



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**“EFECTO DE LA TALIDOMIDA SOBRE LOS GRAMOS DE  
HEMOGLOBINA DE PACIENTES CON HEMORRAGIA DE  
APARATO DIGESTIVO SECUNDARIA A  
ANGIODISPLASIAS”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**GASTROENTEROLOGIA**

PRESENTA  
**DRA. BETZABÉ GARCÍA JIMÉNEZ**

ASESOR DE TESIS  
**DR. ROBERTO AGUILAR PRADO**

**2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE AUTORIZACION

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna.**  
**Jefe de División de Educación en Salud**

---

**Dr. Francisco López Fuerte.**  
**Titular del Curso de Gastroenterología**

---

**Dr. Roberto Aguilar Prado.**  
**Asesor de Tesis**  
**Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología.**

**No. Registro Definitivo de Protocolo: R-2012-3501-85**

## **Agradecimientos**

Te agradezco Dios por todo, por siempre estar conmigo, por lo bueno y lo malo, por ser mi roca y mi refugio. No cabe duda Señor que eres entrenador de gladiadores.

Les agradezco a mis padres por estar ahí siempre, por amarme y apoyarme toda mi vida. No pude tener padres mejores. Los amo con todas mis fuerzas.

Te agradezco Lalo por ser mi mejor amigo y mi compañero de vida. Eres una de las mejores personas que conozco. Gracias por tu amor y tu paciencia. Te amo.

Les agradezco a mis amigas y amigos por su apoyo y por escucharme y aconsejarme siempre. ¡Son lo máximo!

Gracias a mis maestros tanto de Medicina Interna como de Gastroenterología ya que todos me han enseñado algo. Gracias por su paciencia y su ánimo por formar nuevos médicos. En este mismo rubro incluyo por supuesto a mis residentes de mayor jerarquía quienes fueron fundamentales en mi formación y buenos amigos; a mis residentes de menor jerarquía, dado que al enseñarles aprendí y también me enseñaron.

Con todo mi corazón les agradezco a todos haberme ayudado a ser quien soy ahora.

¡Gracias al Centro Médico Nacional La Raza!

Betzabé García Jiménez

## ÍNDICE

---

---

---

TEMA	PAG.
Resumen Español.....	4
Resumen Inglés.....	5
Antecedentes.....	6
Material y métodos.....	13
Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27
Anexos.....	29

## RESUMEN

**Título:** Efecto de la talidomida sobre los gramos de hemoglobina de pacientes con hemorragia de aparato digestivo secundaria a angiodisplasias.

**Material y métodos:** Estudio cuasiexperimental. Se incluyeron todos los pacientes de nuestro servicio con angiodisplasias y hemorragia gastrointestinal (HGI), tratados con talidomida de 2007 a 2012. Se midió la hemoglobina, sangre oculta en heces, número de hospitalizaciones, paquetes globulares transfundidos, evacuaciones melénicas, hematoquezia, hematemesis 4 meses antes y 4 meses posteriores. La dosis diaria de talidomida de 100 mg. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, ANOVA, prueba t de Student y prueba de McNemar.

**Resultados:** El promedio de hemoglobina a los 4 meses antes del tratamiento y a los 4 meses después del tratamiento fue de  $5.3 \pm 2.4$  g/dL y  $7.9 \pm 1.9$  g/dL respectivamente (aumento del 48.1%). El promedio para 4 meses antes de tratamiento y 4 meses posteriores fue de  $4.5 \pm 2.4$  y  $0.5 \pm 0.5$  para el número de paquetes globulares y de  $0.8 \pm 0.5$  y  $0.1 \pm 0.3$  para el número de hospitalizaciones. Se encontró una disminución en el porcentaje de pacientes con melena (85.7% vs 28.6%, p de McNemar = 0.045), y en el número de hospitalizaciones ( $1.57 \pm 0.61$  vs.  $0.43 \pm 0.2$  p= 0.472), con una disminución del 81% del promedio en este. Además, se vio una disminución del 88.9% de paquetes globulares transfundidos.

**Conclusiones:** La talidomida aumenta el promedio de gramos de hemoglobina en los pacientes con HGI por angiodisplasias.

Palabras clave: Hemorragia de aparato digestivo, angiodisplasias, talidomida.

## ABSTRACT

Title: Effect of thalidomide on the grams of hemoglobin in patients with gastrointestinal bleeding secondary to angiodysplasia.

Material and methods: A quasi-experimental study. We included all patients in our service with gastrointestinal bleeding (GIB) secondary to angiodysplasia, treated with thalidomide from 2007-2012. The hemoglobin, fecal occult blood, number of hospitalizations, red blood cells package transfused, stools melena, hematochezia and hematemesis 4 months before and 4 months after. The daily dose of thalidomide was 100 mg. Statistical analysis: Descriptive statistics, ANOVA, t test, and McNemar test.

Results: The mean hemoglobin at 4 months before treatment and 4 months after treatment was  $5.3 \pm 2.4$ g/dL and  $7.9 \pm 1.9$  g / dL, respectively (48.1% increase). The average for 4 months before and 4 months after treatment was  $4.5 \pm 2.4$  and  $0.5 \pm 0.5$  for the number of red blood cells package and  $0.8 \pm 0.5$  and  $0.1 \pm 0.3$  for the number of hospitalizations. There was a decrease in the percentage of patients with melena (85.7% vs 28.6%,  $p = 0.045$  McNemar), and number of hospitalizations ( $1.57 \pm 0.61$  vs.  $0.43 \pm 0.2$   $p = 0.472$ ), with a decrease of 81 %. In addition, a decrease was 88.9% of packed red blood cells transfused.

