

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con angiodisplasias de colon: estudio prospectivo controlado

Pablo Olivera, Juan Lasa, Guillermo Dima, Daniel Peralta, Rafael Moore, Luis Soifer

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna. Centro de Educación Médica e Investigación Clínica (CEMIC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(1):23-28

Recibido: 28/12/2016 / Aceptado: 20/09/2017 / Publicado ON-line: 19/03/2018

Resumen

Factores de riesgo para enfermedad micro y macrovascular podrían estar implicados con defectos en la perfusión colónica y en el desarrollo de ectasias vasculares colónicas. **Objetivo.** Comparar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre sujetos con y sin ectasias vasculares colónicas. **Material y métodos.** Se incluyeron de forma prospectiva sujetos con hallazgo de al menos una ectasia vascular durante la video-

colonoscopia y controles pareados por edad y sexo sin este hallazgo, en relación 2:1. Se excluyeron pacientes con sangrado digestivo. Se registraron las siguientes variables: motivo del estudio, grado de limpieza colónica, intubación cecal, antecedente de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica y estenosis aórtica. Se compararon las prevalencias de cada factor de riesgo cardiovascular entre el grupo de pacientes con ectasias vasculares y los pacientes controles. **Resultados.** Se incluyeron para el análisis 49 sujetos con ectasias vasculares y 98 sujetos sin ectasias vasculares (controles). En el análisis univariado la prevalencia de hipertensión arterial [61,2% vs. 27,5%; OR = 4,15; (CI95%: 2,01-8,57)] y de dislipemia [42,9 versus 26,5%; OR = 2,1; (CI95%: 1,01-4,27)] resultaron ser significativamente mayores en el grupo de casos. En el análisis multivariado, ajustado al motivo de la realización de la videocolonoscopia y la estenosis aórtica, solo la hipertensión arterial se asoció en forma significativa con la presencia de ectasias vasculares [OR = 2,7; (CI95%: 1,2-5,9), $p = 0,01$]. **Conclusión.** La presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, particularmente la hipertensión arterial, podría estar en relación con el desarrollo de ectasias vasculares colónicas.

Palabras claves. Colon, ectasias vasculares, cardiovascular.

Correspondencia: Pablo Olivera
Centro de Educación Médica e Investigación Clínica. Galván 4102,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Fax: (5411) 52990100
Correo electrónico: poliverasendra@gmail.com

Cardiovascular risk factors in patients with angiodysplasias of the colon: prospective controlled study

Summary

Risk factors related to micro and macrovascular disease may be associated with colonic perfusion defects and development of colonic vascular ectasias. Aim. To compare the prevalence of cardiovascular risk factors between subjects with and without colonic vascular ectasia. Material and methods. Subjects with at least one vascular ectasia found during colonoscopy and age and sex-matched control subjects without colonic vascular ectasia in a 2:1 fashion, were prospectively enrolled. Patients with gastrointestinal bleeding were excluded. The following variables were registered: reason for colonoscopy, bowel preparation, history of hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, obesity, coronary heart disease, chronic kidney disease and aortic stenosis. Prevalence of each cardiovascular risk factor in both groups were compared. Results. 49 subjects with colonic vascular ectasia, and 98 controls were included. In the univariate analysis, a significantly higher prevalence of hypertension [61.2 vs. 27.5% OR 4.15 (2.0-8.6)] and dyslipidemia [42.9 vs. 26.5% OR 2.1 (1.0-4.3)] were found in the vascular ectasia group. On multivariate analysis, after adjusting to reason for colonoscopy and presence of aortic stenosis, only hypertension was significantly associated with colonic vascular ectasia [OR 2.7 (1.2-5.9), $p = 0.01$]. Conclusion. The presence of cardiovascular risk factors, particularly hypertension, may be associated with the development of colonic vascular ectasia.

Key words. Colon, vascular ectasia, cardiovascular.

Las angiodisplasias o ectasias vasculares (EV) son una causa importante de sangrado oculto o clínicamente evidente, principalmente en sujetos ancianos.¹ La prevalencia de estas lesiones a nivel del intestino es variable: se han reportado prevalencias de entre el 1 y el 50%, según la población estudiada.^{2,3} La gran mayoría se localizan en el colon derecho, aunque se pueden encontrar a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.

