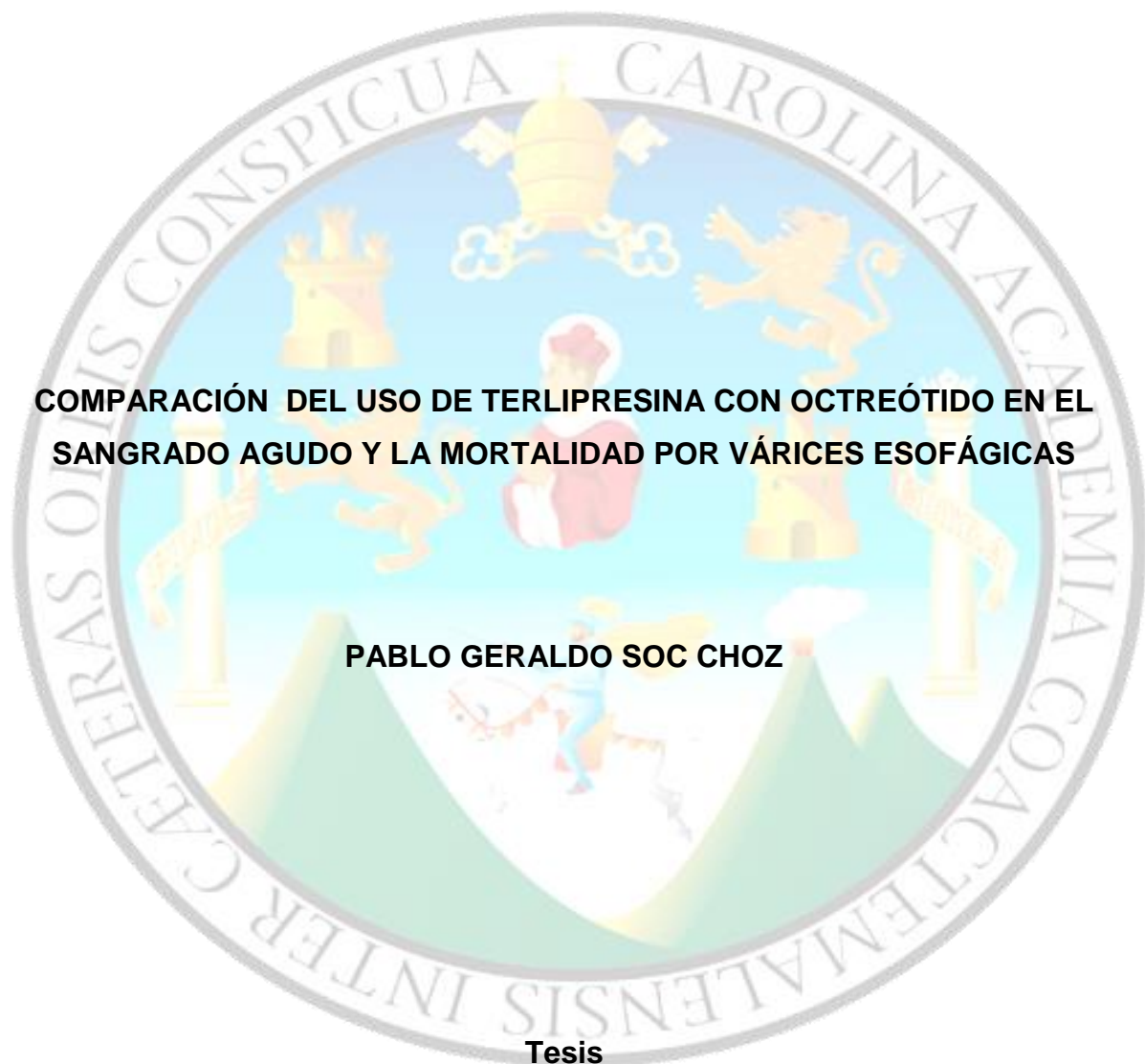


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON OCTREÓTIDO EN EL
SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES ESOFÁGICAS**

PABLO GERALDO SOC CHOZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencia Médicas
Maestría en Ciencia Médicas con Especialidad en Gastroenterología y
Endoscopia Digestiva
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y
Endoscopia Digestiva**

Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.320.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Pablo Geraldo Soc Choz

Registro Académico No.: 100015025

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**, el trabajo de TESIS **COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON OCTREÓTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES ESOFÁGICAS**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Iván García Martínez MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 06 de Septiembre de 2017

Doctor
Dr. Carlos Iván García Martínez MSc.
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimada Dr. García:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **PABLO GERALDO SOC CHOZ** carne **100015025**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el cual se titula: **“COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON OCTREÓTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES ESOFÁGICAS.”**

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **PABLO GERALDO SOC CHOZ**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


DR. IVÁN GARCÍA M.
Medicina Interna
Gastroenterología
11,964
Dr. Carlos Iván García Martínez MSc.
Asesor de Tesis

Guatemala, 06 de Septiembre de 2017

Doctor

Dr. Carlos Iván García Martínez MSc

DOCENTE RESPONSABLE

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON

ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Hospital Roosevelt

Presente

Estimada Dr. García:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **PABLO GERALDO SOC CHOZ** carne **100015025**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el cual se titula: **“COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON OCTREÓTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES ESOFÁGICAS.”**

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **PABLO GERALDO SOC CHOZ**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Revisora de Tesis





USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



A: Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Coordinador de Especialidades y maestrías
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 12 de Octubre 2017

Fecha de dictamen: 13 de Octubre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

PABLO GERALDO SOC CHOZ

Título

COMPARACION DEL USO DE TERLIPRISINA CON OCTREOTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VARICES ESOFAGICAS

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar impresión de tesis.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



ÍNDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	8
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	9
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	21
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
VIII. ANEXOS	29

ÍNDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA No.1	15
TABLA No.2	16
TABLA No.3	17
TABLA No. 4	20

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	PAGINA
GRÁFICA No.1	18
GRÁFICA No.2	19

RESUMEN

COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON OCTREÓTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES ESOFÁGICAS

ANTECEDENTES:

El sangrado agudo por várices esofágicas conlleva a una mortalidad de un 15% a 20% a pesar de la terapia endoscopia y el uso de drogas vasoactivas, el impacto en la mortalidad a los 42 días de los fármacos utilizados en el sangrado agudo ha sido poco estudiado.

OBJETIVOS:

Se comparó el uso de terlipresina con octreótido durante el sangrado agudo por várices esofágicas, y se determinó su impacto en la mortalidad.

METODOLOGÍA:

Es un estudio prospectivo longitudinal efectuado de enero de 2014 a octubre 2016 en el Hospital Roosevelt, en pacientes cirróticos con sangrado agudo por várices esofágicas, el tratamiento consistió en ligadura endoscópica de las varices y 5 días de tratamiento farmacológico, se dio un seguimiento hasta el día 42. La asociación de variables se realizó con tablas de contingencia, cálculo de RR con IC 95%, la supervivencia se analizó con gráficos Kaplan Meier y con regresión de Cox se determinó factores de riesgo de mortalidad.

RESULTADOS:

De 136 pacientes analizados 64 recibieron octreótido y 72 terlipresina. El tiempo de inicio de octreótido fue de 5.73 ± 0.36 y de terlipresina 5.68 ± 0.35 horas, $P= 0.4189$. El control del sangrado se logró en un 85.9% con octreótido y 83.3% con terlipresina, $P= 0.429$. La mortalidad temprana en el grupo de octreótido fue de 9.4 % y en terlipresina 11.1 % ($P= 0.482$), la mortalidad tardía de 21.6% y 25.6% ($P= 0.441$). La principal causa de muerte fue el resangrado. La supervivencia fue menor en los pacientes con Child-Pugh C.

