



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**LA ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER (HHT) EN
CANTABRIA**

THE RENDU-OSLER-WEBER (HHT) DISEASE IN CANTABRIA

Autor: Pablo Corujo Murga

**Directores: José Antonio Parra Blanco
Roberto Zarrabeitia Puente**

Santander, Junio 2018

ÍNDICE:

	Págs.
1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. ABREVIATURAS	5
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1. Historia	6
4.2. Prevalencia	7
4.3. Fisiopatología de la enfermedad	7
4.3.1. Vasculogénesis y angiogénesis	7
4.3.2. Estructura de los vasos sanguíneos	8
4.3.3. Genética y herencia	9
4.3.4. Histopatología	11
4.4. Principales manifestaciones clínicas	15
4.5. Diagnóstico	18
4.6. Tratamiento	19
4.6.1. Médico	19
4.6.2. Quirúrgico	20
4.7. La Unidad HHT del Hospital Sierrallana	20
5. JUSTIFICACIÓN	21
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	21
7. MATERIAL Y MÉTODOS	22
7.1. Diseño del estudio	22
7.2. Población de estudio	22
7.2.1. Criterios de inclusión	22
7.2.2. Criterios de exclusión	22
7.3. Seguimiento y recogida de información	22
7.4. Variables analizadas	22
7.4.1. Epidemiológicas	22
7.4.2. Clínicas	22
7.4.3. Pruebas complementarias	23
7.5. Aspectos técnicos	24
7.5.1. Determinaciones analíticas	24
7.5.2. Exploraciones radiológicas	24
7.5.3. Capilaroscopia	25
7.5.4. Estudio genético para identificación	25
7.5.5. Análisis estadístico	25
7.5.6. Ética	25
8. RESULTADOS	26
8.1. Población estudiada en la unidad HHT	26
8.2. Población Cántabra estudiada en la unidad HHT	26
8.3. Prevalencia de la HHT en Cantabria	26
8.4. Distribución por municipios de los pacientes HHT de Cantabria (Mapa)	27
8.5. Distribución atendiendo a la genética por municipio (Mapas)	28
8.6. Estudios radiológicos en la población HHT de Cantabria	30
8.6.1. Radiografía de tórax	31
8.6.2. Ecocardiografía con contraste (ECC)	31

8.6.3. TAC torácico	32
8.6.4. TAC abdominal	34
8.6.5. RM cerebral	35
8.7. Capilaroscopia	36
8.8. Epistaxis	37
8.9. Telangiectasias mucocutáneas	38
9. DISCUSIÓN	39
9.1. Características de la población	39
9.2. Estimación de prevalencias	39
9.3. Afectación pulmonar	40
9.4. Afectación abdominal	41
9.5. Afectación cerebral	42
9.6. Capilaroscopia	42
9.7. Epistaxis	42
9.8. Telangiectasias mucocutáneas	43
10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	44
11. CONCLUSIONES	45
12. BIBLIOGRAFÍA	46
13. AGRADECIMIENTOS	53

1. RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad genética de baja prevalencia caracterizada por malformaciones vasculares con riesgo de sangrado.

Objetivo: Describir las características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la población cántabra diagnosticada.

Material y métodos: Entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2017 se estudiaron 252 pacientes cántabros con sospecha de HHT en la unidad especializada del Hospital Sierrallana. Se les realizó estudio genético y protocolo de exploración para descartar afectación orgánica.

Resultados: De los 252 pacientes, 121 fueron diagnosticados de HHT. El tipo genético predominante fue HHT2 y la clínica principal la epistaxis. El órgano más afectado fue el pulmón. En HHT1 predominaron la afectación cerebral y la pulmonar y en HHT2, la hepática. La capilaroscopia fue patológica en el 66,67%, predominando en HHT1. La prevalencia para Cantabria fue 1:4960. Varios municipios tuvieron prevalencias superiores a 1:2000, en rango de enfermedad no minoritaria.

Discusión: La HHT es una enfermedad minoritaria en Cantabria pero con áreas de agregación elevada (prevalencia > 1:2000). Las tasas de afectación orgánica son similares a las de estudios previos, objetivándose una relación significativa entre afectación pulmonar y HHT1. Entre los diagnosticados, predominaron los HHT2.

Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), malformación vascular, enfermedad minoritaria, genética y prevalencia.

2. ABSTRACT

Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu Osler Weber syndrome is a rare genetic disease characterized by an anomalous vessel development with potential risk of bleeding.

Aim: To describe clinical, genetic and epidemiological characteristics of the Cantabrian diagnosed population.

Material and methods: Between 1st january 2003 and 31st december 2017, 252 Cantabrian patients with suspected HHT were evaluated at the specialized unit in Hospital Sierrallana. Genetic test and screening to disclose organ affection were performed.

Results: The diagnosis was confirmed in 121 individuals of the 252 suspected cases. There was a predominance of HHT2, the main clinical presentation was epistaxis. The most affected organ was the lung. In HHT1 brain and lung affection was predominant, whereas in HHT2, it was hepatic affection. Capillaroscopy found pathologies 66, 67% of the time, being HHT1 the most predominant. Prevalence in Cantabria was 1:4960. Many municipalities had prevalences higher than 1:2000, in a range of non-rare diseases.

Discussion: HHT is a rare disease in Cantabria, but in some areas there is high aggregation (prevalence > 1:2000). Organic affection rates are similar to those of previous studies, showing a significant connection between pulmonary affection and HHT1. Among the diagnosed patients, there was a predominance of HHT2.

Keywords: Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT), anomalous vessel, rare disease, genetic and prevalence.

3. ABREVIATURAS

1. **ACVRL1:** Gen que codifica el receptor Serine/threonine-protein kinase
2. **ALK:** Activin like kinasa
3. **AngioRM:** Angioresonancia magnética
4. **Co-R:** Correceptor
5. **DE:** Desviación estándar.
6. **ECC:** Ecocardiografía con contraste
7. **ENG:** Endoglin
8. **EVA:** Escala visual analógica
9. **HHT:** Telangiectasia hemorrágica hereditaria
10. **HHTPJ:** Telangiectasia hemorrágica hereditaria asociada a poliposis juvenil.
11. **HNR:** Hiperplasia nodular regenerativa
12. **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
13. **LSD:** Lóbulo superior derecho
14. **MAV:** Malformación arteriovenosa
15. **MAVH:** Malformación arteriovenosa hepática
16. **MAVC:** Malformación arteriovenosa cerebral.
17. **MAVP:** Malformación arteriovenosa pulmonar.
18. **MLPA:** (del inglés) múltiple ligation-dependent probe amplification
19. **PA:** Postero-anterior
20. **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
21. **RI:** Receptor tipo 1
22. **RII:** Receptor tipo 2
23. **RM:** Resonancia magnética
24. **Rx:** radiografía
25. **SMAD4:** (del inglés) Mothers Against Decantaplegic Homolog 4
26. **SNC:** Sistema nervioso central
27. **TGF- β :** Factor de crecimiento transformante beta
28. **TAC:** Tomografía axial computarizada
29. **VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular
30. **VPP:** valor predictivo positivo
31. **VPN:** valor predictivo negativo

4. INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) (CIE9 448.0 / CIE10 178.0 / ORPHA774), es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante y penetrancia variable (puede presentar diferente gravedad y sintomatología incluso en personas con la misma mutación). La manifestación principal es la aparición de malformaciones vasculares (MV), que principalmente son de dos tipos: de pequeño tamaño o telangiectasias (*tele-angéion*: "vaso lejano = capilar", y *ectasia* o *ectasis*: "dilatación o expansión") y de mayor calibre y complejidad: las malformaciones arteriovenosas (MAV). Dichas alteraciones vasculares pueden aparecer en cualquier lugar del organismo y ser o no relevantes clínicamente. Una característica común a casi todos los pacientes es la epistaxis, que esta, presente en casi el 95%.

4.1 Historia

En 1860 Henry Gawen Sutton (1) y Benjamin Guy Babington (2) expusieron los primeros casos de pacientes de HHT, los cuales fueron considerados como una variante de hemofilia con telangiectasias cutáneas. A comienzo del siglo XX, William Bart Osler (3,4) y Frederick Parkes Weber(5) publicaron los primeros casos y en el año 2000 se determinaron por consenso de especialistas reunidos en la isla de Curaçao, los criterios clínicos de la enfermedad (6) (**Fig. 1**).

1. Epistaxis espontáneas y recurrentes.
2. Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales).
3. Lesiones viscerales que incluyen: a. Telangiectasias gastrointestinales. b. Malformaciones arteriovenosas pulmonares. c. Malformaciones arteriovenosas hepáticas. d. Malformaciones arteriovenosas cerebrales. e. Malformaciones arteriovenosas medulares.
4. Historia familiar con un pariente de primer grado con THH.
Diagnóstico: definitivo: 3 o + criterios; posible: 2 criterios; poco probable: < 2 criterios.

Fig. 1: Tabla criterios de Curaçao (7)

4.2 Prevalencia

La prevalencia mundial de la enfermedad se estima en torno a 1: 5000-8000 (1,8) por lo que está englobada dentro de las enfermedades raras, sin embargo, hay ciertos lugares, tales como Jurá (Francia), la Isla de Funen (Dinamarca) o las Antillas Holandesas en los que la prevalencia asciende hasta 1:2000. Esta alta prevalencia se debe al “efecto fundador”, que se define como la reducción en la variación genética que se produce cuando un pequeño subconjunto de una población grande se utiliza para establecer una nueva colonia. La nueva población puede ser muy diferente de la población original, tanto en sus genotipos como en sus fenotipos (9).

En España, la prevalencia se estima en 1:5750. En Cantabria, propósito del trabajo, la prevalencia según datos extraídos de un artículo de 1997 en el que se incluyeron a 15 familias, se estima en torno a 1:12200 (10,11).

4.3 Fisiopatología de la enfermedad:

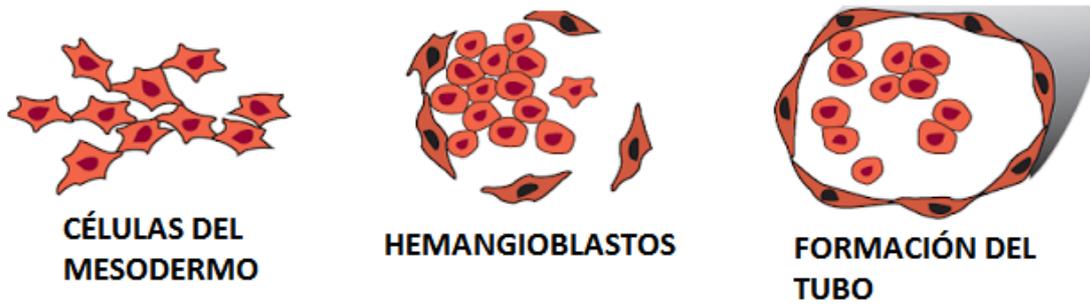
4.3.1 Vasculogénesis y angiogénesis

La formación de los vasos sanguíneos depende de dos procesos, la vasculogénesis y la angiogénesis (**Fig. 2**).

La vasculogénesis se produce durante el periodo embrionario (aunque también pueden producirse, de forma más esporádica en los adultos) a partir de células del mesodermo (hemangioblastos), las cuales forman la red primitiva vascular que se diferencia a células endoteliales y a precursores hematopoyéticos. Las principales citoquinas implicadas en la vasculogénesis son el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y el TGF- β (Factor de crecimiento transformante).

La angiogénesis es el proceso mediante el que se produce la formación de nuevos vasos a partir de un vaso previo. Está presente durante toda la vida, es imprescindible para el crecimiento, el desarrollo y permite afrontar situaciones de déficit de aporte sanguíneo y de nutrientes. El principal estímulo que pone en marcha este proceso en la hipoxia. Hay numerosas patologías en la que está implicada la angiogénesis de forma directa o indirecta: la neovascularización en tumores, retinopatías, malformaciones vasculares (12).

VASCULOGÉNESIS



A

ANGIOGÉNESIS (FORMACIÓN DE VASOS SANGUÍNEOS)



B

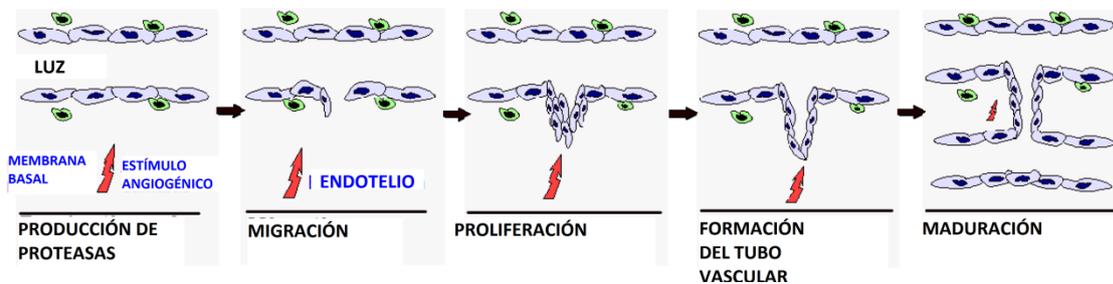


Fig. 2: Vasculogénesis y Angiogénesis (Modificado de: The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment) (13)

4.3.2 Estructura de los vasos sanguíneos

Túnica íntima: está compuesta por 3 capas, una capa de tejido conectivo, la membrana basal, y una capa de células endoteliales fuertemente cohesionadas que solo permiten el paso de ciertas sustancias: tiene “permeabilidad selectiva”.

Túnica media: constituida por células de músculo liso dispuestas de forma concéntrica. Esta capa es más gruesa en las arterias que en las venas, debido a las diferencias de presión que existen entre ambos circuitos.

Túnica adventicia: es la más externa, en ella se localiza el tejido de soporte y está constituida por fibroblastos y colágeno. En esta capa se produce el óxido nítrico que interviene en la regulación del tono de las fibras musculares de la túnica media. En ella también encontramos vasos (*vasa vasorum*) y nervios (**Fig. 3**).

A diferencia de los vasos de mayor calibre, los capilares únicamente están constituidos por una membrana basal y células endoteliales (14,15).

