

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

# Tratamiento con análogos del octreótido en hemorragias gastrointestinales de origen oculto y oscuro.

Autor:

Guillermina Zufiaur Basabe

Director/a:

Imanol Onís González

Bilbao, 22 de abril de 2021



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1. HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO .....	1
1.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS .....	1
1.3. HIPÓTESIS .....	3
1.4. OBJETIVOS .....	3
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>4</b>
2.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.2. DISEÑO.....	4
2.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	4
2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	4
2.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	5
2.6. VARIABLES .....	5
2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	5
2.8. ASPECTOS ÉTICOS .....	6
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>6</b>
3.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	6
3.2. DIFERENCIAS ASOCIADAS A CADA GRUPO DEL ESTUDIO.....	8
<b>4. DISCUSIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>5. SESGOS Y LIMITACIONES.....</b>	<b>13</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>14</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>15</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO**

La pérdida crónica de sangre es la principal causa de deficiencia de hierro en los países desarrollados, siendo esta la causa más común de anemia en el mundo. El sangrado gastrointestinal crónico puede darse en cualquier punto del tracto gastrointestinal, desde la cavidad oral hasta el ano, y puede deberse a distintas lesiones: tumorales, inflamatorias, vasculares o infecciosas. Las causas más comunes son el cáncer colorrectal, la esofagitis severa, las úlceras gástricas o duodenales, la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer gástrico, la enfermedad celíaca, los divertículos, la gastropatía hipertensiva portal y las angiodisplasias vasculares,<sup>1</sup> siendo estas la causa más común de hemorragia de origen oscuro.<sup>2</sup>

La hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) es un sangrado del tubo digestivo cuyo origen no se identifica mediante gastroscopia o colonoscopia. Es poco frecuente y se puede dividir en HDOO oculta, cuando se expresa como anemia ferropénica o mediante la detección de sangre oculta en heces, y evidente, en la que hay una exteriorización hemorrágica recurrente en forma de melenas o hematoquecia. Como ya se ha mencionado, la causa más frecuente suelen ser las angiodisplasias del intestino delgado.<sup>3</sup>

### **1.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS**

Las angiodisplasias vasculares son comunicaciones patológicas, dilatadas, que se dan entre venas y capilares.<sup>4</sup> Se encuentran principalmente en el colon derecho y en el ciego, y dos tercios de los casos se dan en personas mayores de 70 años.<sup>5</sup> Aunque en ancianos suelen ser asintomáticas,<sup>6</sup> el espectro de manifestaciones de estas lesiones varía desde sangrados recurrentes agudos hasta anemias crónicas que dan lugar a hospitalizaciones y transfusiones frecuentes.<sup>7</sup> Las opciones terapéuticas para tratarlas son las siguientes: terapia endoscópica, que incluye coagulación por argón plasma, fotoablación láser y electrocoagulación multipolar; cirugía y terapia farmacológica.<sup>8</sup> Las intervenciones endoscópicas son el pilar fundamental tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las malformaciones vasculares<sup>8</sup> y, aunque pueden reducir las necesidades de transfusión, no siempre obtienen buenos resultados<sup>2</sup> ya que el sangrado

puede ser refractario, las lesiones pueden ser demasiado numerosas o resultar inaccesibles, o los pacientes pueden presentar comorbilidad que haga que no sean buenos candidatos para este tipo de terapia.<sup>5</sup> Por lo tanto, el manejo de estas anomalías vasculares es un reto clínico por la dificultad para identificar y tratar las lesiones y el alto riesgo de recurrencia a pesar de un tratamiento quirúrgico o endoscópico adecuado,<sup>7</sup> además de lo anteriormente mencionado.

