


Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Escuela de Estudios de Postgrado

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff and a cross, surrounded by a wreath. The shield is set against a background of a landscape with mountains. The Latin motto "SICUT ERAS OUIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTIVENSIS INTER CETERAS" is inscribed around the perimeter of the seal.

TERLIPRESINA VERSUS OCTREOTIDE, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA  
LINEA EN HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR POR RUPTURA DE  
VARICES ESOFAGICAS

JUAN FRANCISCO ALVARADO MUÑOZ

Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias en Medicina Interna

Febrero 2014



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HACE CONSTAR QUE:**

El Doctor: Juan Francisco Alvarado Muñoz

Carné Universitario No.: 100020166

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Terlipresina versus octreotide, como tratamiento de primera línea en hemorragia gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas"**.

Que fue asesorado: Dr. Carlos Raúl Mendoza Flores

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 29 de enero de 2014

**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

//lamo

Guatemala 10 de enero del 2014

Doctor

**Jorge Alexander Walter García**

Docente responsable


Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Por este medio le envío el informe Final de Tesis “TERLIPRESINA VERSUS OCTREOTIDE, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR POR RUPTURA DE VARICES ESOFAGICAS “perteneiente al DR. JUAN FRANCISCO ALVARADO MUÑOZ, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ESNEÑAD A TODOS”

  
Dr. Carlos Raúl Mendoza F.  
MEDICINA INTERNA  
CUI 12,400

**Dr. Carlos Raúl Mendoza Flores**

Asesor de Tesis

Jefe de Servicio “Emergencia de Adultos”

Hospital General de Enfermedades

IGSS

Guatemala 10 de enero del 2014

Doctor

**Jorge Alexander Walter García**

Docente responsable

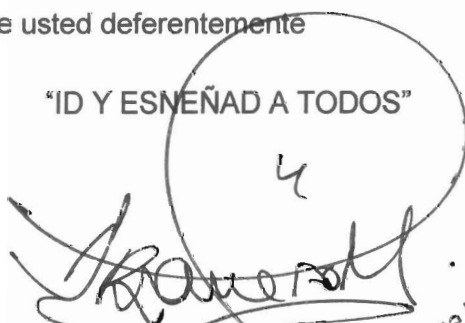
Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Por este medio le envío el informe Final de Tesis “TERLIPRESINA VERSUS OCTREOTIDE, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR POR RUPTURA DE VARICES ESOFAGICAS “perteneiente al DR. JUAN FRANCISCO ALVARADO MUÑOZ, el cual ha sido revisado y aprobado.**

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ESNEÑAD A TODOS”



**Dr. Jorge Luis Ranero Meneses**

Revisor de Tesis

Docente de Investigación

Maestría en Medicina Interna

Escuela de Estudios de Postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

USAC - IGSS

Dr. Jorge Luis Ranero M.  
Unidad de Terapia Intensiva  
HGE-IGSS

## INDICE DE CONTENIDOS

-	INDICE DE CONTENIDOS.....	
-	INDICE DE TABLAS.....	
-	INDICE DE GRAFICAS.....	
-	RESUMEN .....	
-	<b>I. INTRODUCCION</b> .....	1 – 2
-	<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	3 – 7
-	<b>III. OBJETIVOS</b> .....	8
-	<b>IV. MATERIAL Y METODOS</b> .....	9 – 12
-	<b>V. RESULTADOS</b> .....	13 – 19
-	<b>VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS</b> .....	20 – 21
	o <b>6.1. CONCLUSIONES</b> .....	22
	o <b>6.2. RECOMENDACIONES</b> .....	23
-	<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	24 - 26
-	<b>VIII. ANEXOS</b> .....	27

## **INDICE DE TABLAS**

-	Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas Basales.....	13
-	Tabla 2. Contingencia Mortalidad Comparando ..... Terlipresina vs Octeotide según el Genero	14
-	Tabla 3. Número de Transfusiones Con Células Empacadas comparando Terlipresina vs Octreotide.....	16
-	Tabla 4. Aumento del Hematocrito a las 48 horas Comparando Terlipresina vs Octreotide.....	17
-	Tabla 5. Rangos del Hematocrito Documentado a las 48 horas tras el inicio de Octreotide y Hematocrito al Egreso .....	18
-	Tabla 6. Rangos del Hematocrito Documentado a las 48 horas Tras el inicio de Terlipresina y Hematocrito al Egreso .....	18
-	Tabla 7. Contingencia Estancia Hospitalaria Comparando Terlipresina vs Octreotide.....	19
-	Tabla No. 8 Contingencia, Pronostico de Mortalidad por Rockall Score comparando Terlipresina vs Octreotide.....	19

## INDICE DE GRAFICAS

- Grafica 1. Barras agrupadas de contingencia  
Cruzando Género y Mortalidad comparando  
Terlipresina vs Octreotide..... 15
- Grafica 2. Supervivencia evaluando Mortalidad  
Comparando terlipresina vs octreotide a 28 días..... 15

## RESUMEN

La hemorragia digestiva alta es una emergencia médico quirúrgica que continua teniendo una elevada mortalidad, en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco Seguridad Social, anualmente se diagnostican 187 casos de sangrado digestivo alto, y esta se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad en los pacientes mayores de 18 años, a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años constituye una emergencia médica grave y se asocia con un 20% a 50% de mortalidad hospitalaria. Los tratamientos para la hemorragia de las várices esofágicas incluyen fármacos “vaso activos” teniendo en cuenta que sólo estos fármacos se puede comenzar de forma temprana. Por lo que se diseñó un estudio experimental de tipo observacional analítico. Metodología, se ingresaron al estudio a todos los pacientes con la impresión clínica de hemorragia digestiva alta secundaria a ruptura de varices esofágicas que hayan recibido tratamiento médico con octreotide o terlipresina y el punto primario del estudio fue evaluar si hay diferencia en términos de mortalidad realizando un análisis de supervivencia con el método de Kaplan – Meier con construcción de graficas de supervivencia comparadas mediante el test de Log – Rank. Y para los criterios de re sangrado se realizaron análisis no paramétricos para dos muestras relacionadas mediante la Prueba de Wilcoxon. Resultados, en el análisis de supervivencia se obtuvo un valor de  $p = 0.749$ , concluiríamos diciendo que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de ambos grupos evaluando mortalidad.



