



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Eficacia del octreótido sobre la recurrencia hemorrágica de las angiectasias del intestino delgado. Estudio comparativo



Á.N. Del Cueto-Aguilera, D. García-Compeán\*, A.R. Jiménez-Rodríguez, O.D. Borjas-Almaguer, M.I. Wah-Suárez, J.A. González-González y H.J. Maldonado-Garza

Servicio de Gastroenterología y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 21 de agosto de 2020; aceptado el 5 de febrero de 2021  
Disponibile en Internet el 10 de febrero de 2022

### PALABRAS CLAVE

Angiectasias de intestino delgado;  
Tratamiento de hemorragias gastrointestinales;  
Análogos de somatostatina;  
Octreótido;  
Videocápsula endoscópica

### Resumen

**Introducción:** El 50% de las hemorragias del intestino delgado son causadas por angiectasias del intestino delgado (AID) y la tasa de recurrencia es del 80%. Su tratamiento endoscópico es difícil. Algunos estudios han informado efectos beneficiosos del octreótido en angiectasias del tubo digestivo, pero ninguno ha evaluado su eficacia en las AID.

**Objetivo:** Investigar la efectividad del octreótido en la prevención de la recurrencia hemorrágica de las AID.

**Material y métodos:** Dieciséis pacientes con sangrado por AID fueron asignados a un tratamiento con octreótido 100 µg/24 h SC por al menos 6 meses. Esta cohorte se comparó con un grupo de 36 pacientes no tratados. El desenlace primario fue la tasa de recurrencia hemorrágica y los secundarios fueron el número de reingresos hospitalarios, muerte relacionada con el sangrado, y efectos adversos.

**Resultados:** Se administró octreótido durante  $10.5 \pm 8.4$  meses. El seguimiento fue de  $12.9 \pm 17.3$  y  $15.3 \pm 17.7$  meses en pacientes tratados y no tratados ( $p=0.09$ ). Al final del seguimiento, el sangrado recurrente se produjo en 4 (25%) pacientes del grupo tratado y en 26 (72.2%) del grupo no tratado ( $p=0.002$ ). La probabilidad acumulada de permanecer libre de hemorragia recurrente al año fue del 79% vs. 44.2% y a los 2 años, del 79% vs. 34.6% en el grupo tratado y no tratado, respectivamente ( $p=0.05$ ). De acuerdo con el análisis de regresión logística múltiple, el tratamiento fue variable protectora. Los eventos adversos ocurrieron en 6 pacientes. En uno de ellos fueron eventos mayores (6.25%).

\* Autor para correspondencia. MD, MSc, Profesor, Servicio de Gastroenterología y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Madero y Gonzalitos S/N, Monterrey 64700, Nuevo León, México. Teléfono: +52-81-83487315. Fax: +52-81-89891381.

Correo electrónico: [digarciacompean@prodigy.net.mx](mailto:digarciacompean@prodigy.net.mx) (D. García-Compeán).

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el tratamiento con octreótido podría ser eficaz para prevenir las hemorragias recurrentes por AID.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Small bowel angioectasia; Treatment of gastrointestinal bleeds; Somatostatin analogues; Octreotide; Capsule endoscopy

## Efficacy of octreotide in bleeding recurrence from small bowel angioectasia: A comparative study

### Abstract

**Introduction:** Fifty percent of small bowel bleeding is caused by angioectasia and the rebleeding rate due to small bowel angioectasia (SBA) is 80%. Its endoscopic treatment is difficult. Beneficial effects of octreotide on gastrointestinal angioectasia have been described, but no studies have reported its efficacy in SBA.

**Aim:** Our aim was to investigate the effectiveness of octreotide in the prevention of rebleeding due to SBA.

**Material and methods:** Sixteen patients with bleeding caused by SBA were assigned to treatment with octreotide 100 µg/24 h SC, for at least 6 months, and compared with a non-treatment group of 36 patients. The primary outcome was the rebleeding rate, and the secondary outcomes were the number of hospital readmissions, bleeding-related death, and adverse effects.

**Results:** Octreotide was administered for 10.5 ± 8.4 months. Follow-up was 12.9 ± 17.3 months and 15.3 ± 17.7 months, in the treatment and non-treatment groups, respectively (p=0.09). At the end of follow-up, 4 (25%) treatment group patients and 26 (72.2%) non-treatment group patients presented with rebleeding (p=0.002). In the treatment group and non-treatment group, the cumulative probability of remaining rebleeding-free at one year was 79% vs 44.2%, and 79% vs 34.6% at 2 years, respectively (p=0.05). Through the multiple logistic regression analysis, treatment was the protective variable. Six patients presented with adverse events. One of those patients (6.25%) had a major adverse event.

**Conclusions:** Our results suggest that treatment with octreotide could be efficacious in the prevention of rebleeding due to SBA.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las angiectasias gastrointestinales (AGI) son malformaciones vasculares compuestas por capilares arteriales o venosas dilatadas y tortuosas, usualmente menores de 5 mm de diámetro y localizadas en la mucosa y la submucosa del tracto gastrointestinal<sup>1</sup>.