En los casos refractarios al tratamiento son necesarias endoscopias repetidas que pueden suponer un alto riesgo de complicaciones, sobre todo en pacientes con muchas comorbilidades, los cuales representan una proporción significativa de la población afectada.<sup>8</sup> Por tanto, en estos casos en los que hay un sangrado persistente la única opción acaba siendo la realización de transfusiones de forma reiterada, lo que puede suponer hospitalizaciones frecuentes, complicaciones y un alto coste económico.<sup>5</sup> Por esa razón es necesaria una alternativa terapéutica para los pacientes que no son candidatos o que no responden correctamente al tratamiento endoscópico, angiográfico o quirúrgico.<sup>9</sup>

### **1.2.1. Octreótido**

El tratamiento médico es escaso,<sup>3</sup> pero se ha demostrado que el octreótido es efectivo para combatir los resangrados por angiodisplasias intestinales.<sup>10</sup> El octreótido es un análogo sintético de la somatostatina,<sup>9</sup> un octapéptido cíclico secretado por las células de Langerhans de los islotes pancreáticos, por las células D de la mucosa gástrica e intestinal y por las neuronas entéricas.<sup>4,5</sup> Los mecanismos por los que el octreótido puede ejercer su efecto antisangrado incluyen: aumento de la agregación plaquetaria, disminución del flujo esplácnico, aumento de la resistencia vascular e inhibición de la neoangiogénesis.<sup>6</sup> El problema del octreótido es que debe administrarse de forma subcutánea varias veces al día limitando su uso.<sup>10</sup> Esta limitación se podría superar gracias al octreótido de acción prolongada (OCT-LAR), una fórmula de liberación retardada que se administra mediante una inyección intramuscular mensual.<sup>3</sup> Está aprobado actualmente para el tratamiento de la acromegalia y de los tumores neuroendocrinos y, al igual que el octreótido, tiene capacidad vasoconstrictora.<sup>3</sup> El OCT-LAR mensual ha demostrado tener efectos similares al octreótido subcutáneo administrado tres veces al día, permitiendo solventar los dos principales problemas

asociados al octreótido subcutáneo: las fluctuaciones de los niveles sanguíneos del fármaco y la baja adherencia al tratamiento de los pacientes. Por tanto, esta formulación es preferible cuando es necesario un tratamiento crónico.<sup>7</sup> Además, no tiene efectos adversos sobre la función plaquetaria ni el sistema de coagulación,<sup>7</sup> y tampoco se han notificado efectos secundarios ni interacciones con los anticoagulantes, lo que subraya su perfil de seguridad.<sup>3</sup>

Los pacientes en los que mayor utilidad tiene este fármaco son aquellos con enfermedades graves o mal pronóstico vital, ya que no son candidatos a procedimientos invasivos, la hemorragia supone altos requerimientos transfusionales e ingresos hospitalarios de repetición con exacerbación de sus enfermedades basales y gran parte de estos siguen tratamiento con fármacos antiagregantes o anticoagulantes que predisponen al sangrado.<sup>3</sup> Además, se ha confirmado la eficacia de OCT-LAR para la hemorragia digestiva de origen oscuro en pacientes con enfermedades asociadas graves, indistintamente de la presentación y del origen conocido o incierto de esta.<sup>3</sup>

En conclusión, el tratamiento de pacientes seleccionados con hemorragias digestivas de origen oscuro con OCT-LAR reduce el número de ingresos hospitalarios y la duración de los mismos, las necesidades transfusionales y de suplementación de hierro y las admisiones en los servicios de urgencias, lo cual supone una disminución significativa de los costes totales del tratamiento haciéndolo una opción costo-efectiva.<sup>8</sup> El ahorro de recursos sanitarios y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes pueden justificar su uso independientemente de las enfermedades asociadas.<sup>3</sup>

### **1.3. HIPÓTESIS**

Los pacientes con hemorragias digestivas de origen oculto y oscuro experimentan una mejoría clínica tras ser tratados con análogos del octreótido.

### **1.4. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con análogos de octreótido estudiando la necesidad de ingresos y transfusiones en nuestra cohorte. El objetivo secundario es evaluar la necesidad de intervenciones endoscópicas, el tiempo sin precisar transfusiones y los valores de hemoglobina durante el tratamiento.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con el objetivo de conseguir una aproximación teórica al tema a tratar y estudiar los antecedentes existentes del mismo. Dicha revisión se ha realizado a través de la base de datos Medline (PubMed), utilizando las siguientes palabras clave: *gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, somatostatin analogues, octreotide long acting release, octreotide, obscure and occult gastrointestinal bleeding*. Se han incluido artículos publicados entre 2010 y 2020. Además, se ha incluido un artículo obtenido de la bibliografía de otro de los artículos seleccionados.

