



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LAS PRÓTESIS METÁLICAS RECUBIERTAS FRENTE A PRÓTESIS DE PLÁSTICO EN EL MANEJO ENDOSCÓPICO DE LAS ESTENOSIS DE LA ANASTOMOSIS BILIAR EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS.

**Alumno:** Tomás Pujante, Paula

**Tutor:** Bellot García, Pablo

Curso: 2016-2017

## **RESUMEN:**

La estenosis anastomótica biliar la complicación biliar más común del trasplante hepático y se ha documentado que ocurre entre el 5,8% y el 39% de los casos.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la técnica “gold standard” en el tratamiento de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático.

La intervención endoscópica óptima para la resolución de la estenosis biliar sigue siendo un tema de debate. En la mayoría de las revisiones en la literatura se recomienda la inserción de múltiples stents plásticos en el conducto biliar con o sin dilatación de la estenosis cada 3 meses hasta la resolución de misma, completando a menudo los 12 meses

La aparición en los últimos años de prótesis metálicas totalmente recubiertas (FCSEM), ha implicado un nuevo enfoque de tratamiento en las estenosis biliares pos trasplante. Este tipo de prótesis tienen la ventaja de ejercer una mayor presión sobre las estenosis fibrosas y pueden ser retiradas endoscópicamente de forma fácil y sencilla, además de poder permanecer insertadas durante un mayor periodo de tiempo..

El objetivo de nuestro estudio, es determinar si el uso de prótesis metálicas totalmente recubiertas, ofrece mejores resultados en la resolución de la estenosis biliar de los trasplantados hepáticos, en comparación con el uso de prótesis plásticas.

Para ello, proponemos realizar un ensayo clínico, asignando de manera aleatoria a los pacientes al grupo de prótesis plásticas o metálicas, comparando así los resultados obtenidos.

## **ABSTRACT:**

Biliary stenosis is the most common complication after liver transplantation and it has been documented to occur between 5.8% and 39% of cases.

Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography is the gold standard of treatment in patients with biliary complications after liver transplantation.

The optimal endoscopic intervention for the resolution of biliary stricture continuous being a topic of discussion.

In most publications, it is suggested the insertion of multiple plastic stents with or without stenosis dilatation every 3 months until the resolution of the stricture, often completing the 12 months.

The use in recent years of fully covered self-expandable metal stents (FCSEM) has involved a new treatment in post-transplant biliary stenosis.

The purpose of our study is to determine if the use of fully covered metal stent offers better results in the resolution of biliary strictures of liver transplants compared to the use of plastic stent.

We propose to carry out a prospective study type clinical trial, assigning patients randomly to the group of plastic or metal prostheses, thus comparing the results obtained.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante hepático, Estenosis biliares, Stent metálicos autoexpandibles, CPRE.

**KEY WORDS:** Liver Transplantation, Stricture biliary, Self Expandable Metallic Stents, Cholangiopancreatography Endoscopic Retrograde

## ÍNDICE DE CONTENIDOS:

### 1 Introducción

- Justificación del interés científico del tema escogido ..... Pag 1
- Identificación del problema o punto de partida..... Pag 1
- Estado de la cuestión (revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes del tema)..... Pag 2

### 2 Hipótesis..... Pag 5

### 3 Objetivos

- Objetivo general..... Pag 5
- Objetivos específicos..... Pag 5

### 4 Material y métodos

- Diseño..... Pag 6
- Criterios de inclusión..... Pag 6
- Criterios de exclusión..... Pag 6
- Variables del estudio..... Pag 7
- Recogida de variables..... Pag 7
- Análisis de datos..... Pag 10
- Dificultades o limitaciones..... Pag 12

### 5 Aspectos éticos..... Pag 12

### 6 Plan de trabajo

- Etapas de desarrollo del proyecto..... Pag 13
- Final del proyecto..... Pag 14
- Distribución de las tareas del equipo investigador..... Pag 14
- Cronograma de las actividades..... Pag 15
- Experiencia del equipo investigador..... Pag 17

### 7 Marco estratégico..... Pag 17

### 8 Medios disponibles para la realización del proyecto..... Pag 18

9 Presupuesto..... Pag 19

10 Bibliografía..... Pag 21

11 Anexos..... Pag 24



## **1 INTRODUCCIÓN:**

### **Justificación del interés científico del tema escogido:**

Las complicaciones derivadas de la reconstrucción de la vía biliar en el trasplante hepático (TOH) son frecuentes y son causa importante de morbimortalidad.

Estas estenosis son el resultado de una combinación de isquemia local, fibrosis y de la técnica quirúrgica.

La estenosis, es la complicación biliar más frecuente tras el trasplante hepático, la cual supone un 40% de todas las complicaciones biliares.

Un total del 80%, son estenosis biliares anastomóticas, complicación que obedece generalmente a un defecto técnico.

Actualmente, la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE), por su utilidad diagnóstica y terapéutica, su menor invasividad y su baja morbilidad es el tratamiento de elección, en el manejo de las complicaciones biliares.

Si bien inicialmente su eficacia era reducida (0-40%) por lo que era utilizada de elección en escasos centros, en la actualidad el éxito de la intervención endoscópica varía entre el 80% para trasplantes de hígado cadavérico y el 60% para trasplantes de hígado con donantes vivos.

El enfoque clásico consiste en la inserción de múltiples stents plásticos, dilatación con balón o una combinación de estas dos técnicas.

Sin embargo el desarrollo en los últimos años de stent metálicos completamente recubiertos (FCSEMS) podría proporcionar una alternativa en el tratamiento de este tipo de complicaciones.

### **Identificación del problema o punto de partida:**

El uso de stents plásticos tiene el inconveniente que a menudo se ocluyen y migran (hasta el 25%) y como resultado, los pacientes requieren tratamientos endoscópicos repetidos con múltiples sesiones, (cada paciente normalmente requiere al

menos 3-5 sesiones para resolver completamente la estenosis), lo cual se consigue en el 70% -80% de los casos.