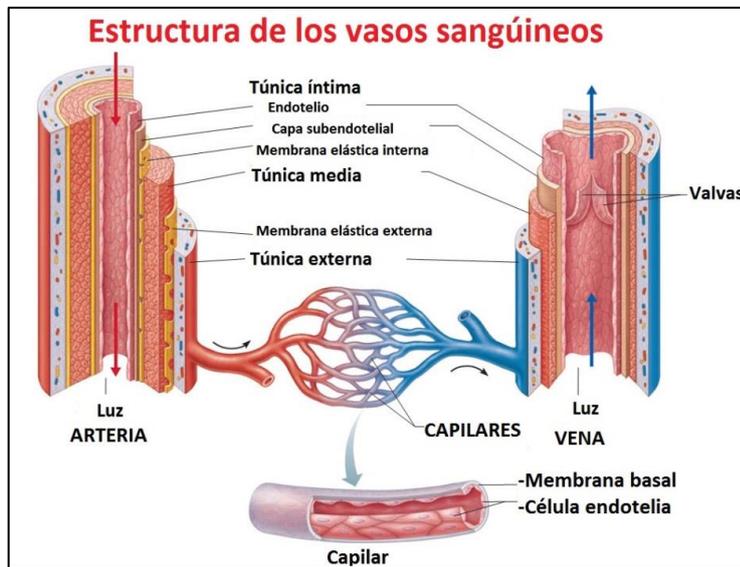


Fig. 3: Estructura de los vasos sanguíneos (Modificado de: Blood Vessels) (16)

4.3.3 Genética y herencia

Desde el punto de vista genético, en estos momentos, se pueden diferenciar al menos tres grupos de pacientes HHT (HHT1, HHT2 y SMAD4); aunque en el futuro, posiblemente sea posible diferenciar más tipos (17–19).

Cada uno posee una mutación en un gen diferente que codifican proteínas distintas provocando que estas sean aberrantes, sin embargo todas actúan en rutas metabólicas comunes, principalmente en la angiogénesis donde el TGF- β (**Fig. 4**) actúa estimulando la ENG y la ALK1 y promoviendo la formación de nuevos vasos (angiogénesis o vasculogénesis). El TGF- β se une al receptor tipo II, provocando la translocación del receptor tipo I, fusionándose ambos receptores. Posteriormente, el co-receptor se une al complejo RI+RII. Entonces, el complejo de receptores (RI+RII+co-R) fosforilan Posteriormente proteínas Smad que finalmente se encargarán de translocarse hasta el núcleo para estimular genes de migración y división celular. La disfunción de las proteínas ALK1 y ENG favorece una vía alternativa a través de ALK5, que es antagónica y detiene los procesos de angiogénesis y favorece la formación de matriz celular por lo que si se activa prematuramente provoca la apoptosis del endotelio impidiendo una angiogénesis correcta. En los heterocigotos (teniendo en cuenta que la homocigosis es incompatible con la vida), las células endoteliales se adaptan y disminuyen la síntesis de ALK5, siendo ésta menor de la que cabría esperar.

La herencia de la enfermedad en todos los casos es autosómica dominante y la enfermedad se produce por haploinsuficiencia observándose en las células de estos estos pacientes concentraciones de ENG y ALK1 cercanos a la mitad de los que podemos encontrar en una persona que no padece la enfermedad, sin embargo no se expresa en todos los pacientes con la misma intensidad, existe una gran variabilidad interindividual, incluso en personas que padecen la misma mutación, por lo que se considera la necesidad de la existencia de un desencadenante, un “second hit” que ponga en marcha la aparición de la malformación vascular.

En la HHT 1: la mutación se encuentra en el gen *ENG* del cromosoma 9 (9q33-9q34) el cual codifica la proteína de la ENG (glicoproteína transmembrana tipo I). Esta proteína aparece sobre todo en las células endoteliales, durante la angiogénesis, así como en células musculares lisas y fibroblastos. Esta mutación representa en torno a un 61% de los enfermos de HHT.

En la HHT 2: la mutación se encuentra en el gen *ACVRL1* del cromosoma 12 (12q11-12q14), que codifica la proteína ALK1 (receptor de membrana tipo I, una serina/treonina quinasa) que la encontramos principalmente en las células endoteliales aunque también podemos encontrarla en macrófagos y células mesenquimales. El 37% de los enfermos de HHT tienen esta mutación en su genoma.

En el HHTJP (Telangiectasia hemorrágica hereditaria asociada a poliposis juvenil: la mutación se encuentra en el gen *SMAD4* del cromosoma 18. Esta mutación, se asocia al síndrome de poliposis juvenil hereditaria. Estos pacientes además de los hallazgos clínicos propios de la HHT presentan pólipos hamartomatosos en el colon con un alto riesgo de malignización a edades tempranas. Tan solo el 2% de los pacientes de HHT tienen esta mutación (20).

Otros dos locus relacionados con el HHT han sido identificados en el cromosoma 5 (puede ser considerado el HHT tipo 3) y en el cromosoma 7 (quizá se considere en un futuro como el HHT tipo 4), pero aún no se han determinado los genes implicados.

El estudio genético consiste en realizar una secuenciación clásica mediante PCR y complementarlo mediante MLPA, alcanzando una sensibilidad del 90% en conjunto(21).

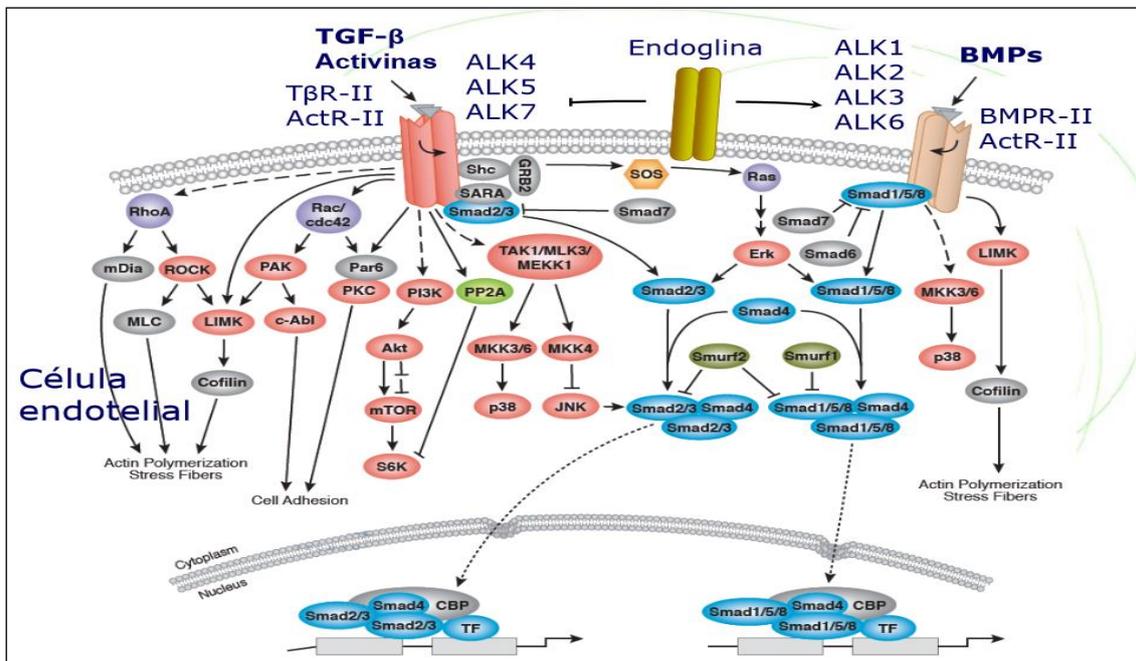


Fig. 4: Cascada de señalización de TGF-β en células endoteliales (22)

4.3.4 Histopatología del HHT:

Telangiectasias: consisten en pequeñas dilataciones de los capilares, que unen pequeñas arteriolas con vénulas y provocan la arterialización de éstas últimas. Podemos localizar estas lesiones en mucosas y piel (**Fig. 5**). Se caracterizan por desaparecer cuando se realiza presión sobre ellas. El lugar más frecuente de aparición es en las fosas nasales (a cualquier nivel, siendo más frecuente en el tercio anterior, donde se sitúa el plexo de Kiesselbach) (**Fig. 6**).



Fig. 5: Imagen de la izquierda: Telangiectasias en mucosa (lengua y labios) (23); Imagen de la derecha: Telangiectasias en pulpejo de los dedos de la mano (24).

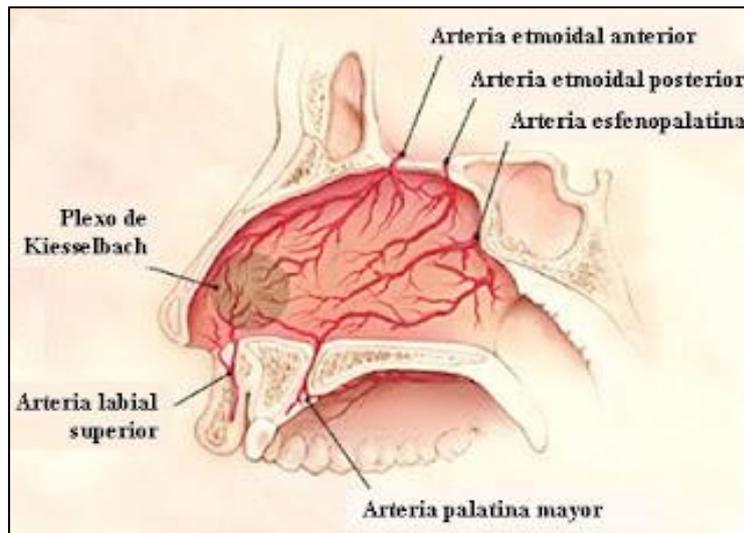


Fig. 6: Arterias que irrigan el interior de las fosas nasales y que forman el plexo de Kiesselbach (25).

MAV: iguales que las Telangiectasias; pero de mayor tamaño. Dan lugar a la aparición de vías directas de comunicación entre la circulación arterial y venosa sin existir un lecho capilar intermedio (**Fig. 7**). Estas comunicaciones pueden ser a través de un nidus o una red de vasos intermedios, todos ellos constituidos además del endotelio, por una capa de células musculares lisas. En pacientes HHT, podemos encontrar este tipo de malformaciones en prácticamente todos los órganos del cuerpo; especialmente en el pulmón, hígado y SNC.

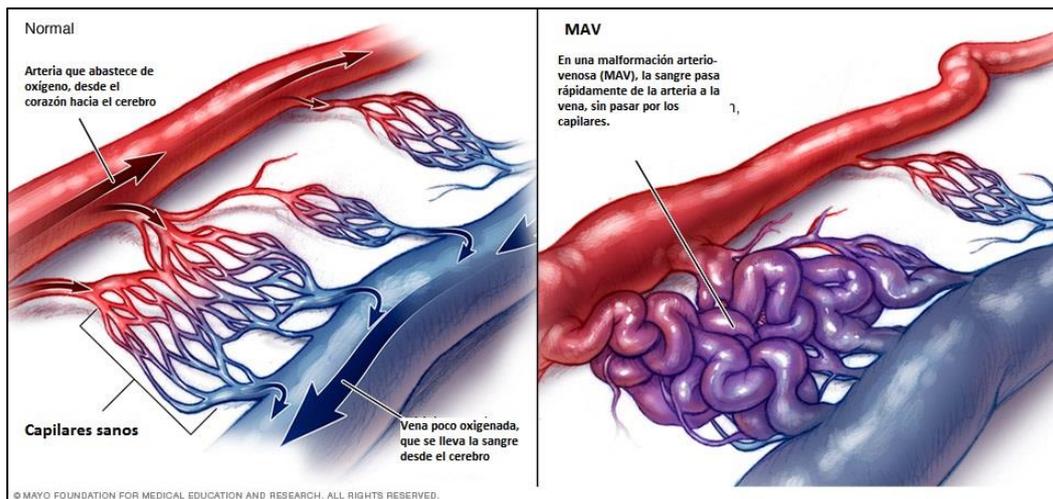


Fig. 7: Flujo sanguíneo en una MAV (Modificado de: Mayo foundation for medical education and research. Malformación arteriovenosa cerebral) (26).

Malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVPs): Se han descrito con más frecuencia en pacientes HHT de tipo 1. Pueden ser únicas o múltiples, son más frecuentes en bases pulmonares, y se dividen según su morfología en simples o complejas.

Se trata de comunicaciones directas entre las arterias pulmonares y las venas pulmonares (**Fig. 8**) provocando un bypass sobre el “filtro” que constituye la circulación pulmonar y que por tanto constituyen un verdadero cortocircuito derecha izquierda, mezclando sangre oxigenada con sangre que no se oxigena ya que tanto el grosor de la pared como su calibre imposibilitan el intercambio gaseoso. Son más frecuentes en mujeres, con una relación de 2:1(27) respecto a los hombres y podemos encontrarlas en entorno a un 40% de los pacientes de HHT. Según el número de arterias aferentes se dividen en simples, solo existe una arteriola aferente, y complejas en las que existe más de una arteriola aferente(28).

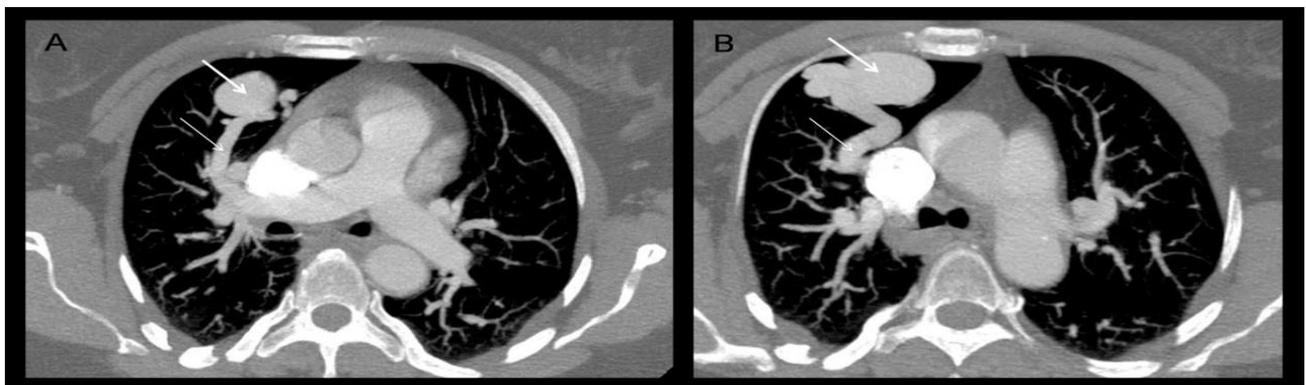


Fig. 8: Malformación vascular tipo fístula arteriovenosa en LSD. Imágenes axiales con MIP. A) Aporte arterial (flecha fina), procedente de la arteria pulmonar derecha, de la malformación vascular (flecha gruesa). B) Drenaje venoso (flecha fina) hacia vena superior pulmonar derecha (29).

Malformaciones arteriovenosas hepáticas (MAVHs): Se han descrito con más frecuencia en pacientes HHT de tipo 2 y pueden ser de varios tipos: telangiectasias, masas vasculares confluentes; pueden manifestarse por alteraciones de la perfusión o como comunicaciones entre ramas arteriales portales o venosas (30). Pueden incluso aparecer grandes dilataciones de la arteria hepática común y comunicaciones de la vena porta con otras arterias o venas de diferente calibre que condicionan shunts porto-sistémicos con diferentes grados de significación (31).

