

# TRATAMIENTO MÉDICO PARA SANGRADO CRÓNICO GASTROINTESTINAL DE ORIGEN DESCONOCIDO

María Del Carmen Vásquez Guillén\*.

## RESUMEN

El sangrado gastrointestinal crónico oscuro constituye un problema serio y a la vez complicado, todo un reto para el médico. Importantes en este tipo de sangramientos, son las anomalías vasculares del tracto digestivo que pueden encontrarse aisladamente o relacionadas a entidades comorbidas como la insuficiencia renal, cirrosis o coagulopatías. El endoscopista cuenta con instrumentos endoscópicos para hacer el diagnóstico en tracto alto y bajo, pero sin embargo gran cantidad de intestino delgado puede ser evaluado. Entre los métodos para el tratamiento se cuenta con inyección endoscópica, electrocoagulación mono y bipolar, terapia con argón plasma y laser. Se ha intentado también el uso de fármacos entre ellos los estrógenos. La cirugía se reserva para casos refractarios.

## SUMMARY

Chronic gastrointestinal bleeding of unknown origin are serious and complicated, a full challenge for physicians. Vascular anomalies are important cause of bleeding, that may be found alone or in comorbid pathologies as renal failure, cirrhosis or blood dyscrasias. Endoscopists get help for diagnosis and treatment with instruments for making upper and lower tract evaluations but a whole lot of small bowel is not reached. Between methods for treatment we have endoscopic injection, mono and bipolar electrocoagulation, argon plasma and laser. Some pharmacologic agents have been used like estrogens. Surgery remains the choice for refractoriness.

Antes de discutir la terapia médica de las lesiones vasculares uno debería familiarizarse con la naturaleza de tales lesiones (Tabla 1)

## CLASIFICACION DE ANOMALIAS VASCULARES

### I. ANGIODISPLASIA

- a. Esporádica
- b. Asociada con insuficiencia renal
- c. Asociada con enfermedad de von Willebrand
- d. Gastropatía congestiva
- e. Estómago "watermelon"

### II. ECTASIA VENOSA

### III. TELANGIECTASIA

### IV. HEMANGIOMAS

### V. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

### VI. LESIÓN DE DIEULAFOY

La historia natural de muchas de estas lesiones se mantienen aún desconocidas. Debe tenerse en cuenta que el éxito a largo plazo en el control del sangrado debería ser medido en el contexto de la frecuencia de la lesión responsable de ocurrencia y recurrencia de sangrado.

Las formas más comunes de anomalía vascular del tracto intestinal son las angiodisplasias (también llamadas ectasia vascular), son vasos dilatados, incluyendo capilares, no contienen tejidos displásicos y pueden hallarse a lo largo de todo el intestino.

El colon es el lugar más común de las angiodisplasias, también puede ocurrir en el intestino delgado. Un estudio de Meyer y col. revisaron 218 angiodisplasias y encontraron: 2.3% duodeno, 10.5% yeyuno, 8.5% ileon.

La estenosis aórtica y otras enfermedades de las válvulas cardíacas han sido implicadas como causa de sangrado del colon derecho y por ende, la formación de ectasia vascular. Se cree que el sangrado es debido al cambio de la presión de pulso, algunos estudios reportan un cese de sangrado después del reemplazo de la válvula aórtica, el seguimiento a largo plazo no lo sustenta; así Imperiale y Ransohoff revisan la literatura y encuentran sólo 4 estudios controlados de asociación de sangrado idiopático gastrointestinal y estenosis aórtica, donde ninguno refería la presencia de ectasias vasculares directamente.

Mettha y col. realizaron ecografías a pacientes con angiodisplasia de colon, ninguno tenía evidencia de estenosis aórtica verdadera; así hay poca evidencia que la estenosis aórtica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sangrado desde angiodisplasia.

La ectasia venosa (feblectasia) son venas submucosas dilatadas que tienen un revestimiento endotelial normal y no son neoplásicas, son generalmente lesiones solitarias que no se saben si recurren.