El desarrollo en los últimos años de stent metálicos autoexpansibles completamente cubiertos (FCSEMS) podría proporcionar una alternativa en el tratamiento de este tipo de complicaciones, porque tiene las ventajas de proporcionar una mayor fuerza de expansión radial, siendo fácilmente retirables por endoscopia, e implicando un menor número de procedimientos hasta la resolución de la estenosis.

Además, estos stents están recubiertos de una capa de plástico, que previene el crecimiento de tejido biliar a través del stent, lo cual hace factible que puedan ser retirados endoscópicamente meses después de su colocación

Por tanto nos planteamos, que tratamiento (prótesis metálicas vs plásticas) es el más eficaz y seguro, cuando nos encontremos ante una estenosis biliar pos trasplante hepático.

El objetivo de este trabajo es determinar si en pacientes trasplantados hepáticos que desarrollan una estenosis biliar anastomótica, el uso de prótesis metálicas totalmente recubiertas obtiene mejores resultados en comparación con las prótesis plásticas, tras un periodo de seguimiento de 3 años

### **Estado de la cuestión (revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes del tema)**

Los FCSEMS se desarrollaron inicialmente en la primera década del 2000 para la prevención del crecimiento tumoral como tratamiento paliativo de neoplasias bilio-pancreáticas. A diferencia de los stents metálicos no recubiertos utilizados para enfermedades malignas, los FCSEMS se puede extraer y por lo tanto, pueden ser colocados durante un período de tiempo considerable en estenosis benignas.

Hasta la fecha hay publicados tres estudios que evalúan el papel de las prótesis de metal parcialmente cubiertas (PCSEMS) en el tratamiento de estenosis biliares post-trasplante hepático [1,2 y 3]. En estos estudios la eficacia de este tipo de prótesis es alta; sin embargo, el uso de este tipo de prótesis esta asociada al desarrollo de hiperplasia mucosa en la punta descubierta de la prótesis, dando lugar a su disfunción y dificultad

de extracción. Los autores encontraron que la extracción fue más difícil en las prótesis insertas más allá de los 6 meses.

Los beneficios potenciales del uso de FCSEMS se basan en la menor tasa de oclusión y migración en comparación con las prótesis de plástico, lo que permite una mayor “durabilidad” de este tipo de prótesis y por tanto un menor requerimiento de procedimientos endoscópicos.

En la actualidad se han publicado series de casos utilizando tales stents con resultados generalmente buenos [6]. Las tasas de resolución de estenosis biliar son altas (más del 80% en algunas series); siendo similares o más altas cuando se comparan con las series publicadas que utilizan stents de plásticos [7]

Por ello el uso de FCSEMS en los últimos años, ha implicado un nuevo enfoque en el tratamiento de las estenosis biliares anastomóticas post-trasplante.

Los estudios publicados hasta la fecha, evalúan la resolución de la estenosis, la recurrencia de la misma y los eventos adversos tras el uso de FCSEMS. Sus principales limitaciones son el diseño retrospectivo y no aleatorio de muchos de ellos, el pequeño tamaño muestral, la inclusión de estenosis parcialmente tratadas y el periodo de seguimiento corto. Además los resultados publicados fueron discordantes. En la mayoría de los estudios publicados, se concluye que el uso de FCSEM en los pacientes trasplantados, no resultaron ser inferiores a las prótesis plásticas, siendo una alternativa eficaz y segura a éstas.

*Kaffes et al* [9] elaboraron un ensayo clínico aleatorizado comparando ambos tipos de prótesis, en el cual FCSEM no mostró superioridad en la resolución de la estenosis ni la recurrencias, pero sí proporcionaría similares resultados con menos procedimientos y complicaciones, en comparación con las plásticas.

Sin embargo, los resultados difieren cuando se evalúa la recurrencia de la estenosis a largo plazo.

*Tarantino et al* [4] concluye, que el uso de FCSEMS carece de ventajas sobre los stents plásticos en el manejo a largo plazo de las complicaciones biliares, al producirse alta tasa de recurrencias después de la retirada de éstas. El 39% de los

pacientes con resolución inmediata de la estenosis biliar y fuga experimentaron recurrencia en dicho estudio.

Un ensayo clínico aleatorizado publicado [5] recientemente, que compara ambos tipos de prótesis, mostró tasas de resolución de la estenosis hasta los 12 meses de su inserción del 91.7% con FSEMS, siendo estos resultados no inferiores a la de las prótesis plásticas: 93.9%. Sin embargo, hubo una mayor tasa de recurrencia con el uso de stent metálicos (14% FCSEMS vs 5% stents plásticos). Una de las limitaciones de este estudio el escaso tiempo de seguimiento tras la resolución de las estenosis biliar (12 meses), lo que puede condicionar una menor detección de estenosis biliares a largo plazo.

Por otro lado, la migración del stent metálico sigue siendo una de sus limitaciones más relevantes [8, 9, 4, 12, 13]. La migración de las prótesis en el trasplante hepático y/o estenosis postoperatorias se debe fundamentalmente a que este tipo de estenosis son focales y más distales en relación con la papila mayor, en comparación con las estenosis secundarias a la pancreatitis crónica y/o neoplasias de páncreas.

*Prata et al* [11] describió tasas de migración del 10% en las prótesis metálicas frente al 2.8% en el grupo de las plásticas.

Además, otro de los inconvenientes del uso de las FCSEMS es una mayor incidencia de pancreatitis aguda post CPRE. Aunque la mayoría de los casos de pancreatitis son leves, el uso de FCSEMS da lugar a una mayor tasa de pancreatitis aguda cuando se compara con stents plásticos (7,3% frente a 1,3%), alcanzando en algunas series hasta el 13.3% en el grupo de stent metálicos frente al 2.1% en el grupo de stent plásticos [11]. Una de la explicaciones a este hecho se basa en que las FCSEMS, al tener un mayor diámetro, se asocian con una mayor probabilidad de causar oclusión del orificio pancreático [10].