Su mecanismo etiopatogénico no es del todo claro. Se piensa que se desarrollan a partir de la obstrucción crónica e intermitente de vénulas submucosas.^{4,5} Se ha postulado una relación discutible entre las EV de colon y la estenosis aórtica (EA). Por un lado, existe en la literatura considerable evidencia sobre la asociación entre el sangrado por EV y la EA.⁶⁻¹⁰ En contraposición, la escasa evidencia que

ha buscado una relación entre la EA y la presencia de EV asintomáticas no ha mostrado un vínculo claro.

En forma alternativa, existe evidencia que vincula dichas lesiones con un fenómeno de hipoxia tisular local, que lleva en consecuencia a la liberación de mediadores pro-angiogénicos.^{11,12}

La presencia de defectos en la perfusión de la mucosa intestinal, sumada al efecto producido por el incremento de tensión parietal, podría explicar el estado relativo de hipoxia tisular postulado previamente. Dichos defectos en la perfusión podrían estar relacionados con enfermedad micro o macrovascular, teniendo en cuenta las particularidades propias de la irrigación intestinal.¹³ Por lo tanto, es posible que aquellos sujetos que presenten factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular sean más proclives al desarrollo de EV intestinales.

Material y métodos

Diseño

Estudio prospectivo, observacional y controlado.

Población

Este estudio se desarrolló entre enero y diciembre de 2013. El mismo fue previamente aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución. Por un lado, se invitaron a participar del estudio a aquellos pacientes mayores de 18 años sometidos a una videocolonoscopia (VCC) en la Sección de Gastroenterología de un hospital universitario, que presentasen como hallazgo la presencia de al menos una lesión vascular compatible con EV a lo largo de la mucosa colónica.

Asimismo, se invitó a participar a los pacientes también sometidos a una VCC sin dicho hallazgo, apareados según edad y sexo y con una razón de 2:1. Tal como se mencionó previamente, la presencia de EA puede ser considerada como un potencial factor confundidor, dada la evidencia previa que sugiere una asociación entre la misma y la presencia de EV intestinales. Por lo tanto, se incluyeron pacientes que a su vez presentasen un ecocardiograma previo que constatare la presencia o ausencia de patología valvular aórtica.

Los criterios de exclusión fueron: negativa a participar del estudio, VCC realizada por la presencia de sangrado digestivo clínicamente evidente (hematoquezia, proctorragia o melena).

Variables analizadas

En la consulta previa a la realización de cualquier práctica endoscópica, se les administró a los pacientes un

cuestionario diseñado con el fin de recolectar información relevante al estudio. Asimismo, se realizó un examen físico completo que incluía la obtención de la altura y el peso para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Se revisó la historia clínica previa así como los estudios cardiológicos prequirúrgicos de cada paciente con el fin de recopilar las características clínicas de los sujetos enrolados.

Los antecedentes de interés recolectados fueron los siguientes: hipertensión arterial (HTA - definida por la detección de tensión arterial elevada en dos o más oportunidades según criterios predefinidos,¹⁴ o bien el relato del paciente o bien por la toma de medicación antihipertensiva), diabetes mellitus (definida por valores compatibles en análisis de sangre previos según criterios predefinidos,¹⁵ o bien el relato del paciente o por la toma de medicación oral o de insulino terapia), dislipemia (DLP - definida por valores compatibles en análisis de sangre previos según criterios predefinidos,¹⁶ o bien el relato del paciente o bien por la toma de medicación hipolipemiente), obesidad (definida como un IMC calculado mayor o igual a 30), tabaquismo (definido por el relato del paciente o por lo constatado en la historia clínica; según el relato del paciente, se calculó el índice paquete/año como medida de severidad del consumo de tabaco), enfermedad coronaria (según el relato del paciente o por lo constatado en la historia clínica), insuficiencia renal crónica (IRC- según el relato del paciente o por lo constatado en la historia clínica), EA (según el relato del paciente o por lo constatado en un ecocardiograma previo en la historia clínica).

De la misma manera, se registraron las siguientes variables: motivo de realización de la VCC, grado de limpieza colónica (según la escala numérica de Boston previamente validada),¹⁷ intubación cecal.

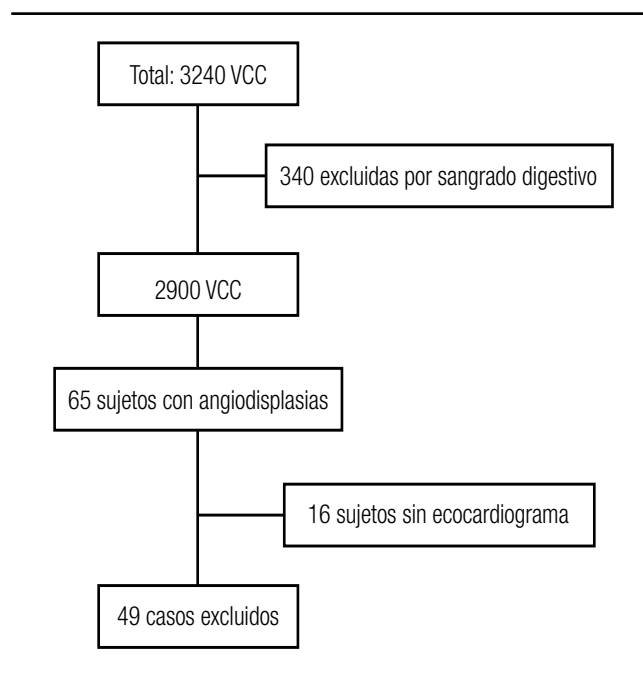
Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, se utilizó el programa Stata (Versión 11.1, Statacorp, CollegeStation, TX, USA). Se describieron las variables categóricas como porcentajes y a las variables numéricas como media con su correspondiente desvío estándar. Se compararon las prevalencias de cada factor de riesgo cardiovascular entre casos y controles. Se calcularon los odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$. Posteriormente, se realizó un análisis multivariado siguiendo un modelo de regresión logística, tomando en cuenta las variables significativamente asociadas a la presencia de EV en colon o aquellas con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariado.

Resultados

Durante el tiempo del estudio se realizaron 3240 VCC en nuestra institución. Entre ellas, 340 por sangrado digestivo clínicamente evidente (internados o derivados en forma ambulatoria). Del total de pacientes que cumplían criterios de elegibilidad, 65 presentaron al menos una EV en colon, lo que representa una prevalencia de 2,24%. En el 80% de los casos, se localizaron en ciego y colon ascendente. Finalmente, se incluyeron para el análisis 49 pacientes que presentaron un ecocardiograma previo. Asimismo, se enrolaron 98 pacientes controles, apareados por sexo y edad (Figura 1). La edad mediana fue de 67 años (rango: 48-85) y 60% correspondieron al sexo masculino.

Figura 1. Datos demográficos.



La Tabla 1 muestra la comparación entre casos y controles de las variables pertinentes a la VCC, así como también la prevalencia de EA en ambos grupos.

La anemia como motivo de realización de la VCC fue más frecuente en el grupo de casos (32,65% vs. 9,18%, OR = 4,79; IC95%: 1,93-11,91). Asimismo, se encontró una mayor prevalencia de EA en el grupo de pacientes con EV, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (19,51 vs. 7,14%, OR = 2,53; IC95%: 0,86-7,46; $p = 0,08$).

Tabla 1. Características de las VCC realizadas y prevalencia de estenosis aórtica.

Motivo de realización de VCC	Grupo con angiodisplasias (%, n/N)	Grupo sin angiodisplasias (%, n/N)	OR (IC95%)	p
Pesquisa de CCR	61,22 (30/49)	67,34 (66/98)	0,76 (0,37-1,56)	NS
Anemia	32,65 (16/49)	9,18 (9/98)	4,79 (1,93-11,91)	< 0,001
Otros	6,13 (3/49)	23,46 (23/98)	0,21 (0,06-0,75)	0,009
Limpieza colónica*	7 (6-8)	7 (6-8)	N/A	NS
Llegada a ciego	95,91 (47/49)	98 (96/98)	0,49 (0,07-3,58)	NS
Tasa de detección de pólipos	36,73 (18/49)	35,71 (35/98)	1,04 (0,51-2,13)	NS
Estenosis aórtica	19,51 (10/49)	7,14 (7/98)	2,53 (0,86-7,46)	0,08

* Resultados expresados como mediana y rango intercuartilo 25-75%. **CCR:** cáncer colorrectal. **VCC:** videocolonoscopia. **OR:** odds ratio. **IC95%:** intervalo de confianza del 95%. **NS:** no significativo.

Tabla 2. Comparación de las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular entre grupos.

	Grupo con angiodisplasias (%, n/N)	Grupo sin angiodisplasias (%, n/N)	OR (IC95%)	p
Hipertensión arterial	61,22 (30/49)	27,55 (27/98)	4,15 (2,01-8,57)	< 0,001
Diabetes Mellitus	18,36 (9/49)	9,18 (9/98)	2,22 (0,82-6,02)	NS
Dislipemia	42,86 (21/49)	26,53 (26/98)	2,07 (1,01-4,27)	0,04
Tabaquismo	34,69 (17/49)	23,46 (23/98)	1,73 (0,81-3,67)	NS
Obesidad	14,28 (7/49)	17,34 (17/98)	0,79 (0,31-2,06)	NS
Enfermedad coronaria	12,24 (6/49)	7,14 (7/98)	1,81 (0,57-5,72)	NS
IRC	8,16 (4/49)	5,11 (5/98)	1,65 (0,42-6,45)	NS

IRC: insuficiencia renal crónica. **OR:** odds ratio. **IC95%:** intervalo de confianza del 95%. **NS:** no significativo.

La Tabla 2 muestra el resultado del análisis univariado comparando la prevalencia de factores de riesgo vascular entre los grupos. La prevalencia de HTA [61,22% vs. 27,55%; OR = 4,15; (IC95%: 2,01-8,57)] y de DLP [42,86 vs. 26,53%; OR = 2,07; (IC95%: 1,01-4,27)] resultó ser significativamente mayores en el grupo de casos.

En el análisis multivariado, considerando las variables mencionadas anteriormente y ajustado según el motivo

de realización de la VCC y la EA, solo la HTA se asoció en forma significativa con la presencia de EV en el colon (OR = 2,7; IC95%: 1,24-5,87; $p = 0,01$).

Discusión

El propósito de este estudio fue relacionar la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, como un

subrogante de enfermedad micro y macrovascular, con el desarrollo de EV colónicas. Estos factores podrían tener un efecto deletéreo en la irrigación de la mucosa colónica, llevando a un estado de hipoxia crónica relativa a nivel local, con un aumento en la producción de factores proangiogénicos y por consiguiente al desarrollo de angiodisplasias.

El presente estudio demuestra una prevalencia mayor estadísticamente significativa de hipertensión arterial en sujetos con EV colónicas. Del mismo modo, hubo una tendencia de forma global a una mayor prevalencia del resto de los factores de riesgo cardiovascular, aunque sin alcanzar significancia estadística. La única excepción fue la obesidad, que no mostró dicha tendencia.

Existe escasa evidencia preexistente que evalúe la asociación entre EV y factores que pueden contribuir al desarrollo de enfermedad vascular. Holleran y col.¹⁸ encontraron una asociación similar entre el desarrollo de EV del intestino delgado con la presencia de hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca, entre otras. Estos hallazgos se encuentran en concordancia con los de nuestro estudio, y ambos podrían explicar cómo factores sistémicos pueden llevar al desarrollo de EV a lo largo del tubo digestivo.

Tan y col.¹² mostraron una fuerte expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular en los tejidos con EV, la cual a su vez es estimulada en condiciones de hipoxia a través del HIF-1alfa (factor inducido por hipoxia 1 alfa) y el bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico). También demostraron que la talidomida inhibe la expresión de VEGF por ambas vías.

La teoría fisiopatológica del desarrollo de las EV aquí expuesta presenta una plausibilidad biológica, que, frente a los hallazgos descriptos, podría comenzar a explicar al menos uno de los factores implicados en la génesis de esta condición, cuya causa todavía no es del todo clara.¹⁹

En el período del estudio la prevalencia de angiodisplasias en nuestra institución fue de 2,24% y la ubicación predominante de las mismas fue el colon derecho (80%). Estos datos son similares a los descriptos por otras series y confirma que se trata de un hallazgo endoscópico relativamente infrecuente en pacientes sin sangrado digestivo.²⁰⁻²³ El porcentaje de llegada al ciego y el grado de limpieza colónica fueron similares en ambos grupos, lo cual sugiere que, si bien los grupos casos y controles no fueron pareados por estas variables, no hubo grandes diferencias entre ambos en este sentido.

A pesar de que la asociación entre la presencia de angiodisplasias y estenosis aórtica está descrita desde hace

años; lo que se encuentra demostrado metodológicamente es el sangrado digestivo por la mismas en contexto de la valvulopatía; probablemente secundario a un síndrome de von Willebrand adquirido y otros factores.^{9,10} Si bien no fue un objetivo del estudio, no hubo diferencias significativas en ambos grupos en relación con la prevalencia de estenosis aórtica, si bien hubo una tendencia mayor en el grupo de EV.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones que merecen ser mencionadas. En primer lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, motivo por el cual probablemente no se pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables evaluadas. A pesar de esto, la tendencia observada, invita a realizar un trabajo más grande, con inclusión de más pacientes, para conocer si existe o no asociación entre estas variables.

En segundo lugar, nuestro estudio fue realizado en un único centro, con una población relativamente bien controlada y bajo tratamiento farmacológico. En este sentido, alrededor de 60% de los pacientes, con EV eran hipertensos conocidos en tratamiento antihipertensivo. El diseño del estudio no permite discriminar si, en efecto, existe una asociación entre el uso de medicaciones que impactan sobre el sistema cardiovascular y el desarrollo de EV.

Como conclusión, la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, particularmente la hipertensión, podría estar en relación con el desarrollo de EV colónicas. Sin embargo, más estudios, con un poder estadístico mayor, son necesarios para sacar conclusiones definitivas.

Conflictos de interés. Ninguno.

Referencias

1. Hochter W, Weingart J, Kuhner W, Frimberger E, Ottenjann R. Angiodysplasia in the colon and rectum: endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy* 1985; 17: 182-185.
2. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-424.
3. Rockey DC, Koch J, Cello JP, Sanders LS, McQuaid K. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med* 1998; 339: 153-159.
4. Heer M, Sulser H, Hany A. Angiodysplasia of the colon: an expression of occlusive vascular disease. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 127-131.

5. 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: 650-660.
6. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* 1958; 259: 196.
7. Greenstein RJ, McElhinney AI, Reuben D, Greenstein AJ. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: coincidence or casual relationship? *Am J Surg* 1986; 151: 347-351.
8. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 514-516.
9. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992; 340: 35-37.
10. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 343-349.
11. Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1070-1076.
12. Tan H, Chen H, Xu C, Ge Z, Gao Y, Fang J, Liu W, Xiao S. Role of vascular endothelial growth factor in angiodysplasia: an interventional study with thalidomide. *J Clin Gastroenterol* 2012; 27: 1094-1101.
13. Haglund U. Gut ischaemia. *Gut* 1994; 35: S73-S76.
14. James PA, Oparil S, Carter BL, Pharm D, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb Ch, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520.
15. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36: S4-S10.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
17. Mittal S. The Boston bowel preparation scale: reliable not only for colonoscopy-oriented research but clinical practice also. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 221.
18. Holleran G, Hall B, Hussey M, McNamara D. Small bowel angiodysplasia and novel disease associations: a cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 433-438.
19. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 564-567.
20. Danesh BJ, Spiliadis C, Williams CB, Zambartas CM. Angiodysplasia: an uncommon cause of colonic bleeding - colonoscopic evaluation of 1,050 patients with rectal bleeding and anaemia. *Int J Colorectal Dis* 1987; 2: 218-222.
21. Diggs NG, Holub JL, Lieberman D, Eisen GM, Strate LL. Factors that contribute to blood loss in patients with colonic angiodysplasia from a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 415-420.
22. Santos JC Jr, Aprilli F, Guimaraes AS, Rocha JJ. Angiodysplasia of the colon: endoscopic diagnosis and treatment. *Br J Surg* 1988; 75: 256-258.
23. Richter JM, Hedberg SE, Athanasoulis CA, Schapiro RH. Angiodysplasia: clinical presentation and colonoscopic diagnosis. *Dig DisSci* 1984; 29: 481-485.