueron la localización de la obstrucción hiliar ( $p=0,046$ , OR 0,376, IC 95% 0,143-0,985), los días desde la CPRE al procedimiento ( $p=0,021$ , OR 0,855, IC 95% 0,749-0,976) y la tasa de inserción de prótesis interna ( $p=0,046$ , OR 8,706, IC 95% 1,034-73,285) (Tabla 13).

La supervivencia a los 3 meses tras el procedimiento fue de 29 de 52 pacientes (55,8%) con obstrucción distal y 9 de 28 (32,1%) en la hiliar, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,044$ .

Los días que transcurrieron desde la CPRE fallida al segundo procedimiento de drenaje biliar tuvieron una media de 2,3 días, DS 4,2, para los que sobrevivieron más de 3 meses y 5,8, DS 6,6, para los que no, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,012$ .

La supervivencia a los 3 meses la lograron 37 (52,1%) de los 71 pacientes que tenían una prótesis interna y 1 (11,1%) de los 9 que portaban un drenaje externo, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,020$ .

Ninguna del resto de variables predijo supervivencia a los 3 meses.

La causa de la CPRE fallida mostró diferencias próximas a la significación en cuanto a la no canulación ( $p=0,051$ , OR 2,590, IC 95% 0,996-6,736) y a la imposibilidad de drenaje ( $p=0,099$ , OR 0,379, IC 95% 0,119-1,202). También, con respecto al tipo de prótesis colocada ( $p=0,052$ , OR 0,294, IC 95% 0,086-1,010), la disfunción en los tres primeros meses del procedimiento ( $p=0,078$ , OR 6,828, IC 95% 0,804-57,973) y si recibieron QT tras este ( $p=0,082$ , OR 2,391, IC 95% 0,895-6,391).

La supervivencia a los 3 meses se consiguió en 16 (44,4%) de los 36 pacientes en los que no se realizó la CPRE por no acceso a papila, en 17 (63,0%) de los 27 por no canulación y en 5 (29,4%) de los 17 por imposibilidad de drenaje,  $p=0,084$  (Tabla 14).

La supervivencia a los 3 meses la lograron 34 pacientes de los 64 a los que se les había colocado prótesis metálica (53,1%) y de 4 de los 16 a los que se les había colocado prótesis plástica (25,0%), con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,044$ .

De los 10 pacientes que disfuncionaron antes de los 3 meses, 9 (90,0%) sobrevivieron a los 3 meses mientras que de los 51 pacientes que no disfuncionaron, sobrevivieron 29 (56,9%), con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,048$ .

Con respecto a la QT recibida tras la realización del procedimiento de drenaje biliar, la supervivencia a los 3 meses fue de 15 pacientes de los 24 que recibieron QT (62,5%) frente a 23 de los 56 que no la habían recibido (41,1%), con diferencias próximas a la significación,  $p=0,079$ .

En el análisis multivariante, únicamente fue variable predictora independiente de supervivencia a los 3 meses la localización de la obstrucción. La localización hiliar de la estenosis predijo la no supervivencia a los 3 meses ( $p=0,028$ , OR 0,155, IC 95% 0,029-0,819) (Tabla 13).

	Univariante			Multivariante		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,989	1,000	0,969-1,032	0,092	0,944	0,882-1,010
<b>Sexo</b>	0,603	0,789	0,324-1,923	0,774	1,253	0,268-5,848
<b>Causa (primario)</b>	0,990	1,007	0,359-2,824			
<b>Localización (proximal)</b>	0,046	0,376	0,143-0,985	0,028	0,155	0,029-0,819
<b>Bilirrubina</b>	0,150	0,956	0,898-1,017			
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,621	0,800	0,331-1,936			
No canulación	0,051	2,590	0,996-6,736			
Imposibilidad drenaje	0,099	0,379	0,119-1,202			
<b>Procedimiento (percut)</b>	0,181	0,545	0,224-1,325	0,660	0,700	0,143-3,428
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,549	0,978	0,908-1,052			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,383	0,671	0,274-1,643			
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,021	0,855	0,749-0,976	0,137	0,858	0,701-1,050
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,147	0,872	0,724-1,049			
<b>Número de intentos</b>	0,324	0,795	0,504-1,254			
<b>Número de intentos (&gt;2)</b>	0,373	0,600	0,195-1,847			
<b>Prótesis (metálica)</b>	0,052	0,294	0,086-1,010			
<b>Prótesis interna</b>	0,046	8,706	1,034-73,285	0,280	4,824	0,278-83,763
<b>Éxito clínico</b>	0,273	2,084	0,560-7,757			
<b>Complicaciones</b>	0,260	0,528	0,174-1,604			
<b>Disfunción 3m</b>	0,078	6,828	0,804-57,973			
<b>QT</b>	0,082	2,391	0,895-6,391			

Tabla 13. Análisis de regresión logística binario. Variable dependiente: supervivencia a los 3 meses.

Supervivencia >3 meses		
Causa de CPRE fallida	Sí	No
No acceso a papila	16 (44,4%)	20 (55,6%)
No canulación	17 (63,0%)	10 (37,0%)
Imposibilidad de drenaje	5 (29,4%)	12 (70,6%)

Tabla 14. Relación entre la supervivencia a los 3 meses con el motivo de la CPRE fallida.

### SUPERVIVENCIA A LOS 6 MESES

Los pacientes que sobrevivieron a los 6 meses del procedimiento fueron 22 (36,1%).

El análisis univariante demostró que las variables predictoras de “supervivencia a los 6 meses” fueron la localización de la obstrucción biliar ( $p=0,020$ , OR 0,208, IC 95% 0,055-0,783) y la disfunción de la prótesis a los 6 meses del procedimiento ( $p=0,038$ , OR 3,886, IC 95% 1,081-13,962) (Tabla 15).

La supervivencia a los 6 meses tras el procedimiento la lograron 19 de 52 pacientes (36,5%) con obstrucción distal y 3 de 28 (10,7%) con obstrucción proximal, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,014$ .

De los 13 pacientes que disfuncionaron antes de los 6 meses, 8 (61,5%) sobrevivieron a los 6 meses mientras que de los 48 pacientes que no disfuncionaron, sobrevivieron 14 (29,2%), con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,031$ .

Para el resto de variables, no existió una significación estadística con respecto a la supervivencia a los 6 meses.

Las diferencias fueron próximas a la significación estadística, en los días desde la realización de la CPRE al procedimiento de drenaje ( $p=0.098$ , OR 0.876, IC 95% 0.749-1.025) y con el tipo de prótesis empleada ( $p=0.062$ , OR 7.326, IC 95% 0.906-59.251).

Los días desde la CPRE al drenaje fueron de 2,2 de media para los que sobrevivieron más de 6 meses y 4,8 días para los que no, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,166$ .

La supervivencia a los 6 meses del procedimiento fue de 21 pacientes de los 64 a los que se les había colocado prótesis metálica (32,8%) y de 1 de los 16 a los que se les había colocado prótesis plástica (6,2%), con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,033$ .

En el análisis multivariante, fueron variables predictoras independientes de supervivencia a los 6 meses la localización de la obstrucción proximal, que predijo la no supervivencia a los 6 meses ( $p=0.028$ , OR 0.155, IC 95% 0.029-0.821), y la disfunción antes de los 6 meses, que predijo la supervivencia a los 6 meses ( $p=0.022$ , OR 5.839, IC 95% 1.296-26.312) (Tabla 15).

	Univariante			Multivariante		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,784	1,005	0,970-1,042	0,803	0,994	0,949-1,041
<b>Sexo</b>	0,859	0,914	0,337-2,475	0,618	1,353	0,412-4,442
<b>Causa (primario)</b>	0,473	1,570	0,458-5,384			
<b>Localización (proximal)</b>	0,020	0,208	0,055-0,783	0,028	0,155	0,029-0,821
<b>Bilirrubina</b>	0,793	0,991	0,927-1,059			
<b>Causa de CPRE fallida</b>						
No acceso a papila	0,960	1,026	0,383-2,749			
No canulación	0,176	2,010	0,731-5,529			
Imposibilidad drenaje	0,118	0,287	0,060-1,375			
<b>Procedimiento (percut)</b>	1,000	1,000	0,375-2,669	0,908	1,071	0,334-3,433
<b>Días ingreso-drenaje</b>	0,887	1,006	0,929-1,089			
<b>Días ingreso-drenaje(&gt;9)</b>	0,561	1,345	0,495-3,650			
<b>Días CPRE-drenaje</b>	0,098	0,876	0,749-1,025			
<b>Días CPRE-drenaje sin imposibilidad drenaje</b>	0,399	0,920	0,758-1,117			
<b>Número de intentos</b>	0,793	0,935	0,565-1,546			
<b>Número de intentos (&gt;2)</b>	0,802	0,852	0,243-2,991			
<b>Prótesis (metálica)</b>	0,062	7,326	0,906-59,251			
<b>Prótesis interna</b>	0,267	3,360	0,395-28,570			
<b>Éxito clínico</b>	0,560	1,535	0,363-6,493			
<b>Complicaciones</b>	0,680	0,769	0,221-2,676			
<b>Disfunción 6m</b>	0,038	3,886	1,081-13,962	0,022	5,839	1,296-26,312
<b>QT</b>	0,803	1,075	0,608-1,900			

Tabla 15. Análisis de regresión logística binario. Variable dependiente: supervivencia a los 6 meses.

### **3. ESTUDIO COMPARATIVO DE CTPH Y DBUSE DE LOS PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO TRAS CPRE FALLIDA.**

Se compararon los datos de los 40 pacientes a los que se les realizó CTPH en el Hospital Clínico Universitario con los 40 pacientes que fueron sometidos a DBUSE en el Hospital Río Hortega.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables clínicas previas al procedimiento, como se muestra a continuación.

Hubo un porcentaje ligeramente superior de pacientes varones en ambos grupos y la edad fue más elevada en el caso del DBUSE aunque sin diferencias estadísticamente significativas para las dos variables,  $p=0,821$  y  $0,573$ , respectivamente. En el DBUSE, eran 24 (60%) varones y 16 (40%) mujeres con una edad media de 73,8 años, DS 13,3 y rango de 36 a 93 años. En la CTPH, 22 (55%) varones y 18 (45%) mujeres con una edad media de 71,9 años, DS 14,6 y rango de 40 a 92 años.

La etiología más frecuente fue el adenocarcinoma de páncreas, seguido del colangiocarcinoma y el origen metastásico, en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos,  $p=0,645$  (Figura 16). El origen metastásico fue principalmente secundario a tumor gástrico y de colon, sin encontrarse diferencias  $p=0,315$  (Figura 17).

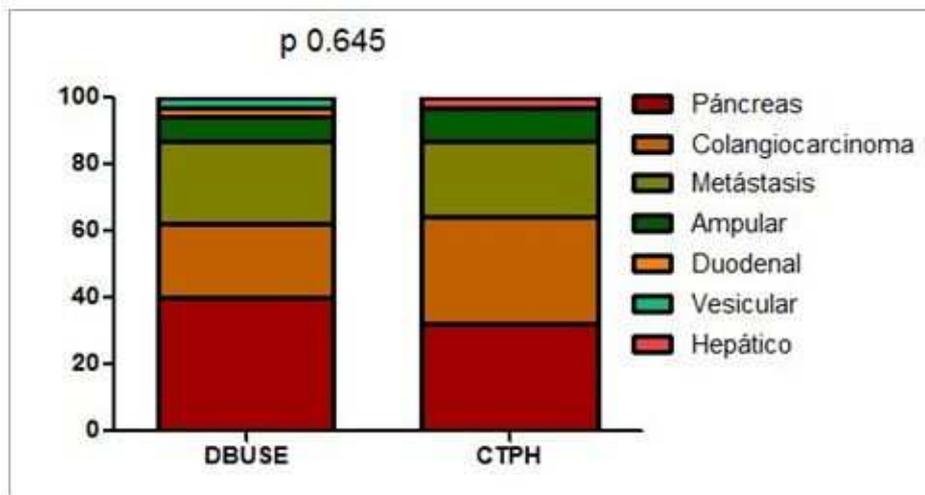


Figura 16. Etiología tumoral de los pacientes sometidos a DBUSE y CTPH.

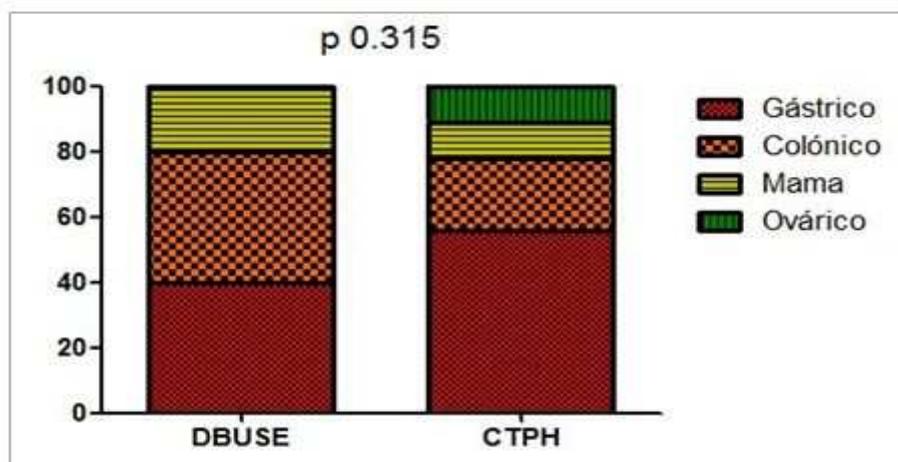


Figura 17. Etiología metastásica de los pacientes sometidos a DBUSE y CTPH.

La localización de la obstrucción fue mayoritariamente distal en ambos grupos, 25 casos (62,5%) en el caso del grupo de DBUSE y 27 (65,5%) en el de CTPH. La obstrucción fue proximal en 15 (37,5%) pacientes en el DBUSE y en 13 (32,5%) en la CTPH. No existieron diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,815$ .

La bilirrubina previa a los procedimientos fue superior en el caso de la CTPH con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,019$ . En el DBUSE, 10,7 mg/dl con DS 7,5 y 13,6 mg/dl con DS 7,4 en la CTPH (Figura 18).

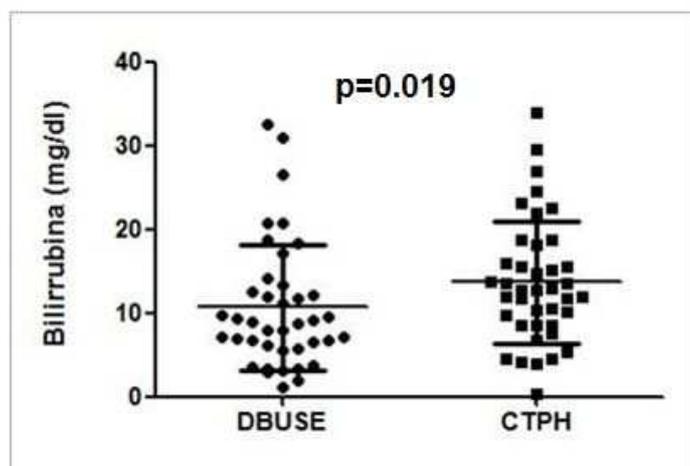


Figura 18. Valores de bilirrubina previos a cada procedimiento de drenaje biliar. Media y DS.

En los pacientes que presentaban cirugía previa del tracto digestivo, no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto al tipo de anatomía ( $p=0,402$ ) ni el tipo de intervención quirúrgica realizada ( $p=0,113$ ). El 85% de los pacientes que fueron sometidos a DBUSE y el 75% a los que se le realizó CTPH presentaban anatomía nativa. El resto habían sido operados. La cirugía más frecuente fue gastroyeyunostomía con reconstrucción en Y de Roux, el 50% de los pacientes con DBUSE y el 60% con CTPH (Tabla 16).

	DBUSE	CTPH	Valor p
<b>Tipo de anatomía, n (%)</b>			0,402
Nativa	34 (85)	30 (75)	
Postquirúrgica	6 (15)	10 (25)	
<b>Tipo de cirugía, n (%)</b>			0,113
Gastroeyunostomía Y-Roux	3 (50)	6 (60)	
Hepaticoyeyunostomía Y-Roux	2 (33,3)	0 (0)	
Billroth 2	0 (0)	3 (30)	
Billroth 1	1 (16,7)	0 (0)	
Whipple	0 (0)	1 (10)	

Tabla 16. Tipo de anatomía y tipo de cirugía en los pacientes sometidos a DBUSE y CTPH.

