

Estudio clínico randomizado: comparación de 2 días vs 5 días de infusión de octreótido junto con terapia endoscópica para la prevención de resangrado precoz de várices esofágicas

Daniela Alfaro S.¹, Tania Mergudich T.¹, Álvaro Araya A.¹, María José Poblete V.¹, Agustín González C.¹, Gonzalo Muñoz A.¹ y Carlos Benítez G.²

Comparison of 2 days *versus* 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a randomized clinical study

Pregunta clínica

En pacientes con hemorragia variceal esofágica, en conjunto con una terapia endoscópica, ¿Es la infusión de octreótido en un esquema de 2 días de tratamiento tan efectivo como uno de 5 días para prevenir el resangrado precoz?

Para responder esta pregunta se revisará el artículo de Sudhagar R, Sheik MA, Sarath CS, Chandrasekharan PL, Kottyan TH. Comparison of 2 days *versus* 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a randomized clinical study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27; 386-92¹.

Contexto

Las várices esofágicas son una manifestación grave de la hipertensión portal, presentándose en 30 a 40% de los pacientes con cirrosis compensada, mientras que, en aquellos descompensados, alcanza entre 60 a 80%. Para estos pacientes existe un riesgo de sangrado variceal anual de 4 a 15%, con una mortalidad que oscila entre 15 a 20% a las 6 semanas con las terapias que existen a disposición en la actualidad². Se describe, además, una tasa de resangrado dentro de los primeros 42 días de 17%³. Por lo tanto, el manejo de la hemorragia consiste no sólo en el control inmediato del sangrado, sino que también en prevenir la recurrencia y reducir las complicaciones asociadas a ella⁴. Múltiples guías clínicas, como las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología, el consenso Baveno V o las guías del Reino Unido, establecen como el tratamiento de elección para la prevención secundaria la combinación de terapias

endoscópicas con un tratamiento farmacológico con drogas vasoactivas^{4,5,6}.

El octreótido, un análogo de la somatostatina de vida media prolongada con efecto vasoactivo esplácnico, así como otras drogas vasoactivas (terlipresina, somatostatina), ha demostrado ser una terapia efectiva y segura para prevenir el resangrado de várices esofágicas como adyuvante de terapias endoscópicas⁷. Sin embargo, aún no existen estudios que determinen la dosis y duración óptima del tratamiento.

Este estudio tiene como objetivo comparar el efecto de la terapia combinada (octreótido asociado a tratamiento endoscópico) en un esquema de 2 días de tratamiento versus una infusión de 5 días de duración, en relación a su eficacia para prevenir el resangrado precoz.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 124 pacientes sometidos a terapia endoscópica por sangramiento de várices esofágicas, estudiados entre octubre de 2011 y julio de 2013 en el Departamento de Cirugía General de un instituto de cuidados terciarios en Puducherry, India. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 1.

Intervención: Administración de octreótido en bolo de 50 µg, seguido de una infusión continua de 50 µg/kg durante dos (62 pacientes) o cinco días (62 pacientes, 4 de ellos perdidos en el seguimiento), desde el momento en que se sospechó sangrado variceal.

Todos los pacientes fueron volemezados con Ringer Lactato, se les realizó aspiración nasogástrica de

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

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

Recibido: 23 de junio de 2017
Aceptado: 10 de agosto de 2017

Correspondencia a:

Dr. Carlos Benítez Gajardo
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2354 3820
benitezcc@gmail.com

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes \geq de 13 años - Primer episodio de sangramiento gastrointestinal alto por hipertensión portal - Hipertensión portal diagnosticada clínica, bioquímica y radiológicamente - Presencia de várices esofágicas confirmadas con endoscopia 	<ul style="list-style-type: none"> - Várices gástricas concomitantes - Coexistencia de cualquier tipo de fuente de sangrado gastrointestinal alto - Carcinoma hepatocelular u otra neoplasia - Accidente vascular encefálico - Cardiopatía isquémica grave - Uso de drogas vasoactivas - Terapia endoscópica realizada antes de ser trasladado al hospital en el que se llevó a cabo el estudio - Episodios previos de hematemesis de cualquier causa - Terapia endoscópica anterior al cuadro actual

rutina, recibieron 1 g de ceftriaxona intravenosa dos veces al día y se les administró plasma fresco congelado según requerimiento. Además, todos recibieron terapia endoscópica en las primeras 48 h luego de que la hemorragia estuviera controlada.

Resultados: El resultado primario a evaluar fue el resangrado precoz, definido como aquel que se presenta dentro de los primeros 42 días de acuerdo al consenso Baveno IV. Dicho resultado fue estudiado mediante monitorización de presión arterial, frecuencia cardíaca, hemoglobina, color de las deposiciones y aspirado con sonda de Ryle.

Los resultados secundarios entre los dos grupos fueron mortalidad, requerimiento de transfusión de sangre y análisis de costos por tratamiento.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, de centro único.

Aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización: Se realizó una aleatorización de los pacientes en dos grupos, utilizando una tabla de números aleatorios generada mediante un *software* computacional. Lo anterior sugiere que hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización, sin embargo, esto no está explícito en el artículo.

