

## Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

**BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA**  
UNIVERSIDAD DE LA SABANA  
Chía - Cundinamarca



<b>TITULO</b>		Uso de medicamentos vasoactivos (Terlipresina) en el tratamiento del sangrado del sangrado digestivo alto de origen variceal en el HUS	
<b>SUBTITULO</b>		Vasoactivos (Terlipresina) en sangrado digestivo alto variceal	
<b>AUTOR(ES)</b> Apellidos, Nombres (Completo) del autor(es) del trabajo		Pinzón Rey Catalina Del Pilar	
<b>PALABRAS CLAVE</b> (Mínimo 3 y máximo 6)		Sangrado Digestivo	Terlipresina
		Variceal	
		Vasoactivos	
<b>RESUMEN DEL CONTENIDO</b> (Mínimo 80 máximo 120 palabras)		<p>Los agentes vasoactivos son la piedra angular en el tratamiento del sangrado digestivo alto variceal, con el cual se busca reducir presión portal y varicosa para controlar la hemorragia.</p> <p>Los estudios reportados, no aportan conclusiones firmes sobre la superioridad de un vasoactivo frente a otro y su elección es con base al criterio médico y al recurso local. Se describió la experiencia local del uso de Terlipresina como tratamiento médico farmacológico de pacientes con sangrado digestivo alto de origen variceal. Encontramos que no hay mayores diferencias en cuanto a mortalidad y tiempo de hospitalización en comparación con la literatura reportada, menor resangrado y fracaso en la hemostasia inicial, con mayor control del sangrado y menor incidencia de eventos adversos.</p>	

Autorizo (amos) a la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, para que con fines académicos, los usuarios puedan consultar el contenido de este documento en las plataformas virtuales de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

	<b>2013</b>

**USO DE MEDICAMENTOS VASOACTIVOS  
(TERLIPRESINA) EN EL TRATAMIENTO DEL SANGRADO  
DIGESTIVO ALTO DE ORIGEN VARICEAL EN EL HUS**

**1. AUTOR:**

Catalina del Pilar Pinzón Rey – Residente de Medicina Interna

**2. ASESORES TEMÁTICO Y METODOLÓGICO:**

**Temático:** Dr. Mario Rey, Internista Gastroenterólogo HUS

**Metodológico:** Dr. Luis Fernando Giraldo, Internista Neumólogo y Epidemiólogo  
Universidad de La Sabana – Clínica Universidad de La Sabana.

**3. UNIDAD (ES) ACADÉMICAS:**

Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de La Samaritana

**4. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN QUE PARTICIPAN EN EL TRABAJO**

GASTROSUR

**5. TÍTULO DEL PROYECTO**

USO DE TERLIPRESINA EN EL TRATAMIENTO DEL SANGRADO DIGESTIVO  
ALTO DE ORIGEN VARICEAL EN EL HUS.

**6. RESUMEN**

**Introducción:** El sangrado gastrointestinal alto de origen variceal, es una emergencia médica. Su tratamiento está dirigido hacia el control de la hemorragia, prevenir resangrado y mortalidad. Los agentes vasoactivos son la piedra angular del tratamiento en general, con el cual se busca reducir presión portal y varicosa para controlar la hemorragia. La literatura

publicada hasta el momento no aporta conclusiones firmes sobre la superioridad de un vasoactivo frente a otro y su elección es con base al recurso local. **Objetivo:** Describir la experiencia del HUS en el tratamiento médico con medicamentos vasoactivos (Terlipresina), en sangrado digestivo alto de origen varicoso, para comparar los desenlaces con los ya reportados en la literatura. **Métodos:** Revisión de historias clínicas de pacientes con sangrado digestivo alto, de origen variceal, con tratamiento médico, en los periodos entre 2009 y 2013 en el Hospital Universitario de la Samaritana. **Resultados** No hay mayores diferencias en cuanto a mortalidad y tiempo de hospitalización en comparación con la literatura reportada. Encontramos menor resangrado y fracaso en la hemostasia inicial, con mayor control del sangrado y menor incidencia de eventos adversos. **Conclusiones:** La Terlipresina es efectiva en el tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal. Podría llegar a tener beneficio frente a los demás agentes vasoactivos, pues se utiliza menor cantidad de dosis, no requiere infusión, ni monitorización continua en el momento de la administración. Sin embargo dada la escasa evidencia que existe actualmente sobre su eficacia frente a otros medicamentos vasoactivos, se requiere de estudios aleatorizados, controlados y enmascarados para determinar su eficacia y costo efectividad.

## 7. INTRODUCCION:

El sangrado gastrointestinal alto de origen variceal, es considerado una emergencia médica que amenaza la vida del paciente (1). Es la principal complicación de la hipertensión portal, siendo la causa de muerte más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática, presentándose en un 40% a 60% de los pacientes entre los 30 y 40 años (14). Las otras causas de muerte más frecuentes son: gastropatía hipertensiva (20%) y varices gástricas (5%) (19). Fisiopatológicamente ocurre un aumento de la presión portal, que en los pacientes con cirrosis se debe al aumento de la resistencia vascular hepática y al aumento del flujo portal colateral (13), lo cual desencadena aumento del tamaño de la varice y aumento de la tensión de la pared de la misma llevando a ruptura (16). De ahí, que la importancia del origen vascular primario de la hipertensión portal se basa en la utilidad de las terapias actuales orientadas a revertir las alteraciones hemodinámicas primarias en los sistemas circulatorios hepáticos y sistémico (20).