El motivo más frecuente por el que la CPRE fue fallida en ambos grupos fue por no acceder a la papila, 18 pacientes (45%) en cada grupo. Dentro de este subgrupo hubo diferencias estadísticas cercanas a la significación ( $p=0,054$ ), ya que únicamente 1 (5,6%) caso sometido a CTPH contaba con una prótesis duodenal mientras que en el caso del DBUSE 7 pacientes (38,9%) tenían este tipo de prótesis. Existieron 6 pacientes (33,3%) en los que no se accedió a la papila por anatomía postquirúrgica en el DBUSE y 10 (55,6%) en la CTPH, y por estenosis duodenal 5 (27,8%) y 7 casos (38,9), respectivamente. La imposibilidad de canulación fue causa de no poder realizar la CPRE en 11 pacientes (27,5%) en el DBUSE y 16 (40%) en la CTPH. No hubo diferencias estadísticamente significativas dentro de este subgrupo ( $p=0,541$ ): por no progresión de la guía 5 casos (45,5%) y 10 (62,5%), infiltración tumoral en 4 (36,4) y 5

(31,3%) y por inestabilidad del endoscopio en 2 (18,2%) y 1 (6,3%), respectivamente. Existió imposibilidad de drenaje en 11 pacientes en el DBUSE y 6 en la CTPH es decir, que tras una CPRE técnicamente satisfactoria, no se consiguió el resultado clínico esperado, principalmente la persistencia de la ictericia, a pesar de la inserción de una prótesis biliar. No existieron diferencias estadísticamente significativas en las diferentes causas de fracaso de la CPRE ( $p=0,302$ ) (Figuras 19 y 20).

El acceso a la vía biliar en el DBUSE fue intrahepático en 20 pacientes (50%) y extrahepático en los otros 20 (50%). Se realizaron 20 hepaticogastrostomías, 14 coledocoduodenostomías, 2 coledocoantrostomías y 4 drenajes transpapilares anterógrados, según las características del paciente, principalmente accesibilidad o no a la papila, y preferencias del endoscopista. En la CTPH, se consiguió drenaje biliar interno en 32 pacientes (80%), drenaje externo en 2 (5%) y drenaje interno-externo en 6 (15%).

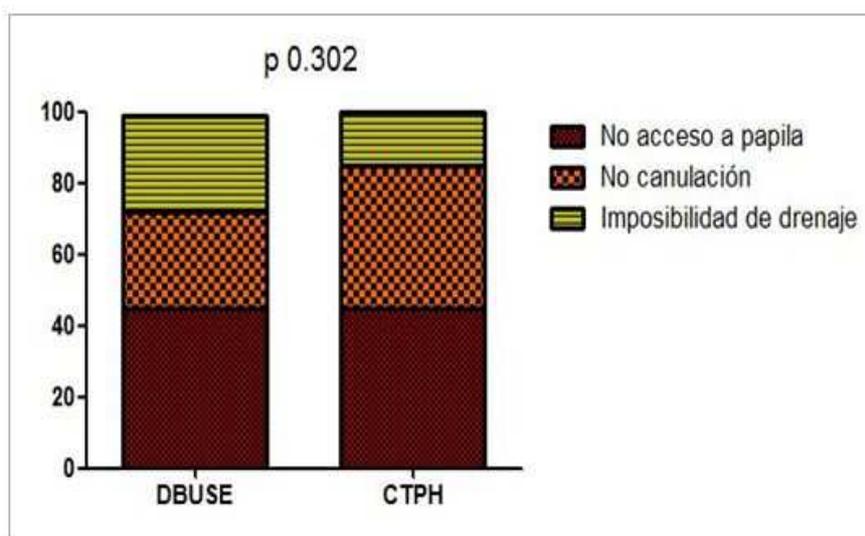


Figura 19. Causas de fracaso de CPRE de ambos procedimientos.

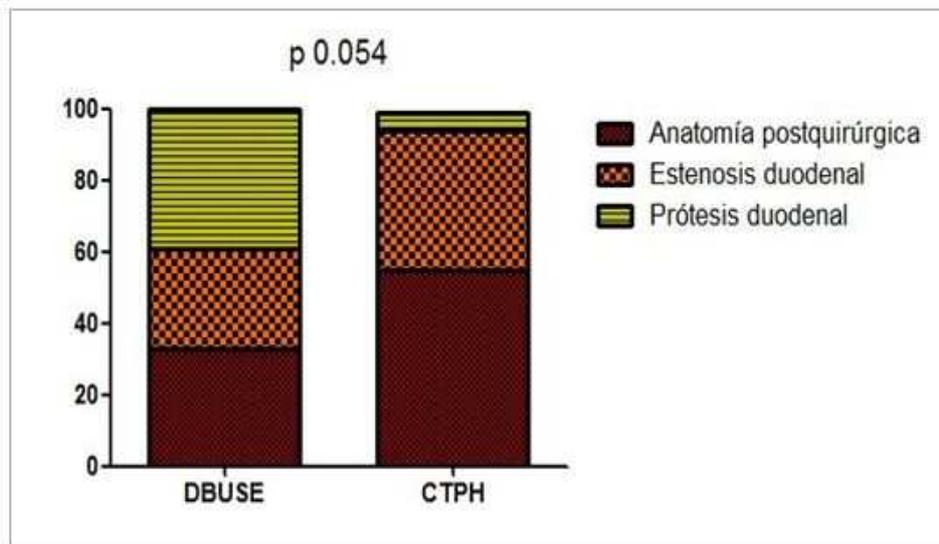


Figura 20. Causas de CPRE fallida por no accesibilidad a la papila.

La media de días que transcurrieron desde que el paciente ingresa por el episodio de obstrucción biliar hasta la realización del procedimiento fue de 9,0, DS 7,3, para el DBUSE y 9,3, DS 5 para la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,281$  (Figura 21). Existieron diferencias entre los días que pasaron entre la CPRE fallida y el procedimiento alternativo, 3,6, DS 5,8, para el DBUSE y 4,4, DS 4,9, para la CTPH,  $p=0,025$  (Figura 22). Se realizó un subanálisis en el que se excluyeron los pacientes en los que la causa de fracaso de la CPRE fue por imposibilidad de drenaje. La imposibilidad de drenaje, se establece días después del procedimiento, cuando el paciente no ha evolucionado clínicamente como se esperaba con reducción significativa de la bilirrubina. Los días que transcurrieron desde la CPRE fallida por imposibilidad de acceder a la papila y de canulación excluyendo la imposibilidad de drenaje fue de 1, DS 1,8, para el DBUSE y de 3,9, DS 4,9, para la CTPH con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,000$  (Figura 23).

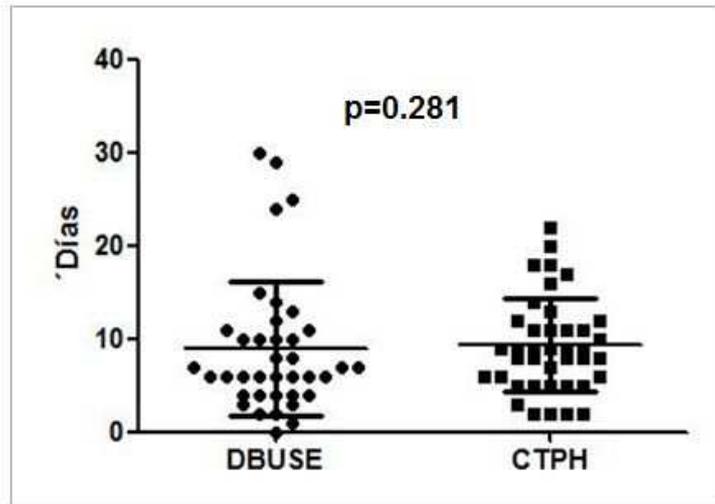


Figura 21. Días desde el ingreso por el cuadro de obstrucción biliar a la realización de DBUSE o CTPH. Media y DS.

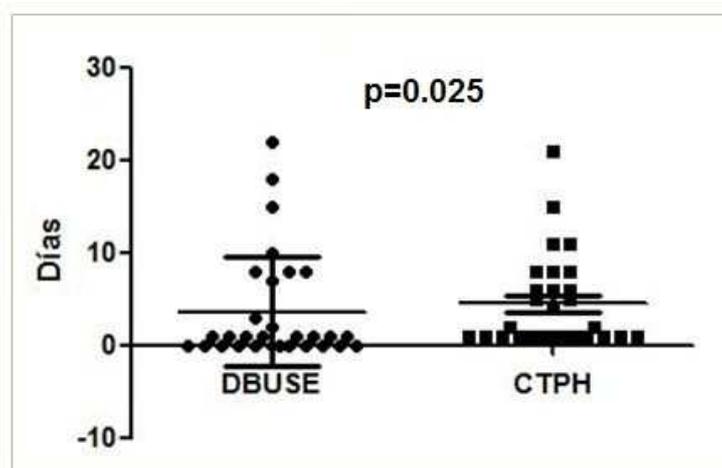


Figura 22. Días desde la realización de la CPRE fallida y el segundo procedimiento de drenaje biliar. Media y DS.



caso del DBUSE fue el que no obtuvo éxito técnico y los 8 casos de la CTPH, correspondieron 2 a drenaje biliar externo ante la imposibilidad de tutorizar la estenosis e interno-externo en 6, para asegurar un drenaje biliar o por pronóstico ominoso del paciente a corto plazo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de éxito clínico, consiguiendo que en el 84,4% de los pacientes en el DBUSE y en el 80,6% en la CTPH, disminuyese el valor de bilirrubina al menos un 80% del valor basal en un máximo de 30 días tras el procedimiento (Tabla 17).

Características	DBUSE	CTPH	Valor p
<b>Éxito técnico, n (%)</b>	39 (97,5)	40 (100)	1,000
<b>Prótesis, n (%)</b>			1,000
Metálica	32 (80)	32 (80)	
Plástica	8 (20)	8 (20)	
<b>Número de intentos</b>			0,000
1, n (%)	31 (77,5)	10 (25)	
>1, n, (%), media, rango	9 (22,5), 2,55, 2-3	30 (75), 2,6, 2-5	
<b>Prótesis interna, n (%)</b>	39 (97,5)	32 (80)	0,029
<b>Éxito clínico, n (%)</b>	27 (84,4)	25 (80,6)	0,750

Tabla 17. Características y resultados de ambos procedimientos.

Se registraron 7 (17,5%) pacientes con complicaciones en el caso del DBUSE y 10 (25%) en la CPTH sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

( $p=0,586$ ). Se clasificaron en leves, moderadas, graves y fatales según el sistema de graduación de complicaciones endoscópicas de la ASGE (91) y existieron casos de dolor abdominal, fuga biliar, hemoperitoneo, perforación, sepsis biliar, colecistitis y anemización tras el procedimiento. La mayoría de las complicaciones fueron leves, 5 (71,4%) en el DBUSE y 3 (30%) en la CTPH y las menos frecuentes las graves, ningún caso en el DBUSE y únicamente 2 en la CTPH. Hubo 1/7 (14,3%) caso de complicación fatal en el DBUSE, lo que significa que llevó al fallecimiento del paciente como consecuencia directa del procedimiento y 2/10 (20%) en el caso de la CTPH. Por tanto, la mortalidad del procedimiento fue del 2,5 % en el caso del DBUSE y del 5% en el caso de la CTPH (Tabla 18).

La media de días desde el procedimiento hasta el alta hospitalaria fue de 9 para el DBUSE y 11,7 para la CTPH sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos,  $p=0,377$ .

Durante el seguimiento, 10 pacientes (25%) en el DBUSE y 7 (17,5%) en la CTPH presentaron disfunción de la prótesis ( $p=0,586$ ) que llevó a la realización de intervenciones no programadas en 16 casos. En un caso de CTPH no se llevó a cabo debido a la mala situación del paciente. Los días hasta la disfunción de la prótesis fueron 114 días para el DBUSE y 147 días para la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos ( $p=0,730$ ) (Figura 24).

	<b>DBUSE</b>	<b>CTPH</b>	<b>Valor p</b>
<b>Complicaciones</b>	7 (17,5)	10 (25)	0,586
<b>Severidad, n (%)</b>			0,333
Leve	5 (71,4)	3 (30)	
Moderado	1 (14,3)	3 (30)	
Severo	0 (0)	2 (20)	
Fatal	1 (14,3)	2 (20)	
<b>Tipo de complicaciones, n (%)</b>			0,210
Dolor	4 (57,1)	2 (20)	
Fuga biliar	1 (14,3)	3 (30)	
Hemoperitoneo	0 (0)	3 (30)	
Perforación	1 (14,3)	0 (0)	
Sepsis	0 (0)	1 (10)	
Colecistitis	1 (14,3)	0 (0)	
Anemización	0 (0)	1 (10)	

Tabla 18. Complicaciones de los procedimientos.

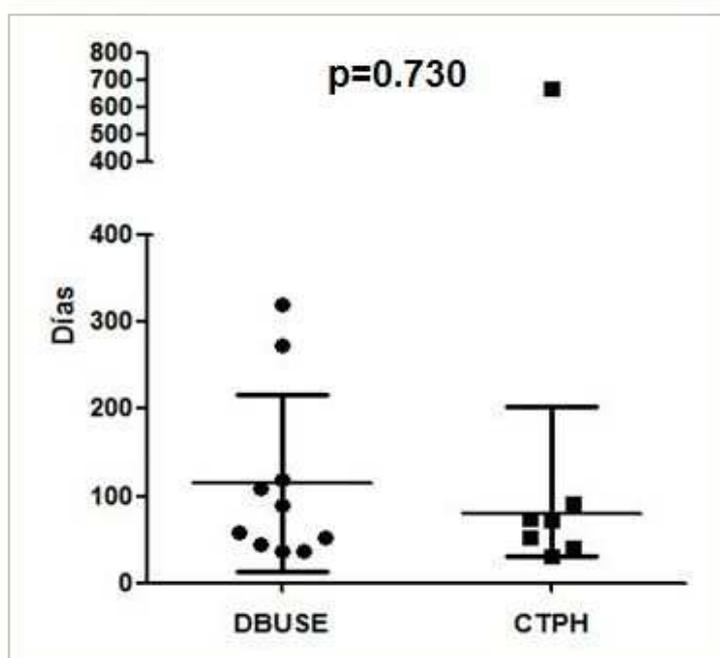


Figura 24. Días hasta la disfunción de la prótesis entre DBUSE y CTPH. Media y DS.

Los días de permeabilidad de la prótesis, es decir, días hasta que la prótesis disfunciona o si esta no se produce, hasta que el paciente fallece o hasta la fecha de último seguimiento, para el DBUSE fueron 135,4, DS 180,5, y para la CTPH 112,2 días, DS 175,8. No existen diferencias en cuanto a la duración de la permeabilidad de la prótesis ( $p=0,305$ ), ( $p=0,813$ , log-rank test) (Figura 25).

Los pacientes que recibieron QT tras el procedimiento a los que se les realizó DBUSE fue de 16/30 (53,3%) y 8/31 (25,8%) para la CTPH, excluyendo los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario, con  $p=0,090$ .

El periodo de seguimiento de los pacientes, hasta el exitus o fecha del último seguimiento, fue de 161,3 días de media (rango 1-867). Los pacientes que fallecieron durante el mismo ingreso del procedimiento fueron 10 (25%) en los sometidos a

DBUSE y 9 (22,5%) para la CTPH, sin diferencias entre las dos técnicas ( $p=1.000$ ). La mayoría de los pacientes fallecieron durante el periodo de estudio en ambos grupos, 37 (92,5%) en el DBUSE y 35 (87,5%) en la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,712$ . Los pacientes que fallecieron por progresión de la enfermedad de base para el DBUSE fueron 36/37 (97,3%) y 33/35 (94,3%) en la CTPH sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0.215$ . El resto, como ya se ha explicado anteriormente, murieron como complicación directamente relacionada con el procedimiento, 1 paciente para el DBUSE y 2 para la CTPH (Tabla 19).

