

Talidomida en la hemorragia recidivante por angiodisplasias gastrointestinales

Antonio Garrido, Manuel Sayago, Jaime López, Rafael León, Francisco Bellido y Jose Luis Márquez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Objetivos: valorar la eficacia de talidomida en la hemorragia recidivante y refractaria por angiodisplasias gastrointestinales.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo de 12 pacientes con hemorragia por angiodisplasias refractarios a la terapia convencional, que recibieron tratamiento con talidomida. Se determinó en cada caso: edad, sexo, patología de base, tratamientos previos, dosis y duración del tratamiento con talidomida, evolución de los valores de hemoglobina y efectos secundarios del tratamiento. Los datos fueron procesados mediante estadística descriptiva con SPSS versión 16.

Resultados: se incluyeron 7 hombres y 5 mujeres con una edad media de 77 años; 5/12 presentaban patología de base y todos habían recibido tratamiento previo endoscópico/octreótide. La dosis de talidomida fue de 200 mg/24 horas y la duración del tratamiento cuatro meses, excepto en dos casos que se suspendió precozmente por efectos secundarios. La concentración de hemoglobina media antes de iniciar el tratamiento fue 6,5 g/dl, a los dos meses era 11,3 g/dl y al finalizar fue 12,1 g/dl.

Conclusiones: talidomida es una alternativa eficaz en el tratamiento de la hemorragia digestiva por angiodisplasias, aunque se tuvo que retirar por efectos secundarios en un 16% de los pacientes.

Palabras clave: Hemorragia digestiva. Angiodisplasia. Talidomida. Malformaciones vasculares.

ABSTRACT

Objectives: to assess the efficacy of thalidomide in the treatment of relapsed or refractory bleeding secondary to gastrointestinal angiodysplasia.

Material and methods: we carried out a prospective study of 12 patients with bleeding due to gastrointestinal angiodysplasia refractory to conventional therapy who were treated with thalidomide. For each patient, we considered: age, sex, underlying disease, previous therapies, dose and duration of thalidomide treatment, evolution of haemoglobin levels and adverse effects of treatment. The data obtained were analysed using descriptive statistics with SPSS v. 16.

Results: seven men and 5 women with a mean age of 77 years were included in the present study. Five had some underlying pathology and all of them had received prior endoscopic/octreotide treatment. The dose of thalidomide administered was 200 mg/24 h and the duration of the treatment four months, with the exception of two patients in whom treatment was discontinued because of adverse side effects. Mean haemoglobin concentration before onset of treatment was 6.5 g/dL, at two months it was 11.3 g/dL and at the end of treatment 12.1 g/dL.

Conclusions: thalidomide is an effective treatment in gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia, but it was withdrawn due to side effects in 16% of the patients included in our study.

Key words: Gastrointestinal bleeding. Angiodysplasia. Thalidomide. Vascular malformations.

Garrido A, Sayago M, López J, León R, Bellido F, Márquez JL. Talidomida en la hemorragia recidivante por angiodisplasias gastrointestinales. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 69-71.

Recibido: 26-09-11
Aceptado: 18-10-11

Correspondencia: Antonio Garrido Serrano. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. C/ Avenida Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla
e-mail: agarser@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

El sangrado digestivo y la anemia ferropénica crónica por lesiones vasculares del tubo digestivo constituye en ocasiones un difícil reto terapéutico, dada la localización y multiplicidad de las lesiones, lo que conlleva un deterioro de la calidad de vida de los pacientes así como un elevado con-

sumo de recursos sanitarios (1); la presencia de altas concentraciones de factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) provoca una angiogénesis aberrante con formación de angiodisplasias, compuestas por un endotelio vascular con falta de células musculares lisas y, por tanto, susceptibles de ruptura. La talidomida es un fármaco con potente efecto antiangiogénico, que ejerce mediante la inhibición del FCEV, reduciendo significativamente sus niveles (1).

Hasta la fecha, existen pocas publicaciones en forma de casos clínicos que demuestran la eficacia de talidomida en el manejo del sangrado por angiodisplasias (1,2) y por proctitis grave tras radioterapia (3). En este trabajo describimos una serie de pacientes con sangrado digestivo y síndrome anémico invalidante por angiodisplasias gastrointestinales, refractarios a tratamiento endoscópico y/o farmacológico con octreótide y que han recibido talidomida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo donde se incluyeron pacientes con episodios de hemorragia digestiva y anemia ferropénica severa, multitransfundidos y que no habían respondido al tratamiento endoscópico mediante coagulación con argón plasma o farmacológico con análogos de somatostatina; a todos los pacientes se les explicó el tratamiento con talidomida y dieron su consentimiento firmado por escrito antes de entrar a formar parte del estudio. Se excluyeron pacientes mujeres en edad fértil, aquellos con infección activa en el momento de iniciar el tratamiento y para este estudio los que padecían cirrosis hepática como patología de base.

