

14

2EJ

"OCTREOTIDO EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE VARICES ESOFAGICAS  
AGUDA VERSUS ESCLEROTERAPIA ENDOSCOPICA"

( estudio preliminar )

AUTOR:

Dra. Rocío Guadalupe Vargas Angeles

ASESORES:

Dr. Francisco López Fuerte  
Dra. Teresa Rizo Robles

SERVICIOS PARTICIPANTES:

1. Servicio de Gastroenterología
2. Servicio de Extensión hospitalaria
3. Servicio de Endoscopia

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

MEXICO, DISTRITO FEDERAL.

1995

FAJTA DE ORIGEN



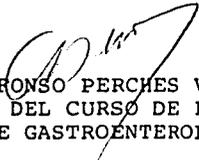
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

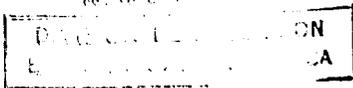
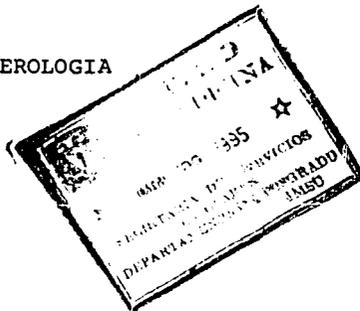
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACION POR SERVICIOS:**

  
**DR. ALFONSO PERCHES VEGA**  
**MEDICO TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE**  
**LA MATERIA DE GASTROENTEROLOGIA UNAM**

  
**DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE**  
**MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA**

  
**DR. ARTURO ROBLES PARAMO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**



I N D I C E

ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVOS.....	3
HIPOTESIS.....	4
TIPO DE ESTUDIO.....	5
UNIVERSO DE TRABAJO .....	5
CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	7
ANALISIS ESTADISTICO.....	8
RESULTADOS.....	9
CONCLUSIONES.....	10
BIBLIOGRAFIA.....	11

## ANTECEDENTES

La hipertensión portal es consecuencia de una interacción de la resistencia intrahepática normal y los incrementos en el flujo portal; la resistencia intrahepática puede afectarse por diversas causas, entre éstas por compresión de las venas hepáticas, por nódulos de regeneración, depósito de colágena en sinusoides y venas agrandamiento de hepatocitos, y constricción de sinusoides por -- miofibroblastos contráctiles. Conforme aumenta la presión aparecen vasos colaterales en un intento de hacer descompresión. Las comunicaciones surgen entre los sistemas venoso portal y sistémico, entre venas intercostales, esofágicas, y ácidos; en venas hemorroidales y en el plexo paraumbilical. (1).

Las várices esofágicas son las más importantes en la clínica por el aumento en su frecuencia de presentación.

En la hemorragia aguda por várices esofágicas, siendo una urgencia, el propósito es corregir el choque hipovolémico y lograr la hemostasia a nivel de la zona que sangra. Dentro de los agentes farmacológicos que tiene un papel importante en el tratamiento de la hemorragia variceal aguda disminuyendo la presión portal y el flujo esplácnico o incluso disminuyendo la presión intrahepática -- está la Somatostatina que es un tetradecapéptido aislado por primera vez en 1973, demostrando que inhibía la liberación de la hormona del crecimiento, y se conoció como factor inhibidor de la liberación de Somatotropina. La molécula tiene forma cíclica unida intramoleculamente entre dos residuos de cisteína. La somatostatina se encuentra en páncreas y sistema gastrointestinal, incluyendo el sistema nervioso autónomo visceral en células endócrinas y en la luz intestinal; se localiza en las células D del páncreas -- y mucosa intestinal particularmente en el fondo gástrico, antro y duodeno. (2, 3).

El Octreotido es un octa péptido derivado de la somatostatina cíclica se sintetizó en 1982, tiene una cadena de cuatro aminoácidos de la porción original de la molécula, con el triptofano en posición D es 20 veces más potente que la somatostatina (4). La concentración sérica del Octreotido se incrementa conforme se incrementa la dosis, su distribución es rápida después de un corto tiempo (tres minutos) en infusión, y puede ser subcutánea. Octreotido se distribuye en plasma, aproximadamente 65% se une a proteínas principalmente lipoproteínas. En pacientes con daño renal su depuración disminuye al 50% y significa la presencia de un componente a nivel renal en la eliminación de la droga (5).