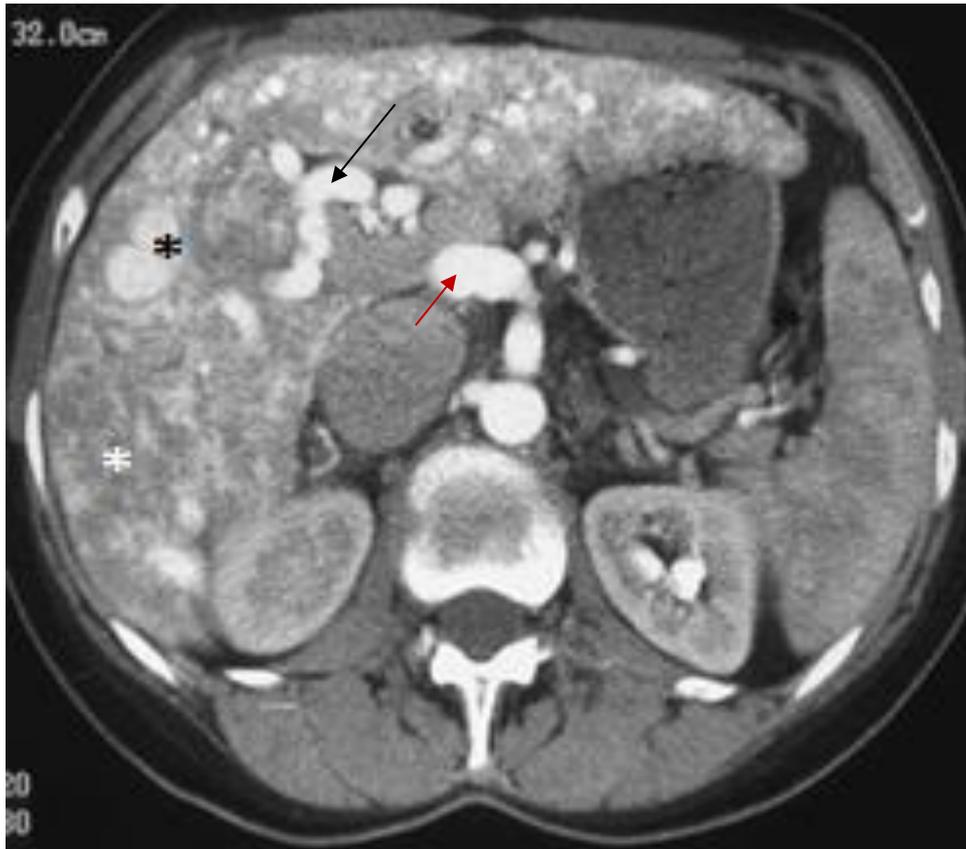


Fig. 9: MAVH en paciente HHT. En el asterisco negro (*) se observa una masa vascular confluyente. En el Asterisco blanco (♣) podemos ver telangiectasias. La flecha negra (→) señala la arteria hepática derecha que se encuentra dilatada. La flecha roja (→) señala la arteria hepática común, que está dilatada.

Malformaciones arteriovenosas en el sistema nervioso central (MAVCs): (Fig.10) La prevalencia parece mayor en pacientes con HHT de tipo 1 (32). Pueden estar presentes en el nacimiento, son de predominio cortical y tienen una gran variedad de morfologías: cavernas, malformaciones en la vena de Galeno, angiomas venosos, fístulas de alto flujo meníngeas y telangiectasias capilares.

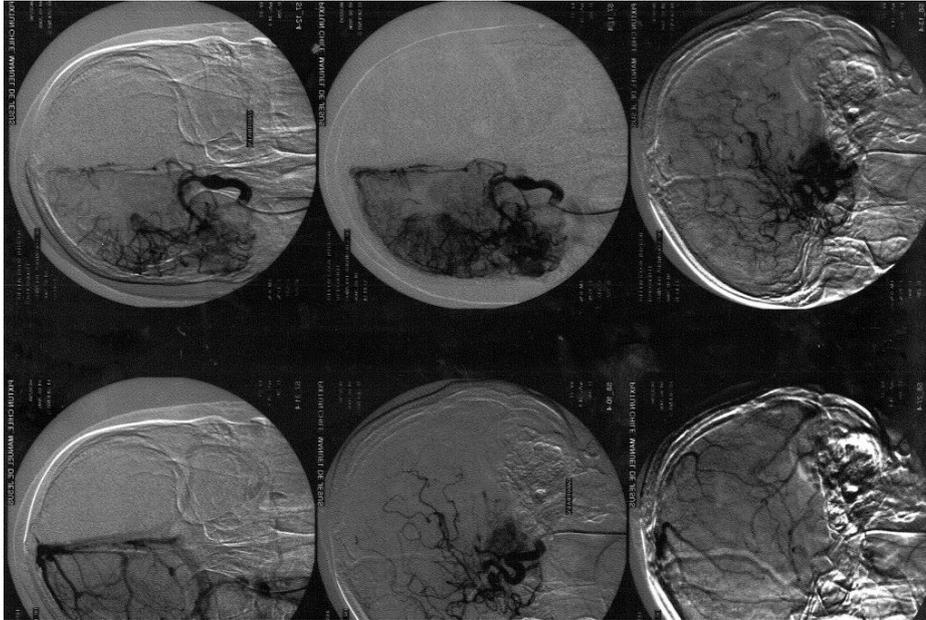


Fig. 10: Malformaciones arteriovenosas cerebrales en paciente HHT.

Malformaciones arteriovenosas gastrointestinales (MAVGI): Pueden ser tanto pequeñas dilataciones vasculares (telangiectasias), que es lo más frecuente, o verdaderas malformaciones. El lugar más frecuente de asiento es el intestino proximal (estomago, duodeno) (**Fig. 11**)



Fig. 11: En la imagen de la izquierda observamos una Telangiectasia gastroduodenal (33) y en la imagen de la derecha, vemos una Telangiectasia gastroduodenal en paciente con hematemesis (34).

4.4 Principales manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas aparecen de una forma secuencial, lo que hace difícil, en edades tempranas, el diagnóstico de la enfermedad y es una de las causas por la que el diagnóstico no se hace en muchos casos hasta edades tardías.

Epistaxis: Es la manifestación primordial de la enfermedad, aparece hasta en un 96% de los pacientes HHT y suele ser la manifestación clínica de aparición más precoz (35).

Consiste en hemorragias nasales reiteradas provocadas por mínimos estímulos, incluida la propia respiración ya que el aire inspirado puede lesionar las telangiectasias situadas en las fosas nasales y provocar hemorragias de variable intensidad. Dicha intensidad así como la frecuencia de las epistaxis son el principal condicionante de la calidad de vida para la mayoría de los pacientes con HHT (36). Además, estas pérdidas de sangre son tan cuantiosas que pueden motivar anemias ferropénicas importantes y llegar a requerir transfusiones frecuentes (**Fig. 12**). Para cuantificar la severidad de los sangrados se utilizan las escalas de Bergler-Sadick (37) y el HHT epistaxis severity score (HHT-ESS) (38).

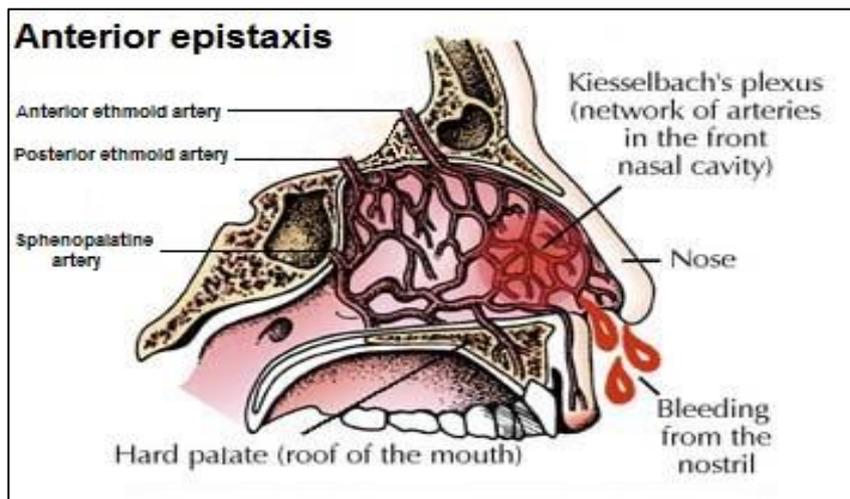


Fig. 12: Epistaxis en paciente HHT a nivel del plexo de Kiesselbach (39)

Telangiectasias cutáneas y mucosas: Al igual que la manifestación anterior (epistaxis), forman parte de los criterios de Curaçao ya que es otra de las manifestaciones cardinales de la enfermedad. Pueden aparecer a cualquier edad, pero es más común que aparezcan a partir de los 20 años de edad. También son denominadas arañas vasculares y principalmente podemos encontrarlas en la lengua, los labios (**Fig. 13**) (sobre todo en el labio inferior debido a la radiación solar, "segundo hit", puesto se necesita de un traumatismo previo, ya sea físico, químico, mecánico o inflamatorio para que comience a formarse una malformación vascular) (40), los pulpejos de los dedos, en cualquier zona de la cara y en los pabellones auriculares. Cuando se lesionan provocan sangrados pulsátiles ya que son vasos arterializados. La técnica utilizada en su visualización es la capilaroscopia. El número y volumen de las lesiones aumentan conforme lo hace la edad.



Fig. 13: Paciente HHT que presenta telangiectasias cutáneas y mucosas, principalmente en labio inferior.

Patología pulmonar: Comúnmente, las malformaciones vasculares pulmonares en los pacientes de HHT comienzan tras la pubertad, no obstante, existen casos en los que pueden presentarse en edad pediátrica. La mayor parte de los pacientes en los que encontramos una MAVP son pacientes HHT (entorno a un 90%). Por ello, cuando en un paciente se detecta de forma accidental una MAVP, se debe descartar HHT, ya que las MAV pulmonares esporádicas aparecen con una frecuencia menor al 10% (41).

La mayor parte de los pacientes con MAVPs no presentan sintomatología debida a estas malformaciones o presentan manifestaciones leves, tales como acropaquias o migrañas. Sin embargo, pueden aparecer problemas tan serios como la rotura de la propia malformación con el consiguiente hemotórax, o producir ictus, abscesos cerebrales (ya que la pérdida de capilares, que actúan de filtro, permite el paso de émbolos provenientes de la circulación venosa hacia la arterial: embolismo paradójico). Por esto último, debe administrarse profilaxis antibiótica ante procedimientos de riesgo, principalmente en la cavidad oral tanto en los pacientes no tratados, que tengan MAV conocidas, como en los ya embolizados.

Patología gastrointestinal: Dependiendo del tamaño de la lesión podemos encontrar sangrados intestinales que solo son objetivables en los estudios de sangre oculta en heces o sangrados intestinales que modifican el color de las heces y dependiendo de la localización, aparecerá sangre fresca o mezclada con las heces provocando el oscurecimiento de las mismas. La manifestación principal es la anemia ferropénica, que requiere transfusiones de sangre. Este tipo de lesiones suelen aparecer a partir de la cuarta década de la vida. En un paciente HHT con anemia, debemos pensar si la anemia es consecuente con las pérdidas sanguíneas provocadas

por las epistaxis, o si puede que exista otra causa, como el sangrado gastrointestinal que aparece en entre un 13% y un 33% de los pacientes (42).

Patología hepática: La gran mayoría de los pacientes con HHT tienen afectación hepática (más de un 80%). En estos pacientes podemos encontrar, telangiectasias que probablemente nunca provoquen una clínica significativa, masas vasculares confluentes, conexiones porto-venosas o fístulas arterio-venosas. Estas últimas se clasifican según el trabajo de García-Tsao en tipo 1, es la más frecuente, (shunts arteriosistémicos o arteriohepáticos entre arteria hepática y venas suprahepáticas con insuficiencia cardíaca de alto gasto), tipo 2 (shunts arterioportales entre la arteria hepática y la vena porta acompañado de cirrosis hepática e hipertensión portal) y tipo 3 (isquemia biliar causada por el robo de flujo sanguíneo procedente de la arteria hepática). Por último, podemos encontrar hiperplasias nodulares regenerativas (HNR) causadas por la presencia de fístulas porto-hepáticas.

Patología cerebral: un pequeño porcentaje de pacientes de HHT padecen malformaciones en el sistema nervioso central (entorno a un 15%) y menos de la mitad de ellos padecen síntomas derivados. La edad más frecuente a la que se realiza el diagnóstico es a los 31 años para mujeres de raza blanca. Las lesiones que más frecuentemente provocan hemorragias son las fístulas de alto flujo piales, que aparecen principalmente en edad pediátrica (43). Además, las lesiones serán más proclives a sangrar en caso de que exista un drenaje venoso único, estenosis venosas o que la presión de la arteria eferente esté aumentada. Además, encontramos pacientes epilépticos y migrañosos.

Patología en el embarazo: durante el embarazo, debido a cambios hormonales y hemodinámicos, se produce un aumento del riesgo de aparición de nuevas malformaciones y de complicación en las preexistentes (sangrado) (44). Comúnmente aumentan las epistaxis y los sangrados orales debidos a la hiperplasia gingival. Además, aumenta el riesgo de complicación en las malformaciones pulmonares y cerebrales, debido a esto deberemos monitorizar estas lesiones y tratarlas si así lo requieren. Se realizará seguimiento del embarazo tratándolo como de alto riesgo, evitando el trabajo de parto prolongado.

Un estudio realizado en Dinamarca con 73 pacientes de HHT, reveló que los pacientes de HHT no tienen una mortalidad aumentada respecto al grupo control. Además, se observó una menor incidencia de cáncer en los pacientes de HHT ($p = 0.04$) (45).

4.5 Diagnóstico:

Como se ha descrito previamente, al ser una enfermedad en la que los síntomas y manifestaciones clínicas aparecen de forma paulatina, a veces es difícil su diagnóstico.

En la guía de Toronto, se establecen los mecanismos que se deben seguir para el manejo de estos pacientes y es la que expondremos a continuación. El proceso diagnóstico debe ser rutinario y escalonado, ya que la mayor parte de las MAV son asintomáticas por lo que requiere la realización de un screening. Por ejemplo, para descartar MAVP, se realizará una ecocardiografía con contraste (ECC), en caso de que la prueba sea positiva, secuencialmente se realizará un TAC de tórax. Lo mismo sucede en las MAVCs, que requieren de una resonancia magnética (RM) (46).