Grupos de estudio: Las variables demográficas y clínicas, la etiología de la hipertensión portal y el puntaje de Child Pugh se distribuyeron equitativamente sin diferencias significativas entre ambos grupos. Los parámetros bioquímicos y hematológicos tampoco fueron diferentes, a excepción del tiempo de protrombina, que fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en el grupo con 5 días de tratamiento ($\bar{x} = 22,3$ s) en comparación al grupo con 2 días de tratamiento ($\bar{x} = 20,0$ s). Por último, si bien se demostró una distribución equitativa de los parámetros mencionados

anteriormente además de los demográficos y etiológicos, no se explicita una distribución comparable de los pacientes que fueron sometidos a ligadura endoscópica de várices (EVL) y los que recibieron escleroterapia (ES). Por lo que, dado que el estudio describe que la tasa de resangrado en pacientes sometidos a ES fue significativamente mayor que en pacientes que recibieron EVL (13,64% en ES vs 5,1 en EVL), no es posible establecer la similitud de los grupos en relación a este aspecto.

Ciego: No se establece explícitamente que los sujetos de estudio, cuidadores, investigadores y recolectores de datos fueron ciegos.

Seguimiento: Del grupo de 2 días de tratamiento se siguió al 100% de los pacientes, mientras que del grupo 5 días de tratamiento se siguió al 93,5%.

Escenario: El estudio fue realizado en un centro único, en el instituto de cuidados terciarios de Pudukcherry, India.

Análisis de resultados: Análisis por protocolo.

Tiempo de seguimiento: Se siguió a los pacientes por 6 semanas, en concordancia con la definición a priori de resangrado precoz. Hubo controles en la 3era y 6ta semana posterior a la terapia endoscópica.

Interrupción precozmente: No hubo interrupción precoz tanto por beneficio ni por daño.

Resultados principales

Al analizar el resultado primario, se describe para el grupo tratado durante 2 días una tasa de resangrado precoz del 4,8%, mientras que en el grupo tratado por 5 días se reporta una tasa de 8,6%, sin corresponder a una diferencia significativa (Tabla 2).

En relación a los resultados secundarios, se puede observar que no existió diferencias en la tasa de pa-

Tabla 2. Comparación de resangrado y requerimiento de transfusión entre grupos

Resultados	Grupo octreótido 2 días		Grupo octreótido 5 días		Valor p (χ^2)	RR (IC: 95%)	RRR (IC: 95%)	RRA (IC: 95%)
	Número absoluto y tasa de incidencia	Total	Número absoluto y tasa de incidencia	Total				
Resangrado a 6 semanas	3 (4,8%)	62	5 (8,6%)	58	> 0,45	56% (14,04-224,42%)	44% (-60,32-148,13%)	3,78% (-5,20-12,77%)
Necesidad de transfusión de sangre	32 (51,6%)	62	32 (55,2%)	58	> 0,05	94% (66,95-130,71%)	6% (-25,90-38,79%)	3,56% (-14,29-21,40%)

Tabla 3. Comparación de la terapia endoscópica según resangrados

Terapia endoscópica	Total	Tasa de incidencia de resangrado	Valor P
Ligadura endoscópica	98	5 (5,10%)	< 0,05 (test χ^2)
Escleroterapia	22	3 (13,64%)	

cientes que requirió transfusiones entre ambos grupos (Tabla 2). Se explicita, además, que el grupo de 2 días de tratamiento incurrió en gastos asociados a tratamiento considerablemente menores (Tabla 3). Es importante destacar que solamente un sujeto participante murió, perteneciente al grupo de 2 días de tratamiento, pero no se llevó a cabo un análisis estadístico.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, se describe una mayor tasa de resangrado precoz al comparar la escleroterapia con la ligadura endoscópica que resultó significativa (Tabla 4).

Por último, se analizó distintas variables como predictores de resangrado precoz, sin embargo, ninguno fue significativo.

Comentario

Riesgo de sesgo: El diseño del estudio fue muy deficiente, ya que no se definió *a priori* los tamaños muestrales a alcanzar, debiendo haber sido determinados según el tamaño del efecto y la potencia estadística deseada. Es más, no se especifica por qué se decidió trabajar con el tamaño muestral utilizado. Por lo tanto, cualquier resultado obtenido es difícil de interpretar, dado que se desconoce la potencia del estudio y, por ende, su riesgo de error tipo II⁸.

El diseño posterior también presentó fallas, ya que, si bien los pacientes fueron divididos en dos grupos de forma aleatorizada mediante un *software* computacional y se comprobó una distribución balanceada de las variables pronósticas conocidas en ambos grupos, no se establece si hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización ni se describen métodos para asegurar que los pacientes, tratantes y analistas de datos fueran ciegos a la intervención. Además, no se explicita si los

Tabla 4. Comparación de costos entre los dos grupos

Tipo de terapia	Costo (Indian Rupees/persona)
Octeótrido 2 días	10.560
Octeótrido 5 días	26.400
Diferencia	15.840

investigadores participaron en alguno de estos niveles.