### **2.2. DISEÑO**

Este trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo que busca evaluar la eficacia del tratamiento con Sandostatín-LAR, el análogo del octreótido de liberación retardada que se emplea en el Hospital Universitario de Basurto (HUB), en hemorragias digestivas de origen oscuro. Además, se quiere evaluar la necesidad de intervenciones endoscópicas, transfusiones y valores de hemoglobina antes y después del tratamiento.

### **2.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se han seleccionado pacientes con hemorragia digestiva de origen oculto y oscuro que durante los años 2019 y 2020 estaban siendo tratados con Sandostatín-LAR en el servicio de Aparato Digestivo del HUB.

El Sandostatín-LAR se administra de forma intramuscular una vez al mes en el servicio de farmacia del hospital, y a los pacientes que lo han recibido con esta indicación se les ha administrado fuera de licencia. Todos los datos de dichos pacientes se encuentran almacenados en el Departamento de Farmacia del hospital.

### **2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los criterios que debían cumplir los pacientes para ser incluidos en este estudio fueron los siguientes:

- Mayores de 18 años
- Anemia crónica de causa no justificada
- Hemorragias digestivas de origen oscuro u oculto
- Pacientes tratados con análogos del octreótido.

## **2.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio:

- Tratamiento con análogos del octreótido por otra causa que no sea anemia
- Discontinuidad del tratamiento con análogos del octreótido

Se encontraron 30 pacientes que en 2019-2020 estaban en tratamiento con Sandostatín-LAR. Nueve de ellos fueron excluidos del estudio: cuatro porque recibían el tratamiento para tratar otras patologías y cinco porque suspendieron el tratamiento.

## **2.6. VARIABLES**

Para evaluar la respuesta del tratamiento se ha revisado la historia clínica de los pacientes a través de la intranet del hospital, y se han recogido datos sobre las siguientes variables desde 3 años antes del inicio del tratamiento con Sandostatín-LAR hasta enero de 2021:

- Niveles de hemoglobina
- Número de ingresos relacionados con anemia o sangrados gastrointestinales
- Número de pruebas endoscópicas en las que se incluyen: gastroscopias, colonoscopias, cápsulas endoscópicas y enteroscopias.
- Número de concentrados de hematíes transfundidos
- Tiempo en días entre transfusiones
- Tiempo en días entre ingresos

Los días entre ingresos se han contabilizado desde el último día del último ingreso hasta el primer día del siguiente ingreso.

## **2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**



El análisis estadístico se ha realizado mediante la prueba T de Student para la comparación de medias de dos grupos y el análisis de la varianza (ANOVA) para comparar medias de más de dos grupos. Se ha llevado a cabo con la ayuda del programa informático Orange Data Mining y el programa de Excel de Microsoft Office.

## **2.8. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio ha sido elaborado respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki (1964) última versión Fortaleza, Brasil 2013, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), y en la normativa sobre investigación biomédica, protección de datos de carácter personal. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica

El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y ha sido aprobado por el comité ético y de investigación del HUB.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

En el estudio se han incluido 21 pacientes: 13 hombres (62%) y 8 mujeres (38%), con una edad media de  $81,8 \pm 5,7$  años.

Los pacientes han recibido el fármaco mensualmente a dosis de entre 10-20 mg de forma intramuscular. El tiempo medio que han estado los pacientes en tratamiento desde que comenzaron con Sandostatín-LAR hasta enero de 2021 es de 20,6 meses. Quince pacientes han recibido tratamiento durante más de 12 meses y seis durante 12 meses o menos.

Se ha estudiado a los pacientes en dos periodos que se comparan entre ellos: uno que abarca los tres años anteriores a comenzar el tratamiento con Sandostatín-LAR y otro que transcurre desde que comienzan el tratamiento hasta el final de enero de 2021. El

tiempo de estudio medio que se ha hecho de los pacientes es de  $56,62 \pm 11,5$  meses. Las características demográficas de los pacientes se recogen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes**

Nº	Edad	Sexo	Mese de tratamiento	Meses de estudio
1	76	Hombre	44	80
2	76	Hombre	21	57
3	77	Hombre	24	60
4	96	Mujer	10	46
5	84	Hombre	33	69
6	85	Hombre	7	43
7	84	Mujer	12	48
8	78	Hombre	29	65
9	84	Hombre	17	53
10	77	Mujer	2	38
11	82	Hombre	18	54
12	87	Hombre	22	58
13	81	Mujer	3	39
14	79	Mujer	22	58
15	89	Mujer	24	60
16	88	Mujer	28	64
17	74	Hombre	7	43
18	80	Hombre	35	71
19	84	Hombre	15	51
20	71	Hombre	42	78
21	87	Mujer	18	54

De los 21 pacientes que se han estudiado, 3 fallecieron. Ningún paciente ha presentado interacciones con otros fármacos, y únicamente uno presentó reacción adversa al medicamento, razón por la cual tuvo que interrumpir el tratamiento y fue excluido del estudio.

