

○ ARTÍCULO ORIGINAL

## Tratamiento combinado con Terlipresina y ligadura endoscópica en hemorragia variceal aguda

*Combined endoscopic variceal banding with Terlipressin in acute variceal bleeding*

Sergio López-Martínez, Mucio Moreno-Portillo, Alberto González-Angulo, José Luis Beristain-Hernández, Enrique Fernández-Castro, Luz Sujey Romero-Loera, Martín Rojano-Rodríguez, Luis Esteban González-Monroy

### Resumen

**Introducción:** El estándar de oro actual para el tratamiento de la hemorragia por várices esofágicas es la ligadura endoscópica (LEV); la Terlipresina (TLP) es eficaz también de manera aguda, la asociación de ambas pudiese ser más eficaz que la ligadura sola.

**Objetivo:** Comparar la eficacia del tratamiento combinado con TLP y LEV en hemorragia variceal aguda, con el tratamiento sólo con LEV y el efecto sobre el número de transfusiones, mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, control del sangrado agudo, recurrencia del sangrado y sobrevida.

**Métodos:** De noviembre de 2007 a junio de 2008, de forma prospectiva y controlada, se incluyeron pacientes con diagnóstico de hemorragia de tubo digestivo alto de origen variceal. Se realizó endoscopia dentro de las primeras 12 horas y LEV. La TLP se aplicó en los dos grupos a dosis de 2 mg IV cada seis horas por 48 horas. Las variables fueron: edad, sexo, hemoglobina de ingreso, estadio Child-Pugh, diagnóstico previo o primer evento de sangrado, ingesta previa de

### Abstract:

**Introduction:** Variceal Ligation (VL) of esophageal varices is the current standard of treatment for acute variceal bleeding. Terlipressin (TLP) is also effective to control the acute bleeding episode. The combination of both might be more effective than LV alone.

**Objective:** To compare the effectiveness of combined treatment with TLP and LV in acute variceal bleeding in the number of transfusions, hemodynamic stability, control of acute bleeding, recurrence, and survival.

**Methods:** A prospective and controlled study was conducted from November of 2007 to June of 2008. Patients with acute variceal bleeding were included. Endoscopy was performed within the first 12 hours. VL was performed in all patients and TLP administered at a 2 mg IV rate every six hours for 48 hours. Variables included are age, gender, initial hemoglobin, Child-Pugh score, first or previous variceal bleeding episodes and number of applied bands. Patients with bleeding from portal gastric hypertension or fundic varices were not included. Re-bleeding was evaluated within the first 48 hours and for a 30 day follow-up.

beta-bloqueadores y número de ligas aplicadas. No se incluyeron para fines del estudio al sangrado por gastropatía portal o por várices fúndicas. La respuesta al tratamiento combinado fue valorada dentro de las primeras 48 horas y durante los 30 días posteriores al tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 122 pacientes, aplicándose terapia combinada a 44 y a 78 solo la LEV. Ningún paciente con terapia combinada presentó re-sangrado. Existieron diferencias significativas en la tensión arterial media, número total de transfusiones y estabilidad hemodinámica. No existieron diferencias en recurrencia de sangrado, mortalidad en las primeras 48 horas y a los 30 días. Siete pacientes requirieron dos endoscopias y no se presentaron complicaciones.

**Conclusiones:** El uso de terapia combinada de TLP y LEV presentó mejor estabilidad hemodinámica y menor número de transfusiones. No hubo diferencias en mortalidad, recurrencias a 48 horas y 30 días. El uso combinado presenta un mayor costo pero es igualmente seguro.

**Palabras clave:** Terlipresina, várices esofágicas, hemorragia variceal, ligadura, México.

**Results:** A total of 122 patients were included, of which 44 received combined therapy and 78 only VL. No patient in the combined therapy group had recurrent bleeding. Significant differences between groups were observed in median arterial pressure, number of transfusions and hemodynamic stability. No differences were observed in bleeding recurrent or mortality during the first 48 hours or at 30 days follow-up. Seven patients required two endoscopies and there were no complications.

**Conclusion:** The combined use of TLP and VL provided significantly better hemodynamic stability and less blood transfusions compared with VL alone. There were no differences in mortality, both at 48 hours and at 30 days. The combined treatment has a higher cost but it is equally safe.

**Keywords:** Esophageal ligation, variceal hemorrhage, terlipressin, esophageal varices, Mexico.

## Introducción

La hipertensión portal resulta de un incremento en el flujo portal y de resistencia vascular portal. Factores que incrementan el flujo portal son de predominio humoral. La resistencia al flujo portal tiene un componente modificado debido a la distorsión en la vasculatura por los nódulos cirróticos y a sustancias vasoactivas. Las várices esofágicas y gástricas resultan del incremento en la presión portal y redistribución de flujo. Múltiples factores predictores<sup>1</sup> de sangrado variceal incluyen el abuso de alcohol, función hepática pobre, várices grandes y puntos rojos por endoscopia.<sup>2</sup> Siendo una causa importante el ingreso a urgencias por hemorragia de tubo digestivo alto, así como la cirrosis hepática, son enfermedades con alta prevalencia en nuestro hospital. Se han descrito y bien establecido las formas de tratar el evento agudo de sangrado, como el tiempo de realizar la endoscopia y, qué hacer, si ligar o esclerosar las várices ya sean esofágicas o gástricas. Así también, se ha descrito el uso de vasopresores<sup>3</sup> como vasopresina, octreótide, somatostatina<sup>4</sup> y últimamente la Terlipresina;<sup>5</sup> un triglicil-lisina derivado sintético de la vasopresina, de acción más

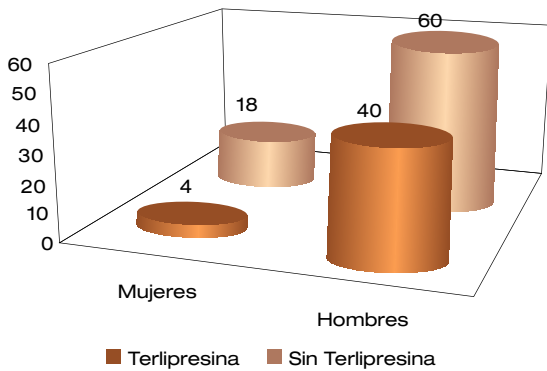
prolongada<sup>6,7</sup> que puede ser administrado IV de 1 mg a 2 mg cada seis horas.

En estudios controlados,<sup>8,9</sup> se ha observado que la TLP reduce el número de transfusiones, con mejor control de la hemorragia que el octreotide o la vasopresina, siendo la TLP más potente. Existen estudios que aplican la terapia combinada con diferentes vasopresores<sup>10-13</sup> en los que se señalan sus beneficios, sin haber diferencia en la sobrevida o recurrencia. La TLP como tal disminuye el flujo esplácnico al producir relajación de la musculatura lisa de los vasos mesentéricos y vasodilatación de los vasos intrahepáticos, disminuye la velocidad del flujo portal, la presión portal, el flujo a la vena álgigos, el gasto cardíaco, y mejora también la excreción renal de sodio. La ligadura endoscópica de várices esofágicas es el tratamiento actual de acuerdo a las diferentes guías de manejo y estudios publicados.<sup>14</sup>

## Objetivos

Comparar la eficacia del tratamiento combinado de TLP y ligadura endoscópica en hemorragia variceal aguda con el tratamiento aislado de Terlipresina.

○ **Figura 1.** Distribución por sexo.



Valorar el efecto del tratamiento combinado en el número de transfusiones, mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, recurrencia del sangrado, control del sangrado agudo y sobrevida.

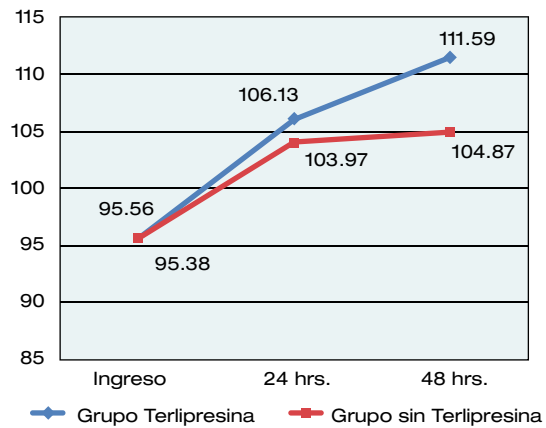
## Método

Se realizó el estudio durante ocho meses de forma prospectiva y controlada de noviembre de 2007 a junio de 2008; se incluyeron a pacientes con sangrado variceal esofágico, que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA).

Se realizó endoscopia dentro de las primeras 12 horas de su ingreso, así como ligadura endoscópica variceal (LEV); se aplicó TLP 2mg IV cada seis horas por 48 horas. Como variables se consideraron: la edad, el sexo, la hemoglobina de ingreso, el grado de insuficiencia hepática según la clasificación Child-Pugh, la presencia de diagnóstico previo o del primer episodio de sangrado, uso previo de beta-bloqueadores y número de ligas aplicadas.

La respuesta al tratamiento combinado se valoró de acuerdo a la presentación de resangrado dentro de las primeras 48 horas y durante los siguientes 30 días, dado que se citaron a todos los pacientes al mes de la ligadura para revisión. Por razones obvias se excluyeron del estudio al sangrado de origen no variceal. No fueron incluidos para fines del estudio los pacientes con sangrado por gastropatía portal y al sangrado por várices fúndicas. Se eliminaron del estudio aquellos

○ **Figura 2.** Presión arterial sistólica. GT 24HRS M 106.13, DS +9.9337, IC 95% 106.1364 ± 3.0252,  $p < 0.0001$ . GT 48HRS M 111.59, DS + 7.7589, IC 95% 111.59 ± 2.3628,  $p < 0.0001$



pacientes que no completaron el tratamiento por 48 horas de TLP o a los que se les aplicó algún otro vasopresor, así como aquellos que no acudieron a su endoscopia de control a los 30 días.

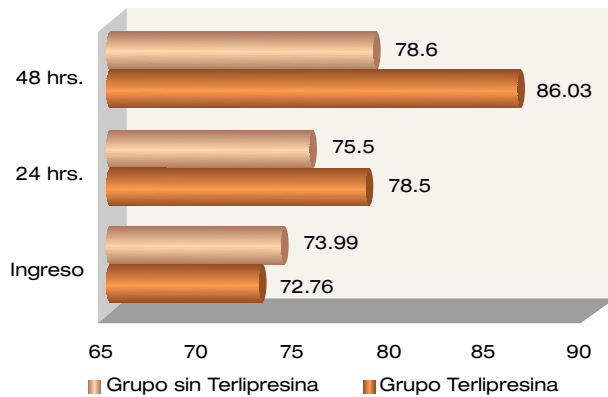
## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron a 122 pacientes, de los cuales 44 recibieron tratamiento combinado con TLP y LEV, y 78 sólo la ligadura (**Figura 1**). La edad promedio para el grupo de tratamiento combinado fue de 56 años (rango de 40 a 75) y para el grupo de LEV fue de 52 años (rango de 38 a 68). La hemoglobina (Hg) de ingreso fue de 6.7 g/dL para el grupo de TLP y de 6.1 para el grupo sin TLP. En promedio se aplicaron de cinco a seis ligas en todos los pacientes, sin importar el grupo al que pertenecían.

Ninguno de los pacientes con sangrado por várices esofágicas a quienes se les aplicó terapia combinada de TLP y LEV presentó resangrado. Siete pacientes del grupo sin TLP requirieron dos endoscopias por sangrado masivo colocándose sonda de balones para que 24 después se les pudiera realizar LEV y se presentaron tres defunciones por patología de base (síndrome hepatorenal, sepsis y falla orgánica múltiple [FOM]) y no directamente por sangrado. Estos tres pacientes fueron todos clasificados como Child C a su ingreso.

Hubo diferencias significativas entre los grupos de TLP contra no TLP en tensión arterial media (TAM) (**Figura 2**), número de transfusiones y

○ **Figura 3.** Presión arterial media, 48 horas  $p < 0.0001$



estabilidad hemodinámica (**Figuras 3 y 4**), valorándose estos parámetros al ingreso, 24 y 48 horas. El número de transfusiones dentro de las primeras 48 horas de manejo fue en promedio de 1.6 PG para el grupo al que se le aplicó TLP y 2.9 PG para el grupo sin TLP, con diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ).

No hubo recurrencia de sangrado en ambos grupos a las 24 y 48 horas o dentro de los primeros 30 días posteriores a la intervención; tampoco mortalidad observada en las primeras 48 horas y a los 30 días en el grupo de TLP. No hubo complicaciones durante las endoscopias o debidas a la aplicación de la TLP.

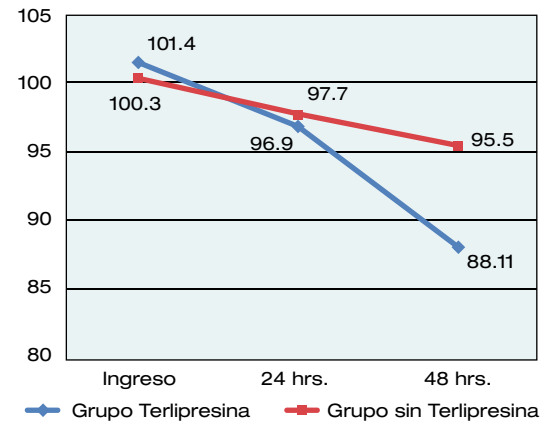
Ni la hemoglobina de ingreso y el número de ligas aplicadas, ni la edad, ni el sexo, influyeron sobre las variables como tensión arterial media, número de transfusiones, frecuencia cardiaca y mortalidad. Al valorar a los pacientes conforme a estadio Child B y C de manera individual, se encontraron diferencias significativas en: frecuencia cardiaca, tensión arterial media, presión arterial sistólica y diastólica; comparadas con el otro grupo a las 48 horas (**Figura 5**).

## Discusión

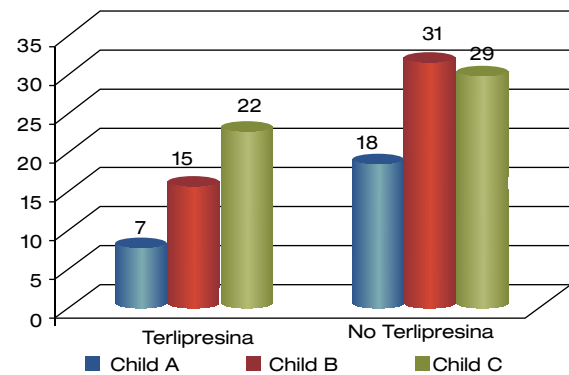
Se encontró una mejor estabilidad hemodinámica, principalmente a las 48 horas, en los pacientes del grupo con tratamiento combinado de TLP y ligadura de várices esofágicas, que en el grupo con sólo ligadura de várices esofágicas.

Se demostró una disminución estadísticamente significativa en el número de transfusiones

○ **Figura 4.** Frecuencia cardiaca: GT 24horas: M96.9091, DS 17.4727, IC 95% 96.9091  $\pm$  5.3209,  $p < 0.0001$ ; GT 48 horas: M88.1136, DS 12.8971, IC 95% 88.1136  $\pm$  3.9275,  $p < 0.0001$



○ **Figura 5.** Grado de Child-Pugh. Grupo de TLP a las 48hrs en Fc, TAM y TA sistólica y diastólica  $p < 0.0001$  solo en Child-P B Y C.



requeridas dentro del manejo en urgencias en el grupo combinado.

Lo anterior viene a reflejar similitudes con los artículos publicados recientemente en la literatura.<sup>15-17</sup> No se encontraron diferencias en mortalidad, excluyendo las defunciones referidas, posteriores al retiro de sondas de balones y ligadura de várices esofágicas, entre grupos.

Tampoco se encontró una diferencia en la recurrencia del sangrado. La TLP tiene un costo mayor a la terapia con ligadura sola y es segura a las dosis aplicadas y referidas en la literatura, debiendo ser considerada como un coadyuvante en el tratamiento de la hemorragia de tubo digestivo por várices esofágicas.



## Referencias

1. Blei, AT. Portal hypertension and its complications. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007;23:275-282.
2. Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, et al. Recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Therp* 2006;24:1-17.
3. Boyd R, Butler J. Terlipressin or somatostatin for the treatment of bleeding esophageal varices. *Emerg Med J* 2005;22:433-437.
4. McAuley D, Jaffer U. Terlipressin or sclerotherapy for acute variceal bleeding. *Emerg Med J* 2006;23:301.
5. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and Terlipressin: pharmacology and its clinical Relevance. *Anaesthesia* 2004;59:993-1001.
6. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database. Syst Rev* 2003;1:CD002147.
7. Salih M, Hamid SS, Abid S, et al. Efficacy and cost-effectiveness of Terlipressin versus Octreotide in bleeding esophageal varices in combination with endoscopic band ligation. *Hepatology* 2005;42:313-4.
8. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Therp* 2003;17:53-64.
9. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001;120:946-954.
10. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
11. Singh P, Pooran N, Indaram A, et al. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:623-629.
12. Cho SB, Park KJ, Lee JS, 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.
13. Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomised controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-1019.
14. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, et al. Meta-Analysis: Endoscopic Variceal Ligation for Primary Prophylaxis of Oesophageal Variceal Bleeding. *Aliment Pharmacol Therp* 2005;21:347-361.
15. Seo YS, Um SH, Hyun JJ, et al. A prospective study comparing the efficacy of early administration of Terlipressin and Somatostatin for the control of acute variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2006;12:373-84.
16. Bruha R, Marecek Z, Spicak J, et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of Terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepato-gastroenterology* 2002; 49:1161-6.
17. Rockey DC. Pharmacologic therapy for gastrointestinal bleeding due to portal hypertension and esophageal varices. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:7-13.

