

9. Ieradi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrassio M, et al. Oral Tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:371-7.



OCTREÓTIDA EN EL SANGRADO POR ANGIODISPLASIAS INTESTINALES

Sr. Director: Las angiodisplasias o angiectasias gastrointestinales (pequeñas venas tortuosas sin elástica interna) son causa de sangrado digestivo recurrente. Su naturaleza multicéntrica, que contraindica la cirugía, y su frecuente recidiva tras el tratamiento endoscópico han hecho que se investiguen tratamientos médicos. Entre ellos están los reductores de flujo esplácnico (somatostatina y su análogo de vida media más prolongada, octreótida).

Queremos comunicar los excelentes resultados obtenidos con este último en un paciente atendido por nosotros en quien, sin embargo, la forma de liberación sostenida de este fármaco no fue beneficiosa.

Varón de 65 años de edad, con valvulopatía reumática mitroaórtica intervenida en 1980, con implantación de prótesis y en tratamiento con anticoagulantes. Al parecer, desde 2004 había presentado anemias de repetición que habían precisado transfusiones y tratamiento con sales ferrosas de forma aislada. En 2006 fue estudiado en otro centro a donde acudió por presentar una hemorragia digestiva en forma de melenas y, tras las exploraciones endoscópicas pertinentes, fue diagnosticado de angiodisplasias en el intestino delgado y tratado mediante coagulación con gas argón, con buena respuesta. A partir de finales de 2006 el paciente fue visitado por nosotros a causa de episodios de hemorragia digestiva con anemia grave y necesidad de transfusiones sanguíneas de repetición, cada vez con más frecuencia (llegaron a ser de 2-3 concentrados de hemáties semanales) que en ocasiones condicionaron un fallo cardíaco y renal. Se estudió en repetidas ocasiones con endoscopia digestiva alta y baja; posteriormente se realizó un estudio de intestino delgado mediante cápsula endoscópica, en el que se detectaron múltiples angiodisplasias desde el duodeno distal hasta el íleon proximal. Se constató un sangrado activo en las de localización distal, por lo que se indicó una enteroscopia con doble balón para cauterizarlas, que se repitió en una segunda sesión. La respuesta fue parcial, pues aunque inicialmente se pudo dar de alta al paciente, éste reingresó prácticamente de inmediato con la misma clínica. Una vez descartado el tratamiento quirúrgico, decidimos solicitar tratamiento por uso compasivo con octeótida (Sandostatín®) en dosis de 50 µg/12 h subcutáneo. La respuesta fue satisfactoria, remitió el sangrado y el paciente pudo ser dado de alta clínicamente estable, y con unos valores de hemoglobina alrededor de 10 g/dl.

Se le controló ambulatoriamente y, tras 3 meses sin necesidad de transfusión sanguínea, se decidió, para su comodidad, cambiar a la nueva formulación de liberación sostenida del fármaco (Sandostatín Lar®) 10 mg mensuales. Cuál fue nuestra sorpresa cuando tras unas semanas el paciente reingresa de nuevo por una anemia secundaria a un sangrado digestivo. Se volvió a introducir octeótida convencional y, en el momento actual, tras 9 meses de seguimiento, el paciente permanece asintomático con cifras de hemoglobina cercanas a 10-11 g/dl; precisa tratamiento con sales ferrosas pero no ha necesitado transfusiones. Se han retirado los anticoagulantes orales y el paciente se mantiene con heparina de bajo peso molecular.

Desgraciadamente, este tipo de pacientes cardíacas de larga evolución, que precisan anticoagulación, quienes con el paso de los años desarrollan hemorragias digestivas recidivantes e invalidantes, es cada vez más habitual en la práctica clínica. No hay en la actualidad ningún tratamiento médico con eficacia demostrada en la prevención del resangrado.

Una vez descartado el tratamiento hormonal, cuyos efectos secundarios son mayores que los beneficios¹, el interés se ha centrado en los fármacos vasoconstrictores, como la somatostatina y, en concreto, su análogo de vida más prolongada, la octeótida. Son varios los estudios que avalan su eficacia^{2,3}. Sus efectos beneficiosos se obtienen por una inhibición de los péptidos vasodilatadores, con lo que se produce una disminución del flujo sanguíneo mesentérico y portal⁴. Carece de efectos secundarios significativos: favorece el desarrollo de litiasis biliar y puede producir diarrea, que a veces requiere la administración de enzimas pancreáticas, circunstancia que no se observó en este paciente. En un in-

tento de simplificar su posología (2 veces al día) y administrarlo más cómodamente, se ha desarrollado su formulación retardada (Sandostatín Lar® 10 mg) de administración mensual y liberación sostenida. Los resultados clínicos son alentadores⁵ en todas las indicaciones aceptadas de octeótida (acromegalia, tumores neuroendocrinos...) y, por supuesto, en el sangrado digestivo. La administración es más cómoda, sus efectos secundarios también son escasos y sus resultados excelentes a un año sin observar taquifilaxia. Por el contrario, nosotros no encontramos recidiva del sangrado al poco tiempo de su cambio. Desconocemos el porqué, aunque quizá dependiendo de la masa muscular del paciente, su liberación no fue constante ni mantenida durante todo el mes.

Mucho más interesante desde el punto de vista terapéutico son los avances en el conocimiento de la génesis vascular⁶. Se sabe que el inicio de la angiogénesis está mediado por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y que durante este proceso las concentraciones de este factor condicionan el desarrollo de una vasculatura normal o aberrante⁷. Se sabe que se produce un incremento en la producción de VEGF en las enfermedades que cursan con malformaciones vasculares, como la enfermedad de Osler o las angiodisplasias intestinales no hereditarias⁸. Además, el receptor I del VEGF está sobreexpresado en situaciones de hipoxia⁹ frecuente en enfermedades cardíacas y respiratorias. Todo ello condicionaría el desarrollo de vasos frágiles, con pared fina, sin capa muscular, susceptibles de romperse. Sin embargo, en el desarrollo vascular normal, en una fase posterior, la presencia de otros factores angiogénicos, como el TGFβ o la angiopoietina-1, estabilizarían estos vasos con la formación de una capa muscular. Las angiodisplasias y otras malformaciones vasculares aberrantes se desarrollarían en el contexto de una angiogénesis con gran acumulación de VEGF, sin que ello vaya seguido en una segunda fase de un desarrollo completo e íntegro de los vasos.

Así, parecen altamente específicos los nuevos fármacos antiangiogénicos⁶. Se encuentran en fase de desarrollo los anticuerpos monoclonales frente a VEGF, como bevacizumab o IMC-1C11, o frente a sus receptores (semaxanib) con resultados prometedores en diversos estudios. Es más, parece intuirse que además de su efecto modulador del flujo vascular, la octeótida tendría también un efecto antiangiogénico in vitro¹⁰.

En resumen, el sangrado digestivo crónico y recidivante es una enfermedad cada vez más frecuente en la clínica. Durante años el único tratamiento, de dudosos resultados, era la terapia hormonal. Afortunadamente, hoy por hoy disponemos de fármacos vasoconstrictores con buenos resultados, aunque desconocemos su eficacia a largo plazo. Con los prometedores avances en el conocimiento de la fisiopatología de estas malformaciones vasculares es posible que en un futuro no muy lejano dispongamos de fármacos que actúen sobre su mecanismo de formación y sean capaces de prevenir su desarrollo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid la realización de la cápsula endoscópica, y a la Unidad de Endoscopia del Hospital Morales Meseguer (Murcia) la realización de las enteroscopias.

M. LOURDES RUIZ REBOLLO^a, JESÚS BARRIO ANDRÉS^a, PILAR FERNÁNDEZ-ORCAJO^a, JESÚS PRADA LOBATO^b, FRANCISCO JAVIER MENA MARTÍN^c, ROSARIO VELICIA LLAMES^a Y AGUSTÍN CARO-PATON^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Río Hortega. Valladolid. España. ^bServicio de Farmacia. Hospital Río Hortega. Valladolid. España. ^cServicio de Medicina Interna. Hospital Río Hortega. Valladolid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Junquera F, Feu F, Papo M, et al. A multicenter, randomized controlled clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology.* 2001;121:173-9.
2. 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 Hematol.* 2000;108:524-27.
3. 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.
4. Buonamico P, Sabba C, García-Tsao G, et al. Octreotide blunts portal postprandial hyperemia in cirrhotic patients: a double-

- blind randomized echo-Doppler study. *Hepatology*. 1995;21:134-9.
5. Scalione G, Pietrini F, Russo MR, et al. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:935-42.
 6. Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: angiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5979-84.
 7. Ozawa CB, Banfi A, Glazer NL, et al. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis. *J Clin Invest*. 2004;113:516-27.
 8. 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.
 9. Marti HH, Risau W. Systemic hypoxia changes the organ-specific distribution of vascular endothelial growth factor and its receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:15809-14.
 10. Danesi R, Tacca M. Effects of somatostatin analogue octreotide on angiogenesis in vitro. *Metabolism*. 1996;45:49-50.



UTILIDAD DE LA ECOENDOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA IDIOPÁTICA

Sr. Director: En el artículo publicado por Repiso et al¹ sobre el empleo de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda se concluye que es una técnica útil en las pancreatitis idiopáticas que presentan elevación de transaminasas y/o tienen vesícula in situ. Nos parece interesante que se plantee el empleo de esta técnica diagnóstica como una de las herramientas de primera elección ante la aparente ausencia de etiología en un episodio de pancreatitis aguda. Sin embargo, nos gustaría discutir algunos de los aspectos que la lectura de dicho trabajo nos ha sugerido. En primer lugar, los autores parecen emplear los criterios de Ranson como escala de clasificación de las pancreatitis. Esta escala, al igual que la modificada de Imrie-Glasgow o el APACHE, fue descrita como escala de valor pronóstico^{2,3}. Es más acertado emplear la Clasificación de Atlanta, como ya se ha señalado en la publicación de guías internacionales y sus revisiones realizadas por participantes pertenecientes a múltiples especialidades^{4,5}. En segundo lugar, no tenemos claro el protocolo diagnóstico que siguen los autores para averiguar la causa de la pancreatitis. Cuando se refieren a técnicas de imagen habituales, ¿incluyen la tomografía computarizada (TC)? En sus resultados, Repiso et al incluyen 2 casos de neoplasias pancreáticas. Nos preguntamos si estos pacientes estaban incluidos entre los 54 a quienes se practicó TC o entre los 13 a quienes se realizó una colangiografía por resonancia magnética. En cuanto a la rentabilidad del diagnóstico etiológico con ecoendoscopia, resulta evidente en los casos de la detección de un tumor pancreático, pero resulta más evidente todavía desde un punto de vista cuantitativo en los casos de detección de litiasis o barro biliar, ya que su diagnóstico permitiría indicar una colecistectomía terapéutica que disminuya de manera significativa la posibilidad de futuros brotes. Esto explicaría los resultados obtenidos por los autores en cuanto a una menor recurrencia de episodios de pancreatitis en los pacientes en quienes se obtuvo un diagnóstico etiológico por ecoendoscopia, y se supone siguieron de una colecistectomía, aunque no ha quedado especificado en sus resultados. Sin embargo, esta diferencia quizás no resultaría significativa si no se hubiera incluido en el grupo carente de diagnóstico etiológico por ecoendoscopia a los pacientes en quienes el único diagnóstico ecoendoscópico fue el de pancreatitis crónica, exclusión que, por otro lado no resulta muy comprensible si se tiene en cuenta que ésta es una causa de brotes agudos de pancreatitis recurrente. Por último, los autores no especifican si toman muestra de aspirado duodenal al realizar la ecoendoscopia para descartar la presencia de microcristales de sales biliares. En nuestra experiencia, esta prueba ha sido útil para indicar colecistectomía en algunos de nuestros pacientes. La ecoendoscopia tiene utilidad para diagnosticar la presencia de litiasis o barro biliar no advertida por ecografía transparietal, anomalías anató-

micas, como el páncreas divisum, o neoplasias pancreáticas. Cuando no se tienen fácil acceso a dicha prueba, como ocurre en nuestro hospital, puede recurrirse a la TC helicoidal y a la colangiografía por resonancia magnética que, junto con el sondaje duodenal en casos seleccionados, permiten obtener también una etiología plausible en la mayoría de las pancreatitis idiopáticas, la cual suele ser biliar y proponer, así, un tratamiento adecuado.

FRANCISCO JOSÉ MORERA OCON
Servicio de Cirugía. Hospital General de Requena. Requena. Valencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Repiso Ortega A, Gómez-Rodríguez R, González de Frutos C, De la Cruz Pérez G, Navajas J, Pérez Grueso J, Carboles JM. Utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico de los pacientes con pancreatitis aguda idiopática. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:207-12.
2. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139:69-81.
3. Ranson JHC. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg*. 1997;21:136-42.
4. UK Working Party on acute pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54:1-9.
5. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2002;2:565-73.



RÉPLICA

Sr. Director: Estimados compañeros, agradecemos el interés mostrado por el artículo «Utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico de los pacientes con pancreatitis aguda idiopática»¹. La lectura detallada de la «discusión» y «material y métodos» de nuestro trabajo estamos seguros permitirá aclarar muchas de sus dudas. En primer lugar, como ya referimos en el texto original incluimos en el estudio a pacientes «en los que tras la realización de historia clínica, exploración física, estudios analíticos y ecografía abdominal habían sido diagnosticados de pancreatitis aguda idiopática». La decisión de realizar una tomografía computarizada (TC) abdominal dependió del médico responsable de cada paciente en función de ciertos criterios, como la confirmación del diagnóstico de pancreatitis aguda en los casos dudosos, la valoración de su gravedad y/o la sospecha de complicaciones locales^{2,3}. Cuando la única intención de la exploración fue establecer un diagnóstico etiológico, con frecuencia se planteó la realización de la ecoendoscopia tras la ecografía transabdominal en consonancia con lo señalado en recientes guías clínicas internacionales³, antes incluso que la TC abdominal. A este respecto, y aunque nuestro estudio no fue diseñado para comparar técnicas diagnósticas, en los 5 pacientes en quienes se obtuvo un diagnóstico etiológico por TC abdominal, estas exploraciones fueron realizadas siempre tras la ecoendoscopia, y en todos los casos se trataban de hallazgos descritos previamente por ecoendoscopia, incluido el paciente con el diagnóstico final de tumor mucinoso papilar intraductal, el tumor sólido pancreático, un paciente con colelitiasis y 2 con pancreatitis crónica. De igual modo, en los cuatro pacientes en los que se obtuvo un diagnóstico etiológico mediante colangiografía por resonancia magnética, estas exploraciones se realizaron tras la ecoendoscopia, en 2 pacientes se trataba de hallazgos descritos previamente por ecoendoscopia (el tumor mucinoso papilar intraductal y una coledocolitiasis) y en 2 pacientes se describió la existencia de un páncreas divisum no identificado por ecoendoscopia. En segundo lugar, al igual que otros autores⁴, se decidió excluir a los pacientes en quienes el único hallazgo ecoendoscópico fue la presencia de pancreatitis crónica, pues no queda claramente establecido si esta entidad se trata realmen-