

EFFECTO DE LA BRAQUITERAPIA CON IRIDIO 192 EN FIBROSIS COLEDOCIANA EXPERIMENTAL

MARCELA CATALÁN B.¹, CARLOS CABELLO C.¹, DR. HERNÁN ARANCIBIA O.², DR. MANUEL MENESES C.³, DR. FELIPE CORVALÁN Z.², T.M. HERNÁN BARRIGA V.⁴

EFFECT OF BRACHITHERAPY WITH IRIIDIUM 192 ON EXPERIMENTAL COMMON BILE DUCT FIBROSIS

Background. One of our patients after undergoing a laparoscopic colecystectomy presented jaundice during the post op period and the ERCP showed a clip on the common bile duct (CBD). We wondered if there was a specific timing reported for a clip on the CBD to be withdrawn without any evidence of an inflammatory reaction capable of producing fibrosis.

Methods: We developed an experimental model on dogs doing 3 series of experiments. On the first one we placed a Titanium clip on the CBD, withdrawing it 10 days later. The second was withdrawn within 1 month and on the third we placed an Ir 192 guide after removing the clip Pieces were sent to Pathology.

Results: On the first series of 10 animals fibrosis was demonstrated 10 days after banding. On the second, with 10 animals also, we saw that fibrosis would not regress although the clip had been removed within a month of observation. During the third series of 10 animals we used Brachitherapy with Ir 192 (banding the CBD and removing the clip later) and 3 animals showed reduced fibrosis during 7 days of irradiation.

Conclusions: The use of clips on CBD during laparoscopic surgery is not harmless. An inflammatory reaction is developed early and this leads to fibrosis and stenosis around 10 days after obstruction. Brachitherapy with Ir 192 may be useful on reducing fibrosis.

Key Words: experimental, brachitherapy, fibrosis, common bile duct.

INTRODUCCIÓN

La ligadura o colocación de un clip en el árbol biliar extrahepático, puede producir fibrosis que eventualmente llevará a una estenosis secundaria (1-3). La cuantía de la fibrosis no ha sido relacionada con el tiempo que permanece colocado el clip o la ligadura (4). Conocer este hecho tiene importancia clínica (5). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura trabajos de investigación que aclaren este punto.

Actualmente la técnica de elección en colecistectomía es la vía laparoscópica; en ella la ligadura del cístico y de la arteria cística se efectúa con clip; la colocación de un clip inadvertido en el colédoco o en un conducto hepático es una circunstancia que ya ha ocurrido y sus complicaciones pueden llegar a ser muy graves.

Existe evidencia en cirugía vascular, donde la braquiterapia con Iridio 192 ha

demostrado ser útil en la disminución de la tasa de reestenosis post-angioplastia en diversos territorios, principalmente arterial (6-15). Eso motiva a la utilización de esta técnica en nuestro modelo experimental para determinar si existe disminución de la fibrosis en el colédoco clipeado.

Los objetivos de esta investigación, planificada en tres etapas durante tres años fueron:

1. Determinar en qué momento se produce la fibrosis en un colédoco clipeado.
2. Observar, en el período de 1 mes, la evolución espontánea de la fibrosis una vez retirado el clip.
3. Determinar la influencia de la braquiterapia con Iridio 192 en el grado de fibrosis en colédocos clipeados.

¹ Estudiante 7º año Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Laboratorio de Cirugía e Investigación Experimental, Departamento de Cirugía Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital del Salvador. ³ Departamento Anatomía Patológica, Hospital del Salvador. ⁴ Departamento de Radioterapia, Clínica Alemana de Santiago.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un modelo experimental que consta de 3 series de 10 perros. Sus pesos fluctuaron entre 10 y 15 kilos, a los cuales se les realizaron intervenciones quirúrgicas en el Laboratorio de Cirugía e Investigación Experimental del Departamento de Cirugía del Hospital del Salvador de Santiago. Siguiendo todas las normas éticas para efectuar estudios en animales, todos los perros fueron anestesiados con tiopental y recibieron antibioterapia preoperatoria con cefazolina y analgesia con diclofenaco sódico.