Las angiectasias pueden ocurrir en cualquier segmento del tracto digestivo, pero son más frecuentes en el intestino delgado (57 a 80%), en particular en el duodeno y en el yeyuno, seguidas del colon (44%) y el estómago (32%)<sup>2,3</sup>. Son responsables del 5% de todas las hemorragias gastrointestinales y del 50% de las hemorragias de intestino delgado<sup>4</sup>. La recurrencia hemorrágica es muy frecuente (80%). La mayoría de los pacientes se vuelven dependientes de transfusiones sanguíneas y de infusiones de hierro parenterales y presentan un deterioro significativo en su calidad de vida<sup>5</sup>.

El tratamiento actual es muy diverso debido a la falta de lineamientos terapéuticos. La coagulación con argón plasma endoscópica (CAP) es el tratamiento más común<sup>6</sup>. La angiografía selectiva con embolización y la resección quirúrgica son utilizadas solo en casos selectos, especialmente

cuando el tratamiento endoscópico falla o existe inestabilidad hemodinámica<sup>7</sup>.

El diagnóstico y tratamiento de las angiectasias de intestino delgado (AID) es difícil debido a la inaccesibilidad. Frecuentemente, las lesiones son múltiples y están distribuidas de manera difusa<sup>8,9</sup>. Los resultados a largo plazo de la terapia endoscópica no son los deseables<sup>10,11</sup>. En una revisión sistemática de 24 artículos que involucra a 490 pacientes con AGI que recibieron tratamiento endoscópico, se encontró una tasa de recurrencia hemorrágica similar a la de pacientes sin tratamiento<sup>12</sup>. En consecuencia, se han explorado tratamientos que produzcan efectos sistémicos en las angiectasias.

Recientemente, medicamentos con actividad antiangiogénica, como la talidomida<sup>13,14</sup>, y análogos de la somatostatina, como el octreótido de liberación inmediata y el octreótido de liberación prolongada (octreótido-LAR), han sido utilizados<sup>15-20</sup>. Se ha sugerido que el tratamiento con octreótido es beneficioso para reducir la recurrencia hemorrágica a mediano y largo plazo en AGI. Sin embargo, casi todos los estudios que se han publicado hasta el momento son análisis no comparativos, de pocos pacientes,

y ninguno de ellos ha evaluado la eficacia del octreótido, especialmente en pacientes con AID.

Lo antes mencionado nos llevó a realizar un estudio en pacientes con hemorragia secundaria a AID, para evaluar de manera prospectiva los efectos sobre la recurrencia hemorrágica del tratamiento con octreótido versus sin tratamiento.

## Materiales y métodos

### Pacientes

Se incluyó en el estudio a pacientes referidos a nuestra unidad, entre enero de 2012 y enero de 2018, con hemorragia aguda o crónica debido a AID, y diagnosticados por medio de videocápsula endoscópica (VCE). La angiectasia fue definida como la presencia de una o múltiples lesiones, de forma irregular o en forma de estrella, con una superficie plana y un diámetro mayor de 2 mm. Los criterios endoscópicos para definir la angiectasia hemorrágica fueron la presencia de lesiones con hemorragia activa, lesiones con estigma de hemorragia reciente o la ausencia de otras fuentes potenciales de hemorragia. Las angiectasias fueron clasificadas como *segmentarias*, cuando se localizaban en un segmento del intestino delgado, *diseminadas*, cuando se localizaban en más de un segmento y como *únicas o múltiples*, cuando una o más lesiones eran encontradas, respectivamente. Con base en las características endoscópicas, las angiectasias fueron clasificadas utilizando un método propuesto anteriormente por nuestro grupo, *Tipo 1*: lesiones con hemorragia activa no pulsátil; *Tipo 2*: lesiones sin hemorragia activa, pero con estigma de hemorragia reciente manifestada como úlcera central, coágulo adherente o detrito de sangre adyacente; *Tipo 3*: lesiones parcheadas de color rojo brillante; *Tipo 4*: lesiones parcheadas de color rojo pálido<sup>1</sup>.

Las historias médicas de los pacientes fueron revisadas y seleccionamos a pacientes adultos con hemorragia gastrointestinal aguda o crónica, anemia (definida por niveles de hemoglobina en plasma < 10 g/dL y niveles de hierro en suero < 60 µg/dL), con necesidad de transfusiones sanguíneas o infusiones de hierro parenteral y sangre visible u oculta en heces y en quienes el último episodio hemorrágico hubiese sucedido menos de una semana anterior a la realización de VCE. Fueron excluidos los pacientes con procedimientos incompletos de VCE, sin seguimiento documentado o angiectasias en el estómago o el colon; pacientes tratados con talidomida, CAP, angiografía selectiva con embolización o cirugía; pacientes con diabetes mellitus de difícil tratamiento (glucosa en sangre > 140 mg/dL o HbA1c > 7%) o colecistolitiasis asintomática; además de pacientes que se negaron a participar en el estudio.

