

Stents metálicos cubiertos con un diseño anti-migración vs stents no cubiertos para la paliación de la obstrucción gástrica del tracto de salida de causa maligna: un ensayo clínico multicéntrico, randomizado

Javier Pérez V.¹, María José Vergara L.¹, Claudio Lagos C.¹, Andrés Soffia P.¹, Francisca Kinzel M.¹ y Carlos Valenzuela V.^{2,3}

Covered metallic stents with an anti-migration design vs uncovered stents for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a multicenter, randomized trial

¹Facultad de

Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

Recibido: 5 de diciembre de 2017
Aceptado: 26 de enero de 2018

Correspondencia a:

Dr. Claudio Lagos
Cárcamo
Marcoleta 462 D709,
Santiago, Chile.
Tel: +56 9 81466584
clagos@uc.cl

Pregunta clínica

En pacientes con obstrucción a nivel del tracto de salida gástrico (*gastric outlet obstruction - GOO*) en contexto de cáncer gástrico inoperable, ¿es más efectivo y seguro el *stent* metálico cubierto con diseño anti-migración que el *stent* no cubierto para la paliación de síntomas de GOO?

Para responder esta pregunta se revisará el siguiente artículo: Lee H, Min B, Lee J, Shin C, Kim Y, Chung H, et al. Covered metallic stents with an anti-migration design vs uncovered stents for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a multicenter, randomized trial. *Gastroenterology* 2015;110:1440-49¹.

Contexto

La obstrucción del tracto de salida gástrico (GOO) es un cuadro clínico caracterizado por saciedad precoz, náuseas y vómitos post-prandiales debido a la obstrucción mecánica al paso alimentario desde dicha viscera a la primera porción del duodeno. Esta puede ser de causa benigna (no neoplásica) o maligna, siendo esta última más frecuente (50-80% de los casos)^{2,3}.

La GOO maligna habitualmente se debe a adenocarcinoma gástrico distal siendo otras causas menos frecuentes³⁻⁵: adenocarcinoma ductal del páncreas, carcinomas periampulares, linfoma y metástasis de otros cánceres a duodeno y yeyuno⁵.

El tratamiento definitivo debe estar basado en la etiología de base. Dentro de las alternativas de tratamiento de la GOO maligna están el *bypass* quirúrgico mediante gastroyeyunostomía (GY) o la instalación de un *stent* enteral^{5,6}. En relación a esto, se ha visto que, para GOO maligna por cáncer gástrico inoperable,

ambas técnicas son efectivas para el tratamiento. La GY presenta menor tasa de complicaciones, re-obstrucción y re-intervenciones⁶, por lo que se prefiere en pacientes con larga expectativa de vida^{5,6}. Los *stents* presentan mejor *outcome* a corto plazo⁶ y, por lo tanto, se recomiendan para pacientes con corta expectativa de vida^{5,7} (menor de 6 meses)⁸.

Existen dos tipos de *stents* metálicos auto-expandibles (*self-expanding metal stents -SEMS*): los SEMS cubiertos, que presentan menor riesgo de re-estenosis, aunque con mayor riesgo de migración; y los no cubiertos, con un mayor riesgo de re-estenosis secundaria al crecimiento del tumor^{1,9}. Dada la problemática anterior, se han diseñado nuevos SEMS como el *WAVE stent*, caracterizado por poseer una cobertura con propiedades anti-migración¹ (Figura 1).

El presente estudio pretende comparar los SEMS no cubiertos (*uncovered SEMS-UCS*) con los nuevos SEMS cubiertos *WAVE* (WCS) en pacientes con GOO maligna secundaria a cáncer gástrico inoperable.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 147 pacientes admitidos por síntomas de GOO causados por cáncer gástrico inoperable entre julio de 2012 y julio de 2014. Para el análisis estadístico, fueron elegidos 102 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y aceptaron el consentimiento informado. (Criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 1).

Intervención: La intervención consistió en el implante, a través de terapia endoscópica, de un *stent* cubierto o no cubierto, asignando de forma aleatoria los pacientes a uno u otro grupo. Para la implementación, se midió la longitud de la estenosis de forma endos-

cópica o fluoroscópica, estableciendo una longitud del *stent* superior a la de la estenosis en al menos 3 cm. El *stent* fue instalado bajo control fluoroscópico continuo. En el grupo WCS, se realizó reposicionamiento bajo fluoroscopia utilizando un asa propia del *stent*. El posicionamiento del *stent* fue confirmado endoscópica y fluoroscópicamente.

