

Dentro del amplio tema de la Hipertensión Portal, el motivo de esta presentación es el **Octreotide**, uno de los agentes farmacológicos utilizado en el tratamiento de la hemorragia variceal aguda, posiblemente una de las más temidas complicaciones, con alta tasa de morbi-mortalidad.

La inquietud acerca de esta droga surgió a partir de uno de nuestros pacientes, portador de hipertensión portal secundaria a Fibrosis Hepática Congénita y derivado al Hospital A Posadas a los 3 años por hemorragia digestiva alta secundaria a rruptua variceal que

Requirió escleroterapia. En último episodio de sangrado variceal a los 12 años ingresó descompensado hemodinamicamente, requiriendo transfusiones. Al no poderse realizar inicialmente escleroterapia, se decidió administrar octreotide por vía intravenosa, según dosis y vías de administración publicadas en diferentes ensayos clínicos.

El **octreotide** es un análogo sintético de la hormona natural somatostatina. Es un octapéptido que contiene las cuatro secuencias de aminoácidos que dan actividad biológica a la somato-tastina. Actúa en la hemorragia varicela aguda , disminuyendo el flujo y la presión portal por vasoconstricción esplácnica. Si bien se consideraba que sus efectos eran causados por inhibición de la liberación de péptidos vasodilatadores (fundamentalmente glucágon) , recientes estudios en humanos y lechos mesentéricos arteriales aislados, sugieren que el octreotide tendría un efecto vasoconstrictor local. La principal ventaja de su uso con res-ecto a la hormona natural radica en una mayor vida media (1-2 hs frente 1-3 minutos de la somatostatina), que se traduce en un efecto farmacológico más prolongado. Otro aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de adminitrarse como bolo intravenoso o por vía subcu-tánea.La vía subcutánea se caracteriza por su absorción rápida, completa y con valores de concentración máxima, de aproximadamente la mitad de las obtrenidas con la adminis-tración intravenosa. Presenta una mayor estabilidad en solución y el costo, en relación a la somatostatina es considerablemente menor. La dosis más efectiva para el tratamiento de la hemorragia varicela aguda , de acuerdo a los ensayos publicados en adultos, no ha podido ser eficazmente establecida. Como otros tratamientos farmacológicos, a diferencia de los tratamientos endoscópicos y quirúrgicos es de fácil apicación y no necesita de personal ni equipo especializado.

En la bibliografía mundial, en Pediatría, las publicaciones sobre octreotide son escasas, de tipo descriptivo, con pequeño número de pacientes. La pregunta que surgió en nuestro equipo de trabajo fue:

¿ ES ÚTIL EL OCTREOTIDE PARA EI TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VARICEAL AGUDA?

En la actualidad, de acuerdo al desarrollo de la metodología de la investigación científica, para concer la efectividad de un tratamiento, se requiere de la investigación clínica controlada aleatorizada.

Los ensayos clínicos sobre eficacia y efectos colaterales del octriotide vs otro tratamiento son discordantes y por lo tanto difíciles de interpretar, por lo que un meta-análisis puede ayudarnos a responder a esta pregunta.

Realizamos, por lo tanto una búsqueda bibliográfica y encontramos este meta-análisis, publicado en Gastroenterology 2001, Vol 120.

GASTROENTEROLOGY 2001;120:946-954

LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Octreotide for Acute Esophageal Variceal Bleeding: A Meta-analysis

DOUGLAS A. CORLEY,* JOHN P. CELLO,*† WAYNE ADKISSON,* WEI-FANG KO,*
and KARLA KERLIKOWSKA§||

*Division of Gastroenterology, University of California, San Francisco; *UCSF Gastroenterology Clinical, Outcomes, and Epidemiology Research Group; §Medical Service, San Francisco General Hospital; †Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco; and ||General Internal Medicine Section, Department of Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California


Voy a recordar brevemente que es un **meta-análisis**: es la síntesis formal, cualitativa y cuantitativa, de diferentes investigaciones clínicas controladas y aleatorizadas (ICCA) que poseen en común una misma intervención y un mismo punto final de resultado y que se agrupan con la intención de sintetizar la evidencia científica con respecto a la dirección del efecto producido por la intervención en análisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

FUENTE DE DATOS

- LITERATURA INGLESA Y NO INGLESA DESDE ENERO 1985 A DICIEMBRE 1999, mediante MEDLINE, COCHRANE, EMBASE.
- BÚSQUEDA MANUAL.
- CONSULTA DE EXPERTOS.
- FABRICANTES OCTEOTRIDE (Novartis).

