

Prueba controlada de ligadura más vasoconstrictor *versus* inhibidor de la bomba de protones en el control de la hemorragia aguda de várices esofágicas

Rocío Andrade L.¹, Alfredo Valdivieso O.¹, Constanza Echeverría R.¹,
José Ignacio Domínguez M.¹, Carolina Núñez P.¹ y Blanca Norero M.²

Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor *versus* proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding

Pregunta clínica

En pacientes cirróticos con hemorragia variceal esofágica manejada inicialmente con ligadura de várices y tratamiento estándar, ¿cuál es la eficacia del uso posterior de inhibidores de la bomba de protones *vs* vasoconstrictores en la disminución del riesgo de resangrado?

Para responder esta pregunta clínica se analizará el estudio Gin-Ho L, Daw-Shyong P, Chi-Yang C, Chi-Ming T, Huay-Min W, Hui-Chen L. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor *versus* proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 684-9¹.

Contexto

Las várices esofágicas son dilataciones venosas secundarias a hipertensión portal. Son visibles a la endoscopia digestiva alta (EDA) cuando el gradiente de presión entre vena porta y venas hepáticas es mayor de 12 mmHg y sangran cuando éste es mayor a 20 mmHg. La hemorragia variceal esofágica corresponde a la principal causa de muerte en pacientes cirróticos, presentándose entre 25-40% y cada episodio tiene una mortalidad que alcanza un 30%². Los pacientes no tratados tienen un riesgo de 60% de resangrado de 1 a 2 años y de mortalidad de 40 al 50%³.

Actualmente la hemorragia variceal aguda se maneja con ligadura endoscópica de várices (LEV) al momento del diagnóstico por EDA, vasoconstrictor intravenoso (octreotida, somatostatina o terlipresina) desde la sospecha hasta LEV y luego de mantención por 2-5 días, y ceftriaxona intravenosa para profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea por 5-7 días^{4,5}. Sin embargo, hay estudios que señalan que el uso de vasoconstrictores, en especial terlipresina, produce una

amplia gama de efectos adversos de gravedad variable durante el tratamiento^{6,7} (Tabla 1).

La prevención de resangrado tardío se realiza con betabloqueadores no selectivos, iniciados 5 días después del alta del paciente y seguimiento endoscópico⁵.

Como complicación del tratamiento endoscópico se describe resangrado precoz por escara post-ligadura esofágica, para lo cual el tratamiento con pantoprazol ha demostrado ser eficaz en la reducción del tamaño de la lesión y disminución de la hemorragia⁶.

Este estudio se pretende evaluar la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones en el riesgo de resangrado de várices esofágicas en comparación con vasoconstrictores, posterior a manejo inicial de hemorragia aguda.

Métodos

Características generales

Pacientes: Entre febrero de 2007 y noviembre de 2010 se reclutaron pacientes que presentaran hemorragia variceal esofágica aguda, comprobada por endoscopia de urgencia dentro de las 12 primeras horas post ingreso. Antes de la endoscopia se administró vasoconstrictores como terlipresina o somatostatina en aquellos con sospecha de hemorragia variceal aguda.

Los criterios de inclusión y exclusión se especifican en la Tabla 2.

De un total de 186 pacientes, 68 fueron excluidos, quedando un total de 118 inscritos en el estudio, 60 pacientes se randomizaron al grupo vasoconstrictor y 58 en el grupo de Inhibidor de Bomba de Protones (IBP).

Intervención: Los sujetos en estudio fueron distribuidos al azar en dos grupos:

- Grupo vasoconstrictor: Recibieron somatostatina en infusión intravenosa 250 ug/hora (15 pacientes) o terlipresina 1g c/6 h (45 pacientes), por 5 días.

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

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

Recibido: 16 de octubre de 2016
Aceptado: 31 de diciembre de 2016

Correspondencia a:

Dra. Blanca Norero
Muñoz
Marcoleta 367,
Santiago Centro,
Región Metropolitana
Teléfono: [+56] 2 2
3543820
blanca.norero@gmail.com

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

- b. Grupo IBP: Recibieron pantoprazol 40 mg (35 pacientes) u omeprazol 40 mg (23 pacientes) intravenoso al día, por 5 días. Posteriormente se administró pantoprazol 40 mg en tabletas vía oral por 14 días.

En ambos grupos la administración de uno u otro de estos medicamentos fue según criterio clínico del médico a cargo. A los pacientes de ambos grupos se les administró la terapia estándar según requerimientos, incluyendo: transfusión de sangre y plasma, reposición de fluidos y electrolitos, antibióticos profilácticos (cefazolina 1 g c/6 h por 5 días) y lactulosa.