Por otro lado, no se logró un seguimiento completo de los participantes del estudio. De los 62 pacientes que recibieron el tratamiento durante cinco días, 4 se perdieron en el seguimiento, no siendo considerados en el análisis de datos. Esto podría traducirse en una sobrevaloración de los efectos de la terapia de 5 días, en el caso de que alguno de los pacientes no seguidos hubiese presentado recurrencia de hemorragia temprana, requerimiento de transfusión o muerte.

Resultados

El análisis de los resultados del estudio no mostró diferencias significativas en la recurrencia de sangrado (resultado primario) ni en la tasa de pacientes que requirió transfusión sanguínea (resultados secundarios) entre los grupos con terapias de 2 *versus* 5 días. Además, se expuso la diferencia en el costo de ambos esquemas de tratamiento, teniendo el tratamiento de 5 días un costo 2,5 veces mayor que el de 2 días. Basándose en estos datos, los autores del estudio concluyen que la administración de la infusión de octreótido durante 2 días es al menos igualmente eficaz que la terapia de 5 días en la prevención de la recurrencia temprana de hemorragia variceal esofágica, con una

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

relación costo-efectividad razonablemente mejor. Sin embargo, se debe tener en consideración, como se mencionó previamente, que los tamaños muestrales no fueron definidos *a priori* con una potencia establecida, por lo que posiblemente sean demasiado pequeños para detectar una eventual diferencia. Por lo tanto, se reduce de manera importante la posibilidad de poder extraer conclusiones definitivas de dichos resultados. Además, si bien no hay diferencias significativas en la tasa de pacientes que requirió transfusión sanguínea, se desconoce el número de unidades de glóbulos rojos utilizadas en promedio por paciente transfundido en cada grupo. Esta información corresponde a una aproximación a la cuantía de los resangrados que se presentaron en cada grupo, que podría haber aportado a establecer diferencias entre ambos.

Por otro lado, el estudio describe una diferencia significativa en la recurrencia de hemorragia según el tipo de terapia endoscópica (Tabla 3). Sin embargo, no se describe la distribución de pacientes para cada tipo de terapia dentro de los grupos, poniendo en entredicho la efectiva similitud de éstos. De todos modos, es importante recalcar que esta información obtenida carece de significancia estadística, ya que, al igual que con los resultados primarios y secundarios, no existió un diseño adecuado que permita detectar diferencias entre ambos grupos.

Por último, no se hace referencia a los efectos adversos que pudiesen existir con cada uno de estos esquemas de tratamiento.

Relevancia de los datos y Aplicabilidad

La pregunta que el estudio intenta responder resulta relevante para los sujetos afectados por esta condición, ya que, como se mencionó previamente, el

resangrado variceal es una complicación prevalente y con tasas de mortalidad que pueden ser mayores de 70%^{2,3}. Por lo tanto, es fundamental poder generar consenso en relación a esquemas de tratamiento efectivos para la prevención de esta complicación.

De igual manera, esta pregunta resulta atingente a la realidad otras poblaciones y en particular a la chilena, ya que la cirrosis corresponde a la tercera causa específica de muerte⁹. Si bien el estudio fue realizado en un solo grupo étnico en un único centro de la India, los resultados podrían ser extrapolables, dado que la gran mayoría de los pacientes tiene como causa subyacente la cirrosis, que tiene una fisiopatología conservada entre los distintos pacientes, independiente de la etiología inicial. No obstante, el principal reparo con la aplicabilidad viene dado por las limitaciones metodológicas previamente descritas, que comprometen tanto la validez interna como la externa.

Conclusión

Este estudio pretende comparar la eficacia de dos esquemas de infusión de octreótide como adyuvante para terapias endoscópicas, en la prevención de recurrencia de hemorragia variceal esofágica. Debido a serias limitaciones metodológicas, no es posible modificar las conductas de tratamiento actualmente utilizadas a partir de la evidencia presentada en este estudio. Esta investigación representa una aproximación a un tema relevante, cumpliendo la función de plantear la interrogante y dar pie a la discusión. Sin embargo, para poder responder la pregunta clínica planteada y establecer conductas que sean generalizadamente aceptadas, se necesitan nuevos estudios, con metodologías más rigurosas y muestras más representativas.

Referencias

- 1.- Sudhagar R, Sheik MA, Sarath CS, Chandrasekharan PL, Kottyten TH. Comparison of 2 days *versus* 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a randomized clinical study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27; 386-92.
- 2.- Cárdenas A, Fernández-Simon A, Escorcell A. Endoscopic band ligation and esophageal stents for acute variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 793-808.
- 3.- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
- 4.- Dite P, Labrecque D, Fried M, Gangl A, Kahn AG, Bjorkman D, et al. Esophageal varices. *World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: January*. 2014.
- 5.- De Franchis R. 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.- Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-704.
- 7.- Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko W-F, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120: 946-54.
- 8.- Newcombe RG. Towards a reduction in publication bias. *BMJ* 1987; 295: 656-9.
- 9.- Departamento de Estadísticas e Información de Salud. *Indicadores Básicos de Salud Chile 2013*. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2013.