

Estrógenos transdérmicos: ¿la solución de la disfunción hemostática asociada a la uremia?

J. A. Calviño, R. Romero, V. Arcocha, D. Novoa, D. Guimil, T. Cordal y D. Sánchez-Guisande Jack
Sección de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela. España.

RESUMEN

El riesgo de hemorragia asociado a la insuficiencia renal es una complicación con importante morbimortalidad entre la población urémica. Se han intentado múltiples opciones terapéuticas como transfusiones de concentrados de hematíes, infusión de crioprecipitados o deamino-8-D-arginina vasopresina y administración de estrógenos conjugados. Estos últimos se han mostrado altamente eficaces si bien su uso se ha visto limitado por sus efectos adversos especialmente en hombres. A largo plazo el uso de estos preparados en forma de parches de absorción transdérmica posiblemente sea la forma de administración más adecuada al caer de la mayoría de los efectos colaterales que se atribuyen al tratamiento oral o intravenoso.

Describimos la evolución de dos varones con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y con frecuentes episodios de anemia severa por pérdidas digestivas tratados con parches de 8 mg de estradiol durante doce y ocho meses, respectivamente. El control del fenómeno hemorrágico en uno de los pacientes, junto con la ausencia en ambos casos de efectos secundarios, resalta la eficacia a largo plazo de este tipo de tratamiento.

Palabras clave: **Uremia. Hemorragia. Estrógenos transdérmicos**

TRANSDERMAL ESTROGENS: ARE THEY THE SOLUTION TO UREMIC BLEEDING?

SUMMARY

The increased bleeding tendency associated with renal failure is one of the major complications of the uremic population. Several therapies have been used such as erythrocyte transfusion, cryoprecipitate or deamino-8-D-arginine vasopressin infusion and conjugated estrogens administration. The last is highly effective but its use has been limited because of its adverse effects, particularly in males. Therefore, long-term use of these agents as transdermal preparations might

Recibido: 6-V-97.
En versión definitiva: 10-IX-97.
Aceptado: 19-IX-97.

Correspondencia: Dr. J. A. Calviño Varela.
Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario Universitario.
C/ Galeras, s/n.
15705 Santiago de Compostela.

be the optimal form of administration in order to minimize the side effects of oral or intravenous therapy.

We describe the course of two patients with end-stage-renal disease on hemodialysis who had frequent episodes of anemia from gastrointestinal bleeding treated for ten, and six months respectively, with 8 mg transdermally applied estradiol. Bleeding ceased in one patient and neither of them had any significant side effects. This shows the long term efficacy of this type of therapy.

Key words: **Uremia. Hemorrhage. Transdermal estrogens**

INTRODUCCION

El riesgo de hemorragia asociado a la insuficiencia renal es un fenómeno ampliamente descrito que origina gran morbimortalidad entre la población urémica¹⁻³. Se han intentado múltiples opciones terapéuticas entre las que el uso de estrógenos conjugados, orales o intravenosos, se ha mostrado eficaz aunque la mayoría de los estudios se basan en la corrección del fenómeno hemorrágico a corto plazo⁴⁻⁸. En los pacientes que precisan de un tratamiento prolongado, el uso de estos agentes en forma de parches de aplicación transdérmica probablemente sea la forma de administración más adecuada debido a la menor incidencia de efectos secundarios⁹.

Nosotros describimos la evolución de dos pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis con frecuentes episodios de anemización severa en relación con pérdidas digestivas que, tras doce y ocho meses de tratamiento con estrógenos transdérmicos, respectivamente, presentaron un control hemostático dispar.

CASO 1

Varón de 72 años con insuficiencia renal crónica no filiada en programa de hemodiálisis desde octubre de 1991, diabetes mellitus tipo II, cardiopatía hipertensiva en fibrilación auricular y bronquitis crónica. Desde marzo de 1994, su evolución en hemodiálisis ha estado condicionada por frecuentes episodios de anemización, a pesar del tratamiento con eritropoyetina. Estos episodios ocasionalmente se acompañaban de melenas, descenso importante de las cifras de hematócrito y sintomatología anémica, siendo necesarias numerosas transfusiones de hemáties para su control. Fuera de estos episodios, el paciente presentaba intermitentemente sangre oculta en heces positiva y anemia ferropénica resistente al tratamiento combinado con eritropoyetina (12.000 UI/semanales) y hierro (62,5 mg/sesión en forma de gluconato sódico para su administración intravenosa,

Ferrlecit). Durante este período se realizaron cuatro gastroscopias, tres colonoscopias, estudios baritados de enema opaca y tránsito gastroduodenal y gammagrafía digestiva. En una ocasión se evidenciaron telangiectasias sangrantes y en otra esofagitis ulcerada por reflujo gastroesofágico, no encontrándose foco sangrante en la mayoría de los casos.

Con la sospecha diagnóstica de angiodisplasia digestiva, en julio de 1996, se inició tratamiento con parches de absorción transdérmica de 8 mg de estradiol dos veces por semana (Absorlent 100, Laboratorios Esteve, Barcelona). Desde entonces, no ha presentado nuevos episodios de anemización, sus necesidades de tratamiento con eritropoyetina se han reducido en un 50% y el hematócrito ha permanecido en torno al 35% tras un año de seguimiento.

CASO 2

Varón de 71 años con insuficiencia renal crónica por pielonefritis crónica, artritis gotosa tofácea y enfermedad de Rendu-Osler que cursaba con frecuentes episodios de epistaxis. En septiembre de 1992 inició un programa de hemodiálisis y desde entonces las epistaxis se hicieron más frecuentes, siendo necesario realizar cauterizaciones semanales. Se detectó asimismo anemia ferropénica severa, presentando hasta diez episodios de hemorragia digestiva alta que precisaron hospitalización. En seis ocasiones se identificaron telangiectasias gástricas sangrantes y en una ocasión duodenitis erosiva, no encontrándose foco sangrante en los episodios restantes probablemente por tratarse de lesiones más distales. A pesar de distintas medidas terapéuticas que incluyeron cauterizaciones endoscópicas, infusión de desmopresina, eritropoyetina y tratamiento con hierro intravenoso, el paciente permaneció con anemia sintomática, siendo necesarias numerosas transfusiones de hemáties.

En diciembre de 1996, se inició tratamiento con estrógenos transdérmicos del mismo modo que en

el caso 1, obteniéndose una buena respuesta inicial, pero cuatro meses después presentó un nuevo episodio de hemorragia digestiva alta por telangiectasias gástricas sangrantes. Por el contrario, tras ocho meses de seguimiento no se han repetido las epistaxis y la anemia se ha controlado con dosis menores de eritropoyetina.

DISCUSION

La tendencia hemorrágica de los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica es un fenómeno ampliamente descrito que se ha relacionado con disfunciones adquiridas tanto plaquetarias como vasculares^{1,2}. En general, se manifiesta como friabilidad cutánea, equimosis, epistaxis y sangrado digestivo favorecido por la presencia de lesiones mucosas gastroduodenales, siendo especialmente grave en los casos asociados a angiodisplasia^{3,10,11}. Para la corrección a corto plazo de la diátesis urémica se han empleado transfusiones de hematíes¹², perfusiones de crioprecipitados¹³ o desmopresina¹⁴ y administración oral o intravenosa de estrógenos conjugados⁴⁻⁸. Este último modo de tratamiento, que también se ha empleado con éxito en el control de los fenómenos hemorrágicos asociados a la telangiectasia hereditaria¹⁵, se ha ensayado en la angiodisplasia asociada a la insuficiencia renal con buenos resultados^{5,7}. Su mecanismo de acción no es bien conocido aunque se cree que su efecto está mediado por la estimulación de receptores estrogénicos y la posterior inhibición de la síntesis de L-arginina y de su metabolito el óxido nítrico, lo que provocaría un aumento de la agregación plaquetaria^{16,18,19}. Además, se ha descrito un efecto beneficioso sobre el endotelio vascular y en modelos experimentales animales se ha documentado vasoconstricción de la microcirculación mesentérica con el uso de estos agentes⁵. El estradiol es el estrógeno con mayor actividad antihemorrágica¹⁶, si bien su uso se ha visto limitado por sus efectos colaterales a largo plazo como litiasis biliar, accidentes tromboembólicos, neoplasia y, en especial, por el riesgo de feminización de los pacientes varones^{9,17}. Por tanto, en los casos asociados a angiodisplasia, donde es necesario un control a largo plazo de la tendencia hemorrágica, además del tratamiento con eritropoyetina²⁰, el empleo de preparados estrogénicos de administración transdérmica podría ser útil al carecer de la mayoría de los efectos adversos relacionados con el tratamiento oral o intravenoso. Así, Sloan y cols.⁹ han usado recientemente estos preparados en cuatro pacientes con insuficiencia renal crónica y telangiectasias,

observando un menor tiempo de sangría y ausencia de datos clínicos de sangrado, durante dos meses de seguimiento.

Nosotros presentamos dos casos de angiodisplasia digestiva tratados durante doce y ocho meses, respectivamente, con resultado dispar. Ambos pacientes se encontraban en tratamiento con eritropoyetina, realizaban un esquema de hemodiálisis similar con anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y no recibían tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos u otras drogas asociadas a disfunción hemostática. La dosis utilizada en los dos casos fue la misma con parches de 8 mg de estradiol dos veces por semana con la que teóricamente se alcanzaría una concentración plasmática media de 75 pg/ml²¹. Tras doce meses de tratamiento, el caso 1 no ha presentado nuevos episodios de hemorragia y se ha logrado la normalización del hematócrito con una menor necesidad de eritropoyetina. El caso 2 presentó un episodio de hemorragia digestiva alta a los cuatro meses del inicio del tratamiento, aunque tras ocho meses de seguimiento no se repitieron los episodios de epistaxis y la anemia se ha controlado con menores necesidades tanto de transfusiones como de eritropoyetina. No se detectaron efectos adversos en ninguno de los dos pacientes.

En conclusión, describimos a dos pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con frecuentes episodios de anemización y hemorragia digestiva grave en relación con telangiectasias o duodenitis a los que se les trató durante diez, y seis meses, respectivamente, con estrógenos transdérmicos. El control del fenómeno hemorrágico en uno de los pacientes, junto con la ausencia en ambos casos de efectos colaterales, resalta la eficacia a largo plazo de este tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Eberst ME, Berkowitz LR: Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 96:168-179, 1994.
2. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 46: 287-296, 1994.
3. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, Harter HR: Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 102: 588-592, 1985.
4. Shemin D, Elnour M, Amarantes B, Abuelo G, Chazan J: Oral estrogens decrease bleeding time and improve clinical bleeding in patients with renal failure. *Am J Med* 89: 436-440, 1990.
5. Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT, Marsh WH: Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. *Annals of Internal Med* 105: 371-374, 1986.

6. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG: Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 2: 887-890, 1984.
7. Brinberg D, Green PH, Lebowitz O: Estrogen therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias. *Ann Intern Med* 105: 462-463, 1986.
8. Livio M, Mannucci PM, Vigano G, Mingardi G, Lombardi R, Mecca G, Remuzzi G: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315: 731-735, 1986.
9. Sloan JA, Schiff MJ: Beneficial effect of low-dose transdermal estrogen on bleeding time and clinical bleeding in uremia. *Am J Kidney Dis* 26: 22-26, 1995.
10. Cunningham JT: Gastric telangiectasias in chronic hemodialysis patients: a report of six cases. *Gastroenterology* 81: 1131-1133, 1981.
11. Dave PB, Romey J, Antonelli A, Eiser AR: Gastrointestinal telangiectasias. A source of bleeding in patients receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 144: 1781-1783, 1984.
12. Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G: Uremic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusion. *Lancet* 2: 1013-1015, 1982.
13. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D: Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 303: 1318-1322, 1980.
14. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Vasecchi C, Mecca G, Zimmerman T: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308: 8-12, 1983.
15. Van Cutsem E, Rutgeerts P, Geboes K, Van Gompel F, Vantrappen G: Estrogen-progesterone treatment of Osler-Weber-Rendu disease. *J Clin Gastroenterol* 10: 676-679, 1988.
16. Vigano G, Zoja C, Corna D, Rossini M, Pusineri F, Garattini S, Remuzzi G: 17 beta-estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 252: 344-348, 1990.
17. Judd HL, Meldrum DR, Deftos LJ, Henderson BE: Estrogen replacement therapy: indications and complications. *Ann Intern Med* 98: 195-205, 1983.
18. Zoja C, Noris M, Corna D, Vigano G, Perico N, de Gaetano G, Remuzzi G: L-arginine, the precursor of nitric oxide, abolishes the effect of estrogens on bleeding time in experimental uremia. *Lab Invest* 65: 479-483, 1991.
19. Heisteringer M, Stockenhuber F, Schneider B, Pabinger Y, Brenner B, Wagner B, Balcke P, Lechner K, Kyrle PA: Effect of conjugated estrogens on platelet function and prostacyclin generation in CRF. *Kidney Int* 38: 1181-1186, 1990.
20. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, López-Pedret J, Revert L, Castillo R: Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 42: 668-672, 1992.
21. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA: Pharmacokinetic and pharmacodynamics of transdermal dosage of forms of 17 estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 152: 1099-1106, 1985.