SELECCIÓN DE ENSAYOS

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**  • USO DE OCTREOTIDE para TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VARICEAL CONFIRMADO POR ENDOSCOPIA.
- ENSAYOS ALEATORIZADOS.

- DATOS SOBRE MORTALIDAD Y/O CONTROL DEL SANGRADO EN AL MENOS 48 HS DE SEGUIMIENTO

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN



- ENSAYOS SOBRE PREVENCIÓN DEL SANGRADO.

- ENSAYOS SOBRE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO VARICEAL.

En los ensayos , en los que figuraban múltiples intervenciones, sólo se utilizó la variable octeotride vs placebo.

~ ABSTRACCIÓN DE DATOS

SE ESTUDIARON CUATRO VARIABLES PRINCIPALES



- MORTALIDAD GLOBAL
- CONTROL SOSTENIDO DEL SANGRADO
- CUALQUIER COMPLICACIÓN
- COMPLICACIONES MAYORES

Dos autores independientemente resumieron los resultados y la calidad de los datos en cada artículo. Dichos autores fueron cegados para la revista que lo publicó, sus autores y el año publicación.

Un tercer autor del meta-análisis y un consenso resolvió los datos discordantes entre autores.

~ MEDICIÓN DE CALIDAD

SÓLO SE INCLUYERON LOS ESTUDIOS CON ADECUADA ALEATORIZACIÓN Y CEGAMIENTO

~ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- MEDIDAS DE EFECTO

- RESÚMEN FINAL DE RESULTADOS (Método Mantel-Haenszel)
RR IC 95%
- REDUCCIÓN ABSOLUTA DE RIESGO
- NNT (Número Necesario a Tratar)

- ANÁLISIS DE INTENCIÓN DE TRATAMIENTO
- ANÁLISIS DE HETEROGENICIDAD
- ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD
- STATA y Microsoft Excel 97 Spreadsheet

RESULTADOS

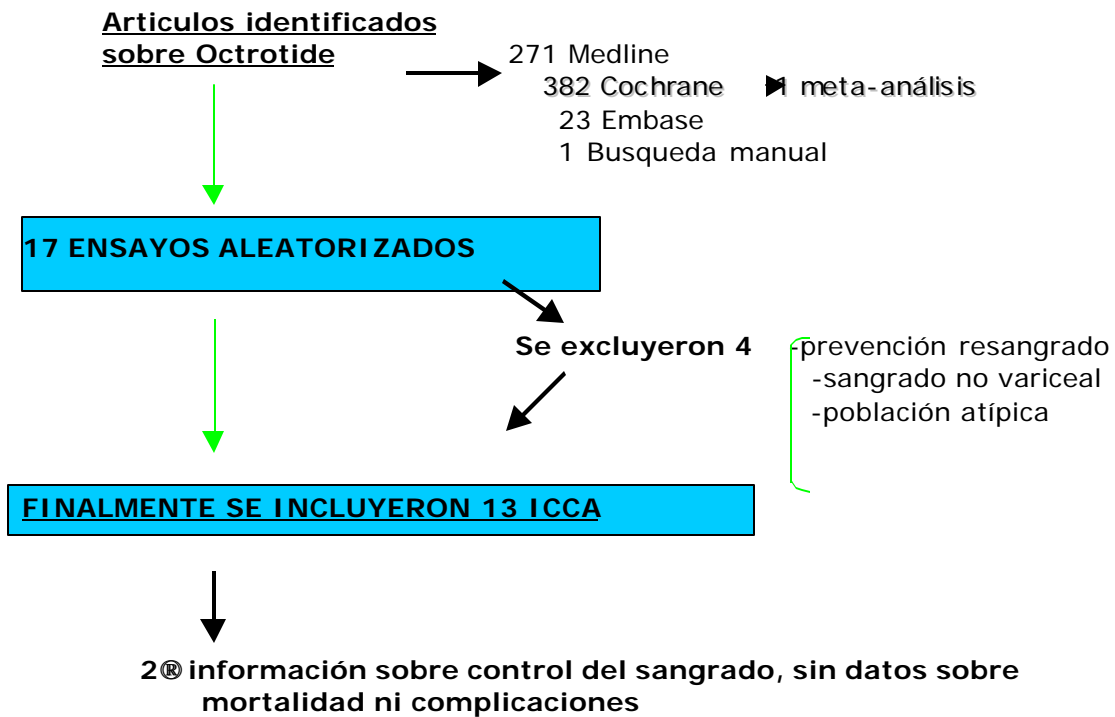


Table 1. Randomized Trials Included in Meta-analysis

Study	Octreotide dose and route	Duration of therapy [h (mean $\mu\text{g}/\text{h}$)]	Total follow-up (days)	Alternative intervention	No. of patients on octreotide (alternative therapy)	% Child's C octreotide group (alternative therapy)
Huang et al. ¹²	100- μg bolus, then 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	24 (29)	Hospital stay	Vasopressin	20 (21)	60% (52%)
Hwang et al. ¹¹	100- μg bolus, then 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	24 (29)	42	Vasopressin	24 (24)	62.5% (46%)
Kasumobroto et al. ³⁷	100- μg bolus, then 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	8-24 (29) ^c	Not stated	Vasopressin	21 (22)	NR
Pedretti et al. ¹⁴	100- μg bolus, then 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV every 24 h, then 100 μg SC tid	168 (15)	60	Terlipressin	30 (30)	10% (13%)
Silvain et al. ¹⁷	100- μg bolus, then 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV $\times 12$ h, then 100 μg SC at hours 12 and 18	24 (25)	30	Terlipressin/nitroglycerin	46 (41)	46% (49%)
Sung et al. ¹⁵	50- μg bolus, then 50 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	48 (51)	30	Sclerotherapy ^a	49 (49)	45% (43%)
Jenkins et al. ¹⁸	50 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	48 (50)	60	Sclerotherapy ^a	73 (77)	53% (53%)
Besson et al. ¹⁰	25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	120 (25)	15	Placebo ^b	98 (101)	27% (47%)
Signorelli et al. ⁹	100 μg SC every 8 h	120 (13)	5	Placebo ^b	31 (30)	NR
Zuberl and Baloch ³⁸	50 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	120 (50)	Hospital stay	Placebo ^b	35 (35)	NR
Sung et al. ¹⁶	50- μg bolus, then 50 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	120 (50)	30	None ^b	47 (47)	43% (40%)
Signorelli et al. ³⁷	50- μg bolus, then 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	120 (25)	5	None ^b	44 (42)	^c
McKee et al. ¹³	25 $\mu\text{g}/\text{h}$ IV	48 (25)	7	Balloon tamponade	20 (20)	50% (75%)

IV, intravenous; SC, subcutaneous; NR, not reported; tid, 3 times daily.

^aPatients initially randomized to octreotide vs. sclerotherapy; all patients received sclerotherapy after 48 hours.

^bAll patients received initial sclerotherapy or banding and then were randomized to receive octreotide vs. placebo/no additional therapy.

^cAssumes duration of 24 hours.

OCTREOTIDE n: 538

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEÚTICAS n: 539

Table 2. Results of Meta-analysis

Outcome	Alternative therapy	RR (95% CI)	NNT (95% CI) ^c	P value for homogeneity	No. of trials (total patients)
Total mortality (at end of follow-up)	Any therapy	0.89 (0.69–1.14)	N/A	0.3	11 (948)
	Vasopressin/terlipressin	0.8 (0.54–1.19)	N/A	0.88	4 (236)
	Placebo/no therapy ^b	0.81 (0.48–1.35)	N/A	0.6	4 (424)
	Sclerotherapy	1.1 (0.73–1.66)	N/A	0.02	2 (248)
Sustained control of bleeding (during follow-up)	Any therapy	0.63 (0.51–0.77)	8 (5–16)	0.2	13 (1077)
	Vasopressin/terlipressin	0.58 (0.42–0.81)	6 (3–13)	0.97	5 (279)
	Placebo/no therapy ^b	0.46 (0.32–0.67)	6 (4–9)	0.4	5 (510)
	Sclerotherapy ^c	0.94 (0.55–1.62)	N/A	0.6	2 (248)
Any complications	Any therapy	0.77 (0.6–1.00)	N/A	<0.001	11 (948)
	Vasopressin/terlipressin	0.52 (0.33–0.82)	6 (2–∞)	0.13	4 (236)
	Placebo/no therapy ^b	1.06 (0.72–1.55)	N/A	1	4 (424)
	Sclerotherapy	0.91 (0.5–1.65)	N/A	<0.001	2 (248)
Major complications ^a	Any therapy	0.57 (0.26–1.28)	N/A	0.94	11 (948)
	Vasopressin/terlipressin	0.31 (0.11–0.87)	12 (6–100)	0.6	4 (236)
	Placebo/no therapy ^b	1 (0.18–5.68)	N/A	1	4 (424)
	Sclerotherapy	1.72 (0.23–13.13)	N/A	0.75	2 (248)

NNT, number needed to treat; N/A, not applicable or cannot be calculated.

^aIncludes cardiac arrhythmias, hyper/hypotension, cardiac or intestinal ischemia, aspiration pneumonia, pulmonary edema, or any side effect requiring termination of treatment.

^bAll patients received initial sclerotherapy or banding and were then randomized to adjuvant octreotide vs. placebo/no additional therapy.

^cFor RR values with a confidence interval that excludes 1.0.

MORTALIDAD

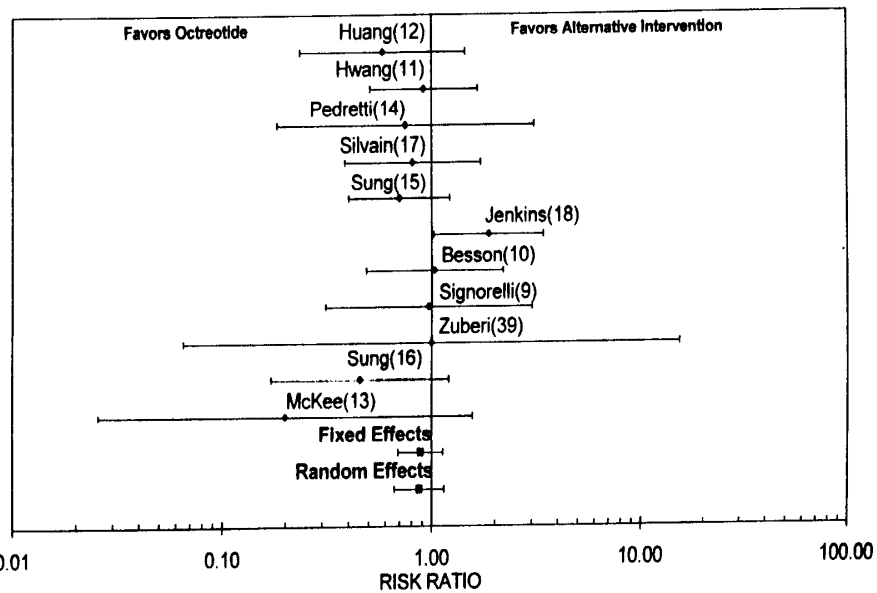


Figure 1. Total mortality: octreotide vs. any alternative therapy.

RR 0,89 Intervalo de Confianza IC 95% 0,7-1,14
RRR 11% para Octreotide Vs otrs Intervenciones Alternativas

Ligera tendencia a mejorar la sobrevida con octreotide vs otra alternativa terapéutica, pero por los valores del intervalo de confianza no es significativa (pasa el 1)

CONTROL SOSTENIDO DEL SANGRADO

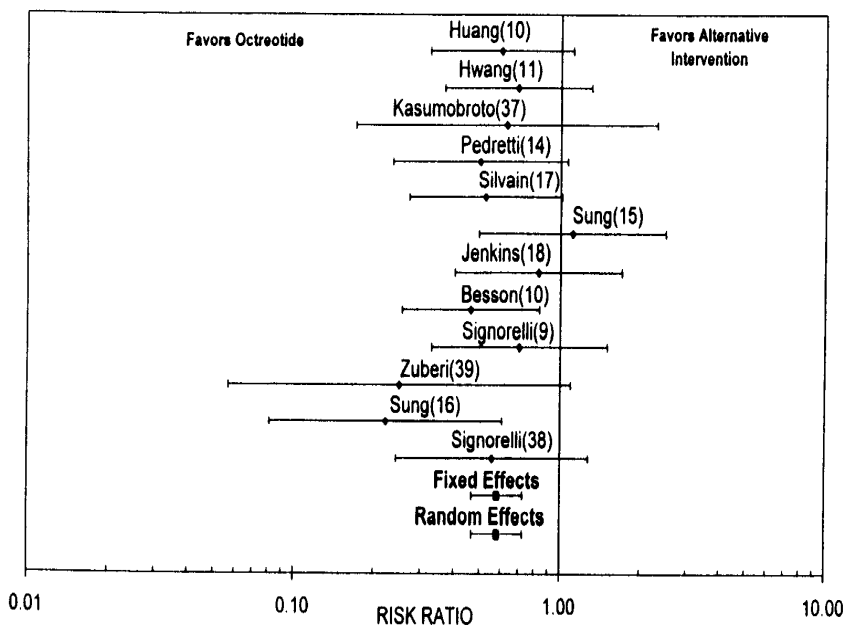


Figure 2. Sustained control of bleeding: octreotide vs. any primary alternative therapies (octreotide vs. vasopressin/terlipressin, placebo/no therapy, and sclerotherapy).

RR,0,63 IC 95% 0,51- 0,77.

Hay una significativa tendencia al control del sangrado con el **octriotide vs otras terapéuticas® 63%**.

La Reducción Absoluta (Riesgo Absoluto o Diferencia de Riesgo) del sangrado fue de **13%** (sangrado con otras alternativas 32% - sangrado con octrotide 19%).

No se encontró diferencia significativa para el control del sangrado entre **Octreotide vs escleroterapia RR 0,94; IC 95% 0,55-1,62.**

COMPLICACIONES

Table 3. Complications

	Octreotide		Sclerotherapy/ banding ^c		Balloon		Placebo/ no therapy ^d		Vasopressin/ terlipressin		Any alternative therapy	
	Total (n = 473)	%	Total (n = 126)	%	Total (n = 20)	%	Total (n = 213)	%	Total (n = 116)	%	Grand total (n = 475)	%
Major complications												
Pneumonia	7	1.5	2	1.6	10	50.0					12	2.5
Cardiac Arrhythmias	3	0.6							8	6.9	8	1.7
Paralytic ileus ^a	1	0.2										
Pulmonary edema	1	0.2										
Congestive heart failure									1	0.9	1	0.2
Hypertension									1	0.9	1	0.2
Hypotension												
Cardiac ischemia									3	2.6	3	0.6
Any major complication	12	2.5	2	1.6	10	50.0	0	0.0	13	11.2	25	5.3
Other complications												
Hyperglycemia	49	10.3					13	6.1			13	2.7
Diarrhea	9	1.9					0	0.0	7	6.0	7	1.5
Abdominal pain	6	1.3					4	1.9	11	9.5	15	3.2
Nausea	6	1.3					3	1.4			3	0.6
Encephalopathy	3	0.6					2	0.9			2	0.4
Other infection	2	0.4	1	0.8			1	0.5			2	0.4
Headache	2	0.4					6	2.8	4	3.4	10	2.1
Fever			2	1.6							2	0.4
DIC							2	0.9			2	0.4
Pleural effusion			4	3.2							4	0.8
Chest pain			20	15.9	17	85.0			5	4.3	42	8.8
Acidosis							2	0.9			2	0.4
Limb hypoperfusion									1	0.9	1	0.2
Any complication	89	18.8	29	23.0	27 ^b	135.0	33	15.5	41	35.3	130	27.4

DIC, disseminated intravascular coagulopathy.