En todas las series se realizó laparotomía media, identificando el duodeno y traccionándolo hacia distal, para visualizar claramente el colédoco terminal. En la primera serie de 10 animales se colocó un clip de titanio aprisionando el colédoco. Este clip se dejó *in situ* por un lapso de 10 días. Los animales fueron sacrificados en forma secuencial. El colédoco se extirpó y se envió la muestra al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital del Salvador. En la segunda serie de 10 perros se colocó el clip, y se esperó 10 días; luego se reoperó al animal retirando el clip. Estos animales fueron observados por un lapso de 30 días. En la tercera serie de 10 animales se colocó el clip de titanio en el colédoco por 10 días, posterior a su extracción se procedió a realizar braquiterapia con Iridio 192 en 5 de éstos. Fueron sacrificados secuencialmente tras 7 días de irradiación, y la muestra de colédoco extraída fue enviada a Anatomía Patológica. Se usaron fuentes de 4 cm

de largo. La dosis prescrita a 1 cm de la fuente fue de 17,4 GY promedio (13,5 – 19,7), aplicándose todas las normas de radio protección requeridas.

En el diseño del estudio se dispuso que el patólogo examinara histológicamente el colédoco de perros normales para tener un referente. *

RESULTADOS

En la primera serie se encontró inflamación en todas las muestras estudiadas existiendo alteraciones histológicas desde el primer día. En los primeros 5 días hubo necrosis focal con inflamación rica en linfocitos y células plasmáticas. El sitio de colocación del clip presentó necrosis focal de tipo isquémico. La fibrosis fue progresiva; a partir del 7º días se demuestra fibrosis, la cual es muy clara a los 10 días.

En la segunda serie, una vez retirado el clip después de 10 días, los perros fueron observados por un lapso de 30 días sin notar una disminución clara en la fibrosis ya producida.

En la tercera serie, el estudio de los animales sometidos a braquiterapia con Iridio 192 (5 animales) demostró disminución moderada de la fibrosis en 3 de los 5 animales en que se realizó la técnica (Tabla 1).

Tabla 1. Esquema de las tres etapas del modelo experimental y sus resultados.

Serie	Modelo experimental	Resultados
1º	10 animales sometidos a colocación de clip de titanio en colédoco y retiro a los 10 días. Envío de muestras a Anatomía Patológica.	Se demuestra fibrosis a partir del 7º día. Fibrosis marcada el 10º día
2º	10 animales sometidos a colocación de clip de titanio en colédoco, retiro a los 10 días. Envío de muestras a Anatomía Patológica de forma secuencial en el plazo de 30 días.	No se evidenció disminución de la fibrosis en el lapso de 30 días.
3º	10 animales sometidos a colocación de clip de titanio en colédoco, retiro a los 10 días. Braquiterapia con Iridio 192 aplicada a 5 animales. Observación por 7 días. Envío de muestras a Anatomía Patológica.	Se evidencia disminución moderada de la fibrosis en 3 de los 5 animales sometidos a Braquiterapia con Iridio 192

DISCUSIÓN

En pacientes sometidos a cirugía biliar, una de las graves complicaciones es la ligadura de la vía biliar extrahepática, especialmente si pasa inadvertida como ocurre en la mayoría de los casos (1,2). Ha existido discusión sobre si debe retirarse lo mas precozmente posible el clip e instalar una prótesis o planificar la reoperación aduciendo que la fibrosis no sería un fenómeno tan precoz (3). Los resultados obtenidos en la primera serie de perros operados, objetivan que existe reacción inflamatoria y fibrosis progresiva desde el primer día en que se coloca el clip (4). Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos indican que el clip colocado inadvertidamente en el colédoco debe ser retirado lo más precozmente posible, con el fin de disminuir las posibilidades de fibrosis y estenosis (4,5).

En la segunda serie se demostró consistentemente, que una vez retirado el clip, la fibrosis permanece en los animales observados hasta 30 días. Este es un hecho que puede tener significación clínica, pues una vez producida la fibrosis esta no regresa a pesar de retirar la causa de obstrucción.

En la tercera serie nos basamos en los hallazgos de cirugía vascular, comentados en la introducción, donde la braquiterapia demostró ser útil para disminuir la tasa de reestenosis post-angioplastia en diversos territorios (6-15). En nuestra serie, en 3 de los 5 animales tratados con braquiterapia con Iridio 192 se demostró disminución de la fibrosis.

Pensamos que los resultados de este trabajo incitan a continuar realizando estudios posteriores, pues si los hallazgos de disminución de la fibrosis son más consistentes, puede ser una ayuda importante en clínica, en el manejo de las anastomosis biliares. Se destaca que las dosis radioactivas utilizadas son pequeñas y su rol está fundamentalmente orientado a disminuir la inflamación precoz.

RESUMEN

Antecedentes. Uno de nuestros enfermos sometido a colecistectomía laparoscópica presentó ictericia en el postoperatorio y la colangiografía endoscópica retrógrada demostró un clip en el colédoco. Se planteó la interrogante si existe algún tiempo conocido durante el cual se pudiera

retirar un clip o ligadura del colédoco sin que se evidenciara una reacción inflamatoria capaz de producir fibrosis.