ADULTOS	EDAD PEDIÁTRICA
ANALÍTICA DE RUTINA	ANALÍTICA DE RUTINA
ESTUDIO DE HIPERCOAGULABILIDAD	ESTUDIO GENÉTICO/CONSEJO GENÉTICO
ESTUDIO GENÉTICO/CONSEJO GENÉTICO	PULSIOXIMETRÍA
PULSIOXIMETRÍA	ANGIORMN CRANEAL
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	ECOCARDIOGRAMA CONTRASTE***
ECOGRAFÍA ABDOMINAL DOPPLER	ANGIOTAC TORACOABDOMINAL*
ANGIORMN CRANEAL	CAPILAROSCOPIA
ANGIORMN ESPINAL****	EXPLORACIÓN ORL
ECOCARDIOGRAMA CONTRASTE	
ANGIOTAC TORACOABDOMINAL*	
ANGIOGRAFÍA PUMONAR**	
CAPILAROSCOPIA	* Si ecocardiograma con shunt ≥ 2
EXPLORACIÓN ORL	**Si angioTAC con MAVp subsidiarias de tto
EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA	***Si paciente sintomático
ESCALA DE QOL (Euroqol 5D)	****Si mujer en edad fértil
DENSITOMETRÍA ÓSEA TALÓN*****	*****Si mujer perimenopáusica/menopáusica

Fig. 14: Protocolos de screening en pacientes HHT en la Unidad de HHT de Sierrallana

4.6 Tratamiento:

A día de hoy no existe tratamiento curativo definitivo y los esfuerzos van dirigidos a paliar los síntomas derivados de la enfermedad. Los esfuerzos en el desarrollo de fármacos específicos para las dolencias de estos pacientes, dada la consideración de enfermedad rara o de baja prevalencia, se reducen a investigaciones de ámbito privado y al uso de “fármacos huérfanos” mediante indicaciones diferentes a las autorizadas en la ficha de dichos fármacos. Cabe destacar, que los propios pacientes mediante el aprendizaje, a veces obligado por las circunstancias, así como mediante la creación de asociaciones (asociación HHT), ponen en común multitud de remedios caseros y conductas que favorecen el transcurso de la enfermedad y facilitan su día a día.

4.6.1 Médico

El tratamiento farmacológico, básicamente dirigido al intento de disminuir los sangrados nasales y digestivos, se basa en tres estrategias principales:

1) Aumentar la producción de las proteínas deficientes en la enfermedad:

- **Hormonoterapia:** El etinilestradiol, con o sin progesterona, en mujeres y el danazol en hombres (47), parecen disminuir los sangrados nasales (48,49) gracias al aumento del espesor de la capa mucosa y el efecto procoagulante. Así como el aumento de ENG y ALK1, claves en la enfermedad. El tamoxifeno, ha demostrado tener un amplio espectro de ventajas en estos pacientes, ya que además de mejorar los síntomas de la enfermedad, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, previene el cáncer de mama y disminuye el riesgo cardiovascular. El raloxifeno, ha sido decretado fármaco huérfano para el HHT, consiguiendo efectos similares al tamoxifeno y demostrándose su acción mediante la unión al promotor de ENG y ALK1 y aumentando su expresión.
- **Inmunosupresores:** se observó una mejoría en la sintomatología propia del HHT en pacientes a los que se les administraron terapias mediante tacrólimus o everólimus debido a otras patologías que lo requerían (50). El efecto beneficioso parece proceder del aumento de acción del promotor NFAT, el cual provoca un aumento de ENG y ALK1.

2) Favorecer los procesos de coagulación:

- **Antifibrinolíticos:** ácido tranexámico (51) y ácido épsilon-aminocaproico que bloquean la síntesis de plasmina y por tanto permiten una mejor coagulación y reduce los sangrados, tanto gastrointestinales, como epistaxis o de otras vías (52). La administración puede realizarse tanto de forma oral como local. Además, aumentan la traducción de ENG y ALK1.

3) Intentar disminuir la proliferación vascular:

- **Antiangiogénicos:** fármacos como el bevacizumab (53), anticuerpo monoclonal, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión reversible al ligando de VEGF, impidiendo que éste pueda actuar. El VEGF se encarga de estimular la angiogénesis aberrante propia de la enfermedad. Al igual que la anterior puede administrarse de forma local o sistémica y su efecto es dosis-dependiente (54).
- **Antioxidantes:** Tras un estudio realizado en Holanda, se llegó a la conclusión de que el uso de N-acetilcisteína (55), disminuye la recurrencia y la severidad de las epistaxis gracias a la disminución de radicales libres.
- **Beta bloqueantes:** principalmente el propanolol y el timolol (56), cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de VEGF (57). Por otro lado, tiene un ligero efecto fibrinolítico y un efecto apoptótico. Mediante estos mecanismos disminuye la neovascularización y favorece la desaparición de telangiectasias preexistente, aplicado de forma tópica. Se está estudiando la posibilidad del uso sistémico de este medicamento en pacientes HHT.

4.6.2 Quirúrgico

- **Epistaxis:** existen numerosas posibilidades quirúrgicas. Algunas poco agresivas como la escleroterapia mediante etoxisclerol (58) o la electrocoagulación mediante plasma de argón (59), y otras más agresivas como la septodermoplastia o la oclusión nasal mediante la técnica de Young.
- **Gastrointestinal:** Consiste en la embolización en casos seleccionados o la electrocoagulación mediante endoscopia en sangrados activos. Además, se ha postulado la utilización de análogos de somatostatina (60).
- **Pulmonar:** Se realiza embolización de las malformaciones arteriovenosas mediante coils o Amplatzer (61).
- **Hepática:** La única posibilidad en pacientes con afectación severa es el trasplante hepático.
- **Cerebral:** Al igual que los pacientes que no sufren HHT, las posibilidades son la radiocirugía, cirugía convencional y la embolización mediante coils.

4.7 La Unidad HHT del Hospital Sierrallana:

Desde el año 2002 está en funcionamiento la Unidad HHT del Hospital Sierrallana, que junto con el equipo colaborador del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se dedica al diagnóstico y seguimiento de pacientes con sospecha o diagnosticados de la enfermedad. El ámbito inicialmente nacional se circunscribe desde el año 2015 a pacientes de Cantabria. La unidad clínica colabora en aspectos de investigación básica con el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid, es parte integrante del grupo 707 del Centro de Investigación en red de Enfermedades raras (CIBERER) y también es grupo asociado del Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL).

5. JUSTIFICACIÓN

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad de baja prevalencia, infradiagnosticada y mal conocida. Existen estudios epidemiológicos sobre poblaciones de pacientes nacionales y regionales en varios países europeos y americanos. En España se dispone de un estudio nacional pero no hay datos específicos de la población de Cantabria, una de las comunidades mejor catalogadas debido a la existencia del grupo de estudio de HHT.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

- El conocimiento de la localización geográfica, prevalencia y características geno-fenotípicas de la población HHT en Cantabria, puede contribuir a una mejora de la asistencia médica y facilitar el consejo genético a estos pacientes.

Objetivo general:

- Describir las características demográficas, clínicas y genéticas de la población cántabra diagnosticada de telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT).

Objetivos específicos:

- Estimar la prevalencia de HHT en Cantabria
- Elaborar un mapa de distribución regional de la patología
- Identificar relaciones fenotipo-genotipo en cuanto a la afectación pulmonar, hepática y cerebral

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizan los datos de los pacientes diagnosticados con HHT, ya sea clínica, genéticamente o ambos, realizado entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2017 en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana de Torrelavega.

7.2 Población de estudio

Todos los pacientes procedentes de la comunidad autónoma de Cantabria vistos en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana por sospecha de HHT durante el tiempo de duración del estudio.

7.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad con sospecha de HHT
- Pacientes que hayan firmado los consentimientos informados pertinentes para las pruebas complementarias.

7.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que aun siendo HHT, no residan en Cantabria.

7.3 Seguimiento y recogida de información

Los datos clínicos referentes a los pacientes se han recogido en una base de datos creada específicamente para el manejo de la unidad HHT y ubicada en la Intranet del Hospital Sierrallana.

7.4 Variables analizadas

7.4.1 Epidemiológicas:

- Caso confirmado: 1. Sí; 2. No
- Edad (variable cuantitativa continua) a la primera visita.
- Sexo (variable cualitativa dicotómica) 1. Hombre; 2. Mujer
- Ayuntamiento de Cantabria a la que pertenece.
- Fallecimiento : 1. Sí; 2. No

7.4.2 Clínicas

7.4.2.1 Epistaxis nasales

- Presentes: 1. Sí; 2. No

- Edad de comienzo
- Frecuencia de epistaxis (según la clasificación de Bergler-Sadick)(37):
 - I: menos de un episodio a la semana
 - II: varias veces a la semana
 - III: más de una vez al día
- Cantidad de epistaxis (según la clasificación de Bergler-Sadick)(37):
 - I: mancha ligeramente el pañuelo con el sangrado
 - II: empapa completamente el pañuelo
 - III: precisa un recipiente o utensilio similar por la cuantía del sangrado

7.4.2.2 Presencia de telangiectasias mucocutáneas:

- Presencia de telangiectasias (registradas siempre por el mismo observador y a cualquier nivel): 1. Sí; 2. No

7.4.3 Pruebas complementarias:

7.4.3.1 Pruebas de imagen, radiológicas y cardiológicas:

- Radiografía de tórax postero-anterior (PA) o dos proyecciones (PA y lateral): 1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada
- TAC torácica: 1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada
- TAC abdominal con contraste: 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado.
- Resonancia magnética/TAC cerebral: 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado
- Ecocardiografía con contraste: Graduado mediante la siguiente escala (62):
 - 0: no hay paso
 - 1: paso de menos de 20 burbujas
 - 2: paso entre 20 y 100 burbujas
 - 3: paso masivo sin borramiento de contorno de cavidades izquierdas
 - 4: paso masivo con borramiento de contorno de cavidades izquierdas

7.4.3.2 Estudio genético:

- Endogлина: 1. Sí; 2. No
- ALK1: 1. Sí; 2. No
- Smad4: 1. Sí; 2. No

7.4.3.3 Capilaroscopia:

- Estudio del tercer y cuarto dedo de la mano derecha en busca de megacapilares (63): 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado

7.5 Aspectos técnicos

7.5.1 Determinaciones analíticas:

Las muestras sanguíneas fueron extraídas por el personal de enfermería y analizadas en el Laboratorio del Centro de investigaciones biológicas (Madrid) y Biología molecular HUMV.

7.5.2 Exploraciones radiológicas:

La radiografía de tórax se realizó en un equipo de radiología convencional (las más antiguas) y radiología digital las más recientes utilizando la proyección PA en todos los pacientes y la proyección lateral en los pacientes en los que la PA fue patológica, así como en mayores de 40 años. Se consideró patológica, aquella radiografía que presentaba una imagen compatible con MAVP (una imagen nodular de bordes generalmente bien definidos con o sin relación con un vaso) (62).

Para realizar **las ecocardiografías transtorácicas** con contraste se utilizaron dos tipos de contraste (suero salino agitado (9 cc de suero salino más 1 cc de aire ambiente)) y Gelafundina®. El estudio se consideró normal cuando no se apreció paso de burbujas a cavidades izquierdas. Y, patológico, cuando éste, estaba presente. Como se describe previamente la cantidad de burbujas observadas se dividió en 4 grados (62).

TAC torácica: Se utilizaron varios equipos: Todos los estudios, siempre que fue posible, se realizaron tras la administración de contraste y con un grosor de corte menor a 2mm. Se consideró MAVP toda comunicación directa entre una arteria y vena pulmonar con o sin nidus interpuesto (62).

TAC abdominal: Hasta 2008 se realizó estudio del hígado en 3 fases con una técnica bolus tracking. Desde el 2008 en adelante sólo se realizó un estudio en fase arterial precoz y portal. Al igual que en la TAC torácica el grosor de corte fue siempre inferior a 2 mm. Una TAC abdominal se consideró patológica cuando a nivel hepático se detectaron telangiectasias, masas vasculares confluentes, alteraciones de la perfusión o shunts arterio-venosos o veno-venosos. Y en otros órganos, imágenes compatibles con telangiectasias o malformaciones vasculares (30).

RM craneal: según el protocolo establecido, siempre que fue posible, incluyó un estudio con contraste. En aquellos casos en los que no se pudo realizar una RM la técnica utilizada para evaluar el SNC fue una TAC. Una exploración con RM o TAC se consideró normal, cuando en alguna de ellas, se detectaron malformaciones arteriovenosas. Se consideró patológica la presencia de telangiectasias, malformaciones venosas, malformaciones arteriovenosas, fístulas y alteraciones a nivel de la señal a nivel de los núcleos de la base (64).

7.5.3 Capilaroscopia:

Para evitar sesgos de variabilidad inter-observador, fueron realizadas por el mismo profesional, utilizando un microscopio digital de 100x, el cual se conecta a un ordenador que interpreta las imágenes obtenidas mediante el software Avid Liquid© en tercer y cuarto dedos de la mano derecha. La prueba se consideró patológica en el caso de hallazgo de megacapilares.

7.5.4 Estudio genético para identificación

Mediante secuenciación capilar con equipo ABI 3730 de Applied Biosystems, realizado en el CIB (centro de investigaciones biológicas) y en el servicio de genética de HUMV y a través de técnicas de MLPa (multiplex ligation-dependent probe amplification) en casos que cumplen criterios clínicos de Curaçao y con estudio negativo por secuenciación clásica.

7.5.5 Análisis estadístico

Los datos de las variables estudiados, fueron recogidos en una base de datos (Base HHT) incluida en la intranet del Hospital Sierrallana y posteriormente exportados a formato Excel. A partir de ellos, y con posterioridad a su recogida, se ha realizado el análisis estadístico.

Las variables cuantitativas son expresadas en forma de media aritmética y desviación estándar (DE). Las variables cualitativas han sido expresadas como frecuencias y porcentajes. El análisis de las variables cualitativas se ha realizado mediante el test ji-cuadrado de Pearson. En aquellos casos en los que más del 20% de las casillas el número de casos esperados era menor o igual a 5 se ha utilizado el test exacto de Fisher. Se utilizó el test ANOVA para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con más de 2 niveles. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Todos los datos se han analizado mediante el programa SPSS (versión 21.0.0.0) (SPSS IBM Corp®) software estadístico.

7.5.6 Ética

Todos los participantes firmaron los consentimientos suministrados para la participación en el estudio y la realización de las diferentes pruebas del protocolo. La base de datos de la unidad HHT está gestionada dentro de la intranet del Hospital Sierrallana y reúne los requisitos de seguridad para su acceso y manejo previstos en la actual legislación española.

8. RESULTADOS

8.1 Población estudiada en la unidad HHT

Desde el 1 de Enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2017, han sido evaluados en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana 798 pacientes, 413 mujeres y 385 varones. Quinientos dieciocho (64,9%) fueron diagnosticados de HHT.

