

Angiodisplasias: ¿cuál es su tratamiento en la actualidad?

Mariano Marcolongo

Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:263-268

Introducción

El término angiodisplasias es usado para describir a las ectasias vasculares distintivas del tracto gastrointestinal que no son asociadas a lesiones cutáneas, enfermedad vascular sistémica o síndromes familiares. Dichas lesiones son encontradas en el 1 a 2 % de los estómagos o duodenos de los sujetos evaluados consecutivamente con esofagogastroduodenoscopia por diferentes motivos.¹ Las angiodisplasias han sido consideradas como la causa del sangrado de más del 4% de los pacientes estudiados por hemorragia digestiva superior^{1,2} y en numerosos pacientes evaluados por anemia de origen incierto. Más aún, las angiodisplasias del intestino delgado son consideradas como la causa de la pérdida hemática en un 30% a 80% de los pacientes con sangrado de origen oscuro estudiados con enteroscopia o cápsula.³⁻⁶

En el colon, las angiodisplasias han sido halladas aproximadamente en el 1% de los sujetos asintomáticos en quienes se realizó colonoscopia dentro del esquema de prevención del cáncer colorrectal. A pesar de esta relativa baja prevalencia, este trastorno es una de las causas más frecuentes de sangrado del digestivo bajo en los ancianos.^{7,8,9}

En los últimos años numerosa información ha sido publicada sobre las diferentes opciones de tratamiento del sangrado debido a angiodisplasias gastrointestinales. Sin embargo, sólo algunos poseen la robustez necesaria para guiarnos en la toma de decisiones de práctica clínica. Basándome en ellos, presento a continuación una serie de artículos que permiten una breve y necesaria revisión de este tópico.

Correspondencia: Mariano Marcolongo
Hospital Italiano. Gascón 450. (C1181ACH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
E-mail: mariano.marcolongo@hospitalitaliano.org.ar

1. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, del tratamiento hormonal en la prevención del resangrado de las angiodisplasias gastrointestinales

Junquera F, Faust F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, Saperas E, Pique JM, Malagelada JR. A Multicenter, Randomized, Clinical Trial of Hormonal Therapy in the Prevention of Rebleeding From Gastrointestinal Angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001;121:1073-1079.

Resumen: en este trabajo multicéntrico realizado por los grupos españoles del *Hospital General Vall d'Hebron* de Barcelona, el *Institut Clínic de Malalties Digestives* de Barcelona y el *Hospital Joan XXIII* de Tarragona, se evalúa por medio de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego la eficacia del tratamiento a largo plazo hormonal con estrógenos-progestágenos en la prevención del resangrado de las angiodisplasias gastrointestinales.

Durante el período del estudio fueron elegibles en los 3 centros participantes 123 pacientes consecutivos no cirróticos admitidos por sangrado agudo o crónico secundario a angiodisplasias gastrointestinales, el cual fue confirmado por endoscopia o angiografía. De éstos, 51 pacientes debieron ser excluidos por no cumplir con los criterios preestablecidos para su inclusión. Por lo tanto, 72 pacientes fueron aleatorizados: 34 al grupo de tratamiento y 38 al grupo de placebo.

En el inicio del estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los datos demográficos, la historia de sangrado, el perfil hematológico, la bioquímica sanguínea, el número o distribución de angiodisplasia, y el tipo de procedimientos diagnósticos de ambos grupos.

El fracaso de la terapéutica ocurrió en 13 (39%) de 33 pacientes del grupo de tratamiento y en 16 (46%) de 35 pacientes del grupo control (p=NS). El

número de episodios de sangrado anuales fue similar en ambos grupos (0.7 +/- 1.05 vs. 0.9 +/- 1.5 en el grupo tratamiento y placebo, respectivamente). Análogamente, no se observaron diferencias en los requerimientos transfusionales y/o de hierro entre ambos grupos. Más aún, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento de acuerdo al tipo de presentación de sangrado agudo (31% vs. 38.5% fracasos en el grupo tratamiento y placebo, respectivamente) o crónico (47% vs. 66%).