Resultados: El *outcome* primario correspondía a la permeabilidad del *stent*. La falla en la permeabilidad fue definida por la recurrencia de los síntomas obstructivos con una disminución en el puntaje GOOSS (*Gastric Outlet Obstruction Scoring System*), debido a una disfunción del *stent*. Los *outcomes* secundarios corresponden a la tasa de re-intervención y de disfunción del *stent*, que incluye estenosis del *stent* por crecimiento del tumor, migración, colapso y fractura.

La estenosis del *stent* se definió como la recurrencia de síntomas obstructivos y la imposibilidad al paso del endoscopio a través del lumen del *stent*. La migración del *stent* implicaba desplazamiento desde su posición, dejando de cubrir completamente la estenosis.

Los *outcomes* primarios y secundarios fueron ambos medidos a las 8 y 16 semanas.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Ensayo clínico controlado, prospectivo, randomizado, multicéntrico, doble rama.

Aleatorización y ocultamiento: Fueron randomizados en razón de 1:1 para cada intervención mediante un sistema centralizado, basado en la Web. La secuencia de asignación fue generada por computador, seleccionándose bloques de 4. No se explicita ocultamiento de la secuencia de randomización.

Grupos similares: La muestra fue balanceada en relación a características demográficas y clínicas, incluyendo localización del tumor, largo del *stent*, GOOSS basal, *Performance Status* del “*Eastern Cooperative*

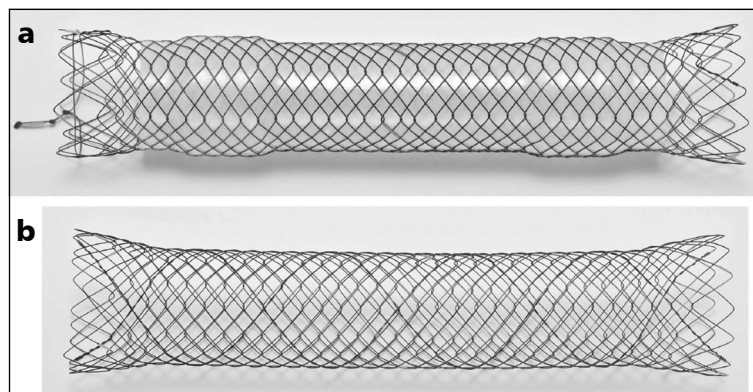


Figura 1. (a) *Stent* WAVE autoexpandible cubierto, con diseño antimigración; **(b)** *Stent* autoexpandible no cubierto¹.

Oncology Group” y tratamiento con quimioterapia post *stent*. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a estas características.

Ciego: Los pacientes fueron ciegos, no así el personal de salud.

Seguimiento: 77,45% de la muestra inicial total llegó al final del estudio: 82,35% del grupo WCS y 72,5% del UCS. Esto se debió a fallas técnicas o clínicas, mortalidad precoz, cirugía inesperada o pérdida del seguimiento. En el grupo UCS 4 pacientes perdieron seguimiento, mientras que en el WCS sólo 1 paciente.

Escenario: El estudio fue realizado en 5 centros de atención terciaria. No se explicita en qué centros ni el país en el que fue realizado, pero todos los autores involucrados pertenecen a centros coreanos.

Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT) a las 8 semanas e intención de tratar modificada (mITT), donde se excluyeron aquellos pacientes que no completaron el seguimiento a las 8 semanas.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Presencia de adenocarcinoma gástrico confirmado inoperable por metástasis a distancia o comorbilidad severa	Imposibilidad para aceptar el consentimiento informado
Endoscopia alta o TC abdominal consistente con GOO en antro distal, píloro o bulbo duodenal	Obstrucción intestinal a múltiples niveles confirmada por estudios radiográficos
Presencia de síntomas de GOO y GOOSS ≤ 2 (0: sin ingesta oral, 1: sólo líquidos, 2: sólidos blandos, 3: bajo residuo o dieta completa)	Historia previa de inserción de <i>stent</i> o dilatación endoscópica para tratamiento de GOO
Edad entre 20 y 80 años	Cirugía gástrica previa
	Imposibilidad de endoscopia digestiva alta
	Cáncer gástrico avanzado tipo Bormann IV

GOO: gastric outlet obstruction; GOOSS: gastric outlet obstruction scoring system.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología**Tabla 2. Outcome primario y secundarios medidos a las 8 semanas en los grupos UCS y WCS**

Outcome	8 semanas					
	UCS		WCS		Valor p	
Permeabilidad del <i>stent</i>	ITT: 62,7%	mITT: 86,5%	ITT: 72,5%	mITT: 88,1%	ITT: p = 0,290	mITT: p = 0,830
Re-intervención	ITT: 19,6%	mITT: 10,8%	ITT: 19,6%	mITT: 9,5%	ITT: p = 1,000	mITT: p = 0,850
Migración del <i>stent</i>	mITT: 5,4%		mITT: 9,5%		mITT: p = 0,491	
Re-estenosis	mITT: 8,1%		mITT: 2,4%		mITT: p = 0,261	

UCS: stent no cubierto, WCS: stent cubierto anti-migración, ITT: intención de tratar, mITT: intención de tratar modificado.