Conclusions: Thalidomide increases the average grams of hemoglobin in patients with HGI by angiodysplasia.

Keywords: gastrointestinal hemorrhage, angiodysplasia, thalidomide.

## **ANTECEDENTES CIENTIFICOS.**

*Angiodisplasias:* Las angiodisplasias son malformaciones vasculares consistentes en una dilatación focal de una vénula capilar de los plexos horizontales y dichas dilataciones comunican con otras arteriolas con pérdida del lecho capilar, formando comunicaciones arteriovenosas, asociadas a infiltrado inflamatorio perivascular <sup>(1)</sup>.

Estas lesiones pueden encontrarse en el tracto digestivo y condicionar hemorragia que puede volverse un reto en su manejo. Están asociadas a múltiples patologías como el síndrome de Osler Weber Rendu, enfermedad de Von Willebrand, enfermedad de tejido conectivo, enteritis por radiación, enfermedad renal crónica terminal, las cardiopatías valvulares, hipertensión portal y vasculitis<sup>(1)</sup>.

Las angiodisplasias se encuentran, por lo general, en estómago y duodeno. Además son causa de hemorragia baja u oculta. En pacientes con insuficiencia renal, se han encontrado presentes hasta en un 13% de los casos como causa de hemorragia de aparato digestivo alta, sobre todo en pacientes con creatinina mayor de 2 mg/dl; y su prevalencia se relacionó con la duración de la enfermedad renal crónica. Son causa de hemorragia de aparato digestivo de origen oscuro hasta en un 40% de pacientes mayores de 60 años y hasta en un 10% en jóvenes. En la hemorragia de aparato digestivo de origen oscuro la mayoría aparecen en yeyuno. <sup>(1,14)</sup>

Con respecto a la etiología de las angiodisplasias, se han encontrado diferentes mutaciones en la vía de señalización angiogénica; entre estas tenemos mutaciones en la endogлина, la activina semejante al receptor cinasa 1 abreviada como ALK-1; y receptores del factor transformante beta (TGF- $\beta$ ). Se cree que los



receptores ALK-1 y ALK-5 regulan las diferentes fases de la angiogénesis, activando el proceso angiogénico incrementando la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). También se ha encontrado un incremento en la producción de VEGF y de su receptor VSGE-1 en pacientes con angiodisplasias intestinales debidas tanto a trastornos hereditarios como no hereditarios <sup>(1,2)</sup>. El VSGE-1 se encuentra incrementado en cualquier estado que produzca hipoxia, misma que se cree influye en el desarrollo de angiodisplasias. <sup>(1)</sup> Los métodos diagnósticos para angiodisplasias han mejorado pero con respecto al tratamiento aún no se han encontrado opciones adecuadas, ya que las lesiones pueden encontrarse diseminadas a lo largo de todo el intestino y la aplicación de terapias locales es difícil o el resultado suele ser poco favorable, ya que tienden a recidivar. Es por esto, que es importante encontrar un tratamiento médico efectivo<sup>(2)</sup> y se continúan investigando nuevas opciones terapéuticas.

El tratamiento sugerido para angiodisplasias es el endoscópico a base de detección de las mismas y utilizando electrocoagulación con argón plasma o bien tratamiento con angiografía. <sup>(1,14)</sup>

Se sugiere que el tratamiento médico en la hemorragia digestiva por angiodisplasias se pudiera llevar a cabo en pacientes no candidatos o no respondedores al tratamiento endoscópico angiográfico y quirúrgico; en aquellos que presenten lesiones vasculares difusas del intestino delgado, o extendidas a tramos superiores o inferiores; con lesiones inaccesibles o bien en pacientes que a pesar del estudio diagnóstico presenten hemorragia de origen oscuro. De no recibir tratamiento oportuno, los pacientes que presentan hemorragia gastrointestinal secundaria a angiodisplasias presentan invariablemente anemia<sup>(1)</sup>.

En el desarrollo de vasos de neoformación normales el primer paso es el incremento de VEGF, posteriormente la expresión de TGF-  $\beta$ , del factor de crecimiento derivado de plaquetas y de la angiopoyetina-1 para el desarrollo de músculo liso y con esto impedir la ruptura de la pared <sup>(1)</sup>.

Sin embargo en las angiodisplasias se encuentran sólo complejos vasculares primitivos, que han fallado en la diferenciación completa. Si se encuentran rodeados por tejido o estructuras epiteliales estables estas lesiones son inofensivas, pero cuando se encuentran cerca de la mucosa y con sistemas vasculares frágiles son susceptibles de hemorragia. Por tanto, los inhibidores de VEGF como el bevacizumab, o anticuerpos contra el receptor de VEGF, antagonistas del mismo, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, talidomida y sus análogos se proponen como tratamiento. <sup>(1)</sup>

Entre las opciones terapéuticas encontramos la terapia con hormonales, la cual se ha utilizado desde 1950. Se realizó un estudio doble ciego placebo controlado donde se demostró un efecto moderado pero no significativo <sup>(2,3)</sup>. En otro estudio no hubo mejoría en el cuadro de hemorragia. El tratamiento falló en 39% de los pacientes tratados y en 46% de los pacientes en el grupo placebo con seguimiento a 2 años. La ausencia de resangrado se presentó en 55% de los pacientes del grupo tratado y de 36% en el grupo placebo con  $p=0.649$  <sup>(2,4)</sup>.

