

ABLACIÓN QUÍMICA DE LA VESÍCULA BILIAR CON HIPOCLORITO DE SODIO EN UN MODELO ANIMAL.

CHEMICAL ABLATION OF THE GALLBLADDER WITH SODIUM HYPOCHLORITE IN AN ANIMAL MODEL.

Rafael J. Jover Clos*, Juan P. Álamo*, Mónica Matsuzaki**, M E. Dionisio de Cabalier**, Héctor F. Bustos***, Luis Gramatica****

Resumen

Antecedentes: El tratamiento actual de la litiasis vesicular es la colecistectomía. Pero han habido intentos de eliminar la vesícula biliar sin recurrir a la cirugía. Para ello se han usado sustancias químicas, calor y láser para destruir la mucosa y generar la esclerosis del órgano.

Objetivos: Se propone el uso de hipoclorito de sodio para lograr la mucoclasia vesicular y posterior esclerosis, y la cola de fibrina para obliteración de la luz vesicular.

Materiales y métodos: Se dividieron 30 conejos neozelandeses en tres grupos de 10. Se accedió quirúrgicamente a la vesícula biliar y se inyectó hipoclorito de sodio, y posteriormente cola de fibrina para tapar la comunicación con el cístico y colapsar las paredes vesiculares. En los grupos controles se usó etanol más cola de fibrina y solución fisiológica. A los 65 días se sacrificaron los animales y se observó el resultado del procedimiento macroscópica e histológicamente.

Resultados: Ocho de las vesículas tratadas con hipoclorito se esclerosaron completamente. No hubo complicaciones intra ni post operatorias. En el grupo del etanol el resultado fue exitoso solo en un caso, con solución fisiológica no hubo ablación. La comparación de los resultados demostró una diferencia significativa favorable al grupo tratado con hipoclorito en comparación con el de etanol más cola de fibrina ($p < 0,0055$) y el de solución fisiológica ($p < 0,0007$).

Conclusiones: En este modelo experimental, fue posible la ablación completa de la vesícula biliar usando hipoclorito de sodio como esclerosante y cola de fibrina para obturar el cístico y la luz vesicular.

Palabras Clave: Vesícula biliar, ablación química, escleroterapia, colecistectomía

Summary

Introduction: The cholecystectomy is the current treatment of the biliary lithiasis. Nevertheless there have been attempts in order to eliminate the gallbladder epithelium and to generate the sclerosis of the organ using chemical substances, heat and laser.

Objetive: Sodium hypochlorite and fibrin glue is proposed to achieve the ablation of the gallbladder mucosa and sclerosis.

Materials and methods: Thirty rabbits were divided into three groups of 10. Accessing surgically to the gallbladder, sodium hypochlorite was injected, afterward the same was done with fibrin glue to occlude the cystic duct and collapse the organ lumen, avoiding the bile

*Unidad Hospitalaria de Cirugía N° 1

**Cátedra de Patología N° 1

***Cátedra de Radiología N° 1

****Unidad Hospitalaria de Cirugía N° 2

Unidad Hospitalaria de Cirugía N° 1. Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1564, (5000) Córdoba, Argentina. TE: 54 351 4337013. Email: joverclos@hotmail.com

reflux. In the control groups ethanol plus fibrin adhesive and physiological solution was used. In day 65 the animals were sacrificed and the result of the procedure was observed macroscopic and histologically.

Results: Eight of the gallbladders treated with sodium hypochlorite disappeared leaving a small subhepatic scar. There were no intra nor postoperative complications. In the group of the ethanol the result was successful only in one case, and with saline solution there was no ablation. A significant difference exists for the group treated with sodium hypochlorite plus fibrin glue compared to the ethanol plus fibrin adhesive group ($p < 0,0055$) and the saline solution group ($p < 0,0007$).

Conclusion: In this experimental model there was possible the ablation of the gallbladder using sodium hypochlorite as sclerosing agent and fibrin glue to collapse the lumen and to occlude the cystic duct.

Key words: Gallbladder, chemical ablation, sclerotherapy, cholecystectomy

Introducción

Desde mediados de la década del ochenta ⁽¹⁾ comenzaron a aparecer trabajos que intentaron lograr una ablación no quirúrgica de la vesícula biliar (VB). Se han utilizado distintas sustancias químicas ⁽¹⁻⁶⁾, calor ⁽⁷⁾ y láser ⁽⁸⁾.

