

ARTÍCULOS ORIGINALES

¿Tiene utilidad el tratamiento preoperatorio con ácido ursodeoxicólico en la reducción de las recidivas en la pancreatitis aguda biliar?***Is pre-operative treatment with ursodeoxycholic acid useful in reducing relapses in acute biliary pancreatitis?*****F. Borda, S. Oquiñena, E. Borobio, J. Vila, A. Frauca, B. Martínez****RESUMEN**

En el presente trabajo se ha valorado la posible reducción de la tasa de recidivas en la pancreatitis aguda biliar mediante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUC) entre el episodio de pancreatitis y el momento de la colecistectomía.

Se estudiaron 72 primeros episodios consecutivos de pancreatitis aguda biliar, en pacientes no colecistectomizados, seguidos hasta la cirugía. Los casos se dividieron en grupo A (n = 30), tratados al alta con AUC 10 mg/kg/día, hasta la cirugía, y grupo B o control (n = 42). Se evaluaron las diferencias entre ambos grupos en cuanto a características del paciente, gravedad de la pancreatitis, características de la litiasis y demora hasta la cirugía. Analizamos las recidivas de la pancreatitis entre los grupos con y sin AUC. En el grupo con AUC comparamos la duración del tratamiento entre los pacientes con y sin recidiva de la pancreatitis.

Los dos grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto a ninguno de los parámetros estudiados. Registramos 7/30 (23,3%) recidivas en el grupo AUC, frente a 9/42 (21,4%) recidivas en el control (p = 0,85). Dentro del grupo AUC, la duración del tratamiento fue similar entre los casos que recidivaron: 4,9±4,5 meses y los no recidivados: 4,4±1,9 meses (p = 0,78).

En nuestra experiencia, el empleo de AUC hasta el momento de la colecistectomía no reduce la incidencia de recidiva en los pacientes tras un primer episodio de pancreatitis aguda biliar. La duración del tratamiento con AUC tampoco parece relacionarse con la aparición o no de recidivas.

Palabras clave. Pancreatitis aguda biliar. Recidiva. Ácido ursodeoxicólico.

ABSTRACT

In the present paper, we evaluate the possible reduction in the rate of relapses in acute biliary pancreatitis through treatment with ursodeoxycholic acid (UCA), between the episode of pancreatitis and the moment of cholecystectomy.

We studied 72 consecutive first episodes of acute biliary pancreatitis, in patients who had not yet undergone cholecystectomy, followed up until surgery. The cases were divided into group A (n=30), treated with ursodeoxycholic acid 10 mg/kg/day, until surgery, and group B or control (n=42). We evaluated the differences between both groups, regarding patient characteristics, pancreatitis severity, characteristics of the lithiasis and delay until surgery. We analysed pancreatitis relapses in both groups, with and without UCA. In the UCA group we compared the duration of treatment between patients with and without pancreatitis relapse.

The two groups did not show significant differences regarding any of the studied parameters. We registered 7/30 (23.3%) relapses in UCA group, versus 9/42 (21.4%) relapses in the control group (p = 0.85). In UCA group, treatment duration was similar between relapsed cases: 4.9±4.5 months and those without relapse: 4.4±1.9 months (p = 0.78).

In our experience, the use of UCA until the moment of cholecystectomy does not reduce relapse incidence in patients following the first episode of acute biliary pancreatitis. UCA treatment duration did not seem to be related with the occurrence of pancreatitis relapse.

Key words. Acute biliary pancreatitis. Relapse. Ursodeoxycholic acid.

An. sis. sanit. Navar. 2003; 26 (2): 225-229.

Servicio de Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona
Aceptado para su publicación el 17 de junio de 2003.

Correspondencia
Fernando Borda
C/ Olite 37-7º Izq.
31004 Pamplona
Tfno: 948 23 93 32