En cuanto al tratamiento con análogos de somatostatina también han sido utilizados ya que disminuye el flujo portal y mesentérico. Los resultados son contradictorios. En un estudio de cohorte, este medicamento demostró efectividad al prevenir el re sangrado secundario a angiodisplasias, pero no hubo diferencias en la necesidad de transfusión ni en la administración de hierro. <sup>(1)</sup> Sin embargo,

en algunas series de casos se ha documentado su efectividad, con una elevación considerable de hemoglobina y una menor necesidad de transfusiones <sup>(6)</sup>. En un metanálisis realizado en 2010 donde se incluyeron 64 pacientes de 3 estudios se encontró que la proporción de la población que respondió a tratamiento fue de 0.76 (95% CI 0.64–0.85). Igualmente se vio beneficio en los requerimientos transfusionales, siendo de -2.2 (95% CI -3.9 to -0.5) <sup>(7)</sup> Igualmente se han publicado casos utilizando octreotide LAR <sup>(1,6)</sup> siendo el tratamiento exitoso, sin embargo es muy costoso. Entre otras opciones terapéuticas tenemos a la desmopresina, el Factor VII recombinante, el danazol, el ácido aminocapróico y ácido tranexámico; todos sin resultados concluyentes. <sup>(1)</sup>

Entre los nuevos agentes que teóricamente serían benéficos en este padecimiento tenemos el bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal contra VEGF, útil en cáncer de colon y renal, con actividad fuertemente anti angiogénica. El efecto adverso más común es la epistaxis, hemorragia gastrointestinal y perforación. Sin embargo, no EXISTEN estudios y sólo casos reportados en pacientes con síndrome de Osler Weber Rendu. Otros como el IMC-IC11, (otro anticuerpo monoclonal contra el receptor 2 de VEGF) también reportó hemorragia gastrointestinal como efecto adverso. Se cree que el retiro abrupto de VEGF de los vasos endoteliales en lesiones preexistentes pudiera producir esta anomalía. <sup>(1)</sup> En general, dado que entre las acciones del VEGF, se encuentra la neurorregeneración, se teme que el tratamiento con anti-VEGF altere la misma provocando neurotoxicidad. <sup>(1)</sup>

*Talidomida:* Fue utilizada de 1956-1961 como antiemético en mujeres embarazadas, provocando serias alteraciones congénitas <sup>(1,2,10)</sup>. En 1994 se

descubrió que este medicamento inhibe la angiogenesis mediadas por VEGF <sup>(2,10)</sup> y el factor de crecimiento de fibroblastos. Así mismo, inhibe la transcripción del factor nuclear kappa-beta (NF- $\beta$  $\kappa$ ) disminuyendo el crecimiento celular e induciendo apoptosis. Actualmente este medicamento se ha utilizado en múltiples enfermedades malignas, como lo es el mieloma múltiple. Ha sido utilizada también en el eritema nodoso <sup>(2,10)</sup>, pioderma gangrenoso relacionado a síndrome mielodisplásico (junto con interferon alfa 2 a) <sup>(5,10)</sup>, ulceraciones orogenitales intratables en pacientes con VIH/SIDA<sup>(2,10)</sup>, así como en enfermedad de Behçet, y en la enfermedad de injerto contra huésped <sup>(10)</sup>. En una serie de casos se encontró que en enfermedad de Crohn y en otros cuadros de hemorragia de origen oscuro asociados a angiodisplasias; hubo respuesta a dosis moderadas de talidomida de 100-300 mg diarios, logrando prevenir la hemorragia incluso hasta 2 años posteriores <sup>(1,2,8,9,10)</sup>. Se cree que este efecto se debe a un estímulo inmunomodulador <sup>(2,5)</sup> al aumentar la producción de interleucina (IL) 4 e IL-1 promoviendo un cambio de producción de citocinas Th1 a Th2. También actúa como un coestimulante de las células T, con un aumento en la producción de IL-12 e interferon gamma. Además inhibe la producción de TNF-alfa por parte de los monocitos. <sup>(5,10)</sup>

Por otro lado, en algunos estudios los pacientes con angiodisplasias tratados con talidomida, PRESENTARON regresión de las lesiones por endoscopia. <sup>(1)</sup> A dosis de 400 mg tiene efectos anti-TNFalfa, y en dosis menores tiene efectos antiangiogénicos <sup>(6)</sup>.

Entre los efectos adversos que se presentan con este medicamento tenemos que tiene un cierto efecto sedante, teratogénico, puede inducir neuropatía periférica,

sobre todo a dosis acumulativas. Debe de utilizarse con cautela en pacientes con enfermedades neurológicas, cardiovasculares, falla renal o hepática, en infecciones crónicas, o riesgo de infecciones.

Se ha comprobado su eficacia en gastropatía hipertensiva portal y proctitis post-radioterapia. Igualmente se ha utilizado con éxito en pacientes con enfermedad de von Willebrand y hemorragia de origen oscuro por angiodisplasias de intestino delgado que no respondieron a tratamiento endoscópico, con control en tres años de las angiodisplasias sin necesidad de transfusiones. <sup>(1,10)</sup> Sin embargo se considera que el tratamiento solitario no es suficiente, amerita tratamiento endoscópico igualmente. En un estudio aleatorizado <sup>(11)</sup> se compararon pacientes con hemorragia de aparato digestivo secundario a angiodisplasias en donde a 28 pacientes se les administró 100 mg de talidomida y a 27 pacientes se les administró 400 mg de hierro por 4 meses, con seguimiento a un año. El objetivo primario fue la disminución de la hemorragia en más del 50% en el primer año. La respuesta fue de 71.4% en el grupo de talidomida y 3.7% en el grupo control ( $P < 0.001$ ). No se encontró ningún efecto adverso importante <sup>(11)</sup>.

En algunos países se ha formulado un programa para el control en el uso de talidomida, cuyo nombre es programa S.T.E.P.S. (System for thalidomide education and prescribing safety), el cual incluye: No debe prescribirse talidomida a pacientes embarazadas, Las pacientes que estén tomando talidomida no deben embarazarse. Hombres que estén tomando talidomida no deben de embarazar mujeres y deben utilizar protección siempre que tengan contacto sexual con alguna mujer embarazada. Para evitar exposición fetal a talidomida, este medicamento sólo debe prescribirse bajo el programa de distribución restringida

llamado S.T.E.P.S; sólo los médicos registrados en el programa S.T.E.P.S. pueden prescribir talidomida, así mismo, los pacientes deben estar inscritos en el mismo programa y aceptar los requerimientos de este.

Estudiando el síndrome de Osler Weber Rendú o telangiectasia hemorrágica hereditaria (trastorno hemorrágico hereditario, autosómico) se encontró que la talidomida bloquea la angiogénesis reclutando los pericitos, disminuyendo así la proliferación vascular en pacientes tratados con este medicamento. <sup>(13)</sup> La hemorragia gastrointestinal por angiodisplasias es un problema constante, difícil y de costo elevado y no existe un tratamiento médico confirmado que mejore el curso de esta patología <sup>(1)</sup>.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

TIPO DE ESTUDIO: Cuasiexperimental, ambilectivo.

POBLACIÓN A ESTUDIAR: Todos los pacientes con angiodisplasias que presentaron hemorragia de aparato digestivo secundario a angiodisplasias referidos al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” tratados con talidomida de 2007 a 2012 que cumplan los criterios de selección.

Los criterios de selección para los pacientes fueron los siguientes:

Los *criterios de inclusión* fueron: Pacientes masculinos mayores de 18 años con método de planificación familiar de barrera; o mujeres mayores de 55 años postmenopáusicas o pacientes femeninas de menor edad con método de planificación familiar con angiodisplasias y hemorragia de aparato digestivo alto que condiciona bajo con desarrollo de anemia. Diagnóstico endoscópico de angiodisplasias quienes no eran candidatos o no respondedores al tratamiento endoscópico, angiográfico y quirúrgico; con expediente clínico en nuestra unidad; que firmaron la carta de consentimiento informado. Pacientes que presentaran lesiones vasculares difusas del intestino delgado o extendidas a tramos superiores o inferiores; lesiones inaccesibles o que a pesar de tratamiento endoscópico presentaba hemorragia de origen oscuro.

Los criterios de exclusión fueron: enfermedades intercurrentes como causa de sangrado; consumo de medicamentos que pudieran provocar hemorragia de aparato digestivo como AINE, bifosfonatos, sales de potasio. Que sufrieran

anemia microcítica hipocrómica por otras causas; o que condicionara deterioro hemodinámico, pusiera en riesgo la vida del paciente o lo descompensara. Con presencia de alergia conocida a Talidomida o quienes hubieran estado en tratamiento con dicho medicamento por otra razón. Mujeres embarazadas o en edad reproductiva sin método de planificación familiar, hombres que aún deseaban procrear, que no quisieran o no pudieran utilizar método de planificación familiar con método de barrera a pesar de presentar vasectomía. Pacientes con neuritis, neuropatías, epilepsia, antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar o estados trombofílicos, estuvieran siendo tratados con esteroides concomitantes o bien quimioterápicos (ya que esto aumenta el riesgo de trombosis y tromboembolia). Pacientes que utilizaban maquinaria o equipo que pusiera en riesgo su integridad, fueran choferes o pilotos ya que la talidomida puede provocar somnolencia. Pacientes con neutropenia, leucocitos menores de 750/mm<sup>3</sup>. Pacientes con VIH (ya que aumenta la carga viral) o con enfermedades crónico-degenerativas o descompensadas (como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, cirrosis o con hipertensión portal severa).

Igualmente, se excluyeron a pacientes con ingesta de amitriptilina, amoxapina, otros ansiolíticos, antipsicóticos atípicos, butorfanol, clomipramina, doxepina, droperidol, entacapone, etanol, ácido fenofibrato, haloperidol, imipramina, maprotilina, mirtazapina, molindona, nabufina, nefazodona, nortriptilina, otros agonistas opiáceos, pentazocina, pimozida, pramipexole, reserpina, ropinirol, otros sedantes, bloqueadores de H<sub>1</sub>, relajantes musculares, tolcapona, tramadol,



trazodona y ácido zolendrónico porque los mismos presentan interacción con el fármaco en estudio.

Nuestros criterios de eliminación incluyeron a los pacientes con los que no se contaba con expediente clínico, que deseaban procrear en un futuro próximo al estudio (hasta 6 meses próximos), que desarrollaron neuropatía, neutropenia o hipotensión ortostática severa; si ya no deseron seguir dentro del protocolo o bien si retiraron su consentimiento informado.

#### Objetivos:

El objetivo primario fue evaluar el efecto del tratamiento con talidomida administrado por 4 meses sobre las cifras de hemoglobina en pacientes con hemorragia gastrointestinal secundaria a angiodisplasias comparado con los 4 meses previos al inicio de tratamiento; esperando persistencia de un aumento mínimo de 30% en las cifras de hemoglobina.

Los objetivos secundarios incluyeron comparar el número de hospitalizaciones, el número de paquetes globulares transfundidos, cuadro de hematemesis, melena, hematoquezia o presencia de sangre oculta en heces por hemorragia 4 meses antes y 4 meses después del tratamiento con talidomida en pacientes con hemorragia gastrointestinal secundaria a angiodisplasias y esperábamos una reducción en estas.

#### Diseño del estudio:

Este estudio se dividió en dos, una parte fue prospectiva y otra retrospectiva.

A los pacientes seguidos de manera prospectiva se les explicó los riesgos y los beneficios que presentaban con el consumo del medicamento; y se les hizo leer y

firmar el consentimiento informado. Se valoró la hemoglobina, número de hospitalizaciones y paquetes globulares transfundidos de manera mensual 4 meses previos al inicio del tratamiento y se les dio a cada paciente una dosis diaria de talidomida de 100 mg (*Variable independiente*). Posteriormente se siguió a los pacientes de manera mensual con interrogatorio y búsqueda en expedientes sobre la evolución del cuadro clínico (número de hospitalizaciones y paquetes globulares transfundidos, así como datos clínicos de hemorragia gastrointestinal) y solicitud de hemoglobina, sangre oculta en heces (*Variables dependientes*) por 4 meses posteriores al inicio de tratamiento mencionado. A los pacientes que llegaron con datos de deterioro hemodinámico o presentaron disminución de 2 gramos o más de hemoglobina durante el periodo de estudio se les transfundió.

En cuanto a los pacientes estudiados de manera retrospectiva se identificaron a los pacientes y buscaron en sus expediente las cifras de hemoglobina, el número de paquetes globulares y hospitalizaciones realizadas en sus ingresos al servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional la Raza y las mismas variables posteriores al tratamiento con talidomida. Así mismo se buscó en sus expedientes la presencia o persistencia de melena, hematoquezia, hematemesis o sangre oculta en heces posteriores al inicio de tratamiento.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó el tamaño de la muestra por medio de la fórmula para tamaño de muestra para media sencilla, llegando a 6 pacientes mínimo teniendo un valor de alfa de +/- 1.96 y el valor z de -0.84 (valor crítico que separa el 20% inferior de la distribución z del 80% superior).

Se realizó un análisis descriptivo de la información mediante frecuencias absolutas y relativas (para variables discretas) y promedio  $\pm$  error estándar (para variables numéricas)

Se desarrolló un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para comparar los niveles de hemoglobina, el número de hospitalizaciones y el número de paquetes globulares en los diferentes momentos del tratamiento con talidomida (1,2,3 y 4 meses antes y 1,2,3 y 4 después del tratamiento).

Mediante la prueba t de Student y prueba de McNemar se compararon las proporciones de sujetos con melena, hematoquezia, hematemesis, sangre oculta en heces, con hospitalización o con uso de paquetes globulares antes y después del tratamiento.

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

El análisis se llevó a cabo utilizando Stata versión 12.

## RESULTADOS

Se incluyeron 7 pacientes con hemorragia digestiva secundaria a angiodisplasias atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de Centro México Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, que recibieron tratamiento con Talidomida entre 2007 y 2012.

El 71.43% fueron hombres (5/7), el promedio de edad fue de  $51.8 \pm 4.3$  años. El 57.14% de los sujetos presentaron Síndrome de Osler Weber Rendú (4/7) y el 28.58% Enfermedad Renal Crónica (2/7) [Tabla 1]. El 85.7% de los sujetos desarrollaron reacciones adversas a la talidomida: 71.43% reportaron astenia y adinamia y el 14.29% rash cutáneo [Tabla 2].

**Tabla 1. Características de los sujetos de estudio**

Característica	n=7
Sexo masculino	5 (71.43)
femenino	2 (28.57)
Edad, años	$51.8 \pm 4.3$
Enfermedades concomitantes	
Síndrome de Osler Weber Rendú	4 (57.14)
Enfermedad Renal Crónica	2 (28.57)
Angiodisplasias	1 (14.29)
Diabetes Mellitus	1 (14.29)
Hipertensión arterial sistémica	1 (14.29)

Los datos se presentan como promedio  $\pm$  error estandar o número (porcentaje).

**Tabla 2. Características de los sujetos de estudio**

Reacciones adversas	n=7
Astenia y adinamia	5 (71.43)
Rash cutáneo	1 (14.29)
Ninguna	1 (14.29)

Los datos se presentan como promedio  $\pm$  error estandar o número (porcentaje).

El promedio de hemoglobina a los 4 meses antes del tratamiento y a los 4 meses después del tratamiento fue de  $5.3 \pm 2.4$ mg/dL y  $7.9 \pm 1.9$  mg/dL respectivamente

(aumento del 48.1%); en tanto el promedio para ambos momentos fue de  $4.5 \pm 2.4$  y  $0.5 \pm 0.5$  para el número de paquetes globulares y de  $0.8 \pm 0.5$  y  $0.1 \pm 0.3$  para el número de hospitalizaciones [Tabla 2].

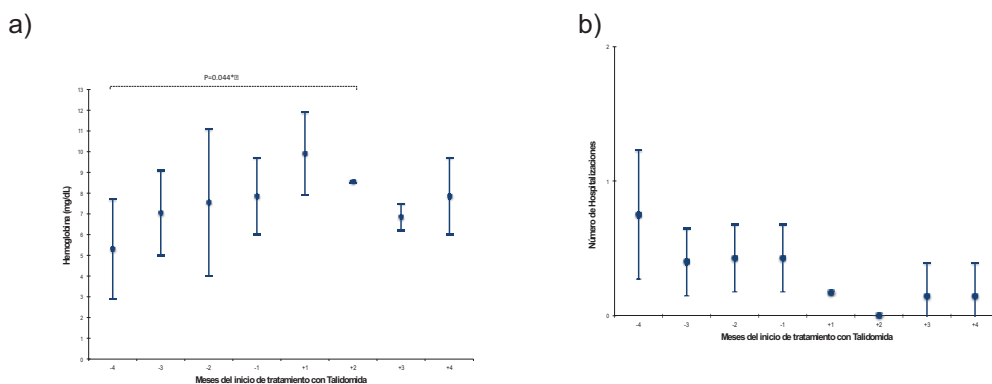
**Tabla 2. Mediciones de hemoglobina, número de paquetes globulares y hospitalizaciones, en los sujetos de estudio**

Tiempo de medición	Hemoglobina (mg/dL)	Paquetes globulares	Hospitalizaciones
4 meses antes	$5.3 \pm 2.4$	$4.5 \pm 2.4$	$0.8 \pm 0.5$
3 meses antes	$7.1 \pm 2.1$	$0.8 \pm 0.8$	$0.4 \pm 0.3$
2 meses antes	$7.6 \pm 3.6$	$1.8 \pm 1.8$	$0.4 \pm 0.3$
1 mes antes	$7.9 \pm 1.9$	$0.8 \pm 0.8$	$0.4 \pm 0.3$
1 mes después	$9.9 \pm 2$	$0 \pm 0$	$0.2 \pm 0$
2 meses después	$8.5 \pm 0$	$0 \pm 0$	$0 \pm 0$
3 meses después	$6.9 \pm 0.7$	$0.8 \pm 0.8$	$0.1 \pm 0.3$
4 meses después	$7.9 \pm 1.9$	$0.5 \pm 0.5$	$0.1 \pm 0.3$

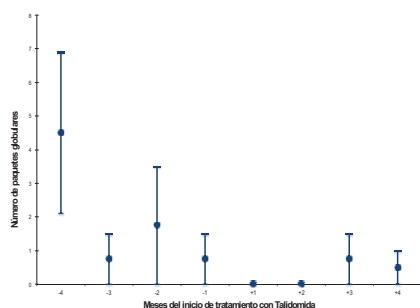
Los datos se presentan como promedio  $\pm$  error estandar

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el nivel de hemoglobina a los 4 meses antes del tratamiento con respecto a la hemoglobina a los 2 meses después del tratamiento (de  $5.3 \pm 2.4$ mg/dL vs.  $8.5 \pm 0$  mg/dL,  $p=0.044$ , aumento del 61%); [Figura 1].

**Figura 1. Promedio de hemoglobina (a), número de paquetes globulares (b) y hospitalizaciones (c), en los sujetos de estudio**



c)



Los valores se presentan como promedio  $\pm$  error estándar. \* $p < 0.05$

Al comparar las condiciones antes y después del tratamiento, se encontró una disminución en el porcentaje de pacientes con melena (85.7% vs 28.6%,  $p$  de McNemar = 0.045), y en el número de hospitalizaciones ( $1.57 \pm 0.61$  vs.  $0.43 \pm 0.2$   $p = 0.472$ ), pero un aumento en el porcentaje de pacientes con sangre oculta en heces (57.1% vs 42.9%,  $p$  de McNemar = 0.045). Se observó una disminución del 81% del promedio número de hospitalizaciones posterior al tratamiento; además una reducción del paquetes globulares (88.9% de disminución).

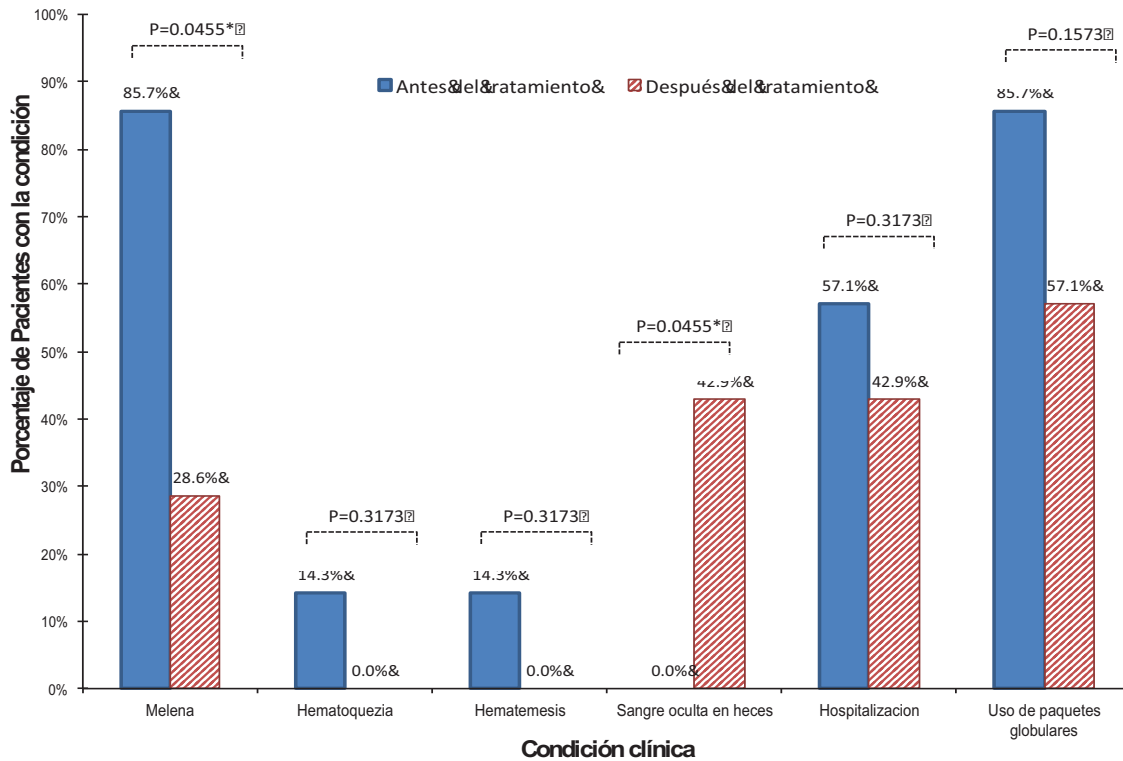
Se observaron disminuciones no estadísticamente significativas en la presencia de hematoquezia, hematemesis, número de paquetes globulares antes y después del tratamiento [Tabla 3, Figura 2.]