Estos intentos quedaron relegados con la aparición de la colecistectomía videolaparoscópica, que se transformó en el gold standard en el manejo de la litiasis vesicular ⁽⁹⁾. En esta última década se ha retomado la búsqueda de procedimientos aún menos invasivos, dando lugar a la aparición, por ejemplo, del NOTES ⁽¹⁰⁾ y SILS ⁽¹¹⁾.

Una técnica que se pueda realizar ambulatoriamente con anestesia local, que no dañe la pared abdominal (y por lo tanto no genere dolor, alteraciones estéticas ni restricciones físicas postoperatorias) es el que podrá competir con la colecistectomía ⁽¹²⁾. A la VB, un órgano hueco, se puede acceder por vía percutánea ⁽¹³⁾ e incluso endoscópica ⁽¹⁴⁾, y eliminar endoluminalmente la mucosa de la VB. Éste podría ser un tratamiento alternativo a su resección quirúrgica.

Se propone el uso de hipoclorito de sodio, un álcali con buena penetración tisular, y la obliteración de la luz vesicular con cola de fibrina.

Material y métodos

Se trabajó con 30 conejos neozelandeses

macho de 3 a 4 kg, de 4 meses de edad. Se distribuyeron en tres grupos de 10 animales cada uno.

Procedimiento en todos los conejos: Anestesia: Ketamina (30 mg/kg) y diazepam (3 mg/kg) intramuscular. Cefalotina 20 mg/kg IM como quimioprofilaxis. Infiltración de la pared con lidocaína al 2%. Incisión subcostal. Oclusión del conducto cístico con clamp vascular delicado. Punción de la VB con Abbocath N° 18. Aspiración de la bilis.

Grupo A: Se inyectó hipoclorito de reciente titulación a 20 g Cl/I a temperatura ambiente hasta llenar la vesícula. Luego de 5 minutos, aspiración y reinyección de la solución (la repetición de la infusión se explica porque el hipoclorito es inactivado con el contacto prolongado con sustancias orgánicas). Aspiración luego de otros 5 minutos. Lavado de la luz vesicular con solución fisiológica. Aspiración e inyección de cola de fibrina (Tissucol® 0,5) (Figura 1).

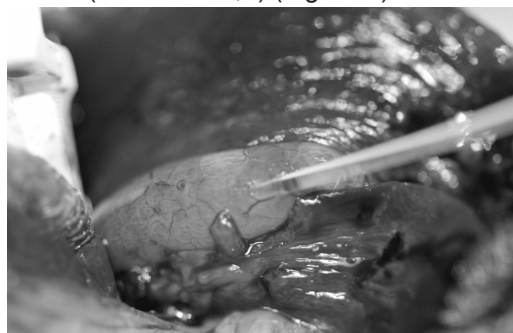


Figura 1: Vesícula con el Abbocath colocado. A la izquierda, el clamp que obtura el cístico.

Aspiración para colapsar la vesícula y extracción del clamp.

Grupo B: Inyección de etanol al 95% hasta llenar la vesícula. Aspiración luego de 10 minutos. Lavado de la luz vesicular con solución fisiológica. Aspiración e inyección de cola de fibrina (Tissucol® 0,5). Aspiración para colapsar la vesícula y extracción del clamp. Se seleccionó el etanol en este grupo control porque es el esclerosante más difundido en los trabajos consultados.

Grupo C: Inyección de solución fisiológica. Aspiración y cierre con jareta de polipropileno 7/0.

En todos los animales, cierre de la pared abdominal con surget de poliglactina (Vicryl 2/0). Piel: con surget de Vicryl 2/0. La duración del procedimiento en todos los animales fue de 35 minutos aproximadamente. Control de la evolución postoperatoria. A los 65 días sacrificio del animal (tiempo suficiente para comprobar si se produjo la mucoclasia completa y la fibrosis y desaparición de la luz vesicular), mediante el uso de diazepam (5 mg/kg) IM para sedación y posterior inyección EV de pentobarbital sódico (200 mg/kg). Laparotomía mediana, remoción de la vesícula, tejido hepático adyacente y vía biliar principal para estudio histológico.

Estudio anatomopatológico: Macroscopia de la pieza operatoria. Estudio microscópico con coloración de hematoxilina-eosina. Evaluación de la fibrosis producida, búsqueda de quistes mucinosos, áreas de reepitelización y de lesiones en la mucosa de la vía biliar principal.