F. Barza *et al*

INTRODUCCIÓN

Tras un primer episodio de pancreatitis aguda biliar, está indicada una intervención quirúrgica sobre la litiasis, para impedir la aparición de nuevos episodios de pancreatitis¹⁻³. El momento más indicado para la práctica de una colecistectomía ha sido debatido. En general, y salvo en las formas graves, con complicaciones peripancreáticas, se aconseja efectuar la operación dentro del primer mes tras la pancreatitis⁴, o incluso dentro del primer ingreso^{2,3,5}. A pesar de este consenso en operar cuanto antes a los pacientes, en la práctica real de la mayoría de los hospitales resulta muy difícil efectuar una colecistectomía de modo suficientemente precoz⁶⁻⁸. Debido a la demora quirúrgica, un considerable número de enfermos presentan episodios de recidiva preoperatoria de su pancreatitis^{5,6,8,9}. El ácido ursodeoxicólico (AUC) ha sido ampliamente empleado como agente litolítico biliar, habiéndose publicado un trabajo en el que su administración obtuvo un efecto beneficioso en la prevención de recidivas en pancreatitis de pacientes con microlitiasis¹⁰. Ante la falta de referencias en la literatura, hemos querido valorar si el tratamiento con AUC, administrado entre el alta hospitalaria y la colecistectomía, reduce las tasas de recidiva tras un primer episodio de pancreatitis aguda biliar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 72 pacientes consecutivos con pancreatitis aguda en los que se demostró mediante ecografía y/o TAC la presencia de litiasis biliar. Se consideraron criterios de exclusión los enfermos con colecistectomía previa, los casos con episodios anteriores de pancreatitis, los pacientes en los que la cirugía se consideró contraindicada o fue rechazada y finalmente, las pancreatitis que fallecieron en el primer ingreso o que presentaron cualquier otra circunstancia que impidiera un correcto seguimiento hasta la intervención quirúrgica.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos, según su ingreso en las dos secciones de hospitalización de nuestro servicio. El grupo A incluyó a 30 enfer-

mos tratados con AUC a la dosis de 10 mg por kilo de peso y día, desde el alta hospitalaria al momento de la cirugía. El grupo B o control lo formaron 42 enfermos a quienes no se administró AUC tras el alta.

Para valorar la homogeneidad de los dos grupos se evaluaron las posibles diferencias en cuanto a 1. Características de los pacientes: sexo y edad; 2. Rasgos de la pancreatitis: gravedad según los criterios de Atlanta¹¹, duración en días del ingreso y valor máximo registrado de la GPT; 3. Características de la litiasis: cálculo biliar único, múltiple o "barro biliar", coledocolitiasis; 4. Factores terapéuticos: limpieza prequirúrgica de la vía biliar mediante esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos del colédoco; 5. Demora hasta la cirugía en ambos grupos.

Se analizó la tasa de recidivas de la pancreatitis entre los casos tratados y no tratados con AUC. Finalmente, comparamos en el grupo con AUC la duración del tratamiento entre los pacientes con y sin recidiva de la pancreatitis.

Para el estudio estadístico se han empleado los tests de Chi cuadrado, test de Fisher para pequeñas series y test de Mann Whitney, aceptando como estadísticamente significativos valores de "p" menores a 0,05.

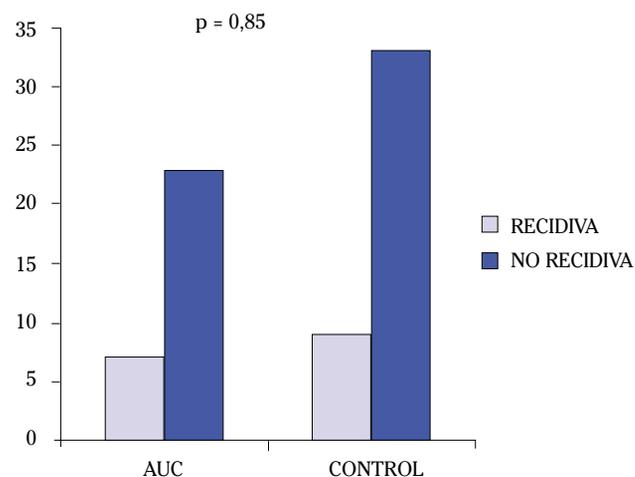
RESULTADOS

Como se resume en la tabla 1, no se han registrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin tratamiento con AUC en cuanto a características de los pacientes, gravedad del episodio de pancreatitis, características de la litiasis ni en cuanto a aspectos terapéuticos como actuación endoscópica sobre la vía biliar o demora hasta la colecistectomía.

Hemos contabilizado 7 casos de recidiva de la pancreatitis aguda entre los 30 pacientes tratados con AUC (23,3%), tasa muy similar a la registrada en el grupo control: 9 recidivas en 42 pacientes (21,4%) $p = 0,85$ (Fig. 1).

Tabla 1. Características de los dos grupos estudiados.