## I. INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta es una emergencia médico quirúrgica que continua teniendo una elevada mortalidad, a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años.

Su incidencia varía en los distintos países. Sin embargo, se estima que se presenta con una frecuencia entre 50 y 140 casos por cada cien mil habitantes. El aumento de la esperanza de vida de la población ha significado que en la actualidad esta situación se presente más frecuentemente en pacientes de edad avanzada, y en consecuencia con mayor número de patologías asociadas lo que ha estimulado a los distintos grupos de trabajo a buscar nuevas alternativas terapéuticas para mejorar los resultados en el tratamiento de esta afección.

Se desea evaluar las terapéuticas médicas dirigidas como primera línea de tratamiento en el sangrado digestivo secundario a la ruptura de varices esofágicas, generando datos confiables obtenidos a través de un estudio prospectivo aleatorizado randomizado comparando terlipresina contra octreotide, siendo el punto primario evaluar la eficacia de ambos en términos de reducción de la mortalidad. La hemorragia aguda de las vórices esofágicas constituye una emergencia médica grave y se asocia con un 20% a 50% de mortalidad hospitalaria. Los tratamientos para la hemorragia de las vórices esofágicas incluyen fármacos "vaso activos" (somatostatina, octreotida, vasopresina y terlipresina), tratamientos endoscópicos (escleroterapia o ligadura), taponamiento del balón, colocación de stent portosistémico intrahepático transyugular (en inglés, TIPS) y cirugía. De todos estos tratamientos potenciales, sólo la medicación vasoactiva se puede comenzar de forma temprana, mediante personal no especializado. Se supone que con su acción reducen el flujo sanguíneo portal o la resistencia intrahepática y, por lo tanto, reducen la presión portal. Existe una considerable controversia con respecto a su eficacia y a la amplia variación en su uso. Esto trasciende a nivel institucional y local, considerando que esta patología genera impacto por su alta mortalidad. Los beneficios teóricos que aportara la investigación podrá resolver las incógnitas sobre el comportamiento de esta patología en nuestra población así como sus características epidemiológicas, obteniendo datos importantes en término de decidir la mejor terapia.

El objetivo primario de la investigación fue comparar terlipresina vs octreotide como terapia médica de primera línea en cuadros de hemorragia gastrointestinal superior secundaria a ruptura de varices esofágicas evaluando reducción de la mortalidad, los puntos secundarios fueron comparar ambos medicamentos evaluando criterios de re sangrado y tiempo de hospitalización. Por lo que se ingresaron al estudio a todos los pacientes con la impresión clínica de hemorragia digestiva alta secundaria a ruptura de varices esofágicas que hayan recibido tratamiento médico con octreotide o terlipresina y el punto primario del estudio fue evaluar si hay diferencia en términos de mortalidad realizando un análisis de supervivencia con el método de Kaplan – Meier con construcción de graficas de supervivencia comparadas mediante el test de Log – Rank. Y para los criterios de re sangrado se realizaron análisis no paramétricos para dos muestras relacionadas mediante la Prueba de Wilcoxon.

## II. ANTECEDENTES

Las varices esofágicas son colaterales porto sistémicas que se forman como resultado directo de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis.<sup>(1,2)</sup> Constituyen la complicación de mayor relevancia clínica de la cirrosis ya que su ruptura lleva a la hemorragia variceal, la complicación letal más común de la cirrosis.<sup>(1,2)</sup> Las varices esófago gástricas se encuentran presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes cirróticos al momento del diagnóstico y su presencia se correlaciona en forma directa con la severidad de la enfermedad hepática.<sup>(3)</sup> La hemorragia variceal se produce a una tasa de 5 a 15 % anual y el factor predictor de sangrado más relevante es el tamaño de las varices. Otros factores son la cirrosis descompensada, Child-Pugh B o C, y la presencia de signos rojos en la endoscopia.<sup>(4,5)</sup>

En el meta análisis efectuado por Ioannou G, Doust J, Rockey DC, “Terlipresina para la hemorragia aguda de várices esofágicas”, donde el punto primario fue identificar si el tratamiento con terlipresina mejora el resultado en la hemorragia aguda de las várices esofágicas y si es seguro comparando esta droga con placebo, taponamiento con balón, tratamiento endoscópico y octreotide, concluyendo en que de acuerdo con el 34% de reducción del riesgo relativo de la mortalidad, la terlipresina debe considerarse efectiva en el tratamiento de la hemorragia aguda de las várices. Aún más, como los estudios únicos o los meta análisis no han demostrado que otro agente vasoactivo reduzca la mortalidad, es posible que la terlipresina sea el agente vasoactivo preferido en la hemorragia aguda de las várices.<sup>(6)</sup>

En el estudio “Terlipresina vs. Octreotide en sangrado digestivo por varices esofágicas como terapia adyuvante al tratamiento endoscópico” el punto primario fue evaluar la eficacia y seguridad de la Terlipresina contra Octreotide, concluyeron que la Terlipresina no fue inferior al Octreotide en términos de reducción de mortalidad, si se documento que la estadía hospitalaria fue más corta en el grupo que recibió terlipresina pero no hubo diferencias en los aspectos clínicos de re sangrado.<sup>(7)</sup>

El sangrado por várices esófago-gástricas es una emergencia que debe ser tratada en una unidad de cuidados intensivos por un equipo multidisciplinario de gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos y radiólogos intervencionistas.<sup>(11, 13, 21)</sup> El primer paso del tratamiento consiste en estabilizar hemodinámicamente al paciente, reemplazando el volumen sanguíneo perdido y previniendo las complicaciones.<sup>(9, 18, 21)</sup> Luego se identifica la causa del sangrado realizando una endoscopia de urgencia (durante las primeras seis horas), y simultáneamente tratar la lesión sangrante.<sup>(8, 9)</sup> Para el tratamiento del sangrado agudo disponemos de varias posibilidades: Tratamiento farmacológico, tratamiento mecánico, tratamiento endoscópico. Si con ellos no podemos controlar el sangrado debe considerarse el tratamiento quirúrgico o la colocación de una derivación o shunt portosistémico intrahepático transyugular.<sup>(18, 21)</sup>

Los medicamentos usados en el tratamiento del sangrado variceal agudo tienen por objeto reducir la presión portal y de esta forma detener el sangrado. Las drogas más usadas son la vasopresina, somatostatina, octreotide y terlipresina<sup>(4, 9)</sup>.