La probabilidad actuarial de permanecer libre de resangrado al año y a los 2 años en el seguimiento fue de 69% (IC 50% - 87%) y 50% (IC 20% - 74%) para el grupo tratamiento y de 55% (IC 36% - 74%) y 36% (IC 14% - 58%) para el grupo placebo (*log-rank test*, $p=0.649$). El análisis multivariado mostró que el número de episodios de sangrado previos a la inclusión en el estudio, pero no el tratamiento recibido, fue un predictor significativo independiente del resangrado (*odds ratio* [OR]: 1.71; IC: 1.12 - 2.62; $p=0.013$). La insuficiencia renal crónica evidenció una pronunciada tendencia como factor predictivo, pero sin alcanzar la significancia estadística.

En cuanto a los efectos adversos, el número total de pacientes que los padecieron fue mayor en el grupo de tratamiento (45%) que el grupo de placebo (14%) ($p=0.007$), siendo la ginecomastia y la metrorragia los eventos indeseables más comunes.

Comentarios: los resultados de este estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego nos muestran que la terapia oral con estrógenos-progestágenos no es superior al placebo en la prevención del resangrado de las angiodisplasias gastrointestinales. Similarmente, la terapia hormonal no demostró reducir las necesidades de transfusiones ni los requerimientos de hierro.

El uso de estrógenos-progestágenos en la prevención del sangrado de las angiodisplasias del tracto digestivo fue avalado por evidencia experimental y clínica preliminar. En este sentido, un número de reportes de casos,^{10,11} estudios retrospectivos no controlados^{12,13} y ensayos clínicos aleatorizados con reducido número de pacientes,¹⁴ sugirieron que la terapia hormonal efectivamente lograba prevenir la recurrencia del sangrado por angiodisplasias. Posteriormente, Lewis y col,¹⁵ con la serie más numerosa de pacientes en un estudio de cohorte, no encontró beneficios a largo plazo de esta terapia. Sin embargo, la variabilidad en la historia natural del sangrado de las angiodisplasias gastrointestinales^{16,17,18} y los varios

problemas metodológicos en los estudios previos, como la selección de sujetos, el limitado número de pacientes y el breve seguimiento, hacían difícil obtener una evaluación válida de la terapia hormonal.

Los resultados de este trabajo aportan nuevos conocimientos en la historia natural del sangrado de las angiodisplasias. Estudios retrospectivos previos^{17,18} indicaban que la hemorragia era usualmente intermitente con una recurrencia superior al 50% dentro de los 3 años del primer episodio de sangrado. Los autores nos muestran que la probabilidad actuarial de permanecer libre de recurrencia de sangrado al año y a los 2 años fue de 55% (IC 36% - 74%) y 36% (IC 14% - 58%) para el grupo placebo.

En conclusión, este estudio realizado con un apropiado diseño y un adecuado número de pacientes, constituyéndose por consiguiente en la mejor evidencia disponible, nos muestra que la terapia hormonal no es útil en la prevención del resangrado de angiodisplasias gastrointestinales.

2. Resultados a largo plazo de la terapia de ablación con plasma argón en 100 pacientes consecutivos con sangrado de angiodisplasias colónicas

Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Herrera L, Tobal F, Dávalos JR. Long-Term Outcome of Argon Plasma Ablation Therapy for Bleeding in 100 Consecutive Patients Colonic Angiodysplasia. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1507-1516.

Resumen: en este estudio, nuestro grupo del Servicio de Gastroenterología del *Hospital Italiano* de Buenos Aires se propuso realizar un estudio observacional prospectivo de cohorte para evaluar los resultados a largo plazo del tratamiento de la ablación endoscópica con coagulación de argón plasma de las angiodisplasias colónicas.