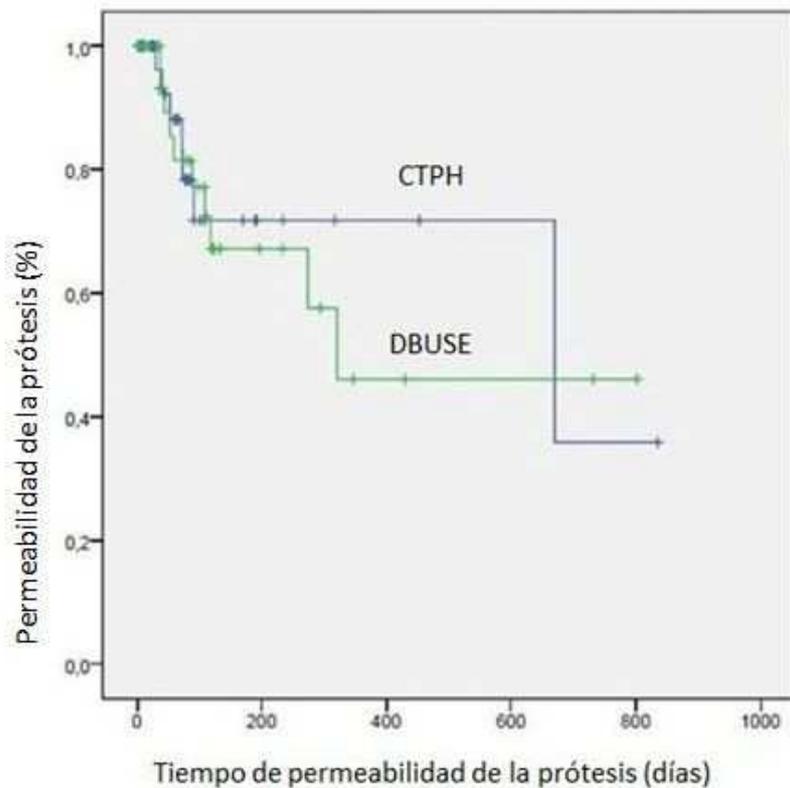


Figura 25. Curvas de Kaplan-Meier en el que se muestra la permeabilidad de la prótesis, sin diferencias entre ambos procedimientos ( $p=0,813$ , log-rank test).

	<b>DBUSE</b>	<b>CTPH</b>	<b>Valor p</b>
<b>Exitus, n (%)</b>	37 (92,5)	35 (87,5)	0,712
<b>Exitus durante el ingreso, n (%)</b>	10 (25)	9 (22,5)	1,000
<b>Causa de exitus, n (%)</b>			0,215
Progresión de la enfermedad, n (%)	36 (97,3)	33 (94,3)	
Relacionado con el procedimiento, n (%)	1 (2,7)	2 (5,7)	

Tabla 19. Exitus durante el periodo de seguimiento.

La supervivencia media, es decir, días desde el procedimiento hasta el exitus o hasta el fin de recogida de datos, fue de 173,9 días, DS 197,5 (rango 2-802), para el DBUSE y 148,7 días, DS 217,1 (rango 1-867) para la CTPH. No se encontraron diferencias en ambos grupos ( $p=0,433$ ), ( $p=0,791$ , log-rank test) (Figura 26). Tampoco en aquellos en los que la supervivencia fue superior a 3 meses y 6 meses desde el procedimiento. A los 3 meses, permanecían vivos 22 (57,9%) pacientes para el DBUSE y 16 (48,5%) para la CTPH ( $p=0,480$ ). A los 6 meses, 11 (27,5%) de cada grupo ( $p=1,000$ ).

Se realizaron dos subanálisis de la supervivencia de los pacientes comparando ambos procedimientos con respecto a la disfunción de la prótesis. En el primero de ellos, la supervivencia de los pacientes en los que la prótesis no disfuncionó, es decir, que se mantuvo permeable hasta el exitus o fin de seguimiento, fue de 136,2 días, DS 202,2, para los sometidos a DBUSE y de 105,0 días, DS 165,3, para la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,912$ ), ( $p=0,811$ , log-rank test) (Figura 27). En el segundo, la supervivencia de los pacientes en los que la prótesis disfuncionó en algún momento del estudio, fue de 354,3 días, DS 317,1, para el DBUSE y 276,8 días, DS

152,9, para la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,962$ , ( $p=0,472$ , log-rank test) (Figura 28).

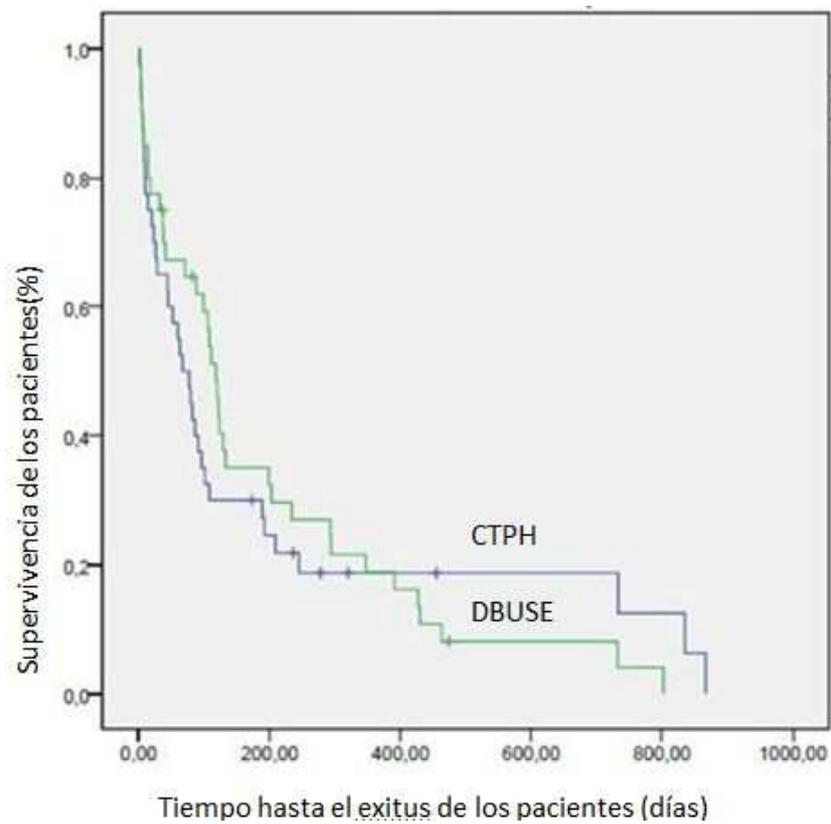


Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes, sin diferencias entre ambos procedimientos ( $p=0,791$ , log-rank test).

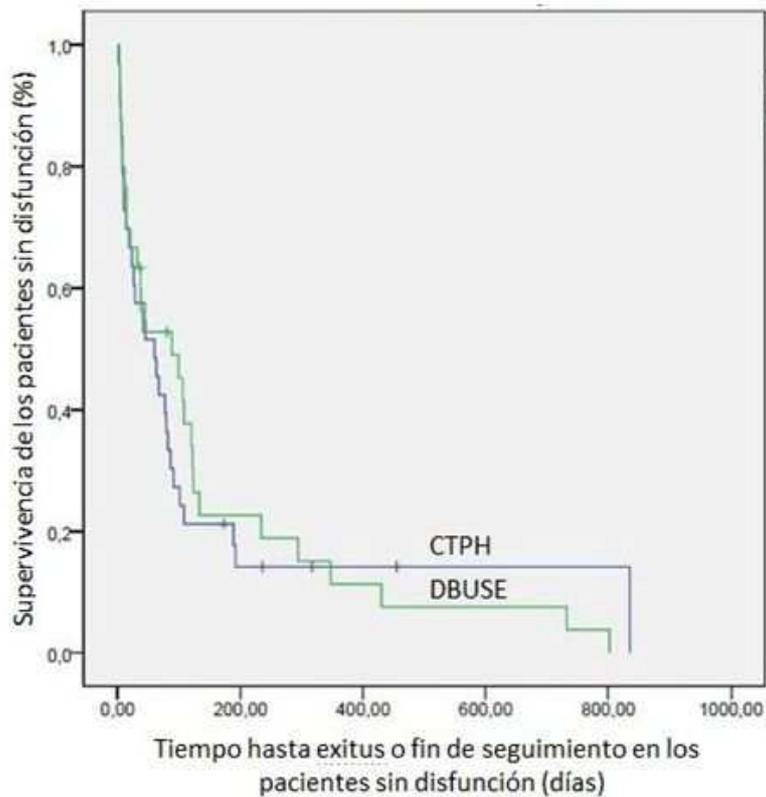


Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier en el que aparece la supervivencia de los pacientes en los que la prótesis no disfuncionó hasta el exitus o final del seguimiento, sin diferencias entre ambos procedimientos ( $p=0,811$ , log-rank test).

Con respecto al deterioro de la calidad de vida, la puntuación se obtuvo a partir de las variables: número de intentos de realización del procedimiento índice, severidad de las complicaciones, portador de drenaje externo, días de hospitalización y número de reintervenciones en caso de disfunción. En los pacientes sometidos a DBUSE la puntuación fue 4,7 puntos, DS 3,1, y a los que se les realizó CTPH fue 6,9 puntos, DS 3,8, excluyendo los pacientes que fallecieron durante el ingreso del procedimiento, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos,  $p=0,016$  (Figura 29).

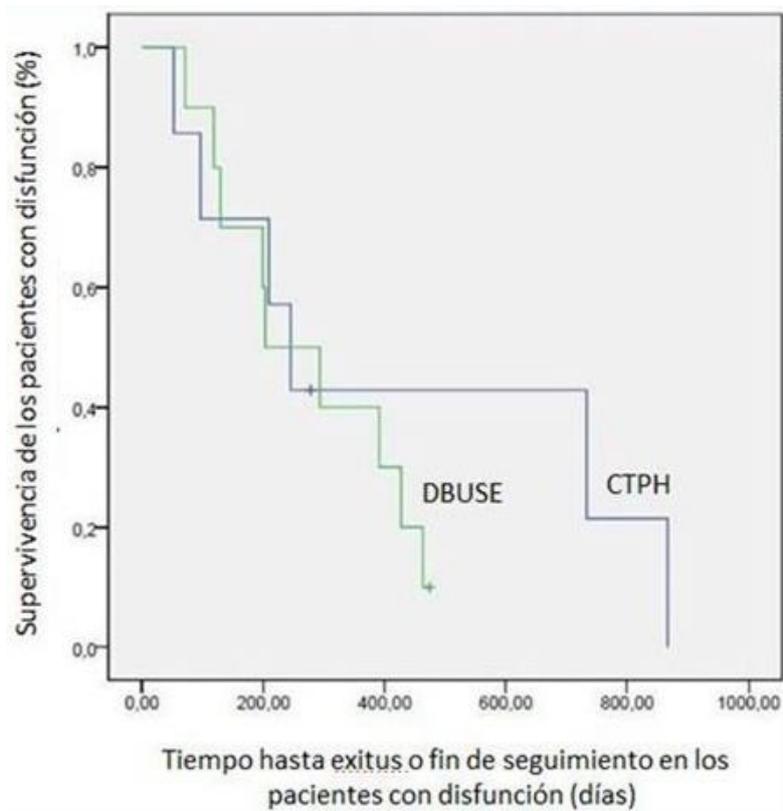


Figura 28. Curvas de Kaplan-Meier en el que aparece la supervivencia de los pacientes que presentaron disfunción de la prótesis a lo largo de la evolución, sin diferencias entre ambos procedimientos ( $p=0,472$ , log-rank test).

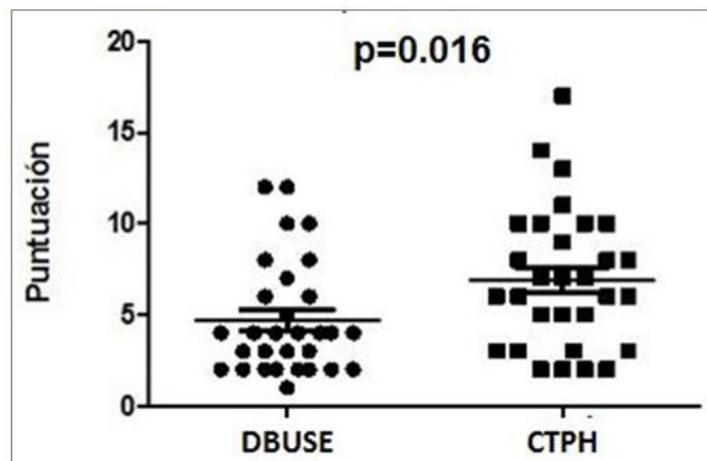


Figura 29. Deterioro de la calidad de vida de los pacientes sometidos a uno u otro procedimiento. Media y DS.

## **ESTUDIO COMPARATIVO DE CTPH y DBUSE MEDIANTE LA INSERCIÓN DE PRÓTESIS METÁLICAS DE LOS PACIENTES CON ICTERICIA OBSTUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO TRAS CPRE FALLIDA.**

A continuación, hemos realizado una comparación de los pacientes sometidos a CTPH y DBUSE a los que se les insertaron únicamente prótesis metálicas, excluyendo a aquellos pacientes a los que se les colocaron prótesis plásticas, para estudiar dos grupos más homogéneos.

Se analizaron los datos de un total de 64 pacientes que forman el grupo de estudio para comparación de las dos técnicas en las que se emplearon prótesis metálicas, 32 (50%) pacientes fueron sometidos a DBUSE y 32 (50%) a CTPH.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables clínicas previas al procedimiento, como se muestra a continuación.

Hubo un porcentaje ligeramente superior de pacientes varones en ambos grupos y la edad fue más elevada en los casos sometidos a DBUSE aunque sin diferencias estadísticamente significativas para las dos variables,  $p=0,798$  y  $0,224$ , respectivamente. En el DBUSE, eran 19 (59,4%) varones y 13 (40,6%) mujeres con una edad media de 73,5 años, DS 13,4 rango 36-91 años. En la CTPH, 20 (62,5%) varones y 12 (37,5%) mujeres con una edad media de 69,2 años, DS 14,8, rango 40-90 años.

En cuanto al origen de los tumores causantes de obstrucción biliar fue como causa más frecuente el tumor primario de origen biliopancreático en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,768$ . En el caso del DBUSE, 8

pacientes (25%) presentaban tumor primario de la vía biliar y 24 (75%) origen metastásico. En la CTPH, 7 (22%) y 25 (78%), respectivamente.

La localización de la obstrucción fue mayoritariamente distal en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=1,000$ , 23 casos (71,9%) para cada uno de los procedimientos. La obstrucción proximal fue en 9 (28,1%) pacientes tanto para DBUSE como CTPH.

La bilirrubina previa a los procedimientos fue discretamente superior en el caso de la CTPH y las diferencias fueron cercanas a la significación estadística, 11,4 mg/dl, DS 8,1 en el DBUSE y 14,1 mg/dl, DS 7,5 en la CTPH,  $p=0,061$ .

La anatomía del tracto digestivo superior era nativa en 29 (90,6%) pacientes y postquirúrgica en 3 (9,4%) en el caso del DBUSE. Para la CTPH, 25 (78,1%) y 7 (21,9%), respectivamente. Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos,  $p=0,168$ .

En cuanto a las causas de la CPRE fallida, al igual que en el análisis inicial, la causa más frecuente fue por no acceso a la papila, seguido de la no canulación y por último de la imposibilidad de drenaje, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos,  $p=0,635$  (Tabla 20).

El acceso a la vía biliar en el DBUSE fue intrahepático en 14 pacientes (43,8%) y extrahepático en 18 (56,3%). Se realizaron 14 hepaticogastrostomías, 13 coledocoduodenostomías, 2 coledocoantrostomías y 3 drenajes transpapilares anterógrados. En la CTPH, se consiguió drenaje biliar interno en los 32 pacientes (100%).

	DBUSE	CTPH	Valor p
<b>Causa de CPRE fallida, n (%)</b>			0,635
No acceso a papila	14 (43,8)	15 (46,9)	
No canulación	10 (31,2)	12 (37,5)	
Imposibilidad de drenaje	8 (25)	5 (15,6)	

Tabla 20. Causas de fracaso de la CPRE.