Todos los pacientes fueron sometidos a uno o más procedimientos endoscópicos, y requirieron transfusiones antes de iniciar el tratamiento. Todos, a excepción de uno, fueron ingresados al menos una vez por causas relacionadas con el sangrado gastrointestinal, todos padecían anemia y en todos los casos se detectaron angiodisplasias en alguno de los estudios endoscópicos que se les realizó. Las características clínicas de los pacientes se recogen en las **Tabla 2** y **Tabla 3**.

**Tabla 2. Características clínicas de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Sandostatín-LAR**

Nº	Hb media <sup>a</sup>	Ingresos	Concentrados de hematíes	Pruebas endoscópicas	Días entre ingresos	Días entre transfusiones
1	8,7	7	34	6	117	110
2	8,1	1	4	3		
4	9,7	8	63	6	188	45

5	9,7	2	4	8	826	833
6	10,3	0	2	1		
7	10,6	2	2	3	1092	
8	9,2	6	13	9	234	297
9	10	4	10	5	227	233
10	11,5	3	21	12	383	65
11	9,7	2	17	2	88	146
12	9,5	2	10	5	47	31
13	8,9	13	83	14	97	42
14	10,3	4	8	5	78	123
15	9,5	4	9	6	198	33
16	9,6	9	20	13	65	73
17	8,2	5	21	9	101	88
18	8,7	3	12	9	129	148
19	10,5	4	20	6	13	24
20	10,8	5	16	2	341	197
21	8,8	4	21	4	34	32

<sup>a</sup> Hb media: hemoglobina media de cada paciente

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes tras iniciar el tratamiento con Sandostatín-LAR**

Nº	Hb media	Ingresos	Concentrados de hematíes	Pruebas endoscópicas	Días entre ingresos	Días entre transfusiones
1	9,9	0	6	1		144
2	11,8	0	0	0		
3	9,9	4	9	9	183	152
4	8,7	1	39	0	73	16
5	11,3	0	0	4		
6	6,9	1	7	0		161
7	13,9	0	0	1		
8	11,2	2	3	1	390	784
9	9,2	1	6	0	58	32
10		0	0	0		
11	10,1	0	2	0		66
12	8	1	26	0	486	52
13	8,9	1	16	1	11	11
14	8,5	2	8	5	355	244
15	8,8	4	13	4	44	42
16	10,3	4	18	5	197	206
17	7,1	0	5	0		120
18	10,1	3	13	1	183	190
19	11,1	1	0	1	13	
20	9,1	8	21	7	92	97
21	8,4	1	3	0	14	21

### 3.2. DIFERENCIAS ASOCIADAS A CADA GRUPO DEL ESTUDIO

Se ha clasificado la respuesta al tratamiento de los pacientes en tres grupos.

- Respuesta completa (RC): al menos un 75% de disminución en la necesidad de transfusiones de sangre, ingresos y pruebas endoscópicas.

- Respuesta parcial (RP): al menos un 50% de disminución de la necesidad de transfusiones de sangre, ingresos o pruebas endoscópicas.
- Sin respuesta (SR): todos los pacientes que no cumplen los criterios anteriores.

En la evaluación global entre el periodo anterior y posterior al inicio del tratamiento no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la hemoglobina media, días entre ingresos ni días entre transfusiones. En cambio, sí hay diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de ingresos, en la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos y en la cantidad de pruebas endoscópicas realizadas a los pacientes (**Tabla 4**).

