

DOCUMENT DE CONSENS

Diagnòstic i tractament d'angiodisplàsies gastrointestinals

Maig 2024



Societat
Catalana de
Digestologia



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



Aquesta entitat dona suport als Objectius de Desenvolupament Sostenible





Correspondència

Dra. Pilar García Iglesias

Gastroenterologia, Consorci Sanitari de L'Anoia Hospital Universitari Igualada, Barcelona.

email: pgarciai71@gmail.com

Diagnòstic i tractament d'angiodisplàsies gastrointestinals

maig de 2024

Autors:

Consuelo Ramirez¹, Albert Martin-Cardona^{2,11}, Marta Gallach³,
Montse Planella¹, Xavier Calvet^{4,11}, Francisco Rodriguez-Moranta⁵,
Carme Loras^{2,11}, Carmen Alonso Cotoner^{6,9},
Antoni Riera Mestre^{7,8,9}, Pilar Garcia-Iglesias¹⁰

(1) Servei de Digestiu. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Grup de Recerca de malalties digestives. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida). (2) Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Terrassa, Barcelona. (3) Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Vic. Barcelona. (4) Servei d'Aparell Digestiu. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. (5) Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. (6) Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Laboratori de Neuroinmunogastroenterologia, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona. (7) Unitat de Telangiectasia Hemorràgica Hereditària, Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. (8) Institut de Recerca Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. (9) Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona, Barcelona. (10) Servei d'Aparell Digestiu. Consorci Sanitari de L'Anoia. Hospital Universitari de Igualada. Barcelona. (11) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

ÍNDEX

LLISTA D'ABREVIACIONS	5
1. INTRODUCCIÓ	6
2. METODOLOGIA	7
2.1. RECOMANACIONS PRINCIPALS	7
3. DEFINICIÓ	9
4. FISIOPATOLOGIA	10
5. FACTORS DE RISC	10
6. MANIFESTACIONS CLÍNiques I EPIDEMIOLOGIA	11
7. DIAGNÒSTIC ENDOSCÒPIC: ENDOSCÒPIA DIGESTIVA ALTA, ENDOSCÒPIA DIGESTIVA BAIXA, CÀPSULA ENDOSCÒPICA I ENTEROSCÒPIA	13
8. TRACTAMENT	19
9. TRACTAMENT ENDOSCÒPIC: TRACTAMENTS TÈRMICS (COAGULACIÓ PLASMÀTICA AMB ARGÓ, ELECTROCOAGULACIÓ, RADIOFREQUÈNCIA), TRACTAMENTS MECÀNICS (CLIPS ENDOSCÒPICS, LIGADURA AMB BANDES), INJECCIÓ DE SUBSTÀNCIES (ESCLEROSI), ALTRES (RESECCIÓ ENDOSCÒPICA I UTILITZACIÓ DE POLS O SUBSTÀNCIES HEMOSTÀTIQUES)	27
9.1. TRACTAMENTS TÈRMICS	27
9.2. TRACTAMENTS MECÀNICS	30
9.3. INJECCIÓ DE SUBSTÀNCIES	30
9.4. ALTRES	31
10. SITUACIONS ESPECIALS	31
10.1. PACIENT ANTIAGREGAT/ANTICOAGULANT	31
10.2. TELANGIECTÀSIA HEMORRÀGICA HEREDITÀRIA O SÍNDROME DE RENDU OSLER	31
10.3. PACIENT REFRACTARI	33
11. ALGORITME DE DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT	34
REFERENCIES	35



LLISTA D'ABREVIACIONS

ADGI Angiodisplàsia gastrointestinal
AINE Antiinflamatoris no esteroïdals
APC Coagulació plasmàtica d'argó
CE Càpsula endoscòpica
DAVI Dispositius d'assistència ventricular esquerra
DAE Enteroscòpia assistida per dispositiu
EDA Endoscòpia digestiva alta
EDB Endoscòpia digestiva baixa
DAI Desfibrilladors automàtics implantables
FANV Fibril·lació auricular no valvular
GAVE Ectàsia Vascular Antral
GI Gastrointestinal
GR Grau de recomanació
HD Hemorràgia digestiva
HHT Telangiectàsia hemorràgica hereditària
IRC Insuficiència renal crònica
LAA Oclusió mecànica de l'apèndix auricular esquerre
QE Qualitat de l'evidència
RF Radiofreqüència
SCD Societat Catalana de Digestologia
TAVI Implantació de vàlvula aòrtica transcatheter
TC Tomografia Computeritzada
VEGF Factor de creixement endotelial vascular
vWF Factor de Von Willebrand



1. INTRODUCCIÓ

Les angiodisplàsies gastrointestinals (ADGI) són les anomalies vasculars més freqüents del tracte digestiu i representen una causa habitual d'hemorràgia digestiva (HD) a la població d'edat avançada. El quadre clínic consisteix en episodis recurrents d'HD en forma de hematèmesi, melenes, hematoquèzia, rectorràgia i/o anèmia ferropènica. Els pacients típics són > 60 anys i amb comorbiditats múltiples —insuficiència renal crònica (IRC), malalties cardiovasculars com la fibril·lació auricular no valvular (FANV) o l'estenosi aòrtica...—. Aproximadament, el 90% de les hemorràgies per ADGI s'aturen espontàniament però la probabilitat de recidiva, especialment les localitzades al budell prim, és alta i, sovint, el gran nombre i la localització de les lesions en dificulta l'accés i l'erradicació.

Hi ha diferents opcions de tractament: (1) conservador amb suplementes de ferro (oral o endovenós) i, quan sigui necessari, transfusions de concentrats d'hematies, (2) endoscòpic; el més habitual amb coagulació plasmàtica d'argó (APC) i (3) farmacològic amb anàlegs de la somatostatina (octreòtida i lanreòtida) o antiangiogènics (talidomida i bevacizumab). L'abordatge mitjançant angiografia - embolització i/o cirurgia es reserva en casos d'hemorràgies greus i casos excepcionals.

El tractament endoscòpic amb APC té una resposta clínica del 90% però la recidiva freqüent del sagnat i aparició de noves lesions a diferents localitzacions limita moltes vegades la seva utilització repetida. Com a resultat, alguns d'aquests pacients desenvolupen anèmia refractària i presenten uns alts requeriments de transfusions. Això comporta una disminució de la seva qualitat de vida i s'associa amb una elevada morbi-mortalitat (especialment cardiovascular) i una important despesa sanitària cada any. La durada de les hospitalitzacions oscil·la entre 4,3 i 18,2 dies. L'HD del intestí prim té l'ingrés hospitalari més llarg entre les HD. Fins al 20% dels pacients prèviament hospitalitzats per ADGI reingressaran en un termini de 30 dies, per recidiva de l'HD o descompensacions de comorbiditats prèvies. A més, les taxes d'hospitalitzacions per complicacions de ADGI estan augmentant de manera exponencial, demostrat per l'augment del 309 i 497% de les hospitalitzacions per ADGI amb i sense hemorràgia, respectivament, entre 2001 i 2011. El consum de recursos sanitaris és especialment elevat en les ADGI del intestí prim. Aquest grup va requerir un nombre més elevat de procediments diagnòstics i de transfusions de concentrats d'hematies en comparació amb l'HD per ADGI de còlon.¹ A més, molts pacients prenen fàrmacs antiagregants i/o anticoagulants, cosa que dificulta encara més el tractament. Per tant, determinar quina és la millor estratègia terapèutica és un repte. El tractament actual és molt divers i no hi ha establertes pautes terapèutiques. Per aquest motiu, des de la Societat Catalana de Digestologia (SCD) s'ha elaborat aquest document de consens amb l'objectiu d'oferir unes recomanacions pràctiques i actuals basades en l'evidència i, en el seu defecte, per consens d'experts, sobre el diagnòstic i el tractament de les ADGI.



2. METODOLOGIA

Des de la SCD es va convidar els autors a participar a la redacció i posterior revisió del "*Document de consens: Diagnòstic i tractament d'angiodisplàsies gastrointestinals*". El document va ser redactat per un grup d'experts que inclou metges gastroenteròlegs, endoscopistes i internistes designats per la SCD. Es va dividir la redacció en 10 seccions diferents.

Es va realitzar una revisió no sistemàtica de l'evidència a diferents bases de dades electròniques: PubMed (MEDLINE), Biblioteca Cochrane i Google Scholar fins a novembre del 2023. Per a l'estratègia de cerca es van utilitzar els següents termes MESH: "angiodysplasia", "arteriovenous malformation", "angioectasia", "vascular ectasia", "vascular lesions", "vascular abnormalities", "vascular malformations", "gastrointestinal bleeding", "occult gastrointestinal bleeding", "thalidomide", "hormonal therapy", "oestrogen therapy", "oestrogen-progesterone therapy", "somatostatin analogues", "octreotide", "long-acting release octreotide", "bevacizumab", "lenalidomide" en diferents combinacions i usant els operadors booleans AND, OR i NOT. No es van incloure resums de reunions, cartes a l'editor, publicacions de casos clínics, ni sèries de casos amb menys de 10 pacients. A més, cada autor va utilitzar la bibliografia personal i les bases bibliogràfiques per escriure cada apartat.

Les recomanacions es presenten segons la metodologia basada en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group):^{2,3} grau de recomanació (GR) fort o dèbil i qualitat de l'evidència (QE) alta, moderada, baixa o molt baixa. Quan l'evidència científica és nul·la o escassa, les recomanacions es basen en les opinions del grup d'experts. Les seccions es van reunir en un esborrany inicial que va ser revisat individualment per cadascun dels experts. Els aspectes controvertits es van comentar en diverses teleconferències al llarg del 2023 per arribar al màxim acord possible i es va redactar el document final. La versió definitiva va ser aprovada i revisada per tots els autors. Finalment, el manuscrit es va publicar a la pàgina web de la SCD com a Document de Posicionament després de l'aprovació per la Junta.

2.1. RECOMANACIONS PRINCIPALS

RECOMANACIÓ 1

- No es recomana el tractament de les ADGI trobades de forma incidental en pacients sense clínica d'HD i/o anèmia.
- Es recomana avaluar tant el tracte gastrointestinal superior com l'inferior en el diagnòstic inicial en pacients amb ADGI simptomàtica.

(GR) fort i (QE) baixa

RECOMANACIÓ 2

- La capsula endoscòpica (CE) és l'exploració de primera línia per estudiar l'intestí prim en el context d'HD i/o anèmia amb endoscòpia digestiva alta (EDA) o endoscòpia digestiva baixa (EDB) prèvies sense lesions.



- Si la sospita d'HD/anèmia per ADGI és alta i l'exploració inicial (EDA i/o EDB) ha estat subòptima es recomana repetir el procediment previ a l'inici de l'estudi de l'intestí prim.
- L'enteroscòpia es l'exploració d'elecció per al tractament de lesions a l'intestí prim.
(GR) fort i (QE) alta.

RECOMANACIÓ 3

- Es recomana el tractament amb ferro oral o endovenós i la transfusió de concentrats d'hematies d'acord amb les guies clíniques recents.
(GR) fort i (QE) alta

RECOMANACIÓ 4

- Els anàlegs de la somatostatina són segurs i poden ser útils com a teràpia per controlar el sagnat per ADGI, especialment a budell prim.
(GR) fort i (QE) moderada.

RECOMANACIÓ 5

- La talidomida és efectiva com a teràpia de rescat per controlar el sagnat per ADGI, però està limitada per els freqüents efectes secundaris en un percentatge significatiu de pacients.
(GR) fort (QE) baixa

RECOMANACIÓ 6

- Es considera que el paper dels fàrmacs antiangiogènics (bevacizumab i lenalidomida) es prometedor, especialment per la menor incidència d'efectes secundaris que la talidomida.
(GR) dèbil (QE) baixa

RECOMANACIÓ 7

- Actualment no hi ha evidència sobre la utilitat del àcid tranexàmic en pacients amb ADGI no associada a l' HHT, per la qual cosa no es recomana el seu ús.
(GR) fort i (QE) dèbil
- No es recomana l'ús de fàrmacs hormonals per al tractament de ADGI.
(GR) fort i (QE) alta

RECOMANACIÓ 8

- En pacients amb ADGI, l'LAAC pot ser una alternativa eficaç als anticoagulants orals si aquests estan contraindicats i el tractament conservador, endoscòpic i/o mèdic de les ADGI és insuficient .
(GR) fort i (QE) dèbil

RECOMANACIÓ 9

- El tractament endoscòpic d'elecció les ADGI és l'APC.
(GR) fort i (QE) moderada.



RECOMANACIÓ 10

- Pel tractament del GAVE, l'APC es considera la tècnica d'elecció. El tractament amb bandes es comença a considerar en algunes revisions recents com la tècnica d'elecció.