Durante el período del estudio 122 pacientes con sangrado oculto (anemia ferropénica) o evidente (melena y/o hematoquezia) debido a lesiones vasculares colónicas fueron consecutivamente evaluados para su enrolamiento. Un total 22 pacientes cumplieron con alguno de los siguientes criterios de exclusión: lesiones colónicas o extracolónicas concomitantes potencialmente causales de sangrado (incluyendo angiodisplasias del tracto digestivo superior), mujeres en edad fértil con anemia por déficit

de hierro, insuficiencia renal crónica, hipertensión portal y anomalías vasculares asociadas a lesiones en piel, enfermedades vasculares sistémicas o síndromes familiares, y lesiones actínicas. Así, 100 pacientes con angiodisplasias colónicas fueron incluidos en el estudio: 55 por sangrado oculto y 45 por sangrado evidente (18 pacientes por melena y 27 pacientes por hematoquezia). Un total de 53 pacientes (53%) habían requerido transfusiones previas al tratamiento, 21 pacientes (47%) de aquellos con sangrado evidente y 32 (58%) de los pacientes con anemia ferropénica.

El tratamiento endoscópico se realizó en un total de 387 angiodisplasias colónicas. Una media de 3 (rango 1 a 10) angiodisplasias fueron coaguladas por paciente. Las lesiones fueron localizadas en el área cecal en 68 pacientes (68%), en ciego y colon ascendente en 14 pacientes (14%), en colon ascendente en 8 (8%), en ciego y colon transversal en 5 pacientes (5%), y en colon descendente y recto en 5 pacientes (5%). La ablación de todas las lesiones se alcanzó en la primera sesión de tratamiento en 88 pacientes. Sólo 12 pacientes requirieron más de una sesión de tratamiento.

Después de la ablación endoscópica no hubo episodios de recurrencia del sangrado en forma evidente y los niveles de hemoglobina se estabilizaron sin necesidad de transfusiones o administración de hierro (punto final primario) en 85 de los 100 pacientes (85%) con una mediana de seguimiento de 20 meses (rango 6 a 62).

En el subgrupo de pacientes con anemia, la hemoglobina media se incrementó de 9.3 g/dl (rango 5.5 a 12.2) antes del tratamiento a 12.6 g/dl (rango 7.4 a 16.7) ($p < 0.01$). Entre los pacientes con recurrencia del sangrado, 5 pacientes requirieron transfusiones y sólo uno fue operado. Ningún paciente durante el seguimiento murió debido a sangrado gastrointestinal.

La probabilidad actuarial de permanecer libre de resangrado al año y a los 2 años en el seguimiento fue de 98% (IC 96% - 100%) y 90% (IC 83% - 97%), respectivamente. En el análisis de los potenciales predictores de la recurrencia del sangrado por medio del modelo de riesgo proporcional de Cox, a excepción del número de angiodisplasias ($> 0 = 3$), ninguna de las variables probadas se asoció de forma estadísticamente significativa con el riesgo de resangrado.

Por otro lado, sólo se observaron 2 (1.7%) complicaciones de un total de 118 procedimientos terapéuticos. Un paciente presentó fiebre post-procedimiento inmediato y otro neumoperitoneo sin de-

mostración laparoscópica de perforación. Ambos se recuperaron con tratamiento conservador.

Comentario: los resultados de este estudio de cohorte prospectivo nos muestran que después de la ablación endoscópica con argón plasma de las angiodisplasias colónicas, el 85% de los pacientes permanecieron libres de sangrados ulteriores por una mediana de seguimiento de 20 meses. Más aún, los requerimientos de transfusiones cesaron en 48 (90%) de 53 pacientes, y sólo uno requirió cirugía. Adicionalmente, en los 3 pacientes que presentaron recurrencia del sangrado debido a angiodisplasias colónicas residuales o *de novo*, la terapéutica endoscópica fue efectiva en controlar la hemorragia. Por lo tanto, el manejo endoscópico del sangrado por angiodisplasias colónicas fue beneficioso en 88 de 100 pacientes.