Los días que transcurrieron desde que el paciente ingresa por el episodio de obstrucción biliar hasta la realización del procedimiento fueron 9,0, DS 6,9, para el DBUSE y 9,1, DS 4,5 para la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,469$ . Tampoco existieron diferencias entre los días que transcurrieron entre la CPRE fallida y el procedimiento alternativo, 4,4, DS 5,1, para el DBUSE y 4,4, DS 5,1, para la CTPH,  $p=0,148$ . En cambio, los días desde la CPRE fallida al procedimiento cuando se excluyen la imposibilidad de drenaje, factor dependiente de la situación clínica del paciente y no de la disponibilidad de las técnicas, fueron 1,1, DS 2,0, para el DBUSE y 4,0, DS 5,0, para la CTPH con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,002$ .

Las diferencias en cuanto a las características técnicas y resultados del procedimiento fueron los siguientes que se muestran a continuación. El éxito técnico se consiguió en los 32 pacientes de CTPH y en 31 de los 32 pacientes (96,9%) sometidos a DBUSE sin diferencias entre ambos grupos ( $p=1,000$ ). Sin embargo, el número de intentos de realización hasta dar por finalizado el episodio índice fue significativamente mayor para la CTPH ( $p= 0,000$ ), al igual que en el total de los pacientes. En 24 (75%)

pacientes se consiguió realizar el DBUSE en un único intento, precisando los 8 restantes una media de 2,5 procedimientos, con un rango de 2 a 3. En el caso de la CPTH, solo en 8 pacientes (25%) se consiguió la finalización de la técnica en un procedimiento, precisando el resto una media de 2,7 con un máximo de 5 intentos. El éxito en la internalización de la prótesis coincidió con el éxito técnico en ambos grupos, puesto que en el DBUSE un caso fue fallido y para la CPTH es condición que para que la prótesis sea metálica, el drenaje sea interno. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de éxito clínico, consiguiéndose en 23 (88,5%) pacientes en el DBUSE y en 22 (81,5%) en la CPTH,  $p=0,704$ .

Se registraron 5 (15,6%) pacientes con complicaciones en el caso del DBUSE y 10 (31,2%) en la CPTH sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,140$ ), aunque hay destacar que en este último todas las complicaciones aparecieron con la inserción de prótesis metálicas. En el DBUSE, 3 complicaciones fueron leves, 1 moderada y 1 fatal. En la CPTH, 3 fueron leves, 3 moderadas, 2 severas y 2 fatales. No hubo diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,428$ . Por tanto, la mortalidad del procedimiento fue del 3,1 % en el caso del DBUSE y del 6,3% en el caso de la CPTH.

La media de días desde el procedimiento hasta el alta hospitalaria fue menor para el DBUSE, 9,4 días, DS 11,3, y 13,2, DS 13,5, para la CPTH sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos,  $p=0,480$ .

Durante el seguimiento, 8 pacientes (25%) en el DBUSE y 5 (15,6%) en el caso de la CPTH presentaron disfunción de la prótesis ( $p=0,291$ ). Los días hasta la disfunción de la prótesis fueron 124,4 días para el DBUSE y de 191,8 días para la CPTH, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos ( $p=0,608$ ).

Los días de permeabilidad para el DBUSE fueron 134,3, DS 156,6, y para la CTPH 131,5 días, DS 191,6. No existen diferencias en cuanto a la duración de la permeabilidad del stent ( $p=0,312$ , log-rank test) (Figura 30).

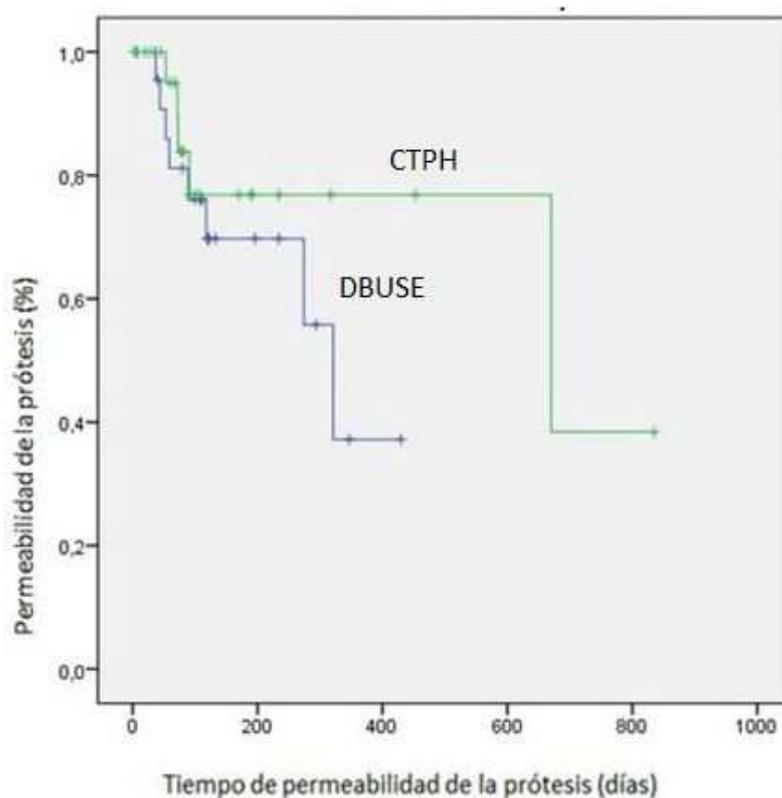


Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier en el que se muestra la permeabilidad de la prótesis, sin diferencias entre ambos procedimientos ( $p=0,312$ , log-rank test).

Los pacientes que recibieron QT tras el procedimiento a los que se les realizó DBUSE fue de 11/24 (45,8%) y 7/25 (28%) para la CTPH, excluyendo los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario, con  $p=0,196$ .

El periodo de seguimiento de este subgrupo de pacientes tuvo una media de 174,1 días (rango 1-867). Los exitus que se produjeron durante el mismo ingreso del

procedimiento fueron 8 (25%) pacientes en el DBUSE y 7 (21,9%) en la CTPH, sin diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,768$ . La mayoría de los pacientes fallecieron durante el tiempo del estudio, 29 (90,6%) en el DBUSE y 28 (87,5%) en la CTPH, sin tampoco encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos,  $p=0,689$ .

La supervivencia media fue de 155,4 días, DS 154,1, (rango 2-474), para el DBUSE y 169,1 días, DS 235,2 (rango 1-867) para CTPH. No se encontraron diferencias ( $p=0,920$ , log-rank test) (Figura 31). Tampoco en aquellos en los que la supervivencia fue superior a 3 meses y 6 meses desde el procedimiento. A los 3 meses, permanecían vivos 19 (59,4 %) pacientes para el DBUSE y 15 (46,9 %) para la CTPH,  $p=0,316$ . A los 6 meses, 11 (34,4%) de DBUSE y 10 (31,2%) de CTPH,  $p=0,790$ .

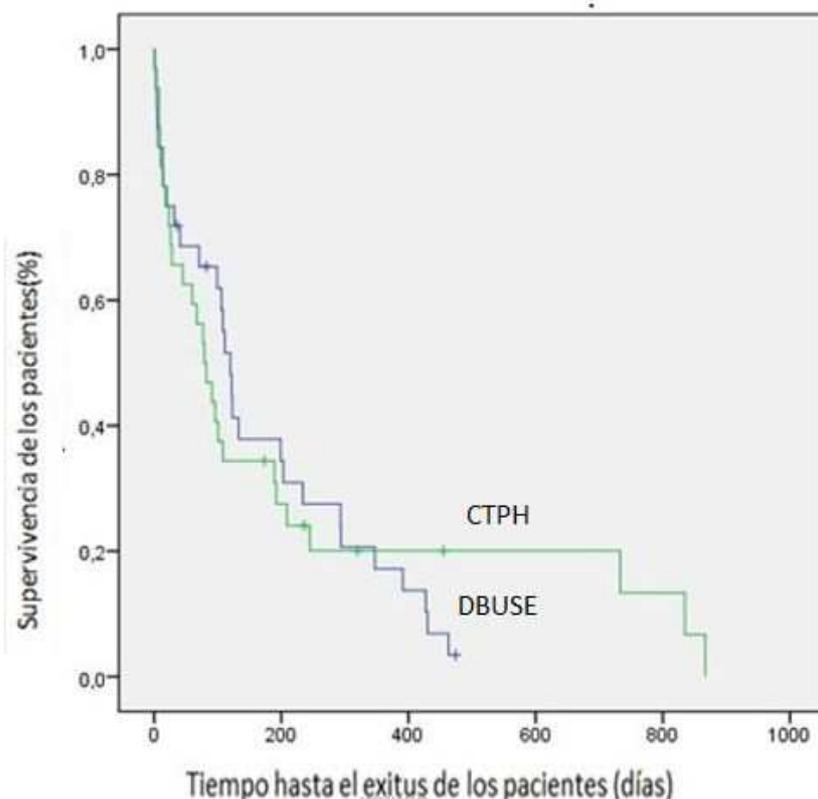


Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier en el que aparece la supervivencia media de los pacientes, sin diferencias entre ambos procedimientos ( $p=0,920$ , log-rank test).



# **DISCUSIÓN**



## **1. RELEVANCIA DE LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE CAUSA MALIGNA EN LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL.**

Los pacientes con obstrucción de la vía biliar de origen maligno tienen un mal pronóstico, tanto cuando se trata de tumores primarios, aun diagnosticados en estadios iniciales, como en el caso de afectación de origen metastásico o como extensión de tumores en otras localizaciones. A pesar de los avances en técnicas de imagen, la mayoría de los pacientes padecen una enfermedad inoperable en el momento del diagnóstico: más del 80% presentan ya una enfermedad localmente avanzada y el 50% tienen metástasis hepáticas o a distancia (92). Por ello, estos pacientes no podrán ser sometidos a un tratamiento quirúrgico curativo sino a un tratamiento paliativo de drenaje de la vía biliar que les permita mejorar su calidad de vida (93) y supervivencia (94-95). La CPRE es la técnica de elección para el drenaje biliar en pacientes con ictericia obstructiva consiguiendo una descompresión adecuada en el 90-95% de los casos en manos de endoscopistas experimentados (96). Tras una CPRE fallida existen diferentes alternativas para conseguir acceder y drenar la vía biliar, como son intentar nueva CPRE por un médico más experimentado, la CTPH o realizar una intervención quirúrgica (97-99).

Como prueba de la importancia de esta patología en nuestra práctica clínica diaria, a continuación mostramos la actividad realizada en la sala de endoscopia intervencionista del Hospital Río Hortega de Valladolid, centro de referencia de nuestra comunidad autónoma, de agosto de 2010 a julio de 2011.

Se hicieron un total de 1166 procedimientos endoscópicos en 891 pacientes. Se realizaron 97 (8.3%) colonoscopias y 115 (9.9%) gastroscopias. Sobre la vía biliopancreática se realizaron un total de 954 (81.8%) procedimientos. 846 (88.7%) fueron CPRE, 87 (9.1%) DBUSE y 21 (2.2%) drenajes de colecciones pancreáticas. La tasa de éxito de la CPRE fue del 92.1%. Los procedimientos de CPRE y DBUSE se

realizaron fundamentalmente por patología benigna, en 710 casos (76.1%), patología indeterminada en el momento de la realización de la exploración fue en 43 (4.6%) pacientes y por estenosis biliar maligna en 180 (19.3%) pacientes (Figura 32). Los 87 procedimientos de DBUSE se realizaron en 67 pacientes, tras CPRE fallida. Se realizaron por patología benigna 32 casos (47.8%), 2 (3.0%) con diagnóstico indeterminado aunque sospechoso de malignidad en el momento de su realización y 33 (49.2%) por origen maligno (Figura 33).

Las estenosis biliares de origen maligno constituyen el 19,3% de los procedimientos que se realizan sobre la vía biliar y el 15,4% del total de los procedimientos en una sala de endoscopia intervencionista. Aproximadamente el 50% de los DBUSE que se realizan a lo largo de un año tienen como objetivo drenar la vía biliar a causa de una estenosis biliar tumoral de origen maligno.

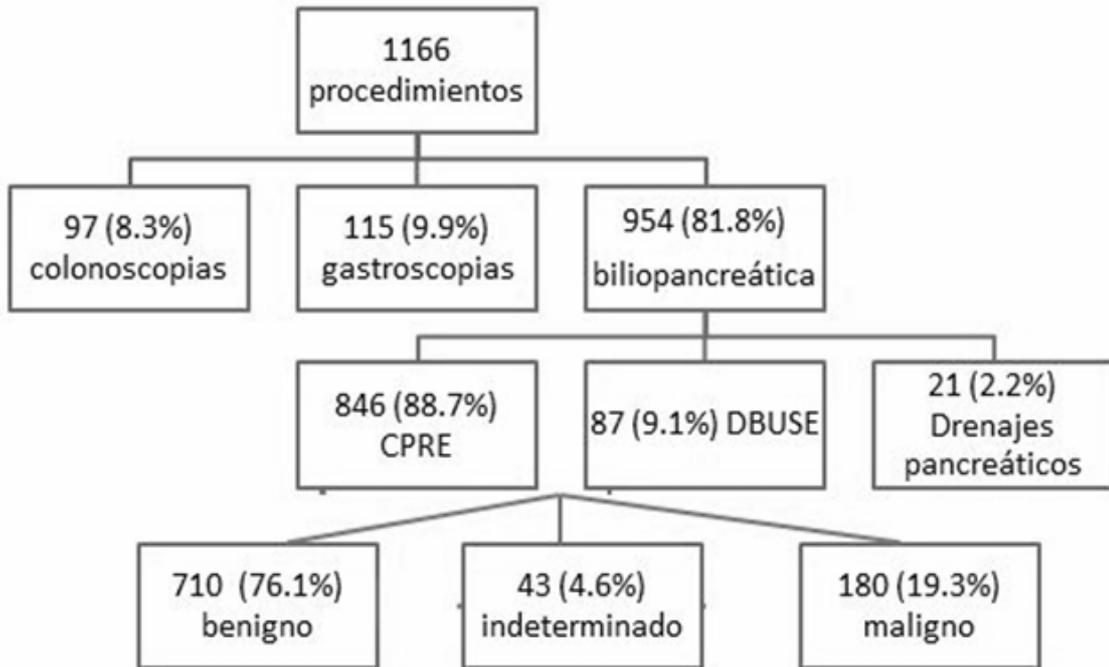


Figura 32. Procedimientos endoscópicos realizados en una sala de endoscopia intervencionista durante un año.

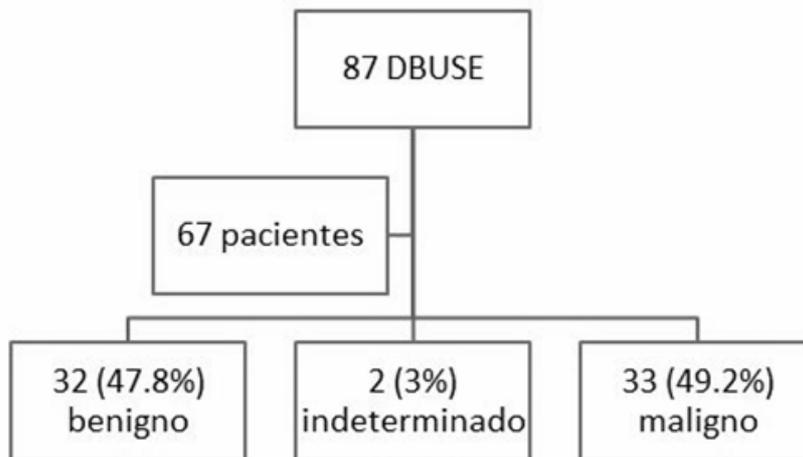


Figura 33. Etiología de los pacientes sometidos a DBUSE.