(GR) fort (QE) moderada

RECOMANACIÓ 11

- Es recomana l'optimització del tractament anticoagulant i/o antiagregant dels pacients amb ADGI.
- Els pacients amb estenosi aòrtica i ADGI es recomana la valoració de la reparació de la vàlvula per tècniques quirúrgiques (biopròtesi) o amb l'implantació de vàlvula aòrtica transcatèter (TAVI) per a millorar la clínica de HD.

(GR) fort (QE) moderada

3. DEFINICIÓ

Les ADGI constitueixen la malformació vascular adquirida més comuna del tracte digestiu. Són capillars arterials o venosos anòmals dilatats i amb parets primes localitzats a la mucosa i submucosa gastrointestinal distribuïnt-se de forma aïllada o múltiple a l'estómac, intestí prim i/o còlon i que no estan associades a altres lesions vasculars a la pell o altres òrgans.

La primera descripció del terme ADGI va ser el 1839, però no va ser fins a finals dels 70 quan es va fer servir per descriure les lesions vasculars gastrointestinals.⁴ Des de llavors, a la literatura s'han fet servir una varietat de termes com a sinònims; angioectàsia, malformació arteriovenosa, telangiectàsia, èctasia vascular, angioma i angiodisplàsia i la terminologia pot resultar confusa.⁵

Les telangiectàsies solen denominar-se en el context de malalties sistèmiques o congènites com per exemple la telangiectàsia hemorràgica hereditària —de l'anglès, *hereditary hemorrhagic telangiectasia* (HHT)— i consisteixen en connexions anòmales entre el lit capillar arterial i venós. Els angiomes fan referència a tumors vasculars. La malformació arteriovenosa es reserva per a referir-se a malformacions congènites vasculars. El terme ectàsia vascular fa referència a una forma especial de lesió vascular a l'estómac: Ectàsia Vascular Antral (GAVE) en què els vasos sanguinis es disposen dilatats adoptant una disposició lineal que semblen sortir del pílor (per això també rep el nom *watermelon stomach*).

Finalment, angiodisplàsia i angioectàsia s'han fet servir indistintament però a Europa ha estat el terme angiodisplàsia el més utilitzat. Segons el Consens Internacional⁶ per a definir la nomenclatura i semàntica de les lesions vasculars del budell prim ambdós termes es podem fer servir indistintament. Aquest Consens Internacional es el que farem servir en aquest document sobre la nomenclatura de les lesions vasculars de l'intestí prim (Taula 1, imatges 1-5).



4. FISIOPATOLOGIA

La patogènia de les ADGI és incerta. Es descriuen dos mecanismes principals:

1) "Teoria mecànica"⁷ on a causa de l'envelliment es produiria una obstrucció parcial de les venes submucoses, per l'augment de la contractilitat de la capa muscular pròpia. Aquesta obstrucció crònica provocaria un debilitament dels esfínters precapillars, creant congestió i donant lloc a la formació de petites collaterals arteriovenoses i 2) "Teoria angiogènica"^{8,9} on l'isquèmia de la mucosa, a causa de la hipòxia crònica i/o la disminució crònica del flux sanguini en el context de malalties cardíques i respiratòries, té un paper central. Es creu que la isquèmia de la mucosa potencia un desequilibri entre els factors proangiogènics i antiangiogènics responsables de l'aparició d'una neovascularització patològica. S'ha demostrat un augment de l'expressió de factors angiogènics, és a dir, del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) i el factor de creixement bàsic dels fibroblasts. Més recentment, s'ha implicat també el factor de Von Willebrand (vWF), que ajuda en la regulació de l'angiogènesi. S'ha demostrat in vitro que la inhibició de la secreció per part de les cèl·lules endotelials de vWF provoca una regulació positiva de l'angiogènesi.¹⁰

5. FACTORS DE RISC

La prevalença d' ADGI augmenta en poblacions de major edat, en pacients amb IRC, malaltia de von Willebrand, estenosi aòrtica, portadors de dispositius d'assistència ventricular esquerra i a l' HHT.

- **Insuficiència renal crònica (IRC):** El risc augmenta amb el temps i la gravetat de la malaltia renal. Les ADGI representen el 20-30% dels episodis d'hemorràgia alta i baixa a la IRC. Es desconeix el motiu. Una explicació seria que les ADGI no són més comunes, sinó que es detecten amb major freqüència degut al major risc de sagnat associat amb la disfunció plaquetària induïda per l'urèmia.¹¹⁻¹⁴
- **Malaltia de von Willebrand:** La malaltia es caracteritza per una deficiència quantitativa o qualitativa, del vWF, una glicoproteïna multimèrica de grans dimensions implicada en l'hemostàsia. El vWF és essencial per a l'adhesió i agregació plaquetària. La prevalença d'ADGI i les taxes d'hemorràgia difereixen entre els subtipus de malaltia de von Willebrand. El tipus 2A representa el 39% dels casos notificats i el tipus 3, el 14,4%, mentre que el tipus 1 només representa l'11,6%.¹⁵⁻¹⁷
- **Dispositius d'assistència ventricular esquerra (DAVI):** són una forma, cada cop més freqüent, de suport mecànic per a pacients amb insuficiència cardíaca terminal. L'HD és present a aproximadament el 20-27% dels pacients. L'etiologia més freqüent son les ADGI (29%) de les quals gairebé el 55% es troben a l'estómac i duodè i un 30% afecten el jejú. Els pacients amb DAVI que desenvolupen HD no tenen una major mortalitat en comparació amb un grup control.^{18,19} Cal destacar que s'ha demostrat que en els pacients amb DAVI la HD desapareix després del trasplantament cardíac.²⁰



- **Estenosi aòrtica:** L'HD per ADGI en pacients amb estenosi aòrtica es denomina síndrome de Heyde.²¹ Un possible mecanisme pel qual l'estenosi aòrtica pot conduir al desenvolupament d'ADGI és a través del desenvolupament d'una forma adquirida de la malaltia de von Willebrand. Es creu que és el resultat de l'alteració mecànica dels multímers del vWF durant el pas turbulent a través de la vàlvula estenosada i d'una interacció anòmala del vWF amb les plaquetes. La pèrdua de multímers del vWF condueix a l'augment de l'angiogènesi.⁴ L'HD clínicament significativa s'estima que es produeix en l'1-3% dels pacients amb estenosi aòrtica moderada a severa i la incidència d'estenosi aòrtica en pacients amb HD es del 1,5%.²²⁻²⁴ S'ha observat que el sagnat per ADGI millora significativament després de la reparació de la vàlvula per tècniques quirúrgiques (biopròtesis) o amb la implantació d'una vàlvula aòrtica transcatheter (TAVI).^{21,25}

6. MANIFESTACIONS CLÍNIQUES I EPIDEMIOLOGIA

Les ADGI es poden trobar durant l'avaluació d'una HD aguda o crònica en forma d'anèmia ferropènica o de forma incidental durant una endoscòpia que es realitza per un altre motiu en pacients asimptomàtics. Representa una causa freqüent d'HD en el pacient d'edat avançada. Si es produeix sagnat, tendeix a ser recurrent i crònic. Una hemorràgia aguda amb inestabilitat hemodinàmica és molt menys habitual.^{26,27}

a) Localització de les lesions

L'HD pot tenir lloc a múltiples llocs del tracte gastrointestinal. Abans de la introducció de la CE i l'enteroscòpia assistida per dispositiu (DAE), es pensava que les ADGI eren més freqüents en el cec i el còlon ascendent. En estudis recents, en què es revisa tot el tracte digestiu, s'ha trobat que són més freqüents a l'intestí prim (57-80%), seguit del còlon (44%) i l'estómac (32%).^{28,29} Aproximadament, el 40-60% dels pacients amb ADGI tenen més d'una lesió. A més, si bé l'ADGI sol ser present a la mateixa zona del tracte gastrointestinal, podem trobar lesions sincròniques en altres llocs en aproximadament el 20% dels pacients.³⁰ Es per això, la importància d'avaluar tant el tracte gastrointestinal superior com l'inferior en pacients amb ADGI simptomàtica.

- **Còlon.** En pacients occidentals, la majoria de lesions es troben al còlon dret (54-82%).^{31,32} La prevalença d'ADGI a còlon en adults sans asimptomàtics es va estimar en el 0,83% i cap va desenvolupar HD durant un seguiment mitjà de 3 anys.³³ Per tant, no es recomana el tractament de les lesions trobades de forma incidental en pacients sense clínica d'HD i/o anèmia. La freqüència de ADGI colònica com a causa d'HD baixa oscil·la entre 3% i el 40%. El 27% dels pacients amb ADGI de còlon tenen múltiples lesions que involucren ≥2 segments del còlon.
- **Intestí prim:** En pacients >50 anys, les ADGI són la causa més freqüent d'HD sense troballes a l'EDA i EDB.³⁴ Múltiples estudis han informat que és la indicació més freqüent de CE, representant del 70-75% dels casos. La presència de ADGI s'ha demostrat en el 50-60% d'aquests casos. Les lesions es localitzen en jejú i duodè (50-80%) i del 5% al 20% en ili.³⁴⁻³⁶



- Estómac i duodè: Les ADGI es consideren la causa d'HD alta en el 4-7% dels pacients. Es van trobar lesions múltiples en el 63% dels casos i a còlon en el 50% dels pacients amb HDA per ADGI.³⁷⁻³⁹

RECOMANACIÓ 1

- No es recomana el tractament de les ADGI trobades de forma incidental en pacients sense clínica d'HD i/o anèmia.
- Es recomana avaluar tant el tracte gastrointestinal superior com l'inferior en el diagnòstic inicial en pacients amb ADGI simptomàtica.

(GR) fort (QE) baixa

b) Història natural

La història natural de les ADGI està mal definida a la literatura. S'accepta que gairebé totes les lesions sagnen en algun moment, però el 90% d'aquests sagnats s'aturen espontàniament. Es produeix HD recidivant fins a un 70% dels casos, i encara que el risc és major dins dels dos primers anys després del diagnòstic, continua existint la possibilitat de recidiva en qualsevol interval des del diagnòstic. La localització al budell prim de les ADGI està associada amb més risc de recidiva, probablement per la dificultat en l'accessibilitat.^{27,40-42} Un metaanàlisi va trobar una taxa de recidiva general del 34% durant un període de seguiment mitjà de 22 mesos que augmentava al 45% en les ADGI de budell prim amb un temps de seguiment mitjà de 26 mesos.⁴³ Aquestes taxes de recidiva es mantenen >25%, malgrat l'ús d'algun tipus de tractament específic. S'ha demostrat també que les ADGI de intestí prim, en presència de lesions simultànies en altres segments del tracte digestiu (còlon o estómac), tenen 4 vegades més probabilitats de tenir una recidiva hemorràgica 12 mesos després del diagnòstic.⁴⁴

Altres factors descrits a la literatura associats a recidiva de l'HD per ADGI són: Edat >60 anys, malaltia valvular cardíaca, arrítmia, us d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE), anticoagulants, antiagregants i presentació prèvia en forma de HD oberta (es a dir amb visualització de sang).⁴³

c) Causalitat de l'hemorràgia

La majoria dels autors suggereixen que, en absència d'una altra etiologia evident d'hemorràgia es pot acceptar la responsabilitat de les ADGI. La presència de sagnat actiu durant l'exploració confirma també l'etiologia del sagnat.