Tabla 3. Outcome primario y secundarios medidos a las 16 semanas en los grupos UCS y WCS

Outcome	16 semanas					
	UCS		WCS		Valor p	
Permeabilidad del <i>stent</i>	ITT: 41,2%	mITT: 56,8%	ITT: 68,6 %	mITT: 83,3%	ITT p = 0,005	mITT: p = 0,009
Re-intervención	ITT: 39,2%	mITT: 37,8%	ITT: 23,5%	mITT: 14,3%	ITT: Se utilizó corrección Bonferroni (NS)	mITT: p = 0,016
Migración del <i>stent</i>	mITT: 5,4%		mITT: 9,5%		mITT: p = 0,491	
Re-estenosis	mITT: 37,8%		mITT: 7,1%		mITT: p = 0.001	

UCS: stent no cubierto, WCS: stent cubierto anti-migración, ITT: intención de tratar, mITT: intención de tratar modificado, NS: diferencia no significativa.

Tiempo de seguimiento: Se reclutaron 147 pacientes desde julio de 2012 hasta julio de 2014, quienes fueron seguidos hasta el 30 de noviembre de 2014. El promedio total de seguimiento fue de $141,7 \pm 66,7$ días en el grupo UCS y de $149,2 \pm 71,9$ en el grupo WCS. Los *outcomes* se evaluaron en las semanas 8 y 16.

Interrupción precoz: No hubo detención precoz del estudio.

Resultados

A las 8 semanas, las tasas de permeabilidad, re-intervención y disfunción del stent fueron comparables entre ambos grupos, lo que se muestra en la Tabla 2.

A las 16 semanas se encontraron diferencias significativas en la permeabilidad y re-estenosis del stent, presentando un mejor *outcome* el grupo WCS. La tasa de re-intervención fue mayor en el grupo UCS en la población mITT, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos en el análisis ITT tras corrección Bonferroni. La migración del stent no presentó diferencias significativas a las 16 semanas. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Se calcularon índices de riesgo, los que se presentan en la Tabla 4.

En este estudio no se presentó colapso ni rotura del stent, por lo que no fueron añadidos a las tablas.

Discusión

Generales: La importancia de este estudio radica en la búsqueda de datos clínicos que permita determinar si el nuevo diseño del stent cubierto con propiedades anti-migración es más eficaz y seguro para

Tabla 4. Índices de riesgo para el outcome primario y secundarios

	UCS	Semana 16 WCS	RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Permeabilidad del stent ITT	41,2%	68,6%	1,67 (1,14-2,43)	27,4% (8,8-46)	4 (2-12)
Permeabilidad del stent mITT	56,8%	83,3%	1,46 (1,07-1,99)	26,5% (6,96-46,06)	4 (2-15)
Re-intervención ITT	39,2%	23,5%	NS	NS	NS
Re-intervención mITT	37,8%	14,3%	0,38 (0,16-0,89)	23,5% (4,63-42,37)	5 (2-22)
Migración del stent mITT	5,4%	9,5%	NS	NS	NS
Re-estenosis mITT	37,8%	7,1%	0,19 (0,09-0,39)	30,7% (13,25-48,15)	4 (2-8)

UCS: stent no cubierto, WCS: stent cubierto anti-migración, ITT: intención de tratar, mITT: intención de tratar modificado, RR: riesgo relativo, RRA: reducción de riesgo atribuible, NNT: número necesario a tratar, NS: diferencia no significativa.

la paliación de los síntomas de GOO maligno que los *stent* no cubiertos, lo que se traduciría en términos de mejor permeabilidad futura. Para conseguir el *outcome* planteado, se intentó igualar o reducir la tasa de migración de este nuevo diseño de *stent* en comparación con los *stent* no cubiertos, al ser esa la principal limitación de los *stent* cubiertos convencionales, esperando mantener una menor tasa de re-estenosis. Según los resultados obtenidos, este se transforma en el primer estudio prospectivo randomizado que muestra que un *stent* cubierto tenga mejores resultados que los *stents* no cubiertos.