Resultados

- a. *Outcomes* primarios: Se buscaron 3 objetivos principales en este estudio:
- Homeostasis inicial exitosa, medida como falta de criterios de falla en el control del sangrado agudo dentro de las primeras 48 h posteriores al enrolamiento del paciente (Consenso III de Baveno): (i) hematemesis fresca; (ii) reducción súbita de la presión arterial mayor o igual a

20 mmHg y/o aumento en el pulso de 20 o más latidos por minuto con caída de 2 g en la hemoglobina en los no transfundidos; (iii) transfusión de 4 unidades de sangre, requerida para aumentar el hematocrito sobre 27% o la hemoglobina por sobre 9 g/dL (iv) muerte.

- Índice de resangrado muy temprano, definido con los criterios de falla de control del sangrado agudo, en un período de 48 a 120 h desde el reclutamiento.
- Falla de tratamiento, definido como falla del control de sangrado agudo, resangrado muy temprano y muerte dentro de los 5 días siguientes al reclutamiento.

- b. *Outcome* secundario: Sangrado de escara post-ligadura esofágica, eventos adversos, cantidad de sangre requerida (en unidades de transfusión) y mortalidad dentro de 42 días desde el inicio del seguimiento de los pacientes.

Evaluación de validez interna

Diseño: El estudio corresponde a un ensayo clínico randomizado prospectivo.

Escenario: Kaohsiung Veterans General Hospital y E-DA Hospital; Taiwán.

Aleatorización: La aleatorización fue realizada por una enfermera participante en el estudio, quien no conocía el nivel de daño hepático de los pacientes. El método se realizó con sobres opacos sellados, con randomización de acuerdo a una tabla de números aleatorios, dividiendo al total de sujetos en dos grupos.

Grupos similares: El total de pacientes necesario para el estudio fue calculado por método de no inferioridad. Tanto variables demográficas (como sexo y edad), como parámetros pronósticos fueron comparables en los dos grupos, sin diferencias significativas.

Tabla 1. Efectos adversos de los vasoconstrictores

Efectos adversos leves a moderados	Efectos adversos graves
Hiperglicemia	Encefalopatía
Fiebre	Dolor torácico
Cefalea	Convulsiones
Diarrea	Broncoespasmo
	Falla renal

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión (uno o más de los siguientes)
Hemorragia aguda de várices esofágicas (evidenciada al ver sangre desde las várices mediante endoscopia; o sangre en esófago o estómago, con signos rojos en sus várices esofágicas sin otra evidencia de sangrado)	Asociación con enfermedades sistémicas graves, como sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), uremia
Etiología de la hipertensión portal debido a cirrosis	Asociación con hemorragia variceal gástrica
Edad entre 18 y 75 años	Falla en el control de la hemorragia por LVE de emergencia
La hemorragia variceal aguda fue controlada con éxito en el momento por ligadura endoscópica de várices de emergencia, luego de confirmación de la hemorragia	Pacientes moribundos o fallecidos dentro de 12 h post ingreso
	Tratamiento con escleroterapia o LVE dentro de 1 mes previo a la hemorragia índice
	Puntaje Child-Pugh > 13
	Asociación con carcinoma hepatocelular, <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> (BCLC) etapa B o mayor
	No cooperador o no dispuesto a participar

Ciego: No se menciona explícitamente que los pacientes hayan sido ciegos. Tampoco se especifica si los médicos tratantes eran parte del estudio, pues en ese caso no habría posibilidad de que fueran ciegos. Los endoscopistas que realizaron búsqueda de escaras esofágicas post 2 semanas de la LEV no sabían a qué grupo correspondía cada paciente.

Seguimiento: Se logró un seguimiento de 100% de los pacientes de ambos grupos hasta los 42 días posterior a LEV.

Tipo de análisis: Por intención de tratar. En paralelo se hace un análisis de la evolución y comparación de los *outcomes* en ambos grupos. Tres pacientes del grupo vasoconstrictor se cambiaron de terlipresina a somatostatina en infusión, debido a dolor abdominal intolerable.

Tiempo de seguimiento: 42 días.

Interrupción precozmente por beneficio: No.

Resultados

En los resultados del estudio destaca que en ninguno de los *outcomes* primarios se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 3) y entre los *outcomes* secundarios son significativos a favor del grupo IBP con menor presencia de escara post- ligadura esofágica >1,5 cm (que si bien no fue definido como un objetivo al inicio del estudio, en el

desglose de los resultados se integró a los *outcomes* secundarios) y menos efectos adversos que el grupo tratado con vasoconstrictores (Tabla 4). De estos últimos los principales corresponden a dolor abdominal y dolor torácico.

Comentarios

Generales

Al analizar los datos de forma global no se aprecia una diferencia significativa en el tratamiento post hemorragia variceal esofágica con uso de vasoconstrictores vs IBP. La excepción a esto son los *outcomes* de escara post- ligadura esofágica > 1,5 cm y los efectos adversos, que favorecen al grupo de IBP.