El pronóstico de la enfermedad es variable y en la literatura actual, el grado de severidad de la enfermedad hepática de base, medido por clasificación de Child Pugh y score de Meld, es considerado como predictor independiente de mortalidad. Sin embargo, el sangrado activo en el momento de la endoscopia, el recuento plaquetario, la etiología de la cirrosis, el hematocrito, requerimiento transfusional y la trombosis de vena porta, son marcadores pronostico asociado a falla en el control del sangrado y mortalidad a cinco días (3).

## 8. MARCO TEORICO:

El tratamiento del sangrado gastrointestinal de origen variceal ha mejorado en los últimos años. Los datos disponibles, recomiendan emplear técnicas farmacológicas en combinación con técnicas endoscópicas en el tratamiento inicial del sangrado agudo (3). En las últimas décadas se han propuesto diferentes modalidades hemostáticas incluyendo técnicas farmacológicas, endoscópicas, quirúrgicas y radiológicas, con las cuales se ha demostrado que se puede lograr control del sangrado hasta en un 80%, dependiendo del método utilizado (3). Se ha descrito que por lo menos 1 de cada 4 pacientes presenta falla en el control de sangrado, con recurrencia temprana durante las 6 primeras semanas luego de presentar el primer evento (4). Se considera que la severidad de la enfermedad hepática de base, la

presencia de sangrado activo en el momento de la endoscopia, el recuento plaquetario, la etiología de la cirrosis, el hematocrito, el requerimiento transfusional y la presencia o no de trombosis de la vena porta, son marcadores de pronóstico asociados a falla en el control del sangrado y mortalidad en 5 días (5,6). Es por esto que ante la sospecha clínica de sangrado varicoso, se debe iniciar tratamiento farmacológico vasoactivo tempranamente, incluso antes de la confirmación diagnóstica endoscópica (7).

El tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal está dirigido hacia el control de la hemorragia, prevenir resangrado y prevenir mortalidad (3). El tratamiento farmacológico vasoactivo es la piedra angular del tratamiento en general, con el cual se busca reducir presión portal y variceal en miras de controlar la hemorragia (17).

En la actualidad se dispone de múltiples agentes vasoactivos. La literatura publicada, hasta el momento no aporta conclusiones firmes sobre la superioridad de una vasoactivo frente a otro y su elección es con base al recurso local y disponible de cada institución. (16).

Author, date, and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study weaknesses
Walker S <i>et al</i> , 1992, Germany	50 episodes of endoscopically proven bleeding oesophageal varices in 33 patients	Double blinded randomised controlled trial	Cessation of active bleeding for 24 hours within 24 hours of randomisation	22/25 patients (80%) with terlipressin ceased bleeding whereas 19/25 (76%) of the somatostatin group ceased bleeding	Numbers too small to firmly exclude type 2 error  No power study
Pedretti G <i>et al</i> , 1994, Italy	60 patients, previously diagnosed with hepatic cirrhosis, with current endoscopically proven variceal bleeds	Unblinded randomised controlled trial	Cessation of acute bleed and occurrence of rebleeding inside 24 hours	No statistical difference in cessation of bleeding; octreotide 76.6% (23/30) v terlipressin 53% (16/30)	Not blinded
Feu F <i>et al</i> , 1996, Spain	60 patients, previously diagnosed with hepatic cirrhosis, with current endoscopically proven variceal bleeds	Double blind randomised controlled trial	Cessation of bleeding for a 24 hour period inside 36 hours of randomisation	Cessation of bleeding in 64/80 patients (80%) treated with terlipressin and 68/81 patients (84%) treated with somatostatin. Statistical significance not reached	
Walker S <i>et al</i> , 1996, Germany	106 patient episodes of bleeding from endoscopically proven bleeding varices episodes in 72 patients	Double blind placebo controlled clinical trial	Cessation of bleeding for a 24 hour period within 24 hours of trial recruitment	91% (48/53) of terlipressin treated episodes and 81% (43/53) of the somatostatin treated episodes ceased bleeding. Statistical significance not reached	The inclusion of patients with multiple episodes who had variable numbers of sclerotherapy sessions may have introduced some bias

Tabla tomada de Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. World J Hepatol 2010 July 27; 2(7): 261-274. EST: escleroterapia endoscópica, EVL: ligación endoscópica, VAD: medicamneto vasoactivo, HVPG: gradiente venoso de presión hepática, AST: aspartato aminotransferasa, HCC: Carcinoma Hepatocelular.

