

## Hipertensión pulmonar en paciente con talidomida

### *Pulmonary hypertension in a patient with thalidomide*

#### Resumen

**Objetivo:** Describir un caso probable de desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) secundario al tratamiento con talidomida para la prevención secundaria de sangrado gastrointestinal por angiodisplasias.

**Case Summary:** Mujer de 61 años de edad en tratamiento crónico con acenocumarol debido a prótesis valvular mitral, con ingresos repetidos por sangrado gastrointestinal por presentar angiodisplasias intestinales y anemia ferropénica llegando a ser dependiente de transfusiones. Inició tratamiento como prevención secundaria del sangrado gastrointestinal con talidomida 50 mg diarios. Tras cuatro meses de tratamiento, la paciente alcanzó niveles de hemoglobina estables (12,8 mg/dl) y no volvió a presentar episodios de sangrado, ingresó por presentar aumento de su disnea habitual objetivándose hipertensión pulmonar severa (HP) mediante ecocardiografía que se asoció al tratamiento con talidomida. Se suspendió el tratamiento y mejoró notablemente su situación clínica.

**Discusión:** Diversos casos han sido publicados sobre el tratamiento farmacológico preventivo secundario de la hemorragia digestiva secundaria a angiodisplasias con talidomida con unos resultados favorables. En nuestro caso, la paciente presentó buena respuesta a dicha indicación, pero se tuvo que interrumpir por el empeoramiento significativo de la HP.

Existen casos publicados de la asociación de talidomida y HP. La mayoría utilizando una dosis de 100-400 mg diarios. En nuestro caso se desarrolló a dosis de 50 mg. Según la escala Naranjo de probabilidad, se presentó una asociación probable.

**Conclusiones:** Los profesionales de la salud deben tener consciencia del riesgo de desarrollar HP al inicio del tratamiento con talidomida. Han de identificarse los factores de riesgo y patologías que cursen con disfunción endotelial y hacer una valoración más exacta del beneficio-riesgo del tratamiento.

#### Introducción

El sangrado intestinal resultante de las lesiones vasculares a nivel digestivo es un importante problema terapéutico, tanto por el hecho de presentar múltiples localizaciones como la dificultad para hallarlas. Se ha descrito que, la presencia de factores de crecimiento endotelial promueve la formación de angiodisplasias por angiogénesis aberrante<sup>1</sup>. Todo esto hace muy difícil su tratamiento local, por lo que se han probado diversas terapias farmacológicas<sup>1-4</sup>. El efecto antiangiogénico de la talidomida inhibe el factor de crecimiento epidérmico (VEGF), evitando por tanto la formación de angiodisplasias, dicho efecto ha sido comunicado en diversas publicaciones<sup>1,3</sup>. Presentamos el caso de una paciente con angiodisplasias difusas en tubo digestivo, con sangrados

recurrentes, en la cual se inició tratamiento con talidomida con buena respuesta, pero con desarrollo de hipertensión pulmonar severa.

#### Descripción del caso

Mujer de 61 años de edad con múltiples ingresos hospitalarios previos por presentar episodios de hemorragia digestiva, con antecedentes de valvulopatía mitral con recambio valvular protésico y en tratamiento con acenocumarol. En Abril del 2011 ingresó por una sangrado intestinal de origen no filiado y anemia ferropénica severa, se realizó una gastroscopia y cápsula endoscópica sin hallazgos significativos, tras lo cual se decidió disminuir el rango de INR a 2,5-3. Dos meses después presentó nuevo episodio de sangrado intestinal, tras el cual se volvió a realizar una cápsula endoscópica en la que se apreciaba la existencia de angiodisplasias intestinales en antro duodenal, yeyuno proximal e íleon terminal, sin evidencia de sangrado por otra causa. Presentó posteriormente tres ingresos por el mismo motivo llegando a precisar múltiples unidades (U) de concentrados de hemáties. Se realizó enteroscopia por vía oral hasta yeyuno medio durante la cual no se objetivó existencia de angiodisplasias, siendo imposible valorar la existencia de angiodisplasias ileales.

En el último ingreso presentaba una hemoglobina de 10,5 g, con un hematocrito de 0,340 L/L y un volumen corpuscular medio de 25,7 pg. Tras este nuevo episodio, y persistiendo los episodios de sangrado, sin objetivarse lesiones claras en las que realizar otras medidas como electrofulguración o cirugía, se decidió emplear talidomida, en dosis de 50 mg diarios, como fármaco de uso compasivo, tras la autorización manuscrita de la paciente. Durante tres meses la paciente se mostró asintomática, con niveles de hemoglobina de 124 g/L y con test de sangre oculta en heces negativos mantenido en el tiempo.

Tras este periodo, ingresó por presentar un importante deterioro de su estado general, con disnea de mínimos esfuerzos, ortopnea, edemas maleolares y sin dolor torácico. Se solicitó ecocardiografía urgente que fue informada como hipertensión pulmonar severa con una PSAP (presión sistólica de arteria pulmonar) de 100 mmHg, (previamente al inicio del tratamiento con talidomida, la paciente presentaba una PSAP de 26 mmHg medida por ecografía) así mismo, se realizó un estudio para descartar un tromboembolismo pulmonar, siendo tanto el dímero D como la tomografía angiográficas negativas.

No hubo evidencia de otras causas que justificaran la elevación de la PSAP, por lo que se suspendió el fármaco y se inició tratamiento con lanreótido mensual.

#### Discusión

Las malformaciones vasculares gastrointestinales, como las angiodisplasias y las ectasias vasculares antrales, son una causa cada vez más frecuente de sangrado

oculto gastrointestinal y anemia por deficiencia de hierro, particularmente en los ancianos, lo que supone en muchas ocasiones la realización de exploraciones repetidas, hospitalización, necesidad de múltiples transfusiones y compromiso vital algunas veces<sup>1</sup>. La prevención de la recidiva hemorrágica por malformaciones vasculares gastrointestinales es un problema clínico difícil de abordar.

El octeótrido, análogo de la somatostatina, es uno de los fármacos más comúnmente usados, aunque quizás menos estudiado. Se puede administrar de forma subcutánea o intramuscular. El efecto teórico del octeótrido y porqué es útil en la terapia frente al sangrado intestinal incluye la reducción del flujo sanguíneo intestinal, la mejoría de la agregación plaquetaria, la inhibición de la neoangiogenesis posiblemente incrementando el factor de Von Willenbrandt e incluso la inhibición de la secreción ácida gástrica. Los estudios de eficacia son de escaso número de sujetos y existen algunos efectos secundarios como la alteración de los niveles glucémicos, diarrea pancreática o taquifilaxia<sup>11</sup>.

La presencia de niveles elevados de VEGF promueve la angiogénesis y la formación de angiodisplasias con riesgo de ruptura y sangrado. El mecanismo de actividad de la talidomida es la inhibición de VEGF provocando un efecto anti-angiogénico<sup>1</sup>. Varios artículos y series de casos han mostrado la eficacia de la talidomida en el tratamiento preventivo de hemorragias digestivas secundaria a angiodisplasias<sup>1,3,4</sup>.

Nuestra paciente podría ser un caso probable, según la escala Naranjo de probabilidad<sup>8</sup>, (puntuación 7), de hipertensión pulmonar severa inducida por talidomida. Se ha observado una posible relación entre el uso de este fármaco y la hipertensión pulmonar, relación que ha sido ya descrita en el tratamiento del mieloma múltiple<sup>5</sup>. Probablemente un desequilibrio entre los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores producido por la inhibición del VEGF por parte de la talidomida cause un efecto anormal en los vasos pulmonares creando un destacado círculo vicioso, responsable de la hipertensión pulmonar<sup>6,7</sup>. Se sabe que el VEGF, es un potente mediador de la angiogénesis con múltiples efectos sobre el desarrollo y fisiología del pulmón, se expresa en varias partes del pulmón y pleura y se ha demostrado que cambios en su expresión tienen un papel significativo en la fisiopatología de diversas enfermedades como por ejemplo la hipertensión pulmonar, aunque no está claro todavía si el VEGF juega un papel protector o dañino<sup>10</sup>.

En un estudio de 82 pacientes, se describió que en pacientes en tratamiento con talidomida y con una disfunción endotelial previa debido a enfermedad cardiaca (que potencia la liberación de sustancias vasoactivas), este fármaco podría causar una respuesta pulmonar anormal, provocando y perpetuando la hipertensión pulmonar, se registraron cuatro casos de HP de los 82 pacientes<sup>9</sup>. Sin embargo, en otro estudio con 80 pacientes con mieloma múltiple, que evaluó la eficacia-seguridad de la talido-

mida frente a hierro oral, no se registró ningún caso de HP<sup>4</sup>.

La talidomida posiblemente puede jugar un papel en el desbalance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, lo cual puede provocar una respuesta vascular pulmonar anormal entrando en un círculo vicioso que perpetúe la HP en sujetos con incipiente elevación de las presiones pulmonares.

