



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Talidomida en dosis altas para la hemorragia digestiva oscura grave idiopática en una paciente de alto riesgo trombótico

Elisa Martín-Noguerol, Carmen Martínez-Alcalá, Jesús M. González-Santiago, Daniel Vara-Brenes y Javier Molina-Infante*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Recibido el 1 de marzo de 2012; aceptado el 28 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 29 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Hemorragia digestiva de origen oscuro; Talidomida; Trombosis

KEYWORDS

Obscure gastrointestinal bleeding; Thalidomide; Thrombosis

Resumen Se presenta el caso de una mujer de 81 años con accidentes vasculares cerebrales (ACV) recurrentes con doble antiagregación y hemorragia digestiva de origen oscuro. No se encontró el origen del sangrado con cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón, laparotomía exploradora y enteroscopia intraoperatoria bidireccional desde boca a ano. La paciente requirió la transfusión de 117 concentrados de hemáties durante 2 años pese a suspensión de la medicación antiagregante y tratamiento con análogos de la somatostatina. Por ello, se inició terapia con dosis crecientes de talidomida, hasta 300 mg, asociadas a profilaxis tromboembólica durante 3 meses, sin respuesta. Al suspender la heparina, la hemorragia se controló durante 3 meses, pero se retiró la talidomida por efectos secundarios. Dado que la hemorragia recidivó al mes de la suspensión, se realizó un segundo ciclo de 3 meses de tratamiento con talidomida. Durante un año de seguimiento, la paciente no ha precisado transfusión de hemoderivados. © 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

High-dose thalidomide for severe idiopathic obscure gastrointestinal bleeding in a patient at high-thrombotic risk

Abstract We report the challenging case of an 81-year-old woman on dual antiplatelet therapy with recurrent strokes, who presented with severe obscure gastrointestinal bleeding. A thorough diagnostic work-up, including capsule endoscopy, double balloon enteroscopy, arteriography, exploratory laparotomy and mouth-to-anus intraoperative enteroscopy, failed to reveal the source of the bleeding. During a 2-year period, the patient required 117 packed red blood cell units, despite withdrawal of antiplatelet drugs and empirical therapy with high-dose somatostatin analogues. The patient was administered an increasing dosage of thalidomide, up to 300 mg/day, with thromboembolism prophylaxis for 3 months, with no clinical response. The bleeding stopped for 3 months after heparin was discontinued, but thalidomide had to be withdrawn owing to adverse effects. Since bleeding recurred a month later, the patient underwent

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xavi.molina@hotmail.com (J. Molina-Infante).

another 3-month course of thalidomide. The patient has not required further blood transfusion after a 1-year follow-up.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) viene definida por la presencia de pérdidas sanguíneas del tubo digestivo cuyo origen no puede identificarse con las exploraciones endoscópicas habituales (endoscopia digestiva alta y colonoscopia con intubación ileal)¹. La causa más frecuente suelen ser las angiodisplasias del intestino delgado y la aparición de la cápsula endoscópica y los diversos sistemas de enteroscopia profunda han modificado sustancialmente la capacidad diagnóstica y terapéutica sobre la HDOO². A pesar de ello, no se alcanza el diagnóstico etiológico hasta en un 25% de los casos a pesar de combinar ambas técnicas. Adicionalmente, un porcentaje variable de pacientes pueden presentar mala respuesta al tratamiento endoscópico por la extensión de las lesiones o por el uso concomitante de anticoagulantes o antiagregantes, mientras que la anemia derivada de la HDOO puede exacerbar enfermedades basales en pacientes con comorbilidad grave. En este contexto, el arsenal farmacológico disponible para la HDOO es limitado, de eficacia cuestionada en algunos casos y avalado por escasa evidencia científica³.