Vasopresina, es una hormona que casi ha dejado de usarse debido a sus efectos colaterales: bradicardia, isquemia miocárdica, hemorragia cerebral. La asociación con nitroglicerina disminuye dichos efectos colaterales.<sup>(21)</sup>

La somatostatina, es una hormona que es usada en infusión continua en dosis de 250 a 500 ug/h; después en bolo de 250 ug, que puede ser repetido hasta 3 veces en las primeras horas si el sangrado no es controlado. Estudios comparativos han mostrado que la Somatostatina es efectiva y segura para controlar el sangrado<sup>(4, 21)</sup>. Después de lograr la hemostasia (periodo de 24 horas sin signos de hemorragia), la perfusión de Somatostatina puede ser mantenida por 5 días para prevenir el resangrado.

El octreotide, es un análogo sintético de la Somatostatina que ha demostrado ser efectivo en disminuir las complicaciones del sangrado variceal después de tratamiento con escleroterapia de emergencia. Sin embargo, esta eficacia no se ha encontrado en el primer sangrado variceal<sup>(4, 14, 16, 20)</sup>.

La terlipresina (o glipresina), es un análogo de la vasopresina con efectos prolongados, y se administra en dosis de 2 mg cada 4 horas. Es mejor tolerada que la vasopresina y raramente causa efectos colaterales (5). Estudios controlados con placebo han mostrado que la eficacia en controlar el sangrado es del 80%. Una vez lograda la hemostasia la

terlipresina se administra por cinco días más en pequeñas dosis (1 mg/4 h), para prevenir el resangrado temprano. Además, ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de la gastropatía hipertensiva y en la prevención del resangrado variceal temprano luego de la escleroterapia <sup>(4, 10, 20)</sup>.

La ventaja del tratamiento farmacológico es que no requiere personal ni equipos especializados, permitiendo una inmediata administración de las drogas.

Algunas combinaciones son de constatada eficacia en el tratamiento de hipertensión portal, como el empleo de vasopresina y nitroglicerina en la hemorragia variceal aguda o de la utilización de los bloqueadores beta y nitratos para prevenir la recidiva hemorrágica. <sup>(25)</sup>

Es importante conocer que una vez que ocurre el sangrado variceal, el cese espontáneo del mismo ocurre en un 50% de los casos, pero en aquellos pacientes que tiene cirrosis hepática con una clasificación Child C y tienen sangrado activo al momento de la endoscopia será muy poco probable que tengan un cese espontáneo del sangrado, de ahí que se conozcan como factores de riesgo para resangrado los siguientes: Hemoglobina menor de 8 gr/dL, varices gástricas sangrantes, trombocitopenia, encefalopatía, cirrosis relacionada a alcohol, varices esofágicas de gran tamaño, sangrado activo durante la endoscopia, y un gradiente de presión venoso hepático mayor a 20 mm Hg. <sup>(8, 9, 10)</sup>

Siguiendo esta misma línea, una vez se sospeche que la causa del sangrado gastrointestinal superior es secundario a ruptura de varices esofágicas, el tratamiento farmacológico deberá ser iniciado y sostenido durante tres a cinco días, hasta confirmar la causa del sangrado a través de una endoscopia.

Para elegir el fármaco es importante mencionar que son conocidos los efectos hemodinámicos de la terlipresina y el octreotide en pacientes con cirrosis hepática estable, lo que difiere mucho de nuestra realidad ya que la mayor parte de pacientes que consultan por hemorragia gastrointestinal superior secundaria a ruptura de varices esofágicas cursan además con una cirrosis hepática descompensada. Diversos estudios han demostrado el efecto sostenido de la terlipresina sobre la presión portal y flujo

sanguíneo, comparado con un efecto transitorio del octreotide, sugiriendo que con el uso de terlipresina se pueden obtener mejores resultados en el tratamiento del sangrado digestivo variceal. La vida media de la terlipresina permite que sea administrada en bolus en dosis de 2 miligramos cada 4 a 6 horas hasta alcanzar 24 horas sin evidencia de sangrado digestivo activo.

Es importante recordar la duración del periodo hemorrágico se considera como de 120 horas (5 días), independientemente de que la hemorragia se haya detenido antes de agotarse este plazo. Siguiendo este criterio nos hallamos ante un fracaso terapéutico en cualquier paciente que llegue al término del día 5 sin que se haya controlado la hemorragia, ya sea por falta de control inicial o por recidiva precoz después de haberse detenido inicialmente la hemorragia, esto aclara el porqué de la duración del tratamiento y el tiempo mínimo de hospitalización en paciente con hemorragia digestiva alta.

Dentro de este marco de 5 días se han definido criterios clínicos (hematemesis), hemodinámicos (presencia de choque hipovolémico) y de laboratorio (caída de hemoglobina o hematocrito) para definir el fracaso al tratamiento inicial, a efectos de indicar un tratamiento alternativo. En la conferencia de consenso de Baveno IV, se decidió añadir también un criterio derivado de las necesidades transfusionales a través del índice de ABRI. Quedando definidos los criterios de fracaso al tratamiento en los siguientes: Hematemesis con más de 100 ml de sangre fresca en 2 horas después de haber iniciado el tratamiento farmacológico y/o endoscópico, desarrolló de choque hipovolémico, caída de 3 gramos de hemoglobina o bien 9% del hematocrito en menos de 24 horas sin haber utilizado terapia transfusional.