Dentro del uso de otras alternativas terapéuticas se encuentra la Escleroterapia endoscópica, que es un procedimiento de elección en el control de las várices esofágicas sangrantes y se puede aplicar en el momento de su diagnóstico; la técnica puede ser por inyección paravariceal o intravariceal pero también intervienen -- otros factores como el agente esclerosante, el sitio de inyección -- el volumen aplicado, el tipo de inyector, la frecuencia de las inyecciones,; Los esclerosantes más ampliamente utilizados son el -- Morruato de sodio al 5%, Alcohol absoluto, y Polidocanol al 1.5% y 1% y son diluidos en soluciones glucosadas o fisiológica; todos -- van a provocar una reacción inflamatoria intensa con la fibrosis y obliteración del vaso. Y con la variceal se produce una compresión variceal por edema de la mucosa. el éxito es del 75-90% (6,7,8).

En un estudio realizado por R. Shields y colaboradores estudiaron 80 pacientes con hemorragia por várices, en los cuales 41 se les aplic6 escleroterapia y a 39 somatostatina la cual se us6 en infusi6n de 250mcg por hora y un bolo al día de 250mcg, en la escleroterapia se us6 oleato de etanolamida 2 a 3 ml intravariceal, teniendo control de la hemorragia del 98% y 97% en los grupos respectivamente ( $p=1.0$ ) y el control a 5 días fue de 83% y 77% en el orden anterior, por lo que los autores llegaron a la conclusi6n de que tanto la escleroterapia como la somatostatina son igualmente efectivos (8).

Sin embargo, en cuanto a complicaciones o efectos secundarios, tales como fiebre, dolor retroesternal, disfagia temporal, y por último la ulceraci6n postescleroterapia es de las complicaciones más comunes.

En cuanto a estudios con Octreotido, Jenkins y colaboradores (3) han trabajado en pacientes cirr6ticos con Octreotido y somatostatina encontrando que ambas disminuan significativamente la presi6n intrahepática en cuña; el mismo autor en otro estudio (3) con octreotido report6 que éste disminua significativamente la presi6n intravariceal en 9 pacientes sugiriendo que el mecanismo de acci6n del octreotido es la vasoconstricci6n a nivel de las arteriolas esplancicas lo que disminuye el flujo sanguíneo portal así como el flujo sanguíneo de las colaterales. También en otro estudio comparando somatostatina y octreotido en 13 pacientes con cirrosis e hipertensi6n portal utiliz6 250mcg de somatostatina y encontr6 una disminuci6n importante en la presi6n hepática en cuña (23.0 vs 17.9 mmHg) -- en la frecuencia cardiaca (77 vs 59) y en la tensi6n arterial (116 vs 119 mmHg) sin tener diferencia significativa los resultados obtenidos con octreotido a dosis de 50mcg concluyendo -- que octreotido al igual que la somatostatina son iguales disminuyendo la presi6n portal. Y puede ser el octreotido un agente terapéutico importante para el tratamiento de la hemorragia -- por várices esofágicas (10).

Navasa y colaboradores (3) dieron una dosis única de Octreotido de 200mcg o placebo en 12 pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas; la presi6n portal, el flujo sanguíneo portal hepático y de la ácigos, la presi6n arterial, frecuencia cardiaca y glucagon en plasma, todos éstos parámetros los midieron a los 15, 30, 60, 120, y 180 minutos.

No hubo cambios con el placebo pero con octreotido disminuy6 la presi6n portal (20.3 a 17.8 mmHg) después de una hora el flujo de la ácigos disminuy6 (799 a 622ml x min) también disminuy6 el flujo hepático (1.5 a 1.1lxmin) y el flujo venoso portal disminuy6 de 9.0 a 7.1 cmxseg y también disminuyeron -- los niveles de glucagon en plasma de 547 a 261 ngxlt. R. Mckee (4) trabaj6 con 40 pacientes con hemorragia activa a 20 se les coloc6 sonda de balones y a 20 se les administr6 octreotido a 25mcg xhrx48hrs teniendo resultados semejantes en cuanto al -- control del sangrado lo que concluye que octreotido ofrece un control efectivo en el sangrado por várices y que tiene una -- tolerancia terapéutica bien aceptada.