Authors (year)(Ref.)	n	Universal antibiotic prophylaxis	Hemostatic treatment	Early rebleeding/ treatment failure	Prognostic factors for rebleeding/treatment failure	Early mortality	Prognostic factors for early mortality	Statistical technique	Validation of prognostic models
Ben Ari <i>et al</i> (1999) <sup>[13]</sup>	529	No	EST or VAD (+ EST if failure)	24 (42%)	Active bleeding at endoscopy, platelet count, time to admission, alcohol, heart rate, encephalopathy	92 (17%)	Encephalopathy, bilirubin, ascites, plasma urea, heart rate, 5 d failure	Cox regression	Yes (bootstrapping)
Moitinho <i>et al</i> (1999) <sup>[14]</sup>	65	No	EST or VAD	23 (35%)	HVPG $\geq$ 20 mmHg	6 (9%)	Not reported	Logistic regression	No
D'Amico <i>et al</i> (2003) <sup>[6]</sup>	297	No	VAD, Endoscopy or combination	49 (15%)	Child, portal vein thrombosis, AST, active bleeding, transfusion volume	70 (21%)	Encephalopathy, bilirubin, HCC, albumin	Logistic regression	Yes (split sample)
Thomopoulos <i>et al</i> (2003) <sup>[15]</sup>	121	No	VAD + EVL	15 (10%)	Not reported	26 (18%)	Child, shock	Logistic regression	No
Lecleire <i>et al</i> (2005) <sup>[16]</sup>	275	No	Endoscopy	Not reported	Not reported	107 (23%)	Prothrombin time, digestive cancer, hematemesis, corticoids, age, in-patients	Logistic regression	No
Abraldes <i>et al</i> (2008) <sup>[14]</sup>	117	Yes	VAD + Endoscopy	18 (15%)	HVPG $\geq$ 20 mmHg, shock, Child, non-alcoholic cirrhosis	7 (6%)	Not reported	Logistic regression	Yes (bootstrapping)
Bambha <i>et al</i> (2008) <sup>[12]</sup>	256	Yes	EVL + (VAD or placebo)	37 (15%)	MELD $\geq$ 18, clot on varix	35 (14%)	MELD $\geq$ 18, transfusion volume, active bleeding at endoscopy, early rebleeding	Bivariate cox analysis	No
Augustin <i>et al.</i> (2009) <sup>[5]</sup>	267	Yes	VAD + Endoscopy	55 (21%)	Not reported	63 (24%)	Child, infection, plasma creatinine, HCC	Logistic regression + CART analysis	Yes (split sample)

Tabla tomada de Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. World J Hepatol 2010 July 27; 2(7): 261-274. EST: escleroterapia endoscópica, EVL: ligación endoscópica, VAD: medicamneto vasoactivo, HVPG: gradiente venoso de presión hepática, AST: aspartato aminotransferasa, HCC: Carcinoma Hepatoceular.

La Terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina, con acción mas prolongada y con menos efectos adversos (10). Luego de su administración endovenosa, se transforma a vasopresina gracias reacción enzimáticas de la peptidasa tisular (16). Reduce presión portal logrando mejor control de la hemorragia y sus efectos incluso permanecen hasta 4 horas posterior a la administración de la primera dosis. Su efectividad es del 75% al 80% en las primeras 48 hr y del 67% en los siguientes 5 días. Dentro de sus efectos hemodinámicos se incluyen reducción de la frecuencia cardiaca, reducción del gasto cardiaco, induce aumento en la tensión arterial media y presiones cardiopulmonares. Logra las metas hemodinámicas del manejo de hipertensión portal, disminuye mortalidad y disminuye riesgo de resangrado (1,10).

El uso de la Somatostatina desde las dos últimas décadas, ha demostrado su habilidad en reducir presión portal y flujo portal colateral, bloquea el aumento del flujo venoso portal posprandial, es efectiva en un 63%. La dosis es en infusión continua 250 mcg/hr, bolo inicial de 250 mcg (hasta 3 veces en la primera hr). Debe mantenerse durante 5 días o hasta que se haya controlado el sangrado por lo menos durante 24 hr. Las dosis de 500 mcg han demostrado mayor efectividad (12,13).

## EVIDENCIA ACTUAL DE LA TERLIPRESINA

- Terlipresina vs Placebo:** Siete ensayos informaron datos sobre la mortalidad, no hubo heterogeneidad estadística entre ellos ( $p = 0,56$ ). Hubo un beneficio estadísticamente significativo sobre la mortalidad a favor de la Terlipresina, con un riesgo relativo de 0,66 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,49 a 0,88). Seis de los siete ensayos informaron los procedimientos que se realizaron para detener la hemorragia no controlada o las nuevas hemorragias: no hubo heterogeneidad estadística entre los estudios de alta calidad y el agrupamiento de los resultados mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la Terlipresina, con un riesgo relativo de 0,72 (IC del 95%: 0,55 a 0,93). Los siete

ensayos informaron los datos sobre el fracaso de la hemostasia inicial con un riesgo relativo combinado de 0,66 (IC del 95%: 0,53 a 0,82). Sin embargo, existe heterogeneidad estadísticamente significativa entre los ensayos, que persiste aún entre los ensayos de alta calidad. Un análisis mediante el modelo de efectos aleatorios produjo un riesgo relativo combinado de 0,63 (IC del 95%: 0,45 a 0,89) para todos los ensayos y un riesgo relativo combinado de 0,57 (IC del 95%: 0,37 a 0,90) para los ensayos de alta calidad solos. En los siete ensayos de Terlipresina versus placebo, las necesidades de transfusión sanguínea fueron menores en el grupo Terlipresina que en el grupo placebo. Desafortunadamente, cuatro de estos ensayos ([Brunati 1996](#); [Freeman 1989](#); [Söderlund 1990](#); [Patch 1999](#)) utilizaron una mediana y un rango para resumir sus resultados y un estudio ([Levacher 1995](#)) informó las unidades promedio por paciente por día. Por lo tanto, sólo los resultados de los dos ensayos restantes se combinaron y no hubo diferencias estadísticamente significativas, con una diferencia de medias ponderada de -1,075 transfusiones sanguíneas (IC del 95%: -2,918 a 0,768). Sólo cuatro ensayos informaron las tasas de nuevas hemorragias y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre terlipresina y placebo. Ningún ensayo informó datos sobre la duración de la hospitalización. (15)