CONCLUSIONES:

Terlipresina y octreótido, demostraron ser similares para el control del sangrado agudo por várices esofágicas, no se encontró diferencia significativa en la mortalidad entre ambos medicamentos.

Palabras claves: Sangrado agudo por várices esofágicas, terlipresina, octreótido, mortalidad temprana y tardía.

I. INTRODUCCIÓN

Las drogas vasoactivas constituyen la terapia farmacológica específica para el control del sangrado agudo de las várices esofágica, su acción consiste en reducir la presión de las varices al disminuir el flujo sanguíneo. La recomendación es iniciarlos tempranamente incluso tan solo con la sospecha de sangrado por várices esofágicas. La elección de la droga depende de su disponibilidad local (1).

En el meta-análisis realizado por Wells M, et al. Se incluyeron 30 ensayos clínicos, 3,111 pacientes demostró que con el uso de drogas vasoactivas durante el sangrado agudo por varices esofágicas, hubo disminución de la mortalidad al día 7 (RR 0.74; IC 95% 0.57–0.95; $P=0.02$; $I^2=0\%$), disminución de los requerimientos transfusionales (diferencia media agrupada -0.70 unidades transfundidas; IC 95% -1.01 a -0.38; $P<0.001$; $I^2=82\%$), menos días de estancia hospitalaria (diferencia media agrupada -0.71 días; IC 95% -1.23 a -0.19; $P=0.007$; $I^2=0\%$), mejoría significativa en la hemostasia (RR 1.21, IC 95% 1.13–1.30; $P<0.001$; $I^2=28\%$) (2).

En el estudio realizado a nivel nacional por Rivera G, et al., que comparó terlipresina y octreótido en sangrado variceal agudo, se analizaron 42 pacientes de forma retrospectiva, 22 pacientes en el grupo de terlipresina y 20 pacientes en el de octreótido, no hubo diferencia en los días de hospitalización, número de transfusiones y de la mortalidad entre ambos grupos terapéuticos (3).

En el ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo de Abid S, et al., se incluyeron 324 pacientes, 163 pacientes se trataron con terlipresina y 161 con octreótido, en el análisis de intención a tratar se logró el control del sangrado variceal en un 94.13%, 9 pacientes fallecieron en el grupo de terlipresina y 7 en el grupo de octreótido, $P=0.313$ (4). Un ensayo más reciente realizado por Seo YS, et al., que comparó terlipresina, somatostatina y octreótido, comprendió 780 pacientes, se alcanzó el control del sangrado en un 88.5%(5).

Con los estudios anteriores se demuestran la eficacia de las drogas vasoactivas para el control del sangrado agudo por várices esofágicas.

El sangrado variceal se produce a una tasa anual de 5%-15%, la prevalencia de este evento en nuestro hospital es más alta. Esta complicación está asociada a una mortalidad hasta de un 15% a 20% a pesar de los avances médicos (6).

El estudio realizado por Silvain C, et al., demostró que la mortalidad en pacientes que emplearon terlipresina durante el sangrado agudo fue del 28% y en los pacientes con octreótido un 22% a los 30 días (7). En otros ensayos clínicos como el de Cho SB, et al., efectuado en Korea se obtuvo una mortalidad a la 6ta semana del (8). En el estudio de Ck A, et al., llevado a cabo en la India la tasa de mortalidad

a la 6ta semana entre terlipresina y octreótido lo constituyeron el 13.7% y 17.6% respectivamente, $P=0.44$ (9). Seo YS, et al., encontró una mortalidad al día 42 del 13.1% en quienes utilizaron terlipresina, 11.3% somatostatina y 11.6% octreótido, $P=0.891$ (5). Es importante señalar que la mortalidad después del sangrado agudo no es el objetivo primordial de estos estudios.

La transcendencia de las drogas vasoactivas utilizadas durante el sangrado agudo por várices esofágicas en la mortalidad tardía aún no está muy claro. En el VI consenso de Baveno sobre hipertensión portal del 2015 se recomienda que el objetivo primordial de los estudios para el tratamiento del sangrado variceal agudo deben de evaluar la mortalidad a la 6ta semana (10).

Se llevó a cabo un estudio prospectivo longitudinal en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, durante enero de 2014 a octubre 2016, se comparó el uso de terlipresina con octreótido en el sangrado agudo y la mortalidad por várices esofágica. El control del sangrado se logró en el 83.3 % de pacientes con terlipresina y en el 85.9% con octreótido ($P= 0.429$), la mortalidad temprana fue de 11.1% y 9.4% ($P= 0.482$) y la mortalidad a la 6ta. Semana fue de 25.6% y 21.6% ($P= 0.441$), respectivamente.

II. ANTECEDENTES

Sangrado activo se define como el sangrado que emana a partir de una varice durante la endoscopia (8).

Las várices esofágicas se identifican en aproximadamente 30% de pacientes con cirrosis compensada y en el 60% de pacientes con cirrosis descompensada (4). Un predictor importante para el desarrollo de várices esofágicas es un gradiente de presión de la vena hepática (GPVH) mayor a 10 mm Hg (1). El sangrado de las várices esofágicas ocurre en el 10-20% de cirróticos por año y es más frecuente en quienes tienen várices grandes (4). El predictor más importante de la hemorragia es el tamaño de la varice, con un mayor riesgo del primer episodio de sangrado (15% anual) en los pacientes que tienen varices grandes. Otros predictores de la hemorragia es la descompensación de la cirrosis (Child B y C) y la presencia endoscópica de signos rojos en la pared de la varice (7).

La hemorragia variceal aguda es una emergencia médica y una de las complicaciones de la hipertensión portal que define el desarrollo de cirrosis descompensada, conlleva a tasas de mortalidad de 15% a 20 % a pesar de los avances médicos recientes (5). La hemorragia variceal a menudo conduce a un deterioro de la función hepática, y es un disparador para otras complicaciones de la cirrosis, como infecciones bacterianas o síndrome hepatorenal (1).

MANEJO DEL SANGRADO VARICEAL AGUDO

RESUCITACION INICIAL

La reanimación sigue los principios de ABC (vía aérea, respiración y circulación), el objetivo es prevención y corrección de shock hipovolémico (soluciones cristaloides transfusiones) y de las complicaciones asociadas al sangrado gastrointestinal (infección bacteriana, falla renal y descompensación hepática). La intubación endotraqueal es requerida si el riesgo de aspiración es alto en pacientes con encefalopatía profunda. Las transfusiones de células rojas empacadas deben de hacerse con el objetivo de mantener HB 7-8 g/dL. El tiempo de protrombina (TP) y la razón normalizada internacional (INR), no es un indicador fiable del estado de la coagulación en pacientes con cirrosis debido a una disminución concomitante de procoagulantes y anticoagulante (5,).

ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS

La infección bacteriana ocurre en un 35 a 66 % de los pacientes con hemorragia variceal aguda dependiendo de la severidad de la enfermedad hepática. La infección es un indicador pronóstico independiente de resangrado dentro de los 7 días. Debe de emplearse antibióticos profilácticos con quinolonas orales

(norfloxacina 400 mg dos veces al día durante 5-7 días o hasta el egreso del paciente) o ceftriaxona (1 g cada día vía intravenosa por 5-7 días o hasta el descargo), este último se prefiere en pacientes con cirrosis avanzada, cuando la prevalencia a resistencia a quinolonas es alta o en los que ya tenían tratamiento profiláctico con quinolonas (5,11).