8.2 Población estudiada en la unidad HHT circunscritos a la comunidad autónoma de Cantabria

Durante este periodo en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana se han estudiado 252 pacientes de Cantabria: 120 mujeres (media de edad 43,64; DE \pm 21,15 años; rango 3-85 años) y 132 varones (media de edad 39,3 \pm ; DE 24,59 años; rango 0-84). De ellos, 121 pacientes fueron diagnosticados de HHT (118 mediante estudio genético y los 3 restantes mediante criterios de Curaçao): 56 mujeres (media de edad 43,7; DE \pm 21,58; rango 5-85 años) y 65 varones (media de edad 42; DE \pm 22,2; rango 2-80 años). En la **tabla 1** se muestran los resultados del estudio genético. La mayor parte de los pacientes correspondieron a HHT2, mutación ALK1 (59, 32%). Además, en los 3 grupos genéticos, encontramos un mayor número de varones.

Tabla 1: Distribución por tipo genético de los pacientes con HHT en Cantabria

Tipo genético	Nº total (%)	Varones (%; media de edad; \pm DE)	Mujeres (%; media de edad; \pm DE)
HHT1	43 (36,44)	24 (20,3; 40,6; \pm 22,5)	19 (16,1; 50,1; \pm 19,9)
HHT2	70 (59,32)	38 (32,2; 40,7; \pm 21,8)	32 (27,1; 40,5; \pm 22,2)
Smad 4	5 (4,2)	3 (2,5; 70; \pm 3,95)	2 (1,7; 42,9; \pm 3,8)

8.3 Prevalencia de la HHT en Cantabria

Consideramos que tras estos 15 años de estudio, la mayor parte de la población HHT de Cantabria, se encuentra diagnosticada. Tomando como referencia el censo de población de Cantabria a 1 de enero de 2017 (580.295 habitantes) y excluyendo los 4 pacientes fallecidos en el periodo a estudio, la prevalencia de la enfermedad en la región es de 1:4960. Diferenciando por sexos, la prevalencia en mujeres es de 1:5427 (55 casos sobre una población de 298.487) y de 1:4545 en hombres (62 casos sobre una población de 281.808 varones).

En la **figura 15** se muestra el número de pacientes nuevos diagnosticados por año en la región así como la línea de evolución potencial de casos.

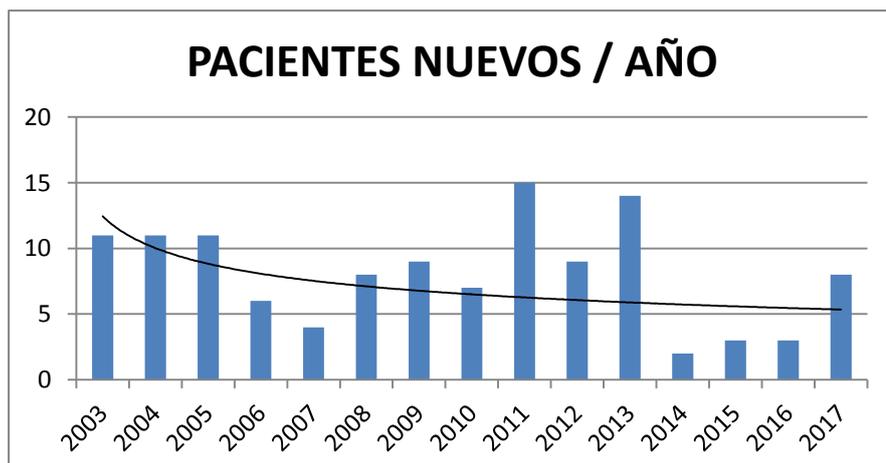


Fig. 15: Distribución de nuevos pacientes/año y línea de evolución potencial.

8.4 Distribución por municipios de los pacientes HHT de Cantabria

La distribución de pacientes y la prevalencia estimada por municipios se muestra en la **tabla 2**, donde se recogen datos de 26 municipios en los cuales existe al menos un enfermo recogido en la base de datos.

Tabla 2: Distribución de pacientes por municipios y cálculo de prevalencia.

MUNICIPIO	ENFERMOS	HHT1	HHT2	Smad4	POBLACIÓN	PREVALENCIA
ARGOÑOS	1	0	1	0	1713	1:1713
ASTILLERO	6 (1)*	3	2	0	18120	1:3020
BEZANA	3	0	2	1	12818	1:4273
CABEZÓN DE LA SAL	2	0	2	0	8326	1:4163
CAMARGO	9	6	2	1	30556	1:3395
CASTAÑEDA	1 (1)*	0	0	0	2744	1:2744
CASTRO URDIALES	11	7	1	0	31817	1:2893
CILLORIGO LIÉBANA	2 (-1)**	2	0	0	1320	1:1320
COMILLAS	2	1	0	1	2195	1:1097
CORRALES	5	3	2	0	10912	1:2182
GURIEZO	1	1	0	0	2359	1:2359
HAZAS DE CESTO	1	1	0	0	1550	1:1550
LAREDO	1	0	1	0	11347	1:11347
LIÉRGANES	1 (1)*	0	0	0	2355	1:2355
PENAGOS	2	0	2	0	2083	1:1041
PIÉLAGOS	10	1	9	0	24918	1:2492
POLANCO	2	2	0	0	5850	1:2925
POTES	1	0	1	0	1342	1:1342
REINOSA	1	1	0	0	9331	1:9331
REOCÍN	1	0	1	0	8312	1:8312
SANTANDER	13 (-2)**	3	8	2	171951	1:15632
SANTILLANA	1	0	1	0	4154	1:4154
SANTOÑA	11	1	10	0	11004	1:1100
SUANCES	3	0	3	0	8645	1:2882
TORREAVEGA	29 (-1)**	21	8	0	52034	1:1859
VAL DE SAN VICENTE	1	0	1	0	2804	1:2804

* Entre paréntesis, pacientes sin diagnóstico genético. ** Entre paréntesis, pacientes que han fallecido.

La **figura 16** ilustra la distribución de prevalencia de pacientes en los municipios con enfermos censados en la base de datos (hay que destacar que una enfermedad se considera minoritaria cuando la prevalencia es inferior a 1:2000 habitantes).

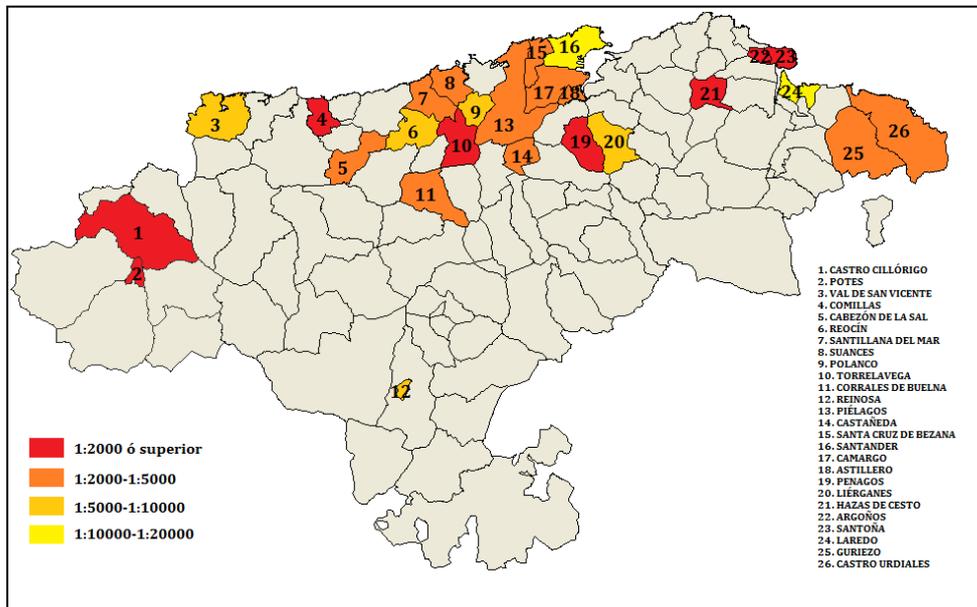


Fig. 16: Distribución de los municipios de Cantabria con enfermos censados en la base de datos, en base a estimación de prevalencia.

Los municipios con mayor número de pacientes HHT confirmados fueron: Torrelavega (29), Santander (13), Castro Urdiales (11), Camargo (9), Santoña (11) y Piélagos (10).

Así mismo, los municipios con mayor prevalencia son: Penagos (1:1041), Comillas (1:1097), Santoña (1:1100), Cillorigo Liébana (1:1320), Potes (1:1342), Hazas de Cesto (1:1550), Argoños (1:1713) y Torrelavega (1:1859). En todos ellos, atendiendo a la prevalencia, no podría considerarse una enfermedad minoritaria, ya que la prevalencia es mayor de 1:2000.

8.5 Distribución atendiendo a la genética, de los pacientes HHT de Cantabria, en función del municipio

Los municipios con predominio de pacientes HHT1 son: Torrelavega (21), Castro Urdiales (7) y Camargo (6) (**Tabla 2, figura 17**).

Los municipios con predominio de pacientes HHT2 son: Santoña (10), Piélagos (9), Santander (8) y Torrelavega (8) (**Tabla 2, figura 18**).

Los municipios con pacientes Smad 4 son: Santander (2), Santa Cruz de Bezana (1), Camargo (1) y Comillas (1) (**Tabla 2, Figura 19**).

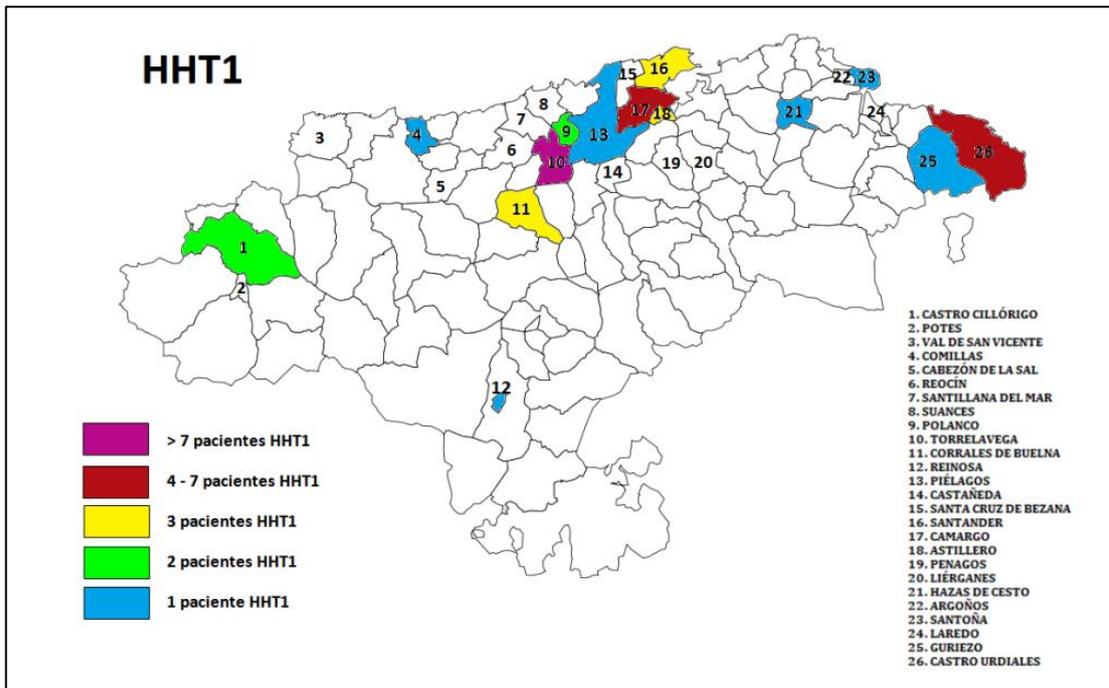


Fig. 17: Mapa de Cantabria con distribución de HHT1.

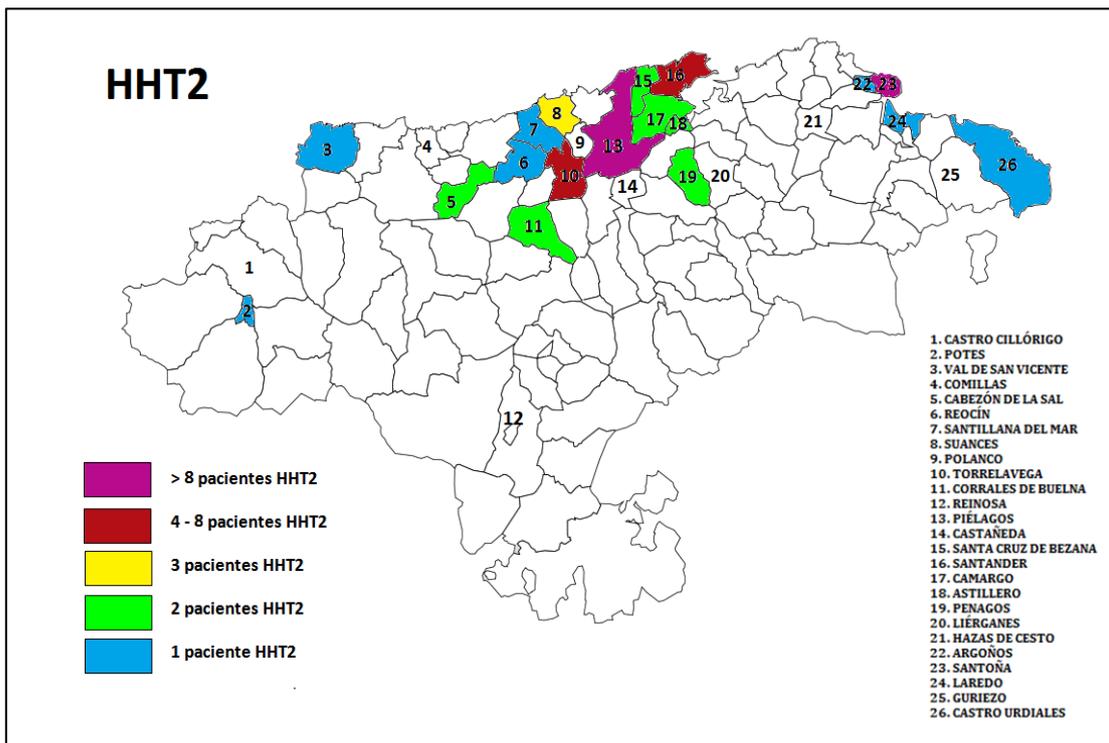


Fig. 18: Mapa de Cantabria con distribución de HHT2.

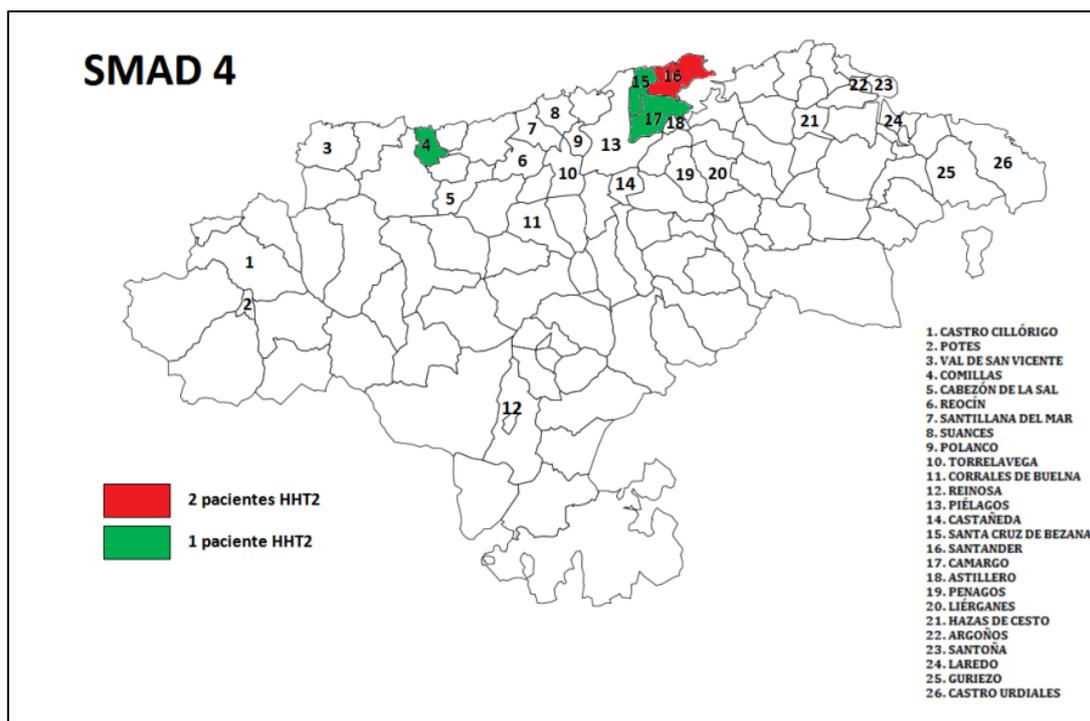


Fig. 19: Mapa de Cantabria con distribución de Smad4.

8.6 Estudios radiológicos en la población HHT de Cantabria

Siguiendo el protocolo de estudio que se lleva a cabo en la unidad de HHT de Cantabria, a todos los pacientes con HHT confirmada, se realizó una analítica de rutina, ECC, una radiografía de tórax, un TAC de tórax, un TAC abdominal y una RM cerebral. En la **Tabla 3**, se muestran las pruebas de imagen realizadas y el número de pacientes en los que se realizó cada una de ellas.

Tabla 3: Estudios por imagen realizados en los 121 pacientes con HHT

Técnica de imagen	Nº pacientes (%)
Radiografía de tórax	60 (49,6)
Ecocardiografía	82 (67,7)
TAC torácico	59 (48,7)
TAC abdominal	52 (43)
RM cerebral	67 (55,3)

TAC: Tomografía axial computarizada; RM: Resonancia magnética

8.6.1 Radiografía de tórax

Los hallazgos en radiografía de tórax, se muestran en la **tabla 4**. De los 60 pacientes evaluados, sólo 5 pacientes presentaron hallazgos patológicos (compatibles con una MAVP). Todos ellos correspondían a pacientes HHT1 ($p=0,254$). Tres de los 5 pacientes con radiografía positiva eran varones.

Tabla 4: Resultados de radiografías de tórax, atendiendo a genética y género.

Tipo genético	Género	Rx Normal (%)	Rx Patológico (%)	<i>p</i>
HHT1	Hombre	14 (23,3)	3 (5)	0,254
	Mujer	8 (13,3)	2 (3,3)	
HHT2	Hombre	15 (25)	0 (0)	
	Mujer	15 (25)	0 (0)	
Smad 4	Hombre	1 (1,7)	0 (0)	
	Mujer	2 (3,3)	0 (0)	
Total		55 (91,6)	5 (8,3)	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; Rx: radiografía

8.6.2 Ecocardiografía con contraste (ECC)

De los 79 pacientes a los que se les realizó una ECC 26 fueron normales y 53 presentaban paso de contraste: 22 grado 1, 17 grado 2, 8 grado 3 y 6 grado 4 (**Tabla 5**). En todos los grupos genéticos encontramos pacientes con ecocardiografía positiva (paso de burbujas) sin diferencias significativas ($p=0,185$).

Tabla 5: Resultados ecocardiografía, atendiendo a genética y grado de paso de burbujas.

Tipo genético	Grado 0 (%)	Grado I (%)	Grado II (%)	Grado III (%)	Grado IV (%)	Total ECC positiva	<i>P</i>
HHT1	8 (10,1)	7 (8,8)	8 (10,1)	4 (5)	6 (7,5)	25	0,185
HHT2	18 (22,7)	13 (16,4)	9 (11,3)	4 (5)	0 (0)	26	
Smad 4	0 (0)	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2	
Total	26 (32,9)	22 (27,8)	17 (21,5)	8 (10,1)	6 (7,5)	53	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; ECC: Ecocardiografía con contraste

Sin embargo, los grados III y IV (son los que se asocian con MAVp de mayor tamaño y que en la mayoría de los casos requieren tratamiento con embolización) predominaron en el grupo de pacientes HHT1. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,049$).

No encontramos diferencias significativas ($p= 0,298$) en el paso de contraste entre hombres y mujeres tanto en pacientes HHT1 como HHT2 (**Tabla 6**); aunque, si observamos un ligero predominio de los varones en el grado IV en pacientes HHT1. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0,571$).

Tabla 6: Resultados ecocardiografía, atendiendo a genética, género y grado de paso de burbujas.

Tipo genético	Género	Grado 0 (%)	Grado I (%)	Grado II (%)	Grado III (%)	Grado IV (%)	Total ECC positiva	P de HHT1 y HHT2 patológico
HHT1	Hombre	5 (6,3)	2 (2,5)	4 (5)	2 (2,5)	4 (5)	12	0,298
	Mujer	3 (3,8)	5 (6,3)	4 (5)	2 (2,5)	2 (2,5)	13	
HHT2	Hombre	11 (13,9)	6 (7,5)	4 (5)	3 (3,8)	0 (0)	13	
	Mujer	7 (8,8)	7 (8,8)	5 (6,3)	1 (1,3)	0 (0)	13	
Smad 4	Hombre	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
	Mujer	0 (0)	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2	
Total		26 (32,9)	22 (27,8)	17 (21,5)	8 (10,1)	6 (7,5)	53	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; ECC: Ecocardiografía con contraste.

8.6.3 TAC torácica

A 59 pacientes se les ha realizó una TAC torácica. En la **tabla 7**, se muestran los resultados de la TAC divididos entre normales y patológicos (presencia de MAVP) distribuidos por genética y edad (< de 16 años, 17-65 años y > de 65 años) y en la **tabla 8** por genética y género. Veintidós (37,2%) fueron considerados patológicos.

Tabla 7: Resultados de TAC torácico atendiendo a genética y edad.

Tipo genético	Rango de edad	TAC tórax normal (%)	TAC tórax patológico* (%)	Total Tórax patológico	<i>P</i> edad	<i>P</i> genética
HHT1	0-16 años	0 (0)	1 (1,7)	16	0,628	0,004
	17-65 años	9 (15,2)	12 (20,3)			
	> 65 años	3 (5)	3 (5)			
HHT2	0-16 años	1 (1,7)	0 (0)	6		
	17-65 años	17 (28,8)	5 (8,4)			
	> 65 años	6 (10,1)	1 (1,7)			
Smad4	17-65 años	1 (1,7)	0 (0)	0		
Total		37 (62,7)	22 (37,3)	22		

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; DE: desviación estándar. * Tórax patológico: presencia de MAVpulmonar.

Solo en un paciente (HHT1) se detectó una MAVp en el grupo de <16 años. La mayoría se detectaron en el grupo de los 17-65 años. La mayor parte de los TAC patológicos correspondieron a pacientes HHT1 (16 pacientes HHT1 vs 6 en pacientes HHT2). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,004$).

Tabla 8: Resultados TAC torácico, atendiendo a genética y género.

Tipo genético	Género	TAC tórax Normal (%)	TAC tórax Patológico (%)	<i>P</i>
HHT1	Hombre	7 (11,8)	8 (13,5)	0,536
	Mujer	5 (8,4)	8 (13,5)	
HHT2	Hombre	14 (23,7)	3 (5)	
	Mujer	10 (17)	3 (5)	
Smad 4	Hombre	0 (0)	0 (0)	
	Mujer	1 (1,7)	0 (0)	
Total		37 (62,7)	22 (37,3)	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; * Tórax patológico: presencia de MAVpulmonar.

Por género (**tabla 8**), no encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la presencia de MAVP en la TAC ($p=0,536$).

8.6.4 TAC abdominal

A 52 pacientes se les realizó una TAC abdominal. En la **tabla 9**, se muestran los resultados de la TAC divididos entre normales y patológicos por genética y edad (< de 16 años, 17-65 años y > de 65 años) y en la tabla 10 por genética y sexo.

Tabla 9: Resultados de TAC abdominal

Tipo genético	Rango de edad	TAC Abdominal normal (%)	TAC Abdominal patológico (%)	Total, TAC patológico	P edad	P entre HHT1 y HHT2
HHT1	0-16 años	0 (0)	0 (0)	14	0,517	0,135
	17-65 años	6 (11,5)	7 (13,5)			
	> 65 años	4 (7,7)	7 (13,5)			
HHT2	0-16 años	0 (0)	0 (0)	21		
	17-65 años	3 (5,8)	16 (30,8)			
	> 65 años	3 (5,8)	5 (9,6)			
Smad4	17-65 años	1 (1,9)	0 (0)	0		
Total		17 (32,7)	35 (67,3)	35		

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; DE: desviación estándar; TAC: Tomografía axial computarizada

En el grupo HHT1, de los 24 pacientes sometidos a una TAC abdominal, 14 fueron considerados patológicos. En el grupo HHT2 de los 27, 21 fueron patológicos y en el grupo Smad4 sólo se realizó TAC abdominal a 1 paciente, que resultó normal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la afectación abdominal por tipo genético ($p=0,135$) ni por edad ($p=0,517$).

Por sexos tampoco encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres (**tabla 10**) en la afectación abdominal ($p=0,199$).

Tabla 10: Resultados TAC abdominal, atendiendo a género y genética

Tipo genético	Género	TAC abdominal Normal (%)	TAC Abdominal Patológico (%)	P
HHT1	Hombre	7 (13,4)	5 (9,6)	0,199
	Mujer	3 (5,8)	9 (17,3)	
HHT2	Hombre	4 (7,7)	11 (21,1)	
	Mujer	2 (3,8)	10 (19,2)	
Smad 4	Hombre	0 (0)	0 (0)	
	Mujer	1 (1,9)	0 (0)	
Total		17 (32,7)	35 (67,3)	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; TAC: Tomografía axial computarizada.

8.6.5 Resonancia magnética nuclear (RM) cerebral

A 67 pacientes se les realizó un estudio del sistema nervioso central. Veinte (29,8%) fueron considerados patológicos. En la **tabla 11** se muestran los hallazgos por genética y edad y en la **tabla 12** por genética y género. En todos los pacientes menos 5 (7,5 %) los estudios del SNC correspondieron a una RM y el resto a una TAC. Las razones para la no se realizó una RM fueron: claustrofobia, portador de marcapasos o prótesis metálica.

Tabla 11: Resultados de RM cerebral

Tipo genético	Rango de edad	RM normal (%)	RM patológica (%)	Total estudios patológicos	P
HHT1	0-16 años	2 (3)	0 (0)	9	0,089
	17-65 años	8 (11,9)	5 (7,5)		
	> 65 años	7 (10,4)	4 (6)		
HHT2	0-16 años	2 (3)	0 (0)	11	
	17-65 años	23 (34,3)	5 (7,5)		
	> 65 años	3 (4,5)	6 (9)		
Smad4	17-65 años	2 (3)	0 (0)	0	
Total		47 (70,1)	20 (29,9)	20	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; DE: desviación estándar; RM: Resonancia magnética nuclear.

Tabla 12: Resultados de RM cerebral atendiendo a género y genética

Tipo genético	Género	RM cerebral Normal (%)	RM cerebral Patológico (%)	P
HHT1	Hombre	10 (14,9)	4 (5,9)	0,624
	Mujer	7 (10,5)	5 (7,4)	
HHT2	Hombre	15 (22,3)	4 (5,9)	
	Mujer	13 (19,4)	7 (10,5)	
Smad 4	Hombre	0 (0)	0 (0)	
	Mujer	2 (3)	0 (0)	
Total		47 (70,1)	20 (29,9)	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; RM: Resonancia magnética

No encontramos diferencias significativas entre tipo genético y edad ($p=0,089$), ni tampoco entre tipo genético y género ($p=0,624$).

8.7 Capilaroscopia

A 15 de los 121 pacientes se les realizó una capilaroscopia (**tabla 13**). Diez fueron considerados patológicos. No encontramos diferencias significativas en los resultados de capilaroscopia por tipo genético ($p=0,180$)

Tabla 13: Resultados de la capilaroscopia

Tipo genético	Capilaroscopia normal (%)	Capilaroscopia patológica (%)	P
HHT1	1 (6)	6 (40)	0,180
HHT2	3 (20)	4 (26,7)	
Smad4	1 (6)	0 (0)	
Total	5 (33,3)	10 (66,6)	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2.

8.8 Epistaxis

De los 118 pacientes HHT, con estudio genético, atendidos en Cantabria, 109 presentaban epistaxis. En la **tabla 14**, se muestran la distribución de las epistaxis por tipo genético y sexo y en la **tabla 15**, la edad de comienzo según el tipo genético.

Tabla 14: Resultados del estudio de las epistaxis

Tipo genético	Varones Sin epistaxis (%)	Mujeres sin epistaxis (%)	Varones Con epistaxis (%)	Mujeres Con epistaxis (%)	Total epistaxis (%) / no epistaxis (%)	P
HHT1	1 (4,7)	1 (5,2)	23 (95,8)	18 (94,7)	41 (34,7) / 2 (1,7)	0,504
HHT2	3 (7,8)	4 (12,5)	35 (92,1)	28 (87,5)	63 (53,4) / 7 (5,9)	
Smad4	0 (0)	0 (0)	3 (100)	2 (100)	5 (4,2) / 0 (0)	
Total	4 (3,4)	5 (4,2)	61 (51,6)	48 (40,6)	109 (92,3) / 9 (7,6)	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2.

En todos los grupos genéticos se observaron epistaxis, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,504$).

Tabla 15: Edad de comienzo de la epistaxis

Tipo genético	Media de edad comienzo varones \pm DE	Media de edad comienzo mujeres \pm DE	P
HHT1	10,8 \pm 8,5	14 \pm 16	0,256
HHT2	16,1 \pm 17,6	17,5 \pm 15,3	
Smad4	20 \pm 25,9	23 \pm 25,4	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2; DE: Desviación Estándar.