	AUC	CONTROL	p
Varones	12/30 (40%)	23/42 (55%)	0,27
Edad	66,5 ± 16,1	61,7 ± 15,8	0,07
Formas graves	5/30 (17%)	13/42 (31%)	0,17
Días de ingreso	15,9 ± 19	19,7 ± 17,4	0,21
GPT (máxima)	133 ± 128	149 ± 132	0,73
Cálculo único	1	9	
Cálculo múltiple	22	26	0,07
Barro biliar	7	6	
Coledocolitiasis	2/30 (7%)	4/42 (9,5%)	0,32
Limpieza endoscópica	2/30 (7%)	3/42 (7,1%)	0,70
Demora cirugía (meses)	4,3 ± 2,4	4,4 ± 3,3	0,94

**Figura 1.** Recidivas de la pancreatitis en ambos grupos.

Dentro del grupo de pacientes a los que se administró AUC, la duración del tratamiento fue de $4,9 \pm 4,5$ meses en los casos de recidiva y de $4,4 \pm 1,9$ meses en los que no recidivaron ($p = 0,78$) (Fig. 2).

DISCUSIÓN

Es conocida la dificultad que presenta en nuestros hospitales la realización de una colecistectomía precoz, tras un primer

episodio de pancreatitis aguda de etiología biliar. A pesar de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, el porcentaje de pacientes que son intervenidos antes de un mes es francamente bajo, con cifras publicadas del 6,6¹², 17,5⁹ y 33%⁷, llegando a estar un 33% de los pacientes sin operar 12 meses después de la pancreatitis⁶. Dada la tendencia a no publicar resultados poco favorables, pensamos que la tasa real de pacientes operados precoz-

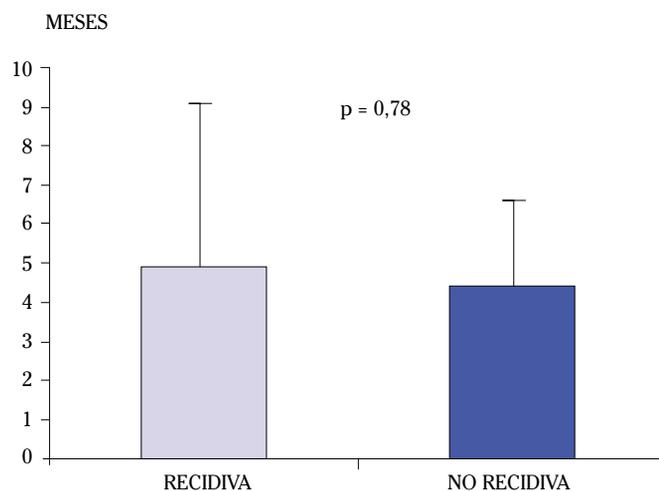
F. Borda *et al*

Figura 2. Duración del tratamiento con AUC y recidiva de la pancreatitis.

mente tras una pancreatitis en nuestro país puede ser preocupantemente baja.

En un trabajo previo de nuestro grupo, demostramos como el riesgo relativo de recidiva se multiplica a medida que se demora la cirugía, pasando de 1,3 si la colecistectomía se efectúa en el primer mes a un 9,1 a los 6 meses, y a un riesgo relativo de 15,7 si el paciente pasa un año sin ser operado⁸. Como consecuencia de estas dificultades, todas las publicaciones registran unas importantes tasas de recidiva en el primer año tras la pancreatitis aguda, que oscilan entre el 18,5% y el 31,5%^{5,6,8}. Sería por tanto de gran utilidad poder disponer de un tratamiento farmacológico que, administrado durante la espera quirúrgica, pudiera reducir la cifra de recidivas. Igualmente estaría indicado en aquellos pacientes que, por sus malas condiciones, rechazan o ven contraindicada la cirugía.

El AUC ha sido empleado hace años como tratamiento para la disolución de cálculos biliares de colesterol¹³⁻¹⁵. En la revisión bibliográfica efectuada, tan solo hemos encontrado un trabajo, correspondiente al Hospital Clínico de Barcelona, en el que se haya empleado AUC para la prevención de recidivas en la pancreatitis

aguda biliar¹⁰. En dicho estudio la administración de AUC redujo significativamente el riesgo de recidivas en pacientes con pancreatitis aguda secundaria a microlitiasis, diagnosticada por sondaje biliar. La falta de referencias sobre la posible utilidad del AUC tras un primer episodio de pancreatitis nos ha motivado a efectuar el presente estudio.