Riesgo de sesgo

El estudio presentado tiene falencias importantes que conviene discutir. El primer punto a destacar es la dificultad de identificar el objetivo principal de la investigación, que inicialmente se plantea como la evaluación de la eficacia de la combinación de LEV e IBP en pacientes con hemorragia por várices esofágicas, explicándose luego que este trabajo se diseñó para evaluar el valor que tiene la terapia adyuvante con vasoconstrictores o IBP en pacientes cirróticos con hemorragia variceal manejada con LEV de emergencia. Ambos objetivos planteados son com-

Tabla 3. Distribución de los *outcomes* primarios y secundarios en los grupos del estudio

Outcome	Vasoconstrictores (n:60)	IBP (n:58)	Valor p
Primarios			
Hemostasia inicial	59 (98,3%)	58 (100%)	NS
Resangrado muy temprano	1 (1,66%)	1 (1,72%)	NS
Falla de tratamiento	2 (3,33%)	1 (1,72%)	NS
Secundarios			
Úlcera esofágica que sangra	2 (3,33%)	1 (1,72%)	NS
Efectos adversos	3 (5%)	3 (5,17%)	< 0,001
Cantidad de sangre requerida después de EDA	1,83 +/- 1,25	2,15 +/- 1,6	NS
Mortalidad a los 42 días	4 (6,66%)	3 (5,17%)	NS
Úlcera esofágica > 1,5 cm a las 2-3 semanas de LEV	6/21 (28,57%)	1/22 (4,54%)	p < 0,04

Tabla 4. Indicadores de variables estadísticamente significativas

Outcome	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT
Efectos adversos	9,45%	90,54%	49,8% (36-63,6%)	3 (2-3)
Úlcera esofágica > 1,5 cm	17,20%	82,70%	24% (2,6-21,4%)	5 (5-39)

RR: Riesgo relativo; RRR: reducción de riesgo relativo; RRA: reducción de riesgo absoluto; NNT: número necesario a tratar; IC: intervalo de confianza.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

pletamente diferentes y contienen términos que no se correlacionan con el desarrollo del trabajo.

El estudio fue realizado con una secuencia aleatoria y se utilizaron sobres opacos para ocultarla. Los endoscopistas que realizaron el control de EDA a las 2 semanas desde LEV fueron ciegos, pero no se describe si los pacientes lo eran, si los médicos tratantes pertenecían al estudio, si eran estos últimos los encargados de reportar los resultados de cada paciente o la existencia de un recolector de datos ciego.

Por otro lado, se ha demostrado que la terapia adyuvante con vasoconstrictores post LEV durante 24 h *vs* 72 h no tiene diferencias en cuanto a falla de control del sangrado, lo que podría ser explicado también en parte por el inicio de la medicación pre-EDA⁸. No se describe en el trabajo la influencia que podría tener el manejo inicial de todos los pacientes con vasoconstrictores previo a LEV.

Como último punto, se plantea el acotado “n” de pacientes reevaluados con EDA, lo que disminuye la confiabilidad del análisis estadístico de esta etapa del desarrollo del trabajo.

Validez interna

La relevancia clínica de los resultados encontrados

está determinada por factores de costo y disminución de efectos adversos. El estudio carece de un objetivo explícito y presenta importantes errores metodológicos, por lo que los resultados son poco confiables y distan de ser utilizables en la práctica clínica.

No es posible recomendar el uso de IBP sin vasoconstrictores posterior a LEV, por lo que en pacientes con hemorragia variceal aguda se recomienda mantener la terapia habitual con terlipresina, octreotride o somatostatina por 2 a 5 días post LEV.

Conclusiones

El sangrado agudo de várices esofágicas es una de las complicaciones más graves de la cirrosis hepática, con una mortalidad de hasta 30%. Este estudio concluye que IBP sería igual de efectivo que vasoconstrictores en el manejo de sangrado agudo de várices esofágicas después de tratamiento estándar y LVE, pero con menos riesgo de presentar efectos adversos y menor incidencia de úlceras esofágicas > 1,5 cm. Por errores metodológicos importantes, los resultados de este estudio no son confiables y no se recomienda un cambio de conducta clínica.

Referencias

- 1.- Gin-Ho L, Daw-Shyong P, Chi-Yang C, Chi-Ming T, Huay-Min W, Hui-Chen L. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor *versus* proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 684-9.
- 2.- D'Amico G, García-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-24.
- 3.- Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 645-63.
- 4.- García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
- 5.- Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
- 6.- Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005; 41: 588-94.
- 7.- Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Árbol L, et al. Endoscopic treatment *versus* endoscopic plus pharmacologic treatment of acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-15.
- 8.- Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salhi M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56: 819-24.