- **Terlipresina vs Ocreótide:** Tres ensayos identificados con 203 paciente, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la Terlipresina y la octreotide en cuanto a la mortalidad (riesgo relativo 1,20; IC del 95%: 0,66 a 2,15). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el fracaso de la hemostasia inicial a favor de la octreotide, con un riesgo relativo combinado de 1,62 (IC del 95%: 1,05 a 2,50) y no hubo heterogeneidad estadística. Las tasas de nuevas hemorragias y los procedimientos necesarios para la hemorragia no controlada o las nuevas hemorragias sólo se informaron en dos ([Pedretti 1994](#); [Silvain 1993](#)) de los tres ensayos y no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la Terlipresina y la octreotide. [Brunati 1996](#) informó las transfusiones sanguíneas sólo como mediana y rango: dos unidades en el grupo Terlipresina (rango uno a cinco) y tres unidades en el grupo octreotide (rango uno a ocho); ver [Tabla 04](#). La diferencia de medias ponderada para los otros dos estudios favoreció a la octreotide (0,684 unidades, IC del 95%: 0,090 a 1,279), sin embargo, hubo heterogeneidad estadística significativa ( $\chi^2 = 7,08$ ;  $gl = 1$ ). Ningún estudio suministró datos sobre la duración de la estancia hospitalaria. (15)
- **Terlipresina vs Somatostatina:** Tres ensayos que no mostraron diferencias entre la terlipresina y la somatostatina en cuanto a mortalidad (riesgo relativo 0,95; IC del 95%: 0,62 a 1,48), fracaso de la hemostasia inicial (riesgo relativo 1,05; IC del 95%: 0,67 a 1,63), tasas de nuevas hemorragias (riesgo relativo 1,20; IC del 95%: 0,80 a 1,81) y procedimientos necesarios para la hemorragia no controlada o nuevas hemorragias (riesgo relativo 1,02; IC del 95%: 0,63 a 1,64). Las transfusiones sanguíneas y de plasma se informaron juntas en [Walker 1996](#) y se estableció, mediante comunicación personal con los autores, que las mismas se administraron en cantidades aproximadamente iguales. Por lo tanto, la media informada se dividió por dos y la desviación estándar informada se dividió por cuatro antes de combinar los resultados con los otros dos estudios. No hubo diferencias en cuanto a la diferencia de medias ponderada de las transfusiones sanguíneas entre la terlipresina y la somatostatina (diferencia de medias ponderada -0,004; IC del 95%: -0,419 a 0,412). La duración de la hospitalización (días) sólo estuvo disponible en [Feu 1996](#) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la terlipresina y la somatostatina (diferencia de medias ponderada 2,00; IC del 95%: -2,03 a 6,03). (15)
- **Terlipresina vs Vasopresina:** Cinco estudios, donde no se mostró diferencias estadísticamente significativas entre la terlipresina y la vasopresina en cuanto a mortalidad

(riesgo relativo 1,39; IC del 95%: 0,96 a 2,00), fracaso de la hemostasia inicial (riesgo relativo 0,85; IC del 95%: 0,65 a 1,13) y la tasa de nuevas hemorragias (datos disponibles de sólo cuatro de los cinco estudios, que proporcionaron un riesgo relativo de 1,44, con un IC del 95%: 0,93 a 2,25). Sólo D'Amico 1994 informó los procedimientos que se realizaron para la hemorragia no controlada y no hubo diferencias significativas entre los grupos terlipresina y vasopresina (riesgo relativo 0,58; IC del 95%: 0,30 a 1,11). Desaint 1987 y Chiu 1990 no informaron las necesidades de transfusión sanguínea, mientras que Freeman 1982 informó sólo una mediana y un rango sin media o desviación estándar (Tabla 05). en los dos estudios restantes (D'Amico 1994; Lee 1988) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos terlipresina y vasopresina (diferencia de medias ponderada -0,033 transfusiones sanguíneas, IC del 95%: -0,517 a 0,457). (15)

Pese a los estudios realizados y los resultados obtenidos descritos en la literatura actual, las conclusiones aun no son firmes en cuanto al beneficio del uso de un vasoactivo frente a otro. Dentro de los tres estudios en que se comparo Terlipresina vs Ocreotide (Pedretti 1994; Brunati 1996; Silvain 1993) se clasificaron de "baja calidad" mediante la escala de Jadad. Ninguno de estos estudios fue doble ciego. Pedretti 1994 describe un ocultamiento adecuado de la asignación al tratamiento, mientras que en Silvain 1993 o Brunati 1996 no existe una descripción del ocultamiento.

Por otro lado los tres estudios en que se compara el uso de Terlipresina vs Somatostatina en el tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal, dos de los estudios incluidos (Feu 1996; Walker 1996) se clasificaron de "alta calidad" mediante la escala de Jadad y Pauwels 1994 se calificó de baja calidad. Feu 1996 y Walker 1996 describieron un ocultamiento adecuado mediante fármacos indistinguibles pre empacados en cajas numeradas, mientras que en Pauwels 1994, no hubo descripción de un método de ocultamiento de la asignación al tratamiento.

Los cinco estudios en que se comparo Terlipresina vs Vasopresina, fueron clasificados de baja calidad, sólo un estudio (D'Amico 1994) describió un método adecuado de ocultamiento de la asignación al tratamiento.

Teniendo en cuenta que todos estos estudios reportados en la literatura, en cuanto a la utilidad de este medicamento, fueron realizados principalmente en Francia y en Italia; y que la Terlipresina no ha sido autorizada por la FDA, actualmente en Latinoamérica, aun no existen estudios que describan el uso de este medicamento para el tratamiento de el sangrado digestivo alto de origen variceal, pese a que en Europa su administración está permitida para el tratamiento de sangrado digestivo alto y Síndrome Hepatorenal.

#### . **Definiciones:**

- ▶ **Tiempo cero:** Tiempo de administración de medicamento en el momento del ingreso. (8,11)
- ▶ **Fuente del sangrado:** Lesión con sangrado activo, coagulo adherente, presencia de lesión sin evidencia de sangrado sin otra fuente potencial de sangrado. (8,11)
- ▶ **Tipo del sangrado:** Activo: lesión con sangrado a chorro (8,11)
- ▶ **Control del sangrado:** Sangrado terminado en la primeras 24 horas sin presencia de hematemesis, concentración de hemoglobina estable sin requerimiento de transfusión, condición hemodinámica estable. (8,11)
- ▶ **Resangrado:** Hematemesis o descenso de hemoglobina asociado a melenas posterior a control del sangrado. (8,11)

## 9. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Hay consistencia entre los resultados obtenidos con el uso local de Terlipresina y los resultados obtenidos en los estudios publicados sobre la eficacia de este medicamento, para el tratamiento del sangrado digestivo alto de etiología variceal?

## **10. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El sangrado gastrointestinal secundario a la ruptura de varices esofágicas es una causa frecuente de complicación y muerte en los pacientes con cirrosis hepática. En las últimas décadas se ha logrado disminución de la mortalidad por esta causa de un 40% a un 20%, gracias al mejoramiento e implementación de tratamientos efectivos y del cuidado médico en general. En el tratamiento de esta entidad patológica, se incluye la administración de agentes vasoactivos, siendo este el único método terapéutico que puede ser iniciado tempranamente y por personal no especializado, sin embargo en la actualidad, existe aún gran controversia con respecto a la elección del agente vasoactivo y su eficacia.

## **11. JUSTIFICACION**

El sangrado digestivo alto de origen variceal es considerada una emergencia médica para la cual se ha propuesto diferentes modalidades de tratamiento, en las que se incluyen técnicas farmacológicas, endoscópicas, quirúrgicas y radiológicas, siendo la terapia farmacológica la piedra angular del tratamiento. Pese a los estudios realizados y los resultados obtenidos descritos en la literatura actual, las conclusiones aun no son firmes en cuanto al beneficio del uso de un vasoactivo frente a otro. En la actualidad no se disponen de estudios aleatorizados controlados con muestras significativas y de alta calidad, del uso de Terlipresina y los demás agentes vasoactivos, para el tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal, ni comparación de los desenlaces en Latinoamérica con la literatura actual.

## **12. OBJETIVOS**

### **12.1. Objetivo general:**

- ▶ Describir la experiencia del HUS en el tratamiento médico con terlipresina, en sangrado digestivo alto de origen variceal, para comparar los desenlaces con los ya reportados en la literatura.

### **12.2. Objetivos específicos:**

- ▶ Describir los desenlaces en el tratamiento médico de pacientes con terlipresina (Re sangrado y mortalidad) en el HUS.
- ▶ Describir la frecuencia de presentación de eventos adversos: arritmia cardíaca (Bradicardia, Fibrilación auricular y Taquicardia Ventricular), Insuficiencia Respiratoria, necrosis cutánea en el sitios de administración del medicamento, con el uso de terlipresina en el tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal, en pacientes del HUS.

## **13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

- Presentación a comisión de posgrados Universidad de La Sabana 20 de Enero de 2012
- Presentación a comisión de Investigación HUS Diciembre de 2012.
- Presentación comité de Ética HUS Febrero de 2013

- Recopilación de información Febrero y Marzo de 2013
- Análisis de datos Abril de 2013
- Entrega Final Mayo 2013

## 14. MATERIAL Y MÉTODOS

### 14.1. Tipo de estudio

- ▶ Estudio retrospectivo observacional, serie de casos.
- ▶ Revisión de historias clínicas de pacientes con sangrado digestivo alto, de origen variceal, con tratamiento médico, en los periodos entre 2009 y 2013, en el Hospital Universitario de la Samaritana.

### 14.2. Sujetos y pruebas

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sangrado digestivo alto de origen variceal, con confirmación diagnóstica por vía endoscópica, que consultaron al servicio de urgencias del HUS entre el periodo comprendido entre el año 2009 al 2013. Elección del tratamiento a criterio médico

### 14.3. Variables del estudio:

No	Nombre	Definición	Tipo	Escala de Medición	Valores
1	Muerte	Muerte secundaria a sangrado digestivo alto de origen variceal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
2	Resangrado	Hematemesis o descenso de hemoglobina asociado a melenas en 24 hr después control del sangrado.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
3	Control del sangrado	Sangrado terminado en la primeras 24 horas definido por ausencia de hematemesis, concentración de hemoglobina estable (que no hayan descenso superiores a 1 gr/dl en 24 hr), sin requerimiento de transfusión 24 hr después del inicio de el tratamiento medico, condición hemodinámica estable (ausencia de reanimación con cristaloides o vasopresores 24 después de iniciado bolo de el	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No

		tratamiento medico.			
4	Fracaso en la hemostasia inicial	Pruebas de hemorragia continua como melena, hematemesis y aspirado nasogástrico de sangre o parámetros hemodinámicos y niveles de hemoglobina inestables o ambos después de 12 hr de iniciado el tratamiento.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
5	Hospitalización	Ingreso a un hospital para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
6	Hospitalización en UCI	Ingreso a una unidad de cuidado intensivo para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
7	Tiempo de Hospitalización	Tiempo de hospitalización en sala general o en UCI medido en horas, para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal.	Cuantitativa	Continua	
8	Arritmia Cardíaca	Desarrollo de arritmia cardíaca (Bradycardia, Firbrilación Aricular; Taquicardia Ventricular), secundario al uso de Terlipresina para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
9	Insuficiencia respiratoria	Desarrollo de insuficiencia respiratoria secundario a al uso de Terlipresina para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No
10	Alteraciones en el lugar de administración	Desarrollo de Necrosis en el lugar de inyección secundario a al uso de Terlipresina para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si/No

#### 14.4. Pruebas estadísticas a utilizar:

Las variables cuantitativas se describirán con promedio y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartil según corresponda. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias en números y porcentajes.

**15. LUGAR:** Hospital Universitario de La Samaritana

**16. CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

No se hará intervención en pacientes de ninguna clase. Se realizara únicamente la revisión de historias clínicas en los periodos comprendidos por con siguiente es un estudios sin riesgos para los pacientes y no requiere consentimiento informado. Decreto 8430 de 1993 (Artículo 11: Investigación sin riesgo).

**17. RESULTADOS**

**17.1. Caracterización Epidemiológica:**

Se revisaron 250 historias clínicas de pacientes a quienes se les administró terapia farmacológica con Terlipresina, entre Enero de 2009 y Marzo de 2013 con el fin de detectar los casos de sangrado digestivo alto de origen variceal manejados con este medicamentos. De las historias clínicas revisadas, a 39 pacientes se les administró agentes vasoactivos, desde su ingreso a urgencias (Terlipresina) como tratamiento médico de sangrado digestivo alto de origen variceal. A los 211 pacientes restantes, se les administro Terlipresina como tratamiento farmacológico para Síndrome hepatorenal y sangrado digestivo por otra causa. La Tabla 1, resume las características epidemiológicas.

De la muestra total estudiada la mediana de edad fue de 63 con una mediana de amplitud intercuartil (AIC) de 49 a 71, de los cuales el 38,5% (n: 15) fueron mujeres y el 61,5% (n: 24) fueron hombres. A todos los pacientes se les hizo confirmación diagnóstica de sangrado digestivo alto con evidencia de sangrado activo en el momento de la realización de la endoscopia de vías digestivas altas y así mismo se constató la presencia de varices esofágicas, las cuales fueron clasificadas de acuerdo al grado de severidad, encontrando que 4 (10,3%) pacientes presentaron varices esofágicas grado I, 10 (25,6%) pacientes grado II, 21 (53,8%) pacientes grado III y 3 (7.7%) pacientes grado IV.

La creatinina en promedio del total de la población fue de 0,81 mg/dL con DE (DE) de 0,32, el promedio de bilirrubina total fue de 1,4 mg/dL con DE de 0,93, el promedio de albumina fue de 2,72 gr/dL con DE de 1,36 y la mediana del INR fue de 1,2; con amplitud intercuartil (AIC) de 1,10 a 1,49. El grado de severidad de la enfermedad hepática fue medido mediante la clasificación de Child Pugh y el Score de Meld, encontrando que 4 (10.8%) pacientes fueron clasificados como Child A, 24 (64,9%) pacientes como Child B y 8 (21.6%) pacientes como Child C; el Score de Meld con una mediana de 10 y una AIC de 9 a 14,5.

**Tabla No.1**

Edad: mediana (AIC)		63 (49 a 71)
Sexo	Mujer: n (%)	15 (38,5%)
	Hombre: n (%)	24 (61,5%)
Grado de Várices Esofágicas	1: n (%)	4 (10,5%)
	2: n (%)	10 (26,3%)

	3: n (%)	21 (55,3%)
	4: n (%)	3 (7,9%)
Creatinina (mg/dL) promedio (DE)		0,81 (0,33)
Bilirrubina Total (mg/dL) mediana (AIC)		1,10 (0,8 a 1,5)
Albumina (g/dL) mediana (AIC)		2,5 (2,2 a 3,1)
INR mediana (AIC)		1,2 (1,10 a 1,5)
Child Pugh	00: n (%)	1 (2,7%)
	Child A: n (%)	4 (10,8%)
	Child B: n (%)	24 (64,9%)
	Child C: n (%)	8 (21,6%)
Score de Meld mediana (AIC)		10 (9 a 14,5)
Medicamento	Terlipresina: n (%)	39 (100%)

## 17.2. Desenlaces:

De la muestra total estudiada, 6 (16,2%) tuvieron resangrado. Se logró control del sangrado en 32 (82,1%) pacientes. Hubo fracaso en la hemostasia inicial en 5 (12,8%) pacientes. 8 (20,5%) requirieron admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI) para tratamiento de sangrado digestivo alto de origen variceal.. La mediana del tiempo total de hospitalización fue de 120 horas para ambos grupos, con una AIC de 96 a 144. Ninguno de los pacientes presentó arritmia cardíaca, insuficiencia respiratoria o desarrollo de necrosis cutánea en el sitio de administración de medicamento, secundario al uso de agentes vasoactivos. En la Tabla 2 se resumen los resultados.

**Tabla No. 2**

<b>Muerte</b>	Vivo: n (%)	33	(84,6%)
	Muerto: n (%)	6	(15,4%)
<b>Resangrado</b>	No: n (%)	31	(83,8%)
	Si: n (%)	6	(16,2%)
<b>Control del Sangrado</b>	No: n (%)	7	(17,9%)
	Si: n (%)	32	(82,1%)
<b>Hemostasia exitosa (si: hemostasia exitosa; no: fracaso en hemostasia)</b>	Si: n (%)	34	(87,2%)
	No: n (%)	5	(12,8%)
<b>Hospitalización UCI</b>	No: n (%)	31	(79,5%)
	Si: n (%)	8	(20,5%)

<b>Tiempo Hospitalización (hr) mediana (AIC)</b>		120	(96 a 144)
<b>Arritmia Cardíaca</b>	No: n (%)	39	(100,0%)
	Yes: n (%)	0	(0,0%)
<b>Falla Respiratoria</b>	No: n (%)	39	(100,0%)
	Yes: n (%)	0	(0,0%)
<b>Alteración Cutánea</b>	No: n (%)	39	(100,0%)
	Yes: n (%)	0	(0,0%)

## 18. DISCUSION

Nuestro estudio es el primero en Latinoamérica en describir la experiencia del uso de agentes vasoactivos en el tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal. Encontramos que la mortalidad en los pacientes en que los que se usó Terlipresina fue del 15,4%, que comparada con la de los estudios publicados, Walker 1986 (12%), Freeman 1989 (20%), Soderlund 1990 (10%) Pauwels 1994 (35%), Levancher 1995 (29%) se encuentra entre las más bajas. Esto probablemente en relación a que la clasificación de la severidad de la enfermedad hepática de base de acuerdo al Child Pugh de los pacientes en los estudios reportados es más grave a la de nuestros pacientes, con mayor número de pacientes con Child C (60%) en comparación a nuestra población (20,5%) (16,17,18).

Se logró control del sangrado en un 82,1% en el grupo de Terlipresina, porcentaje que se asemeja, incluso supera, al porcentaje reportado con el uso de Terlipresina en la literatura actual, Walker 1986 (80%), Freeman 1989 (60%), Soderlund 1990 (84%) Pauwels 1994 (65%), Levancher 1995 (71%)(16, 17, 18).

En nuestro estudio encontramos que el 16,2% de los pacientes tuvo resangrado, porcentaje que es menor al porcentaje de resangrado en los estudios reportados por Walker 1986 (20%) y Levancher 1995 (63%), sin embargo mayor al reportado por Freeman 1989 (7%) (16, 17,18). Ninguno de estos estudios tuvo significancia estadística para resangrado en comparación a placebo..

Adicionalmente encontramos que el fracaso de la hemostasia inicial fue del 12,8%, requiriendo en estos pacientes nuevo control endoscópico y ligadura de varices, logrando control del sangrado en el todos los pacientes luego del segundo procedimiento. Feu 1996, reporto 34%, requiriendo bolo adicional del medicamento, con lo cual logran control del sangrado en un 70%, luego de la dosis adicional (16,18). Nuestro porcentaje de fracaso de la hemostasia inicial es menor al reportado en la literatura. El tiempo de hospitalización total para el tratamiento del sangrado reportado en la literatura es en promedio 5 días (120 hr) , igual a los datos que obtuvimos en nuestros casos (7,17). No hay datos reportados de tiempo de hospitalización en UCI, sin embargo en nuestro estudio se encontró, que 8 (20,5%) pacientes requirieron hospitalización en UCI. Cabe anotar que la mayoría de estos pacientes fueron de sexo masculino, mayores de 65 años y con mayor grado de varices esofágicas. La severidad de la enfermedad hepática de base no tiene relación.

Dentro de los resultados obtenidos en nuestro análisis, no se reportaron eventos adversos para el medicamento, a diferencia de los resultados obtenidos en los estudios previamente publicados, donde se han reportado eventos cardiovasculares con el uso de Terlipresina (28.8%), sin embargo con una incidencia muy baja: Taquicardia ventricular Feu 1996 (1,2%), Bradicardia Feu 1996 (12,4%) y D`Amico 1994 (0,4%), Taquicardia Supraventricular Feu 1996 (1,2%). Colín 1987 reporta 0,4% de incidencia de falla ventilatoria asociado al uso de Terlipresina y Feu 1996 reporta 1,2% de incidencia de alteración cutánea en el sitios de administración del medicamento (7,16,17).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los descritos en los estudios preliminares sobre este medicamento, reportados en la literatura actual. No hay mayores diferencias en cuanto a mortalidad y tiempo de hospitalización, sin embargo encontramos menor resangrado y fracaso en la hemostasia inicial, con mayor control del sangrado y menor incidencia de eventos adversos, considerando así, que la Terlipresina es un agente vasoactivo efectivo en el tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal. Podría llegar a tener beneficio frente a los demás agentes vasoactivos, en cuanto a que se utiliza menor cantidad de dosis, no requiere dosis en infusión, ni monitorización continua en el momento de la administración. Sin embargo dada la escasa evidencia que existe actualmente sobre la eficacia de la terlipresina frente a los otros medicamentos vasoactivos disponibles, se requiere de estudios aleatorizados, controlados y enmascarados para determinar su eficacia y costo efectividad frente a otros medicamentos vasoactivos.