Las telangiectasias son lesiones hereditarias que tienen vasos sanguíneos dilatados a través de la pared intestinal, la delgadez de la capa muscular arterial es considerada específica de estas lesiones.

Los hemangiomas representan actividad neoplásica con una proliferación de vasos sanguíneos normales; generalmente son únicos y no recurren.

\* Médico Residente Departamento del Aparato Digestivo. HNERM

Las malformaciones arteriovenosas representan lesiones congénitas con vasos de paredes engrosadas entre la submucosa sin intervenir lechos capilares, formando una fístula arteriovenosa verdadera.

Una nueva investigación respecto a la causa de HHT (Telangiectasia Hereditaria Hemorrágica), es una enfermedad hereditaria sistémica asociada con telangiectasias sangrantes de cada órgano. Recientemente se ha vinculado a mutaciones del cromosoma 9; la mutación altera la endogлина, una proteína que une al factor de crecimiento B.

La endogлина es una glucoproteína de membrana integral en las células endoteliales de capilares, arteriolas y vénulas. La endogлина se liga transformando el factor de crecimiento y esto conduce a crecimiento tisular, diferenciación, motilidad y remodelación.

Se cree que el evento iniciador de la formación de telangiectasia en paciente con endogлина alterada provoca daño tisular que conduce a una reparación tisular anormal.

La historia natural de muchas anomalías vasculares del intestino es aún desconocido. Se estima que menos del 10% de todos los pacientes por lesiones vasculares eventualmente sangrarán.

**Fouch y col.** reportaron 8 pacientes con angiodisplasia de colon, seguimiento de 3 años, ninguno desarrolló sangrado.

**Richter y col.** reportaron 15 paciente con ectasias incidentales diagnosticada por colonoscopia, seguidos por 23 meses, ninguno desarrolló sangrado

**Richter y col.** reportaron a 36 pacientes tratados en forma conservadora de angiodisplasia de colon sangrante; el 26% volvió a sangrar al año y el 46% resangró a los 3 años. En todos estos estudios la propensión al resangrado no era dependiente del tipo de sangrado que experimentaba el paciente. Las lesiones vasculares pueden sangrar en varias formas: hematoquezia (0 - 60%), melena (0-26%), sangre fecal oculta (4 - 47%), anemia por déficit de hierro (0 - 51%)

La terapia para angiodisplasia de colon ha estado clásicamente entre dos líneas, la resección quirúrgica y la fulguración endoscópica. **Richter y col.** reportaron 31 pacientes tratados con hemicolectomía derecha para angiodisplasia sangrante, las tasas de resangrado a 1 y 3 años fue de 16 y 24% respectivamente. No hubo diferencia estadística cuando estos resultados fueron comparados con terapia endoscópica.

El tratamiento endoscópico apela claramente en un esfuerzo para eliminar la necesidad de cirugía debido a la probabilidad de resangrado; así **Roger y Adler** reportaron por primera vez tratamiento endoscópico en 1976; así el láser, terapia de inyección y la electrocoagulación se han utilizado con éxito, pero los estudios reportan tasas de resangrado en el seguimiento.

En esta época de tecnología moderna y agresiva, el concepto de tratar una lesión sangrante con terapia médica sistémica parece una anacronismo sin embargo, la terapia médica puede ser el tratamiento de elección para algunas lesiones vasculares sangrantes; pueden incluir una espera cuidadosa apropiada, transfusiones sanguíneas de rutina o medicación específica.

La terapia médica se basa en dos formas, la más común ha sido el simple cuidado de apoyo, que puede in-

cluir tratamiento con hierro, evitar aspirina y anticoagulantes, transfusiones sanguíneas y la segunda forma es el tratamiento con hormonas, la cual ha sido utilizada desde los años 50 y parece más efectiva en pacientes con falla renal o HHT.

**Bronner y col.** utilizando ENOVID, una combinación de noretinodrel y mestranol, reportaron cese del sangrado en 5 de 7 pacientes (57%) con enfermedad renal crónica.