7. DIAGNÒSTIC ENDOSCÒPIC: ENDOSCÒPIA DIGESTIVA ALTA, ENDOSCÒPIA DIGESTIVA BAIXA, CÀPSULA ENDOSCÒPICA I ENTEROSCÒPIA

L'endoscòpia digestiva és actualment la principal eina pel diagnòstic d'ADGI i del GAVE. Les modalitats endoscòpiques comunament utilitzades per a l'avaluació de l'intestí són: l'EDA, l'EDB, la CE, i l'enteroscòpia de pulsio o l'enteroscòpia intestinal profunda (enteroscòpia de doble baló, enteroscòpia d'un sol baló o EDA amb colonoscopi pediàtric). Les diferents exploracions endoscòpiques es realitzaran segons la clínica del pacient (hematèmesis, melenes, hematoquèzia, rectorràgia, o anèmia ferropènica sense exteriorització macroscòpica), i la gravetat de la simptomatologia (principalment, el grau d'estabilitat hemodinàmica i l'anemització). Habitualment, les exploracions inicials seran l'EDA i l'EDB.^{26,43} Ocasionalment, les ADGI poden passar desapercebudes depenent de diversos factors (experiència de l'operador, mala visibilitat, petita mida o ubicació difícil entre plects mucosos intestinals) o es poden diagnosticar erròniament com una àrea d'inflamació o traumatisme. Per tots aquests motius, si la sospita d'HD/anèmia per ADGI és alta i l'exploració inicial ha estat subòptima es recomana repetir el procediment previ a l'inici de l'estudi de l'intestí prim.^{45,46}

Respecte l' GAVE, requereix d'una EDA amb o sense biòpsies que ens confirmi el diagnòstic. La forma més habitual i coneguda visualitzada per EDA és el "watermelon stomach", taques vermelles vasculars que s'allunyen en espiral del pílor (imatge 6). El patró tipus "honeycomb stomach" (imatge 7) es presenta amb lesions similars, vermelles, esteses de forma difusa. Per últim, s'ha descrit el patró del GAVE nodular (imatge 8), consistent en lesions nodulars vermelloses. La biòpsia serà obligada en aquest últim patró per descartar altres entitats i confirmar el diagnòstic de GAVE. A l'estudi anatomopatològic, les tres variants fenotípiques tenen característiques d'hiperplàsia epitelial reactiva i ectàsia vascular, amb més troballes específiques que inclouen múscul llis, trombus microvasculars i fibrohialinosis amb freqüències variables de presentació depenent del fenotip. El GAVE el trobaren principalment a l'antre de l'estómac, però també es pot trobar a altres parts del tracte gastrointestinal així com: cardias, fundus gàstric duodè, jejú i el recte.⁴⁷



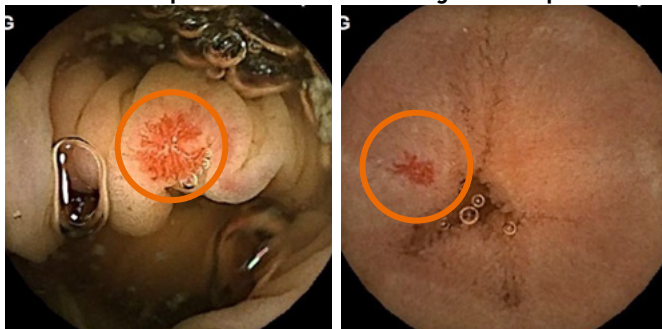
Taula 1. Consens Internacional Delphi sobre la nomenclatura i les descripcions de les lesions vasculars de l'intestí prim més freqüents⁶

Nomenclatura	Descripció	% consens*
Angiodisplàsia o angiectàsia	Una lesió plana, de color vermell brillant, clarament delimitada, amb dilatacions capil·lars tortuoses agrupades, dins de la capa mucosa (envoltades de vellositats intestinals). Pot ser petita (pocs mm) a gran (pocs cm).	100% / 93%
Taca eritematosa	Una zona vermellosa petita (pocs mm) i plana, sense cap aspecte de vas, dins de la capa mucosa (envoltada de vellositats intestinals).	87% / 80%
Punts vermells	Una lesió minúscula (menys d'1 mm), un punt pla amb una zona de color vermell brillant, sense aspecte lineal ni de vas, dins de la capa mucosa (envoltada de vellositats intestinals).	93% / 80%
Flebeectàsia	Una lesió petita (pocs mm), plana i lleugerament elevada, amb dilatació venosa blavosa que passa per sota de la mucosa (coberta per vellositats intestinals).	93% / 87%
Angiodisplàsia diminuta **	Una lesió clarament demarcada, lineal i de color vermell brillant, amb minúscules dilatacions capil·lars no agrupades, dins de la capa mucosa (envoltada de vellositats intestinals).	73% / 87%

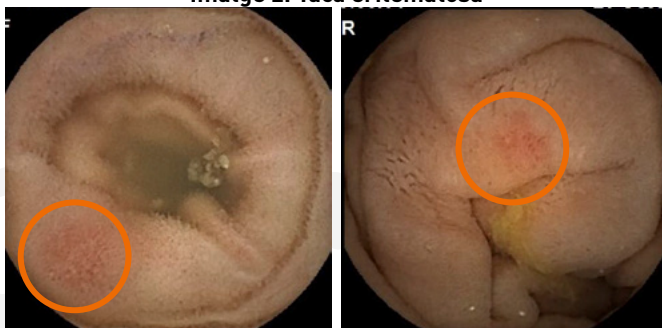
* % d'acord del consens d'experts en la nomenclatura i la descripció respectivament.

** No es va arribar al consens (el consens es va assolir quan almenys el 80% dels membres votants van puntuar "d'acord" o "molt d'acord").

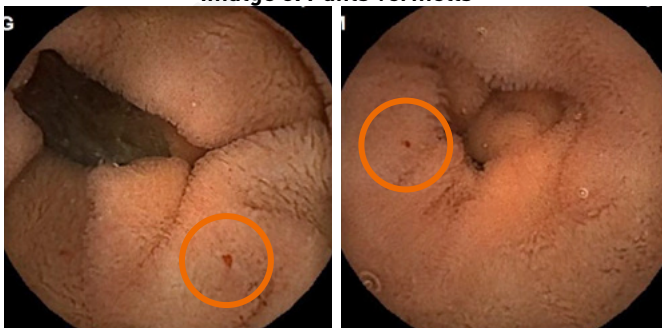
Imatge 1. Angiodisplàsies/angiectàsies. Ocasionalment es pot visualitzar la mucosa dels marges de la lesió més pàl·lida, donant l'aspecte característic del signe "halo pàl·lid"



Imatge 2. Taca eritematosa

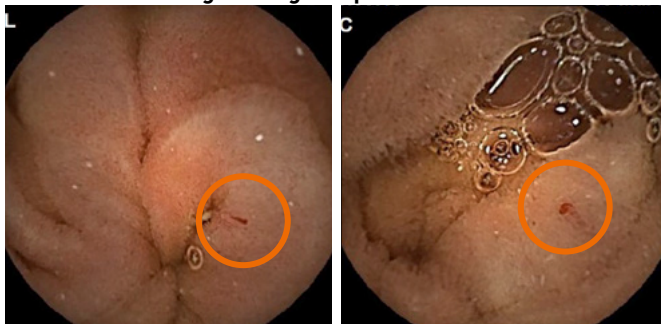


Imatge 3. Punts vermells





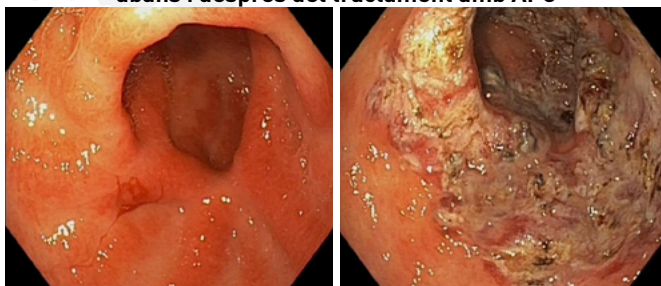
Imatge 4. Angiodisplàsia diminuta



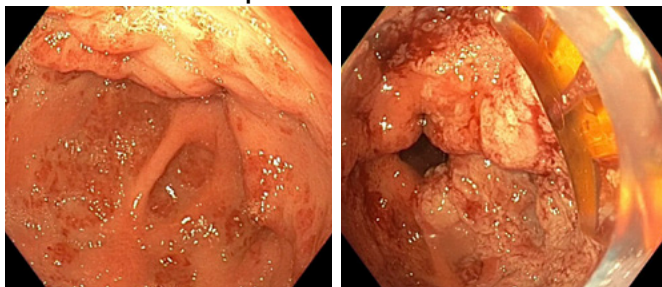
Imatge 5. Flebectàsia



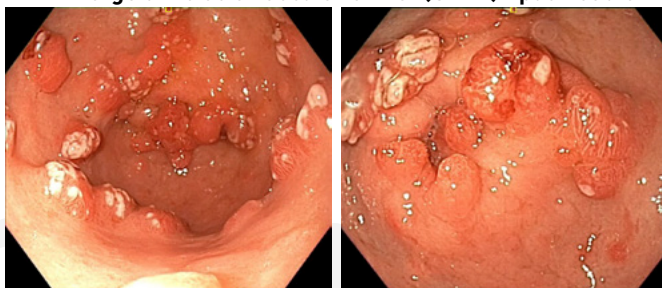
**Imatge 6. Ectàsia vascular antral (GAVE) tipus “watermelon”,
abans i després del tractament amb APC**



Imatge 7. Ectàsia vascular antral (GAVE) tipus "honeycomb stomach", abans i després del tractament amb RF



Imatge 8. Ectàsia vascular antral (GAVE) tipus nodular



La CE és l'exploració de primera línia per estudiar l'intestí prim en el context de HD amb EDA i EDB normals perquè és segura, acceptable i té un rendiment significativament més alt o, almenys, equivalent per al diagnòstic d'ADGI en comparació amb altres proves més invasives (com l'enteroscòpia o l'angiografia mesentèrica). En el document de consens de la SCD de CE de l'any 2022 s'explica àmpliament aquesta tècnica.⁴⁸ La guia de maneig d'HD baixa de la SCD⁴⁹ i la guia de la Societat Britànica de Gastroenterologia⁵⁰ recomanen que els pacients majors de 50 anys que presentin HD que tinguin una EDA i una EDB negatives es realitzi una CE per localitzar l'etiologia del sagnat. El rendiment diagnòstic d'aquesta tècnica en l'estudi de l'HD és superior a l'enteroscòpia de pulsació i a la tomografia computeritzada (TC) per a la identificació de lesions clínicament significatives. A més, la seva realització en menys de 48 hores incrementa el rendiment fins al 91,9%.⁵¹ Els pacients amb ADGI conegudes i tractades a nivell gastro-duodenal o colònic que persisteixen amb anèmia ferropènica també són tributaris d'estudi amb CE per localitzar més lesions ADGI a l'intestí prim. Addicionalment, en pacients amb sagnat d'origen recurrent o anèmia ferropènica greu que tenien una CE negativa, una prova repetida amb CE va revelar la presència d'ADGI fins a un 29% dels pacients.⁵²⁻⁵⁴ La principal limitació de la CE és la impossibilitat de realitzar cap intervenció terapèutica i de netejar la mucosa (situació que



dificulta visualitzar lesions localitzades entre plects mucosos o ocultes per una visualització insuficient). En resum, la CE és molt útil per localitzar el lloc, la mida i el nombre de lesions d'ADGI, així com per guiar en la decisió sobre la millor ruta d'inserció de l'enteroscòpia (oral o anal) per aplicar el tractament.

Respecte l'enteroscòpia, fonamentalment s'utilitzarà en els casos en que s'han detectat lesions enterals amb altres proves diagnòstiques d'imatge (entero-ressonància, TC, CE) i es planteja una confirmació (biòpsia) i/o tractament. Requereix d'un dejuni mínim de 6-8 hores, i en el cas d'abordatge retrògrad, cal una preparació via oral semblant a una EDB. Es realitza amb sedació profunda, i es recomana que la duració del procediment no superi els 120 min, per disminuir el risc de pancreatitis. Es recomana l'ús de CO₂ per millorar el confort del pacient. Es du a terme per un endoscopista entrenat en la utilització de l'enteroscopi, així com un personal d'infermeria habituat a l'equipament i diferents utensilis que acompanyen la tècnica. Les tres tècniques d'enteroscòpia profunda de l'intestí prim (enteroscòpia de doble baló, enteroscòpia d'un sol baló i enteroscòpia en espiral) són comparables en termes de rendiment diagnòstic, capacitats terapèutiques i esdeveniments adversos. Encara que s'han demostrat taxes d'enteroscòpia total significativament més altes aconseguides amb l'enteroscòpia de doble baló (57-66%) en comparació amb l'enteroscòpia d'un sol baló (0-22%, $P<0,003$).⁵⁵ En un metanàlisi recent de vuit estudis, es van analitzar un total de 615 procediments, que van incloure 394 procediments d'enteroscòpia amb baló (majoritàriament, enteroscòpia amb doble baló) i 221 procediments d'enteroscòpia en espiral. No es van trobar diferències significatives en les taxes d'èxit diagnòstic i terapèutic així com en la profunditat d'inserció màxima entre els 2 procediments. Tanmateix, el temps del procediment va ser significativament més curt per al grup d'enteroscòpia en espiral en comparació amb el grup d'enteroscòpia amb baló ($P=0,010$).⁵⁶

Tot i els resultats prometedors de l'enteroscòpia en espiral s'han notificat problemes de seguretat que han obligat a la seva retirada del mercat.⁵⁷

L'elecció de la tècnica d'enteroscòpia dependrà en última instància de l'experiència local i la disponibilitat d'equips. En absència d'un tub d'enteroscòpia, situació freqüent en moltes unitats d'endoscòpia, es pot realitzar una EDA amb un colonoscopi pediàtric.

RECOMANACIÓ 2

- La CE és l'exploració de primera línia per estudiar l'intestí prim en el context d'HD i/o anèmia amb endoscòpia digestiva alta (EDA) o endoscòpia digestiva baixa (EDB) prèvies sense lesions.
- Si la sospita d'anèmia/HD per ADGI és alta i l'exploració inicial (EDA i/o EDB) ha estat subòptima es recomana repetir el procediment previ a l'inici de l'estudi de l'intestí prim.
- L'enteroscòpia es l'exploració d'elecció per al tractament de lesions a l'intestí prim.

(GR) fort i (QE) alta.