**Tabla 3. Mediciones de hemoglobina, número de paquetes globulares y hospitalizaciones, en los sujetos de estudio**

Tiempo de medición	Antes (n=7)	Después (n=7)	P
Melena	6 (85.7%)	2 (28.6%)	0.0455*
Hematoquezia	1 (14.3%)	0 (0%)	0.3173
Hematemesis	1 (14.3%)	0 (0%)	0.3173
Sangre oculta en heces	0 (0%)	3 (42.9%)	0.0455*
Uso de paquetes globulares	6 (85.7%)	4 (57.1%)	0.1573
Número de hospitalizaciones	$1.57 \pm 0.61$	$0.43 \pm 0.2$	0.0472*
Número de paquetes globulares	$7.14 \pm 2.67$	$1.57 \pm 0.57$	0.616

Los datos se presentan como promedio  $\pm$  error estándar o número (porcentaje). Valor de  $p$  mediante prueba  $t$  pareada y prueba de McNemar. \* $p < 0.05$

**Figura 2. Porcentaje de pacientes con melena, hematoquezia, hematemesis, sangre oculta en heces, que requirieron hospitalización o uso de paquetes globulares antes y después del tratamiento.**



## DISCUSIÓN:

La hemorragia de aparato digestivo secundario a angiodisplasias es un evento difícil de tratar <sup>(1)</sup>. El tratamiento sugerido para angiodisplasias es el endoscópico a base de la detección de las mismas y la electrocoagulación con argón plasma o angiografía. <sup>(1,14)</sup> En caso de no presentar respuesta se sugiere tratamiento médico y este tipo de pacientes constituyó la población estudiada. La anemia es una condición *sine qua non* en caso de no recibir tratamiento oportuno<sup>(1)</sup>. El tratamiento se llevó a cabo por 4 meses ya que como se ha comentado previamente, este lapso de tiempo garantiza una protección subsecuente contra eventos de hemorragia hasta por un año; disminuyendo los efectos adversos de este medicamento<sup>(11)</sup>.

En el estudio se encontró que el 71.43% de los pacientes fueron hombres, cifra que es diferente a lo encontrado en estudios experimentales sobre este medicamento <sup>(11)</sup> donde el 85.7% fueron mujeres. El 57.14% presentaron síndrome de Osler Weber Rendú como principal comorbilidad y en segundo lugar la enfermedad renal crónica, lo cual difiere igualmente con la bibliografía previa<sup>(11)</sup> donde las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, siendo que sólo una paciente presentó estas comorbilidades. El 71.43% presentó astenia y adinamia, efectos reportados en la literatura <sup>(2)</sup>, y el 14.29% rash cutáneo, el cual ha sido reportado en menor medida.

Con respecto a nuestro objetivo primario se observó que la hemoglobina en nuestros pacientes subió un 48.1% siendo mayor al 30% estipulado en nuestra hipótesis de trabajo, además se encontró significancia estadística en el nivel de



hemoglobina comparando los 4 meses anteriores al tratamiento con respecto a la hemoglobina a los 2 meses posteriores al tratamiento (de  $5.3 \pm 2.4$  g/dL vs.  $8.5 \pm 0$  g/dL,  $p=0.044$ ) y en este momento del estudio el aumento en la hemoglobina fue de 61%. Por tanto el tratamiento con talidomida mostró efecto benéfico con respecto a esta variable.

El promedio de hemoglobina se elevó a los 2 meses de tratamiento un promedio de 3.2 g/dl, semejante a la literatura reportada<sup>(11)</sup> sin embargo, posterior a esta medición la hemoglobina descendió nuevamente.

En tanto, el promedio para paquetes globulares previos al tratamiento fue de  $4.5 \pm 2.4$  y posterior al mismo de  $0.5 \pm 0.5$ ; con una disminución del 88.9% aproximadamente, mayor a lo reportado en la literatura con una disminución del 50%<sup>(11)</sup>. Nuestra hipótesis secundaria, en la cual se postulaba una disminución del 30% en esta variable se cumplió, logrando una mejoría notable, sin embargo no hubo significancia estadística cuando se evaluó por número de transfusiones de paquetes globulares. Sin embargo cabe mencionar que sólo se tomaron los datos encontrados en el expediente de nuestra unidad, siendo algunos pacientes referidos a nuestro Centro Médico por haber necesitado 15-20 transfusiones en sus unidades de origen (ya que como se ha mencionado son pacientes no respondedores a tratamiento convencional). Estos datos no se tomaron en cuenta en nuestro estudio ya que este tratamiento no se llevó a cabo en nuestra unidad.