## OBJETIVOS

1. Comparar la eficacia terapéutica del Octreotido con la Escleroterapia endoscópica en pacientes hospitalizados por hemorragia de várices esofágicas --- activa.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento en ambos métodos.
3. Evaluar las complicaciones posibles que se presenten en ambos métodos tomando en cuenta la eficacia, tolerancia, resangrados y mortalidad.

**HIPOTESIS**

1. Hipótesis Alterna: El Octreotido es un medicamento útil en el control de la hemorragia por várices esofágicas, deteniendo la hemorragia en menos tiempo y con menos efectos colaterales que la Escleroterapia endoscópica.
2. Hipótesis Nula: El Octreotido es un medicamento igual de útil que la Escleroterapia endoscópica en el control de la hemorragia por várices esofágicas en un tiempo igual ó mayor y con los mismos ó más efectos colaterales que - la Escleroterapia endoscópica.

## TIPO DE ESTUDIO

El estudio es de tipo clínico, prospectivo, experimental- al azar, comparativo entre los tres grupos de pacientes; y corresponde a la fase III en experimentación farmacológica.

El estudio se realizará en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, - del Instituto Mexicano del Seguro Social; y participarán los - servicios de Extensión hospitalaria y Endoscopia.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Se trabajará con pacientes que se presenten en el Servicio de Gastroenterología, Extensión hospitalaria, ó Endoscopia del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, que se presenten con Hemorragia activa por várices esofágicas y que se pueda confirmar por endoscopia, con edad de 16 años en adelante.

El sorteo se realizará al azar mediante sobres cerrados - que contienen en su interior uno de los tres manejos terapéuticos a seguir, estos se intercalarán entre sí y se numerarán estando ya cerrados.

## CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS

Se trabajará con tres (3) grupos de pacientes cada uno

1. Grupo 1: Escleroterapia a 20 pacientes que reúnan los criterios de inclusión previa asignación de escleroterapia mediante sobre cerrado. A estos pacientes se les realizará Escleroterapia endoscópica con la inyección intra y paravariceal de Polidocanol al 1.5% hasta ceder la hemorragia utilizando un máximo de 20 cc.
2. Grupo 2: A los pacientes que reúnan los criterios de inclusión se les administrará en infusión 25 microgramos de Octreotido por hora por 24 horas, suspendiéndose al terminar las 24 horas.
3. Grupo 3: A los pacientes de este grupo se les administrará -- en infusión 50 microgramos por hora por 24 horas de Octreo, suspendiéndose al terminar las 24 horas.

En todos los grupos se realizará endoscopia diagnóstica y ó terapéutica antes de iniciar el manejo indicado y a las 24 horas se realizará nuevamente para confirmar la presencia o ausencia - de hemorragia.

Los exámenes que se realizarán de laboratorio a los pacientes al inicio del estudio son los siguientes: Biometría hemática, Tiempos de coagulación, Química-sanguínea, Electrolitos séricos, Pruebas de funcionamiento hepático, Examen general de orina.

Se valorarán los efectos colaterales conocidos en la Escleroterapia endoscópica, los cuales se buscarán en forma dirigida: Fiebre, dolor retroesternal -- disfagia, ó ulceración postescleroterapia.

Los datos clínicos, de laboratorio, y endoscópicos se anotarán en hojas de recolección de datos.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiarán de Junio de 1993 a Diciembre de 1993 a los pacientes que se presenten en el Servicio de Gastroenterología, Extensión hospitalaria, y Endoscopia y que presenten várices sangrantes, con hipertensión portal grado III de cualquier etiología, en quienes se pueda corroborar la presencia de hemorragia tanto por endoscopia como por cuadro clínico sugestivo; a los pacientes en forma aleatoria por medio de sobres cerrados, teniendo en su interior el tipo de tratamiento que se realizará, ya sea Escleroterapia endoscópica a base de polidocanol al 1.5% inyectando intra y paravariceal hasta obtener hemostasia, aplicando un máximo de 20cc. A los pacientes que se les asigne Octreotido se aplicará a dos dosis diferentes, la primera a 25mcg por hora por 24 horas y la segunda a 50mcg por hora por 24 horas. Posteriormente se les realizará a las 24 horas endoscopia de control; para comprobar que cedió el sangrado.