**Tabla 4. Valores medios de hemoglobina, ingresos, concentrados de hematíes, pruebas endoscópicas, días entre ingresos y días entre transfusiones antes y después del tratamiento.**

	Antes		Después		P valor
	Media	DE <sup>a</sup>	Media	DE	
Hb	9,624	0,85	9,660	1,63	0,930
Ingresos	4,43	2,9	1,62	2	0,001
Concentrados de hematíes	19,33	19,3	9,29	9,9	0,042
Pruebas endoscópicas	6,62	3,6	1,9	2,6	<0,0001
Días entre ingresos	229,68	271,3	161,46	152,1	0,372
Días entre transfusiones	146,33	182,3	146,12	179,5	0,997

<sup>a</sup> DE: desviación estándar.

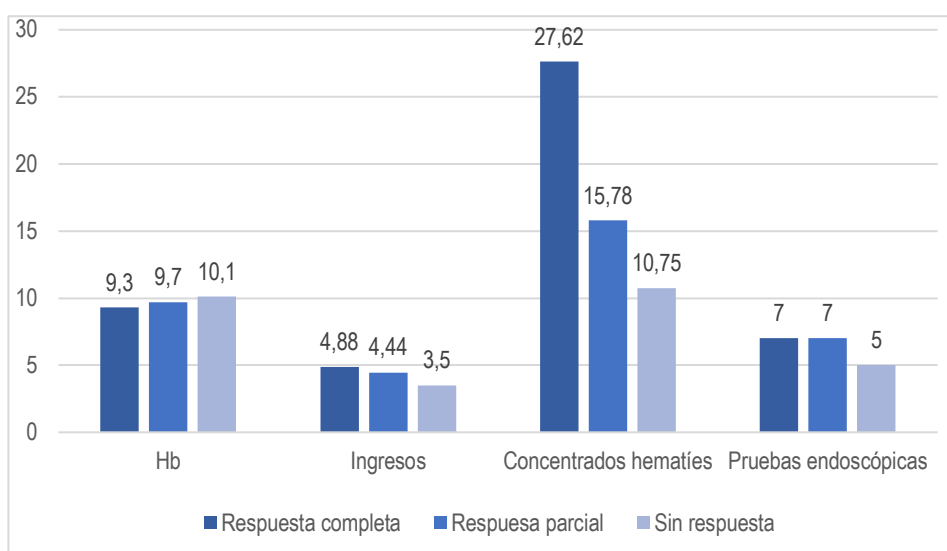
En cuanto a la respuesta al tratamiento, 8 pacientes han tenido una respuesta completa (38,1%), 9 una respuesta parcial (42,9%) y 4 no han tenido respuesta (19%). De los cuatro pacientes sin respuesta hay tres que empeoraron tras el inicio del tratamiento.

Se ha realizado la comparación entre los tres tipos de respuesta al tratamiento (completa, parcial y sin respuesta) y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de hemoglobina, el número de ingresos, el número de concentrados de hematíes transfundidos, el número de pruebas endoscópicas realizada ni los días transcurridos entre ingresos ni entre transfusiones en el periodo de tiempo anterior al comienzo del tratamiento. Sin embargo, en el periodo posterior sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de ingresos ( $0,38 \pm 0,5$  vs  $1,56 \pm 1,3$  vs  $4,25 \pm 2,5$ ;  $p=0,002$ ) y en la cantidad de pruebas

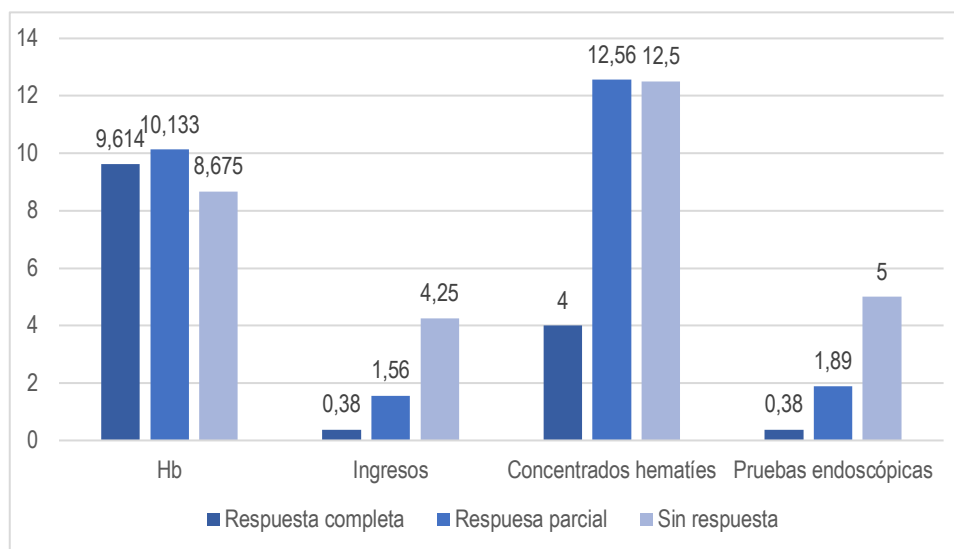
endoscópicas realizadas ( $0,38 \pm 0,5$  vs  $1,89 \pm 2$  vs  $5 \pm 3,4$ ;  $p=0,01$ ). Las comparaciones entre los tres grupos se recogen en la **Figura 1** y **Figura 2**.

También se ha llevado a cabo un análisis estadístico comparando los grupos de respuesta completa y respuesta parcial, respuesta completa y sin respuesta y respuesta parcial y sin respuesta, tanto en el periodo anterior como posterior al inicio del tratamiento. Entre los grupos de RC y RP se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el número de ingresos tras el tratamiento ( $0,38 \pm 0,5$  vs  $1,56 \pm 1,3$ ;  $p=0,025$ ) y en los días entre ingresos posteriores al tratamiento ( $12,67 \pm 1,2$  vs  $248,86 \pm 152$ ;  $p=0,006$ ); y entre los grupos de RC y SR en los concentrados de hematíes tras el tratamiento ( $4 \pm 5$  vs  $12,5 \pm 5,4$ ;  $p=0,04$ ). Entre los grupos de RC y RP se han observado diferencias cercanas a la significancia estadística en el número de concentrados de hematíes tras el tratamiento ( $4 \pm 5$  vs  $12,56 \pm 12,4$ ;  $p=0,084$ ) y en las pruebas endoscópicas tras el tratamiento ( $0,38 \pm 0,5$  vs  $1,89 \pm 2$ ;  $p=0,058$ ). Ha ocurrido lo mismo entre los grupos de RC y SR en los ingresos tras el tratamiento ( $0,38 \pm 0,5$  vs  $4,25 \pm 2,5$ ;  $p=0,051$ ) y las pruebas endoscópicas tras el tratamiento ( $0,38 \pm 0,5$  vs  $5 \pm 3,4$ ;  $p=0,071$ ). Posiblemente estas diferencias no han llegado a ser estadísticamente significativas como consecuencia del pequeño tamaño de la muestra. En el resto de las variables no se han hallado diferencias.

**Figura 1. Valores medios de hemoglobina, ingresos, concentrados de hematíes y pruebas endoscópicas según el tipo de respuesta antes del tratamiento**



**Figura 2. Valores medios de hemoglobina, ingresos, concentrados de hematíes y pruebas endoscópicas según el tipo de respuesta después del tratamiento.**



#### 4. DISCUSIÓN

Las angiodisplasias son la principal causa de HDOO<sup>2</sup> y su tratamiento supone un reto clínico dada la dificultad para su identificación y tratamiento, su alto riesgo de recurrencia a pesar de un abordaje endoscópico o quirúrgico correcto<sup>7</sup> y la comorbilidad asociada que suelen presentar los pacientes que las padecen.<sup>5</sup> Por esa razón es necesaria una alternativa terapéutica, especialmente para los pacientes que no responden correctamente o que no resultan buenos candidatos para las opciones existentes.<sup>9</sup>

Este trabajo demuestra que el Sandostatín-LAR es un fármaco eficaz en el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal secundaria a angiodisplasias con una respuesta al tratamiento en el 81% de los casos (respuesta completa 38,1% y respuesta parcial 42,9%), y una ausencia de respuesta en el 19% de los casos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en estudios previos.

En el estudio realizado por Klímová *y cols.*<sup>8</sup> se estudió de forma retrospectiva una muestra de 19 pacientes y se consiguió respuesta al tratamiento (total o parcial) en el 73,7% de los casos, mientras que el 26,3% no respondió.

En la revisión llevada a cabo por Brown y cols.,<sup>4</sup> en la que se incluyeron 3 estudios prospectivos que sumaban un total de 62 pacientes, se observó una tasa de respuesta global del 76% (IC 95% 0,64-0,85).