Entre un 10 a 20% de los pacientes que presentan hemorragia gastrointestinal de origen Variceal no responderán al tratamiento endoscópico y farmacológico inicial, teniendo como indicación un segundo intento en cuanto al procedimiento endoscópico si el paciente se encuentra hemodinamicamente estable. Si el sangrado es grave se debe realizar un tratamiento derivativo a modo de prevenir el deterioro clínico del paciente.

Dentro de los tratamientos que se ofrecen en estos casos se incluyen el taponamiento con balón y las derivaciones portosistémicas. En casos de sangrado masivo no controlado, se debe considerar la colocación de un balón de Sengstaken-Blakemore o el de Linton Nachlas. La colocación de un balón a nivel esofágico busca detener mediante un método de presión mecánico el sangrado secundario a las varices, lográndose este objetivo temporalmente en un 40-90% de los casos, debiéndose tener en cuenta que estos procedimientos tienen una elevada tasa de resangrado (50%) así como la presentación de complicaciones como infecciones y perforación, requiriendo un apegado monitoreo del paciente. Otro método descrito es la colocación de stents metálicos autoexpandibles cubiertos, reportándose menos complicaciones inmediatas en comparación de los métodos anteriormente descritos. El TIPS consiste en la creación de un canal a través del parénquima hepático, conectando una rama de la vena porta con una vena hepática, lográndose esto a través de radiología intervencionista. El canal se mantiene permeable a través de un stent metálico eautoexpandible idealmente cubierto. Este método al igual que la derivación quirúrgica, son efectivos para detener el sangrado con una tasa del 95%, sin embargo estos dos últimos métodos no han modificado la supervivencia a largo plazo con una mortalidad a las 6 semanas del 38%, mostrando la gravedad clínica de estos casos y lo avanzado de la enfermedad de base. <sup>(6)</sup>

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

- 3.1.1 Comparar terlipresina vs octreotide como terapia médica de primera línea en cuadros de hemorragia gastrointestinal superior secundaria a ruptura de varices esofágicas evaluando reducción de la mortalidad.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 3.2.1 Contrastar terlipresina vs octreotide como terapia médica de primera línea en cuadros de hemorragia gastrointestinal superior secundaria a ruptura de varices esofágicas evaluando el re sangrado a las 48 horas, evaluando número de transfusiones sanguíneas y nuevas hemorragias.
- 3.2.2 Diferenciar terlipresina vs octreotide como terapia médica de primera línea en cuadros de hemorragia gastrointestinal superior secundaria a ruptura de varices esofágicas evaluando tiempo de hospitalización.



## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:**

Tipo de estudio descriptivo, prospectivo con un Nivel Relacional.

### **4.2 POBLACIÓN:**

Pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de emergencia del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con diagnóstico de hemorragia gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas, que hayan recibido tratamiento médico con terlipresina u octreotide.

### **4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

De la población a estudio, la muestra se realizara por conveniencia incluyendo a todos los pacientes que ingresen al servicio de emergencia del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con diagnóstico de hemorragia gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas, que hayan recibido tratamiento médico con terlipresina u octreotide que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

### **4.4 UNIDAD DE ANÁLISIS:**

Registro en el expediente clínico de pacientes con diagnóstico de hemorragia gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas, que hayan recibido tratamiento médico con terlipresina u octreotide.

#### 4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE VARIABLES:

##### Criterios de Inclusión:

- 4.5.1 Pacientes afiliados, mayores de 18 años ingresados al servicio de emergencia del Hospital General de Enfermedades de Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con impresión clínica de Hemorragia Gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas.
- 4.5.2 Paciente con diagnostico de hemorragia gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas que hayan recibido tratamiento medico con octreotide o terlipresina.

##### Criterios de Exclusión:

- 4.5.3 Ser menor de 18 años.
- 4.5.4 Pacientes no afiliados al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- 4.5.5 Paciente con intolerancia o alergia conocida a los fármacos terlipresina u octreotide.

#### 4.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado.	Dato de la edad en años anotado en el registro clínico.	Numérica	Razón
Genero	Significancia sexual del cuerpo en la sociedad.	1= femenino 2= masculino	Categórica	Nominal
Tratamiento médico de HGIS por varices esofágicas	Tratamiento con los fármacos: terlipresina u octreotide	Uso terlipresina 0 = no 1 = si Uso octreotide 0 = no 1= si	Categórica	Nominal
Muerte	Extinción del proceso homeostático de un ser vivo y, por ende, concluye con el fin de la vida.	Murió 0 = no 1 = si	Categórica	Nominal
APACHEII	Clasificación sistémica de severidad de enfermedad, es aplicada 24 horas tras la admisión.	Score de 0 a 71 puntos	Numérica	Razón
Escala de CHILD PUGH	Es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis.	Clase A = 5 a 6 pts. Clase B = 7 a 9 pts. Clase C = 10 a 15 pts.	Categórica	Nominal
Tiempo de Hospitalización	Tiempo medido en días desde el momento del ingreso del paciente hasta su alta	Dato en días anotado en el expediente clínico.	Numérica	Razón

#### 4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

De los pacientes ingresados al servicio de emergencia del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con diagnóstico de cirrosis hepática y hemorragia gastrointestinal superior por ruptura de varices esofágicas fueron aleatorizados en la admisión para recibir terlipresina (grupo A) u octreotide (grupo B), a partir de ese momento se le dio seguimiento a cada caso hasta el alta hospitalaria y se realizó una revisión del expediente médico para poder llenar la información requerida en el Instrumento de Recolección de Datos (ver ANEXO No. 1).

#### 4.9 ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

El estudio está clasificado con una categoría de riesgo I, ambos medicamentos están indicados para el tratamiento de la patología que se está investigando, no existe conflicto de intereses, y se siguieron todas las recomendaciones de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

#### 4.10 PLAN DE PROCESAMIENTO DE ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

Con los datos obtenidos se creará una base de datos utilizando el programa EXCEL, para poderla exportar para análisis estadístico a SPSS 19. se realizó una organización y presentación de los mismos en tablas de doble entrada en las que cada entrada representa un criterio de clasificación (variable categórica) como resultado de esto las frecuencias son presentadas en forma de **tablas de contingencia**. Por lo que se presentaran en relación a los objetivos de la investigación comparando terlipresina vs octreotide, de la siguiente forma: mortalidad, criterios de re sangrado y tiempo de hospitalización. Así mismo se presenta el **análisis de supervivencia con el método de Kaplan – Meier** con construcción de graficas de supervivencia comparadas mediante el test de Log – Rank. Y para los criterios de re sangrado se realizaron **análisis no paramétricos** para dos muestras relacionadas mediante la Prueba de Wilcoxon.