Por todas las razones expuestas anteriormente, no existe suficiente evidencia en la literatura médica que avale la eficacia a largo plazo y la seguridad de las prótesis metálicas recubiertas (FCSEMS) en comparación con el tratamiento estándar con prótesis de plástico en el manejo de la estenosis anastomóticas de la vía biliar en pacientes trasplantados hepáticos

## **2 HIPÓTESIS:**

El uso de prótesis plásticas para el tratamiento endoscópico de las estenosis biliares, en pacientes trasplantados hepáticos, es considerado el tratamiento de primera línea. Sin embargo, este abordaje terapéutico conlleva sesiones repetidas de CPRE, así como la colocación progresiva de múltiples stents, que deben ser reemplazados de forma frecuente para evitar su oclusión.

El uso de nuevas prótesis metálicas autoexpansibles totalmente recubiertas, se podría asociar a un menor número de procedimientos endoscópicos, por su mayor durabilidad y facilidad para la retirada de éstos. Además, debido al diseño de estas prótesis que permiten una mayor expansión radial sobre la estenosis en comparación con las prótesis de plástico, se cree que la eficacia de los FCSEMS es superior o igual a la de los stents convencionales.

Hipótesis general: Las prótesis metálicas obtienen mejores resultados en la resolución de estenosis biliares, que las prótesis plásticas, en pacientes trasplantados hepáticos

## **3 OBJETIVOS:**

**-Objetivo general:** Determinar si el uso de prótesis metálicas en pacientes trasplantados hepáticos con estenosis biliares anastomóticas obtiene mayor tasa de éxito en la resolución de las estenosis biliares que las plásticas.

### **-Objetivos específicos:**

- Cuantificar la tasa de migración de prótesis plásticas y metálicas.
- Cuantificar el número de procedimientos de CPRE en ambos grupos
- Cuantificar el número de complicaciones endoscópicas con el uso de ambas de prótesis
- Cuantificar el porcentaje de re-estenosis, tras un periodo de seguimiento adicional de 3 años.

#### **4 MATERIAL Y MÉTODOS:**

##### **Diseño:**

El diseño de nuestro trabajo se basa en un estudio prospectivo experimental tipo ensayo clínico, paralelo, aleatorio simple (1:1), unicéntrico, llevado a cabo en el hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia desde Mayo de 2017 a Mayo de 2021. En nuestro estudio, se procederá a incluir, previo consentimiento informado, a los pacientes trasplantados hepáticos de donante cadáver en este centro, con estenosis biliar anastomótica, excluyéndose las estenosis asociadas a fístulas y las estenosis secundarias a isquemia de la arteria hepática.

##### **Criterios de inclusión:**

Pacientes trasplantados hepáticos de donante cadáver con compatibilidad ABO que presenten anastomosis termino terminal colédoco del donante con el del receptor y una estenosis biliar diagnosticada mediante CPRE.

Se incluirán pacientes con edades comprendidas entre 18-65 años. Solo se incluirán aquellos pacientes que firmen el consentimiento informado para su inclusión en el estudio

##### **Criterios de exclusión:**

1. Complicaciones en la arteria hepática. ( trombosis o estenosis )
2. Estenosis biliares no anastomóticas.
3. Estenosis biliares asociadas a fístulas.
4. Portadores de tubo de Kher
5. Aquellos pacientes en los que por motivos técnicos no se pueda canular mediante una guía metálica la estenosis anastomótica serán excluidos aunque hayan sido aleatorizados previamente.

Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital Virgen de la Arrixaca y se lleva a cabo siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

**VARIABLES DEL ESTUDIO:** La variable independiente de nuestro estudio es la intervención asignada (prótesis plástica vs prótesis metálica).

La variable resultado evaluada es la eficacia en la resolución de la estenosis anastomosis; definida por la ausencia de estenosis o mínimo estrechamiento ( menor del 30% de la luz) una vez retirada la prótesis objetivada mediante la colangiografía y/o el paso sin resistencia de un catéter-balón de 12 mm a través de la zona estenótica.

Se define estenosis de anastomosis biliar como estenosis corta a nivel de la anastomosis biliar que sea superior al 70% de la luz.

Otras co-variables evaluadas serán:

- Número de procedimientos endoscópicos necesarios por paciente para obtener la resolución de la estenosis.
- Migración de la prótesis: tanto en sentido proximal pudiendo comprometer el drenaje biliar, como en sentido distal, hacia la luz duodenal.
- Aparición de reestenosis: Aparición de una nueva estenosis en el seguimiento del paciente a partir de los 12 meses de la inclusión del paciente, objetivada mediante pruebas de imagen o CPRE.
- Complicaciones derivadas del procedimiento.

Se incluirán también variables demográficas y clínicas como la edad, sexo, etiología del trasplante, fecha del trasplante, tiempo de aparición de la estenosis desde el trasplante, inmunosupresión recibida, tiempo de isquemia fría (min) , tiempo de isquemia caliente (min), las características del donante (edad, clasificación Masstricht) y el MELD score.

**Recogida de variables:** (*figura 1*)

Desde Mayo de 2017 a Mayo de 2021, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, se procederá a incluir a aquellos pacientes trasplantados hepáticos diagnosticados de estenosis biliar anastomótica.

Para ello se realizará una revisión exhaustiva de las historias clínicas, por 3 personas del Servicio de Aparato Digestivo, para seleccionar a los candidatos de nuestro estudio de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión.

A los pacientes candidatos a participar en el estudio, se les explicará en qué consiste el ensayo clínico y los objetivos del mismo, sus riesgos e inconvenientes, la necesidad de un seguimiento clínico y endoscópico y por supuesto, su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento de forma libre sin que ello suponga un perjuicio. A todos los pacientes se les entregará un consentimiento informado elaborado para tal fin y se les explicará que posteriormente se aleatorizarán a grupo de prótesis plásticas o metálicas. Se hará constar en la historia clínica electrónica del paciente que se ha proporcionado la información y que ha firmado el consentimiento informado de participación en el ensayo clínico, así como el consentimiento del procedimiento.