Un reciente estudio retrospectivo sugiere que los pacientes con sangrado variceal agudo y Child A no requieren antibióticos profilácticos porque demostraron tener bajo riesgo de infección y muerte sin el uso de antibióticos profilácticos (12).

TERAPIA HEMOSTÁTICA

La recomendación actual para el tratamiento de la hemorragia por várices es comenzar la terapia temprana con medicamentos vasoactivos (idealmente durante la transferencia o de la llegada al hospital, incluso si sólo se sospecha de sangrado activo) y la terapia endoscópica (1).

SUSTANCIA VASOACTIVAS

El octreótido y la terlipresina son probablemente los dos fármacos más utilizados en todo el mundo para reducir la tasa de hemorragia aguda por varices en pacientes con hipertensión portal (13). Por lo que a continuación se describen aspectos importantes de estos vasoactivos.

OCTREÓTIDO

El octreótido es un análogo sintético de la somatostatina con acción prolongada, que es significativamente más potente que la somatostatina en la inhibición de la hormona del crecimiento y la liberación de glucagón, y es muy eficaz en el control de los tumores de acromegalia y endocrino. El octreótido ha demostrado atenuar los aumentos postprandiales en la presión portal y el flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior. Puede ser administrado por vía subcutánea. Se ha llevado al uso clínico del octreótido en hemorragia por varices esofágicas, en el que la somatostatina ha demostrado ser eficaz. La somatostatina y el octreótido tienen efectos ligeramente diferentes debido a las diferentes afinidades para los receptores de somatostatina (14).

Con un bolus de octreótido 50 µg se demostró disminución de la presión intravariceal en pacientes con hipertensión portal y cirrosis durante el primer minuto de su administración, retornando a sus valores basales dentro de los 2 minutos posteriores a su infusión, de igual forma se demostró reducción de la presión portal (15).

En el estudio doble ciego controlado con placebo de McCormick PA, et al. Después de un bolus de 25 µg de Octreótido hubo disminución significativa de la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y aumento de la presión arterial media y resistencia vascular sistémica media. Cuando se administró octreótido a 25 µg/hora la disminución de la frecuencia cardiaca fue significativa a los 3 y 15 minutos, con incremento de la presión capilar pulmonar en cuña a los 15 y 30 minutos, sin cambios significativos en la resistencia vascular sistémica. Con los que se demostró que los cambios hemodinámicos producidos por el octreótido son transitorios. Se observa disminución del GPVH durante el primer minuto después de la infusión de octreótido 50 µg, retornando a sus valores basales a partir de los 5 minutos. Durante la infusión continua de octreótido 50 µg/h se mantuvo disminución significativa de los niveles plasmáticos de glucagón a los 30 y 60 minutos, siendo no significativa la reducción a los 90 minutos (16)

Un estudio aleatorizado por medio de ultrasonido doppler, se encontró que con la administración de octreótido 50 µg durante 1 hora vía intravenosa hubo un descenso significativo en la velocidad y flujo portal, con aumento del índice de congestión de la vena portal y el índice de resistencia de la arteria mesentérica superior (17).

Los análogos de la somatostatina como el octreótido y vapreótido causan vasoconstricción esplénica debido a la inhibición de los péptidos vasodilatadores como el glucagón. Existe evidencia de vasoconstricción arterial local del octreótido en pacientes cirróticos (2,18).

La dosis de octreótido para sangrado por várices esofágicas es de 50 µg IV en bolus seguidos de una infusión continua 25-50 µg/h y la recomendación actual es mantener este tratamiento durante 5 días (10,19). Se ha empleado infusión de 25 µg/h con pocos efectos secundarios como fiebre, diarrea, dolor abdominal, dolor precordial, cambios EKG e hiponatremia (5).

TERLIPRESINA

La terlipresina (vasopresina de lisina-triglicil) es un análogo sintético de la vasopresina que se puede dar por inyecciones intravenosas intermitentes en lugar de por infusión intravenosa continua como la vasopresina. La terlipresina no parece tener un efecto sobre el activador del plasminógeno, que es claramente indeseable en el contexto de la hemorragia aguda de las várices (20).

La terlipresina tiene poco efectos secundarios cardiovasculares comparados con la vasopresina. Los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, tiene una circulación hiperdinámica con vasodilatación. La terlipresina tiene efectos hemodinámicos

sistémicos disminuyendo el gasto cardiaco, incrementado la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas (21).

Esto conduce a una disminución del flujo esplénico que conjuntamente con la vasoconstricción con el lecho vascular esplénico disminuye la presión portal en un 20% después de una dosis única, este efecto se logra en 30 minutos y sigue siendo significativo 4 horas después de su administración, la terlipresina tiene una vida media de 50 minutos. La eficacia general de la terlipresina en el control del sangrado variceal agudo oscila en un 75-8% (21,22).

En el meta-análisis de 20. Ioannou GN, et al. Se demuestra que comparado al placebo terlipresina reduce la mortalidad (riesgo relativo 0.66, IC 95% 0.49–0.88), reducción del sangrado no controlado (riesgo relativo 0.63, IC 95% 0.45-0.89) y el número de procedimientos por paciente por sangrado no controlado y resangrado (riesgo relativo 0.72, IC 95% 0.55-0.93) (21).

El efecto secundario más frecuente de la terlipresina es el dolor abdominal, los efectos graves como la isquemia del miocardio y periférica ocurren en menos del 3% de los pacientes (1).

La dosis de terlipresina en sangrado por várices esofágicas 2 mg IV cada 4 horas hasta controlar el sangrado, a partir de entonces de 1 mg cada 4 horas durante 5 días (10, 19). También se ha utilizado dosis de 2 mg IV en bolus seguido de 1 mg IV cada 6 horas por 5 días (5).

PREVENCIÓN DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

Recientes estudios sugieren que la lactulosa y la rifaxima pueden prevenir la encefalopatía hepática en pacientes cirróticos con sangrado digestivo superior, se necesitan más estudios para evaluar el riesgo beneficios de esta medicación (10).

ENDOSCOPIA

El procedimiento endoscópico de realizarse posterior a la estabilización hemodinámica, dentro de la primeras 12 horas de inicio del sangrado digestivo superior.

El monitoreo de los pacientes se realiza en una unidad de cuidados críticos. En ausencia de contraindicación (QT prolongado) se recomienda una dosis de eritromicina de 250 mg IV de 30-120 minutos antes de la endoscopia (10).

Los pacientes que tienen alteración de la consciencia deben de recibir protección de la vía aérea y la ligadura es la terapia endoscópica recomendada para el sangrado de las várices esofágicas (10)

TIPS

TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular) de manera temprana con stents cubiertos con politetrafluoroetileno (PTFE) dentro de las 72 horas (idealmente <24 horas) debe considerarse en paciente con sangrado de várices esofágicas, várices esófago-gástricas GOV1 y GOV2 con alto riesgo de fallar al tratamiento (por ejemplo Child-Pugh C < 14 puntos o Child-Pugh B con sangrado activo), después de la terapia farmacológica y endoscópica inicial (10).

BALÓN Y STENTS DE METAL AUTOEXPANDIBLE

El taponamiento con balón debe realizarse en sangrado por várices esofágicas refractario y como terapia puente, no mayor a 24 horas, los pacientes deben monitorizarse en una unidad de cuidados intensivos y considerar intubación. Los stents de metal autoexpandibles son una alternativa al taponamiento con balón en sangrados refractarios (10).