## V. RESULTADOS

Durante el periodo de recolección de datos del estudio, 83 pacientes llenaron los criterios de inclusión y fueron enrolados en el estudio, al momento del ingreso al estudio fueron asignados aleatoriamente al grupo A (octreotide = 46 pacientes) y grupo B (terlipresina = 37 pacientes) las características demográficas y características clínicas basales están presentados en la Tabla 1. Ambos grupos de pacientes presentaron características homogéneas. El punto primario del estudio fue el análisis de supervivencia evaluando mortalidad al comparar terlipresina vs octreotide como terapia de primera línea en el sangrado digestivo por ruptura de varices esofágicas la Tabla 2. ofrece las frecuencias que resultan de cruzar cada categoría de la variable “genero” con cada categoría de la variable “mortalidad” segmentados por el medicamento utilizado; Así sabemos que, de los que utilizaron terlipresina 30 eran de género masculino y de estos 8 murieron secundario a sangrado digestivo por ruptura de varices esofágicas, en comparación a un total de 32 hombres que recibieron octreotide de los cuales 13 murieron.

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas Basales

VARIABLE	Grupo A (terlipresina)	Grupo B (Octreotide)	P valor
Edad (años)	59 +- 7	60 +- 7	0.3
Genero			
Femenino	7 (18.9%)	14 (30%)	0.06
Masculino	30 (81%)	32 (69.5%)	0.41
APACHE II	7 +- 3.4	8 +- 4.9	0.082
CHILD PUGH			
A	14 (37%)	17 (36.9%)	0.8
B	15 (40.5%)	17 (36.9%)	0.71
C	8 (21.6%)	12 (26%)	0.65

Tiempo de Hospitalización			
1 semana	10 (27%)	12 (26%)	0.84
2 semanas	19 (51%)	19 (41%)	0.09
3 semanas	8 (21 %)	13 (28%)	0.74

Datos expresados como media +- desviación estándar o número (porcentaje).

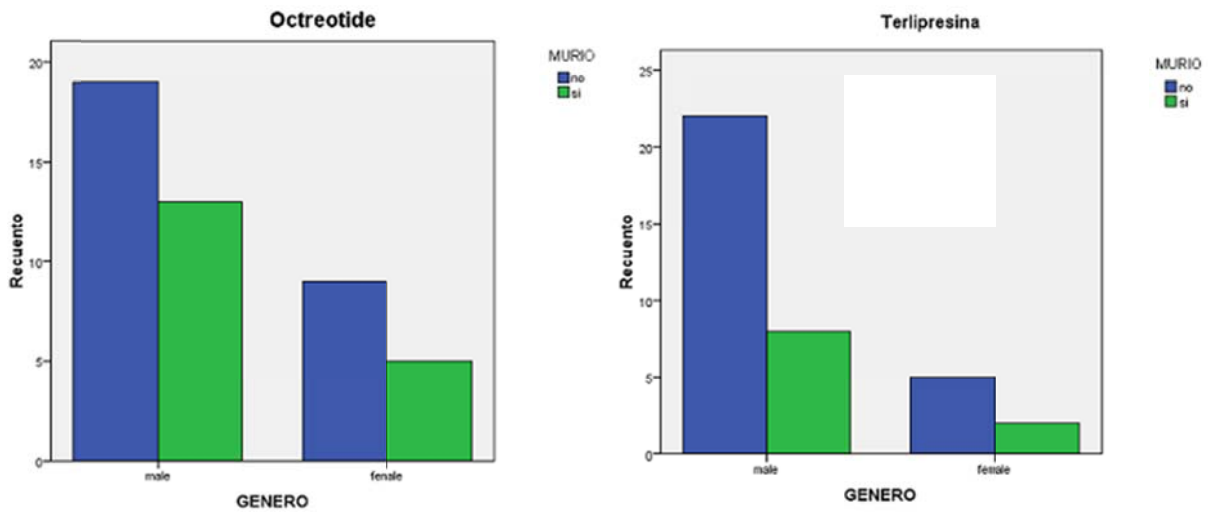
Tabla 2. Mortalidad por Genero Comparando Terlipresina vs Octreotide

	Murió		Total
	Si	No	
Octreotide			
Masculino	19	13	32
Femenino	9	5	14
Total	28	18	46
Terlipresina			
Masculino	22	8	30
Femenino	5	2	7
Total	27	10	37

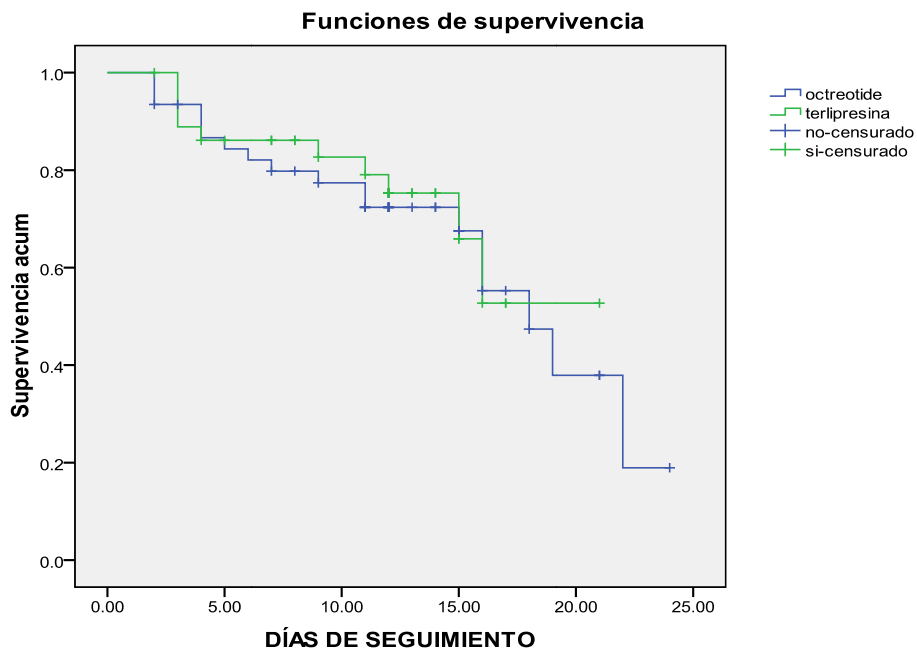
Datos expresados en números totales.