Análisis estadístico: Test de Fisher comparando el grupo problema con los dos testigos. Se consideró significativo un $p < 0,05$. Software utilizado: GraphPad Prism 5.0.3 (GraphPad Software, Inc., California, USA). El trabajo fue aprobado por el comité de Bioética del Hospital Nacional de Clínicas.

Resultados

Un animal murió durante el procedimiento anestésico, fue reemplazado. No hubo muertes postoperatorias. Los animales evolucionaron bien, perdiendo peso los dos

primeros días, y a lo largo del mes siguiente se registró una actividad normal y aumento constante de peso, hallando todos los animales en óptimo estado al momento del sacrificio. La cavidad presentó en algunos casos de todos los grupos adherencias laxas. No se apreció lesión microscópica en el hígado que rodea a la VB ni en la vía biliar principal. Se hallaron dos eventraciones, en el grupo B y en el A.

El 80% de las vesículas tratadas con hipoclorito desaparecieron dejando una pequeña cicatriz subhepática (Figuras 2, 3 y 4), en un caso hubo un pequeño remanente vesicular, con engrosamiento parietal, pero con contenido biliar y en otros quedó un quiste de retención debido a mucosa remanente vital con capacidad secretora.

El procedimiento no fue exitoso en un solo caso del grupo tratado con alcohol, en 5 casos se hallaron quistes y en los 4 restantes quedó un remanente vesicular con conexión biliar.

El grupo con solución fisiológica, como era de esperar, mostró sólo adherencias en la zona de la punción y cierre, con vesículas normales.

La comparación de los resultados demostró una diferencia significativa favorable al grupo tratado con hipoclorito y cola de fibrina en comparación con los testigos: solución fisiológica ($p < 0,0007$) y etanol más cola de fibrina ($p < 0,0055$).

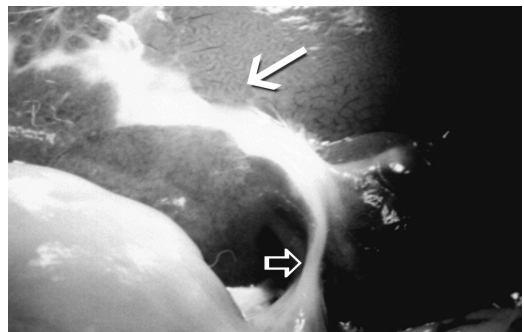


Figura 2: Cicatriz subhepática donde se hallaba la vesícula biliar (flecha delgada). La flecha gruesa indica la continuidad con la vía biliar principal.

Discusión

Los cálculos vesiculares se pueden eliminar disolviéndolos (15), destruyéndolos mecá-

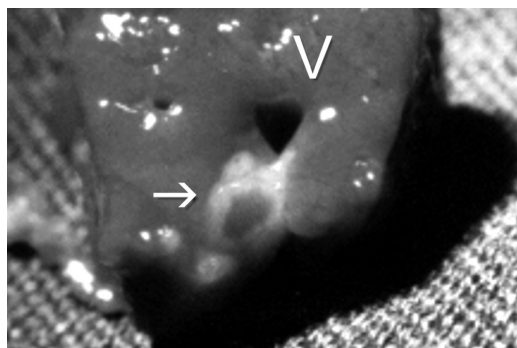


Figura 3: Corte transversal del hígado. La flecha indica el tejido fibroso que reemplaza a la vesícula. La V marca una vena suprahepática constante en el lecho vesicular



Figura 4: Microfotografía (hematoxilina eosina, 40X) que muestra tejido fibroso y ausencia de luz y células epiteliales.

nicamente (4), con ondas electrohidráulicas (16) o con láser (17). Incluso hay un trabajo que no se preocupa por los mismos, realizando la ablación con ellos presentes (18). Pero es necesario eliminar el órgano que produce y alberga la litiasis para evitar la formación de nuevos cálculos (19).

El principal problema de la mucoclasia es la resistencia y gran capacidad de regeneración de la mucosa vesicular a partir de epitelio vital remanente o por la continuidad con la mucosa del cístico (2). Cuando queda epitelio sin destruir, se convierte en un foco de células epiteliales viables que se reproducen y terminan con la restitución total de la mucosa, o con la formación de nidos de epitelio que deviene en un mucocele. En el ser humano, cuya VB posee senos de Aschoff-Rokitansky cubiertos por epitelio que se introducen en las capas más externas, el problema es potencialmente mayor (20). A pesar de que la VB del conejo no es igual a la vesícula humana, este animal ha sido usado como modelo en varios trabajos (1, 21, 22, 23).

Los resultados de diferentes autores son muy variables de acuerdo a la sustancia utilizada y a los métodos de obturación del cístico. Salomonowitz, en 36 conejos obturó el cístico con cianoacrilato y nitrocelulosa, y a cada grupo problema de 6 animales le inyectó contraste radiológico a 100 °C, alcohol absoluto, morruato de sodio y la misma mezcla usada para tapan el cístico. Solo los

dos primeros necrosaron el epitelio y generaron fibrosis. En cinco casos el tapón se fragmentó, pero fue efectivo (1). Lindberg, en sus trabajos con vesículas de cerdo tratadas previamente con litotripsia mecánica de cálculos implantados, usó ácido acético, etanol, etanol más tetradecilsulfato de sodio, solución de Carnoy y contraste caliente. El cístico fue obturado con ligadura. En la mayor parte de los casos hubo persistencia de la mucosa (4, 5). Lee usó 5 perros, percutáneamente obturó el cístico con cianoacrilato y coils e inyectó ácido acético. El tratamiento fue efectivo, aunque en el infundíbulo, en relación al tapón, quedaron células epiteliales viables (6). Getrajdman trabajó con 24 conejos a los que se ligó el cístico e instiló una mezcla de etanol y ácido trifluoroacético, logrando un éxito en 22 casos, atribuyéndole a la completa oclusión del cístico el mayor mérito por los resultados (2).

En el presente estudio, la ablación completa se obtuvo en 8 de 10 animales del grupo con hipoclorito, pero hubo persistencia parcial de la vesícula en 2. El hecho de que quede mucosa viable puede favorecer la recurrencia de litiasis (si hay conexión biliar) y eventualmente el desarrollo de cáncer de VB (24). Una variación en la concentración y tiempo de exposición al hipoclorito podría mejorar el resultado. La combinación de alcohol y cola de fibrina no fue suficientemente efectiva.

El uso de hipoclorito para la mucoclasia no ha sido descrito con anterioridad. Es un álcali y un oxidante indirecto, tiene una mayor penetración cáustica en los tejidos al no formar escara. Es una sustancia barata, estéril, que en casos de accidentes podría ser neutralizada con ácidos débiles. Al ser poco estable debe ser protegida de la luz y titulada antes de ser usada. En el humano se conoce su efecto tisular sobre la mucosa esofágica (esofagitis por cáusticos) (25, 26). La cola de fibrina ha sido usada para la oclusión de la luz vesicular y del cístico con éxito (27).

Conclusiones

En este modelo experimental, hipoclorito de sodio para eliminar la mucosa vesicular esclerosar la VB fue seguro y significativamente más efectivo que el alcohol y la cola de fibrina.

Tras dos décadas de la videolaparoscopia como método de elección el tratamiento de la litiasis vesicular, hay un renovado interés por diseñar tratamientos quirúrgicos aún menos invasivos, llegando incluso al desarrollo de procedimientos como el NOTES, que requiere anestesia general, neumoperitoneo, disección de estructuras vulnerables, apertura del estómago o fondo vaginal, la adquisición de nuevas destrezas y el desarrollo de costoso instrumental y aparatología. Puede ser la oportunidad de retomar el intento de ablación no quirúrgica endoluminal de la VB.

Referencias

1. Salomonowitz E, Frick MP, Simons RL et al. Obliteration of the gallbladder without formal cholecystectomy: a feasibility study. *Arch Surg*; 1984,119:725-29
2. Getrajdman GI, O'Toole K, Laffey KJ, Martin EC. Cystic duct occlusion and transcatheter sclerosis of the gallbladder in the rabbit. *Invest Radiol*; 1986, 21:400-3
3. Girard MJ, Saini S, Mueller PR, Lee MJ, Ribeiro RE, Ferrucci JT, Flotte TJ. Percutaneous chemical gallbladder sclerosis after laser-induced cystic duct obliteration: Results in an experimental model. *Am J*

