



Hemorragia digestiva por angiodisplasia en pacientes en hemodiálisis. Tratamiento con estrógenos conjugados

M. J. Manzanera, E. Gutiérrez, B. Domínguez-Gil, J. A. García, E. González y M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Las angiodisplasias son causa frecuente de sangrado digestivo en pacientes con insuficiencia renal crónica, sobre todo en ancianos. Existe escasa información a cerca de las posibilidades terapéuticas en estos enfermos. Presentamos nuestra experiencia con 8 pacientes con insuficiencia renal crónica que fueron tratados con estrógenos conjugados equinos por sangrado digestivo secundario a angiodisplasia demostrada mediante endoscopia. Se consiguió la remisión clínica reduciendo de forma significativa las necesidades transfusionales. El tratamiento hormonal evitaría procedimientos terapéuticos mucho más agresivos en pacientes que ya presentan alto riesgo de morbi-mortalidad (ancianos, insuficiencia renal crónica).

Palabras clave: **Angiodisplasia. Estrógenos. Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Hemorragia digestiva.**

DIGESTIVE HAEMORRHAGE DUE TO ANGIODISPLASIA IN DIALYSIS PATIENTS. TREATMENT WITH CONJUGATED STROGENS

SUMMARY

Gastrointestinal angiodysplasia is a very common cause of digestive hemorrhage among elderly patients with chronic renal insufficiency. Therapeutic possibilities are scarce, as well as information available. Here we present our experience with 8 cases of dialysis patients that were treated with conjugated estrogens because of digestive hemorrhage due to angiodysplasia. Disappearance of bleeding was observed after the onset of estrogen therapy, with a significant decrease of blood transfusions. This type of non-invasive treatment can avoid aggressive therapeutic interventions in patients with a high prevalence of co-morbid conditions (old patients undergoing chronic dialysis).

Key words: **Angiodysplasia. Estrogens. Chronic renal insufficiency. Hemodialysis. Digestive haemorrhage.**

Correspondencia: Manuel Praga
Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Avda. Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid
E-mail: mpragat@senefro.org

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la angiodisplasia en la población general no se conoce bien ya que existen muchos individuos asintomáticos que no se someten a pruebas endoscópicas y que, por lo tanto, no se diagnostican. Este tipo de lesiones pueden aparecer de forma múltiple en una sola región o coexistir en diferentes zonas del tracto digestivo.

Existen ciertas condiciones clínicas con mayor incidencia de angiodisplasia. Así, esta patología constituye la segunda causa de sangrado gastrointestinal en pacientes ancianos con insuficiencia renal terminal¹. La mitad de los sangrados recurrentes en estos enfermos se deben a la existencia de este tipo de lesiones².

Existe escasa información en la literatura acerca del seguimiento a largo plazo y de las posibilidades terapéuticas de la angiodisplasia en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Desde 1984, algunos estudios han mostrado un efecto favorable de los estrógenos en la HDA de pacientes con IRC, aunque el número de pacientes tratados ha sido muy escaso^{3,4}.

En este trabajo, presentamos nuestra experiencia con tratamiento hormonal en pacientes con IRC en hemodiálisis que presentan HDA secundaria a angiodisplasia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente la evolución de aquellos pacientes con angiodisplasia que se sometieron a tratamiento hormonal con estrógenos conjugados.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos enfermos en hemodiálisis que habían sido diagnosticados de angiodisplasia mediante endoscopia en nuestro servicio desde 1992 hasta el 2003 y que recibieron tratamiento con estrógenos conjugados equinos (Equin®), a una dosis de 0,625 mg cada 12 horas vía oral durante el primer año. Tras ese periodo se redujo la dosis a 0,625 mg/día.

Se excluyeron todos aquellos que precisaron tratamiento quirúrgico además del hormonal. Sí se han considerado aquellos que recibieron algún tipo de tratamiento endoscópico.