8. TRACTAMENT

L'elecció del tractament depèn de la presentació clínica de l'HD i la gravetat de l'anèmia. La decisió de tractar i les diferents modalitats de tractament depenen de la mida, el lloc i el nombre de lesions, així com de les característiques individuals de cada pacient. L'objectiu del tractament és aturar l'hemorràgia, però també, i més important, evitar la recidiva.⁴

a) Suport amb ferro i transfusions

El tractament de suport amb suplementació amb ferro oral o endovenós i transfusions de concentrats de hematies està indicat en el tractament de les ADGI. Per la tendència a la recidiva moltes vegades calen tractaments periòdics i els pacients es tornen dependents de les transfusions. Les indicacions i punts de tall per a la transfusió són les habituals recollides a diferent guies clíniques.⁵⁸⁻⁶⁰

RECOMANACIÓ 3

- Es recomana el tractament amb ferro oral o endovenós i la transfusió de concentrats d'hematies d'acord amb les guies clíniques recent.

(GR) fort i (QE) alta

b) Anàlegs de la somatostatina

L'octreotida és un polipèptid sintètic semblant a la somatostatina en estructura i en funció farmacològica. Suprimeix la secreció de l'hormona de creixement i la tirotropina a través de la seva acció a la hipòfisi a més de disminuir la secreció d'hormones pancreàtiques com la insulina, el glucagó i el peptid vasoactiu (VIP). Té altres funcions a nivell gastrointestinal: disminueix el flux esplàncnic, la motilitat intestinal, la secreció àcida, i altera l'absorció d'aigua, nutrients i electrolits. A més de la seva utilitat a l'hemorràgia per ADGI; els anàlegs de la somatostatina s'utilitzen en el tractament de tumors neuroendocrins, a la síndrome carcinoide i als tumors secretors de VIP així com a l'acromegàlia.⁶¹

El mecanisme d'acció proposat pel qual els anàlegs de la somatostatina poden prevenir o reduir l'HD són els següents: disminució del flux esplàncnic, increment de les resistències vasculars, millora en l'agregació plaquetària, inhibició de la secreció d'àcid, pepsina, gastrina, i inhibició de l'angiogènesi a través de la supressió del VEGF.^{62,63}

Molts estudis avalen l'ús de l'octreotida en el tractament de l'hemorràgia per ADGI per la seva efectivitat. Els estudis inicials utilitzaven la formulació subcutània cada 8-12 hores, amb l'incomoditat que representa per al pacient.

A les darreres dècades, els anàlegs de llarga acció de somatostatina s'han introduït per al tractament de l'hemorràgia per ADGI. El 1997 la comercialització de l'octreotida d'alliberament perllongat (OCT-LAR), administrat per via intramuscular una vegada cada 2 a 4 setmanes, va suposar un avantatge en quant a comoditat i compliment del pacient respecte a la formulació subcutània que requereix administracions diàries repetides.⁶⁴



Una revisió sistemàtica i una metaanàlisi recent⁶⁵ sobre l'efectivitat dels anàlegs de la somatostatina a l'HD per ADGI, va incloure 11 estudis i va analitzar 212 pacients. Els resultats van mostrar una disminució significativa en les transfusions d'hematies de 12,8 a 2,3 durant una mitjana de durada del tractament de 12 mesos. Aquesta revisió també va mostrar que les angiodisplàsies a l'estómac tenien una pitjor resposta al tractament que les de l'intestí prim i el còlon i que el tractament amb octreotida sembla més efectiu que amb lanreotida.

L'únic estudi controlat i aleatoritzat sobre l'eficàcia de l'octreotida en el tractament d'ADGI s'ha publicat recentment (estudi OCEAN). Es van comparar 31 pacients amb octreotida LAR intramuscular (40 mg cada mes durant 12 mesos) amb 31 pacients amb tractament *standard*. Es va obtenir una disminució estadísticament significativa en la transfusió de concentrats d'hematies en el grup de l'octreotida (11 grup octreotida comparat amb els 21 concentrats del grup tractament Standard).⁶⁶

La Taula 2 resumeix els estudis que analitzen l'efecte dels anàlegs de la somatostatina en el tractament de l'hemorràgia per ADGI.⁶⁶⁻⁷⁷

Tot i que diversos estudis han demostrat l'eficàcia dels anàlegs de la somatostatina per les diferències en el disseny de l'estudi, les característiques del pacient, els mesos de tractament i els períodes de seguiment diferents compliquen les avaluacions d'aquests resultats.

Finalment, el tractament amb anàlegs de la somatostatina s'associa amb una baixa freqüència d'efectes adversos. La majoria són digestives (diarrea, dolor abdominal) i són tolerables, rarament requereixen la interrupció del tractament. Tanmateix, aquests fàrmacs s'han d'utilitzar amb precaució en pacients amb colelitiasi asimptomàtica o diabetis mellitus difícil de tractar.²⁷

Les dosis recomanades són les següents:

- Sandostatin LAR® (Octreotida LAR) 20 mgr / mensual durant 6 -24 mesos. Administració intramuscular. A l'estudi OCEAN la dosis d'octreotide LAR va ser de 40 mg cada mes (2 injeccions).⁶⁶
- Somatulina autogel®, Myrelez® (Lanreotida) 60 mgr/ mensual, durant 6 -24 mesos. Administració subcutànea.

S'ha de considerar que es tracta d'una indicació fora de fitxa tècnica.

RECOMANACIÓ 4

- Els anàlegs de la somatostatina són segurs i poden ser útils com a teràpia per controlar el sagnat per ADGI especialment a budell prim
(GR) fort (QE) moderada



Taula 2. Estudis amb anàlegs de la somatostatina en el tractament de l'hemorràgia per ADGI.

ESTUDI	DISENY	N	TRACTAMENT	SEGUIMENT	VALORACIO	RESULTAT
Nardone 1999 Italia	Prospectiu Cohort	17	Octreotida 100 mcg c/ 8 hores subcutani 6 mesos	12 mesos	- Mitja de Hb (g/dl) - Concentrats transfosos /any	-5,7 abans de tractament vs 11,1 després del tractament. P value <0,0005 -8,8 abans de tractament vs 1,5 després de tractament P value <0,0005
Junquera 1999 Espanya	Retrospectiu Casos control (comparació amb grup control extern)	32	Octreotida 50mcg c/12 hores subcutani 12-24 mesos	13 mesos (12-36) *	% de tractament no assolit	23 % tractament vs 48 % control OR 3,1. P value 0,0043
Scaglione 2007 Italia	Prospectiu Cohort	13	Octreotida LAR 10 mg/ mes im 12 mesos	33 mesos (12-60) *	% de pacients amb Hb >12 g/dl, SOH negativa, sense precisar transfusió o ferro	69% any
Molina Infante 2009 Espanya	Prospectiu Cohorte	11	Octreotida LAR 20 mg/ mes im	15 mesos (5-48)**	Unitats d' hematies transfoses	4(0-4) * durant el tractament vs 14(9-49) ** previ a tractament P value 0,002
Bon 2012 França	Prospectiu Cohort	15	Octreotida LAR 20mg/ mes im-12 mesos	6- 36 mesos	Transfusions	2(0-14) * durant el tractament vs 10 (6-24) * previ a tractament P value 0,001
Salgueiro 2014 Portugal	Retrospectiu Cohort	16	Octreotida LAR 10- 20mg/ mes im 7-24 mesos	-----	Mitja de concentrats d' hematies transfosos/ mes	0,42 durant el tractament vs 1,84 abans del tractament P value 0,008
Nardone 2014 Italia	Retrospectiu Cohort	98	Octreotida LAR 20mg/ mes im 6 mesos	78 mesos	% de pacients sense transfusió, sense ingrés i amb Hb estable	40%

*Mitja i rang **Mediana i rang



ESTUDI	DISENY	N	TRACTAMENT	SEGUIMENT	VALORACIO	RESULTAT
Klimova 2015 Espanya	Retrospectiu Cohort	19	Octreotida LAR 10-20-30 mg/mes durant 6-84 mesos	-----	% de pacients sense transfusió, sense ingrés, sense tractament endoscòpic, Hb $\geq$ 9,5 gr/dl	36,8 %
Holleran 2016 Irlanda	Prospectiu Cohort	24	Octreotida LAR 20mg/ mes 3-17 mesos	-----	% de pacients sense recidiva o sense transfusió	70 %
Chetcuti 2016 UK	Retrospectiu Cohort	12	Lanreotida 60, 90 o 120 mg cada 4-6 setmanes sc	45 mesos	Mitja de Hb (g/dl) Concentrats transfosos	-7,1 abans de tractament vs 9,3 després de tractament. P value<0,007 -11 abans de tractament vs 3 després de tractament. P value <0,001
Frago 2018 Espanya	Retrospectiu Cohort	27	Lanreotida 60 o 90 mg cada 4 setmanes durant 6 mesos	32 mesos	Mitja de Hb (g/dl) Concentrats transfosos (total)	-8,6 abans de tractament vs 9.8 després de tractament. P value<0,012 -323 abans de tractament vs 152 després de tractament P value <0,048
Goltstein 2024 Països Baixos	Prospectiu Multicèntric Aleatoritzat	62	Octreotida LAR 40mg/ mes 12 mesos vs tractament standard (inclou endoscòpia)	60 setmanes	Concentrats transfosos	11 grup octreotida vs 21 grup tractament standard P value <0,012

*Mitja i rang **Mediana i rang



c) Inhibidors de l'angiogènesis

Talidomida

La talidomida és un fàrmac immunomodulador amb propietats antiinflamatòries (inhibeix el factor de necrosi tumoral) i antiangiogèniques produint la supressió de l'expressió de VEGF, tot i que es desconeix el mecanisme antiangiogènic exacte.⁷⁸

Es va utilitzar per primera vegada per el control del sagnat per ADGI a principis de segle, des de llavors, diverses publicacions han demostrat la seva eficàcia en el control de l'hemorràgia i també en la reducció del nombre i mida de les lesions vasculars.^{79,80}

La Taula 3 resumeix els estudis que analitzen l'efecte de la talidomida en el tractament de l'hemorràgia per ADGI.⁸¹⁻⁸⁶

Tot i això, com amb els estudis realitzats amb els anàlegs de la somatostatina, tots els estudis publicats van incloure un escàs nombre de pacients i molt heterogenis amb les característiques clíniques, localització de les ADGI, tractament previs, i amb diferents definicions d'hemorràgia refractària o recidivant. Finalment, s'ha de considerar que les variables per a mesurar els resultats son molt diferents, la qual cosa en dificulta la comparació.

Només hi ha 2 estudis controlats aleatoritzats sobre l'eficàcia de talidomida en el tractament d'ADGI: el primer, publicat el 2011, inclou 55 pacients. Es van comparar 28 pacients amb talidomida (100 mg al dia durant 4 mesos) i 27 amb placebo (400 mg de suplement de ferro per via oral). El 71% dels pacients del grup de talidomida van aconseguir una reducció d'episodis hemorràgics en $\geq 50\%$ respecte al 4% dels que rebien ferro després d'un seguiment mitjà de 39 mesos.⁸¹

El segon estudi, publicat recentment, inclou 150 pacients distribuïts en tres grups a una dosi oral diària de 100 mg o 50 mg de talidomida o placebo durant 4 mesos. Els pacients van ser seguits durant al menys 1 any. Es va observar una reducció d'episodis hemorràgics en $\geq 50\%$ del 69%, 51% i 16%, respectivament.⁸⁶

A més, la talidomida va ser significativament eficaç en tots dos estudis per reduir tots els criteris de valoració secundaris, incloses les taxes de cessament d'hemorràgies, transfusions de sang i hospitalitzacions per hemorràgia.

L'efecte antiangiogènic de la talidomida pot persistir fins i tot després de suspendre-la. Per tant, els pacients poden beneficiar-se de tenir un període sense sagnat fins i tot després de suspendre la talidomida.⁸⁷

Els esdeveniments adversos no son greus però son molt freqüents i poden arribar a presentar-se al 73% del pacients. Inclouen els següents: restrenyiment, somnolència, entumiment de les extremitats (neuropatia perifèrica), edema, marejos i nivells elevats d'enzims hepàtics. La neurotoxicitat en forma de neuropatia perifèrica és l'efecte secundari a llarg termini més rellevant de la talidomida i el seu mecanisme subjacent encara no és clar però sembla dependre de la dosi. Per això, es recomana no superar el límit de 20 gr com a dosi total.⁸⁸ La principal preocupació de seguretat és l'efecte teratogènic, però en el cas d'ADGI



la majoria dels pacients tenen més de 60 anys, cosa que fa que sigui un problema menor.

Les dosis recomanades son les següents: Talidomida 100 mg dia oral durant 4 mesos. S'ha de considerar que es tracta d'una indicació fora de fitxa tècnica.