### Tratamiento

Los pacientes del estudio fueron hospitalizados y posteriormente dados de alta y divididos en dos grupos. Un grupo fue conformado por los pacientes tratados con administración subcutánea (SC) de octreótido 100 µg/24 h. Cada ampollita multidosis de octreótido contenía 1 mg/5 ml. El medicamento fue administrado al paciente ambulatorio y el paciente o un familiar recibieron instrucciones para su

aplicación. El otro grupo consistió en pacientes que no recibieron tratamiento y fue utilizado para la comparación. Dichos pacientes no fueron tratados debido a la decisión de su médico referente o debido a que el medicamento no estaba disponible en sus lugares de residencia.

### Seguimiento

El seguimiento fue llevado a cabo a lo largo de visitas subsecuentes al hospital de forma mensual durante 6 meses, después cada 3 a 6 meses, hasta el final del estudio, el cual fue determinado por recurrencia hemorrágica, efectos adversos mayores, muerte, pérdida de seguimiento o exclusión del análisis.

Se realizaron exámenes clínicos y pruebas de sangre (hemoglobina sérica, hematocritos, glucosa, creatinina, hierro y pruebas de función hepática) en cada visita. Cuando los pacientes no asistieron a su consulta fueron contactados por teléfono.

### Desenlaces

El desenlace principal fue la recurrencia hemorrágica, definida como la presencia de al menos uno de los siguientes parámetros: disminución de hemoglobina > 2 g/dL en comparación con los valores de línea de base; sangre visible en heces; necesidad de transfusión sanguínea (niveles séricos Hb < 8 g/dL) y necesidad de hierro parenteral (hematocritos < 25%).

Los desenlaces secundarios fueron el número de ingresos hospitalarios, muerte relacionada con hemorragia, cumplimiento de tratamiento y efectos adversos mayores y menores.

La recurrencia hemorrágica y la tolerancia al medicamento fueron consideradas para evaluar la *efectividad del tratamiento*.

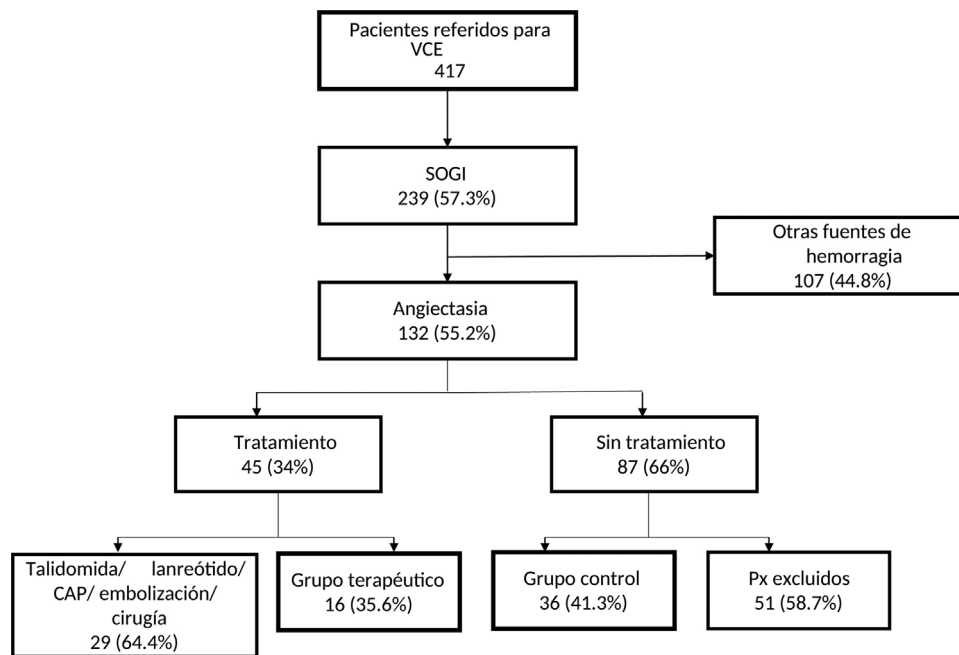
### Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como medias y desviaciones estándar y las variables discontinuas como medianas, rangos y proporciones relativas. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas utilizando la prueba t de Student para las variables cuantitativas, y la prueba de chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables no cuantitativas. La probabilidad acumulativa de permanecer libre de recurrencia hemorrágica fue calculada por medio de la curva de Kaplan-Meier y las diferencias fueron analizadas por medio de la prueba de Mantel-Cox.

Se utilizó el método de regresión logística multivariada proporcional (regresión de Cox), para determinar las variables predictivas independientes de la recurrencia hemorrágica. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% y un valor de p de dos colas  $\leq 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

### Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.



**Figura 1** Algoritmo de reclutamiento del estudio. Conformación de cohortes. CAP: coagulación con argón plasma; Px: pacientes; SOGI: sangrado oscuro gastrointestinal; VCE: videocápsula endoscópica.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio no fue financiado por ninguna industria farmacéutica.