## **2. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO Y FACTORES PREDICTIVOS DE SU EVOLUCIÓN.**

Los pacientes con obstrucción biliar maligna no operable se pueden beneficiar de la colocación de prótesis biliares para resolver esta obstrucción y permitir un adecuado drenaje de la vía biliar. Sin embargo, es necesario conocer en qué medida esta opción de tratamiento invasivo además de producir una resolución de la ictericia, conlleva un aumento en la supervivencia de los pacientes. Por ello, hemos realizado un análisis descriptivo de las características clínicas y de los resultados del drenaje biliar de los 80 pacientes que forman el grupo de estudio y hemos identificado los factores predictores, algunos de ellos modificables en la práctica clínica, que influyen en la evolución y que pueden mejorar la asistencia y el pronóstico, tanto previos al procedimiento de drenaje biliar como posteriores.

Las características basales de nuestros pacientes coincidieron con las de otras series de pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno a los que se les había realizado drenaje biliar (100). El porcentaje de varones fue ligeramente superior al de mujeres y la mayoría de los pacientes tenían más de 70 años en el momento del diagnóstico. La etiología, por orden de frecuencia, fue adenocarcinoma de páncreas, colangiocarcinoma y origen metastásico. La localización de la obstrucción se encontraba mayoritariamente distal.

En el análisis multivariante, la localización proximal de la obstrucción fue un factor predictor de peor supervivencia, tanto en la supervivencia a los 3 como a los 6 meses. Las estenosis hiliares son más complejas y difíciles de abordar y responden peor al tratamiento que las distales (39). En las obstrucciones distales mediante la inserción de una única prótesis se puede conseguir el drenaje completo de la vía biliar. Sin embargo, en las estenosis proximales puede estar afectada la vía biliar intrahepática derecha e izquierda, siendo habitualmente estenosis más complejas y extensas. Una

única prótesis puede no ser suficiente para obtener los resultados clínicos esperados, lo que puede conllevar riesgos de infecciones derivadas de los segmentos no drenados (101) y mayor probabilidad de reintervenciones con nueva inserción de prótesis biliares lo que se traduce en mayores riesgos para el paciente (102). Sin embargo, en nuestra serie tenemos resultados diferentes a los publicados. Por un lado, no encontramos diferencias con respecto al nivel de obstrucción biliar en cuanto al éxito técnico, éxito clínico, complicaciones del procedimiento de drenaje biliar, riesgo de exitus durante el ingreso en el que se realizó la técnica ni disfunción de la prótesis. Sin embargo, las diferencias se evidenciaron con la supervivencia de los pacientes, siendo la localización hiliar de peor pronóstico que la localización distal.

Todos nuestros pacientes tenían en común que habían sido sometidos a una CPRE y que esta no se había podido realizar con éxito. El no poder acceder a la papila como causa de CPRE fallida fue factor predictor de menor riesgo de complicaciones en el análisis multivariante, aunque posteriormente no influyó en la posibilidad de exitus en el mismo ingreso, riesgo de disfunción o de menor supervivencia. Es decir, realizar el drenaje biliar, mediante DBUSE o CTPH, en un paciente en el que la papila no había sido manipulada previamente, conllevó menos complicaciones que cuando se intentó canular la papila o se realizó un drenaje sin éxito. La causa de CPRE fallida por inaccesibilidad a la papila, sucede en pacientes con afectación locorregional de su patología maligna que presentan estenosis a nivel duodenal por infiltración tumoral que impide el paso del duodenoscopio para llegar a la papila o en los que han presentado una imposibilidad para el vaciamiento gástrico y han precisado de la inserción de una prótesis duodenal. Esta inaccesibilidad a la papila también sucede en pacientes que han sido sometidos previamente a cirugía del tracto digestivo. En nuestra serie, menos del 25% habían sido operados. Este bajo porcentaje se debe a que la frecuencia de intervenciones quirúrgicas gástricas se ha reducido sustancialmente en las últimas cuatro décadas (77). La causa fundamental ha sido por la disminución en el número de pacientes con enfermedad ulcerosa péptica pero

también el número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con cáncer gástrico se ha reducido aproximadamente un 20% (103).

Basándose en el hecho de que durante el DBUSE no se manipula la papila, se ha especulado con la posibilidad de ofrecer mediante este procedimiento una opción potencialmente menos invasiva de drenaje biliar que la CPRE. Se han realizado tres estudios piloto por dos grupos japoneses para determinar si sería posible situar al DBUSE como tratamiento de primera línea para acceder a la vía biliar en vez de la CPRE (104-106). En ellos, se insertaron prótesis plásticas o metálicas empleando material novedoso, como un prototipo de ecoendoscopio de visión frontal o prótesis Axios®, es decir, prótesis metálicas de nitinol con anclajes en ambos extremos que proporcionan la formación de una sólida fístula entre dos estructuras (107). Debido al escaso número de pacientes estudiado y a que las complicaciones no son despreciables, no se puede recomendar el DBUSE como tratamiento inicial antes de contar con una CPRE fallida. Sin embargo, estos estudios sí que han aportado información importante sobre material endoscópico que puede mejorar el rendimiento de estos procedimientos (108).

Los días que transcurrieron desde la realización de la CPRE al DBUSE o la CTPH fue un factor predictor de mayor riesgo de exitus en el ingreso y peor supervivencia a los 3 y 6 meses en el análisis univariante. Sin embargo, sólo fue estadísticamente significativo en el análisis multivariante en el exitus durante el ingreso. Es decir, que cuanto más tiempo se tardó en restablecer el drenaje biliar tras la CPRE fallida, los pacientes empeoraron, teniendo mayor riesgo de mortalidad. Además, la imposibilidad de drenaje como causa de CPRE fallida fue factor predictor de mayor mortalidad en el tiempo en el análisis multivariante, y esto, como ya se ha comentado, está en relación con más tiempo de espera entre ambos drenajes. Los días entre una prueba y otra suponen un factor que se puede modificar variando la disponibilidad de las técnicas en cada hospital. Una ventaja del DBUSE frente a la CTPH es que al ser realizada dentro de la misma unidad y, por lo general, por los mismos endoscopistas que realizan la

CPRE, cabe la posibilidad de que se pueda realizar a continuación de esta, evitando demoras, como así mostraron nuestros resultados. Conociendo que existen datos objetivos de la relevancia de este factor, parece importante tenerlo en cuenta en la organización de las salas donde se realizan estos procedimientos dándoles prioridad frente a otras pruebas. En el siguiente apartado de la discusión, donde se realiza la comparación entre DBUSE y CTPH, se profundiza más en este tema y se explica cómo puede influir en los tiempos la causa de la CPRE fallida.

Una de las conclusiones más relevantes que establecemos dados los objetivos de nuestro trabajo, es que la realización del drenaje biliar definitivo mediante DBUSE o mediante CTPH, no fue un factor predictor de la evolución de los pacientes, ni influyó en otras variables. El tipo de procedimiento se incluyó en todos los análisis multivariantes, como se muestra en los resultados.

Otras variables que se analizaron como el número de días desde que el paciente ingresa hasta la realización del drenaje, el número de intentos de realización, el valor de bilirrubina previo al procedimiento y el tipo de prótesis fueron predictoras de la evolución de los pacientes en algunos casos en el análisis univariante pero, posteriormente, no se confirmaron en el multivariante.

La mayoría de las complicaciones sucedieron con la inserción de prótesis metálicas. Sin embargo, existen publicaciones donde se detectan principalmente con el empleo de prótesis plásticas (109-110). Hay que tener en cuenta que no podemos establecer conclusiones en varios aspectos debido a las limitaciones de nuestro estudio. Se trata de un análisis retrospectivo y probablemente el número de pacientes analizado en algunos subgrupos es insuficiente. Por ejemplo, el número de pacientes a los que se inserta una prótesis plástica es muy inferior al que se les inserta una metálica, 20% frente al 80% y probablemente los resultados pudieran ser diferentes con otro diseño de estudio.

Los pacientes que portaron una prótesis interna, sin drenaje externo, tuvieron mayor supervivencia media y supervivencia a los 3 meses en el análisis univariante y se

confirmó en la supervivencia media en el análisis multivariante. En el caso de la CTPH, cuando los pacientes presentaron un pronóstico ominoso se optó por la colocación de un drenaje externo por lo que estos resultados resultan evidentes. Sin embargo, podemos interpretar también que es beneficioso mantener el flujo de la bilis hacia el duodeno, ya que es más fisiológico que el drenaje externo y, además, según nuestros datos, disminuye la mortalidad a lo largo del tiempo.

La media de días de permeabilidad de la prótesis fue de 123,8 días. En la patología maligna biliar, determinar el tiempo de permeabilidad de las prótesis es difícil e impreciso. La supervivencia de estos pacientes no suele ser superior a 6 meses, por lo que la muerte suele producirse mientras la prótesis podría permanecer permeable durante un periodo mucho más prolongado. Lo habitual es que este grupo de pacientes, con una corta expectativa de vida, muestren una baja tasa de disfunción. Por este motivo, decidimos determinar por un lado el porcentaje de pacientes que presentaron disfunción de la prótesis y por otro el tiempo de permeabilidad de la prótesis. Este último se definió como los días que transcurrieron hasta que la prótesis disfuncionó y si esta no se produjo, hasta el fallecimiento del paciente o hasta la fecha del último seguimiento, aun conociendo las consideraciones arriba indicadas.

La disfunción de la prótesis empeora la calidad de vida de los pacientes al presentar de nuevo un cuadro de obstrucción biliar con mayor o menos sintomatología clínica y al tener que ser sometidos a un nuevo procedimiento de drenaje de la vía biliar. Sin embargo, en nuestra serie podría tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia. Esto lo evidenciamos tanto en el análisis de los factores predictores de evolución del total de pacientes como al comparar las supervivencias de ambos procedimientos en los pacientes con y sin disfunción, como se tratará más adelante en el siguiente apartado de la discusión.

La disfunción y, por tanto, el recambio de la prótesis fue un factor predictor de mayor supervivencia media tanto en el análisis uni como multivariante. La disfunción que ocurrió antes de los 3 meses fue factor predictor de mayor supervivencia a los 3

meses en el análisis univariante aunque en el multivariante no se confirmó. La disfunción de la prótesis antes de los 6 meses fue factor predictor de supervivencia a los 6 meses tanto en el análisis univariante como multivariante. Los pacientes de nuestro grupo que disfuncionaron fueron 17 y los que no disfuncionaron 63, por lo que hay que tener en cuenta que quizá el número de pacientes no fue el suficiente para establecer conclusiones. Sin embargo, hay que plantearse que cuando un paciente presenta disfunción de la prótesis, este debe ser sometido a un nuevo procedimiento para drenaje de la vía biliar, siempre que su estado general lo permita, para conseguir supervivencias prolongadas.

En el análisis univariante, se comprobó que el presentar más valor de bilirrubina en el momento de la obstrucción biliar fue factor predictor de menor disfunción de la prótesis, siendo en el análisis multivariante, las diferencias cercanas a la significación estadística. Si en otras variables como, por ejemplo, el éxito clínico, que está relacionado con el tiempo inmediato a la desobstrucción biliar, el valor de bilirrubina no fue definitorio, la importancia de este dato es irrelevante ya que la disfunción puede suceder meses después.

El 30% de nuestros pacientes recibieron QT tras el drenaje de la vía biliar y no influyó en la supervivencia media, supervivencia a los 3 ni a los 6 meses. Sólo se obtuvieron diferencias cercanas a la significación estadística como variante predictora de supervivencia a los 3 meses en el análisis univariante. El porcentaje de pacientes tratados fue inferior al publicado en un estudio en el que se analizaron pacientes con ictericia obstructiva por metástasis a nivel del hilio hepático a los que se les realizó drenaje de la vía biliar mediante CPRE y si ésta era fallida combinando técnica endoscópica y percutánea mediante RV. El número de pacientes tratado con QT fue de 49%. Además, encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes en los que se administró QT frente a los que no la recibieron (10 meses frente a 2,  $p < 0,001$ ) (24). Se conoce que es seguro administrar QT a este tipo de pacientes ya que no aumenta el riesgo de complicaciones, como

colangitis o neutropenia febril, ni empeora el funcionamiento de la prótesis, riesgo de oclusión de la prótesis o tiempo de permeabilidad (111). Debido a las características de nuestro estudio, no pudimos determinar si los pacientes eran naive o ya habían sido sometidos a diferentes líneas de tratamiento, ni tampoco el tipo de quimioterápicos empleados. Además, nuestros pacientes presentaron un cuadro clínico común, ictericia obstructiva de origen maligno, pero el origen de los tumores fue muy variado lo que derivó en tratamientos distintos, con diferentes líneas de tratamiento.

La supervivencia media de nuestros pacientes fue de 161 días, permanecieron vivos a los 3 meses del procedimiento el 47,5% y el 31,3% a los 6 meses. Estos datos son discretamente superiores a los publicados en la literatura, en los que el pronóstico de estos pacientes tras la inserción de la prótesis de drenaje biliar se sitúa en aproximadamente 4-5 meses (112), sin variaciones en los últimos años. Además, todos nuestros pacientes presentaron CPRE fallida, lo que confiere cierto grado de complejidad y mayores riesgos que los casos en los que se inserta una prótesis inicialmente. En 1998, la supervivencia de un grupo de pacientes con ictericia obstructiva maligna no operable a los que se les insertó diferentes tipos de prótesis, tanto metálicas como plásticas, de forma endoscópica, fue de 143 días, permaneciendo vivos a los 6 meses del procedimiento de drenaje biliar el 31,7% de los pacientes (113). En 2003, se realizó un estudio en el que se evaluó el impacto clínico del drenaje biliar en pacientes con ictericia obstructiva ocasionada por metástasis a nivel del hilio hepático. En este grupo la supervivencia fue de 4 meses (24). Recientemente, en 2014, Afshar et al objetivó una supervivencia de 143 días en un estudio publicado donde se analizaron los factores predictores de supervivencia tras la inserción de prótesis biliares en patología maligna inoperable (25).

Existen diversos estudios en los que se analizan diferentes variables a partir de las cuales se determina la supervivencia tras el drenaje biliar: tamaño del tumor (114), variables analíticas (115), complicaciones relacionadas con el procedimiento y éxito

clínico de este (116). A continuación se detallan los resultados de algunos de los más recientes:

Meller et al (117) publicaron en 2010 un análisis de 25 pacientes con ictericia obstructiva tumoral que fueron sometidos a CTPH y estudiaron los factores predictores de supervivencia. Concluyeron que los factores determinantes de mejoría en la supervivencia fueron: bilirrubina inicial menor de 300  $\mu\text{mol/l}$  ( $p=0.01$ ), reducción de más del 50% de esta tras la inserción de la prótesis ( $p=0.02$ ) y los pacientes de más edad con respecto a los más jóvenes.

Abali et al (35) publicaron en 2013 un estudio en el que analizaron de manera retrospectiva los factores pronósticos que derivaron en una mayor supervivencia en 140 pacientes con ictericia obstructiva que fueron sometidos a CTPH. El sexo y la etiología del tumor determinaron la mayor expectativa de vida de estos pacientes. Las mujeres vivieron más tiempo de manera significativa con respecto a los varones, 161 días versus 124,  $p=0.036$ . Los pacientes con cáncer colorrectal fueron los que tuvieron mayor supervivencia, 667 días, seguidos del colangiocarcinoma, 211 días, y del cáncer gástrico, 106 días,  $p=0,004$ . Teniendo en cuenta que la distribución del tumor primario fue diferente de manera significativa entre ambos sexos.

En el estudio de Afshar et al (25) se analizó de manera retrospectiva los datos epidemiológicos, bioquímicos, del procedimiento y del tratamiento de 194 pacientes con drenaje biliar por obstrucción biliar maligna no operables. En el análisis multivariante determinaron que los niveles de albúmina en el momento de realizar el procedimiento  $>34$  g/l y la administración de quimioterapia tras la inserción de la prótesis fueron los dos únicos factores pronósticos independientes predictores de mejor supervivencia.

Es difícil encontrar en la literatura artículos con los que podamos comparar exactamente el impacto clínico de nuestros resultados. La mayoría se tratan de pacientes con ictericia obstructiva maligna no operable al que se le ha realizado drenaje endoscópico mediante CPRE o drenaje percutáneo. En general, los casos que

se incluyen no han tenido previamente un procedimiento de drenaje biliar fallido, lo que hace que nuestros pacientes puedan tener estenosis más complejas y con mayor riesgo de desarrollar complicaciones. Con respecto al DBUSE, los estudios publicados se basan en aspectos derivados de la técnica y en los factores relacionados con esta. Además, en nuestro grupo y en muchas de las publicaciones, aunque todos los pacientes tienen en común la ictericia obstructiva de origen maligno sin opción de tratamiento quirúrgico curativo, las etiologías de los tumores son muy diversas, primarias o secundarias, diferentes histologías lo que supone un pronóstico diferente y distintas opciones de tratamiento quimioterápico.