FALLA DEL TRATAMIENTO

El sangrado persistente a pesar de tratamiento farmacológico y endoscópico, puede ser manejado con TIPS cubierto-PTFE.

El resangrado durante los primeros 5 días puede manejarse con una segunda terapia, si el resangrado es severo, los TIPS cubierto-PTFE son la mejor opción probablemente (10).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Comparar el uso de terlipresina con octreótido en el sangrado agudo y la mortalidad por várices esofágicas, en pacientes cirróticos del departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante enero 2014 a octubre de 2016.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1 Establecer las tasas de control del sangrado agudo por várices esofágicas en los pacientes con uso terlipresina Vs octreótido.
- 3.2.2 Determinar la mortalidad temprana en ambos grupos terapéuticos.
- 3.2.3 Analizar la mortalidad tardía entre el grupo de terlipresina y octreótido.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Estudio Prospectivo longitudinal de 2 grupos terapéuticos.

4.2 POBLACIÓN

Pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal superior por várices esofágicas del departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt durante enero 2014 a octubre 2016.

4.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de la muestra se efectuó por conveniencia.

4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se usó el software G*power 3.1 con el método de comparación de medias entre dos grupos
- Nivel de confianza: 95%, poder: 80%
- Tamaño del efecto (asociación): moderado
- prueba de dos colas (son iguales o diferentes)
 - n= 64 pacientes el grupo de Terlipresina
 - n= 64 pacientes grupo de Octreótido
 - n= 128 pacientes en total

4.5 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Distinción por género de los pacientes	Dato que será tomado del expediente médico	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Se obtendrá del expediente médico	Cuantitativa discreta	Intervalo	<ul style="list-style-type: none"> • años
Fármaco	Tipo de droga vasoactiva que se empleara para control del sangrado	Registrado en las ordenas médicas y corroborado en el kardex de enfermería	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • terlipresina • octreótido
Falla del control del sangrado	1 o más de los eventos que ocurre 2 horas después de iniciar droga vasoactiva o después de endoscopia terapéutica hasta el día 5 desde el ingreso del paciente	Documentado por la evaluación médica, control de hematología y expediente médico	Cualitativa politómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • hematemesis o aspiración por sonda nasogástrica > 100 ml • desarrollo de shock hipovolémico • descenso de 3 gramos de Hb (9% Ht) durante 24 horas sin requerimientos transfusionales
Cálculo de Transfusiones sanguíneas	Índice de requerimientos transfusionales	Cálculo según la siguiente fórmula: Transfusiones	Cuantitativa continua	Razón	<ul style="list-style-type: none"> • Cociente de la división

		administradas/ hematocrito final- hematocrito inicial+1			
Diferencia de hemoglobina	Calculo del cambio de hemoglobina	A partir de la resta de Hemoglobina final-hemoglobina control	Cuantitativa continua	Razón	<ul style="list-style-type: none"> Diferencia de la resta
Control del sangrado	Cuando no se presentan los eventos que ocurren dentro de la definición falla del control de sangrado	Se obtendrá del seguimiento del paciente y expediente médico	Cualitativa dicotómica	nominal	<ul style="list-style-type: none"> Éxito fracaso
Cantidad de Transfusiones sanguínea	células empacadas administradas vía intravenosa	Suma de las transfusiones administradas	Cuantitativa discreta	Razón	<ul style="list-style-type: none"> Total de la suma
Mortalidad temprana	Muerte por cualquier causa desde el día de ingreso al día 5	Se obtendrá del seguimiento del paciente y expediente médico	Cualitativa dicotómica	nominal	<ul style="list-style-type: none"> Si No
Mortalidad tardía	Muerte por cualquier causa desde el día 6 al día 42	Según seguimiento del paciente y expediente médico	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Si No
Estancia hospitalaria	Tiempo de hospitalización por hemorragia digestiva variceal	Suma desde el día de ingreso hasta el día del egreso	Cuantitativa discreta	Razón	<ul style="list-style-type: none"> Total de la suma

4.6 PROCEDIMIENTO

Los pacientes con sangrado digestivo agudo que consultaron al servicio de emergencias del Hospital Roosevelt, se ingresaron al estudio previo consentimiento informado. Los médicos residentes de medicina interna evaluaron inicialmente a los pacientes, e iniciaron el manejo hemodinámico con soluciones cristaloides intravenosas (IV), a los pacientes que se lograron estabilizar hemodinámicamente se les manejó en sala general y los pacientes inestables (PA < 90/60 mm Hg) que no respondieron al manejo inicial se les traslado a sala de shock o unidad de cuidados intensivos para uso de aminas, ventilación mecánica para protección de vía aérea si presentaron alteración de la consciencia, según conveniencia se administró terlipresina 2 mg IV en bolus, seguido de 1 mg IV cada 6 horas u octreótido 50 µg IV bolus dosis inicial seguidos de una infusión 50 µg/hora

Todos los casos de sangrado digestivo fueron reportados a los médicos residentes de gastroenterología, quienes continuaron los medicamentos vasoactivos según datos clínicos de hepatopatía crónica o sospecha de sangrado de origen variceal. La mediación estuvo a cargo de las enfermeras graduadas del servicio, con las que se coordinó para asegurar la administración de los fármacos. Una vez los pacientes estabilizados dentro de las primeras 24 horas de su ingreso, se llevaron a endoscopia, se realizó ligadura con banda endoscópica cuando la causa del sangrado se debió a várices esofágicas, y se completaron 5 días de la droga vasoactiva elegida.

Conjuntamente con el servicio infectología se administraron antibióticos profilácticos con norfloxacin 400 mg vía oral dos veces al día o ceftriaxona 1 gramos IV cada 24 horas en los pacientes con cirrosis Child-Pugh B y C durante 5-7 días o hasta el alta del paciente. Se eligió ceftriaxona en los pacientes con uso previo o resistencia a quinolonas y en los cursaban con un score de Child-Pugh C. Se determinó peritonitis bacteriana espontanea, cuando el análisis del líquido peritoneal tenia >250 neutrófilos/mL o se aisló un germen en el cultivo.

Se dio seguimiento a los pacientes durante la hospitalización para para detectar hematemesis, shock hipovolémico y fallecimiento, el control de hematología se efectuó cada 24 horas durante 5 días para detectar cambios de hemoglobina, se indicó transfusiones de células empacadas si la hemoglobina fue menor a 7 g/dL, con el objetivo de mantener Hemoglobina entre 7 a 8 g/dL, el seguimiento a los 42 días se realizara por vía telefónica o por el cumplimiento de la cita en la consulta externa de Gastroenterología.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el resumen de resultados con tablas de frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y dispersión.

La asociación de variables cualitativas, se efectuó con tablas de contingencia, cálculo RR con IC 95%, prueba de Ji cuadrado de asociación lineal y exacta de Fisher. El análisis de las variables cuantitativas con prueba de Mann-Whitney.

La supervivencia se analizó con gráficos de Kaplan Meier y evaluación de significancia con prueba de Log-Rank.

Utilizando modelo de regresión de Cox se determinaron factores riesgo de mortalidad y pruebas de significancia de Wald.

El análisis de datos fue elaborado en SPSS 23.0 Epidat 3.1.

4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Expediente médico.
- Boleta de recolección de datos.
- Tabulación en una base de datos validada en Excel.