El paciente deberá otorgar libremente su consentimiento informado, que garantiza que participará voluntariamente en el estudio después de haber comprendido la información sobre los objetivos, beneficios y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades. Toda esta información será facilitada por escrito, en términos que pueda comprender, dejándole la posibilidad de consultar cualquier duda acerca de la realización del estudio y de abandonarlo libremente en cualquier momento.

Una vez elegidos los individuos a participar en el estudio se procederá a asignar al azar a uno de los dos grupos (prótesis metálica vs plástica).

La aleatorización se basará en una aleatorización generada por ordenador. Sólo los investigadores estarán cegados al tipo de tratamiento endoscópico recibido por cada paciente. Tanto para el clínico como para el paciente no será posible el enmascaramiento de la intervención.

Todas las CPRE se realizarán con el mismo duodenoscopio: Pentax modelo ED34-i10T, estando los pacientes bajo sedación anestésica. La técnica endoscópica se realizará por 3 endoscopistas expertos en esta materia, con una media de 12 años de experiencia y un volumen de CPRE de 8 casos a la semana. Tras la canulación de la vía biliar, se procederá a realizar colangiografía para visualizar el área estenótica. Posteriormente se introducirá una guía y se procederá a dilatar con balón Titan (Cook) en ambos grupos, previo a la inserción de las prótesis.

La única diferencia existente entre los dos grupos será el uso de o bien prótesis plásticas o metálicas. El modelo utilizado en las prótesis metálicas es Wallflex stent (Boston Scientific) y el de las plásticas Advanix 10F (Boston Scientific).

#### Protocolo terapéutico en pacientes aleatorizados a prótesis de plástico:

Los pacientes asignados al grupo de prótesis plásticas, se procederá a inserción del máximo número de prótesis biliares posibles. Se programará nuevas CPRE para su retirada e inserción de nuevas prótesis cada 3 meses durante 1 año, aunque se objetive la resolución de la estenosis. Si la estenosis no se resolviera tras este protocolo durante 12 meses se consideraría como fallo de tratamiento.

#### Protocolo terapéutico en pacientes aleatorizados a FCSEMS. .

En el grupo de pacientes aleatorizados a prótesis metálicas, se procederá a la inserción de una prótesis metálica y posteriormente se programará CPRE a los 6 meses para su retirada. Si a los 6 meses persistiera la estenosis biliar, se insertaría nueva prótesis metálica. Si a los 12 meses de la primera terapéutica, no se hubiera resuelto la estenosis, se consideraría fracaso en el uso de stent metálico.

Para comprobar la resolución de la estenosis en ambos casos, después de la extracción de la prótesis, se realizaría una revisión con el uso de la colangiografía y el paso de un balón de 12 mm inflado para asegurar que ésta habría sido corregida.

#### Protocolo de seguimiento en aquellos pacientes con resolución de la estenosis.

La restenosis se define como la aparición de síntomas o signos clínicos, con o sin alteración de las pruebas de función hepática, y la evidencia de estenosis de la anastomosis por pruebas de imagen que requiera un nuevo procedimiento endoscópico.

En aquellos pacientes con resolución de la estenosis biliar a los 12 meses (tanto los pertenecientes al grupo de stent plásticos como al grupo de stents metálicos), se realizará un seguimiento adicional de 3 años, mediante pruebas de función hepática (GOT, GPT, GGT, FA y Bb total y directa) y evaluación clínica que se registrará inmediatamente después de la retirada del stent, y cada 3 meses. En el caso que existiera sospecha clínica y/o analítica compatible con estenosis de la vía biliar, se procedería a realizar nueva CPRE, para descartar re-estenosis.

En ambos grupos, en el caso de cualquier sospecha de disfunción del stent, antes de la fecha programada de CPRE, se realizaría una intervención endoscópica de inmediato.