Métodos. Se desarrolló un modelo experimental en perros, realizándose tres series. una primera serie en que se colocó un clip de titanio en el colédoco, retirándose a los 10 días; una segunda serie en que se realizó retiro del clip a plazos variables dentro de un mes y una tercera serie en que se introdujo una sonda con iridio 192 tras el retiro del clip al décimo día. Las muestras se enviaron al departamento de Anatomía Patológica. Resultados. En una primera serie de 10 animales se demostró la existencia de fibrosis a los 10 días de producida la ligadura. En una segunda serie de 10 animales se demuestra que la fibrosis no regresa a pesar de retirar el clip, en un periodo de observación de un mes. En una tercera serie de 10 animales se realizó braquiterapia con Iridio 192 (previa ligadura de colédoco y posterior extracción del clip), de los cuales en tres (3) se demostró disminución de la fibrosis en el plazo de 7 días de irradiación.

Conclusiones. La colocación de un clip en el colédoco no es inocua. Precozmente se desarrolla una reacción inflamatoria que lleva a la instalación de una fibrosis y estenosis a los 10 días de la obstrucción. La braquiterapia con iridio puede ser útil en disminuir la fibrosis.

Palabras claves: experimental, braquiterapia, fibrosis, colédoco.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARANCIBIA H, MENESES M, CARVAJAL C, BUCKEL E, FERRARIO M, BENITEZ S, et al. Estudio preliminar de fibrosis en estenosis biliar experimental. Rev Chil Cir 1999; 51(4): 347-50.
2. OLSEN D: Bile duct injuries during laparoscopic cholecistectomy. Surg endosc 1997; 11: 133-8.
3. PONSKY JL.: Endoscopic approaches to commonbile duct injuries. Surg Clin North Am 1996; 79: 505-13.
4. KARSTEN TM, COENE PP, VAN GULIK TM, BOSMA A, VAN MARLE J, JAMES J, LYGIDAKIS NJ, et al. Morphologic changes of extrahepatic bile duct dunnng obstruction and subsequent decompression by endoprosthesis. Surgery 1992; 111(5): 562-8.

5. BRAASCH JW, GASBARRO KA. Fibrous bile duct obstructions. Diagnosis, treatment, prognosis. *Aorn J* 1990; 52(4): 818-26.
6. TEIRSTEIN PS, MASSULLO V, JANI S, TRIPURANENI P. Initial studies with gamma radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1(1): 3-7.
7. SPENCER B, WOOD BJ. Radiation for restenosis: Watchful waiting. *Circulation* 1999; 99: 192-4.
8. MANNINEN HI, KAUKANEN ET, IKAHEIMO R, KARHAPAA P, LAHTINEN T, MATSI P, LAMPAINEN E. Brachial arterial access: endovascular treatment of failing Brescia-Cimino hemodialysis fistulas. Initial success and long-term results. *Radiology* 2000; 218(3): 711-8.
9. WAKSMAN R. Endovascular brachytherapy: overcoming "practical" obstacles. *Am J Cardiol* 1998; 81(7A): 21E-26E.
10. LIERMANN D, DIETER LIERMANN, JOHANNES KIRCHNER, RUPPERT BAUERNSACHS, BERNHARD SCHOPOHL. Brachytherapy with iridium-192 HDR to prevent from restenosis in peripheral arteries: un update. *Herz* 1998; 23(6): 394-400.
11. MINAR E, POKRAJAC B, MACA T, AHMADI R, FELLNER C, MITTLBOCK M, et al. Brachytherapy for prophylaxis of restenosis after long-segment femoropopliteal angioplasty: pilot study. *Radiology* 1998; 208(1): 173-9.
12. MINAR E, WOLFRAM R, POKRAJAC B. Endovascular brachytherapy and late thrombotic occlusion. *Circulation* 2000; 102(22): E175-6.
13. WEINBERGER J, AMOLS H, ENNIS RD, SCHWARTZ A, WIEDERMANN JG, MARBOE C. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(4): 767-75.
14. WIEDERMANN JG, MARBOE C, AMOLS H, SCHWARTZ A, WEINBERGER J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(6): 1451-6.
15. WIEDERMANN JG, MARBOE C, AMOLS H, SCHWARTZ A, WEINBERGER J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(6): 1491-8.

AGRADECIMIENTOS

A1 Departamento de Radioterapia de Clínica Alemana - Santiago y Johnson & Johnson - Chile por su colaboración y aportes en tecnología.

Correspondencia:

Marcela Catalán B.

marcecat@netexpress.cl