En cada caso se determinaron las siguientes variables: edad, sexo, patología de base, tratamientos previos, dosis y duración del tratamiento con talidomida, evolución de los valores de hemoglobina durante el tratamiento así como las necesidades transfusionales y efectos secundarios/indeseables del tratamiento.

El diagnóstico de las angiodisplasias en estómago y colon se realizó mediante endoscopia digestiva alta y baja respectivamente, y el de las situadas en intestino delgado mediante videocápsula endoscópica (con enteroscopia de pulsión o de doble balón cuando se procedió a realizar terapéutica).

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes, 7 hombres y 5 mujeres con una edad media de 77 años; todos habían precisado múltiples transfusiones e ingresos hospitalarios por sangrado digestivo y anemia y todos habían recibido tratamiento endoscópico y/o farmacológico con octreótide, considerándose no respondedores a los mismos. La tabla I muestra las características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

La dosis de talidomida fue de 200 mg/24 horas y la duración inicial prevista en todos los casos de cuatro meses,

Tabla I. Características generales de los pacientes de la muestra (n = 12)

Paciente	Edad (años)	Sexo	Patología de base	Localización AGD	Hb0	Hb2	Hb4
1	74	H	No	ID + C	5,8	10,4	12,2
2	79	H	Insuficiencia cardiaca	ID + C	7,2		
3	83	H	Insuficiencia cardiaca	ID	6,9	11,6	11,9
4	72	M	No	ID + C	6,3		
5	75	M	No	C	7,0	12,1	13,0
6	80	H	IRC	ID + C	7,3	13,0	12,9
7	69	M	No	C	7,0	12,5	12,7
8	84	H	No	ID	6,1	0,6	11,9
9	75	M	No	ID	6,4	11,0	12,5
10	79	M	Valvulopatía	G + ID	6,3	10,8	11,4
11	68	H	No	ID + C	6,7	11,5	12,8
12	86	H	Insuficiencia cardiaca	G + ID + C	5,0	8,5	9,7

AGD: angiodisplasia. Hb0: hemoglobina basal. Hb2: hemoglobina a los 2 meses. Hb4: hemoglobina final. G: estómago. ID: intestino delgado. C: colon. IRC: insuficiencia renal crónica.

pero un paciente suspendió el tratamiento a los 3 días por intolerancia gastrointestinal al fármaco, y otro paciente a la semana de tratamiento por síndrome febril y tromboflebitis tras arañazo de gato. La figura 2 muestra la evolución de los valores de hemoglobina a los dos meses de iniciar el tratamiento, donde se aprecia un notable ascenso que se mantiene hasta finalizar el mismo. Otro paciente presentó cuadro clínico compatible con polineuropatía sensitiva axonal que no obligó a la retirada de la talidomida y se resolvió al finalizar el tratamiento. Ningún paciente precisó transfusiones durante el periodo de tratamiento.

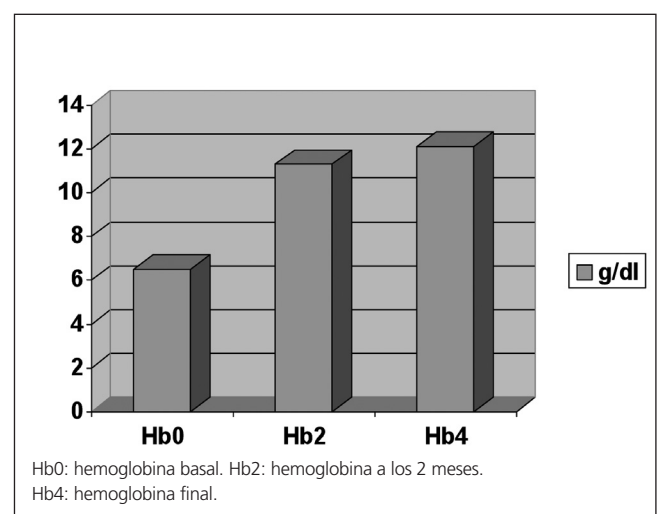


Fig. 1. Evolución de los valores de hemoglobina a lo largo del tratamiento.

DISCUSIÓN

La talidomida es un fármaco con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas, esta última la ejerce mediante la inhibición del FCEV, el cual se considera el elemento clave para promover la formación del endotelio vascular en las fases iniciales de la angiogénesis.

La talidomida es una opción terapéutica novedosa y prometedora en los casos de hemorragia y anemia secundarios a malformaciones vasculares; se administra por vía oral a dosis variables, según lo publicado en la literatura, de 100 a 300 mg/día y durante un periodo de tiempo que también oscila entre 1 y 6 meses (1-3); está contraindicada en pacientes con neuropatía periférica, en mujeres embarazadas por sus efectos teratogénicos y en pacientes con infección activa dada su actividad inmunosupresora por bloqueo del factor de necrosis tumoral, y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, cardiovascular o hepática, habiéndose descrito casos graves de hepatotoxicidad (4).