De la misma forma gráficamente al analizar barras agrupadas evidenciamos que el nivel crítico “significancia asintótica” es mayor que 0.05, y por lo tanto no podemos rechazar la hipótesis de bondad de ajuste y concluir que la variable mortalidad se ajusta a una distribución uniforme (no hay diferencia significativa) ver Grafica 1.

Grafica 1. Barras Agrupadas de Contingencias cruzando Genero y Mortalidad comparando Terlipresina vs Octreotide.



Grafica 2. Supervivencia evaluando mortalidad comparando terlipresina vs octreotide a 28 días



Para finalizar con el punto primario del estudio se realizo un análisis de supervivencia evaluando mortalidad al comparar terlipresina vs octreotide evidenciando que un valor de  $p = 0.749$ , corresponde a una probabilidad que no nos permite rechazar la hipótesis nula,

esto es, concluiríamos diciendo que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de ambos grupos evaluando mortalidad. En el gráfico como puede apreciarse hay una separación entre ambas curvas a favor del grupo que recibió terlipresina, pero a partir del día 15 de seguimiento no diferencia en incluso las curvas llegan a entrecruzarse, ver Gráfica 2.

La tabla 3, ofrece las frecuencias que resultan de cruzar cada categoría de la variable “terlipresina” con cada categoría de la variable “numero de transfusiones”. Puesto que el nivel crítico “significancia asintótica” es menor que 0.05, podemos rechazar la hipótesis de bondad de ajuste y concluir que la variable “numero de transfusiones” no se ajusta a una distribución uniforme (si hay diferencia estadísticamente significativa).

Tabla 3. Contingencia, Número de Transfusiones con Células Empacadas comparando Terlipresina vs Octreotide

	Número de Transfusiones			Total
	1 Unidad de CE	2 a 3 Unidades de CE	Más de 3 Unidades de CE	
Octreotide	4	26	16	46
Terlipresina	11	26	0	37
Total	15	52	16	83

Significancia asintótica (bilateral) 0.001

CE = células empacadas.

Dentro de los puntos secundarios del estudio al evaluar re sangrado se analiza el comportamiento del hematocrito en ambas terapias, La tabla 4, ofrece las frecuencias que resulta de cruzar cada categoría de la variable “octreotide” con cada categoría de la variable “SUBHTO = aumento del hematocrito”; de aquí sabemos que de los que casos en



que se utilizó octreotide en 24 de ellos se documentó una elevación del hematocrito y en 22 casos que se utilizó octreotide no hubo mejoría del hematocrito. Puesto que la significancia asintótica es mayor que 0.05, no podemos rechazar la hipótesis de bondad de ajuste y concluir que la variable “SUBHTO aumento de hematocrito” se ajusta a una distribución uniforme (no hay diferencia estadísticamente significativa).

Tabla 4. Aumento del Hematocrito a las 48 Horas comparando Terlipresina vs Octreotide

	Aumento de Hematocrito a las 48 horas		Total
	Si	No	
Terlipresina	17	20	37
Octreotide	22	24	46
Total	39	44	83

Significancia asintótica (bilateral) 0.865

Para llevar a cabo este análisis se realizó una selección de una nueva matriz tanto para los pacientes que recibieron octreotide como los que recibieron terlipresina para poder evaluar la evolución del hematocrito en ambos grupos a través de la prueba de Wilcoxon ver Tabla 5 documentando un valor de  $p = 0.021$  por lo que podemos rechazar la hipótesis de igualdad de promedios y concluir que las variables comparadas (HTO48H = hematocrito a las 48 horas y HTOEGRE= hematocrito al egreso) difieren significativamente, evidenciando un aumento del hematocrito al egreso en el grupo que se utilizó octreotide ver Tabla 6.

Tabla 5. Rangos del Hematocrito documentado a las 48 horas tras el inicio de Octreotide y Hematocrito al Egreso

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hematocrito Egreso – Hematocrito a las 48 horas	Rangos negativos	15 <sup>a</sup>	18.83	282.50
	Rangos positivos	28 <sup>b</sup>	23.70	663.50
	Empates	3 <sup>c</sup>		
	Total	46		
Significancia asintótica (bilateral) 0.021				
a. Hematocrito de Egreso < Hematocrito a las 48 horas				
b. Hematocrito de Egreso > Hematocrito a las 48 horas				
c. Hematocrito de Egreso = Hematocrito a las 48 horas				

Tabla 6. Rangos del Hematocrito documentado a las 48 horas tras el inicio de Terlipresina y Hematocrito al Egreso

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hematocrito de Egreso – Hematocrito a las 48 horas	Rangos negativos	16 <sup>a</sup>	15.91	254.50
	Rangos positivos	20 <sup>b</sup>	20.58	411.50
	Empates	1 <sup>c</sup>		
	Total	37		
Significancia asintótica (bilateral) 0.217				
a. Hematocrito de Egreso < Hematocrito a las 48 horas				
b. Hematocrito de Egreso > Hematocrito a las 48 horas				
c. Hematocrito de Egreso = Hematocrito a las 48 horas				

Tabla 7. Contingencia Estancia Hospitalaria comparando Terlipresina vs Octreotide

	Días de Hospitalización				Total
	Una Semana	Dos Semanas	Tres Semanas	Cuatro Semanas	
Terlipresina	10	19	8	0	37
Octreotide	12	19	13	2	46
Total	22	38	21	2	83

Significancia asintótica bilateral = 0.489

Las frecuencias que resulta de cruzar cada categoría de la variable “octreotide” con cada categoría de la variable “días de hospitalización” vs terlipresina se observa, que, de los que utilizaron octreotide en 13 casos se documentaron hospitalizaciones mayores de 3 semanas, a diferencia de 8 casos, en los que se utilizo terlipresina que cumplió dicho periodo de hospitalización obteniendo un valor de  $p = 0.489$  por lo que no podemos rechazar la hipótesis de bondad de ajuste y concluir que la variable “días de hospitalización” se ajusta a una distribución uniforme (no hay diferencia estadísticamente significativa) ver Tabla 7..

