



# Tratamiento con octreotide en pacientes con angiodisplasia e insuficiencia renal crónica avanzada

M. Rivera, J. Lucero\*, A. Guerrero, J. L. Márquez\*, R. Montes, M. Suñer, A. Ruiz, M. A. Valdivia y J. Mateos

Servicio de Nefrología. \*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

La angiodisplasia es una causa frecuente de sangrado digestivo en los pacientes con insuficiencia renal crónica. El octreotide, un análogo sintético de la somatostatina que produce una disminución del flujo esplácnico, utilizado por vía subcutánea y en uso prolongado, se ha propuesto para el tratamiento de las hemorragias digestivas asociadas a angiodisplasia y otras lesiones vasculares en casos seleccionados. Presentamos la historia clínica de tres pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (Cr 3-4,5 mg/dl inicialmente), todos revisados en la consulta de prediálisis y con hemorragias digestivas asociadas a lesiones de angiodisplasia y en un caso ectasias vasculares asociadas a cirrosis hepática, diagnosticadas por endoscopia oral, colonoscopia, y videocápsula en un caso. Todos recibieron octreotide por vía subcutánea a dosis de 0,1 mg/12 h, por un periodo inicial de 6 meses, con disminución llamativa de las necesidades transfusionales en dos casos y desaparición de las mismas en uno. La medicación fue bien tolerada, no refiriendo ningún efecto secundario. En nuestra experiencia, el octreotide ha resultado eficaz para disminuir las necesidades transfusionales en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemorragias por lesiones vasculares (angiodisplasia y ectasia vascular asociada a cirrosis hepática), y puede ser un complemento o una alternativa al tratamiento quirúrgico y/o endoscópico en los casos recidivantes, en los en los que las lesiones no están accesibles o en los que la comorbilidad del paciente lo hace poco aconsejable.

Palabras clave: **Angiodisplasia. Hemorragia digestiva. Insuficiencia renal crónica. Ectasia vascular. Octreotide.**

## OCTREOTIDE IN THE TREATMENT OF ANGIODYSPLASIA IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

### SUMMARY

Angiodysplasia is an important cause of gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. Octreotide, a long-acting synthetic somatostatin analogue that

Recibido: 4-V-2004

En versión definitiva: 12-IX-2004

Aceptado: 19-IX-2004

**Correspondencia:** Mariana Rivera Pérez

Doña María Coronel, 25-27 - 3º D

41003 Sevilla

E-mail: mariana76@terra.es

*reduces splachnic blood flow have been used to treat esophageal varicose hemorrhage, but its efficacy for bleeding vascular ectasies is awaiting support.*

*We present three patients with chronic renal failure (two with diabetic nephropaty and the third with mesangiocapilar glomerulonephritis and hepatic cirrosis), seric creatinine 3-4,5 mg/dl, and recurrent gastrointestinal bleeding due to diffuse angiodysplasia and vascular ectasies, diagnosed by oral endoscopy, colonoscopy and video capsule. They all were treated with octreotide, administered subcutaneously 0.1 mg twice a day for six months, with significantly decreased blood requirements in all of them, as well as the occurrence of bleeding episodes. It was well tolerated and none side-effects occurred in any subject.*

*In our experience, octreotide is an effective and safe drug in bleeding angiodysplasia and ectasies vascular of the gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure, and it may be a good option especially in patients who are not candidates for surgery or endoscopic treatment due to inaccessible sites, spread of the lesion, old age and/or concomitant disorders.*

**Key words: Angiodysplasia. Gastrointestinal bleeding. Cronic renal failure. Octreotide.**

## INTRODUCCIÓN

La angiodisplasia es una lesión degenerativa, con dilatación y tortuosidad de vénulas y capilares, que a lo largo de su evolución puede originar fístulas arteriovenosas que dan lugar a hemorragias digestivas. Se asocia con la edad avanzada y se observa con más frecuencia en la insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad de Von Willebrand y estenosis aórtica. El tratamiento por vía endoscópica, como la electrocoagulación, escleroterapia y la coagulación con argón plasma, no siempre es posible o definitiva, al ser en muchas ocasiones lesiones no accesibles o múltiples, siendo frecuente el resangrado. Otras alternativas terapéuticas incluyen la angiografía e infusión de vasopresina, la cirugía en pacientes con compromiso vital, y la terapia hormonal con estrógenos, con o sin progestágenos<sup>1,2</sup>. En los últimos años se han publicado buenos resultados con octreotide, análogo de acción prolongada de la somatostatina, que produce una disminución del flujo esplácnico entre otros efectos<sup>3-8</sup>.

## EXPOSICIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

Mujer de 61 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 conocida desde hacía 8 años con requerimiento de insulina (DMID), obesidad (IMC 40 kg/m<sup>2</sup>), estenosis aórtica ligera, hipertensión arterial (HTA), infarto agudo de miocardio, portado-

ra de marcapasos definitivo, accidente vascular cerebral con hemiparesia residual e IRC secundaria a nefropatía diabética. Desde julio de 2001 (Cr 4,5 mg/dl, CCr 17 cc/in) precisa numerosas transfusiones. Desde octubre 2001 en tratamiento con eritropoyetina y ferroterapia oral e IV. En enero de 2002 se aprecia mediante endoscopia lesiones de angiodisplasia gástrica que se tratan con argón plasma. El resto de un exhaustivo estudio digestivo fue negativo para pérdidas hemáticas. Estudio de coagulación normal, se suspendió tratamiento antiagregante tras los primeros episodios. Al persistir el sangrado se realizó estudio con vídeo cápsula, que objetivó 2 lesiones angiodisplásicas en antro y duodeno proximal, negándose la paciente a nuevo tratamiento endoscópico. En julio 2002, dada la pluripatología de la paciente se desestimó de entrada el tratamiento con estrógenos y se inició tratamiento, que se mantuvo durante 7 meses, con octreotide a dosis de 0,1 mg/12 h vía subcutánea, sin presentar otro episodio de sangrado ni requerir transfusiones posteriores hasta el final del seguimiento (febrero 2004). Desde octubre de 2002 en hemodiálisis. Durante el tratamiento no presentó efectos secundarios ni empeoramiento del control glucémico. En la tabla I se exponen los requerimientos transfusionales antes y tras el tratamiento con octreotide.

### Caso 2

Mujer de 71 años con antecedentes personales de DMID de más de 25 años de evolución, EPOC aso-

**Tabla I.** Transfusiones a lo largo del seguimiento del tratamiento con octreotide. CH = concentración de hematíes

	Antes del tratamiento		Durante/después tratamiento	
	CH/mes	periodo seguimiento (meses)	CH/mes	
Paciente 1	3,8	19	0	
Paciente 2	2,5	7	1,6	
Paciente 3	5,1	15	1,1	

ciada a tuberculosis pulmonar en la infancia, IRC secundaria a nefropatía diabética y anemia en el contexto de la IRC en tratamiento con eritropoyetina y hierro intravenoso. Estudio de coagulación normal, sin tratamiento antiagregante. Presentó varios ingresos por melenas desde mayo del 2001 (Cr 3 mg/dl, CCr 18 cc/m) precisando transfusión de numerosos concentrados de hematíes (tabla I). Se diagnostica por endoscopia oral de angiodisplasia gástrica y duodenal; la colonoscopia fue negativa. Tras tratamiento con argón plasma persiste cuadro de pérdidas digestivas macroscópicas, por lo que inicia tratamiento con octreotide en marzo 2002 (0,1 mg/12 h vía subcutánea), sin nuevos episodios de hemorragia digestiva desde entonces, aunque precisando transfusiones aisladas que se relacionaron con el cumplimiento irregular del tratamiento con eritropoyetina (sangre oculta en heces negativa en controles posteriores). Falleció en octubre 2002, durante un ingreso por insuficiencia cardíaca e hipervolemia, tras rechazar tratamiento sustitutivo. No presentó efectos secundarios ni empeoramiento del control glucémico.

### Caso 3

Paciente varón de 38 años, con antecedentes personales de cirrosis enólica (Child-Pough B8) e hipertensión portal, ectasias vasculares secundarias, visibles en estómago y hemorroides, IRC asociada a glomerulonefritis membranoproliferativa (Cr 4 mg/dl), ligero alargamiento de los tiempos de coagulación (INR 1,4). En lista de espera para doble trasplante riñón-hígado. Desde marzo de 2002 frecuentes transfusiones por pérdidas digestivas (ectasias vasculares). Desde noviembre del 2002 en tratamiento con eritropoyetina, Fe IV y octreotide (0,1 mg/12 h vía subcutánea), con disminución importante de los requerimientos transfusionales, si bien ha precisado transfusiones posteriormente por rectorragias secundarias a hemorroides pendientes de intervención qui-

rúrgica. Desde febrero de 2003 en hemodiálisis. En febrero de 2004 continuaba con octreotide.

### DISCUSIÓN

La angiodisplasia es una de las causas más frecuentes de sangrado digestivo en pacientes con IRC, especialmente en los casos de sangrado recurrente y en los pacientes mayores de 60 años en hemodiálisis, llegando a representar el 20% de las hemorragias digestivas altas (en la población con función renal normal es la causa más frecuente de sangrado en el intestino delgado<sup>9</sup>), y el 30% de las hemorragias digestivas bajas. Con la introducción de la vídeo cápsula<sup>9,10</sup> y su disponibilidad creciente, se facilitará el diagnóstico de las lesiones en intestino delgado y estas cifras posiblemente se ampliarán más aún.

No se sabe con exactitud si la IRC favorece, por algún mecanismo, la formación de estas lesiones vasculares, o son los trastornos de la coagulación inherentes a ésta enfermedad, especialmente la disfunción plaquetaria<sup>11</sup> y el uso de heparina los que al aumentar la tendencia hemorrágica las ponen de manifiesto. Nuestros pacientes, con IRC y la posible disfunción plaquetaria asociada, tenían factores de riesgo predisponentes al sangrado, si bien tenían tiempos de coagulación normales, a excepción del paciente cirrótico, no utilizaron antiagregantes, ni se les administró heparina hasta iniciar HD.

El mecanismo de acción del octreotide sobre las lesiones vasculares se debería a alteraciones hemodinámicas, ya que produce una vasoconstricción esplácnica, que reduciría el aporte sanguíneo a las lesiones vasculares, disminuyendo el riesgo de sangrado, aunque las lesiones no llegan a desaparecer<sup>12</sup>. Publicaciones previas de pacientes con angiodisplasia y hemorragias recurrentes tratados con octreotide han aportado resultados muy esperanzadores, evitando la transfusión o disminuyendo las necesidades, en la mayoría de los casos, si bien se trata de casos únicos o series muy pequeñas<sup>3,4,6-8</sup>, a excepción del trabajo de Nardone<sup>5</sup> en el que se expone la experiencia en 17 pacientes. De los trabajos publicados, tan solo en un caso se trataba de un paciente con IRC (serie de Nardone), como son los tres aquí presentados. Dicho paciente se consideró no respondedor, achacándose a la coexistencia de la disfunción plaquetaria por la uremia y el uso de heparina para hemodiálisis, aunque no se explicitaba si se le administró eritropoyetina o coexistían otros factores provocadores de anemia distintos de la pérdida digestiva. Al igual que en nuestros pacientes, el medicamento fue muy bien tolerado. Se

han descrito como efectos secundarios más frecuentes la aparición de esteatorrea y de alteraciones de la regulación de la glucemia (hipo e hiperglucemias) relacionados con la disminución de la secreción exocrina pancreática, e inhibición de la hormona de crecimiento, glucagón e insulina. En los pacientes con IRC, la disminución de la liberación de insulina puede ser causa de hiperpotasemia.

La dosis utilizada, 0,1 mg/12 h por vía subcutánea y el periodo inicial de 6 meses, con reevaluación posterior del mismo, fueron fijadas basándonos en los casos publicados de pacientes con función renal normal y en la propia experiencia de nuestro Servicio al utilizar octreotide en el caso de pacientes en hemodiálisis con fístulas entéricas o enteropancreáticas a la misma dosis y durante periodos prolongados.

Podemos concluir que en nuestros pacientes, en los que el tratamiento endoscópico inicial no fue definitivo, o las lesiones no estaban accesibles, y que por su patología concomitante el tratamiento hormonal parecía menos aconsejable, el octreotide ha sido un medicamento seguro y ha disminuido las necesidades transfusionales y los episodios de hemorragias digestivas a pesar de diversos factores predisponentes al sangrado asociados a la disfunción plaquetaria de la IRC avanzada y posteriormente al uso de heparina tras iniciar HD.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barkin, JS, Ross, BS: Medical therapy for chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 93 (8): 1250-1254, 1998.
2. Alarcón MC, Fernández Lucas M, Teruel JL, Ortuño J: Terapia hormonal con parches de estrógenos para el tratamiento de la hemorragia digestiva recurrente en los pacientes urémicos. *Nefrología* XXII: 208-209, 2002.
3. Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M: Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 88: 1424-1427, 1993.
4. Andersen MR, Aaseby J: Somatostatin in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia. *Scand J Gastroenterol* 31: 1037-1039, 1996.
5. Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G: The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 13: 1429-1436, 1999.
6. Bowers M, McNulty O, Mayne E: Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with von Willebrand's disease. *British Journal Haematology* 18: 524-527, 2000.
7. Coppola A, De Stefano V, Tufano A, Nardone G, Amoriello A, Cerbone AM, Di Minno G: Long-lasting intestinal bleeding in an old patient with multiple mucosal vascular abnormalities and Glanzmann's thrombasthenia: 3-year pharmacological management. *J Intern Med* 252: 271-275, 2002.
8. Blich M, Fruchter O, Edelstein S, Edoute Y: Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol* 38: 801-803, 2003.
9. Keroak MD, Peralta R, Abramson SD, Misdraji J: A man with Recurrent Gastrointestinal Bleeding. *N Engl Med* 351: 488-500, 2004.
10. Lewis, BS, Swain, P: Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 56: 349-353, 2002.
11. Rabelink, TJ, Zwaginga, JJ, Koomans, HA, Sixma, JJ: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 46: 287-296, 1994.
12. Thomas F, Imperiale, MD, and Sigurbjorn Birgisson, MD: Somatostatin or Octreotide compared with H<sub>2</sub> Antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 127: 1062-1071, 1997.