4.9 MATERIALES Y RECURSOS HUMANOS

- Pacientes con sangrado digestivo que consultaran a emergencia u hospitalizados en el Hospital Roosevelt.
- Médicos residentes de Medicina Interna.
- Médicos y residentes de anestesia.
- Médicos y residentes de la unidad de Gastroenterología y Endoscopia.
- Personal de enfermería.
- Personal de farmacia.
- Octreótido ampollas de 100 µg (Sandostatin®, Novartis.)
- Terlipresina ampolla de 1 mg (Glypressin®, Ferring).
- Jeringas, venoclisis, bombas de infusión.
- Soluciones dextrosa al 5 %.
- Endoscopios y ligaduras.
- Anestésicos propofol, midazolán, fentanilo.
- Computadora, papel, lapiceros, fotocopidora, impresora.

V. RESULTADOS

El objetivo del presente estudio fue comparar el uso de terlipresina con octreótido en el sangrado agudo y la mortalidad por várices esofágicas, en pacientes con cirrosis hepática.

Como se demuestra en la tabla No.1, fueron 2 grupos en el estudio, 64 pacientes recibieron octreótido y 72 pacientes recibieron terlipresina más ligadura con banda endoscópica, ambos brazos del estudio fueron homogéneos en sus características demográficas, condición clínica del paciente, grado de la cirrosis, comorbilidades, e intervención endoscópica y farmacológica. En la tabla No.2, se observa que ambos grupos también son homogéneos en sus pruebas de laboratorio.

En la tabla No.3 se compara la eficacia de octreótido vs terlipresina, el control de sangro agudo por várices esofágicas se logró en 55 pacientes (85.9%) del grupo de octreótido y en 60 pacientes (83.3%) con terlipresina, $P= 0.429$. El número de transfusiones administradas a los paciente fue de 3.1 ± 0.58 y 2.9 ± 0.67 , $P=0.875$. Los días de estancia hospitalaria fueron de 6.9 ± 0.19 y 7.1 ± 0.18 , $P=0.873$, respectivamente.

En el grupo de octreótido ocurrieron 6 muertes (21.6%) y en el de terlipresina 8 muertes (11.1%), $P= 0.482$ de forma temprana. La muerte tardía sucedió en 8 pacientes del brazo de octreótido, que representan una mortalidad acumulada del 21.6%, y en 11 pacientes en el brazo de terlipresina para una mortalidad acumulada del 25.6%, sin diferencia estadística significativa entre ambos brazos del estudio, ($P=0.361$). Las principales causas de muerte fueron por resangrado y falla hepática, en los 2 grupos terapéuticos, observándose 1 muerte por evento cerebrovascular en el grupo de octreótido. Ver tabla No.3

Como se observa en la gráfica No.1 la supervivencia está en relación a la evolución de la cirrosis hepática, los paciente con Child-Pugh A y B tienen mayor supervivencia que los pacientes con Child-Pugh C, esta diferencia con valor de $P= < 0.001$.

No se encontró diferencia estadística significativa, $P= < 0.543$ en la supervivencia al día 42 cuando se compararon los 2 grupos del estudio según el medicamento vasoactivo empleado durante el sangrado agudo, ver grafica No.2

Los factores de mayor riesgo de mortalidad significativos en el presente estudio, es el haber tenido un sangrado previo HR 2.745, IC 1.170 -6.436, $P= 0.020$. El tener hipertensión arterial asociada HR 3.47, IC 2.748-5.598, $P= 0.020$. Un score Child–Pugh alto HR 1.590, IC 1.308-1.932, $P= <0.001$, ver tabla No. 4

TABLA No. 1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DURANTE ENERO DE 2014 A OCTUBRE DE 2016

	OCTREÓTIDO n=64	TERLIPRESINA n=72	valor <i>P</i>
Edad, años	54.2 ± 8	52.7 ± 6	0.595
Masculino, n (%)	51 (80.6)	58 (79.7)	0.534
Causa de Cirrosis, n (%)			0.845
Alcoholismo	58 (90.6)	63 (87.5)	
HGNA	4 (6.3)	6 (8.3)	
Hepatitis C	2 (3.1)	3 (4.2)	
Sangrado previo, n (%)	7 (10.9)	8 (11.1)	0.597
Comorbilidades, n (%)			0.856
DM2	13 (20.3)	14 (19.4)	
HTA	6 (9.4)	5 (6.9)	
PA sistólica, mmHg	93 ± 14	92 ± 14	0.683
PA diastólica, mmHg	62 ± 12	61 ± 13	0.687
FC latidos/minuto	106 ± 10	107 ± 10	0.878
Grado Child-Pugh, n (%)			0.762
A	17 (26.6)	19 (26.4)	
B	17 (26.6)	23 (31.9)	
C	30 (46.8)	30 (41.7)	
Score Child-Pugh	10 ± 2	9 ± 2	0.784
Score MELD	18 ± 5	17 ± 6	0.600
Grado de Várices, n (%)			0.426
Grandes	59 (92.2)	68 (94.4)	
Pequeñas	5 (7.8)	4 (5.6)	
PBE, n (%)	6 (9.4)	5 (6.9)	0.418
T0_vasoactivo, horas	5.73 ± 0.36	5.68 ± 0.35	0.883
T0_endoscopia, horas	11.58 ± 0.85	11.08 ± 0.54	0.622

Fuente: Boleta de recolección de datos

DM2: Diabetes Mellitus 2; HTA: Hipertensión Arterial; PA: Presión Arterial; MELD: Model for End-stage Liver Disease; PBE: Peritonitis Bacteriana Espontanea; T0: tiempo cero

TABLA No. 2

PRUEBAS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DURANTE ENERO DE 2014 A OCTUBRE DE 2016

	OCTREÓTIDO n= 64	TERLIPRESINA n=72	valor <i>P</i>
Hb, g/dl	8 ± 2.4	7.9 ± 2.3	0.887
Ht, %	23.5 ± 6.2	23.4 ± 5.9	0.965
Plaquetas, K/uL	102 ± 33	101 ± 35	0.865
INR	1.77 ± 0.41	1.78 ± 0.41	0.815
Bilirrubinas, mg/dl	2.5 ± 1.54	2.58 ± 1.59	0.875
Albúmina, g/dl	2.97 ± 0.77	2.93 ± 0.75	0.790
AST, U/l	79.0 ± 65.5	78.6 ± 62.3	0.948
ALT, U/l	41.7 ± 26.5	42.1 ± 24.9	0.871
GGT, U/l	148 ± 328	180 ± 429	0.835
FA, U/l	176 ± 73	186 ± 65	0.832
LDH, U/l	252 ± 217	246 ± 205	0.789
Glucosa, mg/dl	165.8 ± 70.7	158.4 ± 66.6	0.485
Creatinina, mg/dl	0.96 ± 0.19	0.94 ± 0.18	0.700
BUN, mg/dL	24.6 ± 6.2	26.5 ± 6.8	0.906
Na, mEq/l	137 ± 3	139 ± 3	0.937
K, mEq/l	4.03 ± 0.6	4.06 ± 0.63	0.673

Fuente: Boleta de recolección de datos

Hb: Hemoglobina; Ht: Hematocrito; AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; FA: Fosfatasa Alcalina; LDH: Lactato Deshidrogenasa; BUN: Nitrógeno de Urea Sérico; Na: Sodio; K: Potasio

TABLA No. 3

COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DURANTE ENERO DE 2014 A OCTUBRE DE 2016