Taula 3. Estudis amb talidomida en el tractament de l'hemorràgia per ADGI

ESTUDI	DISENY	N	TRACTAMENT	SEGUIMENT	VALORACIO	RESULTATS
Ge 2011 Xina	Prospectiu Aleatoritzat No cec	55	25 mg / 6 hores 4 mesos	39 mesos	% de pacients amb disminució ≥50% episodis hemorràgia	71% tractament vs 3,7% (grup control ferro oral) P value <0,001
Garrido 2012 Espanya	Prospectiu Cohorts	12	200 mg/24 horas 4 mesos	4 mesos	Hemoglobina (Mitjana)	6,6 g/dl previ tractament vs 12,1 g/dl despres tractament
Garrido 2012 Espanya	Prospectiu Cohorts	15	200 mg/24 horas 4 mesos	----	Hemoglobina (Mitjana) Cirròtics	7 g/dl previ tractament vs 10 g/dl despres tractament
Chen 2016 Xina	Retrospectiu Cohorts	19	25 mg / 6 hores 4 mesos	42,6 mesos	% de pacients amb cessament y disminucio hemorràgia	66,8%
Bayudan 2020 EEUU	Retrospectiu Cohorts	80	100 mg/24 hores 4 mesos	12 mesos	% de pacients amb recidiva 6 mesos després de l'inici.	38,5%
Chen 2023 Xina	Prospectiu Multicèntric aleatoritzat Doble cec	150	50 mg/24hores vs 100mg/24 hores vs placebo 4 mesos	12 mesos	% de pacients amb disminució ≥50% episodis hemorràgia	68.6%/ 51.0%,vs16.0%, respectivament P value<0.001

RECOMANACIÓ 5

- La talidomida és efectiva com a teràpia de rescat per controlar el sagnat per ADG, però està limitada pels freqüents efectes secundaris en un percentatge significatiu de pacients.

(GR) fort (QE) baixa

Altres antiangiogènics

La lenalidomida és un anàleg estructural de la talidomida amb propietats anti-angiogèniques, però té menys efectes secundaris i una activitat biològica més potent.^{4,26} Actualment, s'utilitza àmpliament en el tractament del mieloma múltiple i la síndrome mielodisplàstica.

Hi ha escasses dades publicades sobre l'ús de la lenalidomida per al tractament d'ADGI, la majoria son casos aïllats i sèries curtes. En una sèrie de 5 pacients



amb HD per ADGI i tots amb malaltia de VW l'administració oral de 5 mg/dia durant 3 setmanes i posterior ajustament de dosis i durada segons resposta va demostrar una disminució de la necessitat de transfusions i de procediments endoscòpics.⁸⁹

El bevacizumab és un anticòs monoclonal humà recombinant que inhibeix l'acció del VEGF i la posterior angiogènesi. Té indicació con a tractament d'algunes neoplàsies (còlon, mama, pulmó no microcític) i es recomana com a tractament en la telangectàsia hereditària hemorràgica. Hi ha pocs casos reportats sobre la seva efectivitat en pacients amb hemorràgia recurrent greu associada amb el síndrome de Heyde no candidats a reemplaçament valvular o amb persistència d'hemorràgia després del reemplaçament valvular.⁹⁰⁻⁹²

La sèrie més llarga de pacients refractaris a tractaments previs amb ADGI sense HHT tractats amb bevacizumab inclou 21 pacients amb comorbiditats greus. Van ser tractats durant 6 mesos, a dosi inicial de 5 mg/kg cada 2 setmanes fins a completar 4 dosis i després, segons resposta, eren revaluats per a les dosis de continuació. Es va evidenciar una disminució en la taxa de procediments endoscòpics, i una disminució en 10 vegades en la taxa de transfusió i més del 50% dels pacients van estar lliures de transfusió per 6 mesos amb pocs efectes secundaris.⁹³ Com el cas dels anàlegs de la somatostatina i de la talidomida es tracta d'una indicació fora de fitxa tècnica.

RECOMANACIÓ 6

- Es considera que el paper dels antiangiogènics (bevacizumab i lenalidomida) es prometedor, especialment per la menor incidència d'efectes secundaris que la talidomida.

(GR) dèbil (QE) baixa

d) Altres tractaments

Àcid tranexàmic

L'àcid tranexàmic és un fàrmac antifibrinolític utilitzat en diferents patologies hemorràgiques. Apareix com a fàrmac recomanat en el consens de tractament per a la HHT amb hemorràgia gastrointestinal no greu que és difícil de tractar endoscòpicament.^{94,95} Tot i això, hi ha poques dades sobre el seu ús en el tractament de l'ADGI i el seu ús ve limitat pel risc tromboembòlic que comporta.⁹⁶

Tractament hormonal

El tractament hormonal (barreja d'estrògens i progestàgens) es va començar a utilitzar als anys 80. Se'n desconeix el mecanisme d'acció exacte però s'ha suggerit que es pot deure a una combinació de disminució del temps de sagnat i del flux sanguini mesentèric. Els estudis inicials van informar un efecte favorable sobre la recidiva del sagnat.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Es tractava d'estudis retrospectius, no controlats i amb pocs pacients. Un assaig clínic aleatoritzat (ECA) multicèntric, en què van participar 72 pacients amb hemorràgia aguda i crònica tractats amb fàrmacs hormonals durant 1 a 3 anys no va mostrar cap benefici terapèutic.¹⁰¹ Aquest estudi va ser



clau per abandonar el tractament hormonal. En una metaanàlisi de l'any 2014 sobre l'eficàcia de diferents tractaments per a l'hemorràgia per AGDI el tractament hormonal no va ser efectiu (OR 1,0; IC del 95%: 0,49-1,96).¹⁰² La Taula 4 resumeix els estudis que analitzen l'efecte del tractament hormonal de l'HD per ADGI.

**Taula 4. Estudis amb tractament hormonal
en el tractament de l'hemorràgia per ADGI**

ESTUDI	DISENY	N	TRACTAMENT	SEGUIMENT	VALORACIO	RESULTAT
Van Cutsem 1990 Bèlgica	Prospectiu Doble cec Creuat	10	50 ug etinilestradiol + 1 mg noretisterona /24 hores 6 mesos	-----	% pacients amb transfusió	22% tractament vs 100% placebo P value <0,0002
Lewis 1992 EEUU	Retrospectiu Casos control	64	5 mg noretinodrel +75 ug mestranol /24 hores o 1 mg noretisterona+ 50 ug mestranol /12 hores	15,6 mesos (2-31) grup tractament i 13,4 mesos (1-23) grup control	% pacients sense transfusió	50 % tractament vs 44% control P value NS
Junquera 1995 Espanya	Retrospectiu cohorts	18	Linestrenol 2,5 mg +mestranol 75 ug/24 horas 3-60 mesos	-----	Episodis d'hemorràgia	4,4±1,2 abans de tractament vs 0,7±0,5 durant el tractament P value <0,05
Barkin 1998 EEUU	Prospectiu cohorts	25	5 mg noretinodrel+ 75 ug mestranol /24 hores o 1 mg noretisterona + 50 ug mestranol /12 hores	535 dies (25-1551)	% pacients amb recidiva d'hemorràgia	100 % abans de tractament vs 0% després de tractament
Junquera 2001 Espanya	Prospectiu Multicèntric aleatoritzat Doble cec	72	2mg noretisterona +10 ug etinilestradiol /24 hores 1-2 anys	1 any (1-3)	% pacients amb recidiva d'hemorràgia	39 % tractament vs 46% placebo P value NS



RECOMANACIÓ 7

- Actualment no hi ha evidència sobre la utilitat del àcid tranexàmic en pacients amb ADGI no associada a l' HHT, per la qual cosa no es recomana el seu ús.
(GR) fort i (QE) dèbil
- No es recomana l'ús de fàrmacs hormonal per al tractament de ADGI.
(GR) fort i (QE) alta

e) **Tancament percutani de l'orelleta esquerra**

En pacients amb FANV, l'oclusió mecànica de l'apèndix auricular esquerre (LAAC de l'anglès, left atrial appendage closure) mitjançant un dispositiu implantat permanentment pot ser una alternativa eficaç als anticoagulants orals si aquests estan contraindicats. L'LAAC no és inferior als anticoagulants orals directes per reduir l'hemorràgia, esdeveniments cardioembòlics i la mort cardiovascular. Els pacients amb ADGI no controlats amb tractament endoscòpic i/ o farmacològic es poden beneficiar de aquesta nova tècnica.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Un estudi observacional recent realitzat al nostre entorn on van incloure 19 pacients amb ADGI com a causa més freqüent HD es va veure que la taxa d'èxit del procediment de va ser del 100% amb una durada mitjana del tractament anticoagulant i antiagregant plaquetari de 92 dies. Un any després del procediment es va trobar una millora significativa dels valors de l'hemoglobina, una reducció del nombre de transfusions de concentrats d'hematies i dels ingressos hospitalaris.¹⁰⁷

RECOMANACIÓ 8

- En pacients amb ADGI, l'LAAC pot ser una alternativa eficaç als anticoagulants orals si aquests estan contraindicats i el tractament conservador, endoscòpic i/o mèdic de les ADGI és insuficient .
(GR) fort (QE) dèbil

9. TRACTAMENT ENDOSCÒPIC: TRACTAMENTS TÈRMICS (COAGULACIÓ PLASMÀTICA AMB ARGÓ, ELECTROCOAGULACIÓ, RADIOFREQUÈNCIA), TRACTAMENTS MECÀNICS (CLIPS ENDOSCÒPICS, LLIGADURA AMB BANDES), INJECCIÓ DE SUBSTÀNCIES (ESCLEROSI), ALTRES (RESECCIÓ ENDOSCÒPICA I UTILITZACIÓ DE POLS O SUBSTÀNCIES HEMOSTÀTIQUES)

9.1. TRACTAMENTS TÈRMICS

9.1.1. Coagulació plasmàtica amb Argó (APC)

La APC és un mètode d'electrocoagulació monopolar que utilitza l'alliberament sincronitzat del corrent elèctric a través d'un núvol de gas argó ionitzat (plasma).^{26,43} El gas argó està ionitzat i permet la transmissió del corrent d'alta freqüència a la lesió o teixit diana sense contacte directe, tot i que precisa d'una placa de dispersió sobre la pell del pacient. És un dels mètodes més utilitzats per tractar les ADGI i la GAVE. En comparació amb els mètodes de contacte, l'ús d'APC genera un efecte més homogeni al teixit i permet tractar àrees més àmplies amb més rapidesa. Una particularitat de l'APC és la profunditat de la lesió tissular motiu pel qual no s'ha de contactar directament amb el teixit. La profunditat de coagulació depèn de



la configuració de la potència del dispositiu i de la durada de l'aplicació.¹⁰⁸ Quan s'aplica APC la penetrància del flux elèctric al teixit és escassa, per la qual cosa, usat de la forma adequada, el risc de perforació és mínim, atès que la profunditat assolida amb aquesta tècnica no excedeixi els 3 mm. Una excepció és en el cas del cec i el còlon dret atès que el gruix de la paret en aquestes localitzacions és de 3 mm, aproximadament. Diversos estudis han avaluat la seguretat, eficàcia i resultats a llarg termini de l'APC per al tractament d'ADGI a l'intestí prim i còlon, principalment mitjançant l'ús de tècniques d'enteroscòpia assistida amb baló.^{26,43} Les taxes de re-sagnat oscil·len entre l'11% i el 19%, principalment com a resultat de la troballa de noves lesions. Els requeriments transfusionals disminueixen (fins un 90% dels casos) i els nivells mitjans d'hemoglobina augmenten. Les complicacions es produeixen en <2% dels procediments, destacant la perforació cecal. La utilitat de la injecció salina submucosa per formar un coixí fluid al còlon abans de la teràpia APC s'ha demostrat segura i redueix la profunditat de la lesió dels teixits.^{109,110} També hi ha casos reportats a la literatura d'explosió de gas colònic amb la conseqüent perforació intestinal durant l'APC.¹¹¹ Això també s'ha informat mitjançant altres tècniques d'electrocauteri i es creu que es degut a l'acumulació de gasos combustibles a concentracions altes a causa d'una insuficient preparació intestinal. Per tant, és molt important assegurar una correcta neteja de l'intestí abans de realitzar qualsevol procediment d'electrocauteri al còlon.

RECOMANACIÓ 9

- El tractament endoscòpic d'elecció les ADGI és l'APC.
(GR) fort i (QE) moderada

9.1.2. *Electrocoagulació*

La coagulació de lesions mitjançant força de biòpsia en calent (electrocoagulació monopolar) va ser la primera tècnica descrita per tractar ADGI a principis de la dècada de 1980.¹¹² Actualment, aquesta tècnica està en desús, donat l'elevat risc de complicacions (perforació, especialment a cec i còlon ascendent) i altes taxes de re-sagnat. Posteriorment, es van introduir les sondes de contacte bipolar per al tractament de les lesions vasculars. Es tracta d'un dispositiu bipolar que proporciona calor a través d'un corrent que flueix entre els dos elèctrodes a la punta de la sonda. A diferència de l'APC, les sondes bipolars necessiten contacte físic i fins i tot certa compressió entre el teixit i l'elèctrode perquè s'efectui un tractament efectiu. En els sistemes bipolars no cal fer servir una placa sobre la pell del pacient, ja que el mateix instrument té un elèctrode actiu i un altre de dispersió. El principal avantatge dels sistemes bipolars és que alliberen menor quantitat d'energia al teixit, d'aquesta forma és limitada la temperatura màxima generada, així com la profunditat de dany tèrmic.¹¹³ En canvi, l'inconvenient d'aquests sistemes és que cal més temps per aconseguir una coagulació efectiva i s'incrementa el risc d'adherència del teixit a la zona de contacte amb els elèctrodes.