En los últimos años, la terapéutica endoscópica ha probado ser útil en detener la hemorragia por angiodisplasias, sin embargo, una alta tasa de episodios resangrado y complicaciones fue reportada después de estos procedimientos. La electrocoagulación monopolar, bipolar o por sonda de calor (*heater probe*)¹⁹⁻²² habían mostrado ser relativamente seguras y ayudar en el control del sangrado agudo. No obstante, el grupo americano de investigación de la hemostasia (CURE) en su ensayo clínico aleatorizado que incluyó más de 120 pacientes comparando la coagulación bipolar con el *heater probe* reportaron que en el seguimiento medio de 2 años, el 18% de los pacientes requirieron cirugía por recurrencia del sangrado. Además, describieron una tasa de complicaciones de 7% para el tratamiento con *heater probe* y 4% para la coagulación bipolar, principalmente en terapéuticas que realizadas en el ciego.²³

La fotocoagulación láser endoscópica mostró en sus inicios resultados prometedores en el control del sangrado de angiodisplasias.^{24,25} Sin embargo, ocurrieron complicaciones en más del 15% de los pacientes, particularmente cuando el láser Nd:YAG fue usado en el colon derecho.²⁶⁻²⁸ A pesar de los resultados a corto plazo, la probabilidad acumulativa de permanecer libre de sangrado a los 24 meses después de la obliteración con láser es menor al 60% para los pacientes con lesiones colónicas.²⁸

Algunos estudios previos no controlados,²⁹⁻³² en su mayor parte publicados en forma de resumen, habían reportado subsecuentemente su experiencia con el sangrado de lesiones vasculares con argón plasma. No obstante, la mayoría presentaban problemas metodológicos, tales como los criterios de

selección, cortos períodos de seguimiento y objetivos pobremente definidos, que impedían obtener una evaluación precisa de la efectividad de la coagulación con plasma argón.

Nuestro trabajo posee ciertas fortalezas en comparación con estudios previos, como incluir un número adecuado de pacientes, evaluar un grupo homogéneo de pacientes con angiodisplasias esporádicas o adquiridas determinadas por específicas definiciones operativas y realizar un apropiado período de seguimiento según los conocimientos actuales de la historia natural de esta patología. No obstante, el estudio tiene algunas limitaciones nacidas principalmente del diseño sin grupo control, lo cual podría llevar a una sobreestimación del efecto, lo que reduce su validez interna. Sin embargo, a pesar de esta limitación creemos que posee adecuada evidencia externa porque su diseño se basa en las prácticas clínicas actuales.

Por otro lado, según reportes previos las angiodisplasias tienden a agruparse en segmentos intestinales, sugiriendo que condiciones locales predisponen su desarrollo. No obstante, ectasias vasculares sincrónicas en otros segmentos del tracto gastrointestinal existen en aproximadamente 20% de los pacientes.³³ En una serie previa que investigó el sangrado de angiodisplasias del colon, fueron detectadas angiodisplasias en el intestino delgado en aproximadamente el 10% de los pacientes en la exploración original o en la investigación de la recurrencia del sangrado. Similarmente, angiodisplasias del yeyuno e íleon han sido reportadas en el 15% de los pacientes con sangrado de origen oscuro, quienes tenían historia de angiodisplasias en colonoscopías previas.^{21,34} Más aún, probablemente la prevalencia de lesiones sincrónicas deba ser mayor a la descrita debido a que la exploración del intestino delgado no siempre ha sido completa, ya que en el momento de la realización de dichos estudios no se disponía de la cápsula endoscópica o enteroscopia asistida por balón.

En la actualidad la disponibilidad de la enteroscopia asistida por balón, la cual pone al alcance el intestino delgado en su totalidad y, por ende, los sitios en los cuales posiblemente se localizan las angiodisplasias que justifican la mayoría de las recurrencias de los sangrados, se hace factible el tratamiento integral del tracto digestivo por medio de la terapéutica endoscópica. En un trabajo posterior, nuestro grupo mostró que en pacientes con sangrado de origen oscuro evidente u oculto debido a angiodisplasias del

duodeno distal o yeyuno, el tratamiento con plasma argón llevado a cabo por medio de enteroscopia por empuje fue efectivo en evitar la recurrencia del sangrado en 13 (65%) de 20 pacientes con un seguimiento medio de 18 meses (rango, 6-42), a pesar de las limitaciones impuestas por el restringido alcance de la enteroscopia por empuje.³⁵

En conclusión, este estudio nos muestra que el tratamiento endoscópico de erradicación con argón plasma es de utilidad en la prevención del sangrado de angiodisplasias colónicas. Seguramente, dichos resultados deberán ser corroborados en ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, hasta que dicha evidencia esté disponible, deberíamos considerar a la terapéutica endoscópica como el tratamiento de primera línea en el manejo del sangrado de las angiodisplasias.

3. Eficacia a largo plazo del octreotide en la prevención de la recurrencia del sangrado de las angiodisplasias gastrointestinales

Junquera F, Saperas E, Videla S, Faust F, Vilaseca J, Armengol JR, Bordas JM, Pique JM, Malagelada JR. Long-Term Efficacy of Octreotide in the Prevention of Recurrent Bleeding From Gastrointestinal Angiodisplasia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:254-260.

Resumen: en este estudio de cohorte de tipo prospectivo realizado por los grupos españoles del *Hospital General Vall d'Hebron* de Barcelona y el *Institut Clínic de Malalties Digestives* de Barcelona, se evalúa la eficacia del tratamiento a largo plazo con octreotide en la prevención de la recurrencia del sangrado de las angiodisplasias gastrointestinales. Este trabajo fue llevado a cabo en forma concomitante al ensayo clínico aleatorizado multicéntrico para evaluar la eficacia del tratamiento hormonal, incorporando a los pacientes que debieron ser descartados de dicho ensayo por cumplir con algún criterio de exclusión.

Durante el período del estudio, 58 pacientes consecutivos no cirróticos admitidos por sangrado agudo o crónico de angiodisplasias gastrointestinales confirmado por endoscopia o angiografía que fueron excluidos por ensayo clínico, fueron evaluados para ingresar al estudio de cohorte. De éstos, 26 debieron ser excluidos: 9 por requerir cirugía o embolización de urgencia por sangrado masivo, 13 por enfermedades graves asociadas a corta expectativa de

vida y 4 por negarse a participar. Por lo tanto, 32 pacientes fueron incluidos en el estudio de tratamiento con octreotide 50 mcg cada 12 hs administrado en forma subcutánea por un período mínimo de un año, y fueron comparados con los 38 pacientes del grupo placebo externo concomitante.

En el inicio del estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los datos demográficos, la historia de sangrado, el número o distribución de angiodisplasia, y el tipo de procedimientos diagnósticos de ambos grupos. Sin embargo, existieron diferencias estadísticamente significativas debido a un número mayor de pacientes en el grupo de octreotide con antecedentes de enfermedad valvular cardíaca, cirugías cardíacas, coagulopatías y anticoagulación.

La falla en el tratamiento ocurrió en 7 (23%) de 30 pacientes del grupo de tratamiento y en 17 (48%) de 35 pacientes del grupo control (OR = 3.1, IC 95% 1.06-9.09, $p=0.043$). En 2 de los 7 pacientes que presentaron recurrencia del sangrado se administró una dosis superior de octreotide (100 mcg cada 12 hs).

El número de episodios de sangrado fue menor en grupo de octreotide, mostrando una tendencia, pero sin alcanzar una significancia estadística (0.4 ± 0.7 vs. 0.9 ± 1.5 , $p=0.07$). No se observaron diferencias en los requerimientos transfusionales entre ambos grupos. No obstante, se encontraron diferencias significativas en los requerimientos de hierro.

La probabilidad actuarial de permanecer libre de resangrado al año y a los 2 años en el seguimiento fue de 77% y 68% (IC 20% - 74%) para el grupo tratamiento y de 55% y 36% para el grupo placebo, respectivamente (Mantel-Haenzel *log rank* $p=0.03$).

El análisis de regresión multivariado mostró que el tratamiento con octreotide (*hazard ratio* [HR]: 0.19; IC: 0.04 - 0.88; $p=0.033$) y el número de episodios de sangrado previos a la inclusión en el estudio (HR: 1.87; IC: 1.36 - 2.58; $p<0.01$) fueron predictores independientes significativos del éxito y fracaso, respectivamente.

En cuanto a los efectos adversos, el número total de pacientes que los padecieron fue mayor en el grupo de tratamiento (53%) que el grupo de placebo (14%), ($p=0.012$), siendo la diarrea el evento indeseables más común.

Comentario: este estudio de cohorte prospectivo sugiere que el tratamiento continuo con octreotide puede ser efectivo en la prevención de la recurrencia del sangrado debido a angiodisplasias gastrointesti-

nales. Así vemos que la recurrencia de sangrado ocurrió en el 23% de los pacientes tratados con octreotide comparado con el 46% del grupo placebo. También debemos mencionar que los pacientes que recibieron el octreotide tenían mayor comorbilidad que los del grupo placebo, incluyendo enfermedad valvular cardíaca, cirugía cardíaca e indicaciones de anticoagulación.

Estos resultados tienen importantes implicaciones para el tratamiento de los pacientes con sangrado debido a angiodisplasias porque dicha condición es a menudo motivo de hospitalizaciones reiteradas, transfusiones sanguíneas, y por consiguiente, se asocia con un marcado deterioro de la calidad de vida. La terapéutica endoscópica es actualmente la modalidad más frecuentemente usada en el tratamiento de las angiodisplasias, reservando la angiografía intervencionista o la cirugía para las hemorragias masivas. No obstante, no es infrecuente la recurrencia del sangrado tras dichos procedimientos. Por lo tanto, es de gran utilidad disponer un una tratamiento farmacológico efectivo para la prevención de recurrencia del sangrado, particularmente en aquellos pacientes con angiodisplasias múltiples o lesiones de difícil acceso a la terapéutica endoscópica, en quienes se considera fracasado o contraindicado el tratamiento endoscópico.

Otro aspecto interesante del trabajo es mencionar la baja dosis elegida para el tratamiento con el objetivo de alcanzar los niveles hemostáticos y minimizar los efectos adversos. Esta dosis de octreotide logró prevenir el sangrado en 7 de 30 pacientes. No obstante, en 2 de 7 pacientes que padecieron recurrencia del sangrado, una dosis más alta de octreotide (100 mcg cada 12 hs) fue efectiva, sugiriendo que una dosis mayor podría intentarse en sujetos no respondedores.

Por último, aunque este estudio no es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, posee un diseño conveniente basado en una cohorte prospectiva conducida en paralelo con un ensayo clínico aleatorizado. Además, posee claros puntos finales brindándole consistencia y alto grado de reproducibilidad a los resultados obtenidos.

En conclusión, la terapia con octreotide ha mostrado reducir la recurrencia del sangrado debido a angiodisplasias gastrointestinales. Aunque, sus resultados deberán ser confirmados por un ensayo clínico aleatorizado con un mayor número de pacientes, el tratamiento con octreotide podría considerarse en aquellos pacientes con recurrencia del sangrado a pe-

sar de la terapéutica endoscópica o en quienes poseen lesiones múltiples o de difícil acceso a la endoscopia.

Referencias

- Gunnlaugsson O. Angiodysplasia of the stomach and duodenum. *Gastrointest Endosc* 1985;31:251.
- Marwick T, Kerlin P. Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract: clinical spectrum in 41 cases. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:404.
- Foutch PG, Sawyer R, Sinowski R. Push enteroscopy for diagnosis of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 1990;36:337.
- Lewis BS, Wenger JS, Waye JD. Small bowel enteroscopy and intraoperative enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1991;86:171.
- Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998;47:372.
- Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E. Outcome of patients obscure gastrointestinal bleeding alter capsule endoscopy. Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-653.
- Hochter W, Weingart J, Kuhner W. Angiodysplasia in the colon and rectum: endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy* 1985;17:182.
- Boley SJ, DiBase A, Brandt LJ. Lower intestinal bleeding in the elderly. *Am J Surg* 1979;137:57.
- Welch CE, Athanasoulis CA, Galdibini JJ. Hemorrhage from the large bowel with special reference to angiodysplasia and diverticular disease. *World J Surg* 1978;2:73.
- Granieri R, Mazzula J, Yarborough G. Estrogen-progesterone therapy for recurrent gastrointestinal bleeding secondary to gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1988;83:556-558.
- Moshkowitz M, Arber N, Amir N, Gilat T. Success of estrogen-progesterone therapy in long-standing bleeding gastrointestinal angiodysplasia. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1993;36:194-196.
- Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT, Marsch WH. Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1986;105:371-374.
- Junquera F, Santos J, Saperas E, Armengol JR, Malagelada JR. Estrogen and progestagen treatment in digestive hemorrhage caused by vascular malformations. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:61-65.
- Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335:953-955.
- Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Waye J. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992;15:99-103.
- Marshall JK, Hunt RH. Hormonal therapy for bleeding gastrointestinal mucosal vascular abnormalities: a promising alternative. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:521-525.
- Richter JM, Christensen MR, Colditz GA, Nishioka N. Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. *Dig Dis Sci* 1989;34:1542-1546.
- Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995;90:564-567.
- Trudel JL, Fazio VW, Sivak MV. Colonoscopic diagnosis and treatment of arteriovenous malformations in chronic lower gastrointestinal bleeding: clinical accuracy and efficacy. *Dis Colon Rectum* 1988;31:107-110.
- Hutcheon DF, Kabelin J, Bulkley GB. Effect of therapy on bleeding rates in gastrointestinal angiodysplasia. *Am Surg* 1987;53:6-9.
- Askin MP, Lewis BS. Push enteroscopic cauterization: Long-term follow-up of 83 patients with bleeding small intestinal angiodysplasia. *Gastrointest Endosc* 1996;43:580-583.
- Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997;7:477-498.
- Buchi KM. Vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1992;72:559-570.
- Cello JP, Grendell JH. Endoscopic laser treatment for gastrointestinal ectasias. *Ann Intern Med* 1986;104:352-354.
- Rutgeerts P, Van Gompel F, Geboes K. Long term results of treatment of vascular malformations of gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation. *Gut* 1985;26:586-593.
- Bown SG, Swain CP, Storey DW. Endoscopic laser treatment of vascular anomalies of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1985;26:1338-1348.
- Naveau S, Aubert A, Poynard T. Long-term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation. *Dig Dis Sci* 1990;35:821-826.
- Cohen J, Abedi M, Haber G. Argon plasma coagulation: A new effective technique of non-contact thermal coagulation. Experience in 44 cases of GI angiomata [abstract]. *Gastrointest Endosc* 1996;43:293.
- Pötzi R, Lionsbichler S, Pötzi CH. Treatment of bleeding telangiectasias with the argon plasma coagulator [abstract]. *Endoscopy* 1999;31:87.
- Repici A, Leone N, Barletti C. Argon plasma coagulation (APC) for the treatment of bleeding gastrointestinal angiodysplasia [abstract]. *Endoscopy* 1999;31:07.
- Rolachon A, Papillon E, Fournet J. L'electrocoagulation au plasma d'argon est-elle un traitement efficace des malformations vasculaires digestives et des rectites radiques? *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1205-1210.
- Sebastian S, McLoughlin R, Steele C. Argon plasma coagulation for the treatment of gastrointestinal vascular ectasias: A study of 51 patients [abstract]. *Gastroenterology* 2002;1677.
- Teger AC, Galland RB, Heminway A. Gastrointestinal Hemorrhage formsecond source in patients with chronic angiodysplasia. *Br J Surg* 1987;74:726.
- Chak A, Koehler MK, Sundaram SN, Cooper GS, Canto MI, Sivak MV. Diagnostic and therapeutic impact of push enteroscopy: analysis of factors associated with positive findings. *Gastrointest Endosc* 1998;47:18-22.
- Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Herrera, L; Tobal, F; Dávalos J. Push enteroscopy and argon plasma coagulation in the prevention of recurrent bleeding from small bowel angiodysplasia. *Gastrointest Endosc* 2005;61:177.