La edad de comienzo de las epistaxis fue más precoz en pacientes HHT1, seguida de los pacientes HHT2 y Smad4. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,256$).

8.9 Presencia de telangiectasias mucocutáneas:

En la **tabla 16**, se muestra la distribución de telangiectasias mucocutáneas por genética y género. En todos los grupos genéticos se evidenciaron telangiectasias mucocutáneas sin apreciarse diferencias significativas entre ellos ($p=0,568$).

Tabla 16: Resultados de telangiectasias mucocutáneas

Tipo genético	Género	Telangiectasias SI (%)	Telangiectasias NO (%)	Totales SI/NO	P
HHT1	Hombre	20 (83,3)	4 (16,7)	38/5	0,568
	Mujer	18 (94,7)	1 (5,3)		
HHT2	Hombre	30 (78,9)	8 (21,1)	55/15	
	Mujer	25 (78,1)	7 (11,9)		
Smad 4	Hombre	3 (100)	0 (0)	5/0	
	Mujer	2 (100)	0 (0)		
Total		98 (83)	20 (17)	98/20	

HHT1: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1; HHT2: Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2.

9. DISCUSIÓN

9.1 Características de la población

Disponer de una unidad especializada en el diagnóstico y manejo de la HHT así como la labor de difusión realizada por los profesionales sanitarios de la comunidad (discursos, enseñanza en la facultad de medicina, conversaciones entre profesionales e incluso el propio interés de los pacientes) han provocado un aumento de la sospecha diagnóstica y por tanto han permitido obtener datos muy aproximados a la situación real de la enfermedad en la región, constituyendo una cohorte de referencia a nivel nacional. Como era de esperar por el carácter autosómico de la transmisión genética de la dolencia, no se observan diferencias en relación al género. Sin embargo, y al igual que ocurre en poblaciones del área mediterránea, predominan los casos de pacientes HHT2, frente a poblaciones del norte de Europa y norteamericanas, donde el predominio es HHT1 (8,11). Aunque se trata de una enfermedad de expresividad variable, observada entre miembros de la misma familia, existen suficientes evidencias como para delimitar dos grupos con características bien definidas en cuanto a la relación genotipo–fenotipo: HHT1 y HHT2. Esto es más evidente en el caso de los pacientes con mutaciones en Smad4, donde la asociación con patología neoplásica del tracto digestivo (20) hace recomendable la realización de estudio genético en caso de fenotipo HHT para descartar la presencia de esta condición y diseñar una estrategia de seguimiento y prevención específica. La tasa de mutaciones en Smad 4 en pacientes cántabros es similar a la descrita en series internacionales (65). En la serie estudiada, 3 pacientes fueron diagnosticados clínicamente, mediante los criterios de Curaçao, sin hallarse mutación en el estudio genético. Este bajo porcentaje mutaciones desconocidas indica, por un lado, que existen genes desconocidos hasta el momento causantes de la enfermedad y , por otro, el amplio espectro de genes cotejados en el estudio genético que se realiza en la unidad ya que además de estudios de secuenciación clásica, también se realizan técnicas para descartar la presencia de duplicaciones y deleciones de material genético (no identificables por secuenciación clásica) (66).

9.2 Estimación de prevalencias

La prevalencia del HHT en Cantabria se encuentra en cifras similares a las descritas en otras poblaciones europeas (8) y sin claras diferencias por sexos. Llama la atención el aumento relativo de prevalencia considerando el único estudio realizado hasta el momento sobre la población de Cantabria (10), prácticamente triplicando la misma, lo cual es achacable a la puesta en funcionamiento de la unidad especializada de HHT en el Hospital Sierrallana. Todo ello sugiere un importante grado de infradiagnóstico de la patología en las décadas de los 80 y 90. Con respecto a los datos españoles publicados en 2016 (1:5.936) (11), la prevalencia en Cantabria a 31 de Diciembre de 2017, ha aumentado de manera considerable (1:4960) en el plazo de 1 año, y es ligeramente superior a la estimada nacional. Es previsible que continúe en

aumento si consideramos que la aparición de nuevos casos durante los próximos años se mantendrá estable. Existen varios municipios cántabros con prevalencias de la dolencia superiores a 1:2000 y por tanto en cifras de enfermedad no minoritaria, asociados sobre todo a familias de gran tamaño estudiadas de forma intensiva. Dado el pico de prevalencia en estas zonas sería importante asegurar que los profesionales de la salud que ejercen en ellas posean información adecuada y actualizada acerca de la detección y el abordaje de la enfermedad. Llama la atención que aunque la distribución geográfica es bastante amplia, la prevalencia de HHT en Santander es relativamente baja, conforme a lo que cabría esperar. Lo más probable es que se asocie tanto al infradiagnóstico, que en líneas generales acompaña a la enfermedad, como probablemente a la menor derivación de casos desde esta área a la unidad del Hospital Sierrallana.

9. 3 Afectación pulmonar

La afectación pulmonar en forma de MAV puede ocurrir esporádicamente y sin relación con HHT pero en la mayoría de casos está en relación con esta patología (67) apareciendo en hasta en un 40% de pacientes HHT (46). Es recomendable, por tanto, ante la presencia de una MAVP, descartar el diagnóstico de HHT (46). Los pacientes portadores de MAVP suele presentar hipoxemia asintomática, siendo infrecuente la disnea (68) y por tanto dificultando el diagnóstico. La complicación principal es la afectación neurológica (hasta en el 18% de casos (27) en forma de ictus o abscesos, estas complicaciones disminuyen de manera importante tras el tratamiento de las MAV mediante embolización (69).

La tasa de identificación de lesiones compatibles con MAVP en Rx de tórax simple es baja (el 50% de MAVP no son visibles según series previas) (70). Esto es más relevante si cabe en la muestra de pacientes cántabros analizada, ya que si consideramos como referencia los hallazgos de MAVP en TAC (22 pacientes; 37,29% de los estudiados), únicamente en 5 casos (8,3%) hubo una Rx de tórax patológica. La Rx simple de tórax no es por tanto un método válido para la detección eficaz de MAVP.

El test con mayor sensibilidad para la observación de shunt derecha-izquierda es el ECC (62), con un importante valor VPP para la asociación con MAVP objetivables en TAC torácico (y por tanto la mayoría subsidiarias de ser embolizadas si presentan un diámetro de arteria aferente mayor de 2 mm) sobre todo en grados de paso de contraste elevados (62). Aunque según estudios previos la presencia de un ECC positivo es mayor en pacientes HHT1, el VPP para MAVP tratables es solamente del 36,3% (71), esto se debe a la existencia en muchos casos de malformaciones de pequeño tamaño o múltiples, no subsidiarias de embolización. En la muestra analizada, un elevado porcentaje de casos presentó shunt derecha-izquierda (67,08%), donde destaca la relación estadísticamente significativa entre pacientes con paso grado III y IV (más relacionado con la existencia de MAVP de gran tamaño y por tanto embolizables) con pacientes HHT1. Esto confirma la relación ya descrita entre HHT1 y mayor riesgo de afectación pulmonar, que también se cumple en la población cántabra. No hubo en este estudio diferencias significativas en relación con género aunque la tendencia

observada que relaciona mayor shunt con el sexo varón también se describe en la serie española publicada en 2016 (11).

La TAC torácica se sigue considerando el gold standard para la identificación de MAVP (70). En este caso se observó igualmente una relación significativa entre la presencia de MAVP y la genética tipo 1, de nuevo sin diferencias por género y con una mayor afectación de pacientes en edades medias/avanzadas de la vida (aunque en este caso se tiene el sesgo de que el número de pacientes en edad pediátrica es escaso debido a las características de la unidad HHT del Hospital Sierrallana en donde se atiende población básicamente adulta).

Aunque no es el objetivo del estudio, los resultados obtenidos en la población cántabra confirman la probable correlación entre los hallazgos en ECC (sobre todo pasos grado III y IV) con la presencia de MAVP en TAC, ya descrita en series previas (62).

9.4 Afectación abdominal

La afectación abdominal, sobre todo hepática, es muy frecuente en la HHT (hasta 70% de casos según las series) y predominante en HHT2 y sexo femenino (72). El hallazgo más habitual es la presencia de telangiectasias múltiples aunque se pueden llegar a presentar malformaciones arteriovenosas de gran tamaño con shunts arteriosistémicos que pueden condicionar insuficiencia cardiaca de alto gasto e hipertensión pulmonar secundaria o venovenosos que pueden originar cirrosis y finalmente a circulación biliar con un potencial robo de vascularización a ese nivel y riesgo de isquemia de vías biliares y colangitis (30). Aunque muchos autores proponen la ecografía abdominal doppler como técnica de diagnóstico y seguimiento de los pacientes HHT, parece que puede infraestimar el porcentaje de pacientes afectados a este nivel y no puede diferenciar datos de shunt. Por tanto la TAC con contraste es la técnica de elección para el estudio y es la que se aplicó a los pacientes cántabros estudiados. A diferencia de los resultados de la serie española de 2016 (11) donde se observó una asociación estadística entre afectación hepática y HHT2 así como con género femenino, en la serie cántabra estos resultados no fueron estadísticamente significativos, debido probablemente al inferior número de pacientes. El porcentaje total de pacientes con afectación hepática fue muy alto (67,31%), constituyendo por tanto el hígado el órgano más afectado dentro de la población estudiada debido probablemente al mayor número de casos HHT2 y al uso de la TAC para su detección. No fue objetivo del estudio el análisis de afectación orgánica abdominal extrahepática, aunque están descrita la afectación pancreática, esplénica y renal (las dos primeras asociadas también a HHT2 y sexo femenino) (11)

9.5 Afectación cerebral

Las MAVC están presentes en el 5-23% de pacientes con HHT, lo cual varía entre las series estudiadas (73) siendo esta relación más probable en caso de presencia de lesiones múltiples (hasta en el 50% de casos) (74). Las tasas de sangrado oscilan entre el 0,41 y el 2% al año (75). Las lesiones más habituales son las micro-malformaciones (20-43% de casos) y las fístulas arteriovenosas (29-50%), localizadas en su mayoría en el área cortical (76). Aunque en discusión, la mayor posibilidad de presentación de malformaciones cerebrales en edad pediátrica, hace aconsejable valorar la realización de RM lo más precozmente posible tras el diagnóstico de la enfermedad (46). Aunque hay series donde no se observa relación entre la genética y la existencia de afectación cerebral (32), en la mayoría de publicaciones los pacientes HHT1 presentan de manera significativa mayor riesgo de MAV a este nivel.

En la serie de pacientes cántabros, la tasa de afectación cerebral basada en el hallazgo de telangiectasias, malformaciones arteriovenosas y fístulas fue similar a la de otras series tanto del área mediterránea como anglosajona (29,85%) y algo superior a los hallazgos en la serie española del 2015 (77) a pesar de que la distribución de casos por tipo de genética fue similar. En ambos casos, se observó una tendencia a asociación de MAVC con HHT1, sin alcanzar la significación estadística. Se incluyó dentro de los hallazgos patológicos, la presencia de aumento de señal en secuencias T1 de RM a nivel de ganglios de la base y que se han visto asociadas al depósito de manganeso en el contexto de hepatopatía crónica y anemia (78).

9.6 Capilaroscopia

Aunque el número de pacientes a los que se realizó capilaroscopia fue bajo, un porcentaje elevado de los mismos presentó alteraciones en la misma (66,67%), lo que coincide con el estudio realizado en población nacional española (63). En población nacional hubo una relación estadísticamente significativa entre pacientes HHT1 y capilaroscopia patológica, que debido a la baja "n" en población cántabra no se demuestra en este caso aunque la tendencia va en ese sentido. Al igual que hay una relación demostrada entre HHT1 y mayor probabilidad de MAVP, se demostró en la serie española citada, el alto VPP de una capilaroscopia patológica para detección de MAVP en TAC torácico.

9.7 Epistaxis

Las epistaxis nasales constituyen la principal manifestación clínica de la enfermedad y la que ocasiona un mayor deterioro de la calidad de vida de los pacientes (79) y los datos obtenidos en la población analizada corroboran la alta tasa de afectación (92,37% del total). No hubo diferencias significativas por tipo genético ni por sexo al igual que en los resultados de la serie nacional (35) y como en ella, se observó que los pacientes con HHT1 tienen una edad de inicio más precoz que los HHT2 (aunque en el caso de la población cántabra este resultado no fue significativo

estadísticamente). Hay que tener en cuenta que en la unidad del Hospital Sierrallana no se analiza prácticamente población pediátrica, y en este sentido la tasa de afectación nasal descrita está sesgada hacia valores superiores (los niños habitualmente debutan con sangrados nasales a los 4-5 años de edad).

9.8 Telangiectasias mucocutáneas

Las lesiones mucocutáneas típicas de la enfermedad y localizadas en áreas de mucosa oral, labios, pabellones auriculares, faciales y en pulpejos de dedos, suelen comenzar a aparecer de manera más tardía que los sangrados nasales (en la segunda década de la vida) y las primeras suelen estar localizadas a nivel labial. La tasa de presencia de este tipo de lesiones en la población cántabra analizada (teniendo también en cuenta el sesgo de escasa población pediátrica), es alta (83,01% del total), sin claras diferencias por sexo ni tipo genético. Las diferencias en la dotación hormonal por género no parecen influir por tanto en el desarrollo de este tipo de lesiones (en la serie nacional tampoco hubo diferencias significativas por sexo salvo en las faciales más presentes en varones (11)).

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y CONTROL DE SESGOS

Probables sesgos de selección:

El número de pacientes pediátricos es reducido en comparación con la población adulta debido a las características del centro hospitalario donde se ubica la Unidad.

Probables sesgos de información:

- En algunos pacientes no se pudo realizar todo el screening en la Unidad siendo preciso completarlo con datos de exploraciones realizadas en otros centros y basadas en los informes escritos por profesionales no pertenecientes a la Unidad.
- La técnica de MLPA y la secuenciación del gen de Smad 4 no estuvieron disponibles desde el inicio del estudio.
- Las características técnicas del aparataje de radiodiagnóstico varió durante el estudio sobre todo en lo referido a la TAC, realizándose inicialmente el screening toraco-abdominal con 2 detectores y posteriormente con 32.
- El screening abdominal en pacientes con ECC grado 0-I, se realizó únicamente con ecografía a partir del año 2010.

Sin embargo, a pesar de estas posibles limitaciones, el tamaño de la muestra y sus características globales nos parecen suficientemente representativas, sin existir sesgos de observador. Muchos de los resultados son comparables con los de otras series extensas ya publicadas lo que refuerza tanto la validez interna como externa del estudio.

11. CONCLUSIONES

- La prevalencia de la HHT en Cantabria es de 1:4960 aunque existen ciertos municipios con agregación elevada y prevalencias en el rango de enfermedades no minoritarias.
- Predominan los casos de HHT2 en global y en la mayoría de los municipios aunque existen 7 municipios donde predominan los casos de HHT1. Hubo un pequeño porcentaje de casos con mutación en Smad 4. El conocimiento de esta distribución es útil para planificar el seguimiento y tratamiento de los pacientes.
- La radiografía de tórax no es una técnica útil para el diagnóstico y cribado de MAVP.
- Se observó una relación estadísticamente significativa entre ecocardiografía con pasos de contraste grado III y IV y pacientes HHT1 así como entre presencia de MAVP en TAC torácico y enfermos HHT1.
- La afectación hepática por TAC abdominal fue la más elevada de los órganos estudiados y la más frecuente en pacientes con HHT2 y mujeres aunque sin significación estadística.
- La afectación cerebral por angioRM cerebral fue mayor en pacientes HHT1, sin diferencias por género.
- Los hallazgos patológicos en forma de megacapilares fueron muy habituales y más frecuentes en pacientes con HHT1.
- Las epistaxis constituyen la clínica más habitual, sin observarse diferencias significativas por sexo y genética en la población analizada. Los pacientes con HHT1 comienzan los sangrados nasales de manera más precoz.
- Las telangiectasias mucocutáneas características de la dolencia y en zonas típicas, también están presentes en un porcentaje muy elevado de la población estudiada sin observarse diferencias por sexo ni genética.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Sutton HG. Familial epistaxis. *Med Mirror* 1864; 1:769–81.
2. Babington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865; 12:362–3.
3. Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhage. *QJM* 1907; 1:53–8.
4. Osler W. On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectasias of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 13:333–7.
5. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907; 1:160–2.
6. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91:66–7.
7. Aun R, Biagiotti F, Levy Yeyati E, Gentile E, Serra M, García Mónaco R. Espectro de hallazgos abdominales con tomografía computada multidetector en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Rev argentina Radiol* 2013; 77:153–61.
8. M. DC, Cazzolla A, Scivetti M, Testa N, Lo Muzio L, Favia G, et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT): Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av Odontostomatol* 2005; 21:297–303.
9. National Human Genome Research Institute (NHGRI) [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: <https://www.genome.gov/glossary/index.cfm?id=66>
10. Morales Angulo C, Megia Lopez R, Del Valle Zapico A, Mazon Gutierrez A, Garcia Mantilla J, Rama Quintela J. La enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria). Presentación de 30 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48:625–9.
11. Zarrabeitia R, Bueno J, Salcedo M. Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. *Hered Genet* 2016; 05:173-75
12. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:464–78.
13. Rajabi M, Mousa S. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines* 2017; 5:34
14. Netter, FH Netter. Atlas de Anatomía Humana. 4ª ed. Barcelona. Elsevier. 2015.
15. Longo, Dan. Fauci , Anthony. Kasper , Dennis . Hauser S. JLLJ. Harrison Principios

de Medicina Interna. 19ª ed. Alabama. McGraw-Hill Interamericana. 2012.

16. Blood Vessels [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: <http://antranik.org/blood-vessels/>
17. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q34. *Nat Genet* 1994; 6:197–204.
18. Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, McAllister K a, Warner JP, Helmbold E a, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 1995; 5:21–8.
19. Attisano L, Cárcamo J, Ventura F, Weis FMB, Massagué J, Wrana JL. Identification of human activin and TGF- β type I receptors that form heteromeric kinase complexes with type II receptors. *Cell* 1993; 75:671–80.
20. Kadiyska T, Nossikoff A, Kratunkov P, Hachmerian M, Angelova L. Clinical and genetic challenges in a family with history of childhood polyp, aortopathy, and clinical diagnosis of hereditary hemorrhagic teleangiectasia (HHT). *Ann Pediatr Cardiol* 2016; 9:176–8.
21. Bossler AD, Richards J, George C, Godmilow L, Ganguly A. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2006; 27:667–75.
22. Fernández-L. A, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF- β signaling pathway. *Clinical Medicine and Research*. 2006. 4:66–78.
23. Deitcher S. Atlas of Clinical Hematology. 4ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
24. Murra-Saca JA. Síndrome de Rendu-Osler-Weber - El Atlas Gastrointestinal - gastrointestinalatlas.com [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: https://www.gastrointestinalatlas.com/espanol/telangiectasia_hemorragica_her.html
25. Consultorio en casa: sangrado nasal (epistaxis) [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: <http://consultorioencasa.blogspot.com.es/2016/03/sangrado-nasal-epistaxis.html>
26. Mayo foundation for medical education and research. Malformación arteriovenosa cerebral - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/brain-avm/symptoms-causes/syc-20350260>
27. Circo S, Gossage JR. Pulmonary vascular complications of hereditary

- hemorrhagic telangiectasia. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:421–8.
28. Pugash RA. Pulmonary arteriovenous malformations: overview and transcatheter embolotherapy. *Can Assoc Radiol J* 2001; 52:92–102.
 29. Ruiz E, Chinchilla AS. Malformaciones vasculares pulmonares : utilidad del TCMD en su diagnóstico . Empleo de TC angiografía , reconstrucciones multiplanares , MIP y volume rendering . Objetivo docente. Congreso Nacional de Radiología Médica. Granada. 2012.
 30. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000; 343:931–6.
 31. Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, Rollin N, Barthelet M, Dupuis-Girod S, et al. Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008; 48:1570–6.
 32. Nishida T, Faughnan ME, Krings T. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A* 2012; 11:2829–34.
 33. Hospital Italiano de Buenos Aires. Telangiectasia gastroduodenal [Internet]. Available from: Hospitalitaliano.org.ar.
 34. Kamath N, Bhatia S, Singh H, Shetty A, Shetty S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Am J Med Sci* 2015; 7:125–8.
 35. Zarrabeitia R, Señaris B, Rodríguez-Iglesias J, Megía R, Morales C, Marcos S, et al. Annals of Vascular Medicine & Research Natural History of Epistaxis in a Spanish Population with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Ann Vasc Med Res* 2016; 3:1044
 36. Os AA, Friedman CM, White RJ. The natural history of epistaxis in Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1991; 101:977–80.
 37. Bergler W, Riedel F, Baker-Schreyer A, Juncker C, Hörmann K. Argon plasma coagulation for the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1999; 109:15–20.
 38. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo C a. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010; 120:838–43.
 39. Nose bleed [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: <http://medicalassessmentonline.com/terms.php?RDX=Blood-Epistaxis&R=121&L=B>

40. Fernández-López A, Garrido-Martín E, Sanz-Rodríguez F et al. Gene expresión fingerprinting for human hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Mol Genet* 2007; 16:1515–33.
41. Mathis S, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Giroud M, Barroso B, Ly KH, et al. Cerebral abscesses in hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical and microbiological evaluation. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:235–40.
42. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95: 415–8.
43. Giordano P, Nigro A, Lenato GM, Guanti G, Suppressa P, Lastella P, et al. Screening for children from families with Rendu-Osler-Weber disease: From geneticist to clinician. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1237–45.
44. Goussous T, Haynes A, Najarian K, Daccarett M, David S. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Presenting as High Output Cardiac Failure during Pregnancy. *Cardiol Res Pract* 2009; 2009:1–3
45. Kjeldsen A, Aagaard KS, Tørring PM, Möller S, Green A. 20-year follow-up study of Danish HHT patients-survival and causes of death. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:157
46. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011; 48:73–87.
47. Longacre A V, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White Jr. RI, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:59–65.
48. Minami K, Haji T. Intranasal topical estrogen in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Otolaryngol* 2016; 136:528–31.
49. Eivazi B, Werner JA, Roessler M, Negm H, Teymoortash A. Lack of significant estrogen and progesterone receptor expression in nasal telangiectasias in hereditary hemorrhagic telangiectasia: *Acta Otolaryngol* 2012; 132:86–9.
50. Albiñana V, Sanz-Rodríguez F, Recio-Poveda L, Bernabeu C, Botella LM. Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor-beta1 signaling in endothelial cells. *Mol Pharmacol* 2011; 79:833–43.
51. Sabbà C, Gallitelli M PG. Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 12:926

52. Morales-Angulo C, Perez del Molino a, Zarrabeitia R, Fernandez a, Sanz-Rodriguez F, Botella LM. [Treatment of epistaxes in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease) with tranexamic acid]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58:129–32.
53. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018; 93:155-166
54. Azzopardi N, Dupuis-Girod S, Ternant D, Fargeton A-E, Ginon I, Faure F, et al. Dose – response relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs* 2015; 7:630–7.
55. De Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ, Zanen P, Westermann CJJ, Mager JJ. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology* 2009; 47:85–8.
56. Olitsky SE. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Head Neck Med Surg* 2012; 33:375–6.
57. Albiñana V, Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM. Propranolol as antiangiogenic candidate for the therapy of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost* 2012; 108:41–53.
58. Morais D, Millás T, Zarrabeitia R, Botella LM, Almaraz A. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklerol®) for the treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): 15 years of experience. *Rhinology* 2012; 50:80–6.
59. Pagella F, Matti E, Chu F, Pusateri A, Tinelli C, Olivieri C, et al. Argon plasma coagulation is an effective treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with severe nosebleeds. *Acta Oto-Laryngologica* 2013; 133:174–80.
60. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34:228–52.
61. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. Vol. 94, Diagnostic and Interventional Imaging. 2013; 94:835–48.
62. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, Farinas-Alvarez C, Cuesta JM, Ortiz P, et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2010; 35:1279–85.
63. Zarrabeitia R, Aurrecoechea E, Fariñas- C. SRL Vascular Medicine In Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia Pathological Nailfold Capillaroscopy is Associated with Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Advanced Journal of Vascular*

Medicine 2017; 2(1):006-016

64. Woodall MN, McGettigan M, Figueroa R, Gossage JR, Alleyne CH. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2014; 120:87–92.
65. Jelsing AM, Tørring PM, Kjeldsen AD, Qvist N, Bojesen A, Jensen UB, et al. JP–HHT phenotype in Danish patients with SMAD4 mutations. *Clin Genet* 2016; 90:55–62.
66. Fontalba A, Fernández-Luna JL, Zarrabeitia R, Recio-Poveda L, Albiñana V, Ojeda-Fernández ML, et al. Copy number variations in endoglin locus: Mapping of large deletions in spanish families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *BMC Med Genet* 2013; 14.
67. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The lung in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Respiration* 2017; 94:315-330
68. Santhirapala V, Chamall B, McKernan H et al. Orthodeoxia and postural orthostatic tachycardia in patients with pulmonary arteriovenous malformations: a prospective 8-year series. *Thorax* 2014; 69:1046-7
69. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008; 63:259-66
70. Shovlin CL, Wilmshurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. *Eur Respir Monogr* 2011; 54:218-45
71. Van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Mager JJ. real prevalence of pulmonary right to left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest* 2010; 138:833-9
72. Buscarini E, Leandro G, Conte D et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2166-78
73. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalences and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:477-84
74. Bharata A, Fuaghnan ME, Kim H et al. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment. *Stroke* 2012; 43:72-8
75. Easey AJ, Wallace GM, Hughes JM, Jackson JE, Taylor WJ, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be

screened for cerebral vascular malformations? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:743-8

76. Krings T, Ozanne A, Chang SM, Alvarez H, Rodesch G, lasjaunias PL. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day-60 years. *Neuroradiology* 2005, 47:711-20
77. Komiyama M, Terada A, Ishiguro T et al. Neuroradiological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in 139 Japanese patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55:479-86
78. Serra MM, Besada CH, Cabana C et al. Central nervous system manganese induced lesions and clinical consequences in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J rare Dis* 2017; 12:92
79. Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, Señaris B, Fontalba A, Botella LM, Parra JA. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health Qual Life outcomes* 2017; 15:19.

13. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a los directores de este trabajo, Dr. José Antonio Parra Blanco y Dr. Roberto Zarrabeitia Puente, por la dedicación, apoyo y constancia que han dedicado para que esto sea una realidad. Por otro lado, me gustaría mencionar que además de prestar su ayuda para realizar el trabajo, han empleado gran parte del tiempo en tratar de enseñarme los procedimientos básicos, y alguno no tan básico, para la elaboración y defensa de un artículo científico y siempre teniendo en cuenta mis sugerencias. Quiero daros gracias también por todas vuestras reflexiones a lo largo de todo este año y sobre todo, en la recta final del trabajo cuando, a veces, los nervios nublan los “resultados”. Finalmente, me gustaría dejar reseña de la gran labor realizada por ambos en favor de los pacientes HHT desde el inicio del estudio de la enfermedad en Cantabria.

De la misma forma me gustaría agradecer el tiempo dedicado por el Dr. Jesús Bueno López en la recolección de datos radiológicos, así como su amabilidad, compromiso y enseñanza. Mi agradecimiento al Dr. José María Cuesta Cosgaya, por su interés y dedicación en la patología cardíaca de los pacientes HHT, sobre todo mediante el screening y control ecocardiográfico. También, me gustaría dar las gracias a Óscar García por su inagotable labor telemática y agradecer sus certeros consejos estadísticos a la Dra. Concepción Fariñas.

Por supuesto, doy las gracias a la asociación HHT, principal motor que empuja el desarrollo del conocimiento de la enfermedad y de las estrategias terapéuticas y psicológicas para afrontarla, admiro el gran apoyo entre sus integrantes, que de una enfermedad, han creado una familia.

Mi más sincero agradecimiento a María Rosa Murga Díaz y a Rui Daniel Da Silva Anjos por vuestra ayuda sin horarios con la labor estadística y por mantener la calma mientras la informática saboteaba, adelantándose, cada intento de avance. Por sus ideas en la redacción, la ayuda con ardua tarea obtención y traducción de artículos y por el apoyo moral, muchas gracias Guillermo Caballero Soriano. Por la resolución de dudas en momentos clave y por ser la respuesta más rápida y segura, quiero dar las gracias a Cristina Gómez Revuelta.

Finalmente, me gustaría decir que un trabajo no se escribe únicamente con papel y bolígrafo, sino que es el fruto de la energía y cariño que nos transmiten las personas que más de cerca viven el proceso. Por todo ello quiero agradecer a mi familia y a mis amigos, en especial a mis padres y mi hermana, a Federico, Ana y Alba y a Fernando y Vilma por vuestra incesante e incansable búsqueda de métodos para hacer que mi vida y todas mis labores sean más fáciles de realizar y más satisfactorias de concluir. Y sobre todo, me gustaría agradecer a la persona que está ahí en cada momento, que aun teniendo sus propios problemas, hace acopio del valor y, por supuesto, de la paciencia necesaria para despejar las dudas y encontrar siempre el camino adecuado, muchísimas gracias, Sonia.

Sin vuestra ayuda, el trabajo no hubiera podido ser posible. GRACIAS.