Se ha demostrado mediante estudio con videocápsula endoscópica una disminución del número y tamaño de las lesiones vasculares bajo tratamiento con talidomida, con control de la hemorragia durante un tiempo medio de seguimiento de 2-3 años, sin necesidades transfusionales, documentando una disminución del número de lesiones, de su tamaño así como de su coloración; en general los efectos secundarios reportados en estos casos no han sido severos (fatiga, neuropatía periférica, rash cutáneo) y se resolvieron tras la retirada del medicamento, además como la talidomida actúa en la génesis de estas lesiones, inhibiendo el FCEV previene la formación ulterior de angiodisplasias (5).

Hasta la fecha son pocas las publicaciones que evalúan la eficacia de la talidomida en el sangrado por angiodisplasias del tubo digestivo, a menudo a propósito de casos aislados (6,7), siendo nuestra serie de pacientes la de mayor número publicada en la literatura médica nacional.

La talidomida además ha demostrado su eficacia en el manejo del sangrado refractario por gastropatía de la hipertensión portal (8), por proctitis grave postradioterapia (3) y se ha utilizado también con éxito en un paciente con enfermedad de von Willebrand y hemorragia por angiodisplasias de intestino delgado, con fracasos terapéuticos previos con ácido tranexámico, desmopresina, octreótide, factor VII recombinante y tratamiento endoscópico con argón (9).

Se ha demostrado como la inhibición de los niveles de FCEV es dependiente de la dosis de talidomida administrada (1); en nuestro caso hemos utilizado una dosis única diaria de 200 mg la cual ha demostrado una alta eficacia, con un porcentaje bajo de efectos secundarios y de escasa relevancia. El incremento en los valores de hemoglobina de hasta 5 g/dl más al finalizar el tratamiento se ha traducido en el control de la sintomatología derivada del síndrome anémico, disminución de las importantes necesida-

des transfusionales e ingresos hospitalarios, así como de numerosas pruebas y exámenes complementarios, muchos de ellos en forma de endoscopia digestiva, lo que se traduce en menos molestias para los pacientes y mejora de su calidad de vida; aunque no se ha realizado un estudio de costes, no cabe ninguna duda que todo esto se debe haber traducido en un importante ahorro económico.

Quedan aún muchas cuestiones por aclarar: una de las más importantes creemos que es la duración óptima del tratamiento, pues como se comprueba en nuestros pacientes a los dos meses prácticamente se alcanza el nivel máximo de hemoglobina, aunque los dos meses últimos de tratamiento pueden contribuir a terminar de eliminar las angiodisplasias; dosis óptima, estudios que comparen la talidomida frente al tratamiento con análogos de somatostatina, tratamiento endoscópico, etc.

No obstante dados estos resultados creemos que se va a tener que replantear el lugar que la talidomida ocupa en el tratamiento de este tipo de lesiones, en la actualidad como tercera o cuarta línea de tratamiento reservada para casos refractarios a otras terapias (10); como el número de pacientes incluidos en los trabajos publicados acerca de estas cuestiones en la literatura médica científica es reducido, probablemente se precisen estudios multicéntricos para aclarar estas incógnitas y asentar definitivamente a la talidomida como una opción terapéutica novedosa y prometedora en estos pacientes (11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformations. *Gastroenterology* 2011;141:1629-37.
2. Kamalapor P, Saravanan R, Cirocco M, May G, Kortau P, Candel G. Thalidomide for the treatment of chronic gastrointestinal bleeding from angiodysplasias: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1347-50.
3. Craanen ME, van Triest B, Verjeihen RH, Mulder CJ. Thalidomide in refractory haemorrhagic radiation induced proctitis. *Gut* 2006;55:1371-2.
4. Hanje A, Shamp JL, Thomas FB, Meis GM. Thalidomide-induced severe hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 2006;26:1018-22.
5. Bauditz J, Lochs H, Voderholzer W. Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy* 2006;38:1036-9.
6. Serralta D, Arjona I, García A, Sanz M, Turégano F. Hemorragia invalidante y recidivante por angiodisplasia intestinal: tratamiento con talidomida. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:306-7.
7. Fernández LI, Velayos B, Fernández I, Aller R, González JM. Eficacia de la talidomida en la hemorragia digestiva por angiodisplasias. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:371.
8. Karajeh MA, Hursstone DP, Stephenson TJ, Ray-Chaudhuri D, Gleeson DC. Refractory bleeding from portal hypertensive gastropathy: A further novel role for thalidomide therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:545-8.
9. Hirri HM, Green PJ, Lindsay J. Von Willebrand's disease and angiodysplasia treated with thalidomide. *Haemophilia* 2006;12:285-6.
10. Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B. Somatostatin analogues for bleeding gastrointestinal angiodysplasias: when should thalidomide be prescribed? *Dig Dis Sci* 2011;56:266-7.
11. Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Fernández-Bermejo M. Avances en el tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva de origen oscuro. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:457-62.