### **3. DBUSE Y CTPH EN LOS PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA DE ORIGEN MALIGNO TRAS CPRE FALLIDA.**

En los últimos diez años se ha desarrollado la ecoendoscopia terapéutica para realizar el drenaje biliar desde la luz gastrointestinal con cada vez más numerosos estudios que avalan su seguridad y eficacia y ha emergido como una potencial alternativa a la CTPH gracias a su carácter poco invasivo y amplia variedad de técnicas (78, 118-119). El DBUSE permite un drenaje individualizado en función de la localización de la obstrucción, la accesibilidad a la papila y de las preferencias del endoscopista gracias a los diferentes vías de acceso, rutas de drenaje y dirección en la inserción de las prótesis. Recientemente y con el objetivo de establecer el DBUSE como una técnica estandarizada, se han publicado consensos y protocolos para tratar de establecer la nomenclatura, indicaciones, aspectos técnicos y necesidad de capacitación del procedimiento (20, 120). Sin embargo, son necesarios estudios en los que se comparen el DBUSE con la CTPH ya que actualmente, sólo existen tres artículos publicados a este respecto (75, 121-122) estudiando en conjunto a aproximadamente 150 pacientes por lo que los resultados aunque prometedores son insuficientes para establecer conclusiones.

En nuestra serie estudiamos 80 pacientes, tratados 40 con DBUSE y 40 con CTPH, con el fin de comparar y determinar si el DBUSE constituye una alternativa segura a la CTPH cuando la CPRE ha sido fallida en pacientes con obstrucción maligna biliar proximal o distal no operables.

Todos los pacientes procedían de dos hospitales de la misma ciudad y no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes, excepto para el valor de la bilirrubina que fue discretamente superior en el caso de la CTPH y sin significado clínico.

La causa más frecuente por la que la CPRE no se pudo realizar con éxito fue por la imposibilidad de acceder a la papila debido a cirugía gástrica previa, a obstrucción duodenal por infiltración tumoral, o a inserción previa de una prótesis enteral. Existieron diferencias cercanas a la significación en este aspecto ya que 6 pacientes (33,3 %) del grupo de DBUSE presentaron anatomía postquirúrgica y 10 (55,6%) en el grupo de la CTPH, y únicamente 1 paciente (5,6%) de CTPH frente a 7 (38,9%) en el DBUSE tenía insertada una prótesis duodenal. Probablemente estas diferencias se deban a diferente manejo asistencial entre centros ya que en el hospital donde se realiza el DBUSE se recurre con más frecuencia a técnicas endoscópicas dada la mayor disponibilidad de estas y hay más casos de pacientes con anatomía postquirúrgica que se solucionan mediante CPRE convencional.

En las características técnicas y en los resultados del procedimiento encontramos varias variables con diferencias estadísticamente significativas. El éxito técnico se obtuvo prácticamente en la totalidad de los pacientes con ambos procedimientos, como se describe en la literatura (20, 73, 75), y se emplearon en ambas técnicas prótesis metálicas en el 80 % de los casos. Sin embargo, la retirada del drenaje biliar externo con mantenimiento único de una prótesis interna se consiguió en 32 (80%) pacientes del grupo de CTPH frente a 39 (97,5%) en el DBUSE siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,029$ ). El drenaje biliar interno es obtenido en el DBUSE necesariamente en todos los procedimientos técnicamente exitosos, lo que le confiere una importante ventaja ya que elimina la posibilidad de portar un catéter externo, aunque sea temporal, que supone detrimento de la calidad de vida, problemas estéticos, potenciales complicaciones y, en nuestros resultados, disminución de la supervivencia. En cuanto al porcentaje de internalización de prótesis en el caso de la CTPH, existen diferentes datos publicados que varían del 46 al 100% de los casos (27, 122-123). En el estudio de Bapaye et al (122), al que posteriormente nos referiremos, este porcentaje fue únicamente del 46% explicándolo los autores por menor experiencia de los radiólogos ya que los casos se solucionan mayoritariamente

por vía endoscópica y a que los pacientes presentan únicamente patología maligna con estenosis largas, tortuosas y estrechas difíciles de tutorizar. Tenemos que matizar, que en los 8 casos de CTPH donde no se internalizó la prótesis, únicamente en 2 casos no se consiguió tutorizar la estenosis. En los 6 casos restantes se decidió colocar un drenaje interno-externo a criterio del médico, principalmente por deterioro clínico del paciente que predecía fallecimiento en los siguientes días.

Por otro lado, en el caso del DBUSE se consiguió en 31 (77,5%) pacientes realizar el procedimiento completo en una única sesión frente a 10 (25%) pacientes en la CTPH, con una media de 2,6 procedimientos y un rango de 2 a 5 con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ). En la mayoría de los casos de CTPH, el procedimiento se hizo en dos sesiones debido a la metodología que se empleó en su realización. En un primer tiempo, se insertó la prótesis metálica y se mantuvo un catéter externo durante 3-5 días hasta comprobar que la prótesis se había expandido correctamente y asegurar su adecuado funcionamiento. El DBUSE puede realizarse en una sesión única e inmediatamente después de la CPRE fallida, solucionando el problema obstructivo en el mismo día, aprovechando la misma sedación y evitando retrasos y molestias al paciente. Estos datos coinciden con la literatura publicada en la que se determina que el DBUSE consigue el drenaje biliar con menor número de intentos de realización y, por tanto, menores costes que la CTPH (121). Recientemente, Gornals et al han publicado un estudio en el que concluyen que la realización de CPRE y DBUSE en una misma sesión es segura, técnicamente posible y coste-efectiva, quedando demostrado mediante un complejo cálculos de costes, produciendo una reducción de la duración del procedimiento y estancia hospitalaria (124). De hecho en nuestra serie, 12 casos de DBUSE se realizaron inmediatamente después de la CPRE fallida, es decir, el 41,4% de los pacientes si excluimos los 11 casos en los que existió imposibilidad de drenaje.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en el tiempo transcurrido entre el momento en el que el paciente ingresó por la

obstrucción biliar hasta la realización del DBUSE o CTPH pero sí entre los días entre la CPRE fallida y el segundo procedimiento, a favor del DBUSE. Además, cuando se excluyeron los pacientes en los que la causa de la CPRE fallida fue por imposibilidad de drenaje, las diferencias fueron más marcadas. Es decir, en el primer caso las diferencias se detectan entre 3,6 para el DBUSE y 4,4 días para la CTPH y cuando se excluyó la imposibilidad de drenaje estas diferencias se establecieron entre 1 y 3,9 días. Es decir, el DBUSE se realizó de manera más temprana tras el fracaso de la CPRE que la CTPH.

Las complicaciones registradas, 17,5% en el caso de DBUSE y 25% en la CTPH, fueron en su mayoría leves. Existieron más complicaciones en el caso de la CTPH pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,140$ ). Hay que destacar que, de manera global, hubo tres complicaciones fatales (sepsis biliar, hemoperitoneo y perforación) que llevaron al fallecimiento del paciente como consecuencia directa de la técnica, lo que supuso una mortalidad de 2,5 y 5%, respectivamente, y que cuando existieron complicaciones el 14,3 y el 20% de estas fueron mortales. Por tanto, hay que tener presente que son técnicas que presentan una morbilidad y mortalidad relevantes. En la literatura, encontramos que el porcentaje de complicaciones de la CTPH es muy variable, del 15 al 61% (27, 68, 75), en función de la experiencia del equipo médico, el tipo de prótesis empleada o año de publicación. Para el DBUSE se registran complicaciones que oscilan del 0 al 25% (125-128), con una mortalidad en un estudio multicéntrico español del 4% (127) y el 5.9% en una revisión de 101 pacientes realizados en un hospital francés (129).

Llama la atención que el tiempo desde la realización del procedimiento hasta el alta hospitalaria fue muy superior a la publicada por dos de los estudios donde se comparan ambas técnicas. De 11,7 días para DBUSE y 9,0 días para CTPH en nuestra serie, a 4,6 días y 4,2 días para Khashab et al (121). En el caso de Artifon et al (75), se dio el alta a todos los pacientes a las 24 horas excepto a tres pacientes que tuvieron complicaciones relacionadas con el procedimiento. La mayoría de nuestros

pacientes no permanecieron ingresados por las complicaciones derivadas de la técnica sino por su patología de base. El motivo del ingreso de gran parte de ellos fue el debut de la obstrucción biliar por lo que la mayor estancia hospitalaria estuvo relacionada con el estudio completo de diagnóstico y de extensión locorregional y a distancia y con la toma de la decisión terapéutica de cada caso. Además, no hay que olvidar que son pacientes con enfermedades inoperables, que muchos de ellos se encuentran en una situación clínica grave y son susceptibles de complicaciones agudas que prolongan la estancia hospitalaria. Prueba de la severidad y del mal pronóstico a corto plazo de estos casos, es que el 25% de los pacientes sometidos a DBUSE y el 22,5% a CTPH fallecieron durante el ingreso del procedimiento de drenaje biliar y como antes se ha detallado, tres pacientes murieron por complicaciones derivadas de la técnica, en cambio la mayoría por progresión de su enfermedad.

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes presentó disfunción de la prótesis durante el seguimiento, 25% para el DBUSE y 17,5% para la CTPH. La media de días hasta que esta se produjeron fue de 114 y 147, respectivamente. No hubo diferencias, aunque hay que matizar que únicamente se están comparando 10 casos de DBUSE con 7 de CTPH. Estos datos coinciden con los artículos publicados en la literatura aunque, de nuevo, las tasas de disfunción son muy variables, del 7 al 32% de las prótesis en el DBUSE (130-131) hasta el 100% de los casos de CTPH drenados mediante prótesis metálicas a principios de los años 90 (123).

Los días de permeabilidad de la prótesis fueron similares entre ambos grupos, teniendo en cuenta, como se ha explicado anteriormente que la única permeabilidad real es la de aquellos pacientes en los que hubo disfunción de la prótesis. En el resto se tiene en cuenta la fecha de exitus o si permanecieron vivos, la fecha de último seguimiento. Por lo que se estableció un tiempo de permeabilidad teniendo en cuenta la supervivencia del paciente que, en estos casos, tratándose de pacientes con patología tumoral sin tratamiento curativo, fue en muchos casos inferior al tiempo en el que una prótesis metálica puede obstruirse.

La supervivencia media de los pacientes fue discretamente superior para el DBUSE que para la CTPH (174 frente a 149 días) aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco existen diferencias entre el porcentaje de pacientes que permanecían vivos a los 3 y a los 6 meses de la realización del procedimiento. Como era esperable, la mayoría de los pacientes habían fallecido en el momento de la recogida de los datos, aproximadamente el 90% de cada grupo y, evidentemente, los que permanecían vivos eran aquellos pacientes en los que el procedimiento de drenaje biliar se había realizado recientemente.

Con el fin de encontrar algún factor que determinase la supervivencia de los pacientes entre ambas técnicas, se analizó por una parte la supervivencia de aquellos que no habían presentado disfunción de la prótesis hasta su exitus o fecha de fin de seguimiento y por otro lado, la supervivencia de aquellos que sí que habían sufrido disfunción. No hubo diferencias entre ambas técnicas pero hay que destacar que la supervivencia fue llamativamente superior en los pacientes que tuvieron disfunción de la prótesis (353 días para el DBUSE y 277 para la CTPH) que en los que fallecieron o llegaron al final del estudio sin disfunción (136 y 105 días). Por un lado hay que tener en cuenta el diferente número de casos en cada grupo, ya que disfuncionaron 10 pacientes en el DBUSE y 7 en la CTPH y no disfuncionaron 30 y 33, respectivamente. Sin embargo, podemos considerar que la reintervención en los casos disfuncionantes supone una supervivencia más prolongada y que puede ser beneficioso tener una actitud invasiva y someter al paciente a nuevas técnicas para solucionar el episodio de obstrucción biliar si este se produce. Por lo que, según nuestros resultados y tal como planteábamos en la introducción, ante la duda de si un paciente con una obstrucción biliar maligna inoperable debe ser sometido a una técnica invasiva para drenaje biliar, resolver la ictericia y aumentar su supervivencia nuestra respuesta es favorable para que se le realice el procedimiento. Evidentemente, la decisión final hay que individualizarla teniendo en cuenta las características particulares de cada paciente en concreto.

La repercusión en la calidad de vida de los pacientes cada vez se está utilizando más como criterio de valoración en los ensayos clínicos, especialmente en la patología maligna (132). Existen diferentes cuestionarios diseñados para medir la calidad de vida en pacientes con cánceres hepatobiliares (133-135) basados fundamentalmente en síntomas físicos, afectación emocional, efectos adversos desarrollados en relación con cirugía y tratamientos de QT y radioterapia y expectativa del paciente con respecto a su enfermedad. Sin embargo, estos estudios no están exentos de limitaciones ya que tienden a sobreestimar la calidad de vida debido a que los enfermos más graves son los que con más frecuencia completan menos los cuestionarios (136-137). Además, debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio no contábamos con la información necesaria para poder aplicar parámetros validados, por lo que creamos un “score” para que mediante una puntuación, se reflejase la calidad de vida de nuestros pacientes a través de variables objetivas disponibles y nos permitiese comparar el DBUSE y la CTPH.

Independientemente de la valoración subjetiva que el paciente puede tener en función de la ruta de acceso y características de cada procedimiento (lugar de realización, duración) y suponiendo un adecuado manejo del dolor y la ansiedad que suponen estas técnicas invasivas, el DBUSE presenta ventajas objetivas con respecto a la CTPH. Supone la inserción de una prótesis interna, nunca un drenaje externo, se puede llevar a cabo a continuación de la CPRE fallida en la misma sesión y lo más frecuente es que el drenaje quede colocado en ese momento sin necesidad de más intervenciones. Estos datos se han confirmado con nuestros datos con diferencias estadísticamente significativas.

Las prótesis metálicas debido a su material y mayor calibre son más eficaces que las plásticas en cuanto a menor riesgo de migración, obstrucción y mayor tiempo de permeabilidad. Por ello, decidimos realizar un análisis del grupo de pacientes al que se le habían insertado prótesis metálicas excluyendo a los que se les había colocado

únicamente prótesis plásticas, teniendo en cuenta además que este tipo de prótesis se reservan a los pacientes para los que se estima un mejor pronóstico con una expectativa de vida mayor de 3 meses. Los resultados fueron básicamente similares al del global de todos los pacientes. Hay que destacar que nos referimos a la mayoría de los pacientes, 32 en cada grupo.

Las variables que fueron estadísticamente significativas en el total de los pacientes también lo fueron, en general, en este subgrupo, siendo favorables para el DBUSE.

En este caso, la realización del DBUSE supuso menos días desde la realización de la CPRE al procedimiento únicamente cuando se excluyó del análisis la imposibilidad de drenaje como causa de CPRE fallida. La imposibilidad de drenaje se evidencia cuando horas o días después de la CPRE técnicamente exitosa, el paciente no presenta la mejoría clínica esperada, habitualmente el descenso de la bilirrubina. En este momento es necesario un nuevo procedimiento de desobstrucción biliar. Es decir, si se consideran solo los pacientes con CPRE fallida por no acceso a la papila y por imposibilidad de canulación, excluyendo la imposibilidad de drenaje, el tiempo desde la CPRE al DBUSE es estadísticamente menor que hasta la CTPH. En estas situaciones, el endoscopista es consciente de que la CPRE ha fallado y en ese momento puede realizar o citar en breve la realización del DBUSE. Sin embargo, para la CTPH se requiere la intervención de otros especialistas, lo que supone menor disponibilidad para poder programar este procedimiento.

El número de intentos de realización hasta dar por finalizado el episodio índice fue menor en el caso del DBUSE. Sin embargo, el porcentaje de inserción de prótesis interna fue similar entre las dos técnicas, ya que en el caso del DBUSE coincide con el éxito técnico y en el caso de la CTPH para las prótesis metálicas también, puesto que si la prótesis no se internaliza y se coloca un drenaje externo este es necesariamente de plástico. Para el resto de variables no existieron diferencias estadísticamente significativas.