## 19. REFERENCIAS

1. Seo Y, Kim Y, Ahn S, Yu S, Soon B, Choi S. Clinical Features and Treatment Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 635-43.
2. Boyd R, Butler J. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. *Emerg Med J* 2005;22:433-437.
3. Augustin S, González A, Ganescá J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010 July 27; 2(7): 261-274.
4. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-631.
5. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 473-478.
6. Nevens F. Non-invasive variceal pressure measurements: validation and clinical implications. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1996; 58: 413-437.
7. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53-64.
8. Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, Albillos A, Bañares R, Calès P, Pateron D, Bernard B, Vinel JP, Bosch J. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000; 32: 471-476
9. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Westphal M. Continuous terlipressin infusion in patients with septic shock: less may be best, and the earlier the better? *Intensive Care Med* 2007;33: 1669-1670.
10. Umgelter A, Reindl W, Schmid RM, Huber W. Continuous terlipressin infusion in patients with persistent septic shock and cirrhosis of the liver. *Intensive Care Med* 2008; 34: 390-391.
11. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, Balanzó J. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; 121: 110-117.
12. Moitinho E, Planas R, Bañares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Gálvez C, Bosch J. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712-718.
13. Abrales JC, Dell'Era A, Bosch J. Medical management of variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterol* 2004; 18(2):109-113.

14. Ioannou G, Doust, Rockey DC. Terlipresina para la hemorragia aguda de várices esofágicas (Revision de Cochrane traducida). En la biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
15. Sanyal A, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology* 2008;134:1715–1728.
16. Faust Feu, Luis Ruiz del árbol, Rafael Bañares, Ramón Planas, Jaume Bosch, and members of the variceal bleeding study group. Double Blind Randomized Controlled Trial Comparing Terlipressin and Somatostatin For Acute Variceal Hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 111: 1291 – 1299.
17. Serge Levancher, Philippe Letoumelin, Dominique Pateron, Marcel Blaise, Claude Lepandry, Jean-Louis Pourriat. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *The Lancet*: sep 30, 1995; 346, 8979; ProQuest, pg. 865.
18. Hémorragie digestive aiguë par rupture de varices oesophagiennes: traitements vasoatifs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:B15-B20.
19. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrossi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 3.
20. Aldo Montaña Loza, Judith Meza Junco. Patogénesis de la hipertensión portal. *Revista de Investigación Clínica*. Vol 57, Num 4, Julio – Agosto de 2005.

**RESUMEN ANALÍTICO DE INVESTIGACIÓN (R.A.I)****ORIENTACIONES PARA SU ELABORACIÓN:**

El Resumen Analítico de Investigación (RAI) debe ser elaborado en Excel según el siguiente formato registrando la información exigida de acuerdo la descripción de cada variable. Debe ser revisado por el asesor(a) del proyecto. EL RAI se presenta (quema) en el mismo CD-Room del proyecto.

No.	VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE
1	NOMBRE DEL POSTGRADO	Medicina Interna
2	TÍTULO DEL PROYECTO	Uso de medicamentos vasoactivos (Terlipresina) en el tratamiento del sangrado del sangrado digestivo alto de origen variceal en el HUS.
3	AUTOR(es)	Nombre de quien(es) elaboró(ron) el proyecto y, se debe escribir primero los apellidos y seguidamente los nombres.
4	AÑO Y MES	Se registra el año y mes cuando de culminación del proyecto.
5	NOMBRE DEL ASESOR(a)	Mayo de 2013
6	DESCRIPCIÓN O ABSTRACT	Los agentes vasoactivos son la piedra angular en el tratamiento del sangrado digestivo alto variceal, con el cual se busca reducir presión portal y varicosa para controlar la hemorragia. Los estudios reportados, no aportan conclusiones firmes sobre la superioridad de un vasoactivo frente a otro y su elección es con base al criterio.
7	PALABRAS CLAVES	Se extraen del marco teórico o conceptual del proyecto (máximo 5 palabras).
8	SECTOR ECONÓMICO AL QUE PERTENECE EL PROYECTO	Educación
9	TIPO DE ESTUDIO	Trabajo descriptivo
10	OBJETIVO GENERAL	Describir la experiencia del HUS en el tratamiento médico con terlipresina, en sangrado digestivo alto de origen variceal para comparar los desenlaces con los ya reportados en la literatura.
11	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Describir los desenlaces en el tratamiento médico de pacientes con terlipresina (Re sangrado y mortalidad) en el HUS.
12	RESUMEN GENERAL	Introducción: El sangrado gastrointestinal alto de origen variceal, es una emergencia médica. Su tratamiento está dirigido hacia el control de la hemorragia, prevenir resangrado y mortalidad. Los agentes vasoactivos son la piedra angular del tratamiento en general, con el cual se busca reducir presión portal y varicosa para controlar la hemorragia. La literatura publicada hasta el momento no aporta conclusiones firmes sobre la superioridad de un agente vasoactivo frente a otro en el tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal. La Terlipresina es un agente vasoactivo efectivo en el tratamiento del sangrado digestivo alto de origen variceal.
13	CONCLUSIONES.	Podría llegar a tener beneficio frente a los demás agentes vasoactivos, en cuanto a que se utiliza menor cantidad de dosis, no requiere dosis en infusión, ni monitorización continua en el momento de la administración. Sin embargo, dada la escasa evidencia que existe actualmente sobre la eficacia de la terlipresina frente a los otros.
14	FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	1. Seo Y, Kim Y, Ahn S, Yu S, Soon B, Choi S. Clinical Features and Treatment Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis. J Korean Med Sci 2008; 23: 635-43.

Vo Bo Asesor y Coordinador de Investigación: