PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

ECOCARDIOGRAFÍA DE CONTRASTE EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS PULMONARES EN PACIENTES CON TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

AUTOR / AUTORA

JOSE MARÍA CUESTA COSGAYA

DIRECTOR / A / ES / AS

JOSÉ ANTONIO PARRA BLANCO

MANUEL JESÚS ZARAUZA NAVARRO

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Santander 2023

ÍNDICE

I.- **INTRODUCCIÓN** 3

1.1 Preámbulo 3
1.2 Perspectiva histórica 5
1.3 Bases genéticas de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria 7
1.4 Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad 19
1.5 Mortalidad 26
1.6 Afectación pulmonar en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria 27
1.6.1 Introducción 28
1.6.2 Etiopatogenia de las malformaciones arteriovenosas pulmonares 29
1.6.3 Prevalencia 32
1.6.4 Manifestaciones clínicas de las malformaciones arteriovenosas pulmonares 33
1.6.5 Complicaciones 36
1.7 Diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas pulmonares. Papel de la Ecocardiografía de contraste 37
1.7.1 Evaluación funcional del shunt intrapulmonar 39
1.7.2 Evaluación por imagen de las malformaciones arteriovenosas pulmonares 46
1.7.3 Tratamiento 50
1.7.4 Conclusiones en el screening de malformaciones arteriovenosas pulmonares 52

II.-**OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN** 53

III.-**MATERIAL Y MÉTODOS** 57

3.1 Población a estudio 57
3.2 Estudio genético 58
3.3 Pruebas cardiológicas y de radiodiagnóstico. Aspectos técnicos. 59
3.3.1 Ecocardiografía transtorácica de contraste 59
3.3.2 TAC de tórax 64
3.4 Análisis estadístico 66

IV.-**RESULTADOS**.....67

4.1 Características demográficas y clínicas.....67

4.2 Resultados de la Ecocardiografía de contraste. Correlación con el TAC de tórax.....73

4.3 Ciclo cardíaco.....76

4.4 Ecocardiografía transtorácica de contraste con Gelafundina.....78

4.5 Evolución de los hallazgos de la Ecocardiografía de contraste.....79

4.5.1 Progresión del shunt.....83

4.5.2 Reducción del shunt.....88

4.6 Complicaciones derivadas de las malformaciones arteriovenosas pulmonares.....90

4.6.1 Hemotórax.....90

4.6.2 Insuficiencia respiratoria-Hipoxemia.....91

4.6.3 Complicaciones infecciosas no cerebrales.....93

4.6.4 Complicaciones cerebrales.....93

4.7 Mortalidad.....100

V.-**DISCUSIÓN**.....103

5.1 Características de la población.....103

5.2 Relación con anemia o factores que incrementan el gasto.....104

5.3 Resultados de la Ecocardiografía transtorácica de contraste. Correlación con el TAC de tórax.....105

5.4 Relación con el número de ciclos cardíacos.....107

5.5 Estudios con Gelafundina.....108

5.6 Progresión del shunt intrapulmonar.....109

5.7 Prevalencia de manifestaciones cerebrales.....110

5.8 Profilaxis antibiótica.....112

5.9 Mortalidad.....114

VI.-**LIMITACIONES**.....117

VII.-**CONCLUSIONES**.....121

VIII.-**BIBLIOGRAFÍA**.....123

IX.-**ANEXOS**.....149

X.-**COMUNICACIONES**.....155

I. INTRODUCCIÓN

1.1. PREÁMBULO

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, también conocida como enfermedad de Rendu-Osler-Weber, es un desorden genético vascular cuya prevalencia media a nivel mundial se estima en torno a uno de cada 5.000-8.000 individuos [1], aunque varía según la región geográfica que se considere, existiendo áreas con elevada concentración de casos como entre la población afrocaribeña de las Antillas Holandesas [2], la mayor a nivel mundial, con 1:200 en Curaçao, y 1:1331 en Bonaire.
En Europa se han publicado cifras de 15,6:100.000 habitantes en el condado de Fyn, Dinamarca [3], 12,5:100.000 en la región de Ain, Francia [4], y 2,5:100.000 en Newcastle, Inglaterra [5]. En nuestro país, Morales y cols. estimaron una prevalencia de 8:100.000 habitantes en Cantabria [6]. Los datos apuntan a que se trata de una enfermedad infradiagnosticada, dado que los estudios se encuentran con la dificultad de la variabilidad clínica de esta patología, por lo que las cifras reseñadas subestiman la prevalencia verdadera. Con la información actual se calcula que hoy en día podrían existir alrededor de 7.500 a 8.000 afectados aproximadamente en España [7].

Se trata de una displasia vascular multisistémica de carácter autosómico dominante, no ligada al sexo, en cuya patogénesis están implicados principalmente dos genes que determinan dos formas principales de una misma enfermedad (THH-1 y THH-2). Existe una minoría de afectados que tienen la mutación en un tercer gen (*MDH4*) localizado en el cromosoma 18 y que presentan un síndrome combinado de THH y poliposis juvenil. La variante THH1 se origina por mutaciones en el gen Endoglina (*ENG*), localizado en el brazo largo del cromosoma 9 [8], mientras que la forma THH2 es causada por mutaciones en el gen *ACVRL*1 localizado en el brazo largo del cromosoma 12 [9, 10] y que codifica la proteína ALK1 (*activin receptor-like kinase 1*).

Se caracteriza por la aparición de estructuras vasculares anómalas en diversos órganos -telangiectasias si son de pequeño tamaño, o malformaciones

arteriovenosas (MAV) si son complejas o de mayor tamaño-, responsables de la morbimortalidad asociada a esta enfermedad. Presenta una penetrancia variable por lo que no todos los pacientes manifiestan el mismo cuadro clínico aún perteneciendo a la misma familia. Los síntomas suelen aparecer de forma gradual y entre otros factores están influenciados por la edad, el sexo y el genotipo.
El 95% de los afectados tienen epistaxis recurrentes, con edad media de comienzo a los 12 años e incremento progresivo del sangrado nasal en frecuencia y severidad. Generalmente se presenta asociado a malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP) y/o múltiples telangiectasias en sistema gastrointestinal, manos, cara, cavidad oral y afectación de otras vísceras.

Se acepta comúnmente que las MAVPs [11, 12] son más prevalentes en la THH del tipo 1, y que los desórdenes hepáticos lo son en la THH-2 [13]. Sin embargo, existen pacientes con THH-2 y MAVPs, y pacientes con THH-1 y manifestaciones hepáticas, por lo que en ocasiones no se corresponde el diagnóstico genético con el comportamiento clínico.

El diagnóstico inicial de THH continúa basándose en la presencia de signos clínicos compatibles junto con la historia familiar, pero debido a la aparición gradual de la sintomatología el diagnóstico se puede complicar y retrasar. De este modo, ante la sospecha clínica, la prueba confirmatoria disponible en la actualidad es un análisis genético mutacional, con secuenciación de las regiones codificantes completas de los genes implicados.

No obstante, aunque se ha avanzado mucho en los últimos años, el estudio genético basado en los genes diana descritos tampoco consigue diagnosticar a todos los pacientes. Razones que lo explican son posibles mutaciones nuevas en individuos afectados y dificultades en la detección de mutaciones en heterocigosis y en regiones no codificantes, por lo que el test genético no es positivo en el 100% de los pacientes con diagnóstico clínico de THH. Incluso cabe la posibilidad de no encontrar dentro de un mismo grupo familiar la misma mutación.

1.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Descrita por primera vez por el Dr. Henry Gawen Sutton (1836-1891) en 1864 [14], es Henri Jules Louis Marie Rendu en 1896 quien la reconoce como una enfermedad hemorrágica "distinta a la hemofilia", tras describir el caso de un paciente varón de 52 años que presentaba epistaxis de repetición, telangiectasias mucocutáneas e historia familiar asociada, postulando una alteración en la pared de los capilares como posible mecanismo etiológico [15]. Entre 1901 y 1907 William Bart Osler [16, 17] y Frederick Parkes Weber [18] publican las primeras series de casos, y es en 1909 cuando Frederick Hanes, discípulo de Osler, introduce el nombre de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria [19].
En un principio considerada una enfermedad que apenas cursaba con epistaxis y hemorragias gastrointestinales, es a mediados del s. XX cuando comienza a describirse la presencia de malformaciones arteriovenosas en órganos como el pulmón, el cerebro y el hígado, que podían complicarse pudiendo llevar incluso al fallecimiento del paciente [20].

En 1985, el Dr. Bruce Jacobson, bioquímico de la Universidad de Massachusetts, afecto de THH, impulsa el registro de la primera fundación internacional, que se consolida en los años posteriores gracias al trabajo conjunto con el Dr. Robert White Jr. (radiólogo intervencionista del Johns Hopkins Hospital), promoviendo la creación a nivel mundial de centros de excelencia para el manejo de la enfermedad, combinando el trabajo de clínicos y de investigadores básicos.
Es en la década de los años ´90 cuando aparecen inicialmente en Estados Unidos, y posteriormente en Europa y Asia, centros multidisciplinares (clínicos, genéticos y de investigación) para el abordaje integral de los pacientes con THH, asistiendo al nacimiento de la *HHT Foundation* (www.hht.org) con sede en Monkton (Maryland, EE. UU).

Al mismo tiempo, las asociaciones de pacientes comienzan a aunar esfuerzos para difundir el conocimiento de la enfermedad y mejorar los procesos de diagnóstico y los tratamientos de soporte, así como para facilitar el diagnóstico genético y el desarrollo de líneas de investigación sobre esta patología. Una reunión científica liderada por la Dra. Claire Shovlin en Curaçao (Antillas Holandesas) culmina en el año 2000 en la publicación de un documento de consenso que definirá los criterios clínicos para la enfermedad (tabla 1.1).
Tabla 1.1. Criterios diagnósticos de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Criterios de Curaçao	
1	Epistaxis recurrente
2	Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales, dedos)
3	Lesiones viscerales (pulmonares, hepáticas, cerebrales, gastrointestinales, medulares)
4	Historia familiar positiva; un pariente de primer grado con enfermedad de Rendu-Osler Weber
3 criterios establecen el diagnóstico; con 2 criterios diagnóstico probable	

Ya en 2006 se celebra en Toronto (Canadá) una reunión de expertos internacionales que concluiría con el desarrollo de las primeras guías de consenso para el diagnóstico y manejo de la THH, publicadas con posterioridad en el año 2011 [21] y actualizadas recientemente en el año 2020 [22].

En España, el principal grupo de investigación básica para THH fue el liderado por los doctores Carmelo Bernabéu y Luisa Mª Botella en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid (CIB.CSIC), quienes de forma paralela plantearon iniciar una actividad conjunta con equipos clínicos dedicados en el país al abordaje de esta patología. Para ello se realizó una toma de contacto con los autores de algunas de las publicaciones nacionales sobre el tema, entre ellos el Dr. Carmelo Morales del Servicio de ORL del Hospital Sierrallana de Torrelavega, y posteriormente con el Servicio de Medicina Interna de dicho centro, destacando aquí la labor y el trabajo abnegado del doctor Roberto Zarrabeitia, lo que finalmente derivó en la creación en el año 2002 de la primera Unidad HHT reconocida en España por la *HHT Foundation Internacional*, coordinada por el citado doctor desde el servicio de Medicina Interna y al mando de un equipo multidisciplinar entre los que se incluía al Servicio de Cardiología con vistas a establecer protocolos de prevención, screening diagnóstico y tratamiento de soporte, siguiendo las recomendaciones internacionales.

Esta Unidad colaboró en aspectos de investigación básica con el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid, fue parte integrante del grupo 707 del Centro de Investigación en red de Enfermedades raras (CIBERER) y también fue grupo asociado del Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), estando en la actualidad incluída en la Unidad de Enfermedades Raras del Hospital

Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, dirigida por el Dr. J.A. Riancho.

Entre las actividades de mayor relevancia realizadas durante estos años se encuentra la organización de la 8ª Conferencia Científica Internacional HHT en Santander en junio de 2009. En 2014 el Ministerio de Sanidad y Consumo reconoce la certificación de calidad ISO9001:2008, acreditada ya desde 2007, como una de las mejores prácticas a nivel nacional dentro de la convocatoria de BBPP (*Best Practices*) en el marco de la estrategia nacional para el manejo de enfermedades raras.

En todo este contexto, el Hospital de Sierrallana de Torrelavega gracias al papel de su *Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria* llegaría a ser considerado oficialmente como un Centro de Excelencia y hospital de referencia nacional, con reconocimiento incluso a nivel mundial, para el diagnóstico y tratamiento de la THH, todo un hito para un hospital comarcal.

1.3. BASES GENÉTICAS DE LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

1.3.1.-Introducción

La THH es un trastorno genético causado por mutaciones en genes que codifican proteínas pertenecientes a una superfamilia de receptores de TGF-β (*Factor de Crecimiento Tisular*) implicadas en el desarrollo vascular y en la homeostasis angiogénica vascular. Se hereda de forma autosómica dominante y su condición homocigótica probablemente sea fatal. En algunos individuos la patología puede pasar desapercibida, porque en el 10% de los casos no hay sangrado o las lesiones son mínimas, y también porque hasta el 25% de los pacientes con THH desconocen antecedentes familiares positivos. Afecta a ambos sexos por igual, tiene una distribución mundial y se presenta en todos los grupos étnicos. Su expresión clínica no parece variar sustancialmente según las características demográficas.

Los enfoques de las pruebas genéticas moleculares pueden incluir pruebas seriadas de genes únicos o múltiples y secuenciación genómica completa.

Defectos en varios genes, incluídos los que codifican para el receptor quinasa de activina A tipo 1 (ALK-1), la endoglina (*ENG*), y SMAD4, además del gen del factor de diferenciación del crecimiento 2, se han reconocido como factores causales de THH. Con la secuenciación genómica completa, las variantes de significado incierto se han vuelto más numerosas, lo que hace que la interpretación de la patogenicidad sea cada vez más compleja. Como ocurre con muchas enfermedades, la genética juega un papel primordial en la aparición de la patología, pero no explica todas las manifestaciones clínicas de la THH.

Se han comunicado más de 600 mutaciones genéticas, y es probable que otros tipos se añadan en el futuro a partir de variantes patológicas aún no indentificadas. La mayoría de las mutaciones descritas se encuentran en el gen *ENG*, que codifica la endoglina, o el gen *ACVRL*1, que codifica para la activina A (ALK1). Los genes involucrados en esta patología afectan a la expresión de moléculas que pertenecen a las vías de señalización de la superfamilia del *Factor de Crecimiento Tisular* (TGF-β) en el endotelio vascular, y que resultan cruciales para la integridad de los elementos vasculares.

1.3.2.-Principales genes implicados en la THH

La THH se clasifica principalmente en 2 tipos (THH-1 y THH-2) en base a las mutaciones más frecuentes, con una tercera variante mucho menos frecuente asociado al síndrome de poliposis familiar juvenil (tabla 1.2). Además, dos loci más que causan THH se han mapeado en el cromosoma 5 (THH tipo 4) y 7 (THH tipo 5), aunque no se han identificado los genes responsables [23, 24].

Tabla 1.2. Genes implicados en la patogenia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

HHT	CROMOSOMA	GEN	PROTEÍNA
THH-1	9	*ENG*	Endoglina
THH-2	12	*ACVRL1*	ALK1
THH-3	18	*MADH4*	Smad 4
THH-4	5		
THH-5	7		
SMCMA	14	*GDF2*	BMP9

- El tipo genético 1 (THH-1) está causado por mutaciones en el gen *ENG* [25-27, 61], localizado en el cromosoma 9 (9q34.11; OMIM 187300), que codifica la proteína endoglina. Ésta es una glicoproteína homodimérica transmembrana tipo I asociada principalmente al endotelio vascular humano, con un tamaño de 180 KDa. que se expresa sobre todo en células endoteliales (en mayor cantidad si se está produciendo angiogénesis activa o hay una lesión) pero también en el proceso de diferenciación de monocitos a macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas vasculares [28, 29]. Cada monómero de esta glicoproteína contiene un péptido señalizador N-terminal, dos largos dominios cisteníncos extracelulares (dominio huérfano y dominio ZP), una región transmembranosa corta y un breve extremo C-terminal (figura 1.1). Se trata de un componente que forma parte del complejo receptor del factor de crecimiento tisular beta (TGF-β) y se une a TGF-β1 con alta afinidad, participando en la cascada de señalización de TGF-β, jugando así un papel crucial en la vasculogénesis y en la diferenciación arterial y venosa en embriones, así como en procesos de angiogénesis y neovascularización en la edad adulta.

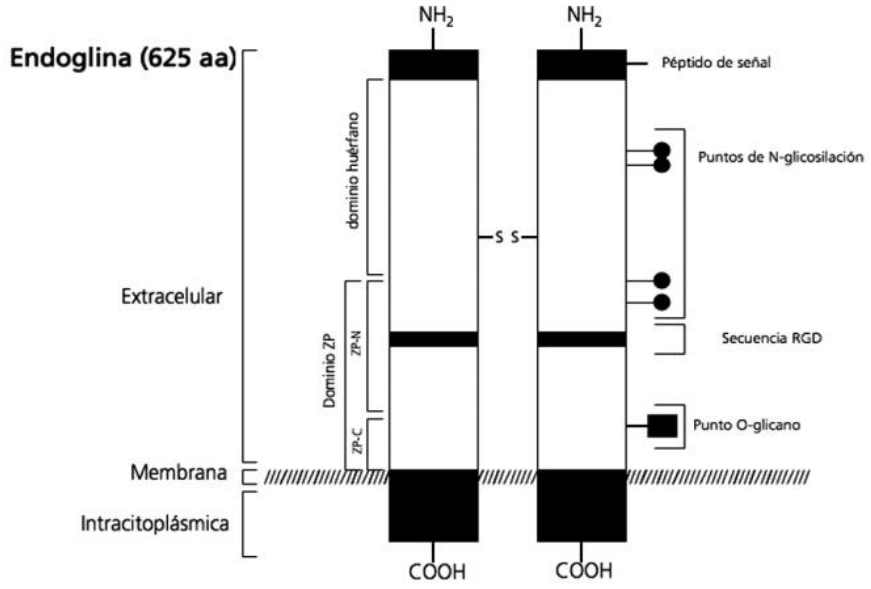


Figura 1.1. Representación esquemática del dímero de Endoglina. Tomado de Google-Imágenes [Internet]. Sin referencia bibiliográfica.

- El tipo genético 2 (THH-2) se produce por mutaciones en el gen *ACVRL1* en el cromosoma 12 (12q13; OMIM 600376) que codifica el receptor de activina A, la proteína ALK1 (*activin receptor-like kinase 1*) [30, 31]. ALK-1 se expresa fundamentalmente en células endoteliales, aunque también en otros tejidos altamente vascularizados como la placenta, y en células mesenquimales y macrófagos [29]. Esta proteína contiene 10 exones y presenta una cierta similitud con la endoglina, ya que ALK1 forma parte de la familia de receptores transmembrana de tipo I -serina/treonina quinasas- que pueden unirse al TGF-β, actuando mediante una familia de coactivadores, las proteínas Smad [32, 33].

  En células endoteliales el receptor tipo I ALK1, se expresa en combinación con ALK5 (otro receptor tipo I), considerándose que la activación de uno u otro tipo impulsa respuestas antagónicas moduladoras de los procesos de angiogénesis. Independientemente de que la mutación sea de *ENG* o *ACVRL1*, ambos subtipos genéticos coinciden en que el resultado final va a ser favorecer la vía de señalización a través de ALK5, impidiendo los procesos de angiogénesis correcta (figura 1.2).

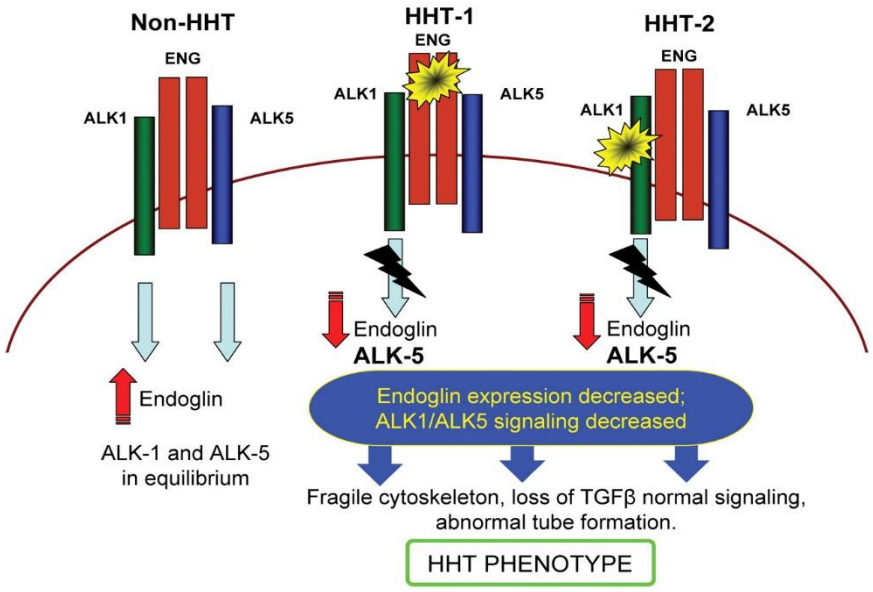


Figura 1.2. Esquema básico que ilustra la formación anormal de vasos según el tipo el subtipo genético de THH. Adaptado de Fernández-L A, et al [50].

Si se realiza el estudio genético mediante técnicas de secuenciación clásica (amplificación del ADN de exones y zonas de intrones flanqueantes mediante técnicas de PCR), alrededor del 80-85% de los pacientes con criterios clínicos de Curaçao para THH presentan una mutación en *ENG* o en *ACVRL1* [34, 35, 62] (figura 1.3).

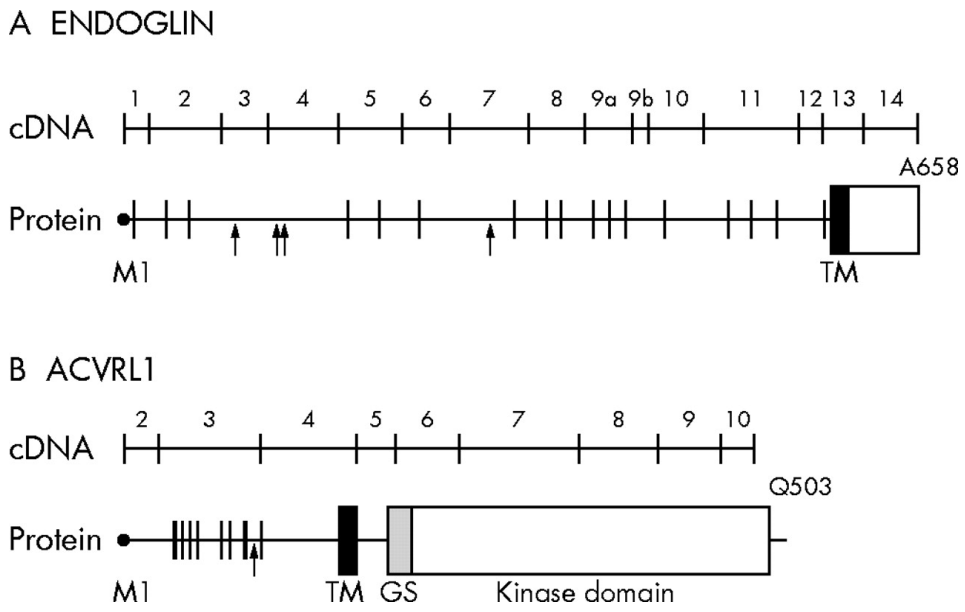


Figura 1.3. Representación del DNAc y expresión de proteínas Endoglina (A) y ALK-1 (B). Reproducido de Abdalla S.A. et al [44].

Si se emplean métodos adicionales como MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification),* para la detección de delecciones o duplicaciones de gran tamaño ese porcentaje puede alcanzar el 90% [36, 37]. Globalmente, las mutaciones en *ENG* son más frecuentes que en *ACVRL1* (figura 1.4). Por otro lado, parece existir una variabilidad geográfica con prevalencia de THH tipo 1 en Norteamérica, países anglosajones y del norte europeo, mientras que la THH tipo 2 es más habitual en la zona mediterránea y sudamericana [45-49].

- Aproximadamente, un 1-3% de pacientes presentan un cuadro combinado de THH y poliposis (*síndrome de poliposis juvenil hereditaria*-JPHT-) relacionado a una variante patogénica heterocigótica en el gen

MADH4, que codifica SMAD4 (OMIM 175050) en el cromosoma 18q21. SMAD4 es el componente mas importante implicado en la vía de señalización de la TGF-β, y está presente en todas las células. La poliposis juvenil, que también se hereda de forma autosómica dominante, presenta rasgos fenotípicos de THH con tendencia a desarrollar malformaciones AV y episodios de hemorragia [38], y se caracteriza por la aparición de pólipos en el tracto gastrointestinal con alto riesgo de malignización en edades precoces [39].

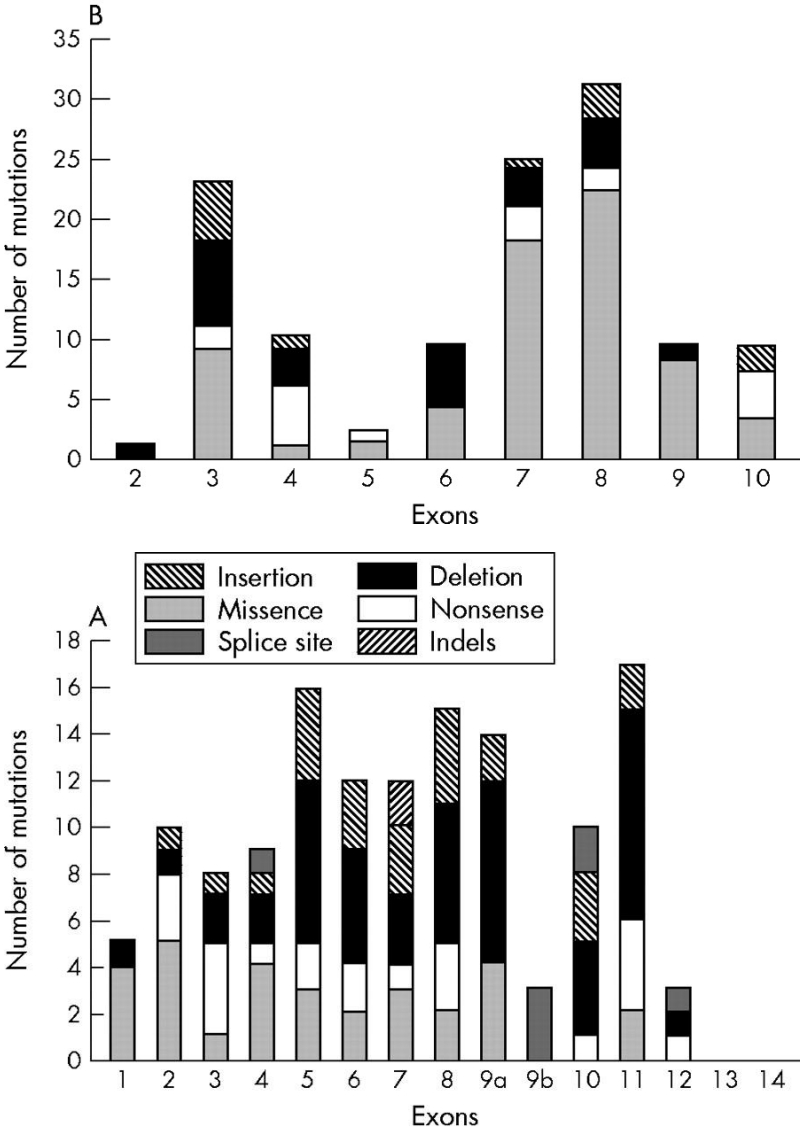


Figura 1.4. Distribución y frecuencias de las diversas mutaciones en los genes de ALK1 (arriba) y Endoglina (abajo). Reproducido de Abdalla S.A. et al [44]

- Se han identificado por técnicas de mapeo al menos otros dos locus, uno localizado en el cromosoma 5 [23] y otro en el 7 [24], potencialmente implicados en la génesis de la enfermedad, aunque todavía no se han identificado los genes causantes. La THH tipo 4 correspondería a la variante genética en el cromosoma 5 (5q31.3-q32; OMIM 601101), caracterizada por alta frecuencia de angiodisplasias hepáticas, y la THH tipo 5 la variante genética en el cromosoma 7p14 (OMIM 601655), actualmente en estudio.

- Se ha descrito el síndrome SMCMA (*síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas*) con fenotipo familiar al de la THH, causado por variantes genéticas en el gen GDF2 (gen del factor de diferenciación del crecimiento 2) que codifica la BMP9 (*bone morphogenetic protein 9*) [40]. El BMP9 es un factor de crecimiento de la familia TGF-β de gran afinidad con ALK1 y endoglina, manteniendo la estabilidad del endotelio [41]. La mutación de este gen provoca un fenotipo similar al de la THH, con cuadros de epistaxis espontánea y recurrente, y malformaciones AV.

- Ocasionalmente familias con THH no muestran variantes en ninguno de los loci patológicos conocidos; por ejemplo, se han descrito pacientes con THH e hipertensión pulmonar con una mutación "sin sentido" en BMPR2 sin una mutación en *ENG*, *ACVRL1* o *MADH4*. BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor type 2*) y ALK1 están implicados en la génesis de la hipertensión pulmonar primaria [42], rasgo observado en algunos pacientes con THH, sobre todo del tipo 2 [43].

1.3.3.-Balance entre TGF-β/ALK-1 y TGF-β/ALK-5 en las células endoteliales

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes.
En todo este proceso el factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β) es el gran protagonista (figura 1.5). Se trata de una citoquina que juega un papel dual, con la capacidad de realizar funciones tanto proangiogénicas como antiangiogénicas.

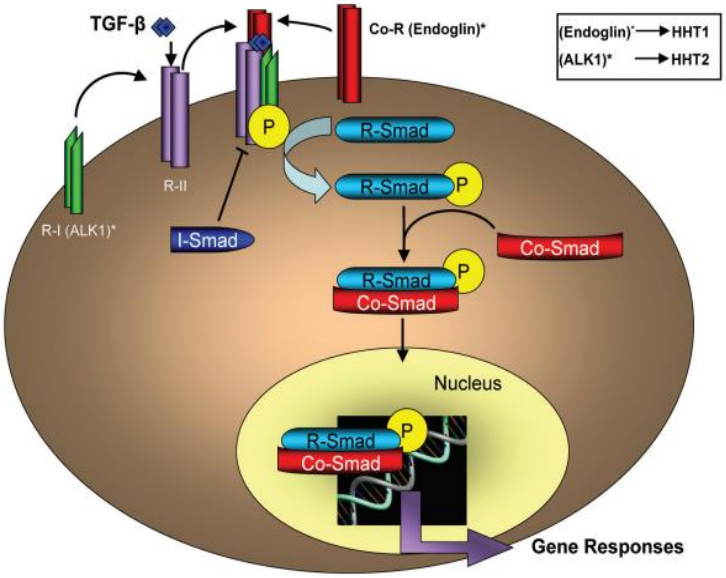


Figura 1.5. Modelo esquemático de la vía de señalización de TGF-β a través de los receptores transmembrana tipo I y tipo II.
El complejo receptor de TGF-β está formado por el receptor tipo II, el tipo I (ALK 1 o ALK 5) y un correceptor (endoglina). TGF-ß se une al receptor II (RII) creando un complejo que fosforila el receptor I (RI). El complejo receptor contiene también al receptor auxiliar endoglina. RI activado transmite la señal al núcleo celular a través de la familia de coactivadores Smad, regulando finalmente la expresión de genes diana. Reproducido de Fernández-L A. et al [50].

TGF-β ejerce su función en la célula al unirse a su complejo de receptores, del que forma parte endoglina, considerada ésta un receptor auxiliar o correceptor que favorece la formación de complejos con ALK1. Altamente expresada en las células endoteliales, el papel de la endoglina es indirecto promoviendo la fase de activación de la angiogénesis en respuesta a TGF-β.

El TGF-β es miembro de una gran familia de proteínas que exhiben muchos efectos biológicos, entre los que se incluyen la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, y migración celular, además de la formación de matriz extracelular, mantenimiento de la homeostasis del tejido y reparación en el adulto.

Los componentes de la superfamilia del Factor de Crecimiento Tisular incluyen más de 40 citoquinas (entre ellos tres isoformas: TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3, cinco activinas, 16 proteinas morfogenéticas del hueso (BMP), la hormona anti-Mülleriana y proteínas osteogénicas [52-55].
Ejercen sus funciones biológicas a través de la unión a complejos heterodiméricos transmembrana, de los que forman parte endoglina y ALK-1. 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 a los receptores fusionados (RI+RII) formando un complejo RI + RII + co-receptor. Este complejo fosforila posteriormente proteínas SMAD (1,2,3,5,8) que finalmente se encargarán de transmitir la señal hasta el núcleo para estimular genes que responderán al estímulo.
Mientras que ALK1, ALK2, ALK3 y ALK6 fosforilan SMAD 1, 5 y 8, otros receptores tipo I como ALK5 y ALK4 fosforilan SMAD 2 y 3. En la mayoría de las células, la señalización TGF-β se realiza a través de ALK5, pero en las células endoteliales, además lo pueden hacer a través de ALK1.

Se ha observado que TGF-β interacciona con ALK-1 endotelial (receptor tipo I de TGF-β), modulando estos fenómenos de proliferación celular, formación de vasos e inducción de genes específicos. Así, bajas concentraciones de TGF-β tendrían un efecto proangiogénico al activar ALK1, señal favorecida por endoglina en base a esta asociación física que resulta en una cooperación funcional. Por el contrario, altas concentraciones de TGF-β inhiben la invasión endotelial y la formación de neovasos a través de ALK-5 (otro receptor tipo I).

De esta forma, dependiendo de si TGF-β se une a ALK1 o a ALK5, activará unas cascadas de señalización celulares u otras; la señalización vía ALK1 favorece la proliferación y migración endoteliales, mientras que la señalización vía ALK5 inhibe la actividad endotelial y favorece la producción y depósito de matriz extracelular. En definitiva, endoglina actuaría como un modulador clave en las respuestas angiogénicas mediadas por TGF-β (figura 1.6).

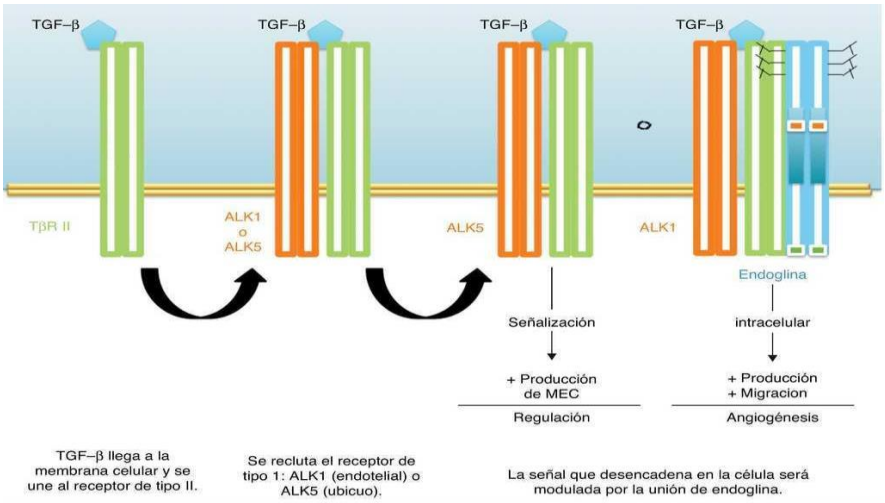


Figura 1.6. Mecanismo de acción de endoglina.

TGF-β se une a su complejo de receptores en la célula endotelial. De la participación de endoglina depende la señal que se desencadenará: inducción de las fases activas de la angiogénesis (proliferación y migración celular) o de las de resolución. Reproducido de Núñez-Gómez E y cols. [51].

Los receptores de membrana sobre los que la familia TGF-β ejerce sus funciones son serina/treonina quinasas tipo I (RI) y tipo II (RII). En los vertebrados se han descrito 7 receptores tipo I y 5 receptores tipo II. La señalización se puede propagar a través de vías Smad-dependientes (las que afectan a THH son de este tipo) o Smad-independientes [56].

En la mayoría de los tipos de células, el TGFβ emite señales a través de ALK-5, mientras que en las células endoteliales también puede emitir señales a través de ALK-1 [57,58]. La vía ALK-5 está mediada por Smads 2/3, mientras que la vía ALK-1 está mediada por Smads1/5/8 [59]. Esta ruta dual aumenta la complejidad de la señalización de TGFβ en el endotelio y sugiere que la endoglina y la ALK-1 son receptores endoteliales específicos esenciales para las funciones vasculares.

De hecho, endoglina y ALK-1 se expresan predominantemente en las células endoteliales, que poseen receptores en su superficie para TGF-β, y la endoglina y ALK1 forman parte de ese complejo receptor.

Cuando el TGF-β llega a la membrana celular se acopla al receptor tipo II (figuras 1.5 y 1.6), y después se acopla al receptor tipo I (ALK1 o ALK5). Este receptor tipo I a su vez fosforila y activa proteínas Smad receptoras (R-Smad:1/2/3/5/8) que transmiten las señales desde el exterior de la célula al núcleo donde se localizan los genes que responderán finalmente al estímulo.
Mientras que ALK1, ALK2, ALK3 y ALK6 fosforilan Smad 1, 5 y 8, otros receptores tipo I como ALK5 y ALK4 fosforilan Smad 2 y 3. Por tanto, a nivel de la célula endotelial la señalización TGF-β se puede realizar de forma dual, dependiendo qué tipo de respuesta sea necesaria (figura 1.7).

Si se precisa activar la neovascularización -por ejemplo, en el caso de una herida-, la señal TGF-β se transmitirá al núcleo por la vía ALK1 con ayuda de la endoglina y es aquí donde esta proteína juega un papel crucial; de este modo aumentan los procesos de división celular y la expresión de genes implicados en la migración celular que promueven la creación de nuevos vasos [60]. Sin embargo, cuando el proceso de angiogénesis ha finalizado predomina la señalización TGF-β a través de ALK5, que activa genes implicados en la detención de la migración y de la proliferación celular y favorece la formación de matriz extracelular [44]. Existe de este modo un balance estricto entre la señal ALK1 (mediada por Smad 1,5 y 8) y la señal ALK5 mediada por Smad 2 y 3.

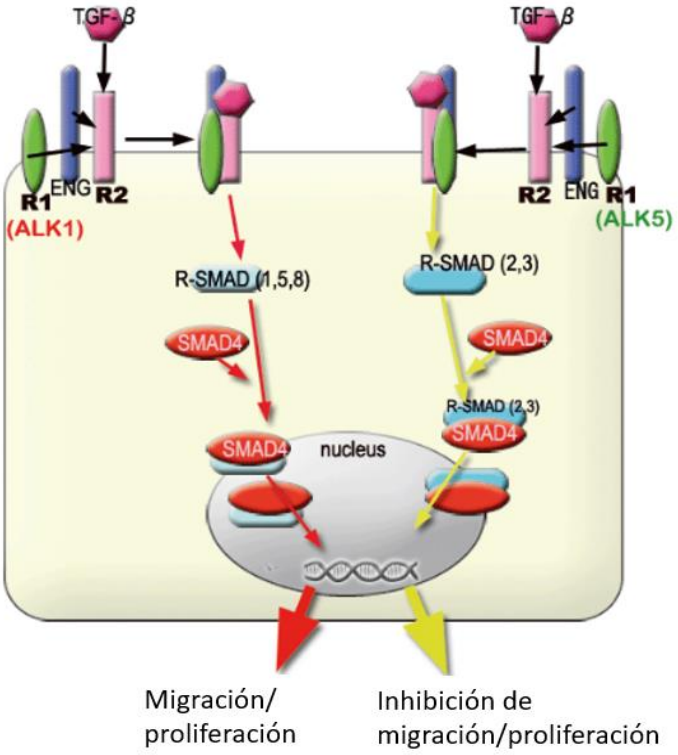


Figura 1.7. Cascada de señalización Smad.

TGF-ß se une a R2 y luego recluta y fosforila a R1, originando el complejo heteromérico TGF-ß/R2/R1, del que forma parte la endoglina (*ENG*). El R1 activado transmite la señal a través de la familia SMAD (*Small Mothers Against Decapentaplegic*), que incluye el SMAD dependiente del receptor (R-SMAD: SMAD 1,2,3,5 y 8) y el mediador común (SMAD4). R-SMAD es activado por R1, luego se une a SMAD4 formando el complejo-SMAD. El complejo-SMAD se transloca al núcleo para regular la expresión de los genes. Hay dos tipos diferentes de R1, quinasa 1 similar al receptor de activina (ALK1, ACVR1) y ALK5. Estos dos tipos de R1 señalizan a través de diferentes R-SMAD, probablemente inducen una respuesta celular opuesta: TGF-ß/ALK1 induce la migración y proliferación de células endoteliales, mientras que TGF-ß/ALK5 inhibe estos efectos y promueve la matriz extracelular.

Imagen obtenida y modificada de Google-Imágenes [Internet]; sin publicación en PubMed ni referencia bibliográfica.

En los pacientes con THH y mutaciones en *ENG* y *ACVRL1* está alterada la señalización del TGF-β a través de la vía ALK1 produciéndose un desequilibrio ya que se favorece la vía ALK5 (figura 1.8). Esta vía promueve finalmente la muerte celular y la apoptosis del endotelio, a través de la inhibición de la proliferación y migración de las células endoteliales, promoviendo la reconstitución de la membrana basal y el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas. En en esta situación se ha comprobado que la célula intenta adaptarse y llegar de nuevo al equilibrio mediante la disminución de los niveles

de ALK5. De esta forma las células endoteliales de pacientes THH expresan niveles más bajos de ALK5 [50].

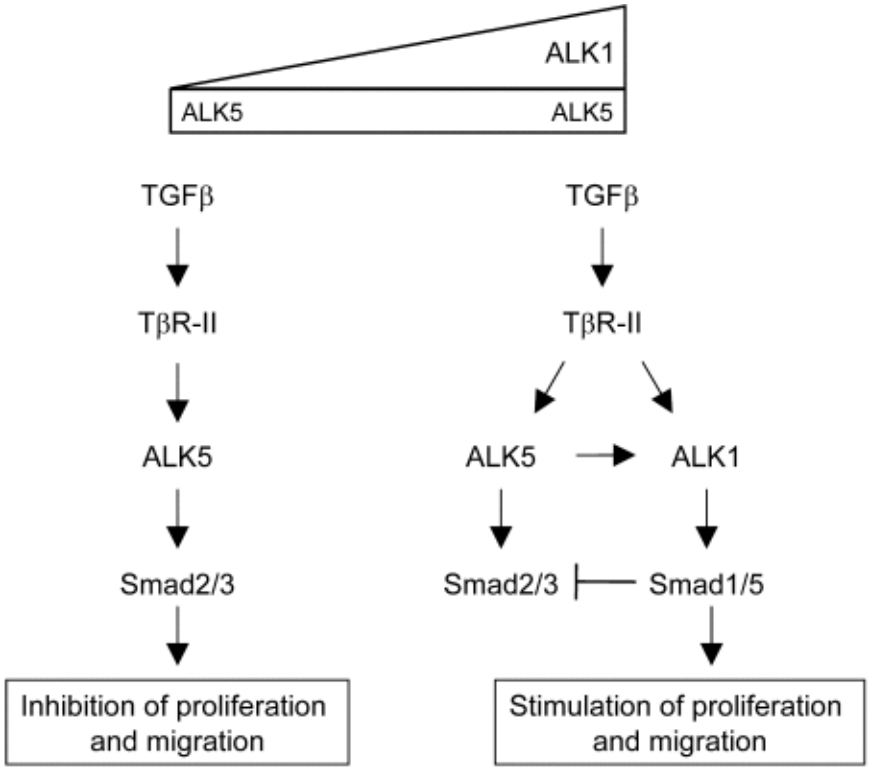


Figura 1.8. Representación esquemática del efecto antagonista del TGFβ sobre la angiogénesis según se active ALK1 o ALK5 de forma preferencial [63].

Los individuos enfermos presentan mutación en heterocigosis, la presencia de mutación en homocigosis parece inviable tal como ha sido demostrado en modelos murinos experimentales. Así ratones *ENG* -/- (ratones Knock Out o modificados para no expresar endoglina) o *ACVRL1* -/- (ratones Knock Out para ALK1) mueren durante el desarrollo embrionario [64, 65]. No obstante, Liu et al. [66] han descrito recientemente el primer caso de mutación en homocigosis hallada en un niño de padres cosanguíneos en el seno de una familia china con *GDF-2- related HHT*.

La causa fundamental de la patogenicidad de la THH es la haploinsuficiencia, es decir el déficit en los niveles de los productos, ya sea endoglina, ALK1 o Smad 4, que la célula endotelial necesita en unas cantidades determinadas para su correcto funcionamiento. Independientemente del tipo de mutación, el alelo

mutado da lugar a una proteína disfuncional y la cantidad de proteína producida por una sola copia del gen resulta insuficiente.

En consecuencia, los pacientes con mutaciones patológicas tendrán una cantidad reducida de la proteína funcional disponible en los vasos. Así, los pacientes con THH tipo 1 presentan un descenso de hasta 50% de los niveles normales de endoglina [67] y de igual modo sucede en los pacientes con THH-2 [68].

Se han realizado estudios mediante la medición de niveles de endoglina en macrófagos activados, comparando pacientes THH frente a sanos, con resultado de cifras claramente superiores y estables en estos últimos en los distintos rangos de edad frente a niveles inferiores en población THH. Esta disminución se acrecentaba con la edad y en pacientes con clínica más severa.

El motivo por el que la mutación en *ACVRL1* disminuye también los niveles de endoglina es porque ALK1 y endoglina están regulados mutuamente, dado que los dos genes están comunicados e implicados en la misma función de recibir la señal de TGF-β. ALK1 retroalimenta transcripcionalmente al promotor de endoglina, de forma que cuando *ACVRL1* está mutado la transcripción del gen *ENG* también está disminuida y por tanto también los niveles de endoglina. [69-71].

1.4. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Debido a que la MAV visceral suele ser más grande que la MAV cutánea o mucosa en el momento del debut clínico, el inicio tardío de las manifestaciones viscerales podría reflejar el tiempo adicional necesario para que esas MAV de los órganos internos incrementen su tamaño para hacerse sintomáticas.

La clínica principal y más precoz, y que condiciona en mayor medida la calidad de vida, son las epistaxis nasales, presentes hasta en más del 96% de los pacientes [72,73]; no obstante, hay casos aislados donde las malformaciones pulmonares y cerebrales anteceden a la afectación nasal y aparecen en edades tempranas.

Cualquier órgano puede verse afectado, en ocasiones con importante comorbilidad añadida.
El diagnóstico se basa bien en los *criterios clínicos de Curaçao* (tabla 1.1): epistaxis, telangiectasias, agregación familiar de aspecto dominante y afectación de órganos internos (siendo necesaria la presencia de al menos tres de los anteriores para su confirmación) [74] o bien en la identificación de la mutación causativa mediante la realización de estudio genético molecular.

La penetrancia es variable, pero en general se incrementa con la edad, por lo que las distintas manifestaciones clínicas van apareciendo a lo largo del tiempo; se considera que a los 45 años el 90% de los pacientes presentan alguna alteración [75]. Este motivo explica en parte que se trate de una enfermedad infradiagnosticada, estimándose según estudios un retraso medio en el diagnóstico de los pacientes cercano a los 30 años [76].

Parece que los pacientes con THH pueden tener de media una expectativa de vida ligeramente inferior (3 años) a la de la población sana, apreciándose una comorbilidad asociada mayor en enfermos con THH en comparación con la población general, relacionada con episodios neurológicos (isquémicos, hemorrágicos o infecciosos), sangrado gastrointestinal y afectación hepática [77, 78]. La calidad de vida de los pacientes THH está alterada, sobre todo por la clínica nasal con epistaxis de repetición [72,73].

Las alteraciones vasculares asociadas a la THH son la base de las manifestaciones clinicas.
Como hemos señalado, las telangiectasias en la mucosa nasal, y el sangrado por las fosas nasales son los síntomas más precoces y comunes de la THH. El 95% de los pacientes presentan epistaxis recurrente, característicamente espontánea o precipitada por traumas menores, que generalmente se inicia a edades tempranas (el 46% a los 10 años, el 60-70% a los 20 y aproximadamente el 96% a los 40 años), y suelen aumentar en frecuencia e intensidad con la edad [75]. Factores como el sexo, el estilo de vida y el alcohol [79] pueden facilitar los sangrados. Episodios esporádicos no suelen requerir tratamiento, pero si son repetitivos o la epistaxis es severa pueden ser causa de anemia crónica que puede requerir atención y tratamiento específico hospitalario.

En torno al 75% de los pacientes presentarán telangiectasias cutáneas [75]. Éstas suelen aparecer a partir de la segunda década de la vida y tienden a aumentar en número y tamaño con la edad. Se trata de lesiones sobreelevadas de color rojo rubí, redondeadas, de 1-3 milímetros de diámetro, que están marcadamente delimitadas de la piel adyacente, blanqueándose parcialmente con la presión.

Se localizan comúnmente en labios, lengua, paladar, pulpejos de los dedos, área facial y pabellones auriculares (figuras 1.9. a y b). Además de la tendencia genética, ciertos estímulos favorecen su aparición como traumatismos, heridas, exposición a agentes físicos, etc. Es por ello más habitual la presencia de telangiectasias en labio inferior que superior (por exposición solar), o en pulpejos de los dedos de la mano dominante (figura 1.9.c).

Figuras 1. 9. a. Telangiectasias faciales y en los labios en una paciente con THH. Imagen cedida por cortesía del Dr. Roberto Zarrabeitia, responsable de la Unidad de THH del Hospital Sierrallana.

Figura 1. 9. b. Telangiectasias localizadas en la lengua de una paciente con THH. Imagen cedida por cortesía del Dr. Roberto Zarrabeitia, responsable de la Unidad de THH del Hospital Sierrallana.