Se realizó el seguimiento de estos pacientes durante 12 meses. Para constatar la efectividad del tratamiento se observaron 2 variables: número de hemorragias digestivas pre y post-tratamiento, entendido como la aparición de melenas que supuso ingreso hospitalario, y el número de transfusiones

sanguíneas (concentrados de hematíes) requeridas antes y después de iniciado el tratamiento. Los resultados se expresan mediante la media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

En total fueron 8 pacientes, 6 varones (75%) y 2 mujeres (25%). La edad media era de $69,12 \pm 8,87$ años (55-81). Todos padecían insuficiencia renal terminal y recibían tratamiento sustitutivo con hemodiálisis en el momento del diagnóstico. La etiología de la insuficiencia renal se clasificó en cuatro categorías: glomerulonefritis (mesagial IgA y membranoproliferativa), nefropatía diabética, nefroangioesclerosis y no filiada. De ellas la más frecuente fue la nefroangioesclerosis.

Sólo un paciente padecía valvulopatía previa al diagnóstico de angiodisplasia. Se trataba de una mujer con insuficiencia mitroaórtica. Otro dato que había que tener en cuenta era la presencia de algún tratamiento favorecedor del sangrado en el momento del estudio. Este hecho se dio en 3 pacientes (37,5%) que estaban antiagregados por cardiopatía isquémica. Dada la gravedad de dicha patología no se retiró en tratamiento con ácido acetilsalicílico en ninguno de ellos.

Todos los pacientes tuvieron la misma presentación clínica, hemorragia digestiva en forma de melenas con anemización severa que, en todos los casos, había precisado transfusiones sanguíneas repetidas. El diagnóstico de las lesiones de angiodisplasia se obtuvo por medio de endoscopia.

La localización más frecuente de las lesiones fue el estómago (50%) seguida del colon (37%). En un caso existía lesión esofágica. En la mitad de los casos (4 pacientes) las lesiones eran múltiples.

Los enfermos fueron tratados con estrógenos conjugados equinos a dosis de 0,625 mg cada 12 h. En 3 pacientes se realizó además tratamiento directo de las lesiones por medio de escleroterapia. El seguimiento se llevó a cabo durante una media de $9,3 \pm 3,7$ meses ya que 5 pacientes fallecieron (por motivos ajenos a la HDA, que ya había cesado con anterioridad) sin llegar a completar el año de seguimiento: 2 de ellos por isquemia mesentérica y los otros 3 por causa cardiológica.

Antes de iniciar la terapia hormonal los enfermos precisaron una media de 7 ± 3 concentrados de hematíes durante los ingresos por sangrado digestivo mientras que, tras el tratamiento, ninguno de ellos precisó transfusión, resultando este descenso estadísticamente significativo ($p = 0,01$).

Todos los pacientes recibían eritropoyetina intravenosa posthemodiálisis al inicio del estudio. Tras el

primer mes de seguimiento pudo reducirse la dosis necesaria para mantener el hematocrito por encima del 35%.

A partir del primer año se disminuyó la dosis de estrógenos a 0,625 mg/día en los 3 pacientes que continuaban en seguimiento. Sólo uno de ellos (33%) volvió a presentar un episodio de melenas 16 meses después de haber disminuido la dosis de Equin® sin requerir ingreso hospitalario ni transfusión sanguínea.

En dos pacientes aparecieron efectos adversos relacionados con el tratamiento con estrógenos. Una mujer comenzó a tener metrorragias, precisando valoración y seguimiento por Ginecología. Un varón desarrolló ginecomastia. Durante periodo de seguimiento ninguno abandonó el tratamiento hormonal por los efectos adversos aparecidos.

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, el tratamiento hormonal en pacientes con IRC que presentan HD por angiodisplasia ha sido eficaz disminuyendo de forma significativa el número de episodios de sangrado así como las necesidades transfusionales. En todos los casos tratados la mejoría fue llamativamente rápida, con desaparición de la HDA y de las necesidades transfusionales al cabo de pocos días de instaurado el tratamiento estrogénico.

La principal ventaja de este tratamiento frente a la escleroterapia o la cirugía es que los estrógenos actúan, a través de un mecanismo aún desconocido, a múltiples niveles superando el inconveniente de la multifocalidad de estas lesiones que limitan la efectividad de otros tratamientos.

Durante el periodo de seguimiento, nuestros pacientes tratados con los estrógenos conjugados, a dosis de 0,625 mg cada 12 horas, no han presentado efectos secundarios importantes que hayan supuesto la necesidad de retirada del mismo. Las complicaciones aparecidas puede que estén en relación con la dosis de hormona utilizada. Quizá con periodos más cortos de tratamiento y/o menor dosis de estrógenos conjugados sea posible conseguir resultados tan buenos como los que presentamos reduciendo la aparición de efectos adversos derivados del mismo.

El hecho de que se trate de una terapia relativamente segura aumenta su beneficio ya que, de forma indirecta, disminuiría la morbilidad en este grupo de pacientes evitando la realización de tratamientos muy agresivos (endoscopia, colonoscopia, resección quirúrgica) en enfermos de alto riesgo (ancianos, IRC, pluripatología).

La idea de usar la terapia hormonal como tratamiento del sangrado recurrente en pacientes con malformaciones vasculares se basa en la observación de Koch en 1952⁵. Observó que una mujer diagnosticada de Síndrome de Osler-Rendu-Weber presentaba episodios de epistaxis con distinta frecuencia dependiendo del momento del ciclo menstrual en el que se encontrara. A partir de ese momento se ha descrito su utilidad en pacientes en diálisis o con insuficiencia renal avanzada.

En 1984 se trataron a 6 pacientes con IRC (4 en hemodiálisis y 2 en diálisis peritoneal) con historia de sangrado digestivo con estrógenos observando un acortamiento significativo del tiempo de hemorragia³. Un estudio no controlado publicado en 1986 aplica el tratamiento hormonal a 7 pacientes con IRC en hemodiálisis e historia de melenas. En 4 pacientes cesó completamente el sangrado entre el tercer y quinto día de tratamiento. En los otros 2 pacientes fue necesario aumentar la dosis inicial. Pasados 2 días de dicho incremento también desapareció cualquier evidencia de sangrado digestivo⁴. También en el mismo año, Livio M y cols., llevó a cabo un estudio randomizado, doble ciego, prospectivo en el que aplicaban el tratamiento hormonal a 6 pacientes con IRC y sangrado intestinal. Concluye diciendo que los estrógenos conjugados a dosis acumuladas de 3 mg/kg acortan significativamente el tiempo de hemorragia en estos enfermos siendo más efectivos que el placebo. Asimismo dicho tratamiento resultaba más seguro y ofrecía varias ventajas frente a la vasopresina o la infusión de crioprecipitados, sobre todo en cuanto a la duración de los efectos beneficiosos⁶.

Otros estudios intentaron reproducir el éxito terapéutico obtenido en pacientes con HDA secundaria a angiodisplasia pero con función renal normal. Los resultados fueron dispares y la indicación de su uso en estos enfermos es aún un tema controvertido⁷⁻¹⁰.

Este resultado tan diferente en los distintos grupos de pacientes puede estar relacionado con las teorías que se han formulado sobre la etiopatogenia de las lesiones de angiodisplasia. Se ha postulado que las malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal, las lesiones vasculares en los ancianos o en pacientes con IRC tendrían distinta morfología y, por lo tanto, responderán de diferente manera al mismo tratamiento^{11,12}.

La razón por la cual la angiodisplasia presenta mayor prevalencia en pacientes con IRC es aún desconocida. Una hipótesis sugiere que la presencia de lesiones de angiodisplasia en el tracto digestivo puede no ser mayor en los pacientes con IRC que en sujetos ancianos con función renal normal; no obstante, el mayor riesgo de sangrado debido a la

disfunción plaquetaria inducida por la uremia¹¹ podría poner de manifiesto la presencia de estas lesiones, cosa que no ocurriría tan a menudo en los ancianos con función renal normal. No existen datos objetivos, no obstante, que permitan corroborar la validez de esta idea.

Otra hipótesis a considerar deriva de estudios recientes acerca de la patogenia de la HDA por angiodisplasia en pacientes con patología valvular cardíaca: en una reciente publicación se ha demostrado la existencia de un síndrome de Von Willebrand adquirido tipo 2A en pacientes con Síndrome de Heyden (estenosis aórtica y angiodisplasia intestinal). La turbulencia del flujo sanguíneo causado por la valvulopatía inducía un aumento en la expresión de la proteasa específica para el factor von Willebrand, reduciendo los multímeros de este último y predisponiendo a estos pacientes al sangrado por puntos susceptibles, como pueden ser las lesiones de angiodisplasia. El grado de estenosis estaba directamente relacionado con la gravedad de la coagulopatía y con la frecuencia del sangrado intestinal; el recambio valvular iba seguido de una evidente mejoría¹³⁻¹⁶. Es posible que una secuencia patogénica similar esté presente en los pacientes en diálisis crónica, en los que turbulencias del flujo sanguíneo son frecuentes (líneas de diálisis, accesos vasculares con estenosis, catéteres endovenosos). No obstante, no existen trabajos que hayan investigado esta posibilidad. Es interesante destacar que el tratamiento con estrógenos es efectivo en pacientes con Enfermedad de Von Willebrand tipo 2B¹⁷⁻¹⁹.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del sangrado gastrointestinal por angiodisplasia en enfermos en hemodiálisis con estrógenos conjugados equinos es eficaz consiguiendo la remisión clínica y anulando los requerimientos transfusionales. Aunque el mecanismo de acción de los estrógenos en esta patología es aún desconocido, nuestra serie de casos confirma que se trata de un tratamiento seguro, con escasos efectos secundarios y que puede evitar terapéuticas más agresivas en pacientes generalmente ancianos y con alta comorbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE y cols.: Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 102: 588, 1985.
2. Sharma R, Gorbien MJ: Angiodysplasia and lower gastrointestinal tract bleeding in elderly patient. *Arch Intern Med* 155: 807-811, 1995.
3. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG: Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 2: 887-889, 1984.
4. Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT y cols.: Estrogen-progesterone therapy for bleeding for gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. *Ann Intern Med* 105: 371-374, 1986.
5. Koch HJ, Escher GC, Lewis JS: Hormonal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *JAMA* 149: 1376-1380, 1952.
6. Livio M, Mannucci PM, Vigano G y cols.: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315: 731-735, 1986.
7. Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G: Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 335: 953-955, 1990.
8. Lewis BS, Kombluth A: Hormonal therapy for bleeding from angiodysplasia: chronic renal failure, y cols. *Am J Gastroenterol* 85: 1649-1651, 1990.
9. Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S y cols.: Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 15: 99-103, 1992.
10. Junquera F, Feu F, Papo M y cols.: A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 12: 1073-1079, 2001.
11. Boley SJ, Dibiase A, Brandt LJ y cols.: Lower intestinal bleeding in the elderly. *Am J Surg* 137: 57-64, 1979.
12. Baum S, Athanasouhs CA, Waltman AC y cols.: Angiodysplasia of the right colon: a cause of gastrointestinal bleeding. *Am J Roentgenol* 129: 789-794, 1977.
13. Vincentelli A, Susen S, LeTourneau T y cols.: Acquired Von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 394: 343-349, 2003.
14. Sadler JE: Aortic stenosis, Von Willebrand factor and bleeding. *N Engl J Med* 349: 323-325, 2003.
15. Sucker C, Hansen PR, Williams Jr RC y cols.: Aortic stenosis, Von Willebrand factor and bleeding. *N Engl J Med* 349: 1773-1774, 2003.
16. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG: Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med* 347: 858-859, 2002.
17. Chey WD, Haster WL, Bockenstedt PL: Angiodysplasia and Von Willebrand's disease type IIb treated with estrogen/progesterone therapy. *Am J Hematol* 41: 276-279, 1992.
18. Duray PH, Marcal Jr JM, Livolsi VA y cols.: Gastrointestinal angiodysplasia: a possible component of Von Willebrand's disease. *Hum Pathol* 15: 539-544, 1984.
19. Alhumood SA, Devine DV, Lawson L y cols.: Idiopathic immune-mediated acquired Von Willebrand's disease in a patient with angiodysplasia demonstration of an unusual inhibitor causing a functional defect and rapid clearance of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 60: 151-157, 1999.