**Vancutsem** reportó a 10 pacientes que eran transfusión dependientes, 6 con HHT y 4 con enfermedad de von Willebrand, 6 de 8 pacientes dejaron de sangrar durante la terapia.

**Lewis y col.** reportaron sobre el efecto del ENOVID en un estudio de cohorte de 64 pacientes con angiodisplasia del intestino delgado. No hubo ninguna diferencia en el cese del sangrado o requerimiento de transfusiones sanguíneas, mostrado en un período de 15 meses. Estos pacientes no tuvieron enfermedad renal o HHT. El 57% de pacientes tratados se quejaron de efectos colaterales como sangrado vaginal, retención de fluidos, enfermedad congénita cardíaca y ginecomastia. La terapia fue detenida en 40% de los pacientes.

Así aunque la terapia hormonal se considera segura, permanece oscuro si es efectiva para reducir el sangrado por angiodisplasia. El mecanismo de acción de terapia hormonal no es claro. La unión estrógeno receptor y el mejoramiento de la integridad endotelial ha sido demostrada experimentalmente en paciente con HHT.

La estasis sanguínea dentro de la microcirculación mesentérica ha sido reportada en estudios hechos con animales, además de una disminución del flujo sanguíneo mucoso. Los estrógenos acortan el tiempo de sangrado en pacientes dializados. Esto no es debido a algún efecto sobre la cascada de coagulación o sobre la agregación plaquetaria in vitro y se cree sea secundaria a efectos sobre el endotelio por reducción de producción de prostaciclina.

Otros intentos médicos para controlar el sangrado de lesiones vasculares intestinales, se ha utilizado la somatostatina y el ácido aminocaproico. Se requiere estudios adicionales.

Antes de instituir cualquier terapia para lesiones vasculares de los intestinos debería realizarse ciertos conceptos básicos:

- 1. La terapia sólo debería ser considerada para lesiones de sangrado vascular.** Las lesiones no sangrantes no requieren intervención médica o quirúrgica.
- 2. Una discrasia sangrante también debería considerarse en pacientes con sangrado recurrente.** Un tiempo de sangría y TTPK deben analizarse. La angiodisplasia gastrointestinal ha sido asociada con la enfermedad de von Willebrand (vWD); así **Fressinaud y Meyer** reportaron una encuesta internacional de 297 centros de tratamiento de pacientes con vWD, la incidencia de angiodisplasia en pacientes con vWD adquirida fue 11.7% y en pacientes con vWD congénita fue del 2 - 4%. Se concluyó que la asociación entre angiodisplasia y vwd no es una coincidencia y su formación está asociada con la ausencia de múltiplos de alto peso molecular del factor de von Willebrand.

3. El médico tratante debe definir las metas del tratamiento.

En un paciente con sangrado profuso o sangrado por un período largo, uno no debe esperar una cura completa, así hay metas de tratamiento.

4. Lo que sea tratable debe ser tratado.

Frecuentemente los pacientes con lesiones vasculares difusas del intestino delgado pueden controlar su sangrado por simple cauterización de la mayoría de las lesiones proximales.

5. No existe terapia uniforme.

La terapia está determinada en forma individual, no hay un rol por ejemplo para la hemicolectomía derecha empírica o una terapia empírica para las enfermedades vasculares del intestino que se presumen pero no son confirmadas.

6. Si se contemplan la cirugía, el intestino completo debe ser evaluado preoperatoriamente o intraoperatoriamente, debido a la alta incidencia de enfermedad concomitante en cualquier lugar del intestino.

- La terapia endoscópica o quirúrgica de las lesiones vasculares es considerada la mejor actualmente debido a su cómodos y relativamente buenos resultados a largo plazo y a la falta de una efectiva terapia médica bien tolerada.

La terapia médica está reservada generalmente para pacientes con enfermedad vascular localizados en lugares inaccesibles, con sangrado continuo a pesar de manejo quirúrgico o endoscópico y pacientes no candidatos para tratamiento endoscópico quirúrgico.