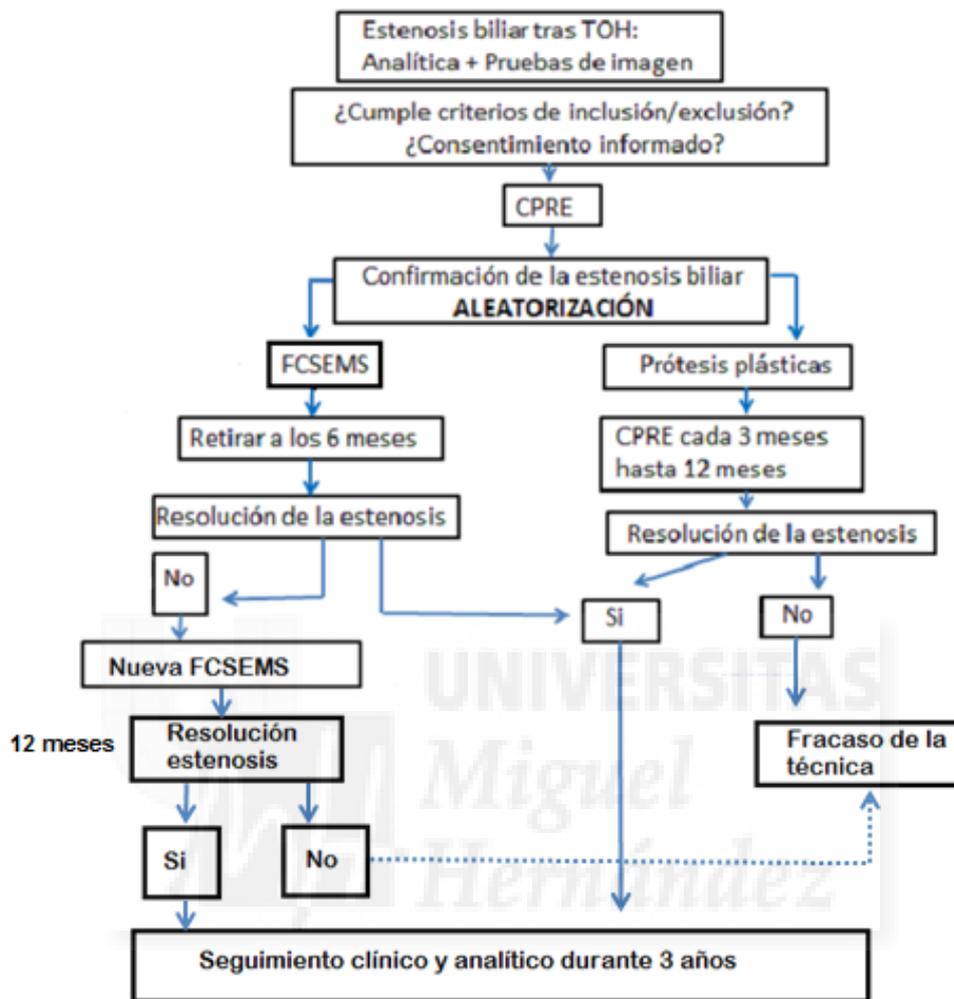


Figura 1: Algoritmo de actuación

### Análisis de datos:

Se informatizaran anónimamente los datos obtenidos de la historia clínica, la endoscopia y el tratamiento asignado y se depuraran en una base de datos creada para tal fin. El análisis se realizará con el programa SPSS Estadistics (SPSS Inc., Chicago, IL) y será llevado a cabo por el servicio de Informática de nuestro centro, una vez haya finalizado el periodo de seguimiento.

Se realizará el análisis de no inferioridad de FCSEMS frente a múltiples stents plásticos. Para ello se seleccionará un límite de no inferioridad. Los pacientes con una fase de tratamiento incompleto, serán excluidos del análisis primario debido al estado incierto de su estenosis biliar (por ejemplo aquellos pacientes que fallecieron durante el estudio o se perdieron durante el seguimiento).

El análisis de sensibilidad se realizará para examinar la no inferioridad de la FCSEMS. Todos los pacientes aleatorizados a prótesis de plástico que sean excluidos del análisis debido a estado incierto de la estenosis, serán considerados como éxito terapéutico (resolución de la estenosis); mientras que los paciente aleatorizados a FCSEMS en las mismas circunstancias serán considerados como fracaso de tratamiento.

Para el calculo del numero de sujetos necesarios para comparar 2 proporciones en estudios de no inferioridad se han tenido en cuenta los siguientes supuestos: teniendo en cuenta que la tasa de éxito en el tratamiento de las prótesis de plástico es del 70% y suponiendo una tasa de éxito del 80% en las prótesis metálicas, se tendría que incluir 58 pacientes en cada grupo asumiendo un riesgo alfa del 5% y beta del 20%. Este calculo se ha realizado con el programa informático STATA.

Las variables discretas o categóricas se expresarán como frecuencias (porcentajes). La comparación de variables discretas se realizará con el test de  $\chi^2$ . Las variables cuantitativas o continuas se expresarán como media ( $\pm$ desviación estándar) si su distribución es normal o como mediana (rango intercuartílico o intervalos de confianza al 95%) si la distribución es no paramétrica. La comparación de los grupos para las variables continuas se realizará con el test de la t de Student para datos no apareados, y la U de Mann Whitney si no es normal. Se considerará estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

Tras la realizar el análisis de datos, se procede a realizar una estimación de la magnitud de asociación en análisis univariante y posteriormente se lleva a cabo un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria para detectar y controlar los efectos de confusión e interacción.

### **Dificultades o limitaciones:**

El hecho de ser un estudio unicéntrico cuenta con la ventaja de ser más fácil de realizar en cuanto a planificación y coordinación de los investigadores implicados, sin embargo el número de pacientes incluido es menor pudiendo esto afectar a los resultados del estudio. Si fuera multicéntrico podríamos estudiar un mayor número de pacientes en un tiempo menor y alcanzar conclusiones más extrapolables a la población general con un mayor margen de confianza.

El enmascaramiento no es posible en nuestro estudio debido a las diferencias entre ambos grupos de tratamiento: prótesis plástica vs metálica. Sólo los investigadores estarán cegados al tipo de tratamiento endoscópico recibido por cada paciente. Tanto para el clínico como para el paciente no será posible el enmascaramiento de la intervención.

No está claro el tiempo que se debe mantener el stent. Los períodos prolongados de permanencia del stent plástico, aumentan el riesgo de oclusión prematura del stent, aumentando así el número de CPRE necesarias.

Dado que el objetivo era estudiar el tratamiento de primera línea para la estenosis biliar en pacientes trasplantados hepáticos, se elaboró el protocolo que hemos seguido (anexo).

Debido a los estrictos criterios de inclusión que hemos seguido, los resultados serían extrapolables a aquellos pacientes trasplantados que cumplan las condiciones mencionadas anteriormente.

### **5 ASPECTOS ÉTICOS:**

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital de la Universidad de Murcia Virgen de la Arrixaca. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les solicitará su consentimiento informado por escrito y el protocolo del estudio cumplirá las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (Revisión de 1983).

En la base de datos del proyecto de investigación remitida a los investigadores los pacientes serán individualizados mediante códigos disociados, no identificables, sin sentido para ningún otro sistema de información y que no permitirán la identificación de pacientes individuales ni su cruce con otras bases de datos. Dado que la base de datos del proyecto no contendrá ningún dato que permita la identificación de pacientes, no está prevista su declaración a la Agencia de Protección de Datos. En todo caso, el equipo investigador no dispondrá –ni a partir de estas bases de datos ni de otras fuentes- información identificativa de los pacientes. Se les informará a los pacientes incluidos que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento.

En el caso de cualquier sospecha de disfunción del stent, antes de la fecha programada de CPRE, se realizaría una intervención endoscópica de inmediato.

## **6 PLAN DE TRABAJO:**

### **Etapas de desarrollo del proyecto:**

En Octubre de 2016, se comenzará con la elaboración del proyecto, realizando previamente una revisión de la bibliografía sobre el tema de nuestro estudio.

Dicha tarea será realizada por: P.Tomás y J. Egea.

Se procederá a solicitar los permisos para nuestro estudio y se elaborará el consentimiento informado para tal fin. F. Alberca será la persona que se encargue de ello.