## Resultados

### Pacientes

De los 132 pacientes con AID, 16 fueron asignados a tratamiento con octreótido de liberación inmediata; 36 pacientes sin tratamiento fueron utilizados como grupo control. Los 80 pacientes restantes no fueron incluidos, por alguna de las siguientes razones: 29 habían recibido otros tratamientos (talidomida, lanreótido, CAP, angiografía selectiva con embolización o resección quirúrgica) y 51 pacientes sin tratamiento no cumplieron los criterios de inclusión o no tuvieron seguimiento (fig. 1). Sin embargo, los pacientes excluidos eran demográfica y clínicamente similares a los que participaron en el estudio.

### Características de los pacientes

La edad promedio de los pacientes con tratamiento fue ligeramente mayor que la de los individuos sin tratamiento ( $73.5 \pm 13.3$  vs.  $66.1 \pm 6.6$  años, respectivamente). No existieron diferencias significativas entre los dos grupos respecto al sexo, número de individuos > 70 años, el tiempo de evolución de hemorragia y sus manifestaciones clínicas, y la cantidad y tipo de comorbilidades. Las características endoscópicas de las angiectasias también fueron similares (tabla 1). El octreótido fue administrado durante un tiempo medio de  $10.5 \pm 8.4$  meses (rango 6-24 meses).

### Tasa de recurrencia hemorrágica

En total, los pacientes tratados tuvieron tasas de recurrencia hemorrágica menores que los pacientes sin tratamiento: 4/16 (25%) vs. 26/36 (72.2%),  $p=0.002$ , respectivamente. Los pacientes tratados presentaron menor reducción de hemoglobina en suero (25% vs. 58.3%,  $p=0.037$ ), menor necesidad de transfusión sanguínea (6.3% vs. 38.9%,  $p=0.021$ ) y menos reingresos hospitalarios (6.3% vs. 36.1%,  $p=0.04$ ). No existieron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a la presencia de sangre visible en heces, necesidad de hierro parenteral o muertes relacionadas con hemorragia (tabla 2). La probabilidad acumulativa de permanecer libre de hemorragias en la comparación entre el grupo con tratamiento y el grupo sin tratamiento a 1 año fue del 79% vs. 44.2%, y 79% vs. 34.6% a 2 años, respectivamente ( $p=0.05$ ) (fig. 2).

Los análisis de regresión logística múltiple mostraron que el tratamiento con octreótido fue protector contra la recurrencia hemorrágica (CR: 0.013, IC 95% 0.001-0.235,  $p=0.003$ ) (tabla 3).

### Tolerancia al tratamiento

La adherencia al tratamiento fue del 100%. En 6 pacientes ocurrieron eventos adversos (37.5%). Estos fueron menores y transitorios en 5 de dichos pacientes (diarrea en 2, cefalea en 2 y dolor abdominal leve en 1) y mayor en un caso (6.25%) (dolor abdominal intratable, 4 meses posteriores a iniciado el tratamiento), lo cual forzó la suspensión del tratamiento. Este paciente no presentó hemorragia gastrointestinal, pero la terapia fue considerada fallida, con respecto al análisis, por lo que la efectividad total resultante del tratamiento fue de 11/16 (68.7%).

**Tabla 1** Características demográficas y clínicas de los pacientes previamente a la inclusión en el estudio

Características	Grupo control n = 36	Grupo tratamiento n = 16	Valor p*
<i>Edad</i>	66.1 ± 13.3 [42-95]	73.5 ± 6.6 [64-84]	0.01
> 70 años	15 (42.8)	10 (62.5)	0.16
Mujeres	20 (55.6)	8 (50)	0.38
<i>Comorbilidades</i>			
Enfermedad renal crónica	2 (5.6)	1 (6.3)	0.67
Enfermedad hepática crónica	1 (2.8)	0	0.69
Enfermedad valvular cardíaca	0	0	1
Enfermedad isquémica cardíaca	7 (19.4)	3 (18.8)	0.63
Diabetes mellitus	10 (27.8)	6 (37.5)	0.52
Uso de AINE/medicamentos antiplaquetarios	10 (27.8)	3 (18.8)	0.73
Más de una comorbilidad	16 (44.4)	11 (68.7)	0.10
<i>Características clínicas hemorrágicas previas al VCE</i>			
Tiempo de evolución	29.1 ± 38.9 [1-186]	28.3 ± 31.1 [2-108]	0.47
Sangrado visible	20 (55.6)	11 (68.8)	0.54
Niveles de hemoglobina en plasma (g/dL)	6.72 ± 1.76	6.9 ± 2.1	0.69
Número de pacientes con transfusión	29 (80.6)	13 (81.3)	0.63
Número de unidades de sangre transfundida/paciente	4.4 ± 4.7	3.8 ± 4.3	0.38
Número de pacientes con transfusión de hierro IV	14 (38.9)	10 (62.5)	0.14
Número de EGD/pacientes	2 ± 1.6	1.6 ± 0.7	0.94
Número de colonoscopías/paciente	1.5 ± 1.4	1.3 ± 0.4	0.79
<i>Hallazgos VCE</i>			
Múltiples lesiones	36 (100)	16 (100)	1.0
Distribución difusa	13 (36.1)	6 (37.5)	0.58
Tipo 1	7 (19.4)	2 (12.5)	0.70
Tipo 2	4 (11.1)	4 (25)	0.23
Tipo 3	16 (44.4)	8 (50)	0.76
Tipo 4	9 (25)	2 (12.5)	0.46

AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroides; EGD: esofagogastroduodenoscopia; IV: intravenoso; VCE: videocápsula endoscópica.

\* Prueba t de Student para las variables paramétricas y la prueba chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables no paramétricas.

**Tabla 2** Características de la recurrencia hemorrágica

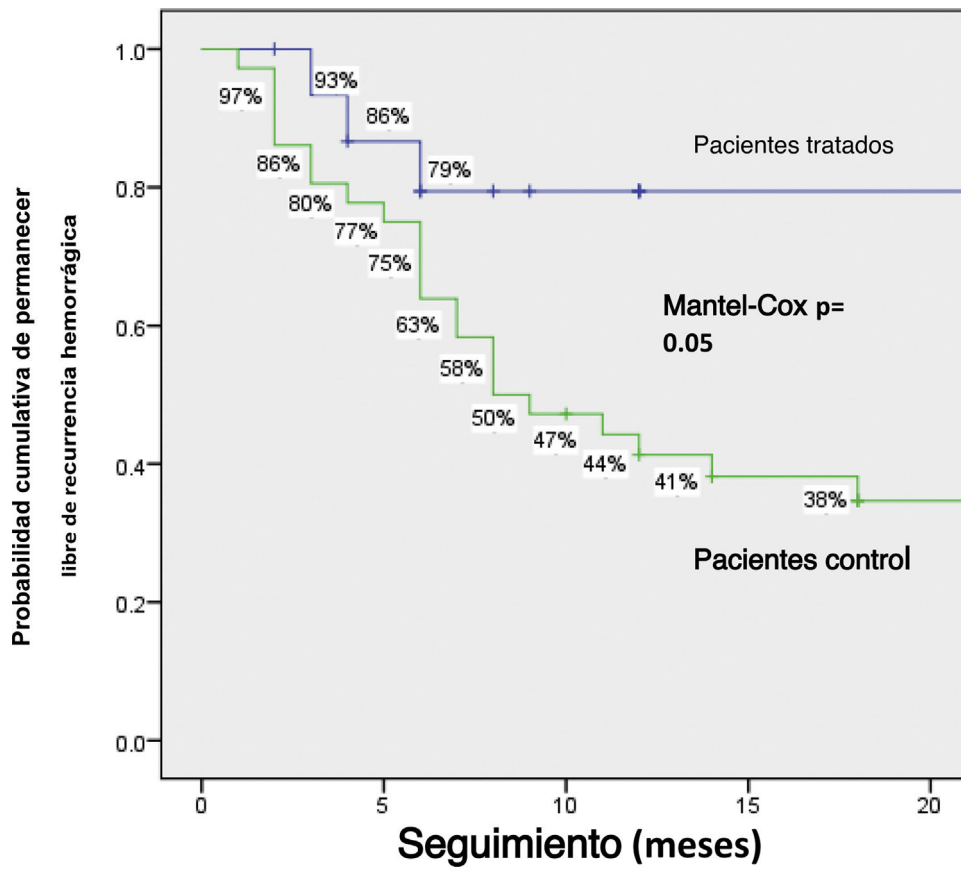
Manifestación de la recurrencia hemorrágica	Grupo control n = 36	Grupo tratamiento n = 16	Valor p*
Duración de tratamiento, en meses		10.5 ± 8.4 [6-24]	
Seguimiento, en meses	15.3 ± 17.7 [1-78]	12.9 ± 17.3 [6-75]	0.09
Tasa de recurrencia hemorrágica	26 (72.2)	4 (25.0)	0.002
Disminución en Hb > 2 g/dL	21 (58.3)	4 (25.0)	0.037
Sangrado visible	8 (22.2)	1 (6.3)	0.245
Necesidad de transfusión sanguínea	14 (38.9)	1 (6.3)	0.021
Necesidad de infusión de hierro	12 (33.3)	3 (18.8)	0.340
Reingresos hospitalarios	13 (36.1)	1 (6.3)	0.040
Muerte	3 (8.3)	0	0.544

\* Prueba exacta de Fisher para las variables no paramétricas.

## Discusión y conclusiones

Los resultados del presente estudio sugieren que el octreótido redujo la recurrencia hemorrágica debida a AID. En total, el 25% de los pacientes tratados presentaron recurrencia hemorrágica, en comparación con el 72.2% del grupo control (p = 0.002). La probabilidad acumulativa a 1 y 2 años

de permanecer libre de recurrencia hemorrágica fue significativamente más alta en los pacientes con tratamiento, a pesar del hecho de que eran de mayor edad que los pacientes sin tratamiento. Además, el análisis de regresión logística múltiple mostró que el tratamiento con octreótido fue protector en contra de la hemorragia. Los datos sugieren que el octreótido también fue efectivo en sujetos mayores, lo cual



**Figura 2** Probabilidad acumulativa de permanecer libre de recurrencia hemorrágica, utilizando el método Kaplan-Meier, en ambos grupos.