Aunque el empleo de prótesis metálicas no fue factor predictor de complicaciones, estas sucedieron mayoritariamente en los casos en los que se insertaron prótesis metálicas, en 15 casos de las 17 complicaciones que se detectaron. Además, los casos de fallecimiento relacionados con el procedimiento ocurrieron también en estos pacientes. De nuevo, hay que puntualizar la diferencia entre el número de prótesis plásticas y prótesis metálicas empleada.

No existieron diferencias entre ambos procedimientos en cuanto a días hasta la disfunción de la prótesis o días de permeabilidad. Tampoco con respecto al porcentaje de exitus que se produjeron durante el ingreso del procedimiento, los que hubo al final del seguimiento ni con la supervivencia media, a los 3 ni a los 6 meses del procedimiento.

La seguridad y eficacia del DBUSE no se ha establecido todavía de manera indiscutible, a pesar de las buenas perspectivas de esta técnica. Es más exigente técnicamente que la CTPH y por tanto, su disponibilidad más reducida aunque se percibe como un procedimiento menos invasivo. Actualmente, ya se considera de elección en algunos centros con endoscopistas intervencionistas expertos (138). La mayoría de los artículos publicados corresponden a casos aislados o con escaso número de pacientes que proceden de centros especializados en esta técnica con excelentes resultados que distan mucho de sus propios datos iniciales durante la fase de aprendizaje y difíciles de reproducir en otros centros de menor volumen (72, 125, 131). Sin embargo, recientemente, se han publicado varios estudios que incluyen un mayor número de pacientes pertenecientes a uno o varios centros que representan una mejor evidencia de la situación real contrarrestando el sesgo de publicación sobre este tema y planteando la necesidad de protocolos y una formación adecuada (73, 96, 126-127, 129).

En la actualidad, existen tres estudios publicados comparando ambas técnicas (75, 121-122) cuyos resultados determinan que el DBUSE es, al menos, tan eficaz como la

CTPH. Sin embargo, incluyen escaso número de pacientes y no están exentos de limitaciones por lo que únicamente podemos tener conclusiones preliminares.

Artifon et al (75) publicó en 2012 el único estudio prospectivo y randomizado comparando 12 pacientes sometidos a CTPH y 13 a DBUSE en pacientes con obstrucción maligna no resecable distal tras CPRE fallida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de éxito técnico, éxito clínico, complicaciones, calidad de vida ni costes entre ambas técnicas. El coste de los procedimientos fue similar, 7,570 dólares para CTPH y 5,573 dólares para el DBUSE,  $p=0,39$ . Los autores concluyen que el DBUSE es una técnica igual de efectiva y segura que la CTPH y por tanto, una alternativa a esta. Sin embargo, es un estudio con escaso número de pacientes y que sólo incluye coledocoduodenostomías, con internalización de la prótesis biliar en todos los casos de CTPH pero no determina el número de sesiones necesarias. Realiza un estudio de costes pero únicamente de la primera sesión sin tener en cuenta las reintervenciones.

Bapaye et al (122) realizó un estudio retrospectivo en el que comparó 25 pacientes sometidos a DBUSE y 26 a CTPH. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a número de sesiones, éxito en colocar drenaje interno y complicaciones a favor del DBUSE. Sin embargo, no especifica el éxito clínico, salvo la mejoría analítica de los pacientes a los 7 días de seguimiento y los resultados de éxito técnico de la CTPH son muy bajos en comparación con lo publicado en la literatura.

Khashab et al (121) comparó de manera retrospectiva pacientes con obstrucción maligna distal tras CPRE fallida donde 22 fueron sometidos a DBUSE y 51 a CTPH. Existieron diferencias en cuanto al éxito técnico, favorable para la CTPH, y complicaciones, favorables para DBUSE, al igual que en cuanto a los costes, siendo dos veces más costoso para la CTPH a expensas principalmente de un mayor número de reintervenciones. La permeabilidad de la prótesis y la supervivencia fueron equivalentes en ambos grupos. Sin embargo, de nuevo, es un estudio retrospectivo que sólo recoge pacientes con patología biliar distal, y que por tanto, el éxito técnico

puede estar sobreestimado ya que el nivel de obstrucción, hiliar o distal, es un factor determinante del éxito técnico (26).

En las Tablas 21 y 22 se muestra una comparación de variables de las diferentes series publicadas incluyendo la nuestra.

<b>DBUSE/ CPTH</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>n</b>	<b>Prótesis interna (%)</b>	<b>Complicaciones (%)</b>
<b>Bapaye</b>	Retrospectivo	25/26	92/46	20/46
<b>Artifon</b>	Prospectivo	13/12	100/100	15/25
<b>Khashab</b>	Retrospectivo	22/51	86/100	18/39
<b>Alcaide</b>	Retrospectivo	40/40	98/80	18/25

Tabla 21. Resultados de los estudios publicados en los que se compara DBUSE versus CPTH y nuestra serie, todos los datos disponibles.

<b>DBUSE/ CPTH</b>	<b>Éxito clínico (%)</b>	<b>Disfunción (%)</b>	<b>Permeabilidad (días)</b>	<b>Supervivencia</b>
<b>Bapaye</b>	-	4/15	-	-
<b>Artifon</b>	100/100	-	-	-
<b>Khashab</b>	87/92	14/33	198/184	Equivalente
<b>Alcaide</b>	84/81	25/18	114/147	Equivalente

Tabla 22. Resultados de los estudios publicados en los que se compara DBUSE versus CPTH y nuestra serie, no todos los datos disponibles.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Se trata de una revisión retrospectiva de dos hospitales, en uno de ellos, la técnica de elección tras la CPRE fallida fue el DBUSE y en el otro fue la CTPH. Esto puede ocasionar sesgo de selección de pacientes y un manejo heterogéneo en la práctica clínica. Además, el seguimiento se llevó a cabo a través de la revisión de la historia clínica hospitalaria lo que supone en ocasiones datos inexactos o información no disponible. Sin embargo, los resultados aportados son novedosos debido a la escasa literatura que existe sobre este tema. Son necesarios estudios prospectivos y randomizados que comparen ambas técnicas en términos de eficacia y costes y permitan establecer los perfiles terapéuticos y de seguridad para determinar la indicación de cada procedimiento teniendo en cuenta la disponibilidad de cada centro. Hasta entonces, nosotros hemos comparado un número mayor de pacientes con respecto a lo publicado hasta la actualidad en la literatura.

# **CONCLUSIONES**



1. Los pacientes con ictericia obstructiva maligna con CPRE fallida y un segundo procedimiento de drenaje se enfrentan a una situación clínica grave, de corta expectativa de vida, requieren centros especializados y un consumo importante de recursos.
2. La inaccesibilidad a la papila como causa de CPRE fallida es factor predictor de menor riesgo de complicaciones en estos pacientes.
3. La realización precoz del drenaje biliar tras la CPRE fallida es factor predictor de menor riesgo de exitus del paciente durante el ingreso del procedimiento.
4. La localización distal de la obstrucción biliar, la inserción de prótesis a nivel interno y la realización de reintervenciones cuando la prótesis disfunciona son factores predictores de mayor supervivencia.
5. El DBUSE es comparable con la CTPH en la obstrucción biliar de causa maligna no operable tras CPRE fallida en cuanto a éxito técnico, éxito clínico, complicaciones, disfunción de la prótesis, permeabilidad de la prótesis, supervivencia media, a los 3 meses y a los 6 meses del procedimiento.
6. El DBUSE se realiza de manera más precoz tras la CPRE fallida que la CTPH, consiguiéndose el drenaje biliar con menor número de intentos de realización y con mayor éxito en la internalización de la prótesis.
7. El DBUSE confiere mayor calidad de vida al paciente con respecto a la CTPH.



# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Bengmark S, Hofstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma verified by laparotomy. *Cancer*. 1969;23(1):198-202.
2. Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS Jr. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet*. 1968;127(1):1-11.
3. Stellato TA, Zollinger RM Jr, Shuck JM. Metastatic malignant biliary obstruction. *Am Surg*. 1987;53(7):385-8.
4. Lokich JJ, Kane RA, Harrison DA, McDermott WV. Biliary tract obstruction secondary to cancer: management guidelines and selected literature review. *J Clin Oncol*. 1987;5(6):969-81.
5. Brown KT, Covey AM. Management of malignant biliary obstruction. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2008;11(1):43-50.
6. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2007;246(2):173-80.
7. Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(22):1694-700.
8. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis*. 1994;14(2):109-14.
9. Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, Friis S, Sørensen HT. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):895-7.
10. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002;2:10.
11. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1):134-47.

12. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;241(5):693-9.
13. Covey AM, Brown KT. Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2008;11(1):14-20.
14. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD005444.
15. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(2):307-14.
16. Colton JB, Curran CC. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(3):457-67.
17. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, Nilsson M, Löhr M, Persson G. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2010;72(6):1175-84.
18. Ferreira LE, Baron TH. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. *Expert Rev Med Devices.* 2010;7(5):681-91.
19. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy.* 1980;12(1):8-11.
20. Park do H, Jeong SU, Lee BU, Lee SS, Seo DW, Lee SK, et al. Prospective evaluation of a treatment algorithm with enhanced guidewire manipulation protocol for EUS-guided biliary drainage after failed ERCP (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):91-101.
21. Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M, Konishi M, Kawano N, Kinoshita T, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage for the treatment of obstructive jaundice caused by metastases from nonbiliary and nonpancreatic cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 1996;26(6):465-8.

22. Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, et al. Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(1):69-73.
23. Gupta K, Perez-Miranda M, Kahaleh M, Artifon EL, Itoi T, Freeman ML, et al. Endoscopic ultrasound-assisted bile duct access and drainage: multicenter, long-term analysis of approach, outcomes, and complications of a technique in evolution. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(1):80-7.
24. Van Laethem JL, De Broux S, Eisendrath P, Cremer M, Le Moine O, J D. Clinical impact of biliary drainage and jaundice resolution in patients with obstructive metastases at the hilum. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1271-7.
25. Afshar M, Khanom K, Ma YT, Punia P. Biliary stenting in advanced malignancy: an analysis of predictive factors for survival. *Cancer Manag Res.* 2014;10(6):475-9.
26. Choi J, Ryu JK, Lee SH, Ahn DW, Hwang JH, Kim YT, et al. Biliary drainage for obstructive jaundice caused by unresectable hepatocellular carcinoma: the endoscopic versus percutaneous approach. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(6):636-42.
27. Piñol V, Catells A, Bordas JM, Real MI, Llach J, Montaña X, et al. Percutaneous selfexpanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprotheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. *Radiology.* 2002;225(1):27-34.
28. Ho CS, Warkentin AE. Evidence-based decompression in malignant biliary obstruction. *Korean J Radiol.* 2012;13(Suppl1):S56-61.
29. Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014;12(1):272.
30. Kasuga A, Ishii H, Ozaka M, Matsusaka S, Chin K, Mizunuma N, et al. Clinical outcome of biliary drainage for obstructive jaundice caused by colorectal and gastric cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(12):1161-7.

31. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(2):213-21.
32. Born P, Rösch T, Triptrap A, Frimberger E, Allescher HD, Ott R, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(5):544-9.
33. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(2):178-82.
34. 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(4 Pt 1):466-71.
35. Abali H, Sezer A, Oğuzkurt L, Gürel K, Özkan U, Beşen AA, et al. Which patients with advanced cancer and biliary obstruction benefit from biliary stenting most? An analysis of prognostic factors. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1131-5.
36. Roque J, Ho SH, Goh KL. Preoperative drainage for malignant biliary strictures: is it time for self-expanding metallic stents? *Clin Endosc.* 2015;48(1):8-14.
37. Lee TH, Moon JH, Park SH. Bilateral metallic stenting in malignant hilar obstruction. *Clin Endosc.* 2014;47(5):440-6.
38. Kim JH. Endoscopic stent placement in the palliation of malignant biliary obstruction. *Clin Endosc.* 2011;44(2):76-86.
39. Springer J, Enns R, Romagnuolo J, Ponich T, Barkun AN, Armstrong D. Canadian credentialing guidelines for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(6):547-51.
40. Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):728-35.

41. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):593-607.
42. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR, Cairns SR, Polydorou A, Frost R, et al. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1180-6.
43. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled stud. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(6):547-53.
44. Iwano H, Ryozaawa S, Ishigaki N, Taba K, Senyo M, Yoshida K, et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Dig Endosc*. 2011;23(1):43-8.
45. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumours who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998;47(5):354-62.
46. Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(3):437-48.
47. Ginsberg G. ERCP topics. *Endoscopy*. 2005;37(11):1089-93.
48. Paik W, Park Y, Hwang J, Lee S, Yoon C, Kang S, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(1):55-62.
49. Albert JG, Finkelmeier F, Friedrich-Rust M, Kronenberger B, Trojan J, Zeuzem S, et al. Identifying indications for percutaneous (PTC) vs. endoscopic ultrasound

(EUS)- guided "rendezvous" procedure in biliary obstruction and incomplete endoscopic retrograde cholangiography (ERC). *Z Gastroenterol* 2014;52(10):1157-63.

50. Sommer A, Burlefinger R, Bayerdörffer E, Ottenjann R. Internal biliary drainage in the "rendezvous" procedure. Combined transhepatic endoscopic retrograde methods. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112(19):747-51.

51. Brambs HJ. Biliary drainage in the rendezvous procedure. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112(39):1519.

52. Will U, Thieme A, Fuedner F, Gerlach R, Wanzar I, Meyer F. Treatment of biliary obstruction in selected patients by endoscopic ultrasonography (EUS)-guided transluminal biliary drainage. *Endoscopy* 2007;39(4):292-5.

53. Dhir V, Bhandari S, Bapat M, Maydeo A. Comparison of EUS-guided rendezvous and precut papillotomy techniques for biliary access (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012;75(2):354-9.

54. Hawes RH. Diagnostic and therapeutic uses of ERCP in pancreatic and biliary tract malignancies. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(suppl 6):S201 – 5.

55. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1127-31.

56. Baron TH, Petersen BT, Mergener K, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):892-7.

57. ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):81-9.

58. Fogel EL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography topics. *Endoscopy.* 2003;35(11):913-9.

59. Menon K, Barkun AN, Romagnuolo J, Friedman G, Mehta SN, Reinhold C, et al. Patient satisfaction after MRCP and ERCP. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2646-50.

60. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(4):425-34.
61. Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):467-73.
62. Voegeli DR, Crummy AB, Weese JL. Percutaneous transhepatic cholangiography, drainage, and biopsy in patients with malignant biliary obstruction. *Am J Surg.* 1985;150(2):243-7.
63. Lameris JS, Stoker J, Nijs HG, Zonderland HM, Terpstra OT, van Blankenstein M, et al. Malignant biliary obstruction: percutaneous use of self-expandable stents. *Radiology.* 1991;179(3):703-7.
64. Pomerantz BJ. Biliary tract interventions. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2009;12(2):162-70.
65. Molnar W, Stockum AE. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter--a new therapeutic method. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974;122(2):356-67.
66. Pasricha PJ. Stent or surgery for the palliation of malignant biliary obstruction: is the choice clear now? *Gastroenterology.* 1995;109(4):1398-400.
67. Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, et al. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci.* 2015;60(2):557-65.
68. Garcarek J, Kurcz J, Guziński M, Janczak D, Sasiadek M. Ten years single center experience in percutaneous transhepatic decompression of biliary tree in patients with malignant obstructive jaundice. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(5):621-32.
69. Winick AB, Waybill PN, Venbrux AC. Complications of percutaneous transhepatic biliary interventions. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2001;4(3):200-6.

70. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy*. 2001;33(10):898-900.
71. Gupta K, Mallery S, Hunter D, Freeman ML. Endoscopic ultrasound and percutaneous access for endoscopic biliary and pancreatic drainage after initially failed ERCP. *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7(1):22-37.
72. Itoi T, Itokawa F, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy in patients with failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol*. 2008;14(39):6078-82.
73. Park do H, Jang JW, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. EUS-guided biliary drainage with transluminal stenting after failed ERCP: predictors of adverse events and long-term results. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(6):1276-84.
74. Prachayakul V, Aswakul P. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage as an alternative to percutaneous drainage and surgical bypass. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(1):37-44.
75. Artifon EL, Aparicio D, Paione JB, Lo SK, Bordini A, Rabello C, et al. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(9):768-74.
76. Ogura T, Higuchi K. Does endoscopic ultrasound-guided biliary drainage really have clinical impact? *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1049-52.
77. Bolton JS, Conway WC 2nd. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am*. 2011;91(5):1105-22.
78. Artifon EL, Ferreira FC, Otoch JP, Rasslan S, Itoi T, Perez-Miranda M. EUS-guided biliary drainage: a review article. *JOP*. 2012;13(1):7-17.
79. Artifon EL, Perez-Miranda M. EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant distal biliary obstruction palliation: an article review. *Endosc Ultrasound*. 2012;1(1):2-7.

80. Perez-Miranda M, de la Serna C, Diez-Redondo P, Vila JJ. Endosonography-guided cholangiopancreatography as a salvage drainage procedure for obstructed biliary and pancreatic ducts. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(6):212-22.
81. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T. EUScholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(2):246-51.
82. Püspök A, Lomoschitz F, Dejaco C, Hejna M, Sautner T, Gangl A. Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: a case series. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8):1743-7.
83. Shami VM, Kahaleh M. Endoscopic ultrasonography (EUS)-guided access and therapy of pancreatobiliary disorders: EUS-guided cholangio and pancreatic drainage. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007;17(3):581-93.
84. Shami VM, Kahaleh M. Endoscopic ultrasound-guided cholangiopancreatography and rendezvous techniques. *Dig Liver Dis.* 2010;42(6):419-24.
85. Iwashita T, Lee JG, Shinoura S, Nakai Y, Park DH, Muthusamy VR, et al. Endoscopic ultrasound-guided rendezvous for biliary access after failed cannulation. *Endoscopy.* 2012;44(1):60-5.
86. Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Nakai Y, Kogure H, Hamada T, et al. Clinical utility of an endoscopic ultrasound-guided rendezvous technique via various approach routes. *Surg Endosc.* 2013;27(9):3437-43.
87. Khashab MA, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasonography as a therapeutic modality. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(5):467-76.
88. Perez-Miranda M, Barclay RL, Kahaleh M. Endoscopic ultrasonography-guided endoscopic retrograde cholangiopancreatography: endosonographic cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(3):491-509.
89. Garcea G, Ong SL, Dennison AR, Berry DP, Maddern GJ. Palliation of malignant obstructive jaundice. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1184-98.

90. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg.* 1996;223(6):718-25.
91. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):446-54.
92. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):835-41.
93. Huibregtse K. Plastic or expandable biliary endoprotheses? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;200:3-7.
94. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340(8834-8835):1488-92.
95. Smith AC, Dowsett JF, Russel RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344(8939):1655-50.
96. Maranki J, Hernandez AJ, Arslan B, Jaffan AA, Angle JF, Shami VM, et al. Interventional endoscopic ultrasound guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternativa to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy.* 2009;41(6):532-8.
97. Choudari CP, Sherman S, Fogel EL, Phillips S, Kochell A, Flueckiger J, et al. Success of ERCP at a referral center after a previously unsuccessful attempt. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(4):478-83.
98. Ferrucci JT Jr, Mueller PR, Harbin WP. Percutaneous transhepatic biliary drainage: technique, results, and applications. *Radiology* 1980;135(1):1-13.

99. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655-60.
100. Rai R, Dick R, Doctor N, Dafnios N, Morris R, Davidson BR. Predicting early mortality following percutaneous stent insertion for malignant biliary obstruction: a multivariate risk factor analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(10):1095-100.
101. van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008;18(3):448-56.
102. Stoker J, Laméris JS, van Blankenstein M. Percutaneous metallic selfexpandable endoprotheses in malignant hilar biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 1993;39(1):43-9.
103. Wainess RM, Dimick JB, Upchurch GR Jr, Cowan JA, Mulholland MW. Epidemiology of surgically treated gastric cancer in the United States, 1988-2000. *J Gastrointest Surg* 2003;7(7):879-83.
104. Hara K, Yamao K, Niwa Y, Sawaki A, Mizuno N, Hijioka S, et al. Prospective clinical study of EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1239-45.
105. Hara K, Yamao K, Hijioka S, Mizuno N, Imaoka H, Tajika M, et al. Prospective clinical study of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with direct metallic stent placement using a forward-viewing echoendoscope. *Endoscopy.* 2013;45(5):392-6. .
106. Itoi T, Binmoeller K, Itokawa F, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, et al. Creation of a choledochoduodenostomy using a novel luminal apposition device: first clinical experience [abstract]. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:AB153.
107. Alcaide N, Vargas-Garcia AL, de la Serna-Higuera C, Sancho del Val L, Ruiz-Zorrilla R, Perez-Miranda M. EUS-guided drainage of liver abscess by using a lumen-apposing metal stent (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013;78(6):941-2.

108. Perez-Miranda M, De la Serna-Higuera C. EUS access to the biliary tree. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(10):349.
109. Hong WD, Chen XW, Wu WZ, Zhu QH, Chen XR. Metal versus plastic stents for malignant biliary obstruction: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(5):496-500.
110. Mangiavillano B, Pagano N, Baron TH, Luigiano C. Outcome of stenting in biliary and pancreatic benign and malignant diseases: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(30):9038-54.
111. Lofts FJ, Evans TR, Mansi JL, Glees JP, Knight MJ. Bile duct stents: is there an increased rate of complications in patients receiving chemotherapy? *Eur J Cancer.* 1997;33(2):209-13.
112. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut.* 1994;35(4):467-70.
113. Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury AD, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Gut.* 1998;42(1):76-80.
114. Petrek JA, Sandberg WA, Bean PK, Bradley EL 3rd. Can survival in pancreatic adenocarcinoma be predicted by primary size or stage? *Am Surg.* 1985;51(1):42-6.
115. Bonnel D, Ferrucci JT Jr, Mueller PR, Lacaine F, Peterson HF. Surgical and radiological decompression in malignant biliary obstruction: a retrospective study using multivariate risk factor analysis. *Radiology.* 1984;152(2):347-51.
116. Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF, Ink O, Choury A, Fritsch J, et al. Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors. *Dig Dis Sci.* 1992;37(5):778-83.
117. Meller MT, Arts GR, Dean JR. Outcomes in percutaneous stenting of non-hepato-biliary/pancreatic malignant jaundice. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(5):664-8.

118. Dhir V, Artifon EL, Gupta K, Vila JJ, Maselli R, Frazao M, et al. Multicenter study on endoscopic ultrasound-guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route. *Dig Endosc*. 2014;26(3):430-5.
119. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, Abadia MA, Pérez-Millán A, González-Huix F, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage:A Spanish national survey. *Gastrointest Endosc* 2012;76(6):1133-41.
120. Kahaleh M, Artifon EL, Perez-Miranda M, Gupta K, Itoi T, Binmoeller KF, et al. Endoscopic ultrasonography guided biliary drainage: Summary of consortium meeting, May 7th, 2011, Chicago. *World J Gastroenterol*. 2013;19(9):1372-9.
121. Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, et al. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):557-65.
122. Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(4):285-93.
123. Lee BH, Choe DH, Lee JH, Kim KH, Chin SY. Metallic stents in malignant biliary obstruction: prospective long-term clinical results. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(3):741-5.
124. Gornals JB, Moreno R, Castellote J, Loras C, Barranco R, Catala I, et al. Single-session endosonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for biliopancreatic diseases is feasible, effective and cost beneficial. *Dig Liver Dis* 2013;45(7):578-83.
125. Kahaleh M, Wang P, Shami VM, Tokar J, Yeaton P. EUS-guided transhepatic cholangiography: report of 6 cases. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(2):307-13.

126. Shah JN, Marson F, Weilert F, Bhat YM, Nguyen-Tang T, Shaw RE, et al. Single-operator, single-session EUS-guided anterograde cholangiopancreatography in failed ERCP or inaccessible papilla. *Gastrointest Endosc* 2012;75(1):56-64.
127. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, Abadia MA, Pérez-Millán A, González-Huix F, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(6):1133-41.
128. Artifon EL, Marson FP, Gaidhane M, Kahaleh M, Otoch JP. Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference? *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):950-9.
129. Poincloux L, Rouquette O, Buc E, Privat J, Pezet D, Dapoigny M, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage after failed ERCP: cumulative experience of 101 procedures at a single center. *Endoscopy.* 2015;47(9):794-801.
130. Kawakubo K, Isayama H, Kato H, Itoi T, Kawakami H, Hanada K, et al. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21(5):328-34.
131. Park do H, Koo JE, Oh J, Lee YH, Moon SH, Lee SS, et al. EUS-guided biliary drainage with one-step placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective feasibility study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(9):2168-74.
132. Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *Br J Cancer.* 2011;104(4):587-92.
133. Moningi S, Walker AJ, Hsu CC, Reese JB, Wang JY, Fan KY, et al. Correlation of clinical stage and performance status with quality of life in patients seen in a pancreas multidisciplinary clinic. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e216-21.

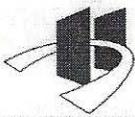
134. Cella D, Butt Z, Kindler HL, Fuchs CS, Bray S, Barlev A, et al. Validity of the FACT Hepatobiliary (FACT-Hep) questionnaire for assessing disease-related symptoms and health-related quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer. *Qual Life Res* 2013;22(5):1105-12.
135. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, et al. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2229-39.
136. Crippa S, Domínguez I, Rodríguez JR, Razo O, Thayer SP, Ryan DP, et al. Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):783-93.
137. Serrano PE, Herman JM, Griffith KA, Zalupski MM, Kim EJ, Bekaii-Saab TS, et al. Quality of life in a prospective, multicenter phase 2 trial of neoadjuvant full-dose gemcitabine, oxaliplatin, and radiation in patients with resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):270-7.
138. Khashab MA, Dewitt J. EUS-guided biliary drainage: is it ready for prime time? Yes! *Gastrointest Endosc*. 2013;78(1):102-5.



**ANEXOS**



**ANEXO I: Aprobación del proyecto de investigación en ambos hospitales.**

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID	<b>CI AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	Código:	FO-P07-10	
		Edición:	01	
		Unidad:	iHCUV	
		Fecha:	24/08/2014	
		Pág.:	1 de 1	

**JESUS FCO. BERMEJO MARTIN**, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, una vez revisado el proyecto:

**Título:** "Estudio comparativo del drenaje biliar en la obstrucción biliar maligna irresecable tras CPRE fallida: drenaje guiado por ecoendoscopia y drenaje percutáneo".

**Investigador Principal:** NOELIA ALCAIDE SUÁREZ

**Equipo Investigador:** Luis Fernández Salazar, Javier Trueba, María Ángeles Undaondo, Carlos de la Serna, Manuel Pérez Miranda.

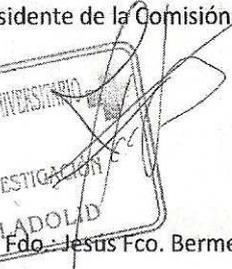
**Servicios Implicados:** Serv. Aparato Digestivo y Serv. de Radiología.

Informa que la **Comisión de Investigación ha decidido:**

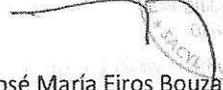
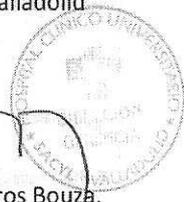
La **APROBACIÓN DEFINITIVA** del Proyecto.

En Valladolid a, 13 de Febrero de 2015

El Presidente de la Comisión de Investigación

  
  
Fdo.: Jesús Fco. Bermejo Martín.

El Director Gerente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

  
  
Fdo.: José María Eiros Bouza.

CINV 15-03

Observaciones

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. ROSA M<sup>a</sup> CONDE VICENTE, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega, Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité, en su reunión del día 15 de Julio de 2015, ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación titulado: **“Estudio comparativo del drenaje biliar en la obstrucción biliar maligna irreseccable tras CPRE fallida: Drenaje percutáneo y drenaje guiado por ecoendoscopia”**, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**

Este Proyecto de Investigación, será realizado por la **Dra. Noelia Alcaide Suárez** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Valladolid, a 16 de Julio de 2015.



Fdo. Dña. Rosa M<sup>a</sup> Conde Vicente  
Secretario CEIC



## CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. JOSE MIGUEL GARCIA VELA, Director Médico del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.

CERTIFICA:

Que esta Dirección ha conocido la propuesta del Proyecto de Investigación titulado: **“Estudio comparativo del drenaje biliar en la obstrucción biliar maligna irresecable tras CPRE fallida: Drenaje percutáneo y drenaje guiado por ecoendoscopia”**, cuyo Investigador Principal es la **Dra. Noelia Alcaide Suárez**, y considera:

Que acepta la realización de dicho Proyecto en este Centro.

Lo que firma en Valladolid, a 16 de Julio de 2015.



Fdo. Dr. D. José Miguel García Vela  
Director Médico

## **ANEXO II:** Presentación en congresos.

- 2015. Comunicación póster. UEG Week, Barcelona, 24-28 Octubre 2015. EUS-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed ERCEP in malignant biliary obstruction. N. Alcaide, L. Fernández Salazar, I. Peñas, M. A. Udaondo, B. Velayos, C. de la Serna, L. del Olmo, J. Trueba, J.M. González Hernández, M. Pérez-Miranda.
- 2015. Comunicación póster. UEG Week, Barcelona, 24-28 Octubre 2015. Factors predictive of clinical outcome following biliary drainage in patients with unresectable malignant biliary obstruction and failed ERCP. N. Alcaide, L. Fernández Salazar, M. A. Udaondo, I. Peñas, B. Velayos, C. de la Serna, L. del Olmo, J. Trueba, J.M. González Hernández, M. Pérez-Miranda.
- 2015. Comunicación oral. XXXVIII Reunión de la ACAD. Salamanca, 16 y 17 octubre de 2015. Factores predictores de la evolución de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno irresecable tras CPRE fallida. N. Alcaide, L. Fernández Salazar, M. A. Udaondo, I. Peñas, B. Velayos, C. de la Serna, L. del Olmo, J. Trueba, J.M. González Hernández, M. Pérez-Miranda.
- 2015. Comunicación póster. XVIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 25-27 de marzo de 2015. Drenaje biliar guiado por ecoendoscopia (DBUSE) frente al drenaje mediante colangiografía transparietohepática (CTPH) tras CPRE fallida en la obstrucción biliar neoplásica. N. Alcaide, L. Fernández Salazar, I. Peñas, R. Sánchez-Ocaña, MA Udaondo, C de la Serna, B Velayos, L del Olmo, J. Trueba, JM González Hernández, M. Pérez-Miranda. [Publicado en *Revista Gastroenterología y Hepatología*. 2015;38(114):179].



**ASOCIACIÓN CASTELLANA DE APARATO DIGESTIVO**  
C/. Francisco Silvela, 69 2º C 28028 MADRID  
Tfno 91 402 13 53 FAX 912 402 76 91

La comunicación: "Factores predictores de la evolución de los pacientes con ictericia obstructiva de origen maligno irreseccable tras CPRE fallida", presentada por la Dra Noelia Alcaide Suárez recibió el **PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL** en la XXXVIII Reunión de ACAD celebrada en Salamanca los días 16 y 17 de octubre de 2015.

En Salamanca 17 de octubre de 2015

D Luis Fernández Salazar

Presidente de ACAD

D. Antonio Rodríguez Pérez  
Presidente Del Comité Organizador

- 2014. Comunicación oral. XXXVI Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Sevilla, 6-8 de noviembre de 2014. Drenaje biliar guiado por ecoendoscopia (DBUSE) frente al drenaje mediante colangiografía transparietohepática (CTPH) tras CPRE fallida en la obstrucción biliar neoplásica. Alcaide, N; Peñas, Irene; Sánchez-Ocaña, Ramón; Udaondo, Maria Antonia; De la Serna, Carlos; Velayos, Benito; Del Olmo, Lourdes; Gil, Paula; Trueba, Javier; González, Jose Manuel; Pérez-Miranda, Manuel.

[Publicado en *Endoscopy* 2014; 46-CO\_026 DOI: 10.1055/s-0034-1393822].