Durante Diciembre de 2016 hasta Mayo de 2017 se realizará la inclusión de pacientes en nuestro estudio. Para ello, todo paciente que sea un posible candidato a participar en él, se revisara previamente su historia clínica, comprobando que cumple los criterios de inclusión/exclusión que se habían formulado durante la elaboración del proyecto.

Los pacientes que cumplan los criterios para participar en nuestro estudio y estén de acuerdo para participar en él, se asignarán de manera aleatoria a uno de los dos grupos: prótesis plásticas vs prótesis metálicas.

Desde Diciembre 2016- Mayo 2018, se realizará la técnica endoscópica (CPRE) según el protocolo elaborado: recambio e inserción del máximo número de prótesis plásticas posibles en el grupo de stent plástico y retirada e inserción si fuera conveniente de nueva prótesis a los 6 meses, en el grupo de prótesis metálica.

Una vez realizada la intervención terapéutica se procederá al seguimiento clínico y analítico cada 3 meses, durante 3 años, para evaluar la re-estenosis biliar.

Finalizada la etapa del seguimiento, los datos serán analizados por el Servicio de Informática del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Final del proyecto: Publicación de los resultados del proyecto en revistas científicas de difusión y lectura de tesis doctoral llevada a cabo por P Tomás. Fecha aproximada para el año 2021.

#### **Distribución de las tareas del equipo investigador:**

Investigador principal: P. Tomás

##### Tareas:

- Encargada junto con J. Egea de la actualización bibliográfica y elaboración del proyecto.
- Revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes candidatos a participar en el estudio.
- Inclusión de pacientes en nuestro estudio junto a J. Egea
- Coordinación entre los distintos investigadores participantes en el estudio
- Responsable de que el protocolo se respete de forma fidedigna, a fin de que se cumplan los criterios y pautas en él establecidos, para poder detectar y conseguir que los datos obtenidos en el estudio sean de la máxima calidad posible
- Encargada junto a J.Egea del seguimiento clínico y analítico de los pacientes, para valoración de reestenosis.

Las tareas del resto de los participantes se muestran a continuación, en el cronograma.

**Cronograma de las actividades:** (Tabla 1)

-Octubre 2016: Actualización bibliográfica y elaboración del proyecto: P Tomás, J. Egea y F.Alberca.

-Noviembre 2016: Solicitud de permisos y elaboración del consentimiento informado: F.Alberca

-Diciembre 2016 -Mayo 2017: Inclusión de pacientes: P.Tomás, J.Egea, M.L.Ortiz

-Diciembre 2016- Mayo 2018: Intervención terapéutica (CPRE: Colocación de prótesis metálicas vs plásticas): J. Egea; F.Alberca y A.Serrano

-Mayo 2018-2021: Seguimiento clínico y analítico cada 3 meses: P.Tomás y J. Egea

-Junio-Septiembre 2021: Procesamiento estadístico y análisis de los datos: Servicio de Informática de HCUVA



<b>Actividades/Tareas</b>	<b>Participantes</b>	<b>Octubre 2016</b>	<b>Noviembre 2016</b>	<b>Dic-Mayo 2016-2017</b>	<b>Mayo 2017-2018</b>	<b>Mayo 2018-2021</b>	<b>Sept-Dic 2021</b>
<i>Actualización Bibliográfica</i>	P. Tomás	<b>X</b>					
	J.Egea						
<i>Elaboración del Proyecto</i>	F.Alberca						
<i>Solicitud de permisos y elaboración de CI</i>	F.Alberca		<b>X</b>				
<i>Inclusión de pacientes</i>	P.Tomás						
	J.Egea			<b>X</b>			
	ML.Ortiz						
<i>Intervención terapéutica</i>	J. Egea						
	F. Alberca			<b>X</b>	<b>X</b>		
	A. Serrano						
<b>Seguimiento</b>	P. Tomás			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
	J. Egea						
<i>Procesamiento estadístico y análisis de los datos</i>	Servicio Informática (HCUVA)						<b>X</b>
<i>Primeras publicaciones</i>	P.Tomás						
	J. Egea						<b>X</b>

Tabla 1: Cronograma de las actividades en nuestro plan de trabajo

### **Experiencia del equipo investigador:**

El equipo investigador está constituido por clínicos dedicados al trasplante hepático (M.L.Ortiz) y 3 endoscopistas expertos (J. Egea; A.Serrano y F. Alberca), que cuentan con una amplia experiencia en la realización de CPRE, del H. U. Virgen de la Arrixaca.

Junto con ellos, P. Tomás, residente de último año del Servicio de Aparato Digestivo, ayudará en la elaboración del proyecto.

España es líder mundial de trasplantes de órganos y de donaciones, y, dentro del territorio nacional, la Región de Murcia encabeza el puesto en ambas acciones.

Tras el primer trasplante hepático realizado en Mayo de 1988 en HCUVA, el número de trasplantes hepáticos realizados se ha incrementado de manera muy notable.

Por ello las complicaciones biliares y entre ellas la estenosis biliar anastomótica, son frecuentemente diagnosticadas en nuestro hospital.

Se realizan una media de 12 CPRE a la semana, de las cuales 3 pertenecen a pacientes trasplantados hepáticos por complicación biliar.

Por ello, el uso de prótesis biliares en los pacientes trasplantados hepáticos es una técnica frecuentemente realizada en HCUVA

### **7 MARCO ESTRATÉGICO:**

El objetivo del trabajo es determinar si el uso de prótesis metálicas en pacientes trasplantados hepáticos, obtiene mejores resultados en la resolución de la estenosis biliar que con el uso de prótesis plásticas.

Con el enfoque clásico de uso de stent plásticos, los pacientes se someten cada 3 meses durante un año, a la inserción del máximo número de prótesis plásticas, retirando las anteriores.

Con el uso de stent metálicos totalmente recubiertos, tras la inserción de la prótesis, se programaría CPRE a los 6 meses y en el caso de que la estenosis no se

hubiera resuelto, se volvería a insertar una nueva prótesis permaneciendo ésta durante 6 meses más.