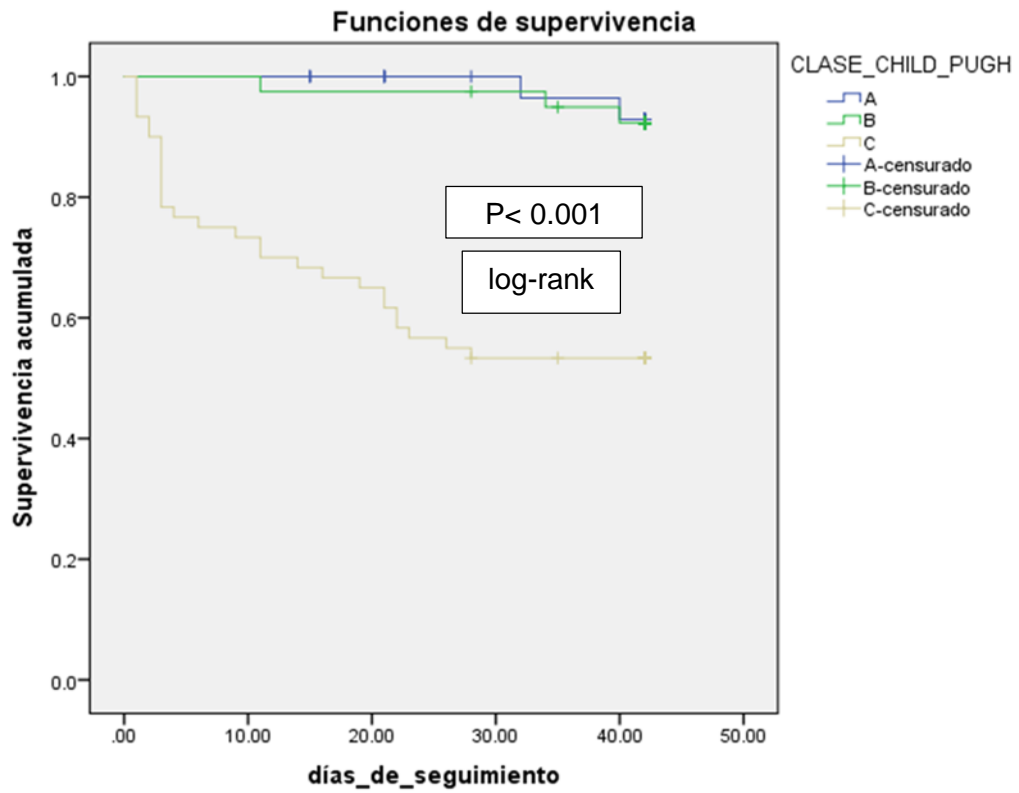
	OCTREÓTIDO n= 64	TERLIPRESIN A n=72	valor P
Control del sangrado, n (%)	55 (85.9)	60 (83.3)	0.429
No. De transfusiones	3.1 ± 0.58	2.9 ± 0.67	0.875
Estancia Hospitalaria, días	6.9 ± 0.19	7.1 ± 0.18	0.873
Mortalidad temprana, n (%)	6 (9.4)	8 (11.1)	0.482
Mortalidad tardía, n (%)	8 (21.6)	11 (25.6)	0.441
Causa de Muerte, n (%)			0.361
Resangrado	7 (50.0)	12 (68.4)	
Falla hepática	6 (42.9)	7 (31.6)	
ECV	1 (7.1)	0	

Fuente: Boleta de recolección de datos

ECV: Evento Cerebrovascular

GRÁFICA No. 1

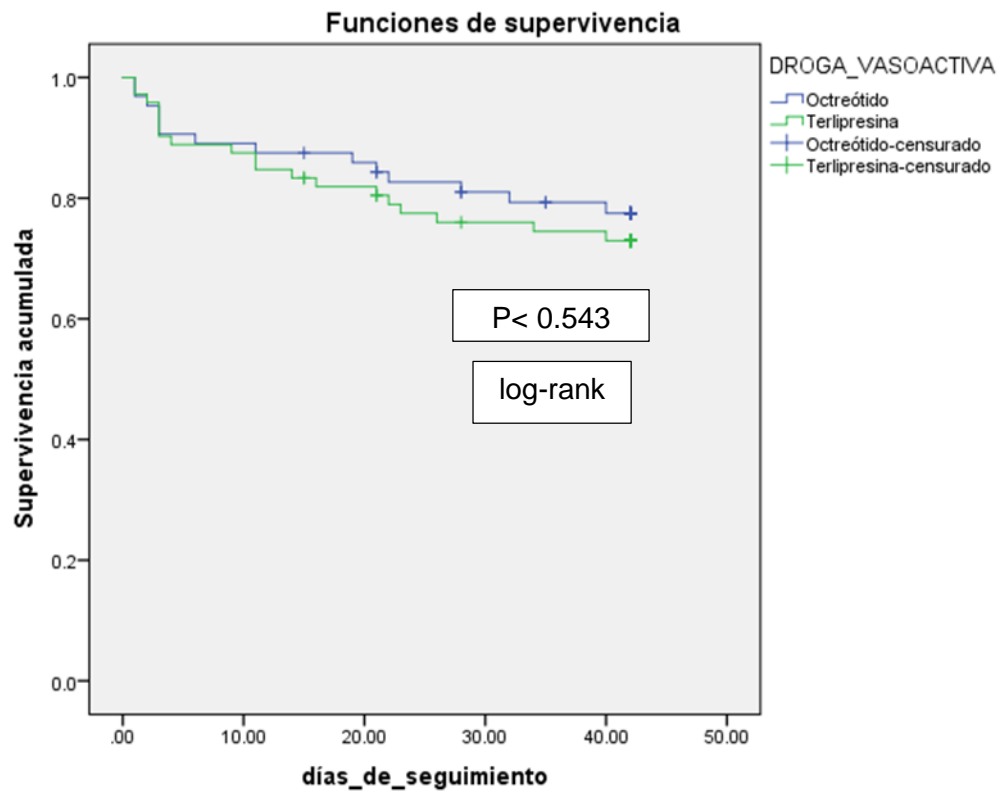
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR KAPLAN-MEIER DE LOS PACIENTES CON SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 2

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR KAPLAN-MEIER DE LOS PACIENTES CON SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS SEGÚN GRUPO TERAPÉUTICO



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 4

PREDICTORES DE MORTALIDAD CON REGRESIÓN DE COX DE LOS PACIENTES CON SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DURANTE ENERO DE 2014 A OCTUBRE DE 2016

	HR	IC 95%	Valor <i>P</i>
No. Transfusiones	0.278	0.148-0.523	<0.001
Hemoglobina	0.655	0.488-0.880	0.005
PA diastólica	0.933	0.895-0.972	0.001
Sangrado Previo	2.745	1.170-6.436	0.020
HTA	3.471	2.748-5.598	0.020
Score Child-Pugh	1.590	1.308-1.932	<0.001

Fuente: Boleta de recolección de datos

HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; PA: Presión Arterial;

HTA: Hipertensión Arterial

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En la presente investigación no se encontró diferencia entre octreótido y terlipresina, utilizados conjuntamente con ligadura de banda endoscopia, para el control del sangrado agudo por varices esofágicas logrando tasas del 85.9% y 83.3 % respectivamente; $P= 0.429$, similares resultados se observa en el estudio multicéntrico, de no inferioridad, aleatorizado realizado por Seo YS, et al. (5), observándose en terlipresina 89.7%, somatostatina 87.6% y octreótido 88.1%, $P= 0.752$. Nuestra investigación se compara con el estudio de Seo YS, ya que se emplearon la misma dosis y duración de vasoactivos.