Junquera y cols.<sup>10</sup> realizaron un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado en el que incluyeron un grupo de 32 pacientes a los que trataron con una dosis de 50 mcg de octreótido dos veces al día durante 1-2 años, y los compararon con 38 pacientes a los que administraron placebo. El 48% de los que recibieron placebo tuvieron episodios de resangrado, frente al 23% de los pacientes que recibieron tratamiento ( $p=0,043$ ), a pesar de que estos últimos tuvieran mayor comorbilidad.

Por otro lado, Nardone y cols.<sup>6</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 98 pacientes que padecían hemorragias digestivas secundarias a angiodisplasias. Obtuvieron respuesta completa en el 40,9% de los casos, hemorragia recurrente en el 32,6% y ausencia de respuesta en el 26,5%.

La necesidad de ingresos, transfusiones y pruebas endoscópicas de los pacientes de este estudio han disminuido significativamente, de forma similar a lo que ocurre en otros estudios, en los que se ha logrado una reducción significativa de las transfusiones sanguíneas<sup>5,8,6,3</sup> y de las hospitalizaciones.<sup>6</sup> Por el contrario, Junquera y cols.<sup>10</sup> no registraron diferencias estadísticamente significativas en la media de transfusiones, aunque la revisión realizada por Brown y cols.<sup>4</sup> concluye que el tratamiento reduce la necesidad de hemoderivados.

Cabe destacar que en varios estudios se observó un aumento significativo de la hemoglobina media.<sup>8,5,6</sup> Sin embargo, en este estudio los niveles medios de hemoglobina de los pacientes se han mantenido igual antes y después del tratamiento.

Los efectos secundarios del Sandostatín-LAR son leves y poco frecuentes. Están causados principalmente por la inhibición de las secreciones y de las hormonas tanto pancreáticas como del tubo digestivo, e incluyen alteraciones de la glucemia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y colelitiasis.<sup>9</sup> El tratamiento ha sido bien tolerado y se han registrado efectos adversos en un único paciente, el cual tuvo que abandonar el tratamiento y no se incluyó en el estudio. Sin embargo, dado que se trata de un estudio retrospectivo, es posible que algún efecto secundario menor haya podido pasar desapercibido.

Aún no se ha establecido cual es duración óptima de este tratamiento y generalmente se establece de forma empírica.<sup>5</sup> En los pacientes que se han incluido en este trabajo la duración media del tratamiento ha sido de 20,6 meses, lo cual se corresponde con la duración del tratamiento de la mayoría de los estudios, que suele ser de entre 1 y 2 años.<sup>8</sup>

Otro de los aspectos que aún no se ha determinado es la dosis de Sandostatín-LAR que se debe administrar.<sup>5</sup> Ha sido muy investigada en el tratamiento de tumores endocrinos,<sup>7</sup> sin embargo, para tratar las hemorragias gastrointestinales por angiodisplasias aún no está bien definida y puede variar,<sup>8</sup> aunque parece que los efectos indirectos que ejerce el octreótido sobre el tracto gastrointestinal se logran con dosis inferiores a las necesarias para inhibir el crecimiento de los tumores neuroendocrinos.<sup>7</sup> En la mayoría de los estudios se han utilizado dosis de 10 o 20 mg mensuales, que son precisamente las dosis empleadas para tratar a los pacientes de este trabajo.

## **5. SESGOS Y LIMITACIONES**

Este estudio tiene una serie de limitaciones. Una de ellas es el escaso número de pacientes que conforman la muestra, que hace que no sea representativo de la población general y que resulte complicado obtener resultados estadísticamente significativos. Además, se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, no aleatorizado y sin un grupo control con el que comparar los resultados.

Por otro lado, no se han tenido en cuenta las enfermedades asociadas de los pacientes, las cuales pueden ser muy heterogéneas y podrían influir en algunas de las variables que se estudian como los ingresos y las transfusiones. Otro aspecto que tampoco se ha tenido en cuenta es la medicación concomitante de los pacientes, que también podría influir en las variables y la evolución clínica, especialmente los antiagregantes y anticoagulantes en los sangrados.

Algunos de los pacientes que se han estudiado residen en otras comunidades autónomas o acuden a clínicas privadas, por lo que no ha habido una disponibilidad completa de toda la información de su historia clínica.