Roentgenol; 1992,159: 997-9

4. Lindberg CG, Lundstedt C, Jeppsson B, Stenram U, Stridbeck H. Sclerotherapy for ablation of the gallbladder after gallstone lithotripsy with a mechanical lithotripter. An experimental study in pigs on the effect of absolute ethanol on edematous gallbladder wall. *Acta Radiol*; 1991,32:521-3
5. Lindberg CG, Lundstedt C, Jeppsson B, Stenram U, Stridbeck H. Sclerotherapy of edematous gallbladders with different agents. An experimental study in pigs. *Acta Radiol*; 1993,34:147-3
6. Lee JH, Won JH, Bae JI, Kim JH, Lee HS, Jung SM. Chemical ablation of the gallbladder with acetic acid. *J Vasc Interv Radiol*; 2009,20:1471-6
7. McGahan JP, Brock JM, Griffey SM, Browning P. A new method for thermocholecystectomy. Initial experience and comparison with other techniques. *Invest Radiol*; 1992,27:947-53
8. Kleiman AS, Panzeri C. Láser-esclerosis experimental de vesícula biliar. *Rev Argent Cirug*; 1991,61:253-54
9. Brandon JC, Velez MA, Teplick SK, Mueller PR, Rattner DW, Broadwater JR Jr, Lang NP, Eidt JF. Laparoscopic cholecystectomy: evolution, early results, and impact on nonsurgical gallstone therapies. *Am J Roentgenol*; 1991,157:235-9
10. Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg*; 2007,142:823-6
11. Edwards C, Bradshaw A, Ahearne P, Dematos P, Humble T, Johnson R, Mauterer D, Soosaar P. Single-incision laparoscopic cholecystectomy is feasible: initial experience with 80 cases. *Surg Endosc*; 2010,24:2241-7
12. Becker CD, Fache JS, Malone DE, Stoller JL, Burhenne HJ. Ablation of the cystic duct and gallbladder: Clinical observations. *Radiology*; 1990,176:687-90
13. Picus D. Percutaneous gallbladder intervention. *Radiology*; 1990,176:5-6
14. Yamao K, Nakazawa S, Yoshino J, Inui K, Kanemaki N, Fujimoto M. Peroral

cholecystoscopy with a shape-memorizing alloy catheter. *Endoscopy*; 1995,27:407

15. Hofmann AF, Amelsberg A, Esch O, Schteingart CD, Lyche K, Jinich H, Vansonnenberg E, D'Agostino HB. Successful topical dissolution of cholesterol gallbladder stones using ethyl propionate. *Dig Dis Sci*; 1997,42:1274-82

16. Chen YK, Nichols MT, Antillon MR. Peroral cholecystoscopy with electrohydraulic lithotripsy for treatment of symptomatic cholelithiasis in end-stage liver disease. *Gastrointest Endosc*; 2008,67:132-5

17. Takayama S. Percutaneous laser lithotripsy for gallbladder and common bile duct stones. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*; 2009,19:135-7

18. Kannegieter LS, Brandon JC, Espinoza FP, Vanson DT, Deutsch LS, Miller DP 3rd, Teplick SK. Gallbladder ablation with gallstones in situ in an animal model. *Invest Radiol*; 1993,28:420-6

19. Zou YP, Du JD, Li WM, Xiao YQ, Xu HB, Zheng F, Huang H, Liu HR, Li HC. Gallstone recurrence after successful percutaneous cholecystolithotomy: a 10-year follow-up of 439 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*; 2007,6:199-203

20. Hall RC, Inman BC, Chen TB, Sobat WS. Gallbladder ablation: need for a better model. *Radiology*; 1989,173:578-80

21. Getrajdman GI, O'Toole K, Laffey KJ, Martin EC. Cystic duct occlusion and transcatheter sclerosis of the gallbladder in the rabbit. *Invest Radiol*; 1986,21:400-3

22. Mahon TG, Wright KC, Armeniades CD. Injection of a silicone prepolymer system into the gallbladder of rabbits. *Invest Radiol*; 1991,26:902-5

23. Majeed AW, Reed MW, Stephenson TJ, Johnson AG. Chemical ablation of the gallbladder. *Br J Surg*; 1997,84:638-41

24. So CB, Gibney RG, Scudamore CH. Carcinoma of the gallbladder: a risk associated with gallbladder-preserving treatments for cholelithiasis. *Radiology*; 1990,174:127-30

25. Arévalo-Silva C, Eliashar R, Wohlgelernter J, Elidan J, Gross M. Ingestion of caustic substances: a 15-year experience. *Laryngoscope*; 2006,116:1422-6

26. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esophagus*; 2009,22:89-94

27. Kleiman AS et al. Láser colecistoesclerosis colecistoscópica: estudio de factibilidad, efectividad y seguridad en un modelo experimental vivo. *Rev argent cir*; 2001,80:214-17