Tabla No. 8 Contingencia, Pronostico de Mortalidad por Rockall Score comparando Terlipresina vs Octreotide.

Mortalidad		Pronostico por Rockall Score		Total
		Buen pronostico	Mal pronostico	
No	Octreotide	9	0	9
	Terlipresina	14	0	14
Si	Octreotide	5	10	15
	Terlipresina	1	6	7
	Total	6	16	22

La Tabla 8, ofrece las frecuencias que resulta de cruzar cada categoría de la variable “terlipresina” con cada categoría de la variable “pronostico del rockall score” segmentados por mortalidad, así sabemos, que el grupo que no se documentaron muertes independientemente de la utilización de terlipresina u octreotide ninguno tenía mal pronóstico por el rockall score.

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

De la información documentada en la base de datos, se realizó una organización y presentación de los mismos en tablas de doble entrada en las que cada entrada representa un criterio de clasificación (variable categórica) como resultado de esto las frecuencias son presentadas en forma de **tablas de contingencia**. Por lo que se presentaron en relación a los objetivos de la investigación comparando terlipresina vs octreotide, de la siguiente forma: mortalidad, criterios de re sangrado y tiempo de hospitalización. Así mismo se presenta el **análisis de supervivencia con el método de Kaplan – Meier** con construcción de graficas de supervivencia comparadas mediante el test de Log – Rank. Y para los criterios de re sangrado se realizaron **análisis no paramétricos** para dos muestras relacionadas mediante la Prueba de Wilcoxon. Los estadísticos descriptivos se mencionaran la final de la presentación de los resultados

### TERLIPRESINA VS OCTREOTIDE ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EVALUANDO MORTALIDAD

Al realizar el análisis de supervivencia con el método de Kaplan – Meier con construcción de graficas de supervivencia comparadas mediante el test de Log – Rank se encontró un valor de  $p = 0.749$ , corresponde a una probabilidad que no nos permite rechazar la hipótesis nula, esto es, concluiríamos diciendo que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de ambos grupos evaluando mortalidad. En el Grafico No. 2 como puede apreciarse hay una separación entre ambas curvas a favor del grupo que recibió terlipresina, pero a partir del día 15 de seguimiento no hay diferencia en incluso las curvas llegan a entrecruzarse. En él meta análisis *“Terlipresina para la hemorragia aguda de varices esofágicas”*<sup>6</sup> se evidencio que la terlipresina si reducía la mortalidad, a pesar de ello este no fue un estudio comparativo, si no un estudio para evaluar seguridad y eficacia de la terlipresina, y al comparar nuestros resultados con un estudio comparativo cabeza a cabeza como el *“Terlipresina vs Octreotide en sangrado de Varices Esofágicas como terapia adyuvante con Ligadura con Banda por Endoscopia”*<sup>7</sup> en el que si se evaluó la sobrevida global, que no se evidencio diferencia estadísticamente significativa en términos de mortalidad al igual que en nuestro estudio.

## CRITERIOS DE RESANGRADO

Número de transfusiones con paquete globular: Puesto que el nivel crítico “significancia asintótica” es menor que 0.05, podemos rechazar la hipótesis de bondad de ajuste y concluir que la variable “numero de transfusiones” no se ajusta a una distribución uniforme concluyendo que si hay diferencia estadísticamente significativa al comparar el requerimiento transfusiones en el grupo de los pacientes que recibieron Terlipresina el cual fue menor que en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento médico con Octreotide. Esto contrasta con el estudio ya mencionado con anterioridad, “*Terlipresina vs Octreotide en el tratamiento de Varices Esofágicas como terapia adyuvante con Ligadura con Banda por Endoscopia*”<sup>7</sup> en el que se evaluó como criterio de re sangrado el numero de transfusiones recibidas por los pacientes sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.273$ ) a diferencia de el presente estudio que en la Tabla No. 2 evidencia una  $p = 0.001$ .

Valor del Hematocrito al egreso del paciente: debido que el nivel crítico (significancia asintótica bilateral) es menor que 0.05, podemos rechazar la hipótesis de igualdad de promedios y concluir que las variables comparadas (HTO48H = hematocrito a las 48 horas y HTOEGRE= hematocrito al egreso) difieren significativamente, evidenciando un aumento del hematocrito al egreso en el grupo que se utilizo octreotide.

## ESTANCIA HOSPITALARIA

Puesto que la significancia asintótica es mayor que 0.05, no podemos rechazar la hipótesis de bondad de ajuste y concluir que la variable “días de hospitalización” se ajusta a una distribución uniforme concluyendo que no hay diferencia estadísticamente significativa, entre el uso de terlipresina u octreotide en términos de días de hospitalización. Los datos anteriores contrastan con los hallazgos en el estudio “*Terlipresina vs Octreotide en el tratamiento de Varices Esofágicas como terapia adyuvante con Ligadura con Banda por Endoscopia*”<sup>7</sup> donde la estancia hospitalaria medida en horas fue menor en el grupo de terlipresina  $108.4 \pm 34.81$  contra  $126.39 \pm 47.45$  horas  $p < 0.001$ .