**Tabla 3** Análisis de regresión proporcional multivariada de las variables predictoras independientes de la recurrencia hemorrágica

Variable	CR	IC 95%	Valor p
<i>Edad</i>	0.894	0.774-1.033	0.129
<i>Índice de masa corporal</i>	0.856	0.679-1.080	0.190
<i>Comorbilidades</i>			
Enfermedad renal crónica	0.063	0.001-4.069	0.193
Enfermedad cardíaca	2.008	0.159-25.365	0.590
Uso de AINE/medicamentos antiplaquetarios	0.425	0.040-4.563	0.480
Más de una comorbilidad	1.097	0.059-20.389	0.951
<i>Características clínicas</i>			
Número de unidades transfundidas/paciente	0.994	0.797-1.241	0.960
Número de pacientes con infusión de hierro IV	2.282	0.359-14.513	0.382
<i>Videocápsula endoscópica</i>			
Manchas irregulares rojo brillante	0.322	0.040-2.559	0.284
Manchas irregulares rojo pálido	0.230	0.024-2.210	0.203
Tratamiento con análogos de la somatostatina	0.013	0.001-0.235	0.003

AINE: antiinflamatorios no esteroides; CR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso.

es relevante, dado que dichos individuos son más afectados por la AID.

Los resultados de nuestro estudio confirman los de otros reportes publicados (tabla 4)<sup>15-24</sup>. En un estudio no comparativo que incluyó a 17 pacientes tratados con 300 µg/d

de octreótido, SC, por 6 meses, se observó que el 82.3% de dichos pacientes tuvieron una reducción significativa en tratamientos para anemia<sup>15</sup>. En otros estudios, dosis de 10 a 20 mg/mes de octreótido-LAR, IM, por 3 a 12 meses, produjeron una respuesta completa en el 50 a 70% de los pacientes,

**Tabla 4** Estudios prospectivos y controlados que evalúan la eficacia de análogos de la somatostatina en pacientes con hemorragia gastrointestinal debido a angiectasia

Autor (año)	Diseño	N	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Resultados
Nardone et al. (1999) <sup>15</sup>	Cohorte	17	Octreótido SC 100 µg/8 h por 6 meses	12	Las tasas de respuesta completa, respuesta parcial y sin respuesta fueron del 59%, 23% y 18%. Sin efectos secundarios significativos
Junquera et al. (2007) <sup>16</sup>	Cohortes, Rx vs. P	65 (Rx: 30 vs. C: 35)	Octreótido SC 50 µg/12 h por 12-24 meses	13 (12-36)	Recurrencia hemorrágica: Rx = 23% vs. C = 48% (p = 0.04). Efectos adversos mayores: Rx = 3.1% vs. P = 2.6%
Scaglione et al. (2007) <sup>17</sup>	Cohorte	13	Octreótido IM 10 mg/mes por 12 meses	33 (12-60)	Las tasas de respuesta completa, respuesta parcial y sin respuesta fueron del 69%, 8% y 23%. Sin efectos secundarios significativos
Molina et al. (2009) <sup>18</sup>	Cohorte	11	Octreótido IM 20 mg/mes	15 (5-48)	Pacientes con comorbilidades graves. El tratamiento disminuyó la necesidad de transfusiones y hospitalizaciones relacionadas con hemorragia
Bon et al. (2012) <sup>19</sup>	Cohorte	15	Octreótido IM 20 mg/mes por 12 meses	14 (10-36)	Rx disminuyó significativamente las recurrencias hemorrágicas, la necesidad de transfusiones e incrementó los niveles séricos de Hb. Efectos secundarios raros
Holleran et al. (2016) <sup>20</sup>	Cohorte	24	Octreótido IM 20 mg/mes por 3 meses	8 (3-17)	Las tasas de respuesta completa, respuesta parcial y sin respuesta fueron del 70%, 20% y 10%, respectivamente. Eventos adversos, 30%
Benamouzig et al. (2018) <sup>26</sup>	DCANC	22 (Rx: 10 vs. P: 12)	Pasireotida-LAR 60 mg/mes por 6 meses	6 (6-12)	Rx disminuyó significativamente la necesidad de transfusiones. Rx = 83% vs. P = 25%
Presente estudio	Cohortes, Rx vs. No Rx	52 (Rx: 16 vs. C: 36)	Octreótido SC 100 µg/día Duración Rx: 10.5 ± 8.4 meses	10.5 (1-78)	Recurrencia hemorrágica: Rx = 25% vs. C = 72.2% (p = 0.002). Efectos adversos mayores: Rx = 10.5%. Efectividad general: 68.4%

C: controles; DCANC: doble ciego, aleatorizado, no comparativo; Hb: hemoglobina; IM: intramuscular; LAR: siglas en inglés de acción prolongada (*long-acting release*); P: placebo; Rx: tratamiento; SC: subcutánea.

definida como una disminución en episodios hemorrágicos, en niveles bajos de hemoglobina en sangre, en necesidad de transfusiones y en el número de hospitalizaciones<sup>17–20,25</sup>. En un estudio reciente de doble ciego de fase II, aleatorizado y no comparativo, la administración de 60 mg de pasireotida (un análogo de la somatostatina con afinidad por el receptor de somatostatina 5, 40 veces mayor que el octreótido),

IM, cada mes, disminuyó significativamente la necesidad de transfusiones en pacientes con hemorragia recurrente debida a AID, en comparación con placebo<sup>26</sup>.