L'ablació tèrmica mitjançant sondes de contacte bipolar i APC s'ha utilitzat per al tractament de les ADGI amb perfils d'eficàcia similars.¹¹⁴ Amb ambdues tècniques s'han notificat complicacions, inclosa la perforació sobretot a nivell de còlon dret.



Generalment, es recomana utilitzar APC com a primera línia a cavitat gàstrica, intestí prim i còlon transvers, descendent, sigma i ampolla rectal.^{26,43} En el cas del cec i colon ascendent, s'ha demostrat més lesió tèrmica amb la utilització de APC,¹⁰⁸ motiu pel qual, en aquesta localització es recomana tractament amb sonda bipolar¹¹³ o es pot utilitzar APC a potència baixa ($\leq 20W$), modo Pulsed i menys temps de tractament,¹¹⁵ realitzant sempre elevació amb solució salina fisiològica (per evitar la profunditat de la lesió tèrmica) en ambdues tècniques.

Pel que fa al tractament del GAVE, l'APC es considera la tècnica d'elecció, malgrat que altres teràpies com la lligadura amb bandes i la radiofreqüència (RF), semblen tenir millors resultats, sobretot pel que fa a la necessitat de realitzar més sessions i recurrència del tractament amb APC.^{47,116-118} Habitualment, es sol utilitzar una potència de 40-60 watts amb un flux de 0,8-2 l/minut. Els esdeveniments adversos menors inclouen principalment dolor epigàstric, distensió abdominal i úlcera lleu sagnant. També s'han descrit l'aparició de pòlips hiperplàsics i febre. Els esdeveniments adversos importants són poc freqüents, inclosa la síndrome de Mallory-Weiss, cicatrius d'úlcers, i sèpsies.

Hybrid-APC és un procediment modificat que crea un 'coixí de seguretat' injectant solució salina a la submucosa i aconsegueix lesions més profundes. També es pot associar injecció de polidocanol concomitant a l'aplicació d'APC.

Tant els marcapassos com els desfibrilladors automàtics implantables (DAI) són dispositius sensibles a l'electricitat generada al miocardi, però, aquesta propietat els fa sensibles a altres tipus de circuits elèctrics. Les noves generacions de marcapassos estan dissenyats per no veure's afectats per aquests impulsos elèctrics. En canvi, als DAI, aquests impulsos elèctrics poden induir una descàrrega inapropiada del DAI. Atès que aquest risc és molt elevat i seguint les recomanacions de les principals societats científiques, previ a la realització d'una d'aquestes tècniques (APC i/o bipolar) cal contactar amb el Servei de Cardiologia per establir les normes d'actuació i configuració del dispositiu DAI més apropiades a cada cas.¹¹⁵

9.1.3. Radiofreqüència

La radiofreqüència (RF) és una alternativa de segona línia de tractament pel maneig de lesions sagnants del tracte gastro-intestinal, com el GAVE i la proctitis actínica.^{47,116} Existeixen catèters específics (una pala coaxial a l'endoscòpia, sistema HALO, Covidien®; catèter HALO60 i HALO90,¹¹⁷ amb una àrea d'ablació d'entre 1,2 a 2,6cm², i el catèter HALO90 ULTRA que fins i tot pot tractar una àrea més gran de 5,2cm²), que es connecten a un generador d'energia i alliberen una RF que ocasiona una ablació tèrmica, destruint l'epiteli i làmina pròpia, sense afectar la capa submucosa. Després de l'aplicació de la tècnica de RF, el pacient acostuma a presentar dolor intens que precisa d'observació clínica, analgèsia i tractament antiàcid. Altres efectes adversos descrits igual que amb l'APC, inclou l'aparició de pòlips hiperplàsics, úlceres superficials, úlceres hemorràgiques i, fins i tot, sèpsia. S'ha de tenir present que, respecte l'APC, és un tractament més car i que de moment no existeix evidència científica sòlida que demostrï que sigui millor.¹¹⁷



9.2. TRACTAMENTS MECÀNICS

9.2.1. *Clips endoscòpics*

S'ha descrit la utilització d'hemoclips de forma eficaç i segura per al tractament d'ADGI sagnants, ja sigui com a monoteràpia o en combinació amb ablació tèrmica mitjançant APC i sondes de contacte.^{119,120} El clip és particularment útil en casos de lesions aïllades i relativament grans per obliterar el vas principal i reduir el risc de precipitar el sagnat per electrocoagulació posterior. També pot ser útil en pacients amb alt risc de sagnat a causa de fàrmacs (antiagregants, anticoagulants) o trastorns de la coagulació. També podrien fer-se servir després d'un tractament tèrmic en casos d'alt risc de perforació.

9.2.2. *Lligadura endoscòpica*

La lligadura d'angiodisplàsies amb bandes s'ha demostrat amb èxit però l'evidència és escassa.¹²¹ No s'han reportat complicacions greus tot i que s'ha descrit algun cas de sagnat secundari a úlcera post-lligadura. Donat que el sistema amb bandes està dissenyat per ser utilitzar amb un gastroscopi, solament es pot fer servir en aquelles lesions distals colòniques i lesions esofago-gàstric-duodenals.

Respecte al tractament del GAVE, sembla que la lligadura endoscòpica és superior a l'APC en termes de taxes d'erradicació endoscòpica, la recurrència de l'hemorràgia i necessitat de transfusió.¹¹⁸ En algunes situacions, ambdues tècniques poden realitzar-se de manera complementària. Ambdues intervencions semblen tenir esdeveniments adversos similars. Malgrat això, i a l'espera de més evidència científica, l'APC continua sent la tècnica de primera elecció en el tractament del GAVE, encara que el tractament amb bandes es comença a considerar en algunes revisions recents com la tècnica d'elecció.¹¹⁷

RECOMANACIÓ 10

- Pel tractament del GAVE, l'APC es considera la tècnica d'elecció. El tractament amb bandes es comença a considerar en algunes revisions recents com la tècnica d'elecció.

(GR) fort (QE) moderada

9.3. INJECCIÓ DE SUBSTÀNCIES

L'escleroteràpia per injecció (adrenalina diluïda, polidocanol/etanolamina) també s'ha descrit en diversos estudis, utilitzada de forma aïllada o combinada amb altres tècniques.¹²² No s'han realitzat més estudis possiblement a causa de la disponibilitat d'altres opcions terapèutiques com l'APC que han demostrat millor resultats.



9.4. ALTRES

9.4.1. Resecció endoscòpica

La resecció endoscòpica amb polipectomia, mucosectomia o dissecció submucosa s'ha descrit com un possible tractament de lesions vasculars del tracte gastro-intestinal. S'han descrits varis casos d'ADGI colòniques refractàries als tractaments convencionals, tractades amb polipectomia, mucosectomia o dissecció submucosa sense complicacions, tot i ser una tècnica molt poc utilitzada.¹²³⁻¹²⁵

9.4.2. Utilització de pols o substàncies hemostàtiques

La utilització de pols o substàncies hemostàtiques com Hemospray® i el PureStat®, són uns mètodes segurs i eficaços per al control temporal d'HD d'origen no varicosa. Recentment, s'han publicat aïllats casos sobre la utilització d'Hemospray® i PureStat® per al tractament de l'HD aguda secundària a angiodisplàsies o GAVE, però actualment l'evidència científica és molt escassa.¹²⁶⁻¹²⁸

10. SITUACIONS ESPECIALS

10.1. PACIENT ANTIAGREGAT/ANTICOAGULANT

Els pacients amb ADGI son d'edat avançada, amb comorbiditats cardiovasculars i això comporta indicació de tractament anticoagulant i/o antiagregant. Un metaanàlisi va evidenciar que suspendre el tractament anticoagulant augmenta la mortalitat cardiovascular.¹²⁹ Es per això que es recomana en pacients amb ADGI optimitzar el tractament amb fàrmacs amb menys tendència a l'HD, i disminuir el temps de tractament antitrombòtic doble.¹³⁰⁻¹³³ Finalment recordar que en el cas de pacients amb estenosi aòrtica, s'ha observat que l'HD per ADGI millora significativament després de la reparació de la vàlvula per tècniques quirúrgiques (biopròtesis) o amb la implantació d'una vàlvula aòrtica transcatèter (TAVI).^{21,25}

RECOMANACIO 11

- Es recomana l'optimització del tractament anticoagulant i/o antiagregant dels pacients amb ADGI. S'ha d'evitar suspendre el tractament.

[GR] fort [QE] moderada

10.2. TELANGIECTÀSIA HEMORRÀGICA HEREDITÀRIA O SÍNDROME DE RENDU OSLER

La HHT o síndrome de Rendu-Osler-Weber (ORPHA774) és una malaltia minoritària vascular sistèmica amb herència autosòmica dominant. Es pot diagnosticar clínicament utilitzant els criteris de Curaçao (epistaxi recurrent, telangiectàsies mucocutànies, lesions visceral i antecedents familiars) o mitjançant proves genètiques moleculars.¹³⁴ Variants patogèniques als gens endoglina (*ENG*) i receptor d'activina A tipus 1 (*ACVRL1*) es detecten en aproximadament el 85% dels casos, causant la HHT1 i HHT2, respectivament.¹³⁵ L'afectació pulmonar predomina a la HHT1 i l'hepàtica, a la HHT2.



La telangiectàsia és la lesió característica de la HHT i consisteix en vècules postcapilars dilatades connectades directament a arterioles, amb pèrdua del llit capil·lar normal.¹³⁶ Aquests microvasos són propensos a sagnar a causa de la fragilitat de les seves parets i del flux sanguini turbulent, principalment a la mucosa nasal o gastrointestinal (GI). La telangiectàsia a la mucosa nasal causa epistaxis espontànies i recurrents, sent la manifestació més freqüent i primerenca de la malaltia.¹³⁴ Per contra, l'afectació GI debuta cap a la cinquena o la sisena dècada de la vida.¹³⁷ La prevalença de telangiectàsies GI oscil·la entre el 13% i el 30% a la població general amb HHT fins a més del 90% en pacients amb HHT i anèmia.¹³⁸

L'afectació GI sol ser crònica, de baix grau i intermitent, i pot provocar anèmia greu amb un requeriment transfusional elevat i necessitat de ferroteràpia endovenosa.^{137,138} Tot i això, aquest sagnat ocult crònic sol ser difícil de diagnosticar clínicament en pacients amb HHT, ja que solen patir també epistaxi i, sovint, l'anèmia s'atribueix erròniament a les epistaxis exclusivament. Tot i que l'afectació GI està inclosa a les lesions viscerals definides als criteris de Curaçao, les guies internacionals només recomanen l'estudi endoscòpic en pacients adults amb anèmia desproporcionada a la gravetat de l'epistaxi.^{137,138} Tot i això, no hi ha una definició clara d'anèmia desproporcionada, per la qual cosa cal un alt índex de sospita de sagnat GI en els pacients amb anèmia greu i epistaxi recurrents. Recentment, s'han descrit factors de risc de patir afectació GI: edat, mutacions *ENG*, tabaquisme i xifres baixes d'hemoglobina.

Davant la sospita de HD, s'han de practicar tècniques d'endoscòpia digestiva per objectivar les telangiectàsies GI.¹³⁷ Aquestes telangiectàsies es troben amb més freqüència a l'estómac o duodè, per això es recomana la EDA com el procediment de detecció inicial.⁹⁴ No obstant això, si aquesta exploració resulta negativa i persisteix la sospita de sagnat GI, s'ha de considerar fer una CE per detectar telangiectàsies al llarg de l'intestí prim.^{94,137} De fet, les telangiectàsies múltiples (>10) solen trobar-se al jejú i l'ili. La majoria de telangiectàsies són ≤ 3 mm, però aquelles > 3 mm s'han relacionat amb una afectació GI més greu.¹³⁷

Encara que la coagulació amb APC és la teràpia endoscòpica més efectiva per l'HD activa, aquests pacients solen presentar telangiectàsies múltiples o no accessibles per a l'APC i, generalment, requereixen tractaments mèdics com a única opció terapèutica. A més, es desaconsella l'ús excessiu d'aquesta tècnica per evitar el dany iatrogènic repetit sobre la mucosa intestinal.⁹⁴ A les darreres Guies internacionals, es recomana l'ús de bevacizumab, per al tractament de l'afectació GI greu.⁹⁴ Tot i que no hi ha una pauta específica, se solen utilitzar dosis de 5 mg/kg en 4 sessions de cicles cada 2, 3 i 4 setmanes, fins a un manteniment cada 5-8 setmanes. No obstant això, no hi ha consens en el tractament inicial de l'afectació GI lleu-moderada. Recentment, s'ha mostrat el benefici en aquests pacients de l'ús d'anàlegs de la somatostatina, que presenten una àmplia experiència en pacients sense HHT amb angiodisplàsies intestinals.^{65,139} A 67 pacients amb HHT i anèmia amb afectació GI, l'ús d'anàlegs de somatostatina va mostrar un augment de 2 punts de l'hemoglobina i una reducció del 25% de la



necessitat de transfusions després d'una mitjana de 21 mesos de tractament. A l'anàlisi multivariant, només l'edat es va associar amb pacients no responedors a aquest tractament. El benefici potencial d'altres fàrmacs que bloquegen o activen les vies implicades en la patogènia de la HHT, com sirolimus o pazopanib, requereix més investigació.^{136,140}

10.3. PACIENT REFRACTARI

No hi ha a la literatura una definició *standard* de pacient refractari. No hi ha tampoc una estratègia de tractament de rescat definida, per la qual cosa s'han utilitzat tractaments endoscòpics i farmacològics de manera seqüencial o combinada amb aquest objectiu. Alguns estudis consideren com a pacient refractari a aquells que precisen ingrés hospitalari freqüent (2-4 vegades / any) i/o requeriments transfusionals intensos.

Se sap que les lesions sagnen de forma recurrent en intervals impredecibles, i que les lesions de l'intestí prim tenen un pitjor pronòstic que les lesions a altres llocs amb una taxa de mortalitat hospitalària d'almenys el 2%. Tot això dificulta molt les decisions sobre el tractament i el seguiment. També és molt difícil assessorar els pacients sobre el seu pronòstic i fer una avaluació de riscos i beneficis respecte a la continuació dels medicaments anticoagulants / antiagregants sense cap índex pronòstic validat. No obstant això, el tractament de rescat que la majoria de la literatura considera, són els anàlegs de la somatostatina i els antiangiogènics.

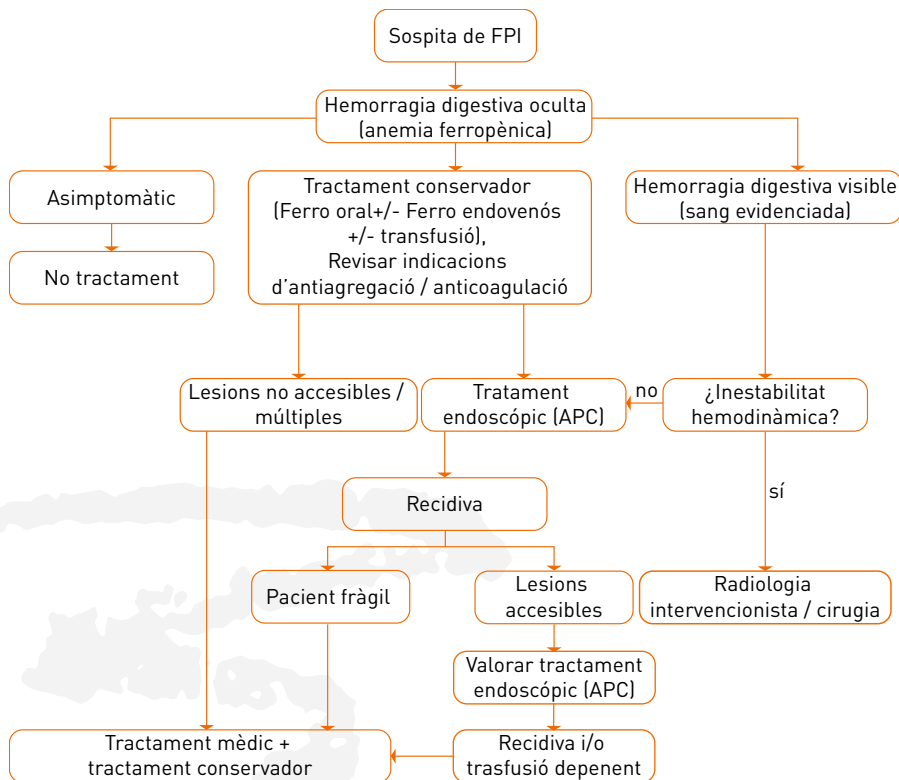




11. ALGORITME DE DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT

Es resumeix a l'esquema 1.

Esquema 1



1ª elecció: Anàlegs de somatostatina

Sandostatin LAR® [Octreotide Lar] 20 mgr / mensual x 6 -24 mesos intramuscular.

Somatulina autogel®, Myrelez® [Lanreotide] 60 mgr/ mensual, x 6 -24 mesos subcutani.

2ª elecció: Antiangiogènics

Talidomida 100 mg dia oral x 4 mesos

Bevacizumab endovenós 5 mgr/kg cada 2 setmanes x 4 dosis i després 5 mgr/kg durant 4 mesos.



REFERENCIES

1. Rasheed W, Abu-Hassan F. 10-year trends and inpatient outcomes of gastrointestinal angiodysplasia with bleeding in the United States: National Inpatient Sample, 2011 to 2020. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2023;36:277-85.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64.
3. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64.
4. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:792-806.
5. Brandt LJ. Terminology for vascular lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:1595-6.
6. Leenhardt R, Li C, Koulaouzidis A, Cavallaro F, Cholet F, Eliakim R, et al. Nomenclature and semantic description of vascular lesions in small bowel capsule endoscopy: an international Delphi consensus statement. *Endosc Int Open*. 2019;7:E372-9.
7. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, Kleinhaus S, Sprayregen S. On the Nature and Etiology of Vascular Ectasias of the Colon: Degenerative lesions of aging. *Gastroenterology*. 1977;72.
8. Fujita H, Momoi M, Chuganji Y, Tomiyama J. Increased plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with angiodysplasia. *J Intern Med*. 2000;248:268-9.
9. Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada J-R. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1070-6.
10. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TAJ, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117:1071-80.
11. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:579-89.
12. Weigert AL, Schafer AI. Uremic Bleeding: Pathogenesis and Therapy. *Am J Med Sci*. 1998;316.
13. Kaaroud H, Fatma L Ben, Beji S, Boubaker K, Hedri H, Hamida F Ben, et al. Gastrointestinal angiodysplasia in chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19.
14. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: Role of vascular ectasia. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91.



15. Ocran E, Chornenki NLJ, Bowman M, Sholzberg M, James P. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand patients: special diagnostic and management considerations. *Expert Rev Hematol.* 2023;16:575-84.
16. Chornenki NLJ, Ocran E, James PD. Special considerations in GI bleeding in VWD patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022:624-30.
17. Chornenki NLJ, Shanjer M, James PD. Vascular abnormalities in patients with von Willebrand disease: A scoping review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021;19.
18. Joy PS, Kumar G, Guddati AK, Bhama JK, Cadaret LM. Risk Factors and Outcomes of Gastrointestinal Bleeding in Left Ventricular Assist Device Recipients. *Am J Cardiol.* 2016;117:240-4.
19. Li F, Hinton A, Chen A, Mehta NK, Eldika S, Zhang C, et al. Left Ventricular Assist Devices Impact Hospital Resource Utilization Without Affecting Patient Mortality in Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci.* 2017;62.
20. Patel SR, Oh KT, Ogriki T, Sims D, Shin JJ, Madan S, et al. Cessation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device-Related Gastrointestinal Bleeding After Heart Transplantation. *ASAIO J.* 2018;64:191-5.
21. Lourdasamy D, Mupparaju VK, Sharif NF, Ibebuogu UN. Aortic stenosis and Heyde's syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases.* 2021;9:7319-29.
22. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis.* 2004;13:713-6.
23. De Carlini CC, Cantù E, Erba N, Maggiolini S. Gastrointestinal bleeding associated to aortic valve stenosis (Heyde's syndrome): a case series and literature review. *Eur Heart J Case Rep.* 2023;7:ytad412.
24. Undas A, Natorka J. Bleeding in patients with severe aortic stenosis in the era of transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:701-3.
25. Goltstein LCMJ, Rooijakkers MJP, Hoeks M, Li WWL, Van Wely MH, Rodwell L, et al. Effectiveness of aortic valve replacement in Heyde syndrome: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44:3168-77.
26. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: Gastrointestinal angiodysplasia-pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39.
27. García-Compeán D, Del Cueto-Aguilera ÁN, Jiménez-Rodríguez AR, González-González JA, Maldonado-Garza HJ. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World J Gastroenterol.* 2019;25:2549-64.
28. DeBenedet AT, Saini SD, Takami M, Fisher LR. Do clinical characteristics predict the presence of small bowel angioectasias on capsule endoscopy? *Dig Dis Sci.* 2011;56:1776-81.



29. Bollinger E, Raines D, Saitta P. Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. *World J Gastroenterol.* 2012;18: 6235-9.
30. Cappell MS. Spatial clustering of simultaneous nonhereditary gastrointestinal angiodysplasia - Small but significant correlation between nonhereditary colonic and upper gastrointestinal angiodysplasia. *Dig Dis Sci.* 1992;37.
31. Richter JM, Hedberg SE, Athanasoulis CA, Schapiro RH. Angiodysplasia. Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. *Dig Dis Sci.* 1984;29:481-5.
32. Hochter W, Weingart J, Kuhner W, Frimberger E, Ottenjann R. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy.* 1985;17.
33. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and Natural History of Colonic Angiodysplasia among Healthy Asymptomatic People. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:564-7.
34. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2023;55:58-95.
35. Xin L, Liao Z, Jiang YP, Li ZS. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: A systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:563-70.
36. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:280-6.
37. Gunnlaugsson O. Angiodysplasia of the stomach and duodenum. *Gastrointest Endosc.* 1985;31:251-4.
38. Marwick T, Kerlin P. Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract: Clinical spectrum in 41 cases. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8:404-7.
39. Moreto M, Figa M, Ojembarrena E, Zaballa M. Vascular malformations of the stomach and duodenum: an endoscopic classification. *Endoscopy.* 1986;18:227-9.
40. Holleran G, Hall B, Zgaga L, Breslin N, McNamara D. The natural history of small bowel angiodysplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:393-9.
41. Holleran G, McNamara D. An overview of angiodysplasia: management and patient prospects. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:863-72.
42. Grooteman K V., Holleran G, Matheeuwsen M, van Geenen EJM, McNamara D, Drenth JPH. A Risk Assessment of Factors for the Presence of Angiodysplasias During Endoscopy and Factors Contributing to Symptomatic Bleeding and Rebleeds. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2923-32.



43. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:474-83.
44. Mai SH, Chao DC, Liao SY, Jackson CS. Nonisolated small bowel gastrointestinal angiodysplasias are associated with higher rebleeding rates when compared with isolated small bowel gastrointestinal angiodysplasia on video capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52.
45. Gilbert D, O'Malley S, Selby W. Are repeat upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy necessary within six months of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding? *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2008;23.
46. Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. «Missed» upper gastrointestinal tract lesions may explain «occult» bleeding. *Endoscopy*. 1999;31:452-5.
47. Peng M, Guo X, Yi F, Shao X, Wang L, Wu Y, et al. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12.
48. Gonzalez- Suarez B., Berrozpe A., DeDeu JM., Escapa M., Galter S., Giordano A., et al. Document de posicionament: Capsula endoscopica. Societat Catalana de Digestologia. 2016.
49. Guardiola J, García-Iglesias P, Rodríguez-Moranta F, Brullet E, Salo J, Alba E, et al. [Management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: position statement of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:534-45.
50. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut*. 2008;57.
51. Saperas E, Dot J, Videla S, Alvarez-Castells A, Perez-Lafuente M, Armengol JR, et al. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:731-7.
52. Rodríguez-Moranta F, Rodríguez-Alonso L, Guardiola Capón J. [Approach to the diagnosis and treatment of chronic anemia secondary to gastrointestinal diseases]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:573-82.
53. Bar-Meir S, Eliakim R, Nadler M, Barkay O, Fireman Z, Scapa E, et al. Second capsule endoscopy for patients with severe iron deficiency anemia. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:711-3.
54. Jones BH, Fleischer DE, Sharma VK, Heigh RI, Shiff AD, Hernandez JL, et al. Yield of repeat wireless video capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1058-64.
55. May A, Färber M, Aschmoneit I, Pohl J, Manner H, Lotterer E, et al. Prospective multicenter trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small-bowel disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:575-81.



56. Baniya R, Upadhaya S, Subedi SC, Khan J, Sharma P, Mohammed TS, et al. Balloon enteroscopy versus spiral enteroscopy for small-bowel disorders: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:997-1005.
57. URGENT FIELD SAFETY NOTICE Recall-Market removal of PowerSpiral PSF-1 and associated accessories DPST-1 and PCSU. 2023.
58. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA.* 2023;330:1892-902.
59. Montoro M, Cucala M, Lanas Á, Villanueva C, Hervás AJ, Alcedo J, et al. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion and iron replacement in adults with gastrointestinal bleeding: An algorithm proposed by gastroenterologists and patient blood management experts. *Front Med (Lausanne).* 2022;9.
60. Mearin F, Lanas Á, Bujanda L, Canelles P, Cotter J, Hervás A, et al. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:63-76.
61. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
62. Szilagyi A, Ghali MP. Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Can J Gastroenterol.* 2006;20:171-8.
63. Khedr A, Mahmoud EE, Attallah N, Mir M, Boike S, Rauf I, et al. Role of octreotide in small bowel bleeding. *World J Clin Cases.* 2022;10:9192-206.
64. Martin-Grace J, Tamagno G. Somatostatin analogs in the medical management of occult bleeding of the lower digestive tract. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015.
65. Goltstein LCMJ, Grooteman K V., Rocco A, Holleran G, Frago S, Salgueiro PS, et al. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:922-32.
66. Goltstein LCMJ, Grooteman K V., Bernts LHP, Scheffer RCH, Laheij RJF, Gilissen LPL, et al. Standard of Care Versus Octreotide in Angiodysplasia-Related Bleeding (the OCEAN Study): A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2023.
67. Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1429-36.
68. Nardone G, Compare D, Scarpignato C, Rocco A. Long acting release-octreotide as «rescue» therapy to control angiodysplasia bleeding: A retrospective study of 98 cases. *Dig Liver Dis.* 2014;46:688-94.



69. Junquera F, Saperas E, Videla S, Feu F, Vilaseca J, Armengol JR, et al. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102.
70. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:935-42.
71. Molina Infante J, Pérez Gallardo B, Hernández 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.
72. Bon C, Aparicio T, Vincent M, Mavros M, Bejou B, Raynaud JJ, et al. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:587-93.
73. Salgueiro P, Marcos-Pinto R, Liberal R, Lago P, Magalhães R, Magalhães M, et al. Octreotide Long-Acting Release is effective in preventing gastrointestinal bleeding due to angiodysplasias. *GE Port J Gastroenterol*. 2014;21:176-83.
74. Klímová K, Padilla-Suárez C, Giménez-Manzorro Á, Pajares-Díaz JA, Clemente-Ricote G, Hernando-Alonso A. Octreotide long-active release in the treatment of gastrointestinal bleeding due to vascular malformations: Cost-effectiveness study. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2015;107.
75. Holleran G, Hall B, Breslin N, McNamara D. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:70-6.
76. Chetcuti Zammit S, Sanders DS, Sidhu R. Lanreotide in the management of small bowel angioectasias: seven-year data from a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:962-8.
77. Frago S, Alcedo J, Martín Pena-Galo E, Lázaro M, Ollero L, de la Llama N. Long-term results with lanreotide in patients with recurrent gastrointestinal angiodysplasias bleeding or obscure gastrointestinal bleeding. Benefits in efficacy and procedures consumption. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:1496-502.
78. Nardone G, Compare D, Martino A, Rocco A. Pharmacological treatment of gastrointestinal bleeding due to angiodysplasias: A position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis*. 2018;50:542-8.
79. Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, Lochs H. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut*. 2004;53:609-12.
80. Bauditz J. Effective treatment of gastrointestinal bleeding with thalidomide--Chances and limitations. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3158-64.



81. 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;141:1629-1637.e4.
82. Garrido A, Sayago M, López J, León R, Bellido F, Márquez JL. Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2012;104:69-71.
83. Garrido Serrano A, León R, Sayago M, Márquez JL. Thalidomide treatment in cirrhotic patients with severe anemia secondary to vascular malformations. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1112-3.
84. Chen H, Fu S, Feng N, Chen H, Gao Y, Zhao Y, et al. Bleeding recurrence in patients with gastrointestinal vascular malformation after thalidomide. *Medicine*. 2016;95.
85. Bayudan AM, Chen CH. Thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformations in patients with significant comorbidities. *World J Clin Cases*. 2020;8:3218-29.
86. Chen H, Wu S, Tang M, Zhao R, Zhang Q, Dai Z, et al. Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia. *N Engl J Med*. 2023;389:1649-59.
87. 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.
88. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 4.
89. Khatri N V., Patel B, Kohli DR, Solomon SS, Bull-Henry K, Kessler CM. Lenalidomide as a novel therapy for gastrointestinal angiodysplasia in von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018;24.
90. Cheloff AZ, Song AB, D'Silva KM, Al-Samkari H. Systemic bevacizumab to facilitate anticoagulation in antiphospholipid syndrome and bleeding gastrointestinal angiodysplasia. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53:708-11.
91. Song AB, Sakhuja R, Gracin NM, Weinger R, Kasthuri RS, Al-Samkari H. Systemic bevacizumab for refractory bleeding and transfusion-dependent anemia in Heyde syndrome. *Blood Adv*. 2021;5:3850-4.
92. Virk ZM, Song AB, Badran YR, Al-Samkari H. Systemic bevacizumab as salvage therapy for persistent severe bleeding and anemia in heyde syndrome following aortic valve replacement. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54:255-9.
93. Albitar HAH, Almodallal Y, Papadakis KA, Rajan E, Kamath PS, Iyer VN. Intravenous Bevacizumab Reduces Transfusion Requirements and Endoscopic Interventions in Patients With Gastric Antral Vascular Ectasia and Small Bowel Angioectasia. *Gastroenterology*. 2020;158:1162-1163.e4.



94. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173:989-1001.
95. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood.* 2021;137:888-95.
96. Fujimori S. Tranexamic acid may be a useful pharmacotherapy for endoscopically resistant small bowel angiodysplasia. *World J Gastroenterol.* 2023;29:1131-8.
97. Barkin JS, Ross BS. Medical therapy for chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin. *American Journal of Gastroenterology.* 1998;93.
98. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *The Lancet.* 1990;335.
99. Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Waye JD. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol.* 1992;15.
100. Junquera F, Santos J, Saperas E, Armengol JR, Malagelada JR. [Estrogen and progestagen treatment in digestive hemorrhage caused by vascular malformations]. *Gastroenterol Hepatol.* 1995;18.
101. Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, et al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology.* 2001;121.
102. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:474-83.
103. Pastormerlo LE, De Caterina AR, Esposito A, Korsholm K, Berti S. State-of-the-Art of Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion. *J Clin Med.* 2024;13:939.
104. Nagasaka T, Nakamura M. Left Atrial Appendage Closure: A Narrative Review. *Cardiol Ther.* 2023;12:615-35.
105. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1-14.
106. Yasmin F, Ali E, Moeed A, Zaidi F, Umar M, Virwani V. Safety and efficacy of percutaneous Watchman 2.5 device versus Amplatzer Amulet for left atrial appendage closure in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and study-level meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19:e0295804.
107. Gonzalez-Gonzalez L, Calm A, Mañosa M, Bazán V, Borrellas A, Carrillo X, et al. Impact of left atrial appendage closure in patients on anticoagulation for atrial fibrillation and recurrent or chronic gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46:621-7.
108. Panos MZ, Koumi A. Argon plasma coagulation in the right and left colon: Safety-risk profile of the 60W-1.2 l/min setting. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49.



109. Manner H, Neugebauer A, Scharpf M, Braun K, May A, Ell C, et al. The tissue effect of argon-plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study. *United European Gastroenterol J.* 2014;2:383-90.
110. Norton ID, Wang L, Levine SA, Burgart LJ, Hofmeister EK, Rumalla A, et al. Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:95-9.
111. Ladas SD, Karamanolis G, Ben-Soussan E. Colonic gas explosion during therapeutic colonoscopy with electrocautery. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5295-8.
112. Gerald Rogers BH. Endoscopic diagnosis and therapy of mucosal vascular abnormalities of the gastrointestinal tract occurring in elderly patients and associated with cardiac, vascular, and pulmonary disease. *Gastrointest Endosc.* 1980;26:134-8.
113. Garrido T. Histology assessment of bipolar coagulation and argon plasma coagulation on digestive tract. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6.
114. Compagna R, Serra R, Sivero L, Quarto G, Vigliotti G, Bianco T, et al. Tailored treatment of intestinal angiodysplasia in elderly. *Open Medicine (Poland).* 2015;10.
115. Pellise M., Albeniz E., Guarner-Argente C., Gonzalez-Suarez B. Experto en endoscopia digestiva avanzada del tubo digestivo de la SEED. SEED Sociedad Española de Endoscopia Digestiva Editorial Panamericana. s. f.
116. Hirsch BS, Ribeiro IB, Funari MP, Sagae VMT, Mancini FC, de Oliveira GHP, et al. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022;68:125-34.
117. Meyers MH, Rodriguez L, Kriss MS. A Practical Approach to the Management of Gastric Antral Vascular Ectasia. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:1532-5.
118. Chalhoub JM, Umar J, Groudan K, Hamadeh N, Desilets DJ, Greeff Y. Endoscopic band ligation compared to thermal therapy for gastric antral vascular ectasia: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:150-8.
119. Ismail B, Alayoubi MS, Abdelwadoud M, Castro FJ. Rebleeding after hemoclip versus argon plasma coagulation for gastrointestinal angiodysplasias: a retrospective multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34:184-91.
120. Shaw MYV, Asokkumar R, Tan Kwong Wei EJ, Seow-En I. Colonic angiodysplasia: a culprit of obscure gastrointestinal bleeding in a patient with Heyde syndrome. *BMJ Case Rep.* 2022;15.
121. Junquera F, Brullet E, Campo R, Calvet X, Puig-Diví V, Vergara M. Usefulness of endoscopic band ligation for bleeding small bowel vascular lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:274-9.
122. Bemvenuti GA, Jülich MM. Ethanolamine injection for sclerotherapy of angiodysplasia of the colon. *Endoscopy.* 1998;30:564-9.



123. Lin IT, Chang WH, Shih SC, Lin SC, Chen YJ, Wang HY, et al. Successful endoscopic polypectomy for colonic vascular ectasia presenting as pedunculated polypoid lesion. *Endoscopy*. 2007;39 Suppl 1.
124. Geyl S, Albouys J, Schaefer M, Lepetit H, Legros R, Pioche M, et al. Is endoscopic mucosal resection optimum for treating colonic angiodysplasia? *Endoscopy*. 2022;54:1233-4.
125. Bordet M, Jacques J, Grainville T, Pioche M, Pagenault M, Brunet T, et al. Submucosal dissection of a large colonic angiodysplasia in case of failure of conventional treatment. *Endoscopy*. 2023;55:E35-6.
126. Chahal D, Sidhu H, Zhao B, Jogendran M, Dahiya M, Tandon P, et al. Efficacy of Hemospray (TC-325) in the Treatment of Gastrointestinal Bleeding: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:492-8.
127. Ofosu A, Ramai D, John F, Mohan BP, Dhindsa B, Antoine G, et al. The Efficacy and Safety of Hemospray for the Management of Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:e37-45.
128. Misumi Y, Takeuchi M, Kishino M, Kudo Y, Nonaka K. A case of gastric antral vascular ectasia in which PuraStat, a novel self-assembling peptide hemostatic hydrogel, was effective. *DEN open*. 2022;3.
129. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Witt DM, Monreal M, Crowther MA, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;175:102-9.
130. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507.
131. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2. *Eur Heart J*. 2017;38:860-8.
132. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38:852-9.
133. Lau WCY, Torre CO, Man KKC, Stewart HM, Seager S, Zandt M Van, et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation: A Multinational Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022;175:1515-24.
134. Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J. Medical management of haemorrhagic hereditary telangiectasia in adult patients. *Med Clin (Barc)*. 2019;152.



135. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet.* 2015;6.
136. Iriarte A, Figueras A, Cerdà P, Mora JM, Jucglà A, Penín R, et al. PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) Activation and Endothelial Cell Proliferation in Patients with Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia Type 1. *Cells.* 2019;8.
137. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, Berrozpe A, Cerdà P, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Risk factors and endoscopic findings. *J Clin Med.* 2020;9.
138. Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, Longacre A V., White RI. Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39.
139. Torres-Iglesias R, Mora-Luján JM, Iriarte A, Cerdà P, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, et al. Long-term use of somatostatin analogs for chronic gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1146080.
140. Parambil JG, Gossage JR, McCrae KR, Woodard TD, Menon KVN, Timmerman KL, et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis.* 2022;25.



Documents publicats



Diagnòstic i Tractament de la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica
Diagnòstic i tractament d'angiodisplàsies gastrointestinals

Secretaria Tècnica



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



Aquesta entitat dona suport als Objectius de Desenvolupament Sostenible

Departament d'Activitats i Congressos
Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Marta Gratacós

martagratacos@academia.cat