## 6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Concluimos que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de ambos grupos evaluando mortalidad, al comparar al grupo que recibió terapia médica con terlipresina contra el grupo que recibió octreotide.
- 6.1.2 Concluimos que si hay diferencia estadísticamente significativa al comparar el requerimiento de transfusiones en el grupo de los pacientes que recibieron Terlipresina el cual fue menor que en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento médico con Octreotide.
- 6.1.3 Concluimos que al comparar las variables hematocrito a las 48 horas y hematocrito al egreso, difieren significativamente, evidenciando un aumento del hematocrito al egreso en el grupo que se utilizó octreotide.
- 6.1.4 Concluimos no hay diferencia estadísticamente significativa, entre el uso de terlipresina u octreotide evaluando el número de días de hospitalización.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- 6.2.1 Se recomienda aplicar el presente protocolo de investigación, tomando en cuenta la endoscopia gástrica superior como parte del tratamiento del sangrado digestivo superior secundario a varices esofágicas y así comparar tratamiento médico contra tratamiento intervencionista.
  
- 6.2.2 Se recomienda continuar con esta investigación de manera multicentrica y así tener una mayor muestra de la población que consulta a unidades hospitalarias por diagnostico de hemorragia gastrointestinal superior.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch J, Groszman RJ. (eds): Portal hypertension: Pathophysiology and Treatment. Oxford, Blackwell 1994.
2. Bosch J. Medical Treatment of Portal Hypertension. *Digestion* 1998; 59: 547-555.
3. Levercher S, Letoumelin P, Pateron D. Early administration of terlipressin plus glyceril trinitrat to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346: 865-868.
4. Pedretti G, Elia G, Calzetti C, Magnani G, Fiaccadori F. Octreotide versus terlipressin in acute variceal hemorrhage in liver cirrhosis. Emergency control and prevention of early rebleeding. *Clinical Investigator* 1994;72(9):653-659.
5. Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, Czernichow B, Metreau 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.
6. Ioannou G, Doust J, Rockey DC Terlipresina para la hemorragia aguda de várices esofágicas, *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.
7. Abid Shahab, Jafri Wasim, Terlipressin vs. Octreotide in Bleeding Esophageal Varices as an Adjuvant Therapy With Endoscopic Band Ligation : A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The American journal of gastroenterology* 2009, vol. 104, nº3, pp. 617-623.
8. Carlos Sostres, MD, DScA, Angel Lanas, MD, Epidemiology and Demographics of Upper Gastrointestinal Bleeding: Prevalence, Incidence, and Mortality; *Gastrointest Endoscopy Clinic Of North America* 21 (2011) 567–581.
9. Adil Habib, MD, Arun J. Sanyal, MBBS, MD, FACP, Acute Variceal Hemorrhage, *Gastrointest Endoscopy Clinics Of North America* 17 (2007) 223–252.
10. R Jalan and P C Hayes, UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients, *Gut* 2000 46: iii1-iii15.



11. G-H Lo, W-C Chen, H-M Wang, et al, Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices, *Gut* 2009 58: 1275-1280 originally published online April 21, 2009.
12. R Moreau, T Asselah, B Condat, et al, Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study, *Gut* 2002 50: 90-94.
13. F Nevens, W Van Steenberghe, S H Yap, et al, Assessment of variceal pressure by continuous non-invasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide, *Gut* 1996 38: 129-134.
14. A K Burroughs, Octreotide in variceal bleeding, *Gut* 1994 35: S23-S27.
15. E M Vreeburg, C B Terwee, P Snel, et al, Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding, *Gut* 1999 44: 331-335.
16. Mitchell S. Cappell, MD, PhD, and Muhammad Abdullah, MD, Management of Gastrointestinal Bleeding Induced by gastrointestinal endoscopy, *Gastroenterology Clinics of North America*, volume 29 number 1 march 2000.
17. Atif Zaman, MD, MPH, Naga Chalasani, MD, Bleeding Caused by Portal Hypertension, *Gastroenterology Clinics of North America* 34 (2005) 623–642
18. Kevin M. Comar, MD, Arun J. Sanyal, MBBS, MD, Portal hypertensive bleeding, *Gastroenterol Clin N Am* 32 (2003) 1079–1105.
19. Velimir A. Luketic, MD, and Arun J. Sanyal, MBBS, MD, Esophageal Varices, Clinical Presentation, Medical Therapy, and Endoscopic Therapy, *Gastroenterology Clinics of North America*, Volume 29 number 2 june 2000.
20. Cecilia Miñano, MD, MPH, Guadalupe Garcia-Tsao, MD, Clinical Pharmacology of Portal Hypertension, *Gastroenterology Clinics of North America* 39 (2010) 681–695.
21. Christopher Kenneth Opio, MD, Guadalupe Garcia-Tsao, MD, Managing Varices: Drugs, Bands, and Shunts, *Gastroenterology Clinics of North America* 40 (2011) 561–579.
22. Douglas A. Corley, John P. Cello, Wayne Adkisson, Wei-Fang KO, and Karla Kerlikowske, Octreotide for Acute Esophageal Variceal Bleeding: A Meta-analysis, *Gastroenterology* 2001;120:946–954.

23. Arun J. Sanya, Jaime Bosch, Andres Blei, Vincente Arroyo, Portal Hypertension and Its Complications, *Gastroenterology* 2008;134:1715–1728.
24. Guadalupe Garcia–Tsao, Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis, *Gastroenterology* 2001;120:726–748.
25. C. Villanueva, C. Aracil, J.M. López-Balaguer y J. Balanzó, Tratamientos combinados de las varices esofágicas, *Gastroenterología y Hepatología* 2003;26(8):514-23.

## VIII. ANEXOS

ANEXO No. 1

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:		No. DE PACIENTE			
FECHA DE INGRESO:	TERLIPRESINA/OCTREOTIDE		EDAD		
FECHA DE EGRESO:					
SIGNOS VITALES					
FC	P/A	T	FR	HEMATOCRITO DE INGRESO	HEMATOCRITO AL MOMENTO DEL EGRESO
VALORACIÓN DE ESCALA DE CHILD PUGH:					
NUEVOS EPISODIOS DE SANGRADO DIGESTIVO SUPERIOR:					
ROCK ALL SCORE:					
CANTIDAD DE CELULAS EMPACADAS TRANSFUNDIDAS					

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “TERLIPRESINA VERSUS OCTREOTIDE, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR POR ROPTURA DE VARICES ESOFAGICAS” para propósitos de consulta médica 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 o comercialización total o parcial.