En caso de que no exista respuesta favorable, a los pacientes con escleroterapia, se les colocará sonda de balones (Sengstaken-Blackmore) y a los pacientes con octreotido se les realizará escleroterapia y nueva endoscopia a las 24 horas nuevamente.

En todos los pacientes se mejorarán condiciones generales y hemodinámicas con el manejo convencional utilizado en estos casos. Se realizará examen físico completo y del estado neurológico.

### CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes de 16 años en adelante
2. Pacientes de ambos sexos
3. Tener hipertensión portal grado III de cualquier etiología
4. Presentar hemorragia activa de várices esofágicas corroborada por endoscopia
5. Pacientes que entren en cualquiera de los grados de Insuficiencia hepática -- Child-Pugh A, B, ó C.
6. Consentimiento de los pacientes o sus familiares para entrar en el estudio

### CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Pacientes menores de 16 años
2. Presencia de hemorragia de tubo digestivo alto de otra etiología
3. Hemorragia de várices gástricas o duodenales.
4. En caso de ser paciente femenino la presencia de embarazo
5. La negación del paciente ó su familiar para entrar en el estudio

### CRITERIOS DE EXCLUSION

1. La presencia de cualquier patología concomitante (Hipertensión arterial, Diabetes mellitus etc) que descompensen más al paciente y no permita el procedimiento ya indicado antes.
2. La falta de respuesta al manejo indicado, ameritando otras medidas terapéuticas.
3. La presencia de reacción idiosincrática a los medicamentos utilizados (octreotido ó al agente esclerosante)
4. Defunción

**ANALISIS ESTADISTICO**

Se llevará a cabo la comparación de los tres grupos entre sí, en cuanto a eficacia, tolerancia, resangrado y mortalidad; considerando las variables ya mencionadas; con una tabla de contingencia de  $3 \times 2$ .

Se realizará la comparación estadística de los grupos de Oc-tretido contra Escleroterapia endoscópica considerando la ausencia - de sangrado a las 24 horas mediante la prueba de  $X^2$ .

Los valores de laboratorio, así como número de paquetes globulares transfundidos se medirán con el modelo matemático de  $t$  de Student.

## RESULTADOS

De los cinco pacientes cuatro eran mujeres y uno hombre - con un rango de edad de 56 a 69 años, con un promedio de 63.8 años y que presentaron un promedio de 2.6 episodios de sangrados, con un rango de 1 a 7.

El diagnóstico de Cirrosis hepática fue confirmado por -- biopsia hepática en uno, y por clínica y laboratorio en cuatro. La etiología de la hipertensión portal fue 3 por virus "C" de la hepatitis, 1 criptogénica 1 por alcohol. El grado de insuficiencia hepática por la escala de Child-Pugh fue de "B" en dos pacientes y "C" en tres pacientes.

Por medio de estudio endoscópico se demostró várices esofágicas grado III en una paciente y grado V en cuatro pacientes. En un paciente el sangrado era de tres paquetes vasculares grado V en el tercio inferior. En otro era de la pared posterior - en el tercio inferior y eran várices grado V. Otro con hemorragia en el tercio inferior en la pared lateral izquierda un paquete grado V. Otro paciente con hemorragia en el tercio medio de un paquete localizado en la pared lateral derecha grado V - Por último otro paciente con hemorragia en el tercio inferior de un paquete vascular en la pared posterior y eran várices grado III.

De los cinco pacientes, uno presentó hemorragia a las 24 - horas por lo que se esclerosó, sin embargo, a los 7 días presenta nuevamente sangrado muriendo por hemorragia incontrolable. - Otro paciente a los 10 días murió por Síndrome hepatorenal.