Sabemos que la talidomida no aumenta directamente las cifras de hemoglobina ya que su efecto es antiangiogénico mediado por VEGF y el factor de crecimiento de fibroblastos<sup>(2,10)</sup>. Por tanto la razón sugerida para la mejoría de las cifras de hemoglobina en estos pacientes, es la disminución en los eventos de hemorragia,

permaneciendo la hemoglobina en cifras aceptables posterior a las transfusiones recibidas.

En el número de hospitalizaciones por hemorragia gastrointestinal, el promedio previo al tratamiento fue de  $0.8 \pm 0.5$  y posterior a este de  $0.1 \pm 0.3$  disminuyendo un 81% y siendo estadísticamente significativo el número de las mismas ( $1.57 \pm 0.61$  vs.  $0.43 \pm 0.2$   $p= 0.0472$ ) sin embargo por porcentaje no es estadísticamente significativo ( $p=0.3173$ ). Por tanto la hipótesis secundaria igualmente se cumple, ya que la disminución con el tratamiento fue mayor al 30%. En la literatura también se reporta mejoría significativa en este rubro <sup>(11)</sup>. Se pudiera entonces realizar a futuro un estudio para evaluar la disminución en los gastos en el tratamiento de estos pacientes e incluso de calidad de vida.

Con respecto al cuadro clínico se encontró una disminución significativa en el porcentaje de pacientes con melena (85.7% vs 28.6%,  $p$  de McNemar = 0.045), pero se observó un aumento en el porcentaje de pacientes que presentaron sangre oculta en heces positiva (57.1% vs 42.9%,  $p$  de McNemar = 0.045), esto se explicaría ya que cuando los pacientes presentaban melena franca no se le solicitaba el estudio, ya que éste evidentemente sería positivo; sin embargo, al no presentar cuadro clínico evidente de hemorragia, se solicitó dicho estudio de laboratorio para confirmar ausencia de hemorragia gastrointestinal. Esto pudiera explicar también el hecho de que la mayoría de los pacientes estudiados, a pesar de que la hemoglobina aumentó, persistieron con anemia, ya que continuaron con hemorragia microscópica.

Se observaron disminuciones no estadísticamente significativas en la presencia de hematoquezia y hematemesis sin embargo sólo hubo un paciente en cada caso, lo que explicaría la ausencia de significancia estadística.

Por tanto podemos considerar que los pacientes tratados con talidomida presentan una mejoría notoria en su cuadro de hemorragia y posiblemente éste sea el mayor beneficio que reciben los pacientes.

Entre los puntos adversos a nuestro estudio se encuentran que el tamaño de la muestra es pequeño a pesar de que se calculó; sin embargo, nos hemos basado en el único estudio reportado en la literatura aleatorizado <sup>(11)</sup>, mismo que no tiene cálculo de la muestra porque no había antecedentes de otros estudios realizados para determinar el beneficio de la talidomida en pacientes con hemorragia gastrointestinal secundaria a angiodisplasias.

Otro punto débil es que se trata de un estudio de “antes-después”. Por tanto consideramos que para continuar con esta línea de investigación sería prudente realizar un estudio con un mayor número de pacientes, aleatorizado, doble ciego para confirmar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES:

Durante nuestro estudio se observó que la talidomida administrada por un periodo de 4 meses:

- Aumenta más de un 30% (48.1%) la hemoglobina en los pacientes con hemorragia de aparato digestivo secundario a angiodisplasias.
- Disminuye más del 30% (88.9%) el promedio de paquetes globulares transfundidos a los pacientes
- Disminuye más de un 30% (81%) las hospitalizaciones por hemorragia gastrointestinal, siendo significativamente estadístico en cuanto al número de las mismas ( $1.57 \pm 0.61$  vs.  $0.43 \pm 0.2$   $p= 0.0472$ ).
- Igualmente disminuye significativamente los eventos de melena que presentan los pacientes (85.7% vs 28.6%, p de McNemar = 0.045).
- Disminuye los eventos de hematoquezia y hematemesis.

Por tanto la talidomida es una opción terapéutica para pacientes con hemorragia de aparato digestivo secundario a angiodisplasias que no responden a tratamiento endoscópico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Molina IJ, Pérez GB, Fernández BM. Avances en el tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva de origen oscuro. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 457-462.
2. Buditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007; 13(45): 5979-5984
3. Vase P. Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1981; 209: 393-396
4. Junquera F, Feu F, Papo M, *et al.* A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121: 1073-1079
5. Powell RJ. Thalidomide, treat with caution! *Neth J Med* 2006;64:391-392
6. Almadi M, Ghali P, Constantin A, Galipeau J, Szilagyi A. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: Dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 625-631.
7. Brown C, Subramanian V, Wilcox C, Shajan P. 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; 55:2129–2134
8. Fernández LIS, Velayos JB, Fernández GI, de la Fuente AR, González HJM. Eficacia de la talidomida en la hemorragia digestiva por angiodisplasias. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:368-373.

9. Serralta de Colsa D, Arjona MI, Marín AG, Sanz SM, Turégano FF. Hemorragia invalidante y recidivante por angiodisplasia intestinal: tratamiento con talidomida. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:305-313.
10. Heidt J, Langers AMJ, Van der Meer FJM, Brouwer RE. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med* 2006 11;391-392
11. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011;141:1629-1637
12. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary Hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management and pathogenesis. *Genet Med* 2011;13(7):607– 616
13. Sharathkumar AA,, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008; 14; 1269–1280
14. Chulilla MJ. Classification of anemia por gastroenterologist.. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4627-37
15. Sleisenger Fordtran, Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Elsevier. 9ª ed.
16. Tamayo y Tamayo M. El proceso de la investigación científica. Limusa 5ª ed.