En nuestra paciente es muy probable que el uso pasivo de la talidomida haya sido el causante del empeoramiento significativo de la HP, se realizaron pruebas para descartar otras causas como el tromboembolismo pulmonar (TEP) con una tomografía angiográfica negativa, así como el dímero D. Cabe destacar la HP leve que presentaba la paciente al inicio del tratamiento, era leve, con unos niveles de PSAP menores de 30 mm Hg. No existieron evidencias serológicas ni ecográficas de existencia de VIH o hipertensión portal como justificantes del aumento de la presión pulmonar.

En nuestro caso, dosis bajas de talidomida (50 mg diarios) produjeron un efecto satisfactorio sobre el sangrado digestivo (no requiriendo transfusión durante los meses de tratamiento) pero se debió suspender debido al empeoramiento de la HP, mejorando clínicamente en pocos días.

Los estudios controlados, concretamente, ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, no se han de realizar principalmente para poder identificar exactamente los factores de riesgo de la HP asociados al tratamiento por talidomida, sino para confirmar, primero, la asociación entre la exposición a talidomida y el desarrollo de HP, y, segundo, para confirmar que esta asociación sea causal. Es importante tener en cuenta e indicar que el número de pacientes pueda ser bajo, así como la necesidad de definir con exactitud los pacientes control.

Son necesarios estudios controlados para poder identificar los factores de riesgo de la HP asociados al tratamiento con talidomida. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la posibilidad de desarrollar o empeorar la HP en pacientes cuando se inicie tratamiento con talidomida. Además, consideramos que la evaluación ecocardiográfica en estos pacientes es necesaria puesto que nos ayudará en el pronóstico, en la evaluación de la eficacia del tratamiento pautado para la HP y también para calcular la presión pulmonar estimada así como nos indicará signos de alerta tales como el empeoramiento de la TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) o la PSAP (presión sistólica arteria pulmonar) que nos harán retirar o no el fármaco.

## Bibliografía

1. Garrido A, Sayano M, López J, León R, Bellido F, et al. Thalidomid in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Feb;104(2):69-71.
2. Molina infante J, Pérez Gallardo B, Hernández Alonso M, Mateos Rodríguez JM, Dueñas Sadornil C, Fernandez Bermejo M. Octreo-

- tide long acting release for severe obscure gastrointestinal haemorrhage in elderly patients with serious comorbidities. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:667-70.
3. Vega J, Helmuth G, Rodríguez M<sup>a</sup>A, Vergara M<sup>a</sup>T. Uso de la Talidomida en sangrado recurrente por angiodisplasias gastrointestinales. Caso Clínico. *Rev Med Chile*. 2011;139:900-913.
  4. Efficacy of Thalidomide for Refractory Gastrointestinal Bleeding From Vascular Malformation. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD. *Gastroenterology*. 2011;141:1629-37.
  5. Villa A, Mazzola A, Ghio S, Martinoli E, Marino P. Reversible pulmonary hypertension related to Thalidomide treatment for Multiple Myeloma. *Case Rep Oncol*. 2011;4:487-9.
  6. Pepke-Zaba J, Morrell NW: the endothelin system and its role in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Thorax*. 2005;60:443-4.
  7. Steiner MK, Preston IR, Klinger Jr, Hills NS. pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:245-50.
  8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45. DOI 10.1038/clpt.1981.154.
  9. Lafaras C, Mandala E, Verrou E, Platogiannis D, Basbetakis N, Bichiniotis T, et al. Non-thromboembolic pulmonary hipertensión in multiple myeloma, alter thalidomide treatment: a pilot study. *Ann Oncol*. 2008 Oct;19(10):1765-9. Epub 2008 May 13.
  10. Andriana I Papaioannou, Konstantinos Kostikas, Panagoula Kollia, Konstantinos I Gourgoulisanis. Clinical implications for Vascular Endothelial Growth Factor in the lung: friend or foe? *Respir Res*. 2006; 7(1): 128. Published online 2006 October 17. doi: 10.1186/1465-9921-7-128.
  11. 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 September; 23(9): 625-631.
- R. Hurtado García<sup>1\*</sup>, M. García Rodríguez<sup>1</sup>,  
A. Martínez Caselles<sup>1</sup> y C. Devesa<sup>2</sup>
- <sup>1</sup>*Servicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante).*  
<sup>2</sup>*Servicio de Farmacia, Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante).*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: robex2@hotmail.com (Robert Hurtado García)
- Recibido el 14 de noviembre de 2012; aceptado el 25 de marzo de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.545