De esta manera, se reduciría el número de procedimientos endoscópicos necesarios con el uso de stent metálicos, lo que supone menos riesgos para el paciente (eventos adversos relacionados con la sedación profunda, con la técnica endoscópica), menos días de ingreso y con ello, menos costes.

## **8 MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:**

Recursos necesarios para su realización:

- Consulta para realización de historia clínica básica, entrega un consentimiento informado para tener acceso a sus historias clínicas, consentimiento informado para recibir una de los dos tipos de prótesis y consentimiento informado del procedimiento anestésico necesario para llevar a cabo la técnica.
- Disponibilidad para la realización de pruebas de imagen, cuando fuera necesario, ante la sospecha de estenosis biliar (colangioRMN, TC abdominal, angioTC)
- Área de endoscopias con personal entrenado (enfermería, auxiliares, endoscopista y anestesista) en el uso de la técnica de CPRE y material necesario para llevarlo a cabo (duodenoscopia Pentax modelo ED34-i10T ), equipo de RX portátil, protección radiológica...
- Soporte informático: Se informatizaran anónimamente los datos obtenidos de la historia clínica y la endoscopia, y se depuraran en una base de datos creada para tal fin. (programa SPSS Estadistics)
- Servicio de informática de HCUVA para el análisis de datos.

## **9 PRESUPUESTO**

- **Gastos de Personal**

-El personal del proyecto de investigación forma parte de la plantilla del Hospital donde se desarrollará el estudio.

- **Gastos de Ejecución**

-Adquisición de bienes y contratación de servicios:

-Colangiografía Retrógrada Endoscópica C.P.R.E.: 517,07 euros

-Prótesis plásticas (Advanix: Boston Scientific): 150 euros

-Prótesis metálica (Wallflex): 1200 euros

-Balón dilatador Titan Cook: 90 euros

-Días de ingreso (5 primeros días): 580,75 euros.

-Días de ingreso: (A partir del 6.º día): 522,68 euros.

-TC abdominal:

- Por estudio simple con o sin contraste: 158,85 euros.
- Por estudio doble con o sin contraste: 230,05 euros.
- Por estudio vascular (angio TAC): 215,81 euros.
- Suplemento por anestesia: 164,32 euros.

-Resonancia magnética.

- Resonancia: 294,31 euros.
- Resonancia doble: 412,00 euros.
- Suplemento por anestesia: 164,88 euros.
- Suplemento por contraste: 90,04 euros

-Asistencia a congresos

-Asistencia a un Congreso Nacional cada año del Proyecto (5 Congresos): 5.000 €.

-Asistencia a un Congreso Internacional al final del Proyecto (1 Congreso) 3.000 €

-Subtotal Gastos Congresos: 8.000 €

-Gastos de viaje: Incluidos en gastos de congresos.

-Total:

-Presupuesto con el uso de prótesis plásticas: asumiendo la realización de una prueba de imagen (ColangioRMN: 294,31€), más recambio de prótesis plásticas cada 3 meses durante 1 año ( $3 \times 150 \times 4 + 90 \times 4$ ), lo cual supondría someterse a 4 CPREs ( $517 \times 5$ ), con el ingreso hospitalario correspondiente, siendo la media de 2 días de ingreso ( $2 \times 580,75 \times 5$ ) = 10846,81 + (Asistencia a congresos: 8000) = 18846€

-Presupuesto con el uso de prótesis metálicas: asumiendo la realización de 3 CPREs y la inserción de 2 prótesis metálicas (en el caso que a los 6 meses no se hubiera resuelto la estenosis) ( $517 \times 3 + 90 \times 2 + 1200 \times 2$ ), más los días de ingreso correspondiente ( $580,75 \times 2 \times 4$ ), más una prueba de imagen (ColangioRMN: 294,31€): 9071,31 + (Asistencia a congresos: 8000) = 17071,31€



## **10 BIBLIOGRAFÍA:**

[1] Vandembroucke F., Plasse M., Dagenais M., et al: Treatment of post liver transplantation bile duct stricture with self-expandable metallic stent. *HPB (Oxford)* 2006; 8: pp. 202-205

[2] Chaput U., Scatton O., Bichard P., et al: Temporary placement of partially covered self-expandable metal stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: pp. 1167-1174

[3] Kahaleh M., Behm B., Clarke B.W., et al: Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? *Gastrointest Endosc* 2008; 67: pp. 446-454

[4] Tarantino I, Barresi L, Curcio G, Granata A. Definitive outcomes of self-expandable metal stents in patients with refractory post-transplant biliary anastomotic stenosis. *Dig Liver Dis.* 2015 Jul; 47(7):562-5.

[5] Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Mar 22-29;315(12):1250-7

[6] Traina M, Tarantino I, Barresi L, Volpes R, Gruttadauria S, Petridis I, Gridelli B. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: a preliminary study. *Liver Transpl.* 2009 Nov; 15(11):1493-8.

[7] Shah JN, Ahmad NA, Shetty K, Kochman ML, Long WB, Brensinger CM, Pfau PR, Olthoff K, Markmann J, Shaked A, Reddy KR, Ginsberg GG. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation.. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul; 99(7):1291-5.

[8] Park DH, Lee SS, Lee TH, Ryu CH, Kim HJ, Seo DW, Park SH, Lee SK, Kim MH, Kim SJ. Anchoring flap versus flared end, fully covered self-expandable metal stents to prevent migration in patients with benign biliary strictures: a multicenter, prospective, comparative pilot study (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2011 Jan; 73(1):64-70.

[9] Poley JW, Cahen DL, Metselaar HJ, van Buuren HR, Kazemier G, van Eijck CH, Haringsma J, Kuipers EJ, Bruno MJ. A prospective group sequential study evaluating a new type of fully covered self-expandable metal stent for the treatment of benign biliary strictures (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012 Apr; 75(4):783-9.

[10] Nonthalee Pausawasadi, MD, Tanassanee Soontornmanokul. Role of Fully Covered Self-Expandable Metal Stent for Treatment of Benign Biliary Strictures and Bile Leaks. *Korean J Radiol*. 2012 Jan-Feb; 13(Suppl 1): S67–S73.

[11] Martins FP, De Paulo GA, Contini MLC, Ferrari AP. Metal versus plastic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2017 Apr 25. pii: S0016-5107(17)31815-1

[12] Tarantino I, Mangiavillano B, Di Mitri R, Barresi L, Mocciaro F, Granata A, Masci E, Curcio G, Di Pisa M, Marino A, Traina M. Fully covered self-expandable metallic stents in benign biliary strictures: a multicenter study on efficacy and safety. *Endoscopy*. 2012 Oct; 44(10):923-7.

[13] Tee HP, James MW, Kaffes AJ. Placement of removable metal biliary stent in post-orthotopic liver transplantation anastomotic stricture. *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 28; 16(28):3597-600.



# 11A ANEXO : CONSENTIMIENTO INFORMADO CPRE



ÁREA DE EXPLORACIONES DIGESTIVAS  
UNIDAD DE ENDOSCOPIAS



## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UNA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) DIAGNÓSTICA Y/O TERAPÉUTICA

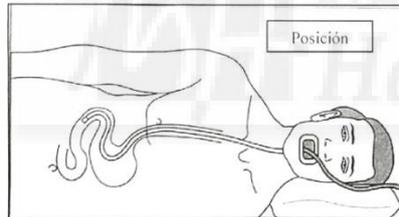
Don/Doña..... de..... años de edad, con domicilio en..... y DNI nº.....

Don/Doña..... de..... años de edad, con domicilio en..... y DNI nº..... en calidad de.....(representante legal, familiar o allegado) de Don/Doña.....

### DECLARO:

Que el Doctor/a....., con N° de Colegiado ..... me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a una COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA DIAGNÓSTICA Y/O TERAPÉUTICA.

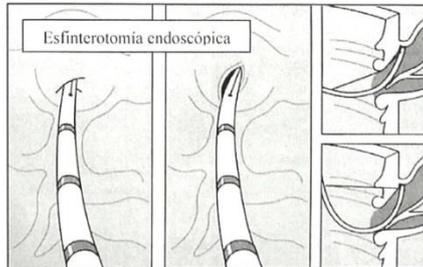
1.- Es una técnica endoscópica que pretende la visualización endoscópico-radiológica de la vía biliar y pancreática con el fin de diagnosticar enfermedades de esta localización (vía biliar, páncreas, vesícula e hígado). Según las lesiones diagnosticadas puede requerir en el mismo momento de la exploración actuación terapéutica sobre la zona



2.- El procedimiento, siempre con indicación del médico especialista, hace recomendable o necesaria la sedación profunda con anestésico para facilitar el trabajo de los médicos, disminuir los riesgos y mejorar la tolerancia de los pacientes. También se me ha informado de los posibles riesgos de la sedación.

3.- La técnica se realiza con un endoscopio de características especiales, con visión lateral y mayor calibre de lo habitual, que es introducido por la boca con ayuda de un abrebocas. Se recorre esófago, estómago y duodeno hasta localizar el orificio papilar (desembocadura de la vía biliar y el páncreas). A través de papila se introduce un catéter por el que se inyecta contraste que permite la visualización radiológica de ambos conductos, por lo que la prueba se realiza en un área con disponibilidad de equipos de radiología.

4.- En el mismo acto, y ante el hallazgo de determinadas patologías, puede realizarse una esfinterotomía endoscópica (corte de la papila) mediante la ayuda de corriente eléctrica y un instrumento, el esfinterotomo, que amplía el orificio papilar permitiendo un mejor drenaje de la bilis o la extracción en el mismo acto de cálculos que se encuentren en la vía biliar. Además



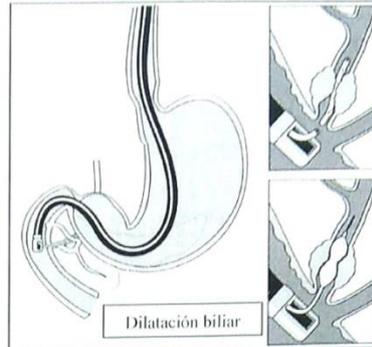
puede completarse la prueba con la toma de pequeñas

**11B ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO CPRE**

muestras de tejido (biopsias) para su estudio, técnica que presenta un pequeño riesgo de sangrado.

- Así mismo puede ser necesario realizar actos terapéuticos más complejos como la colocación de prótesis, la dilatación de lesiones que cierran los conductos biliares y pancreáticos, la resección de tumores papilares,...

5-. Comprendo que a pesar de la correcta elección de la técnica y su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables específicos como imposibilidad para lograr los objetivos propuestos, hemorragia, perforación, pancreatitis aguda e infección biliar; entiendo y así se me ha explicado que estos riesgos son mayores al aumentar la complejidad de la técnica. Además existen otros riesgos generales debidos a la endoscopia como son la aspiración, la hipotensión, náuseas y vómitos, y algunos excepcionales, como arritmias o parada cardíaca, depresión o parada respiratoria, ACVA (accidente cerebrovascular agudo) y subluxación maxilar, que pueden ser graves y requerir tratamiento médico o quirúrgico, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.



6-. El médico me ha indicado la preparación recomendada previamente y me ha advertido de la necesidad de avisar de posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia. Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada,.....) puede aumentar la frecuencia de riesgos o complicaciones como por ejemplo .....

7-. El médico me ha explicado también las posibles técnicas o procedimientos alternativos.

8- En mi caso existe un **riesgo específico** como consecuencia de los siguientes problemas clínicos: \_\_\_\_\_

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

**También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.**

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.  
Y en tales condiciones

**CONSENTO**

**Que se me realice una COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) con posible terapéutica asociada**

En Murcia, a ..... de ..... de 20...

Fdo: EL MÉDICO (Nº)      Fdo: EL PACIENTE      Fdo: EL REPRESENTANTE LEGAL