En los pacientes que no tuvieron ningún ingreso antes o después del tratamiento o que únicamente tuvieron un ingreso antes del tratamiento no ha sido posible calcular los días entre ingresos. Lo mismo ocurre con los días entre transfusiones. En el caso de los pacientes a los que no se les ha hecho ninguna transfusión o que solo se les ha transfundido una vez, no ha sido posible calcular los días entre transfusiones. Esto hace que los datos de estas variables, aunque pueden ayudar a dar una idea aproximada de la evolución clínica de los pacientes, no se puedan evaluar para obtener una conclusión definitiva, ya que no tienen en cuenta a aquellos pacientes que no han requerido ingresos ni transfusiones, siendo esto muy indicativo de un buen estado clínico o de una buena respuesta al tratamiento.

## **6. CONCLUSIONES**

Como ya se ha comentado, una de las limitaciones de este trabajo es el pequeño tamaño de la muestra, lo que dificulta sacar conclusiones definitivas ya que los resultados obtenidos no se pueden generalizar al resto de la población. Sin embargo, los datos de este trabajo confirman lo observado en otros estudios que afirman que la administración de análogos de la somatostatina puede ser una opción terapéutica efectiva y adecuada para el control de las hemorragias crónicas por angiodisplasias, especialmente en pacientes que no se pueden someter a tratamiento quirúrgico o endoscópico por edad, comorbilidad o inaccesibilidad de las lesiones.

Algunas de las ventajas del Sandostatín-LAR son su seguridad, la baja frecuencia de efectos adversos que presenta, la comodidad y la buena adherencia que supone su administración mensual y, en general, la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Aunque la duración y la dosis del tratamiento aún no hayan sido claramente dilucidadas, parece que una dosis mensual de 10-20 mg durante 1-2 años son suficientes para lograr un buen control de los pacientes. Es probable que la escasez de efectos adversos relacionados con el fármaco se deba en parte a la dosis tan baja que se les administra a los pacientes, y no se sabe si una dosis mayor podría producir un beneficio clínico, o, por el contrario, aumentar la tasa de efectos adversos.

No existen muchos estudios sobre este tema, y la mayoría son unicéntricos y retrospectivos, y tienen una muestra muy pequeña. Por lo tanto, son necesarios más

estudios, especialmente estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados, que abarquen una muestra amplia de pacientes, para respaldar la eficacia de este fármaco y determinar la duración adecuada del tratamiento. Por último, sería recomendable la realización de estudios que comparen el tratamiento endoscópico con el de análogos de la somatostatina, así como estudios que comparen las distintas dosis del fármaco para determinar el mejor régimen de dosificación.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim BSM, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):467–78.
2. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 1999;341(1):38-46.
3. Molina Infante J, Pérez Gallardo B, Hernández Alonso M, Mateos Rodríguez JM, Dueñas Sadornil C, Fernández Bermejo M. Octreótido long acting release para la hemorragia digestiva en pacientes de edad avanzada con comorbilidad. *Med Clin (Barc).* 2009;133(17):667–70.
4. Brown C, Subramanian V, Wilcox CM, Peter S. Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: an overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2129–34.
5. Bon C, Aparicio T, Vincent M, Mavros M, Bejou B, Raynaud J-J, et al. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(6):587–93.
6. Nardone G, Compare D, Scarpignato C, Rocco A. Long acting release-octreotide as “rescue” therapy to control angiodysplasia bleeding: A retrospective study of 98 cases. *Dig Liver Dis.* 2014;46(8):688–94.
7. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia: LONG-

ACTING OCTREOTIDE AND GASTROINTESTINAL ANGIODYSPLASIAS.  
*Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(6):935–42.

8. Klimova K, Padilla-Suárez C, Gimenez-Manzorro A, Pajares-Díaz J, Clemente-Ricote G, Hernando-Alonso A. PWE-021 Octreotide long-active release in the treatment of gastrointestinal bleeding due to vascular malformations: cost-effectiveness study. *Gut.* 2015;64(Suppl 1):A219.2-A220.
9. Molina Infante J, Pérez Gallardo B, Fernández Bermejo M. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(8):457–62.
10. Junquera F, Saperas E, Videla S, Feu F, Vilaseca J, Armengol JR, Bordas JM, Piqué JM, Malagelada JR. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):254–60.