Observación clínica

Mujer de 81 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, enfermedad del seno con implantación de marcapasos definitivo e ictus vertebrobasilares y lacunares de repetición, en tratamiento antiagregante con clopidogrel y ácido acetilsalicílico. La paciente ingresa por deposiciones melénicas y astenia, con estabilidad hemodinámica. En la exploración física destaca soplo sistólico panfocal en la auscultación cardíaca y heces melénicas en el tacto rectal. En los análisis al ingreso se encuentra anemia grave (hemoglobina 7,2 mg/dl, hematocrito 20,7%), normocítica y normocrómica, sin otros hallazgos relevantes. Se realiza endoscopia digestiva alta sin lesiones potencialmente sangrantes y colonoscopia donde se observan restos melénicos sin objetivarse lesiones sangrantes. Dado que se mantienen elevados los requerimientos transfusionales (14 concentrados de hemáties para mantener los niveles de la hemoglobina por encima de 9-10 mg/dl), se lleva a cabo gammagrafía con hemáties marcados con ⁹⁹Tc urgente y se objetiva sangrado activo intermitente de probable localización en colon transverso, por lo que se realiza ileocolonoscopia urgente, sin encontrarse lesión sangrante. Se completa el estudio con angio-TC y cápsula endoscópica, que son informados como normales. En los meses sucesivos la paciente continúa con exteriorización hemorrágica intermitente en forma de melenas con altos requerimientos transfusionales, motivo por el que se suspende la medicación antiagregante y se repite con carácter reglado gastroscopia, ileocolonoscopia y arteriografía mesentérica que son normales. Se propone la realización de

una enteroscopia con doble balón que la paciente rechaza por la necesidad de intubación orotraqueal. Por todo ello, se inicia tratamiento empírico con octreótido 100 µg/8 h s.c. que se sustituye por octreótido de liberación retardada (Sandostatin Lar 10 mg/i.m./mes) tras su aprobación como medicamento por uso compasivo. Ante la falta de respuesta se sube la dosis de los análogos de la somatostatina a 20 y 30 mg progresivamente. De manera concomitante, se realiza enteroscopia de doble balón por vía oral, que progresa hasta yeyuno distal-íleon proximal, sin objetivar lesiones. Dada la ausencia de lesiones y la persistencia de elevados requerimientos trasfusionales (68 concentrados de hemáties en un año), se realiza laparotomía exploradora (fig. 1, tatuaje de enteroscopia previa), sin hallazgos patológicos, y se realiza enteroscopia intraoperatoria por vía anterógrada y retrógrada explorando la totalidad del tubo digestivo sin encontrar lesiones ni restos hemáticos. Después de 2 años de evolución con transfusión de 117 concentrados de hemáties y ante la sospecha de la presencia de una lesión vascular no identificada en el intestino delgado, se inicia tratamiento de rescate con talidomida en dosis de 100 mg/día, asociada a profilaxis tromboembólica (fig. 2, T+HBPM). Al no encontrarse respuesta inicial, se incrementa progresivamente la dosis de talidomida 100 mg cada mes hasta llegar a 300 mg/día. Dada la persistencia de los requerimientos transfusionales, se decide mantener la talidomida y suspender la profilaxis tromboembólica conjunta, consiguiendo durante 3 meses (fig. 2, T) la ausencia de requerimientos transfusionales. Sin embargo, se suspende la talidomida tras estos 3 meses por astenia, somnolencia y neuropatía periférica grave. Al mes de la suspensión del tratamiento, recidiva la hemorragia, por lo que se inicia de nuevo tratamiento con talidomida en dosis plenas sin heparina, desapareciendo las necesidades transfusionales. Se suspende nuevamente el tratamiento a los 3 meses por efectos secundarios similares a los previos. Tras un año de seguimiento, la paciente se mantiene asintomática y no ha requerido nuevas transfusiones sanguíneas.

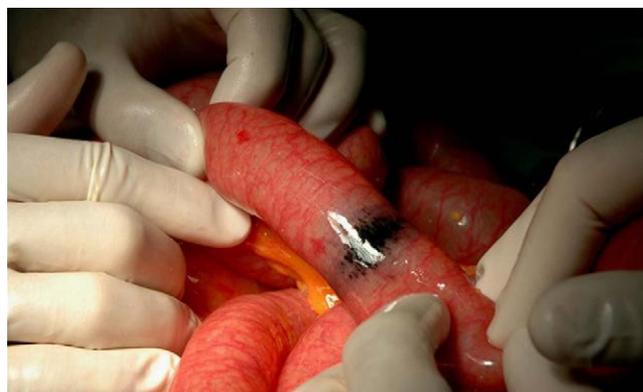


Figura 1 Laparotomía exploradora, donde puede observarse el tatuaje realizado en la enteroscopia de doble balón previa.