- La ectasia vascular gástrica antral (GAVE) que involucra miles de lesiones vasculares dentro del antro gástrico, es tratado endoscópicamente. Igualmente, las múltiples lesiones vasculares cecales sin evidencia de otras lesiones vasculares deberían ser tratados endoscópicamente o quirúrgicamente.
- La enfermedad difusa del intestino puede sugerir la presencia de una enfermedad sistémica como HHT o cirrosis. Dicha enfermedad sistémica es otra razón para optar tratamiento médico.
- Un estudio de **Barkin y col.**, el objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y seguridad de la terapia hormonal combinada en pacientes con sangrado recurrente gastrointestinal de origen oculto. Estudiaron 43 pacientes (14 hombres y 29 mujeres), con una edad promedio de 74 años (48 - 86). Tenían historia de sangrado gastrointestinal recurrente de origen desconocido por más de un año y habían requerido múltiples hospitalizaciones y transfusiones. Fueron tratados con una tableta ENOVID de 5 mg. (5mg Noretinodrel y 75 microgramos de Mestranol); se lo cambió (no había en el mercado ENOVID) a ORTHO - NOVUM (1 mg de Noretindrone y 0.05 miligramos de mestranol)

a una dosis de una tableta dos veces al día. Seguimiento de 535 días (25 - 1551). Los resultados fueron de 43 pacientes, 38 recibieron tratamiento de combinación hormonal y 5 sólo estrógenos.

25 pacientes, la enteroscopia inicial reveló malformaciones arteriovenosas en estómago e intestino delgado proximal, se cauterizó.

18 pacientes restantes no hubo evidencia de sangrado.

Ninguno de los 38 pacientes con tratamiento hormonal combinado volvió a sangrar; los 5 pacientes restantes tratados sólo con estrógenos tuvieron episodios de resangrado. Este estudio demostró que la terapia de combinación hormonal detiene el resangrado en pacientes con sangrado gastrointestinal oculto.

- **Tran y col.** estudiaron la eficacia de la terapia hormonal combinada en 6 pacientes cirróticos que sangraban crónicamente por ectasia vascular gástrica antral (GAVE), 3 de ellos tenía cirrosis alcohólica, 2 cirrosis criptogénica y uno con cirrosis biliar primaria. Se observó várices esofágicas de grado I en cuatro pacientes. El sangrado no pudo ser controlado por B-Blockeadores y la terapia endoscópica no fue considerada dada la extensión de las lesiones vasculares antrales. Antes de comenzar la terapia los requerimientos de transfusiones promediaban 3.5 unidades /mes sobre período de observación de 1-5 a 11 meses. Los pacientes fueron entonces tratados con una combinación de etinil estradiol 30 mg y nortisterone 1.5 mg diariamente. Durante el seguimiento (rango 3 - 12 meses), no recurrió en cuatro pacientes, en un paciente el tratamiento con estrógeno - progesterona disminuyó la necesidad de transfusión de 4 unidades /mes a 1.4 unidades/mes, este paciente detuvo el tratamiento inadvertidamente después de seis meses y recurrió una anemia severa con una necesidad de 4 unidades de sangre al mes siguiente; la continuación del tratamiento resultó en un incremento de los niveles de hemoglobina sin necesidad de transfusiones sanguíneas durante los siguientes 4 meses. En el último paciente un tratamiento de cinco meses no mejoró el sangrado crónico.

Este estudio sugiere que la terapia con estrógeno progesterona es útil en el tratamiento de sangrado crónico relacionado con GAVE; sin embargo estos hallazgos requieren confirmación por un ensayo controlado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis B. Medical and Hormonal Therapy. Seminars in Gastrointestinal Diseases. Abril, 1999.
2. Barkin J. Medical Therapy for Chronic Gastrointestinal Bleeding of Obscure Origin. The American Journal of Gastroenterology. Vol 93Nº 8. 1998.
3. Tran A. Treatment of Chronic Bleeding From Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) With Estrogen - Progesterone in Cirrhotic Patients: An Open Pilot Study. Vol 94. Nº 10, 1999.