El número de transfusiones de células empacadas que se administraron a los pacientes durante el estudio para mantener valores de Hb 7-8 gr, fueron con octreótido 3.1 ± 0.58 , con terlipresina 2.9 ± 0.67 , $P= 0.875$, de igual manera en la investigación de Seo YS, et al. (5), no hubo diferencia en el número de transfusiones entre terlipresina, somatostatina y octreótido (4.6 ± 4.5 vs 4.3 ± 4.1 vs $4.3 \pm$, $P=0.732$).

En el metaanálisis realizado por Wells M, et al. (2), hubo reducción de la estancia hospitalaria de los pacientes tratados con vasoactivos, 4 estudios fueron analizados, con 371 participantes, pero con baja calidad de evidencia. En este estudio los días de hospitalización fueron distintos entre ambos medicamentos, sin diferencia significativa, con octreótido la duración promedio de días fue de 6.9 ± 0.19 y con terlipresina 7.1 ± 0.18 , $P= 0.873$, con estos resultados se da otro aporte de los vasoactivos en la reducción de los días de hospitalización de paciente con sangrado agudo por várices esofágicas.

La mortalidad a los 5 días de tratamiento, en este estudio en general no fue mayor al 8%, no habiendo diferencia entre los vasoactivos, similares resultados se observan en el estudio de Seo YS, et al. (5), en donde no hay diferencia entre los grupos de terlipresina, somatostatina y octreótido, 8.0%, 8.9% y 8.8% respectivamente; $P=0.929$

Como objetivo primordial se pretendía conocer el impacto en la mortalidad al día 42 con el uso de vasoactivos, en el grupo de pacientes con octreótido falleció el 21.6% y con terlipresina un 25.6%; $P= 0.441$, un estudio reciente retrospectivo realizado por Hung TH, et al. (23), en donde se comparó la mortalidad a entre terlipresina y somatostatina en paciente cirróticos con sangrado de várices esofágicas e insuficiencia renal, la mortalidad a los 30 días fue de 16.7% y 18.6%, sin diferencia entre ambos grupos, $P= 0.232$. Con estos resultados se demuestra que en la mayor parte de evidencia disponible la mortalidad a la sexta semana por sangrado de várices esofágicas, sigue siendo mayor al 15% a pesar de la terapia combinada vasoactivo más ligadura con banda endoscópica.

Cualquier droga vasoactiva empleada durante el sangrado agudo por várices esofágicas, tiene el mismo impacto en la mortalidad al día 42, los factores que contribuye a un riesgo elevado de la mortalidad tardía es una enfermedad hepática avanzada, las complicaciones que acompañan a una cirrosis descompensada y comorbilidades asociadas, por ejemplo en este estudio fueron predictores de mayor riesgo de mortalidad la historia de sangrado previo, un score de Child-Pugh alto y la hipertensión arterial, en el estudio de Hung TH, et al. (23), el riesgo de mortalidad fue significativamente alto en paciente del género masculino, con encefalopatía hepática, ascitis, infección bacteriana, hepatocarcinoma e insuficiencia renal.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Octreótido y terlipresina en este estudio demostraron ser similares para lograr el control del sangrado agudo por várices esofágicas.
- 6.1.2 No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos terapéuticos en el número de requerimiento transfusionales y los días de hospitalización.
- 6.1.3 Las tasas de mortalidad temprana y tardía con ambos medicamentos, no demostraron diferencia estadística significativa.
- 6.1.4 La supervivencia al día 42 fue menor en los pacientes cirróticos con un score Child-Pugh C.
- 6.1.5 Demostraron ser predictores significativos de riesgo de muerte un sangrado previo, score Child-Pugh C e hipertensión arterial como comorbilidad asociada.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Octreótido y terlipresina deben emplearse en el sangrado agudo por várices esofágicas como parte del tratamiento inicial, su eficacia ha sido demostrada y similares resultados se obtuvieron en este estudio, a pesar que mortalidad tardía no ha disminuido a menos del 15-20%, esto probablemente se deba al grado avanzado de la cirrosis.

- 6.2.2 Realizar en la población estudios idealmente prospectivos y aleatorizados, que comprueben la eficacia de los fármacos vasoactivos durante el sangrado agudo por várices esofágicas utilizando dosis mínimas y 3 días de tratamiento.

6.3 APORTES

- 6.3.1 El estudio demostró que dosis mínimas de vasoactivos fueron eficaces para el control del sangrado agudo por várices esofágicas, se administró terlipresina 2 mg IV bolus inicial, seguido de 1 mg cada 6 horas por 5 días y de octreótido 50 µg IV bolus, seguido de 25 µg/hora por 5 días.
- 6.3.2 Primer estudio en el medio que establece tasas de mortalidad tardía, analiza la supervivencia y los factores de riesgo de mortalidad, de igual forma constituye un aporte para la literatura mundial, ya existen pocos estudios que tiene como fin evaluar los medicamentos vasoactivos durante el sangrado agudo y su efecto en la mortalidad tardía.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turon F, Casu S, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC. “Variceal and Other Portal Hypertension Related” *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013, 27(5):649-64.
2. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. “Meta-analysis: Vasoactive Medications for the Management of Acute Variceal Bleeds” *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35(11):1267-78.
3. Rivera G, Gática M, Morales D, López A. “Comparación del uso de Terlipresina vs Octreótido como Adyuvante en la Terapia Endoscópica de Ligaduras en Várices Esofágicas con Sangrado Activo” *Boletín AGG* 2013, 2:21-23.
4. Abid S, Jafri W, Hamid S, Salih M, Azam Z, Mumtaz K, et al. “Terlipressin Vs Octreotide in Bleeding Esophageal Varices as an Adjuvant Therapy With Endoscopic Band Ligation: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial” *Am J Gastroenterol* 2009, 104(3):617-23.
5. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. “Lack of Difference Among Terlipressin, Somatostatin, and Octreotide in the Control of Acute Gastroesophageal Variceal Hemorrhage” *Hepatology* 2014, 60(3):954-63.
6. Bhutta Aq, Garcia-Tsao G. “The Role of Medical Therapy for Variceal Bleeding” *Gastrointest Endosc clin N Am* 2015, 25(3):479-90.
7. Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, Czernichow B, Métreau JM, Fort E, et al. “Terlipressin Plus Transdermal Nitroglycerin vs. Octreotide in the Control of Acute Bleeding From Esophageal Varices: A Multicenter Randomized Trial” *Hepatology* 1993, 18(1):61-5.
8. Cho SB, Park KJ, Lee JS, Lee WS, Park CH, Joo YE, et al. “Comparison of Terlipressin and Octreotide with Variceal Ligation for Controlling Acute Esophageal Variceal Bleeding – A Randomized Prospective Study” *Korean J Hepatol* 2006, 12:385–93.
9. Ck A, Ks p, Devarbhavi H, Karanth D, Patil M, Balaraju G, et al. “Comparative Study of Terlipressin, Somatostatin and Octreotide in Acute Esophageal Variceal Bleed: A Prospective Randomised Study” *Hepatology* 2011, 54:459A.
10. de Franchis R, Baveno VI Faculty. “Expanding Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying

Risk and Individualizing Care for Portal Hypertension” J Hepatol 2015, 63(3):743-52.

11. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. “Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients with Advanced Cirrhosis and Hemorrhage” Gastroenterology 2006, 131(4):1049-56.
12. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. “Risk of Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics” Clin Gastroenterol Hepatol 2015, 13(6):1189-96.
13. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, et al. “Acute Hemodynamic Effects of Octreotide and Terlipressin in Patients With Cirrhosis: a Randomized Comparison” Am J Gastroenterol, 2005,100(3):631-5.
14. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, García-Pagán JC, et al. “Desensitization to the Effects of Intravenous Octreotide in Cirrhotic Patients With Portal Hypertension” Hepatology 1995, 21(5):1255-60
15. Jenkins SA, Baxter JN, Corbett WA, Shields R. “Effects of a Somatostatin Analogue SMS 201-995 on Hepatic Haemodynamics in the Pig and on Intravariceal Pressure in Man” Br J Surg 1985, 72(12):1009-12.
16. McCormick PA, Chin J, Greenslade L, Karatapanis S, Dick R, McIntyre N, et al. “Cardiovascular Effects of Octreotide in Patients With Hepatic Cirrhosis” Hepatology 1995, 21(5):1255-60
17. Fernández FJ, Jiménez M, García JM, Rebollo J, Herrerías JM. “Splanchnic Hemodynamic Effects of Somatostatin and Octreotide in Cirrhotic Patients. A Doppler Ultrasonographic Study” Rev Esp Enferm Dig 2008, 100(9):552-9.
18. Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, Groszmann RJ, et al. “Local Arterial Vasoconstriction Induced by Octreotide in Patients With Cirrhosis” Hepatology 2000, 31(3):572-6
19. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. “Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal hemorrhage in Cirrosis” Hepatology 2007, 46(3):922-38

20. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. "Systematic Review: Terlipressin in Acute Oesophageal Variceal Haemorrhage" *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Jan, 17(1):53-64
21. Bendtsen F, Krag A, Møller S. "Treatment of Acute Variceal Bleeding" *Dig Liver Dis* 2008, 40(5):328-36
22. Moller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. "Central and Systemic Haemodynamic Effects of Terlipressin in Portal Hypertensive Patients" *Liver* 2000, 20(1):51-9
23. Hung TH, Tsai CC, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC. "No Difference in Mortality Between Terlipressin and Somatostatin Treatments in Cirrhotic Patients With Esophageal Variceal Bleeding and Renal Functional Impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016, 28(11):1275-9

VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No registro _____ Fecha de Ingreso _____ Hora: _____
Nombre: _____ Edad (años): _____
NoTelefonos _____

Fecha Egreso _____ Duración de la hospitalización _____ (días)

1. Presentación de hemorragia digestiva: hematemesis _____ Melena _____
2. Tiempo de inicio de hemorragia digestiva _____ (horas)
3. Comorbilidades _____
4. Signos vitales: PA _____ Fc _____ Fr _____ T _____ %S0₂ _____ Peso (kg) _____ Talla (mts) _____ IMC _____
5. Ascitis ausente _____ Ascitis grado 1 _____ grado 2 _____ grado 3 _____
6. Encefalopatía: grado 0 _____ grado 1 _____ Grado 2 _____ grado 3 _____ grado 4 _____
7. Líquido peritoneal: Gram _____ Cultivo _____ recuento celular _____
Proteínas _____ albúmina _____ GASA _____
8. Peritonitis Bacteriana Espontanea: SI _____ No _____ Antibiótico _____
9. Profilaxis antibiótica: SI _____ NO _____ Antibiótico _____
10. Tipo de medicamento : Terlipresina _____ Octreótido _____
11. Fecha de inicio _____ Hora: _____ Finalizó _____ duración _____ (días)
12. Tiempo empleado para iniciar el fármaco :
Desde el inicio de síntomas _____ (horas) desde el ingreso _____ (horas)
13. Reacciones adversas del fármaco _____
14. Endoscopia:
Tiempo para efectuar el procedimiento a partir del ingreso _____ (horas)
Hallazgos:
Clasificación de Várices: pequeñas _____ medianas _____ Grandes _____
Evidencia de sangrado de várices SI _____ NO _____
Signos rojos: puntos rojo cereza _____ marcas rojas _____ hematoquiste _____
Localización: tercio proximal _____ tercio medio _____ tercio distal _____
Varices esofagogástricas: GOV1 _____ GOV2 _____ IGV1 _____ IGV2 _____
No. De ligaduras _____ Escleroterapia cianocrilato: SI _____ NO _____
15. Control del sangrado digestivo SI _____ NO _____
16. Falla del control del sangrado: cualquier evento de los siguientes que se presenten 2 horas después de iniciar el fármaco vasoactivo o después de la endoscopia terapéutica hasta el día 5
Hematemesis o aspiración por SNG > 100 ml de sangre fresca _____
Desarrollo de shock hipovolémico _____
Descenso de 3 g Hb (9% Ht) Durante 24 horas sin haberse transfundido _____
Muerte SI _____ NO _____
17. CHILD _____ MELD _____

18. Estudio de imagen de hígado : USG____ TAC____ RMN____
19. Hallazgos en estudio de imagen:
 Cambios cirróticos ____ hepatomegalia____ Normal ____
 Esplenomegalia ____ trombosis portal ____ hepatocarcinoma____
20. se realizó biopsia hepática SI ____ NO____ hallazgos_____
21. Causa de cirrosis:
 Alcohólica ____ HGNA____ CBP____ HAI ____ CEP ____ Viral____
 Otros____ desconocida ____
22. Muerte a los de 42 días: SI ____ NO _____
23. Laboratorios y Transfusiones

LABORATORIOS	FECHA						
WBC							
HB							
HT							
PLA							
GLU							
CREA							
BUN							
BT							
BD							
BI							
TGO							
TGP							
Na ⁺							
K ⁺							
Albumina							
GGT							
LDH							
FA							
INR							
TP							
TPT							
AgsHB							
Anti VHC							
VIH							
Amonio							
Transfusiones							
ABRI							
otros							

ESTUDIO DE LA COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON
OCTREÓTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES
ESOFÁGICAS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al Sr. / Sra.

1. Su médico tratante es el Dr. _____
2. El hospital mantiene personal e instalaciones para asistir a los médicos tratantes en la realización de procedimientos especiales de diagnóstico y tratamiento. Estos procedimientos pueden involucrar riesgo de fracaso, complicaciones y lesiones, tanto por causas conocidas o ignoradas. Usted tiene el derecho de ser informado de estos riesgos así como de la naturaleza del procedimiento, los beneficios y resultados esperados. Usted tiene el derecho de consentir o rehusar cualquier procedimiento propuesto.
3. Su médico tratante ha recomendado realizarle: ENDOSCOPIA DIGESTIVA SUPERIOR con el objetivo de diagnosticar la causa del sangrado digestivo
4. Por su firma al pie de este documento usted ha comprendido el procedimiento a realizar y acepta la realización del mismo.
5. Para el manejo del sangrado agudo por varices esofágicas el hospital cuenta con terlipresina u octreótido medicamentos que su eficacia ha sido comprobada en estudios, por lo que según disponibilidad se le administrara uno de estos fármacos.
6. Para asegurar que usted ha comprendido el procedimiento su médico le dará una explicación completa antes de que usted decida si va a dar o no su consentimiento, si tiene alguna pregunta, hágala.
7. Su firma en esta hoja significa que 1) usted ha leído y entendido la información provista en ella, 2) que el procedimiento ha sido explicado a usted adecuadamente por su médico, 3) que ha tenido la oportunidad de hacer preguntas, 4) que ha recibido la información concerniente al procedimiento, 5) que usted autoriza y consiente la realización del procedimiento.

FECHA _____ FIRMA _____

HORA _____ TESTIGO _____

SI ES FAMILIAR, INDICAR PARENTESCO _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquiera de los medios la tesis titulada "COMPARACIÓN DEL USO DE TERLIPRESINA CON OCTREÓTIDO EN EL SANGRADO AGUDO Y LA MORTALIDAD POR VÁRICES ESOFÁGICAS" para propósitos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial