

# Uso de un esquema corto de terlipresina adyuvante en sangrado variceal agudo: estudio clínico randomizado doble ciego y con placebo

Esteban Glasinovic V.<sup>1</sup>, Gonzalo Latorre S.<sup>2</sup>, Sebastián Sanhueza Z.<sup>2</sup>,  
Danisa Ivanovic-Zuvic S.<sup>2</sup> y Roberto Candia B.<sup>1</sup>

Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial

## Pregunta clínica

En pacientes con hemorragia variceal aguda controlada con ligadura variceal endoscópica ¿el uso de un esquema de 24 h de terlipresina es tan efectivo como el esquema habitual de 72 h?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salhi M, Abbas Z, Abid S, Shah H. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56: 819-24<sup>1</sup>.

## Contexto

La hemorragia digestiva alta por sangrado variceal es una de las principales complicaciones del daño hepático crónico. Ésta ocurre producto de la hipertensión portal que desarrollan estos pacientes. La presencia de várices aumenta según la gravedad de la enfermedad, encontrándose en 40% de los pacientes Child-Pugh A y hasta en 85% de los Child-Pugh C<sup>2</sup>. El sangrado variceal ocurre en 10 a 20% de los pacientes cirróticos al año<sup>3</sup>, y puede asociarse a una mortalidad de 50% en el primer episodio y de 30% en episodios subsecuentes en ausencia de un adecuado tratamiento<sup>4</sup>. En los últimos 20 años, la mortalidad del sangrado variceal ha disminuido considerablemente por la implementación de la terapia endoscópica, el uso de drogas vasoactivas y la profilaxis antibiótica<sup>5</sup>.

Actualmente, la ligadura variceal endoscópica (LVE) es el tratamiento de elección para la hemorragia variceal, la cual ha demostrado lograr un control hemostático precoz, con menos complicaciones y menor recurrencia de sangrado que la escleroterapia endoscópica<sup>6,7</sup>. La LVE tiene un impacto demostrado en la sobrevida de los pacientes<sup>6</sup>. Asociado a la terapia endoscópica se utilizan drogas vasoactivas (terlipresina, octreotide) que permiten un mejor control hemostático inicial<sup>8</sup>. Dentro de éstas, la terlipresina, un análogo

sintético de la vasopresina, ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva variceal no sometidos a terapia endoscópica<sup>9</sup>.

Se recomienda el uso de terlipresina u otras drogas vasoactivas durante los primeros 3-5 días posterior al sangrado<sup>10</sup>, debido a que éste es el período de mayor riesgo de resangrado<sup>11</sup>. A pesar de esto, no existe evidencia suficiente que justifique su uso por este período de tiempo en comparación con períodos de tiempo más cortos.

En este contexto, el presente estudio intenta evaluar la efectividad de la terlipresina aplicada en un esquema corto de tratamiento por 24 h, comparado con un esquema de 72 h, en pacientes con bajo riesgo de resangrado.

## Métodos

### Características generales

**Pacientes:** 130 pacientes entre 38 y 52 años con sangrado variceal que presentaron buen control hemostático inicial por LVE, a los cuales se les inició tratamiento con terlipresina durante las primeras 24 h.

Se excluyeron aquellos pacientes con un mal control hemostático inicial o alto riesgo de resangrado; definido como la presencia de hepatocarcinoma (HCC) u otra lesión hepática maligna, trombosis portal (PVT), score Child-Pugh mayor de 12, sepsis, falla multiorgánica (FMO), requerimiento de drogas inótropas, requerimiento de ventilación asistida y alteraciones de la hemostasia.

**Intervención:** Terlipresina adyuvante por 24 h: un bolo de 2 mg inicial más 1 mg endovenoso cada 6 h. Luego placebo (dextrosa endovenosa) cada 6 h entre las 24 y 72 h (n = 65).

**Grupo de control:** Terlipresina por 72 h, un bolo de 2 mg inicial más 1 mg endovenoso cada 6 h (n = 65).

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Programa de Salud Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 08 de octubre de 2012  
Aceptado: 16 de octubre de 2012

**Correspondencia a:**  
Roberto Candia B.  
Departamento de Gastroenterología,  
Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Marcoleta 367,  
Santiago, Chile.  
Tel: (+56 2) 354 3820  
E-mail: roberto.candia@gmail.com

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

**Resultados:** El *outcome* primario fue la falla en el control del sangrado durante los primeros 5 días objetivado según los criterios de Baveno IV, los cuales incluyen la presencia de hematemesis fresca a más de 2 h de la terapia inicial, aspiración por sonda nasogástrica de más de 100 ml de sangre fresca, o una caída de 3 g/dl en la hemoglobinemía sin presencia de transfusiones<sup>10</sup>. Los *outcomes* secundarios medidos fueron mortalidad, resangrado y efectos adversos a los 30 días.

### Evaluación de validez interna

**Diseño:** Estudio clínico prospectivo randomizado, único centro, diseñado como estudio de no inferioridad. No está explicitado cómo se eligió el rango de “no inferioridad” y el análisis estadístico es poco apropiado para el tipo de diseño, por lo que la validez del estudio es discutible. Se explicará con más detalles en la sección “Comentarios”.

**Randomización:** Grupos paralelos randomizados posterior al control hemostático inicial y al inicio de la terapia con terlipesina.

**Secuencia de randomización:** Generada por una secuencia de computador desde la central de farmacia, la cual distribuyó la terlipesina y el placebo a partir de las 24 h de ingreso. No se menciona el ocultamiento de la secuencia de randomización.

**Ciego:** Los sujetos de estudio, cuidadores, investigadores y recolectores de datos fueron ciegos.

**Grupos similares en variables conocidas:** Sí, salvo que el grupo de terlipesina por 24 h presentó várices de menor grado, una menor proporción de etiología alcohólica y una mayor proporción de pacientes Child-Pugh C. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Se describe el uso de monitorización activa, transfusiones con hemoglobinemía menores de 8 g/dl, Omeprazol 40 mg y ceftriazona 2 g al día intravenoso durante 3 días como cointervenciones similares en ambos grupos.

**Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

**Seguimiento:** A los 5 días para el *outcome* primario y a los 30 días para los *outcomes* secundarios. Ambos puntos con seguimiento completo.

Interrumpido precozmente: No.

### Resultados

Sólo se presentó un caso de resangrado durante los primeros 5 días en el grupo de terlipesina por 72 h, y ninguno en el grupo de 24 h.

Los principales resultados se muestran en la Tabla 1. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos comparados.

### Comentarios

El presente estudio compara dos esquemas de terlipesina adyuvante para LVE en sangrado variceal, en pacientes con un buen control hemostático inicial y con bajo riesgo de resangrado, estimado según los criterios de Baveno IV<sup>10</sup> y un *score* Child-Pugh menor de 12, según la casuística de los investigadores<sup>11</sup>.

El intento de acortar la terapia adyuvante de terlipesina se justifica con el fin de reducir los posibles efectos adversos, reducir los costos y acortar la estadía hospitalaria de los pacientes. Sin embargo, no se informa la duración de la estadía hospitalaria de los pacientes y sólo se informan complicaciones mayores.

### Riesgo de sesgo

Nos parece que existe un importante riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de este estudio. El diseño del estudio busca demostrar que la intervención es “no inferior” a la terapia estándar, pero el análisis estadístico realizado para interpretar los resultados corresponde a un estudio para demostrar superioridad.

Las condiciones para realizar un estudio de “no inferioridad” son las siguientes:

Tabla 1

Outcomes	Grupo terlipesina 72 h	Grupo terlipesina 24 h	p
Resangrado a 30 días	1 (1,5%)	2 (3,1%)	0,5 ( <i>test</i> de Fisher)
Tiempo libre de sangrado	28 días (IC 29,5 - 30,1)	29,5 días (IC 28,8 - 30,2)	0,285 ( <i>Logrank test</i> )
Mortalidad global a 30 días	12,6 (9,6%)	12,6 (9,6%)	0,5 ( <i>test</i> Pearson $\chi^2$ )
Tiempo promedio de sobrevida	28,4 (IC 27,1 - 29,7)	28,2 (IC 26,8 - 29,6)	0,495 ( <i>Logrank test</i> )

IC: intervalo de confianza.

- Que exista una terapia estándar cuya utilidad esté demostrada.
- Que los estudios que demuestran la utilidad de la terapia estándar muestren resultados concordantes (en términos de la magnitud y la dirección del efecto), con un estimador de efecto de baja dispersión (efectos con intervalos de confianza pequeños).
- Que el diseño del estudio de “no inferioridad” sea de alta calidad, es decir, que exista poco riesgo de sesgo.
- Que los criterios de inclusión y exclusión sean similares a los de los estudios previos que demuestran el beneficio de la terapia estándar.
- Que el rango para admitir no inferioridad esté bien justificado, sea clínicamente aceptable y esté especificado *a priori*.
- En ningún caso la falta de demostración de diferencias estadísticamente significativas se debe interpretar como demostración de terapias equivalentes. La ausencia de diferencia estadísticamente significativa no es lo mismo que terapias con igual efecto.
- El número de pacientes debe ser el suficiente para que el intervalo de confianza sea pequeño y apto para realizar la comparación<sup>12-16</sup>.

El presente estudio tiene problemas que nos parecen serios en los tres últimos puntos. El más relevante es que los autores no establecen claramente cómo fue elegido el rango de no inferioridad. Este rango debe ser establecido *a priori* y debe ser bien fundamentado. Si existen meta-análisis previos relacionados al tema se deben utilizar sus resultados para estimar el beneficio esperado con la terapia estándar y el rango clínico aceptable de “no inferioridad”. En este estudio este procedimiento no es explícito. Los autores establecen un rango de “no inferioridad” de 15%, pero no nos queda claro si ese valor está expresado en términos absolutos o relativos. En nuestra opinión nos impresiona que el rango de 15% es utilizado en términos absolutos, valor que nos parece demasiado amplio para establecer “no inferioridad”. Dado que utilizaron este rango amplio para demostrar su hipótesis, el tamaño muestral calculado es pequeño y probablemente insuficiente para garantizar la “no inferioridad” de la terapia alternativa. Esto se sospecha dada la baja tasa

de eventos (resangrado) observados en ambas ramas del estudio (sólo 1 evento). El valor  $p = 0,5$  reportado es el reflejo de un intervalo de confianza amplio, sin embargo, éste no es informado. Este punto es relevante, ya que para la mejor interpretación de los resultados por parte del lector de un estudio de este tipo es fundamental conocer este valor, ya que es el que se utiliza para evaluar si efectivamente existe posibilidad de inferioridad de la nueva terapia.

## Resultados

Los autores de este estudio concluyen que no hay diferencia entre el esquema abreviado de terlipresina y el esquema estándar de 72 h. Sin embargo, nos parece que estos resultados no son interpretables debido a que el análisis de los resultados no es apropiado para el diseño del estudio, de acuerdo a lo ya explicado.

### Aplicabilidad externa

Este estudio tiene como objetivo demostrar que un esquema abreviado de terlipresina es equivalente a la terapia estándar. Debido a los reparos metodológicos no podemos sacar conclusiones válidas de los resultados de este estudio.

Se sabe que terlipresina es efectiva en hemorragia variceal y en base a este estudio no podemos cambiar la conducta frente a una hemorragia digestiva variceal. Es decir, se sigue recomendando utilizar terlipresina entre 3 y 5 días según el reporte de Baveno, y no acortar la terapia, hasta que aparezcan nuevos estudios.

## Conclusión

Este estudio intenta demostrar que el tratamiento con terlipresina durante 24 h, como terapia adyuvante de LVE para el sangrado variceal, es al menos tan efectivo como su uso durante 72 h, en pacientes en que se logra un buen control hemostático inicial y que presentan bajo riesgo de resangrado. Sin embargo, debido a importantes deficiencias metodológicas, no podemos sacar conclusiones válidas. En vista de esto, nuestra sugerencia es que se siga utilizando una dosis estándar de terlipresina hasta que surjan nuevos estudios.

## Referencias

- 1.- Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salhi M, Abbas Z, Abid S, Shah H. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56: 819-24.
- 2.- Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ. Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment. Oxford, UK: Blackwell Scientific 1994: 72-92.
- 3.- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

- therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
- 4.- Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisolone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-52.
  - 5.- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9.
  - 6.- Steigmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326: 1527-32.
  - 7.- García-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-35.
  - 8.- Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz del Arbol L, et al. Endoscopic treatment *versus* endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 2002; 305: 609-15.
  - 9.- Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53-64.
  - 10.- de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
  - 11.- Azam Z, Hamid S, Jafri W. Efficacy of short course of terlipressin as an adjuvant therapy for the control of acute variceal bleed. *Hepatology* 2008; 48: 721.
  - 12.- Pigeot I, Schafer J, Rohmel J, Hauschke D. Assessing non-inferiority of a new treatment in a three-arm clinical trial including a placebo. *Stat Med* 2000; 22: 883-99.
  - 13.- Rothmann M, Li N, Chen G, Chi GY, Temple R, Tsou HH. Design and analysis of non-inferiority mortality trials in oncology. *Stat Med* 2003; 22: 239-64.
  - 14.- D'Agostino RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues-the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med* 2003; 22: 169-86.
  - 15.- Sackett D. Superiority trials, non-inferiority trials, and prisoners of the 2-sided null hypothesis *Evid Based Med* 2004; 9: 38-9
  - 16.- Fueglistaler P, Adamina M, Guller U. Non-inferiority trials in surgical oncology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1532-9.