El número de paquetes globulares y los días de hospitalización no variaron en ninguno de los grupos.

Por último, de los dos pacientes con escleroterapia, uno -- presentó dolor retroesternal post tratamiento, y en el grupo de Octreotido no se presentaron complicaciones con el tratamiento.

TABLA 1

CARACTERISTICAS	ESCLEROTERAPIA	OCTREOTIDO
NUMERO	2	3
HOMBRE		1
MUJER	2	2
PRESENTACION		
HEMATEMESIS	1	
MELENA		
MELENA Y HEMATEMESIS	1	3
ETIOLOGIA DE LA HTP		
HEPATITIS "C"	2	1
ALCOHOL		1
CRIPTOGENICA		1
ESCALA CHILD-PUGH		
A		
B	2	
C		3
LABORATORIO		
HEMOGLOBINA (INGRESO)	8.5	8.2
HEMOGLOBINA (EGRESO )	10.15	11.3
BILIRRUBINAS TOTALES	2.65	4.8
ALBUMINA	2.41	2.42
ASCITIS	1	2
ENCEFALOPATIA		
GRADO I-II		2
GRADO III-IV		
TP	69.5%	48.3%
ESTADO DE LAS VARICES		
GRADO I-II		
GRADO III-IV		1
GRADO V	1	3
HEMORRAGIA ACTIVA	2	3

TABLA 2

CARACTERISTICAS	ESCLEROTERAPIA	OCTREOTIDO
CONTROL A LAS 24HORAS	2	2
RECURRENCIA A LAS 24 HORAS		1
PAQUETES GLOBULARES	1	1a2
DIAS DE HOSPITALIZACION	10.5	11.5
MORTALIDAD		2
A 30 DIAS		2
CAUSA DE LA MUERTE		
HEMORRAGIA INCONTROLABLE		1
SX. HEPATORRENAL		1
COMPLICACIONES	1	
DOLOR RETROESTERNAL	1	
INTOLERANCIA		

**CONCLUSIONES**

1. El uso de Octreotido para el tratamiento de várices esofágicas sangrantes, parece ser igual de efectivo, que la Escleroterapia endoscópica y sin la presencia de efectos colaterales.
2. Los objetivos del estudio hasta el momento se han cumplido sin embargo, no tenemos significado estadístico por el número tan pequeño de pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Groszmann RJ, Grace ND. Complication of portal hypertension esophagogastric varices and ascitis. *Gastro Clin North Am* 1992,21: 15-75
2. Hoefs JC, Gavin J. Tratamiento de la hemorragia por várices. --- *C linicas quirúrgicas de Norteamérica* 1990,2:247
3. Harris AG. Uso terapéutico del Octreotido en el Sisitema Gastrointestinal Drug Investigation 1992, Suppl3: 1-54
4. McKee R. A study of octreotido in esophageal varices. *Digestion* 1990, Sppl 45: 60-65
5. Grace ND. Portal Hypertension and variceal bleeding. *Current Opinion in Gastroenterology* 1993, 9: 441-449
6. Gines A, Salmeron M. Effects of Somatostatin on Renal Function - in Cirrhosis. *Gastroenterology* 1992, 103: 1868-1874
7. Shields R, Jenkins SA, Baxter JN. A prospective randomised controlled trial comparing the efficacy of somatostatin with injection sclerotherapy in the control of bleeding esophageal varices *J Hepatol.* 1992, 16: 128-137
8. Burrougs AM, McCormick A. Randomized Double-blind Placebo-controlled trial os somatostatin for variceal bleeding. *Gastroenterology* 1990, 99: 1388-1395
9. Kravez D, Boch J, Rodes J. Comparasion of intravenus somatostin and vasopresina infussion of intravenus in treatment of acute -- variceal hemorrhage. *Hepatology* 1984, 4: 442-446
10. Kochhar R, Goenka R. Esophageal strictures following endoscopic variceal sclerotherapy. *Dig Dis Sciens* 1992, 37: 347-352
11. Jenkins S, Baxter J. Effects of somatostatin analogue SMS 201--995 on hepatic and sistemic haemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 1988, 29: A-720