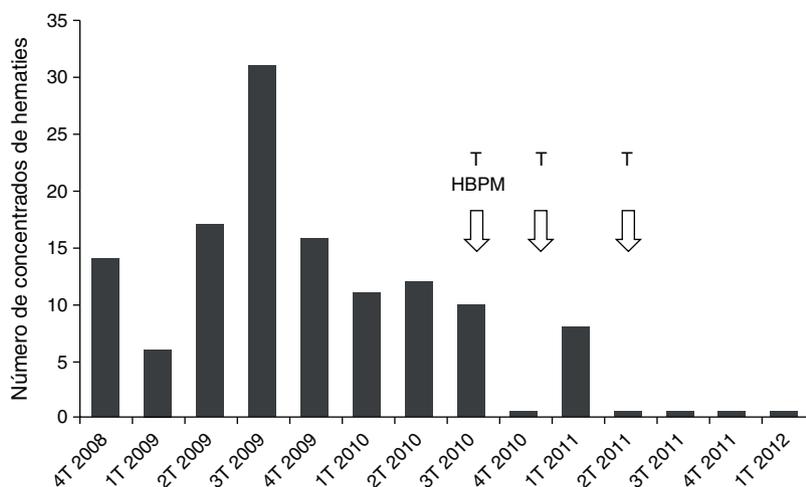


Figura 2 Evolución de los requerimientos transfusionales de la paciente, desglosados por trimestres, antes y después del inicio de talidomida. T: talidomida; T+ HBPM: talidomida asociada a heparina de bajo peso molecular.

Discusión

Se presenta un caso extremadamente grave de HDOO en una paciente anciana con accidentes tromboticos previos de repetición con necesidad de doble tratamiento antiagregante, sin diagnóstico etiológico y resistente a los análogos de la somatostatina, que fue resuelto tras tratamiento con talidomida. La talidomida es un fármaco con efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiangiogénicos, que fue retirado del mercado en los años de la década de 1960 por teratogenicidad. Posteriormente se reintrodujo como tratamiento de elección del mieloma múltiple. A lo largo de la última década, existen múltiples casos clínicos o pequeñas series⁴⁻⁷ que avalan su eficacia en la HDOO por lesiones vasculares (angiodisplasias de intestino delgado, ectasia vascular antral, gastroenterocolopatía de la hipertensión portal, proctitis rídica), aunque también ha demostrado su utilidad en enfermedad de Crohn⁴ o en casos de origen no filiado⁴, como en el presente caso. La base racional para su aplicación en la HDOO está basada en su potencial capacidad antiangiogénica al inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Este efecto se ha corroborado con la mejoría endoscópica de las lesiones vasculares postratamiento^{4,8}, aunque ha sido recientemente cuando se ha documentado por primera vez el descenso en los valores de VEGF tras el tratamiento con talidomida en la HDOO por malformaciones vasculares, especialmente en pacientes respondedores⁸.

La talidomida se administra por vía oral en una dosis variable de 100 a 300 mg al día, pudiendo mantenerse de manera indefinida, aunque también se ha utilizado en ciclos periódicos a dosis altas para limitar los efectos secundarios. Un aspecto destacable de este fármaco es que en virtud de sus propiedades inhibitorias de la neoangiogénesis no solo parece tener efecto inmediato en el cese de la hemorragia, sino efectos preventivos a largo plazo tras la suspensión del mismo. Este fenómeno, que confirmamos en el caso expuesto, fue demostrado por primera vez en una pequeña serie de 3 pacientes con HDOO por angiodisplasias de intestino delgado, documentadas por cápsula endoscópica, que fueron tratados con talidomida 100 mg al día durante 3 meses⁵. La HDOO no recidivó en ninguno de los pacientes

a pesar de la suspensión del fármaco tras una mediana de seguimiento de 34 meses. Recientemente se ha publicado el primer ensayo que compara talidomida (100 mg al día durante 4 meses) con hierro oral (400 mg al día durante 4 meses) para la HDOO resistente al tratamiento endoscópico o médico con análogos de la somatostatina⁸. La talidomida fue significativamente superior en respuesta inicial de la hemorragia (71 vs. 4%), tasa de resolución de la hemorragia (46 vs. 0%), reducción en las necesidades transfusionales (50 a 10 vs. 52 a 48%) y reducción de episodios anuales de hemorragia, subrayando de nuevo la eficacia sostenida en el tiempo pese a la suspensión del fármaco.

El principal factor limitante en el uso de la talidomida son los efectos secundarios. Cabe destacar en primer lugar que se ha revisado recientemente (abril de 2011) su ficha de seguridad, confirmándose que incrementa el riesgo de acontecimientos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio y accidente vascular cerebral [AVC]) y venosos, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos. Por dicho motivo, se recomienda la profilaxis tromboembólica al menos durante los 5 primeros meses de tratamiento, donde parece ser mayor el riesgo. En el caso expuesto, se inició talidomida combinada con heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas durante 3 meses. Ante la ausencia de respuesta, se decidió suspender la profilaxis antitrombótica concomitante consiguiéndose entonces la respuesta clínica. Esta secuencia de acontecimientos ilustra la enorme complejidad en las decisiones terapéuticas en el caso expuesto, dado el riesgo trombotico cada vez más elevado que se asumía. De hecho, se ha acordado con la paciente no reiniciar ningún tratamiento antiagregante o anticoagulante tras la suspensión de la talidomida, prefiriendo el riesgo trombotico que el hemorrágico. La fatiga y la somnolencia, el estreñimiento y el mareo son los efectos adversos más comunes de la talidomida y pueden aparecer hasta en el 30% de los pacientes. Otros más infrecuentes pueden ser la neuropatía periférica, el exantema urticarial o la mielotoxicidad o hepatotoxicidad. Los efectos secundarios son claramente dependientes de la dosis, como ilustran 2 pequeñas series prospectivas recientes que tuvieron una elevada tasa de suspensión del fármaco por efectos secundarios invalidantes (1/3 y 4/7), ya que

incrementaban progresivamente la dosis desde 50-100 mg hasta un máximo de 200-400 mg^{6,7}. Sin embargo, en el ensayo mencionado anteriormente⁸, los efectos secundarios con dosis de 100 mg durante 4 meses fueron frecuentes (73% con un efecto adverso, 51% con 2 o más), pero solo abandonaron el tratamiento por este motivo 2 de los 28 pacientes tratados con talidomida. Sin embargo, debemos ser conscientes de que se han comunicado complicaciones mortales, como el fallo hepático fulminante, asociadas al tratamiento con talidomida⁹.

En conclusión, se presenta un caso clínico extremadamente complejo de HDOO grave de origen desconocido donde la talidomida en dosis altas consiguió un rescate terapéutico eficaz y no indujo tromboembolia en una paciente con ictus previos de repetición en la que se había suspendido el doble tratamiento antiagregante. El tratamiento se tuvo que limitar a ciclos de 3 meses debido a los efectos adversos derivados de las dosis utilizadas. Teniendo en cuenta su perfil de seguridad, nos parece prudente reservar la talidomida para la HDOO inaccesible/resistente al tratamiento endoscópico y resistente al tratamiento médico con análogos de la somatostatina. Estos últimos han obtenido resultados prometedores en pequeñas series recientes^{10,11}, con la ventaja adicional de poder utilizar preparados de liberación retardada intramusculares una vez al mes. Sin embargo, son necesarias comparaciones entre estos 2 grupos de fármacos para poder protocolizar con exactitud un algoritmo terapéutico óptimo para el tratamiento médico de la HDOO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zuckerman GR, Prakash C, Ashkin MP, Lewis BS. AGA technical review: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000;118:20.
- Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, et al., ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:471-9.
- Molina-Infante J, Vinagre-Rodríguez G, Fernandez-Bermejo M. Pharmacological therapy for recurrent obscure gastrointestinal bleeding. En: Pascu O, editor. *Gastrointestinal endoscopy*. ISBN: 978-953-307-385-9, InTech. 2011. [consultado 21/2/2012]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/pharmacological-therapy-for-recurrent-obscure-gastrointestinal-bleeding>
- Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, Lochs H. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut*. 2004;53:609-12.
- Bauditz J, Lochs H, Voderholzer W. Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy*. 2006;38:1036-9.
- Dabak V, Kuriakose P, Kamboj G, Shurafa M. A pilot study of thalidomide in recurrent GI bleeding due to angiodysplasias. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1632-5.
- Kamalaporn P, Saravanan R, Cirocco M, May G, Kortan P, Kandel G, et al. Thalidomide for the treatment of chronic gastrointestinal bleeding from angiodysplasias: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1347-50.
- Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology*. 2011;141:1629-37.
- Hamadani M, Benson Jr DM, Copelan EA. Thalidomide-induced fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:638.
- Brown C, Subramanian V, Wilcox CM, Peter S. Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: an overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2129-34.
- Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Hernandez-Alonso M, Mateos Rodríguez JM, Dueñas Sadornil C, Fernández Bermejo M. Octreotide long acting release for severe obscure gastrointestinal haemorrhage in elderly patients with serious comorbidities. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:667-70.