Riesgo de sesgo: El diseño metodológico fue el adecuado para los objetivos del estudio. El estudio es randomizado, sin embargo, no explicita si hubo ocultamiento de la randomización. Los grupos resultaron homogéneos, ya que no hubo diferencias significativas en las variables clínico-demográficas. El análisis fue realizado por intención de tratar e intención de tratar modificado. Hubo ciego a los pacientes, pero no hubo ciego por parte del personal de salud. No hubo detención precoz.

Un punto criticable es que no se explicitan los centros ni el país en los que fue realizado el estudio. Además, el tamaño de la muestra fue estimado esperando resultados significativos a las 8 semanas, lo cual no se logró. Sin embargo, los resultados a las 16 semanas fueron estadísticamente significativos, pero el tamaño de la muestra puede resultar insuficiente para establecer el *outcome* primario con suficiente poder estadístico. Es importante destacar, que la pérdida de participantes en ambos grupos no fue equitativa, por lo que podría existir sesgo de desgaste.

Por último, se debe considerar que existe un conflicto de interés ya que el nuevo *stent* con diseño anti-migración fue desarrollado por los mismos autores del estudio, aunque fue comparado con un *stent* de los mismos fabricantes.

Relevancia de los datos: Los datos son relevantes, ya que es el primer estudio prospectivo que demuestra diferencia significativa entre los *stents* cubiertos

y los no cubiertos, planteando una mejor alternativa terapéutica para paliar los síntomas en pacientes con GOO maligna.

Validez externa: Los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron adecuadamente una población de pacientes que representa al grupo susceptible de requerir este tratamiento. A nuestro parecer, la mejoría en el diseño del *stent* mejora las posibilidades de ofrecer en forma exitosa una terapia ya disponible en el mundo y nuestro país, sin necesidad de complejizar el entrenamiento. Ahora bien, se requieren más estudios que demuestren sus beneficios frente a GOO maligna por otras patologías y los resultados no son generalizables para los pacientes con GOO por cáncer pancreático. En conclusión, si bien los resultados parecieran ser aplicables en nuestra práctica médica habitual, la presencia de los errores metodológicos explicitados con anterioridad plantea la necesidad de nuevos estudios con un diseño e implementación más cuidadoso.

Conclusiones

En este estudio se intentó demostrar la superioridad en términos de eficacia y seguridad de un *stent* cubierto con propiedades anti-migración en comparación con los *stents* no cubiertos, para la paliación de síntomas de la GOO maligna en pacientes con cáncer gástrico distal inoperable. Al respecto, el estudio demostró que los *stents* cubiertos tienen a largo plazo una permeabilidad significativamente superior que su competencia, por lo que su uso podría sugerirse por sobre los *stents* no cubiertos. Sin embargo, dado el déficit metodológico expuesto no podemos considerar que estos resultados sean necesariamente válidos, por lo que sugerimos ahondar con nuevos estudios que contemplen estas falencias. Sería interesante ampliar el campo de estudio a otras patologías causantes de GOO maligna y expandir el seguimiento a mayor tiempo plazo para evaluar la evolución tardía de esta intervención.

Referencias

1. Lee H, Min B, Lee J, Shin C, Kim Y, Chung H, et al. Covered metallic stents with an anti-migration design vs uncovered stents for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a multicenter, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1440-9.
2. Shone D, Nikoomanesh P, Smith-Meek M, Bender J. Malignancy is the most common cause of gastric outlet obstruction in the era of H2 blockers. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1769-70.
3. Samad A, Khanzada T, Shoukat I. Gastric outlet obstruction: change in etiology. *Pakistan J Surg* 2007;23:29-32.
4. Tendler D. Malignant gastric outlet obstruction: bridging another divide. *Am J Gastroenterol* 2002;97:4-6.
5. Jeurnink S, Steyerberg E, van Hooft J, van Eijck C, Schwartz M, Vleggaar F, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

- multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71:490-9.
6. Bian S, Shen W, Xi H, Wei B, Chen L. Palliative therapy for gastric outlet obstruction caused by unresectable gastric cancer: a meta-analysis comparison of gastrojejunostomy with endoscopic stenting. *Chin Med J* 2016;129:1113-21.
 7. Jeurnink S, van Ejick C, Steyerberg E, Huipers E, Siersema P. Stent *versus* gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.
 8. Van Heck N, van Geenen R, Busch O, Gouma D. Palliative treatment in peri-pancreatic carcinoma: stenting or surgical therapy? *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:171-5.
 9. Pan Y, Pan J, Guo L, Qiu M, Zhang J. Covered *versus* uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant gastric outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:170.