A pesar de que se han publicado numerosos estudios terapéuticos sobre el octreótido en pacientes con angiectasias, la mayoría de ellos no son comparativos o tienen un número pequeño de pacientes. Un estudio comparativo realizado por

Junquera et al., similar al nuestro, incluyó a 65 pacientes con AID. Treinta pacientes fueron tratados con dosis bajas de octreótido (50 µg/12 h), SC, por un periodo de un año, y 35 pacientes recibieron placebo. Demostraron una reducción de recurrencia hemorrágica en los pacientes tratados (23% vs. 48%,  $p=0.043$ ) y la tolerancia al medicamento fue buena<sup>16</sup>.

De manera importante, el nuestro es el primer estudio que se refiere exclusivamente a la hemorragia causada por AID, lo cual es relevante por las siguientes razones: a) el intestino delgado es el sitio más común de las angiectasias en el tracto digestivo (57-80%); b) las lesiones son frecuentemente múltiples y distribuidas en segmentos grandes del intestino; c) la recurrencia hemorrágica es más alta, en comparación con las angiectasias en otros segmentos digestivos (80%); d) la mayoría de las lesiones son inaccesibles para terapia endoscópica<sup>27</sup>. Muchos pacientes se han vuelto dependientes de transfusiones sanguíneas e infusiones de hierro parenteral y han tenido múltiples reingresos hospitalarios, con lo que su calidad de vida se deteriora significativamente. Por lo tanto, los tratamientos con un efecto sistémico son altamente necesarios.

El octreótido y el lanreótido son análogos de somatostatina, y se piensa que tienen múltiples efectos farmacológicos que involucran la fisiopatología de las angiectasias. Tienen efectos hemodinámicos en la circulación esplácnica, produciendo una reducción en la presión portal y en el flujo sanguíneo mesentérico<sup>28</sup>. También inhiben la angiogénesis al bloquear factores bioquímicos que promueven la proliferación vascular, como VEGF, b-FGF e IGF1k<sup>29-31</sup>. Estimulan la relajación del músculo intestinal, lo cual lleva a una disminución de la obstrucción crónica de las venas submucosas<sup>32,33</sup>. La desaparición o la reducción de tamaño de las angiectasias ha sido reportada durante el tratamiento con octreótido<sup>15</sup>.

El octreótido es altamente resistente a la degradación enzimática y tiene una prolongada vida media plasmática en humanos<sup>34</sup>. En el presente estudio, las dosis bajas de octreótido parecieron ser efectivas. El efecto benéfico podría ser atribuido a alguna de las múltiples acciones descritas anteriormente que ejerce sobre las angiectasias. La dosis utilizada en el estudio de Junquera et al., que es similar a la que utilizamos en nuestro estudio, fue reportada como efectiva<sup>16</sup>. Utilizamos una dosis baja para reducir los costos de tratamiento dado que el octreótido es costoso en México. Además, no incrementamos la dosis de octreótido en pacientes con recurrencia hemorrágica. El incremento en la dosis podría haber rescatado algunos de los pacientes que no respondieron. En general, el medicamento fue bien tolerado. La mayoría de los eventos adversos fueron transitorios y la suspensión del tratamiento fue necesaria solamente en un caso.

El octreótido requiere de administración SC diaria, lo cual podría dificultar la adherencia al tratamiento. Sin embargo, el octreótido-LAR (de acción prolongada) administrado IM cada mes puede resolver esta desventaja.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el hecho de que fue un estudio en un solo centro; no fue un ensayo controlado aleatorizado; no se utilizó placebo y las evaluaciones no fueron ciegas; el tamaño de la muestra fue pequeño, con seguimiento insuficiente en algunos de los pacientes

tratados. Sin embargo, en nuestra opinión, la fuerza del desenlace primario (recurrencia hemorrágica) hace a los resultados confiables.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio sugieren que el octreótido es efectivo para prevenir la recurrencia hemorrágica debida a AID. El medicamento fue bien tolerado y estuvo asociado con una disminución de reingresos hospitalarios relacionados con hemorragia. Las bajas dosis de octreótido utilizadas en nuestro estudio podrían incrementar la adherencia al tratamiento, resultando en menos eventos adversos y, en consecuencia, reduciendo los costos de la terapia. Sin embargo, los ensayos controlados, multicentro, aleatorizados, de doble ciego y con muestras grandes de pacientes son necesarios para confirmar la efectividad terapéutica en ese contexto. La razón costo-beneficio y el impacto en la calidad de vida también deben ser evaluados.

## Financiación

No se recibió financiación con relación al presente estudio/artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- García-Compeán D, Del Cueto-Aguilera AN, Jiménez-Rodríguez AR, et al. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World J Gastroenterol.* 2019;25:2549-64, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i21.2549>.
- Bollinger E, Raines D, Saitta P. Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6235-9, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6235>.
- DeBenedet AT, Saini SD, Takami M, et al. Do clinical characteristics predict the presence of small bowel angioectasias on capsule endoscopy? *Dig Dis Sci.* 2011;56:1776-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-010-1506-9>.
- Delvaux M, Fassler I, Gay G. Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy.* 2004;36:1067-73, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-826034>.
- Lecleire S, Iwanicki-Caron I, Di-Fiore A, et al. Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-over gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2012;44:337-42, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291614>.
- May A, Friesing-Sosnik T, Manner H, et al. Long-term outcome after argon plasma coagulation of small-bowel lesions using double-balloon enteroscopy in patients with mid-gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2011;43:759-65, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256388>.
- Kuo WT, Lee DE, Saad WEA, et al. Superselective micro-coil embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14:1503-9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.rvi.0000099780.23569.e6>.



8. Clouse RE, Costigan DJ, Mills BA, et al. Angiodysplasia as a cause of upper gastrointestinal bleeding. *Arch Intern Med.* 1985;145:458–61. PMID: 3872107.
9. Cappell MS. Spatial clustering of simultaneous nonhereditary gastrointestinal angiodysplasia Small but significant correlation between nonhereditary colonic and upper gastrointestinal angiodysplasia. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1072–7, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01300289>.
10. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, et al. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. *Endoscopy.* 2014;46:591–7, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1365514>.
11. Landi B, Cellier C, Gaudric M, et al. Long-term outcome of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin explored by push enteroscopy. *Endoscopy.* 2002;34:355–9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-25276>.
12. Romagnuolo J, Brock AS, Ranney N. Is endoscopic therapy effective for angioectasia in obscure gastrointestinal bleeding?: A systematic review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:823–30, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000266>.
13. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology.* 2011;141:1629–37, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.018>.
14. Garrido A, Sayago M, López J, et al. Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:69–71, <http://dx.doi.org/10.4321/s1130-01082012000200005>.
15. Nardone G, Rocco A, Balzano T, et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1429–36, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00647.x>.
16. Junquera F, Saperas E, Videla S, et al. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:254–60, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01053.x>.
17. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, et al. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:935–42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03435.x>.
18. Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Hernández-Alonso M, et al. Octreotide long acting release for severe obscure gastrointestinal haemorrhage in elderly patients with serious comorbidities. *Med Clin (Barc).* 2009;133:667–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.07.013>.
19. Bon C, Aparicio T, Vincent M, et al. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:587–93, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12000>.
20. Holleran G, Hall B, Breslin N, et al. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterol J.* 2016;4:70–6, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640614559121>.
21. Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with von Willebrand's disease. *Br J Haematol.* 2000;108:524–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01897.x>.
22. Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M. Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1424–7. PMID: 8362842.
23. Andersen MR, Aaseby J. Somatostatin in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:1037–9, <http://dx.doi.org/10.3109/00365529609003126>.
24. Orsi P, Guatti-Zuliani C, Okolicsanyi L. Long-acting octreotide is effective in controlling rebleeding angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis.* 2001;33:330–4, [http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80087-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80087-6).
25. Nardone G, Compare D, Scarpignato C, et al. Long acting release octreotide as "rescue" therapy to control angiodysplasia bleeding: A retrospective study of 98 cases. *Dig Liver Dis.* 2014;46:688–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.04.011>.
26. Benamouzig R, Benallaoua M, Saurin JC, et al. Efficacy and safety of pasireotide-LAR for the treatment of refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias: results of the ANGIOPAS multicenter phase II noncomparative prospective double-blinded randomized study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1–13, <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X18756260>.
27. Holleran G, Hall B, Zgaga L, et al. The natural history of small bowel angiodysplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:393–43929, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1102317>.
28. Reynaert H, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:375–86, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01657.x>.
29. Junquera F, Saperas E, de Torres I, et al. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1070–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01017.x>.
30. Fujita H, Momoi M, Chuganji Y, et al. Increased plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with angiodysplasia. *J Intern Med.* 2000;248:268–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00717-2.x>.
31. Mejias M, García-Pras E, Tiani C, et al. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med.* 2008;12:1690–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x>.
32. Sami SS, Al-Araji SA, Ragnunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:15–34, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12527>.
33. Holleran G, McNamara D. An overview of angiodysplasia: management and patient prospects. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:863–72, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2018.1503532>.
34. Chanson P, Timsit J, Harris AG. Clinical pharmacokinetics of octreotide Therapeutic applications in patients with pituitary tumors. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25:375–91, <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199325050-00004>.