El reducido tamaño de la muestra que hemos estudiado no permite excluir un error tipo beta, que impida alcanzar significación estadística entre los grupos analizados. Hecha esta salvedad, nuestros datos muestran cómo los grupos control y de tratamiento han sido homogéneos en cuanto a todas las características estudiadas. Hemos registrado una tasa similar de recidivas preoperatorias de la pancreatitis entre el grupo control (21,4%) y los tratados con AUC (23,3%). Estos datos no muestran ningún beneficio en la administración de AUC para la prevención de recidivas en nuestros casos, en los que la litiasis biliar ya era evidente por métodos de imagen. Tampoco hemos registrado diferencias en cuanto a la duración del tratamiento con AUC entre los casos con y sin recidiva de la pancreatitis. Solo hemos valorado el carácter único o múltiple de los cálculos, pero

no se ha podido medir su tamaño en las pruebas de imagen, ni su eventual reducción posterior de diámetro en la pieza de colecistectomía. Cabe la hipótesis de que el AUC pueda resultar eficaz en la disolución de los pequeños cálculos de colesterol, con lo que se evitaría en esos casos la recidiva de la pancreatitis. Este efecto beneficioso en algunos casos, podría verse anulado en otros por la disminución de tamaño de cálculos mayores, que aumentase su posibilidad de migración a través del cístico, ocasionando por tanto un nuevo brote de pancreatitis. La suma de ambos efectos contrapuestos se traduciría en el mantenimiento de la tasa de recidivas que hemos objetivado en nuestro estudio, y que nos induce a desaconsejar el tratamiento preoperatorio con AUC en pacientes con litiasis biliar demostrable por métodos de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. KUSNIERZ-CABALA B, KEDRA B, SIERZEGA M. Current concepts on diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Adv Clin Chem* 2003; 37: 47-81.
2. ALIMOGLU O, OZCAN OV, SAHIM M, AKCAKAYA A, ERYLMAZ R, BAS G. Timing of cholecystectomy for acute biliary pancreatitis. Outcomes of cholecystectomy on first admission and after recurrent biliary pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 256-259.
3. UHL W, MULLER CA, KRABENBUHL L, SCHMID SW, SCHOLZEL S, BUCHLER MW. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe cases. *Surg Endosc* 1999; 13: 1070-1076.
4. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42 (Suppl 2) S1-S13.
5. French Consensus Conference on acute pancreatitis: conclusions and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 136 (Suppl. 4): S3-S13.
6. VILLORIA A, MARISTANY C, OLSINA J, BALSSELLS J, MOLERA X, GUARNER L et al. Pancreatitis aguda biliar. Recidiva a corto y largo plazo. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 139.
7. TOH SKC, PHILLIPS S, JOHUNSON CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the south of England. *Gut* 2000; 46: 239-243.
8. BORDA F, OQUÍÑENA S, BOROBIO E, VILA JJ, NANTES O, PRIETO C. Estudio de posibles factores predictivos de recidiva en la pancreatitis aguda biliar. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 206.
9. HERNANDEZ V, PASCUAL I, AÑON R, ALMELA P, SABATER L, CALVETE J et al. Influencia de la demora quirúrgica en la recidiva de la pancreatitis aguda biliar leve. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 207.
10. ROS E, NAVARRO S, BRU C, GARCIA-PUGÉS, VALDERRAMA R. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-1709.
11. BRADLEY EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
12. SARGEN K, KINGSNOTH AN. Management of gallstone pancreatitis: effects of deviation from clinical guidelines. *JOP* 2001; 2: 317-322.
13. ROS E, NAVARRO S, FERNANDEZ I, REIXACH M, RIBÓ JM, RODÉS J. Utility of biliary microscopy for the prediction of the chemical composition of gallstones and the outcome of dissolution therapy with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1986, 91: 703-712.
14. GUMA G, VIDA L, APESTEGUI C, PINCHCUK L, GROPPA J, MICHELINI J et al. Therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in persistent gallbladder lithiasis and persistent biliary sludge: preliminary results of a multicenter experience. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1994; 24: 233-237.
15. PONCHON T, BARKUN AN, PUJOL B, MESTAS JL, LAMBERT R. Gallstone disappearance after extracorporeal lithotripsy and oral bile acid dissolution. *Gastroenterology* 1990; 98: 806-807.