^aRequired discontinuation of therapy.

^bIncluded > 1 complication per patient.

^cPatients initially randomized to octreotide vs. sclerotherapy; all patients received sclerotherapy after octreotide infusion period.

^dAll patients received initial sclerotherapy or banding, and then were randomized to receive either octreotide or placebo/no additional therapy.

Los resultados combinados para “[cualquier complicación](#)” entre tratamiento con octreotide vs otra alternativa terapéutica fueron heterogéneos y por lo tanto no se pudieron obtenerse conclusiones.

Cuando se [excluyó la hiperglucemia](#), (la complicación más frecuente que presentó el octreotide pero menor y de corrección no dificultosa con tratamiento médico), la variable “[cualquier complicación](#)” utilizando octreotide vs otra alternativa terapéutica se volvió homogénea @ **RR 0,40, IC 95% , 0,28-0,57**. La reducción es significativa pues el Intervalo de Confianza es menor de 1.

Para la variable “[Complicaciones Mayores](#)”, no hubo diferencias entre Octreotide vs otro tratamiento → **RR, 0,57 IC 95%, 0,26-1,28** → Si bien hay una tendencia a presentar menos Complicaciones Mayores con el uso de Octreotide, no es significativa porque el IC pasa el 1.

DISCUSIÓN

LOS RESULTADOS DE ESTE META-ANÁLISIS SUGIEREN:

- 1) **OCTREOTIDE** (pacientes tratados previamente con escleroterapia o ligaduras)



TODAS OTRAS TERAPEÚTICAS COMBINADAS
TERLIPRESINA/VASOPRESINA
NO INTERVENCIÓN/PLACEBO

↓
Mejor Control del Sangrado

2) **OCTREOTIDE** (pacientes sin escleroterapia ni ligaduras previas)

vs

↓
ESCLEROTERAPIA

↓
Similar Eficacia para Control del Sangrado

3) **OCTREOTIDE**

vs

↓
TERLIPRESINA/ VASOPRESINA

↓
Menos Complicaciones Mayores

4) **OCTREOTIDE**

vs

↓
PLACEBO/ NO INTERVENCIÓN

↓
Similares Complicaciones Globales

5) **OCTREOTIDE**

vs

↓
ESCLEROTERAPIA

↓
Similar eficacia en control de Sangrado y Complicaciones hasta 48 hs de iniciado Sangrado Variceal

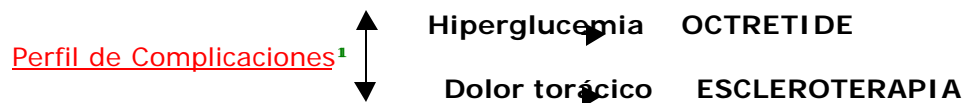
Mas allá de las 48 hs, los datos no sólo reflejan los efectos del octreotide sino también los efectos de la escleroterapia.

6) OCTREOTIDE

vs

ESCLEROTERAPIA

Rango de Complicaciones comparables



En resumen, los autores de este meta-análisis sugieren un mayor beneficio del octreotide en relación con la terlipresina/ vasopresin en cuanto a eficacia y seguridad. Así mismo sustentan el uso del octreotide como un efectivo tratamiento adjuvante después de la aplicación de las técnicas de escleroterapia /ligadura, con un perfil de complicaciones comparable al placebo/no intervención. Cuando los ensayos clínicos de menor calidad fueron excluidos el octreotide demostró una mortalidad similar en relación con el conjunto de las otras terapéuticas. Este trabajo no demostró un claro beneficio en el uso del octreotide como único tratamiento vs la escleroterapia inicial en el sangrado variceal agudo. Se requieren nuevos ensayos para determinar la óptima dosis, vía de administración y duración del octreotide.

Estos resultados obviamente se refieren a pacientes adultos por lo que sería sumamente necesario realizar en Pediatría ensayos clínicos controlados y aleatorizados con el objeto de determinar la eficacia de este agente en nuestros pacientes con hemorragia variceal aguda, teniendo en cuenta que se trata de una población diferente: son niños y en muchos de ellos la etiología de la hipertensión portal es diferente a la de los adultos.