Figura 1. 9. c. Telangiectasias cutáneas en el dedo índice de la mano dominante de un paciente con TTH de nuestra Unidad.

Los pacientes afectados por THH pueden mostrar también telangiectasias a nivel gastrointestinal: más frecuentes en estómago y parte superior del duodeno. Más del 25% de los mayores de 60 años sufrirá sangrado digestivo generalmente en forma de melenas, o bien presentarán anemia secundaria a sangrado lento y persistente que puede empeorar con la edad [80]. En ocasiones el manejo de estos pacientes es complicado por el difícil acceso en caso de lesiones distales y múltiples [81].

En los pacientes con mutaciones en el gen de *SMAD-4* y síndrome combinado THH/Poliposis juvenil familiar, además de los sangrados gastrointestinales, el riesgo de malignización precoz de las lesiones polipoideas asociadas obliga a un screening endoscópico digestivo precoz y periódico [82, 83].

Entre un 10-20% muestran MAV cerebrales (MAVC) o en la médula espinal. El pronóstico depende del tipo y localización de la lesión [84]. Aunque en un porcentaje elevado de casos de hasta el 50% son silentes [85], pueden presentarse en forma de infartos, cefalea o hemorragia intracraneal [86]. Las MAV espinales pueden ser causa de hemorragia subaracnoidea, mielopatía progresiva, dolor radicular o alteraciones de esfínteres, habiendo sido descritos casos de paraplejia aguda [87].

Otras manifestaciones neurológicas incluirían crisis epilépticas y migraña. La migraña es más frecuente en población THH que en la población general [88], aunque los factores desencadenantes y el perfil clínico no presenta diferencias; varios estudios han demostrado que el riesgo de migrañas es superior en la población THH en presencia de MAVPs, y está demostrado que mejoran tras tratar las MAVPs [89-91].

Aunque la afectación hepática es normalmente asintomática, hasta el 84% de los pacientes con THH presentarán afectación del hígado si se consideran los hallazgos en la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal [92-97].
Los hallazgos más frecuentes en la TAC son la presencia de telangiectasias, masas vasculares confluentes, o alteraciones de la perfusión.
No obstante, pueden darse casos de compromiso hepático severo, con complicaciones secundarias al desarrollo de distintos tipos de comunicaciones arteriovenosas o venoportales, bien en forma de shunts arteriosistémicos/ arteriohepáticos entre arteria hepática y venas suprahepáticas -con insuficiencia cardiaca de alto gasto secundaria a la circulación hiperdinámica que se produce

por hiperaflujo desde una circulación de alta presión arterial a otra de baja presión venosa-, o bien con shunts arterioportales entre arteria hepática y vena porta -con cirrosis hepática e hipertensión portal con clínica de descompensación hidrópica y riesgo de sangrado por gastropatía congestiva o varices esofágicas, esplenomegalia y encefalopatía hepática [98].

Ianora et al [99] mostraron en un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de 70 pacientes con THH a los que se realizó TAC multicorte la presencia de anomalías vasculares hepáticas en 52 pacientes (74%), solo 4 de ellos sintomáticos (8%). Un shunt arterioportal se encontró en 27 pacientes (52%), shunt arteriosistémico en 8 (15%) y ambos tipos en 17 pacientes (33%). En 34 pacientes (63%) se detectaron alteraciones de la perfusión, y telangiectasias en 33 casos (63%). Signos indirectos de HT portal se apreciaron en 31/52 pacientes (60%), pero solo en uno se acompañó de manifestaciones clínicas.

También algunos pacientes presentan hipertensión portal debida a hiperplasia nodular regenerativa (HNR) [100] y hay casos de isquemia biliar secundaria a robo vascular. En cuanto al pronóstico relacionado con la afectación hepática un estudio prospectivo con seguimiento medio de 44 meses de 154 pacientes mostró 8 fallecimientos (5.2%) y 39 complicaciones (25.3%) derivadas de las MAV hepáticas, con una incidencia de 1.1 y 3.6/100 personas/año respectivamente [101].

Las MAV pulmonares ocurren aproximadamente en el 40% de los pacientes con THH. Dado que son el objeto fundamental de este trabajo, las MAV pulmonares serán tratadas de forma separada en el siguiente apartado (ver Apartado 1.6. de la presente Introducción).

En la tabla 1.3 se muestra un resumen de las manifestaciones clínicas, prevalencia, método diagnóstico y complicaciones de la THH extraída de la referencia 102.

Tabla 1.3. Resumen de las manifestaciones y complicaciones de la THH

Manifestacion clínica	**Prevalencia**	**Diagnóstico**	**Complicaciones**
Epistaxis/telangiectasias de la mucosa nasal	>90 %	Sangrado nasal de inicio en la infancia, a menudo antes del diagnóstico de THH	Anemia, hemorragia aguda
Telangiectasias mucocutáneas (labios, cavidad oral, lengua y pulpejos de los dedos)	80%	Visual	Hemorragia
Telangiectasias a nivel de tracto gastrointestinal	15-30%	Endoscopia (alta/baja). Cápsula intestinal.	Anemia, hemorragia gastrointestinal
Malformaciones arteriovenosas pulmonares	50%	TTCE, TAC torácico	Asintomáticos, Shunt derecha-izquierda (ictus, abscesos cerebrales, hipoxemia, disnea, migraña) Hemorragia (hemoptisis, hemotórax)
Malfomaciones vasculares hepáticas	30-70%	Eco-doppler, TAC abdominal	Asintomáticos, MAV hepáticas (alto gasto cardíaco con o sin IC; HTP) MV hepatoportales (HTP)
Malformaciones arteriovenosas cerebrales	10-20%	RM, angiografía	Asintomáticos, Hemorragia, Cefalea, epilepsia
Malformaciones arteriovenosas espinales	<1%	RM espinal	Hemorragia, paraplejia

Modificado de Dupuis-Girod, Respiration 2017 [102]

HTP: Hipertensión Portal; IC: insuficiencia cardíaca; MAV: malformaciones arteriovenosas; RM: Resonancia Magnética; THH: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria; TTCE: Ecocardiografía transtorácica de contraste;

1.5. MORTALIDAD

En lo relativo a mortalidad, publicaciones previas han mostrado resultados contradictorios sobre la esperanza de vida en pacientes con THH, aunque en su mayoría apuntan a una disminución de la longevidad en las personas afectadas por THH [103] debido a un aumento de la mortalidad temprana.

Acerca de la causa de defunción, algunos estudios reflejan complicaciones asociadas, como infecciones o fallo cardiaco [104], pero se desconoce la mortalidad directamente relacionada con la THH [7]

Estudios iniciales como el de Kjeldsen et al [105] encontraron que algo más de una tercera parte de los fallecimientos en pacientes con THH estaban relacionados con complicaciones propias de la enfermedad.

Donaldson et al [106] detallan mayores riesgos de accidente cerebrovascular, absceso cerebral y complicaciones hemorrágicas, mostrando una supervivencia más pobre en una serie que incluyó casi 700 pacientes THH obtenida de una base de datos de Atención Primaria en comparación con controles emparejados por edad y sexo. En este trabajo la mediana de edad al morir fue de 77 años en los casos con THH en comparación con 80 años en los controles, una disminución de 3 años en la supervivencia media.
Sin embargo, como enfatizaron los autores, muchas de las complicaciones relacionadas con la THH fueron susceptibles de diagnóstico precoz y tratamiento.

Por el contrario, un trabajo más reciente que incluyó 73 pacientes con THH frente a 218 controles no reveló ninguna diferencia significativa en la supervivencia entre ambos grupos tras un seguimiento medio de 20 años [107].

Un resumen de estos trabajos se expone en la tabla 1.4.

Tabla 1.4. Resumen de estudios sobre supervivencia en la THH.

Año	Autores	Tamaño (n)	Tipo	Seguimiento años	Reducción años de vida
2020	Gussem et al[108]	717	Retrospectivo casos vs controles	NA	3.4
2020	Ortega Torres et al[109]	327	Descriptivo retrospectivo[a]	NA	10.0
2018	Droege et al[110]	55	Cuestionario retrospectivo	NA	14.8
2016	Kjeldsen et al[107]	73	Prospectivo clínico/ epidemiológico	20	0
2015	Donaldson et al[106]	675	Prospectivo epidemiológico	11.7	3.0
2010	Edwards et al[111]	113	Cuestionario transversal	NA	8.3
2006	Sabba et al[112]	40	Clínico retrospectivo	NA	6.8
1999	Kjeldsen et al[105]	57	Prospectivo clínico/ epidemiológico	21	NA

THH: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. NA: no aplicable/no disponible

[a]Basado en análisis de registros oficiales de mortalidad del INE *(Instituto Nacional de Estadística),* recogidos entre 1981 y 2016.

1.6. AFECTACIÓN PULMONAR EN LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Dos son las manifestaciones a nivel pulmonar que se observan con más frecuencia en los pacientes con THH: las MAVPs y la hipertensión arterial pulmonar (HTAP).

Hasta un 40-50% de todos los pacientes con THH [102,113] tienen MAVPs, lo que resulta en la presencia de un cortocircuito funcional extracardíaco derecha-izquierda, que favorece la hipoxemia y que coloca a estos pacientes en riesgo de embolismos cerebrales paradójicos y abscesos cerebrales [114]. Sin embargo, debemos considerar que muchos de los pacientes con THH que tienen shunt intrapulmonar derecha-izquierda evidenciado mediante ecocardiografía de contraste no presentan MAVPs visibles por otros métodos

(TAC) [115,116], existiendo en estos casos un conocimiento limitado sobre sus potenciales implicaciones clínicas.

Respecto a la HTAP, aunque descrita en la literatura, es rara su asociación con la THH. No obstante, presiones pulmonares elevadas se pueden apreciar en casos con THH, normalmente secundaria a alto flujo pulmonar debido al gasto cardiaco elevado que con frecuencia manejan estos pacientes para satisfacer las demandas de las diversas malformaciones arteriovenosas y en respuesta a factores como la anemia que ocasionalmente pueden presentar [117].

Datos obtenidos de 2 series recientes con un total de 3176 pacientes THH, publicadas en 2017, apreciaron HTAP en un porcentaje no superior al 2% usualmente en el contexto de MAV hepáticas, anemia y fibrilación auricular [118, 119].

De forma aislada se aprecian casos de HTAP establecida aún en ausencia de alto gasto, debiendo considerar que la THH hereditaria está integrada en el grupo de HAPH (*Hipertensión Pulmonar Arterial Heredable*) de la clasificación de Hipertensión Pulmonar de la reunión de Niza del año 2013, actualizada en febrero de 2018 en el 6º Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar (*World Symposium on Pulmonary Hypertensio*n WSPH) [120] y recogida con posterioridad en las guías clínicas [121]. Vorselaars et al. describieron en su trabajo publicado en 2017 que una HAPH estaba presente tan solo en 2 pacientes de su serie (0.7%), ambos del subtipo genético THH-2 [118].

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS PULMONARES

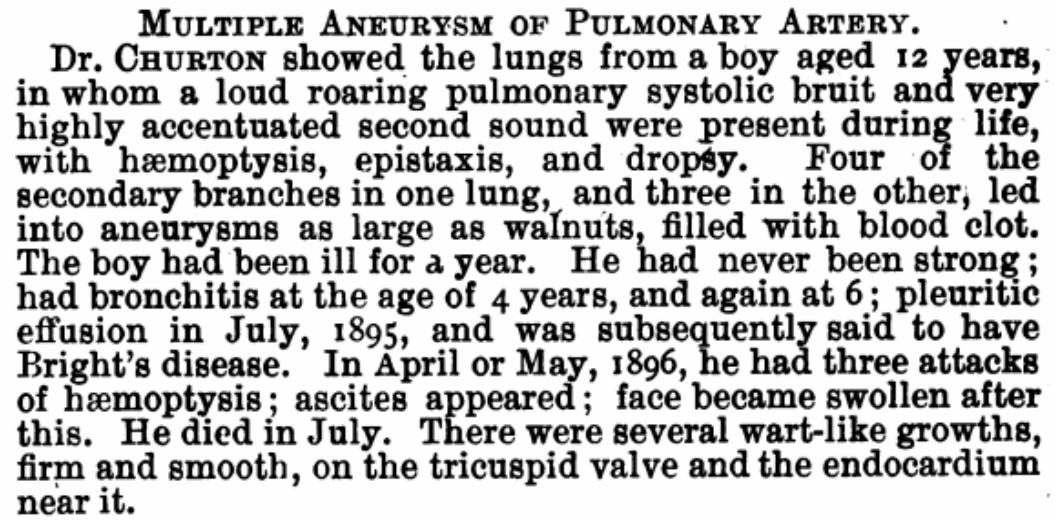
1.6.1. Introducción

Las MAVPs son estructuras vasculares anómalas, de baja resistencia y alto flujo, que conectan una arteria pulmonar con una vena pulmonar sin pasar a través del lecho capilar pulmonar normal, dando como resultado un cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda. Aunque estas lesiones son poco frecuentes deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial de problemas pulmonares comunes como la hipoxemia y los nódulos pulmonares.

El término MAVP no ha sido el único utilizado para definir este tipo de alteraciones vasculares. A lo largo del tiempo se las ha conocido como fístulas

pulmonares, aneurismas arteriovenosos pulmonares, angiomas cavernosos de pulmón y/o telangiectasias pulmonares [122]. Según algunos autores la diferencia terminológica entre las malformaciones arteriovenosas (MAV) y las fístulas arteriovenosas (FAV) hace referencia a que sean de naturaleza congénita o adquirida, respectivamente [123].

La primera publicación sobre MAVPs corresponde a T. Churton [124] y data del año 1897, cuando detalla los hallazgos *post mortem* de un niño de 12 años con MAVPs bilaterales y episodios de epistaxis, hemoptisis y soplo sistólico pulmonar fuerte (figura 1.10). GD. Wilkins [125] en 1917 describe en la necropsia de una mujer de 23 años como causa de muerte la debida a un hemotórax secundario a la rotura de una MAVP a la cavidad pleural (la mujer presentaba cianosis, acropaquias, telangiectasias y soplo axilar bilateral) y en el año 1938 CB.Rhodes [126] establece la asociación entre telangiectasias corporales y MAVPs.



MULTIPLE ANEURYSM OF PULMONARY ARTERY.

Dr. CHURTON showed the lungs from a boy aged 12 years, in whom a loud roaring pulmonary systolic bruit and very highly accentuated second sound were present during life, with hæmoptysis, epistaxis, and dropsy. Four of the secondary branches in one lung, and three in the other, led into aneurysms as large as walnuts, filled with blood clot. The boy had been ill for a year. He had never been strong; had bronchitis at the age of 4 years, and again at 6; pleuritic effusion in July, 1895, and was subsequently said to have Bright's disease. In April or May, 1896, he had three attacks of hæmoptysis; ascites appeared; face became swollen after this. He died in July. There were several wart-like growths, firm and smooth, on the tricuspid valve and the endocardium near it.

Figura 1.10. Adaptado de BMJ. Artículo original del Dr. Churton de 1897 con la primera descripción de una MAVP

1.6.2. Etiopatogenia de las MAV pulmonares

Macroscópicamente, las MAVP suelen visualizarse como un nódulo/sáculo multilobulado o una masa plexiforme de canales vasculares dilatados, aunque en ocasiones pequeñas MAVP pueden consistir en una conexión directa y tortuosa entre arteria y vena sin un plexo intermedio.

La imagen típica es "en carril" con arteria y vena paralelas y el nidus en el extremo distal (figuras 1.11 y 1.12).

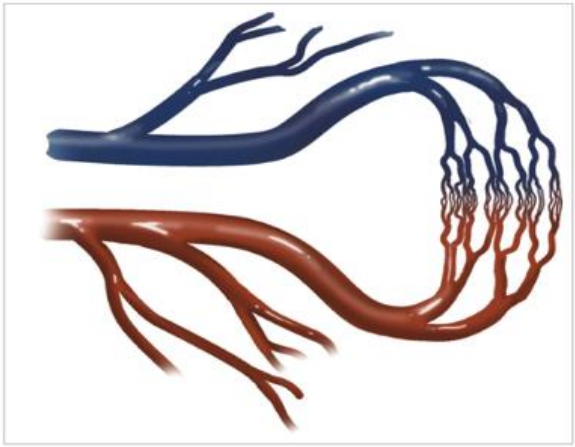


Figura 1.11. Representación del lecho capilar pulmonar normal.

Figura 1.12: Esquema de la anatomía de las MAV pulmonares
(Fig. 1.12 izquierda: MAV pulmonar simple; Fig. 1.12 derecha: MAV pulmonar compleja)
Adaptado de *Mayo Foundation for Medical Education and Research* (https://www.mayo.edu)

Pueden clasificarse en simples (la malformación recibe la aferencia de una única arteria subsegmentaria), que son las más frecuentes en la THH [127,128], o complejas (las aferencias provienen de varias arterias). La mayoría de las MAVPs presentan vasos aferentes y eferentes desde arterias pulmonares y hacia venas pulmonares; sin embargo, hay otros casos en donde el origen del flujo a la lesión proviene de arterias sistémicas (bronquiales, intercostales) y de forma

esporádica el drenaje puede ocurrir hacia la aurícula derecha o en la cava inferior. Este tipo de lesiones son poco frecuentes en pacientes con THH [129].

En ocasiones puede producirse necrosis de la pared de la MAVP, lo que aumenta el shunt y conduce a hemorragia pulmonar.

Se sugiere que el aumento gradual del tamaño de la MAVP se produce con la edad como respuesta al aumento de los efectos de presión relacionados con el incremento del flujo intraluminal que culmina en la necrosis de la pared del vaso [130], por lo que generalmente pasan desapercibidas hasta la segunda década de la vida.

Aunque las evidencias sobre la tasa de crecimiento de las MAVPs y sus determinantes son relativamente escasas, se ha sugerido un aumento del tamaño durante el embarazo y la pubertad [131,132].

Conviene recordar que, aunque la gran mayoría de las MAVPs son de naturaleza congénita en relación con la THH, una minoría pueden presentarse de forma aislada o en el contexto de otras patologías como cirugía de tórax, traumatismos, actinomicosis, esquistosomiasis, síndrome de Fanconi, síndrome hepatopulmonar y carcinoma metastásico [133-141].

También se ha descrito la presencia de MAVP en pacientes con cardiopatía congénita corregidos mediante técnica de Fontan [142] y hasta en el 25% de los pacientes a los que se realiza cirugía cardiaca reparadora por ventrículo cardíaco único utilizando una derivación de Glenn que conecta la vena cava superior con la arteria pulmonar (*anastomosis cavopulmonar*) [143, 144].

En la tabla 1.5 se muestra un resumen de las distintas patologías a las que se han asociado las MAVPs.

Tabla 1.5. Causas de malformaciones arteriovenosas pulmonares.

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria
Cirrosis hepática
Traumatismo torácico o cirugía secundaria a patología cardíaca congénita
Estenosis mitral
Esquistosomiasis
Actinomicosis
Síndrome de Fanconi
Metástasis carcinoma de tiroides
Idiopática

1.6.3. Prevalencia

La presencia de MAVPs en la población general es poco frecuente, aunque existen pocos datos al respecto. En un estudio necrópsico de 1953 del Hospital Johns Hopkins, solo se detectaron 3 casos de MAVP en 15.000 autopsias consecutivas. No obstante, los mismos investigadores señalan que pequeñas MAVP podrían pasar desapercibidas en las autopsias de rutina [145].

Tres series publicadas de la Clínica Mayo observaron 63 casos durante un seguimiento de 20 años que terminaron en 1972, y 38 casos más durante los siguientes 8.5 años finalizando en 1981, para una incidencia anual de 3.2 y 4.5 casos/año, respectivamente, y con un total de 194 casos de MAVPs durante un seguimiento final de 45 años, sugiriendo por tanto cifras muy bajas [146-148].

Un estudio más reciente del año 2012 llevado a cabo en dos hospitales de Japón examinó retrospectivamente la prevalencia y las características de MAVPs detectadas en un programa de screening de carcinoma de pulmón en la población general. Entre los años 2001 y 2007 se identificaron 8 casos (7 mujeres y un varón) con MAVPs entre un total de 21.235 pacientes sometidos inicialmente a screening, con una prevalencia estimada de 38 casos cada 100.000 individuos [149].

Del 80% al 90% de las MAVPs se presentan en pacientes con THH [150], incluso en un porcentaje superior si el diagnóstico se efectúa en centros de referencia para el tratamiento de dichas lesiones. En una serie de 155 pacientes consecutivos derivados para la embolización de MAVPs, Pollack et al [151] encontraron que 148 pacientes eran THH (95%).

A su vez, de los pacientes con diagnóstico de THH un 15% a 50% muestran MAVPs [116,152,153]. Esta variabilidad en las cifras no es sorprendente, pues factores como la variante de mutación genética, los diferentes grupos de edad, la técnica diagnóstica empleada y el tipo de centro hospitalario condicionan los resultados.

Publicaciones iniciales como como las de Plauchu et al [154] del año 1989, encontraron MAVPs solo en el 4,6% de 324 pacientes con THH de un área endémica en Francia, con la limitación de que en aquellos años el diagnóstico de rutina no incluía los actuales métodos de cribado. En las últimas dos décadas se ha avanzado en el conocimiento de esta patología y se han establecido

nuevos protocolos de *screening* aplicando técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad, aumentado por tanto la capacidad diagnóstica para detectar MAVPs en los pacientes con THH.

En un análisis prospectivo, Berg et al [155] demostraron que la incidencia de MAVP era del 29,2% en ocho familias con THH-1 frente a un 2,9% en ocho familias en las que se excluyó un vínculo con endoglina. Shovlin et al [156] encontraron que el 41% de los pacientes con del subtipo genético THH-1 tenían MAVPs, frente a solo el 14% de los pacientes con otras formas de THH. Una tercera serie de Van Gent et al [157] del año 2010 incluyendo a 199 pacientes demostró mediante TAC la presencia de MAVPs hasta en el 58% de los casos con mutación en el gen de la *Endoglina* frente a un 18% en caso de mutación en el gen *ACVRL1*.

De manera similar, nuestro grupo de trabajo publicó en el año 2010 los resultados de una cohorte de 95 pacientes con THH, 20 de los cuales presentaron alguna MAVP en la TAC (21%). De éstos, 13 pacientes (65%) fueron del subtipo genético THH-1, frente a 7 pacientes (35%) del tipo THH-2 [116].

En definitiva, todos estos estudios son consistentes con la hipótesis de que las familias con THH ligadas a mutaciones en *ENG* tienen una mayor incidencia de MAVPs respecto a otras variantes genéticas.

1.6.4. Manifestaciones clínicas de las MAV pulmonares

Síntomas

Aunque en base a los estudios iniciales se pensaba que las MAVPs en su mayor parte eran sintomáticas [158], la evidencia creciente en las dos últimas décadas apunta a que el porcentaje en que las MAVPs se manifiestan clínicamente ronda el 40% [159,160], permaneciendo el resto asintomáticas, por lo general halladas en una prueba torácica de imagen como un hallazgo incidental o bien durante el screening de pacientes con sospecha de THH.

Un estudio de 1974 de la Clínica Mayo [161] apreció que los síntomas derivados de las MAVP fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con THH que en aquellos con MAVPs pero sin esta enfermedad. La presencia de síntomas

también se correlacionó con el tamaño y el número de lesiones. Por lo general, una MAVP aislada, de <2 cm de diámetro, no fue sintomática [161-163].

La disnea es el síntoma más frecuente relacionado específicamente con la propia MAVP. Se observa en mayor porcentaje en pacientes con MAVP grandes o múltiples, y aparece de forma casi constante en los pacientes que tienen acropaquías asociadas [161]. En la serie de la Clínica Mayo, se observaron síntomas en el 37% de pacientes con MAVP simple y en 59% de los pacientes con MAVPs múltiples; aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sí se observó una fuerte tendencia hacia la presencia de síntomas en pacientes con MAVPs múltiples. En ocasiones existe desproporción entre el grado de disnea, que puede ser sorprendentemente mínimo, y los signos asociados como cianosis y acropaquías.

De forma aislada, algunos pacientes pueden presentar platipnea (disnea que se produce con el cuerpo en la posición vertical o erecta y se alivia en decúbito). Se cree que este fenómeno es secundario a un incremento del flujo sanguíneo a través de las MAVP en las porciones dependientes de los pulmones al adoptar la posición supina. Aunque descrito clásicamente [164], es excepcional. Santhirapala et al [165] publicaron en el año 2014 los resultados de una serie de pacientes evaluados prospectivamente utilizando métodos de oximetría, 75 de los cuales (29%) mostraron una caída de la saturación de oxígeno de al menos un 2% al ponerse de pie, pero ninguno de ellos manifestó platipnea.

La ortodeoxia (descenso en la saturación de la oxihemoglobina >2% al pasar del decúbito a la bipedestación), se ha descrito hasta en el 30% de los pacientes [165-167]. Aunque sugestivo de MAVP, tanto la platipnea como la ortodeoxia se pueden observar en el síndrome hepatopulmonar [168], en los defectos del tabique interauricular (incluyendo al foramen oval permeable) y otras condiciones como después de una embolia pulmonar o una neumonectomía.

Otro síntoma de las MAVPs es la hemoptisis, generalmente secundaria a la rotura de una pequeña MAVP del parénquima pulmonar o de una telangiectasia endobronquial. Ocurre con menos frecuencia que la disnea, en torno a un 7-30% de los pacientes con MAVPs [160], pero es una manifestación más alarmante y que ocasionalmente puede ser cuantiosa con el potencial de poner en peligro la vida del paciente, especialmente durante el embarazo. Angriman et al [169] en una serie publicada en 2014 con 108 pacientes con THH y MAVPs observaron que solo 8 (7,4%) presentaron hemoptisis, y que ésta estaba en

relación con lesiones significativas (es decir, MAVPs previamente tratadas, MAVPs múltiples, o aquellas con diámetro de arteria aferente superior a 3mm).

Manifestaciones menos comunes de las MAVPs incluyen dolor pleurítico, tos, migraña, tinnitus, mareos, disartria, síncope, vértigo y diplopía. Muchos de estos síntomas son inespecíficos, algunos en relación con hipoxemia o policitemia; el mecanismo de las convulsiones, migrañas y otros síntomas neurológicos es poco claro, pero la hipoxia cerebral debida al cortocircuito a través de las MAVPs pudiera ser la responsable.

Hallazgos en la exploración física

La presencia de telangiectasias superficiales es el hallazgo más frecuente en la exploración física en pacientes con THH, pero es atribuíble a esta enfermedad y no a la propia malformación.

Se pueden llegar a escuchar murmullos o soplos sobre el sitio de la MAVP. Los soplos son más audibles durante la inspiración, y pueden modificarse con los cambios posturales, de tal manera que incrementan su intensidad cuando la MAVP adopta una posición más declive respecto del resto del pulmón [161]. Respecto a la presencia de acropaquías y cianosis, aunque en las series iniciales se describieron porcentajes superiores al 50% [163,170,171], revisiones más recientes muestran tasas muy inferiores, alrededor del 5%, sobre todo en relación con MAVPs difusas o múltiples [172, 173]

En la tabla 1.6 se expone un resumen de las manifestaciones clínicas debidas a MAVPs, pudiéndose observar una importante variabilidad según las diversas publicaciones.

Tabla 1.6. Síntomas y signos descritos relacionados con las MAVPs.

	Moyer et al, 1962	Sluiter-Eringa, 1969	Dines et al, 1974	Dines et al, 1983	White et al, 1988	Jackson et al, 1990	Puskas et al, 1993	Swanson et al, 1999	Wong et al*, 2011
Pacientes, n	21	27	63	38	76	16	21	93	20
Disnea, %	62	40	32	47	71	63	67	57	50
Hemoptisis, %	NR	13	10	NR	13	NR	5	15	20
Acropaquias, %	81	54	13	NR	NR	69	33	19	NR
Cianosis, %	76	25	16	NR	NR	69	29	27	20
HHT, %	NR	78	60	47	88	63	57	56	0

Modificado y actualizado de referencia 148. *en la serie de Wong et al de 2011 solo se estudiaron MAVPs "idiopáticas" (en una población de pacientes no-HHT).

1.6.5. Complicaciones de las MAV pulmonares

Las MAVP pueden asociarse con una variedad de complicaciones, algunas de las cuales son potencialmente mortales, como ictus, absceso cerebral y hemotórax.

La tasa de complicaciones neurológicas en pacientes con MAVP varía del 9 al 41% según se recoge en la literatura [169, 174, 175]. Las complicaciones neurológicas más frecuentes son el ictus y el absceso cerebral (figura 1.13), siendo la embolización paradójica a través de una MAVP el mecanismo responsable de las mismas.

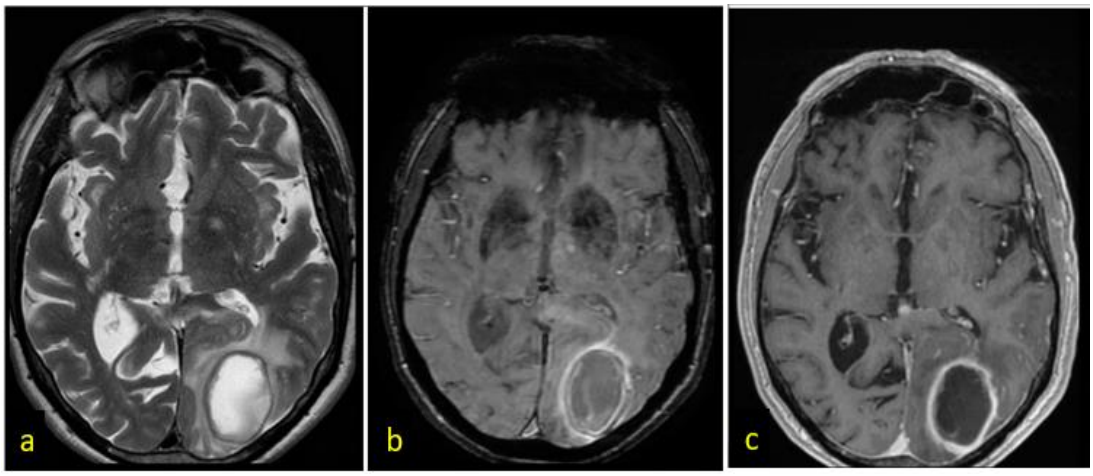


Figura 1.13. Resonancia magnética (RM) que muestra un absceso cerebral típico en el lóbulo occipital izquierdo. Lesión hiperintensa T2 (a) con borde hipointenso rodeada de edema vasogénico. Signo de doble borde (b), típico de un absceso cerebral. Realce tardío de gadolinio del borde de la lesión a modo de anillo (c).

Se han observado tasas más altas de ictus o abscesos cerebrales en las personas con MAVP difusas respecto a MAVP únicas [176, 177]. Moussouttas et al [177] en una serie de 75 pacientes con MAVP visualizadas mediante angiografía encontraron evidencia radiológica de infarto cerebral en el 14% de los pacientes con MAVP únicas frente al 27% de los pacientes con MAVP múltiples, y el riesgo de abscesos cerebrales también se duplicó cuanto mayor era el número de éstas.

Gazzaniga et al [178] fueron los primeros autores en sugerir una relación potencial entre la cuantía del shunt pulmonar evidenciada mediante ecocardiografía de contraste y las complicaciones neurológicas. Este mismo autor participó en un estudio más reciente del año 2013 en el que tras analizar

retrospectivamente 1038 pacientes con diagnóstico probable o definitivo de THH se confirmó una fuerte asociación entre el tamaño del shunt y la prevalencia de complicaciones cerebrales. Así, ictus paradójicos o abscesos del SNC se vieron en el 0.4%, 6.5% y 20.9% de los pacientes con shunt de grado 1, 2 y 3 respectivamente en la ecocardiografía de contraste con suero salino fisiológico [179].

Otra posible complicación es el sangrado por rotura de una MAVP, que si es cuantioso debe considerarse una emergencia médica por el riesgo vital que conlleva, precisando estabilizar al paciente y considerar el tratamiento adecuado. La rotura de una MAVP subpleural da lugar al hemotórax, que de igual forma debe considerarse una urgencia y requiere hospitalización.

El hemotórax y la hemoptisis ocurren con poca frecuencia (<10% de los pacientes con MAVP), pero son potencialmente mortales [160,169,180].

Ference et al [181] revisaron una cohorte de 143 pacientes con MAVPs y THH; 11 de los 143 pacientes (8%) tenían una historia de hospitalización debida a hemoptisis masiva o hemotórax. Un paciente falleció directamente en relación con la hemorragia pulmonar, y hubo un predominio del sexo femenino (7 mujeres frente a 4 varones). Tres de las mujeres presentaron la hemorragia pulmonar durante el embarazo.

1.7. DIAGNÓSTICO DE MAVPs. PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE CONTRASTE

Dada la alta prevalencia de shunt derecha-izquierda pulmonar en pacientes con THH secundaria a la presencia de MAVPs, sus potenciales complicaciones, y las opciones de tratamiento endovascular percutáneo, está indicado un cribado sistemático para detección de cortocircuitos pulmonares en todas las personas con un diagnóstico de THH probable o confirmado [21].

Estos protocolos de *screening* están en continua revisión debido a la información proveniente de nuevos estudios clínicos y ensayos, presentando

ciertas diferencias según población pediátrica o adulta y según los diversos Sistemas Nacionales de Salud.
Como se aprecia en la figura 1.14, tradicionalmente el algoritmo de cribado consistió en una radiografía de tórax, análisis de gases en sangre arterial y mediciones de la fracción de shunt pulmonar (utilizando el método de oxígeno al 100% o microesferas de albúmina marcadas con 99mTc), seguidos por una TAC de tórax y/o angiografía pulmonar en caso de alta sospecha de MAVP [153, 182].

Sin embargo, en los últimos años la ecocardiografía de contraste con solución salina agitada se ha constituído como la técnica de cribado de primera línea para la detección de cortocircuitos pulmonares debidos a MAVPs, basada en una excelente sensibilidad y valor predictivo negativo (97%-100%), con menores riesgos y costes asociados [178, 183].

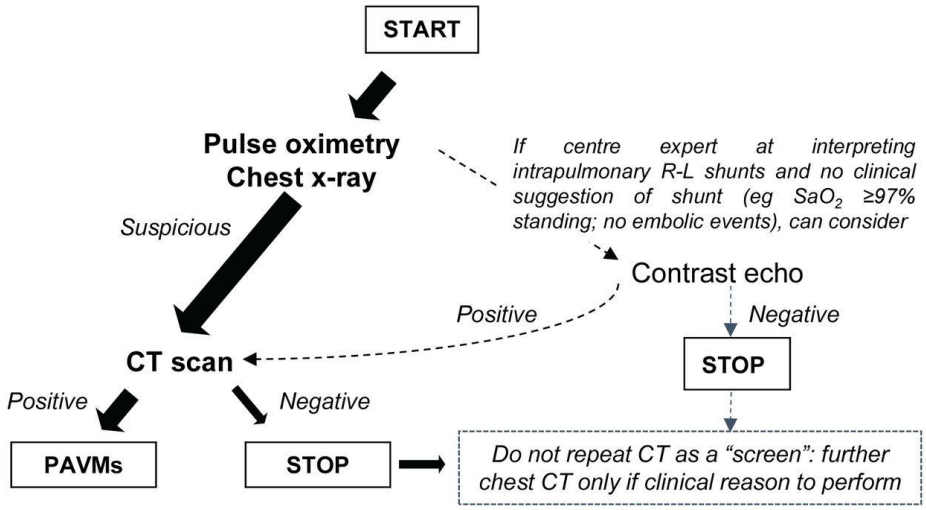


Figura 1.14. *PAVM screening protocols in patients with known HHT.*
Esquema propuesto en el año 2017 por la British Thoracic Society para el diagnóstico de MAVP. Reproducido de referencia 182.

1.7.1. Evaluación funcional del cortocircuito derecha-izquierda pulmonar

Las MAVPs, en particular las de gran tamaño o si son múltiples, derivan sangre directamente de la arteria pulmonar a la vena pulmonar, de forma que una SaO2< 96% y una PaO2< 85 mm de Hg en un contexto clínico adecuado puede sugerir la existencia de MAVPs. El método de oxígeno al 100% -se realiza con el paciente respirando oxígeno al 100 % durante 15-20 minutos antes de medir la saturación (SaO2) y la presión parcial de oxígeno (PaO2)-, y las técnicas de Medicina Nuclear con macroagregrados de albúmina marcada con Tc 99m son métodos que permiten estimar la *fracción del shunt* [184, 185], pero están basados en series antiguas de casos y hoy día carecen de utilidad dado que han sido relegadas a un papel absolutamente residual por la ecocardiografía de contraste, que ha demostrado mayor sensibilidad que la perfusión pulmonar con radionúclidos [178, 186] y permite incluso diferenciar el origen pulmonar o cardiaco del shunt.

Ecocardiografía con contraste (TTCE)

La utilización de contrastes de intensificación de señal en ecocardiografía constituye una excelente herramienta para la evaluación de cortocircuitos cardíacos e intrapulmonares, y es capaz de identificar pequeños shunts de derecha a izquierda, incluso cuando éstos no se acompañan de hipoxemia. Además de presentar una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, ha demostrado una muy baja probabilidad de complicaciones [178, 186, 187].

Esta técnica fue inicialmente descrita por Shub et al [188] en 1976 como un buen método para detectar MAVPs en pacientes THH tras inyectar verde de indocianina (un colorante de cianina soluble en agua usado en angiografía oftalmológica para estimar la perfusión coroidea, y con utilidad asimismo para medir el gasto cardíaco) en un paciente con MAVPs múltiples y observar la aparición de una nube de burbujas de este agente en cavidades izquierdas unos segundos después de su inyección endovenosa.

Actualmente el procedimiento de la ecocardiografía con constraste consiste en la inyección de 10 ml de una mezcla de solución salina agitada en una vena periférica mientras se visualizan simultáneamente las cavidades cardiacas

derechas e izquierdas con ecocardiografía 2D. El suero agitado contiene microburbujas que contrastan con la sangre normalmente eco-lúcida, observándose fácilmente durante la ecocardiografía.
En pacientes sin cortocircuitos de derecha a izquierda se aprecia de forma precoz el contraste en la aurícula derecha como una nube de ecos y luego se disipa gradualmente a medida que las burbujas quedan atrapadas en la circulación pulmonar sin que se observen burbujas en las cavidades izquierdas. En caso de shunt derecha-izquierda, el contraste aparece primero en el lado derecho y luego en el lado izquierdo del corazón. El número de ciclos cardíacos (*timing*) que transcurren entre la primera aparición del contraste en el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo puede ayudar a localizar anatómicamente la derivación y, en caso de visualizarse, se puede estimar la cuantía del paso.

a) Momento del paso de contraste a cavidades izquierdas

Históricamente se ha venido considerando que en el caso de shunts intracardiacos el contraste se visualiza rápidamente en las cámaras cardiacas izquierdas, tan rápido como dentro de un ciclo cardíaco después de su aparición en la aurícula derecha [189]. En el caso de MAVPs, hay casi siempre un retraso en torno a 3-8 ciclos cardiacos (unos 2 a 5 segundos) antes de que el suero agitado se visualice en la aurícula izquierda, debido al tiempo requerido para que el contraste atraviese la vasculatura pulmonar [188, 190, 191]. Este concepto se ha mantenido con firmeza durante años en base a estudios iniciales como el de Barzilai et al.

Barzilai et al [190] publicaron en el año 1991 una serie en la que realizaron ecocardiografía de contraste en 19 pacientes con THH (cuatro con sospecha de MAVP) y 10 pacientes con comunicaciones intracardiacas derecha-izquierda conocidas. Catorce de los pacientes con THH tuvieron un ecocardiograma de contraste positivo, con un retraso significativo en la aparición de microburbujas en la aurícula izquierda superior a 1 segundo, en comparación con menos de 1 segundo en los pacientes con comunicación interauricular. Once de los 14 pacientes con ecocardiografía de contraste positiva se sometieron a angiografía pulmonar y todos tenían MAVP visible, aunque solamente el 50% de ellos mostraban radiografía de tórax anormal. Aunque no fue el propósito de este estudio, la ecocardiografía de contraste parecía tener una sensibilidad cercana al 100% para detectar MAVP clínicamente relevantes.

Pese a que por lo general en las MAVPs existe una cierta demora en la visualización de las microburbujas en las cámaras cardiacas izquierdas después de contrastadas las derechas, -idea que se ha mantenido durante años-, estudios más recientes han demostrado que no siempre su aparición precoz dentro de los 3 primeros ciclos cardiacos es debida exclusivamente a shunt intracardiaco, dado que MAVP grandes o múltiples pueden presentar un paso casi instantáneo [192]. A su vez, en pacientes con foramen ovale permeable se puede retrasar la aparición de contraste más allá del tercer ciclo cardiaco.

b) Graduación del cortocircuito

El grado del cortocircuito derecha/izquierda a nivel pulmonar puede clasificarse de forma semicuantitativa en función de la cantidad de burbujas observada en las cavidades izquierdas con vistas a seleccionar los pacientes candidatos a realizar una TAC a continuación [115, 116, 178, 186, 193].

Se han propuesto varios sistemas para clasificar este paso basándose en una medición subjetiva del shunt o un recuento manual del número máximo de burbujas visibles en el ventrículo izquierdo en alguno de los ciclos (tabla 1.7). En los últimos años existe una tendencia a utilizar la escala basada en el recuento de burbujas según el trabajo original de van Gent et al [115], dividiendo la positividad del paso en 3 grados, en base al cual se han establecido algoritmos diagnósticos vigentes en la actualidad como los que se muestran en las figuras 1.15 y 1.16.

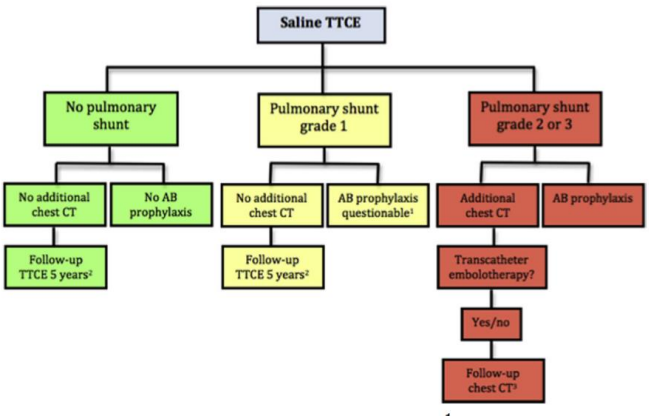


Figura 1.15. Algoritmo diagnóstico propuesto por Velthuis et al [187].

Tabla 1.7. Sistemas para graduar la cuantía del shunt pulmonar visible por TTCE

Autor	Agente de contraste	Graduación del shunt	Cantidad de burbujas en cavidades izquierdas
Barzilai et al, 1991[190]	Solución agitada de suero salino 10ml	No shunt 1+ 2+ 3+ 4+	Ausencia de burbujas Mínima cantidad Moderada cantidad Extensa cantidad sin delimitación del endocardio Extensa cantidad con delimitación del endocardio
Feinstein et al, 2002[219]	Solución agitada mezcla de salino/sangre	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3	Ausencia de burbujas Llenado ocasional Llenado moderado Opacificación completa
Van Gent et al, 2009[225]	Solución agitada mezcla de 8ml de salino+1ml sangre+1ml aire	No shunt Grado 1 Grado 2 Grado 3	Ausencia de burbujas 1-29 burbujas 30-100 burbujas >100 burbujas
Parra JA et al, 2010[116]	Solución agitada mezcla de 9ml de suero salino 0.9% +0.5ml de sangre +0.5ml de aire	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Ausencia de burbujas Mínima cantidad Burbujas en cuantía ligera a moderada Extensa cantidad sin delimitación del borde endocárdico del VI Borde endocárdico bien delimitado con ambos ventrículos igualmente contrastados
Andersen et al, 2018[220]	No se detalla	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Ausencia de burbujas Mínima cantidad; <10 Cantidad moderada Cantidad importante pero menor que en el lado dcho. Cantidad de burbujas similar en lado derecho e izquierdo

TTCE (del inglés): transthoracic contrast echocardiography. VI: ventrículo izquierdo

Grado 0

No se observan burbujas en el lado izquierdo tras inyección del suero salino agitado, por lo que puede descartarse de forma fiable la presencia de shunt derecha-izquierda. En general, los pacientes en los que TTCE es negativo no requieren evaluación adicional, aunque algunos expertos recomiendan repetir este estudio en 5 a 10 años para comprobar estabilidad. Una serie del año 2016 publicó los datos de 86 pacientes THH con TTCE inicialmente negativo repetido cinco años después, y encontró que el 26% presentaba un shunt de grado 1 aunque ninguno desarrolló una MAVP tratable en el seguimiento [194].

Grado 1

Este grado cuantifica el paso en grado leve con la presencia de 1 a 29 burbujas en el ventrículo izquierdo. Son pacientes que requieren un enfoque individualizado, dado que hay una relativa controversia acerca de la estrategia óptima para su manejo [187, 195], sopesando el riesgo de que una MAVP permanezca sin diagnosticar frente a los riesgos inherentes a la radiación derivada de una TAC.

Un trabajo del año 2016 que evaluó las prácticas entre profesionales de 33 centros de excelencia para manejo de THH en todo el mundo mostró que para los pacientes con TTCE positivos de grado 1 el 41% de los profesionales recomendaba continuar estudio con TAC con contraste, el 22% aconsejaba TAC sin contraste y el 25% recomendaba repetir TTCE en 5 a 10 años, lo que sugería una incoherencia entre las prácticas [196].

La evidencia de nuestras observaciones [116] y otras publicaciones sugieren que ante un paso de grado 1 no es necesaria la realización de una TAC, siendo suficiente repetir el TTCE en un plazo de cinco años para que se detecten pequeñas MAVPs que pudieran haber crecido durante ese tiempo.
Vorselaars et al [194] publicaron en el año 2016 los resultados de un trabajo en el que se llevó a cabo una TTCE repetida cinco años después de la inicial a 200 pacientes con diagnóstico de THH; de los 60 pacientes con shunt de grado 1, 10 pacientes (16,7%) progresaron a un shunt de grado 2, tres de los cuales (5%) desarrollaron una MAVP tratada mediante emboloterapia.

Dado que ante shunts intrapulmonares leves las MAVPs casi de forma constante son demasiado pequeñas como para requerir embolización, y puesto que el

riesgo de complicaciones es similar a los pacientes sin paso de contraste, los datos avalan que la TAC de tórax es prescindible en caso de TTCE de grado 1. No obstante, ante un caso de una hipoxemia franca o una embolización paradójica en estos pacientes podría estar recomendado completar el estudio con TAC [179, 193].

Grados 2 y 3

El paso de grado 2 se corresponde con la presencia de 30–100 burbujas. Se considera cortocircuito derecha-izquierda de grado 3 ante un paso extenso con presencia > 100 burbujas en cavidades izquierdas. En ambos casos se debería completar el diagnóstico con una TAC de tórax.

El tamaño del shunt que las MAVP provocan se relaciona con las potenciales complicaciones, de tal forma que a mayores grados de cortocircuito mayor es la prevalencia de manifestaciones cerebrales [179]. Velthuis et al [179] publicaron los datos de una cohorte de 1038 pacientes con diagnóstico de THH reclutados entre los años 2004 y 2011 en dos centros de referencia para el manejo y tratamiento de estos pacientes (*Maggiore Hospital, Crema, Italy; St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands*). Un total de 530 pacientes (51,1%) presentaron algún tipo de shunt intrapulmonar. La prevalencia de una complicación cerebral (n=51) fue diferente según los grados del shunt, con una significación estadística. Así, para TTCE de grados 1, 2 y 3 las tasas de complicaciones neurológicas fueron de 0.4%, 6.5% y 20.9%, siendo los shunts de grado 2 y 3 predictores independientes del riesgo de presentar un ictus o un absceso cerebral (OR=4.78 y 10.4, para TTCE 2 y 3 respectivamente).

Además, la cuantía del shunt predice el tamaño de las MAV pulmonares en la TAC y la probabilidad de embolización percutánea posterior, de forma que mayores grados de cortocircuito se correlacionan con mayores tasas de intervención.
El mismo Velthuis y sus colaboradores [193] publicaron en 2014 los resultados de una serie en la que, tras estudiar prospectivamente a 510 pacientes, apreciaron un valor predictivo positivo para detectar MAVPs en la TAC de tórax del 13,4% para TTCE-grado 1 en comparación con el 45,3% y el 92,5% para TTCE de grados 2 y 3, respectivamente. Además, el 25,3% de los shunts de grado 2 y el 77,4% de los de grado 3 requirieron el cierre endovascular posterior de alguna MAVP.

Otros estudios han mostrado resultados similares [183,186], entre los que se encuentra un artículo de nuestra Unidad publicado en el año 2010 (veáse Parra y cols) [116].

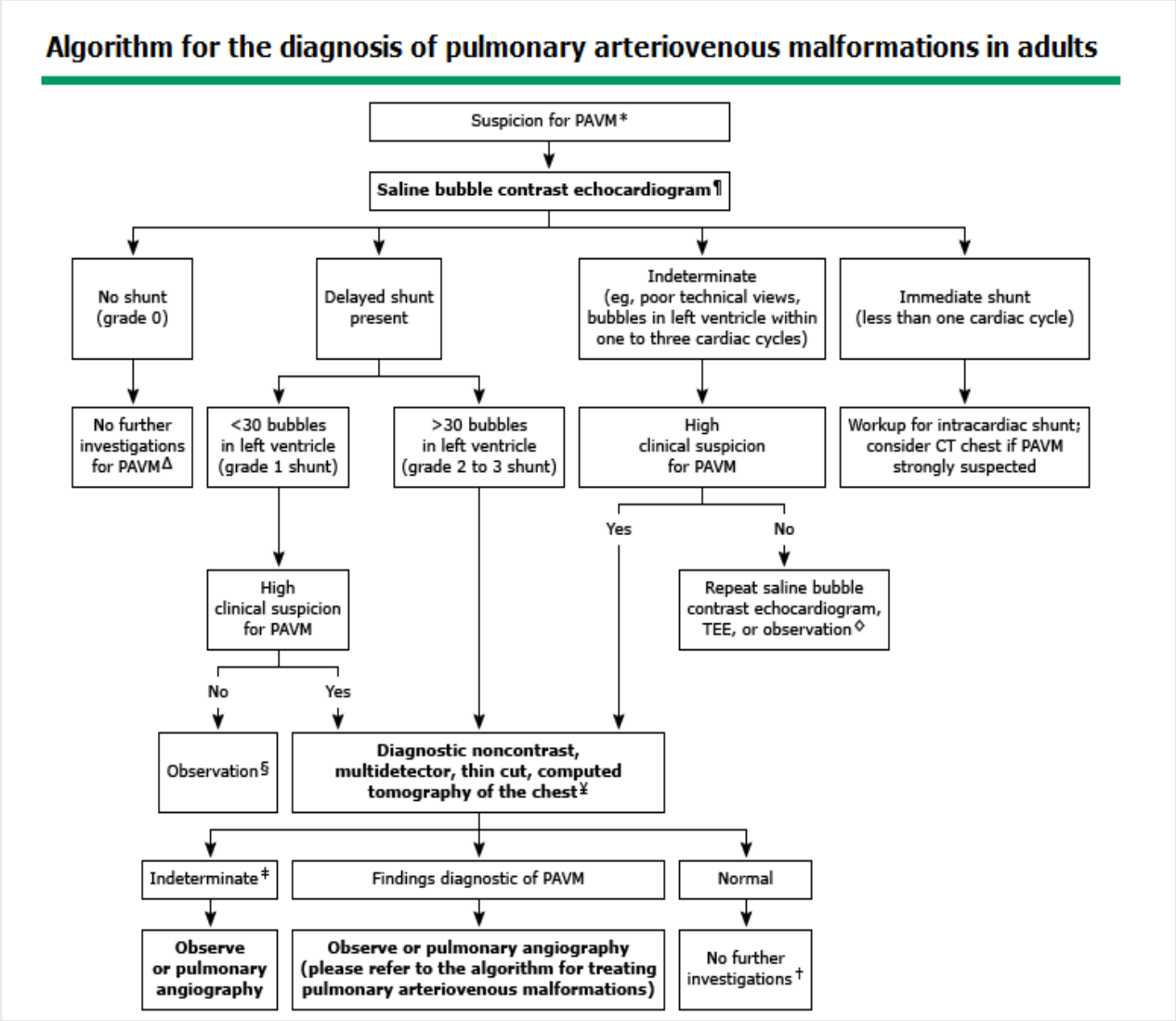


Figura 1.16. Algoritmo actual propuesto para el screening de MAVP, basado en la ecocardiografía de contraste con suero salino agitado. Reproducido de UptoDate, 2022.

1.7.2. Evaluación por imagen de las MAVP

1.-Radiografía de tórax

La presencia de un nódulo periférico bien definido, no calcificado y unido a estructuras hiliares por vasos, que ocasionalmente puede calcificarse y crecer con la edad en un paciente con THH es un hallazgo muy sugestivo de MAVP [147, 197]; sin embargo, este hallazgo es muy poco frecuente. Además, una radiografía de tórax normal no excluye la posibilidad de presentar MAVP en pacientes con THH; de hecho, hasta un 40% de MAVPs sintomáticas pueden tener una radiografía de tórax normal [114, 198].

Datos propios aún sin publicar obtenidos en nuestra Unidad reflejan que solo en un 8,7% de los pacientes con THH a los que se había realizado una Rx de tórax ésta resultó anormal (véase www.repositoriounican.es)

2.-Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax

Actualmente, la TAC de tórax es considerada el método diagnóstico de referencia para confirmar la presencia de MAVP [199, 200], tal y como recogen las guías clínicas [21, 22], habiendo desplazado a la angiografía pulmonar por sustracción digital debido a su mayor sensibilidad (70% frente a 90%) y naturaleza no invasiva. Combinada con la reconstrucción 3D puede proporcionar información no sólo de la MAVP, sino del número y tamaño de vasos aferentes y eferentes, aportando una detallada valoración anatómica de conjunto.

En la figura 1.17. se muestra un esquema de la evolución radiológica de una MAVP en sus diferentes fases de desarrollo, y en la figura 1.18 un ejemplo de una MAVP simple visualizada por TAC.

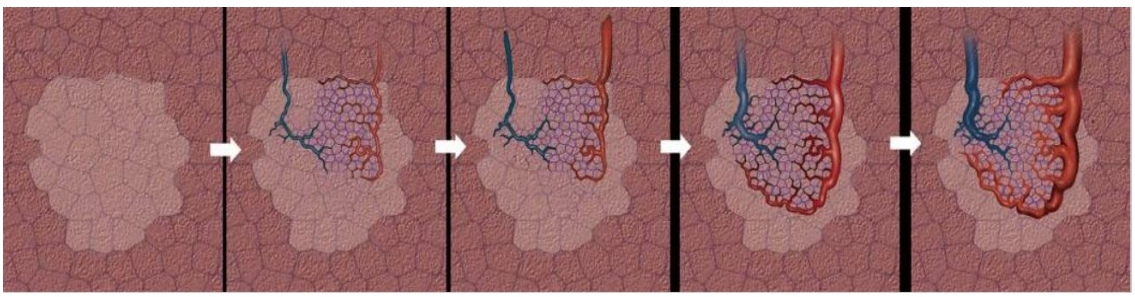


Figura 1.17. Pictograma que muestra la progresión radiológica de la MAVP en la TAC.

La primera imagen muestra una atenuación nodular aislada o en vidrio esmerilado mal definida. Corresponde al estadio telangiectásico venoso inicial al que sigue el agrandamiento de las venas pulmonares, con conexiones arteriovenosas microscópicas. En etapas posteriores hay una progresión con

crecimiento de la arteria de alimentación (vaso de color azul), alojada en el interior del nódulo, y de las venas de drenaje (vaso de color rojo) que son visibles en la periferia del nódulo.
Imagen tomada de referencia 199.

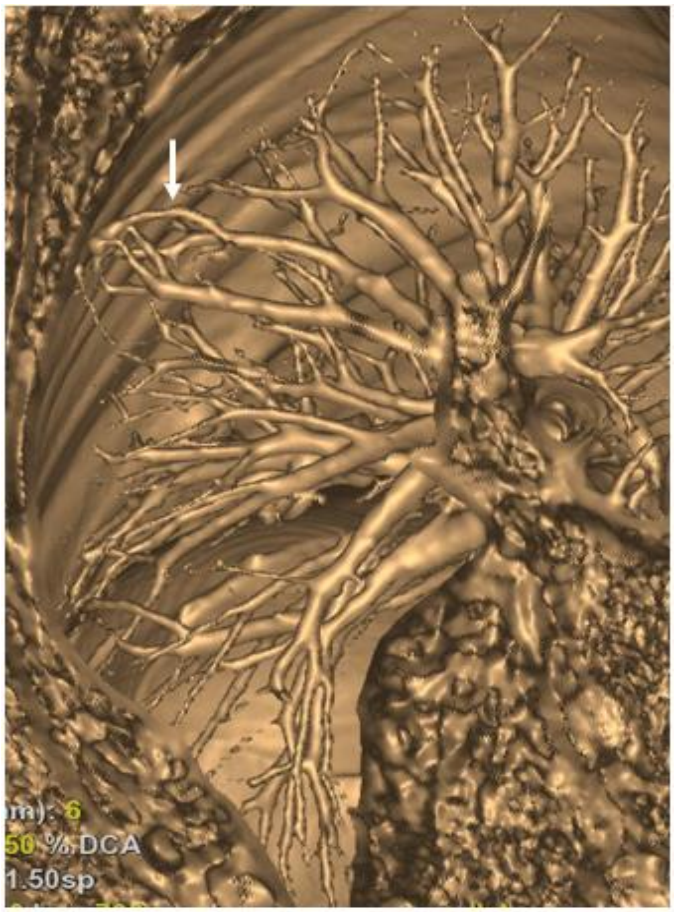


Figura 1.18. Tomografía computarizada de tórax, reconstrucción volume rendered, que muestra una malformación arteriovenosa pulmonar simple (flecha) en el lóbulo superior izquierdo, de una paciente atendida en nuestra Unidad de THH.

Los estudios con TAC en pacientes con THH deben realizarse con cortes finos (la mayoría de los equipos actuales permiten la obtención de imágenes con un grosor de corte inferior a 1.5mm).
Aunque es suficiente llevarlos a cabo sin contraste debido a la alta resolución espacial y la diferencia de densidad entre los vasos y el parénquima pulmonares [201] permitiendo identificar adecuadamente la arteria aferente y la vena de drenaje, así como la conexión sacular o fistulosa entre ambas [200, 201], en su mayoría se realizan con contraste como parte de un estudio más generalizado del paciente que incluye el abdomen. Por otro lado, el contraste puede resultar de utilidad para definir mejor la angioarquitectura de cara a una eventual planificación de tratamiento endovascular, así como en el seguimiento de

MAVPs previamente embolizadas al aportar una información anatómica más detallada.

Aunque la TAC de tórax ya no se considera la prueba inicial de screening (en beneficio de la TTCE por presentar ésta la mejor ratio entre sensibilidad y riesgos), sí que es el método diagnóstico de elección para la evaluación anatómica de MAVPs, especialmente en pacientes con evidencia de shunt grado 2 o 3 por TTCE, o ante shunt grado 1 con alta sospecha clínica, o shunts de naturaleza indeterminada. Además, otras pruebas adicionales (básicamente la arteriografía) dependerán del resultado de la TAC:

- si la TAC muestra una o más MAVP con un tamaño de la arteria aferente ≥2 a 3mm de diámetro, se debe derivar al paciente para realizar una angiografía pulmonar y una eventual emboloterapia, aunque existe cierta controversia sobre el punto de corte exacto a utilizar. En una encuesta publicada en el año 2017 realizada sobre el diagnóstico y manejo de MAVPs en centros de excelencia para el manejo de THH, el 80% utilizaba 2 mm como límite de diámetro de la arteria aferente, aunque no había absoluta uniformidad de criterio [202].

- Si la TAC muestra una MAVP con un diámetro de la arteria nutricia <2mm no se requiere evaluación adicional con arteriografía pulmonar a menos que los pacientes tengan características clínicas que sugieran una MAVP sintomática (p. ej., accidente cerebrovascular previo sin otra causa identificable, hemoptisis o hipoxemia significativas). Aquellos a los que no se realiza angiografía deben someterse a observación clínica anual para detectar el desarrollo de síntomas progresivos que pueden provocar una repetición de TTCE y TAC. También es prudente en esta población realizar una nueva TAC en un plazo de tres a cinco años para detectar MAVP que puedan haber crecido durante ese intervalo hasta un tamaño que sea susceptible de emboloterapia, no precisando acortar los tiempos debido al lento crecimiento de éstas.

3.-Arteriografía pulmonar.

Históricamente la prueba "gold standard" para un diagnóstico definitivo. Establece el diagnóstico por su alta sensibilidad y especificidad, pero dado que es una prueba invasiva no se utiliza en programas de cribado de forma

sistemática, habiendo sida desplazada en los últimos años por la TAC de alta resolución.

Ha de realizarse arteriografía selectiva y en varias proyecciones para obtener la correcta visualización de la lesión con sus vasos aferentes y eferentes. Proporciona además información funcional de la lesión, ya que mide el tiempo de relleno del nido vascular y resulta indispensable para realizar el control de oclusión durante los procedimientos de emboloterapia [166, 203, 204] (figura 1.19).

Figura 1.19: Angiografía por sustracción digital. Malformación arteriovenosa pulmonar en lóbulo inferior izquierdo señalizada por asterisco.

4.-Resonancia magnetica (RM)

Existe menos evidencia sobre el papel de la RM torácica en el diagnóstico de las MAVP, pero algunos artículos publicados han mostrado su utilidad.

Aunque puede mostrar hallazgos similares a los observados en la TAC, no es tan sensible ni específica desde el punto de vista diagnóstico con independencia de la secuencia empleada, y es más costosa [205-207]. Además, limitaciones logísticas y otras como artefactos respiratorios, sobre todo en MAVP pequeñas, hacen que la calidad de algunos de estos estudios sea difícil de reproducir.

Por otra parte, la RM requiere experiencia en la adquisición e interpretación de las imágenes. Un estudio publicado en 2020 obtuvo una sensibilidad del 92% en la detección de MAVPs con diámetro de arteria aferente ≥2mm visualizadas por TAC. No obstante, tanto la sensibilidad como la especificidad estuvieron condicionadas por la experiencia del lector (97% de especificidad para un radiólogo experimentado con más de 10 años de trayectoria profesional, frente a un 62% de un radiólogo novel o residente de último año de Radiología) [208].

Dado que no ha superado a la TAC en cuanto a su rendimiento diagnóstico y los problemas logísticos que conlleva, la tendencia en estos momentos es a ser poco utilizada y no está considerada dentro de las guías clínicas como técnica diagnóstica de elección [21, 22].

1.7.3. Tratamiento de las MAVP

Aunque no todas las MAVPs requieren intervención, hasta hace unos años la única opción de tratamiento en caso necesario era la quirúrgica.

Las primeras comunicaciones de tratamiento quirúrgico de MAVP datan de los años cuarenta, siendo en 1942 cuando N.S. Shenstone [209] y J. Hepburn [210] publican por separado casos de pacientes con MAVP tratados con neumonectomía, describiendo el segundo de estos autores el primer caso de extirpación quirúrgica exitosa de un hemangioma pulmonar en un paciente, con resolución posterior de su policitemia y sus acropaquías.
Una alternativa a la resección del parénquima pulmonar fue descrita por G.B. Packard y J.J. Waring [211] en 1945, tras tratar con éxito a un paciente de 31 años con MAVPs mediante ligadura de arteria pulmonar. Las técnicas quirúrgicas fueron modernizándose [212, 213], permaneciendo la cirugía como pilar del tratamiento durante décadas, y es a finales de los '70 cuando Taylor y colaboradores [214] publican el primer caso de embolización de MAVP tras abordaje percutáneo.

En la actualidad el tratamiento de elección es la emboloterapia [182, 214-216], habiendo relegado a la cirugía para los casos en que falla la embolización intravascular.
Se trata de un procedimiento radiológico intervencionista guiado por fluoroscopia, con acceso percutáneo, que se lleva a cabo bajo sedación del

paciente y consistente en la oclusión mediante dispositivos tipo *coil* de las arterias que alimentan la MAVP (figura 1.20).

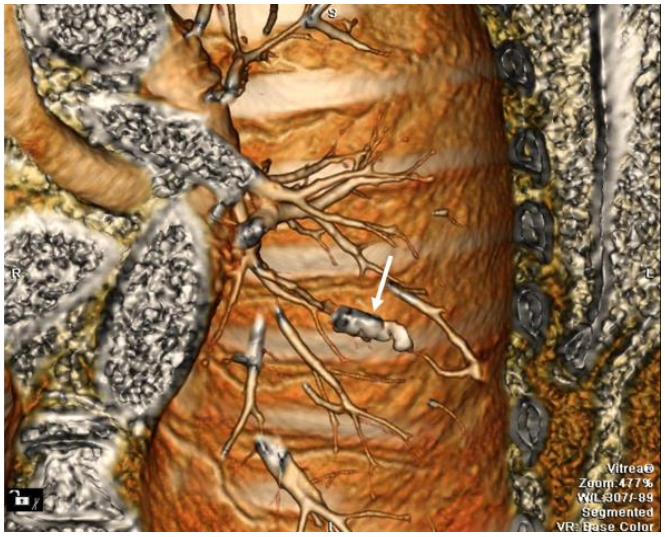


Figura 1.20. MAVP en lóbulo inferior izquierdo embolizada con coil (flecha). Reconstrucción volume rendered de TAC torácica realizada en nuestra Unidad.

La selección de pacientes elegibles para este procedimiento depende principalmente de dos factores que incluyen el diámetro de la arteria aferente, y los síntomas o complicaciones relacionados con la propia malformación.
Así, para los pacientes que tienen una o más MAVP con una arteria aferente ≥ 2 a 3mm, se indica tratamiento con emboloterapia, independientemente de los síntomas. Se sugiere un enfoque similar en pacientes con lesiones con una arteria aferente <2mm cuando se acompañan de hipoxemia sintomática u otras complicaciones como hemoptisis, o bien ante fenómenos de embolización paradójica.

Este tipo de tratamiento percutáneo da como resultado una mejora inmediata en la apariencia radiográfica de las MAVP, los síntomas y la oxigenación. A largo plazo también reduce la tasa de complicaciones graves relacionadas con la MAVP, especialmente los eventos neurológicos, incluídos los accidentes cerebrovasculares y los abscesos cerebrales. La tasa de complicaciones es baja [114], la más frecuente es el dolor pleurítico (5-10%), que habitualmente responde bien al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el curso de unos días. Otras complicaciones potenciales que pueden ocurrir periprocedimieneto pero que se dan de forma aislada son la migración del dispositivo, AIT o ictus, perforación de la arteria aferente o episodios de trombosis venosa profunda (en conjunto no llegan al 5% de los procedimientos

de emboloterapia). A la larga, la reperfusión de MAVPs previamente tratadas se puede ver hasta en el 24% de los casos [217].
Rara vez se requiere la extirpación quirúrgica de MAVPs individuales, pero en ocasiones se realiza en pacientes en los que fracasa la embolización repetida, especialmente si se complica con hemoptisis recurrente, o bien ante una urgencia por hemorragia aguda masiva potencialmente mortal por rotura de una MAVP en un centro sin acceso a emboloterapia. Hoy día, la tasa de pacientes que se tratan mediante cirugía es inferior al 1% en centros con experiencia. El tipo de cirugía vendrá determinada por el tamaño y el número de MAVPs; de esta forma, lesiones individuales pequeñas y bien delimitadas pueden abordarse por resección en cuña o lobectomías, mientras que lesiones múltiples o grandes pueden requerir resección completa incluso de un pulmón. Se contempla la opción de trasplante cardiaco en caso de MAVPs difusas bilaterales con repercusión clínica y sin posibilidad de abordaje quirúrgico o percutáneo, pero éste es un tratamiento absolutamente excepcional [218].

1.7.4. Conclusiones en el screening de MAVP

- Son requeridas pruebas de imagen para el diagnóstico de MAVPs
- En las radiografías de tórax, la MAVP aparece como un nódulo o una masa bien definidos, redondos u ovalados. Sin embargo, las radiografías de tórax son habitualmente normales, lo que hace que esta prueba resulte muy poco útil en los exámenes de detección utilizados de rutina.
- La ecocardiografía de contraste transtorácica con suero salino agitado (TTCE) es una prueba rápida, simple y mínimamente invasiva que se debe usar como examen de cribado inicial para la detección de MAVPs, ya que tiene una sensibilidad de 93 a 100 %.
- La TTCE examina la presencia de un cortocircuito pulmonar de derecha a izquierda, pero no visualiza directamente la MAVP.
- Se recomienda la TAC de tórax con contraste intravenoso para una evaluación adicional del tamaño y la ubicación de la MAVP y, por lo tanto, se considera la herramienta gold-estándar para el diagnóstico definitivo de la MAVP.
- La angiografía pulmonar ya no es una herramienta de diagnóstico rutinaria y se reserva con fines terapéuticos.
- Cuando está indicado el tratamiento de una MAVP, la terapia de elección actual es la embolización intravascular percutánea de la misma.

II. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

OBJETIVO PRINCIPAL: Evaluar el uso de la ecocardiografía de contraste graduado para la selección de pacientes con THH de cara a someterse a una TAC posterior, analizando los puntos débiles y las limitaciones que presenta la TTCE, con escenarios aún por esclarecer y que pueden producir cierta confusión.

OBJETIVO 1: ¿Todo paso de contraste adquiere significación?

JUSTIFICACIÓN: Evaluar nuestra hipótesis de que, descartado shunt intracardiaco, un TTCE positivo en cuantía leve o ligera refleja la existencia de un cortocircuito extracardiaco no siempre patológico, que puede estar modulado por circunstancias que afecten a la hemodinámica pulmonar y, en consecuencia, cualquier paso de contraste no puede ser considerado un criterio clínico definitivo de THH.

OBJETIVO 2: Análisis de los pacientes con shunt intrapulmonar de cuantía leve o ligera.

JUSTIFICACIÓN: El TTCE en la actualidad se ha convertido en la prueba inicial de elección para la evaluación diagnóstica en pacientes con sospecha de shunt pulmonar por MAVPs. En este sentido, está bien estudiado el elevado *valor predictivo negativo* en pacientes con un TTCE negativo, así como la utilidad del TTCE ante un shunt de grado moderado a severo (grados 3 y 4), los cuales presentan en un alto porcentaje MAVP visibles mediante TAC.
En cambio, en los shunts intrapulmonares de cuantía leve o ligera el TTCE resulta extremadamente sensible en detrimento de ser poco específico. Intentaremos demostrar la hipótesis de que ante shunts de grado-1 no es necesaria la realización de una TAC posterior, y que los shunts de grado-2 cuando presentan MAVPs solo son tratables en un escaso porcentaje de los casos. Pensamos que este grupo de pacientes podría ser manejado de igual forma que aquellos con

TTCE negativo en cuanto a la profilaxis en procedimientos con riesgo de bacteriemia y al riesgo potencial de embolias paradójicas.

OBJETIVO 3: Evaluar la precocidad del paso evidenciada mediante TTCE y su relación con el origen y tamaño del shunt.

JUSTIFICACIÓN: Existe cierta falta de rigor a la hora de clasificar el origen del cortocircuito con relación al número de ciclos cardiacos. Nuestro objetivo será demostrar que cuanto mayor es el grado de shunt intrapulmonar menor es el tiempo que tarda en aparecer el contraste en cavidades cardiacas izquierdas, e incluso que ante MAVPs grandes o múltiples no es posible predecir el origen intra o extracardiaco del cortocircuito únicamente en base a la evidencia de un paso muy precoz.

OBJETIVO 4: Evaluar el rendimiento de la Gelafundina frente a la solución salina agitada como medio de contraste para la detección de malformaciones arteriovenosas pulmonares en pacientes THH.

JUSTIFICACIÓN: Los estudios de ecocardiografía realizados en pacientes THH utilizan una solución salina agitada como agente de contraste (TTCE con SSF agitado). Sin embargo, disponemos de otros agentes de mayor estabilidad y que aportan mejor calidad de imagen, como la Gelafundina, un agente coloidal compuesto de gelatina succinilada, cloruro e hidróxido sódicos (*Gelofusine*, Braun Médica, Melsungen, Alemania), utilizado tradicionalmente como sustitutivo plasmático en situaciones shock, pero apenas existen datos acerca de su utilidad para la identificación de cortocircuitos pulmonares.

Es probable que el uso de *Gelofusine* pudiera dar lugar a un número menor de estudios subóptimos en relación con el contraste salino utilizado tradicionalmente, pero existe un vacío de conocimiento acerca de su validez y de su aportación en este escenario.

OBJETIVO 5: Estudio de la anemia como factor de confusión.

JUSTIFICACIÓN: La THH se caracteriza por presentar sangrados crónicos, fundamentalmente epistaxis y hemorragias digestivas, con la consiguiente anemización, lo cual puede generar que estos pacientes mantengan basalmente un estado circulatorio hiperdinámico. Nuestro propósito es demostrar que el grado de shunt intrapulmonar es ajeno a las cifras de hemoglobina y hematocrito que presentan estos pacientes, y que los shunts pulmonares de mayor cuantía están relacionados con un mayor tamaño o número de las MAVPs y no con un mayor grado de anemia.

OBJETIVO 6: Análisis de complicaciones y mortalidad relacionadas con las MAVPs

JUSTIFICACIÓN: Analizar las complicaciones que habían presentado antes de la selección inicial y evaluar la historia natural posterior relacionada con las MAVPs de esta cohorte de pacientes.

OBJETIVO 7: Evaluación de la progresión del shunt intrapulmonar

JUSTIFICACIÓN: Seguimiento clínico y mediante imagen de una cohorte española de pacientes con THH, realizando a éstos TTCE evolutivos y evaluando así la progresión de los shunts a lo largo del tiempo, concretamente pasados 5 años desde la selección inicial.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población a estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional sobre una población de pacientes con sospecha o diagnóstico de THH atendidos en la Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria del Hospital de Sierrallana (Torrelavega, Cantabria, España). El Hospital Sierrallana, considerado en la categoría de General, da cobertura a la población de la Comarca del Besaya y se complementa con el Hospital Tres Mares, en el valle de Campoo, perteneciendo a las Áreas Sanitarias III y IV de la Gerencia de Atención Especializada del Servicio Cántabro de Salud.

A pesar de ser éste un hospital comarcal, que cubre un área sanitaria cercana a los 200.000 habitantes y dispone de 265 camas de hospitalización, la población base a estudiar fueron todos los pacientes con THH del territorio nacional, ya que los enfermos con diagnóstico probable o definitivo de THH y sus familiares eran remitidos a la Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria para realizar el abordaje clínico y genético de la enfermedad (esta Unidad fue incluida en el año 2003 en el listado de centros de referencia auspiciados por la HHT Foundation Internacional, la primera en el territorio español con tal consideración).

Entre enero de 2003 y enero de 2015, un total de 664 pacientes provenientes tanto de la Comunidad Autónoma de Cantabria como de otras CC.AA. fueron evaluados por nuestra Unidad.
A todos los pacientes incluidos en el estudio se les pidió los consentimientos informados precisos (ver apartado Anexos), respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki. El protocolo hospitalario aprobado por el Comité Ético del centro incluyó historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio, pruebas genéticas, y pruebas de imagen entre las que figuraban TTCE y TAC de tórax con vistas a establecer un diagnóstico final de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (figura 3.1).

ADULTOS	EDAD PEDIÁTRICA
ANALÍTICA DE RUTINA ESTUDIO DE HIPERCOAGULABILIDAD ESTUDIO GENÉTICO/CONSEJO GENÉTICO PULSIOXIMETRÍA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX ECOGRAFÍA ABDOMINAL DOPPLER ANGIORMN CRANEAL ANGIORMN ESPINAL**** ECOCARDIOGRAMA CONTRASTE ANGIOTAC TORACICO* Y ABDOMINAL ANGIOGRAFÍA PUMONAR** CAPILAROSCOPIA EXPLORACIÓN ORL EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA ESCALA DE QOL (Euroqol 5D) DENSITROMETRÍA ÓSEA TALÓN*****	ANALÍTICA DE RUTINA ESTUDIO GENÉTICO/CONSEJO GENÉTICO PULSIOXIMETRÍA ANGIORMN CRANEAL ECOCARDIOGRAMA CONTRASTE*** ANGIOTAC TORACOABDOMINAL* CAPILAROSCOPIA EXPLORACIÓN ORL ***** Si TTCE con shunt ≥ 2 (hasta el año 2012 se realizaba rutinariamente en todos los pacientes adultos independientemente del grado de shunt en el ecocardiograma) **Si angioTAC con MAVP subsidiarias de tto ***Si paciente sintomático ****Si mujer en edad fértil *****Si mujer perimenopáusica/menopáusica

Figura 3.1. Protocolo de screening de pacientes THH en la Unidad de Telangiectasia Hemorrágica del Hospital Sierrallana.

3.2. Estudio genético

Inicialmente los primeros estudios genéticos por secuenciación clásica se realizaron en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid; desde el 2005 comenzaron a efectuarse en la Unidad de Genética Molecular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, España).

Dadas las referencias sobre la mayor prevalencia de mutaciones en *ACVRL1* en el área mediterránea se comenzaba secuenciando el gen *ACVRL1*, y si su estudio no apreciaba la presencia de mutaciones potencialmente causativas se analizaba el gen de la Endoglina (*ENG*).

En casos con criterios clínicos evidentes para Curaçao, pero con secuenciación negativa para *ACVRL1* y *ENG*, se procedía a secuenciar el gen de Smad4 y si continuaba siendo negativo se realizaban técnicas de MLPa para descartar delecciones o inserciones en *ALK1* y *ENG* (en el mismo orden).

Todos los resultados fueron comparados con el registro internacional de mutaciones HHT (Arup laboratorios, Utah, USA) para observar si se trataba de mutaciones ya descritas o si eran de nueva descripción.

3.3. Pruebas cardiológicas y de radiodiagnóstico. Aspectos técnicos.

3.3.1. Ecocardiografía transtorácica de contraste

La técnica TTCE empleada por nuestro grupo y descrita asimismo por otros autores consistía en la colocación de una vía intravenosa periférica en la vena antecubital derecha a la que se conectaban dos jeringas de 10 mL interconectadas mediante llave de 3 pasos. Una jeringa se llenaba con 9 ml de solución salina fisiológica y la otra con 0.5 ml de aire.
Posteriormente, se extraían 0.5 ml de sangre del paciente en la jeringa llena de aire y se mezclaba con la solución salina mediante lavado inverso entre ambas jeringas, creando una solución agitada que contenía las microburbujas.

Con el paciente colocado en decúbito lateral izquierdo, se procedía a la inyección de la mezcla en bolo mientras se recogían las imágenes simultáneamente con el ecógrafo utilizando una proyección de cuatro cámaras desde una vía apical convencional (figura 3.2).

Figura 3.2. Procedimiento para la realización del ecocardiograma transtorácico. Colocación del paciente en decúbito lateral izquierdo y adquisición de imágenes desde una vía apical convencional.

Los estudios iniciales fueron adquiridos con ecógrafos Philips HP modelos Sonos 5500 y 7500 (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) provistos entre otras de tecnología armónica de fusión, imágenes de contraste y flujo de color de alta definición, mientras que a partir del año 2008 los exámenes se realizaron con ecógrafo Philips modelo iE33, tecnológicamente más avanzado y provisto de THI [Imágenes armónicas de tejidos], TDI [Doppler tisular], Q-Análisis, Zoom de alta definición, HPRF [alta frecuencia de repetición del pulso], Iscan [Optimización Inteligente de Imagen], IFocus [enfoque inteligente], etc. Las sondas empleadas fueron igualmente de la casa Philips, modelos S3 y S5-1, con frecuencia de emisión de ultrasonidos entre 1,6 y 3,2 mHz.

La profundidad de campo se ajustó en cada paciente de forma diferente con un rango de 14 a 18cm. La ganancia se fijó manualmente en cada estudio para obtener una visualización óptima.

Las imágenes fueron analizadas únicamente por 2 cardiólogos experimentados en técnicas de imagen, y siempre tras ser adquiridas en un plano apical de 4 cámaras. En caso de discordancia sobre la presencia, cantidad o precocidad del paso de contraste, el estudio era revisado conjuntamente por ambos ecocardiografistas para acordar el diagnóstico final.

El protocolo de estudio ecocardiográfico se resume en la tabla 3.1.

Los resultados del TTCE se definieron como positivos para la presencia de cortocircuito si se observaban burbujas en la aurícula izquierda instantes después de la inyección del contraste, en ausencia de maniobra de Valsalva. Se midió el número de ciclos cardíacos antes de la aparición de burbujas en la aurícula izquierda, después de su primera aparición en la aurícula derecha.

En caso de aparición precoz de burbujas o incertidumbre sobre la posibilidad de shunt intracardiaco se completaba el TTCE con solución salina agitada tras maniobra de Valsalva, y excepcionalmente si aún persistían dudas sobre el origen del paso se realizaba finalmente ecocardiograma transesofágico. Se consideró sugestivo de shunt intrapulmonar la visualización directa de burbujas proveniendo de una vena pulmonar o su aparición después de cuatro o más ciclos cardiacos en ausencia de maniobra de Valsalva.

Tabla 3.1. Protocolo de estudio con ecocardiografía transtorácica con contraste

ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL	**EXCLUSIÓN DE SHUNT CON BURBUJAS**

• Valoración del tamaño y función de cavidades
  ○ Tamaño y función sistólica y diastólica de VI
  ○ Tamaño AI
  ○ Tamaño VD
  ○ Tamaño de aorta ascendente
• Valoración anatómica y funcional de válvulas AV y sigmoideas
• Valoración de SIA
• Determinación de PSAP si IT, y estimación de la PAD media según características de la VCI
	-Basal
	-Tras maniobra de Valsalva
	En ambos casos:
	• Paciente colocado en decúbito lateral izquierdo
	• Imágenes tomadas desde ventana apical 4 cámaras
	• Inyección de SSF agitado (9mL+0.5mL aire+0.5mL de sangre propia del paciente) mediante llave de 3 vías y dos jeringas
	• Inyección de gelafundina agitada (10 mL) mediante llave de 3 vías y dos jeringas (no en todos los casos)
	• Desde vena periférica antecubital

AI: aurícula izquierda; AV: aurículo-ventriculares; IT: insuficiencia tricuspídea; PSAP: presión sistólica pulmonar; PAD: presión en aurícula derecha; SIA: septo interauricular; SSF: suero salino fisiológico; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Sobre la base de la cantidad de burbujas visibles en las cavidades izquierdas, los hallazgos TTCE se calificaron en una escala visual acorde al sistema de clasificación de Barzilai et al [190] (modificado por Zukotinsky y colaboradores en el año 2007) en 4 grados: Grado 1, opacidad dentro del ventrículo izquierdo mínima/leve (hasta 20 burbujas); Grado 2, opacidad ligera (entre 20 y 100 burbujas); Grado 3, extensa opacidad sin delimitación de borde endocárdico del ventrículo izquierdo; y Grado 4, extensa opacidad con ambos ventrículos igualmente contrastados (figura 3.3).

La ausencia de paso de burbujas se consideró estudio de grado 0 o negativo.

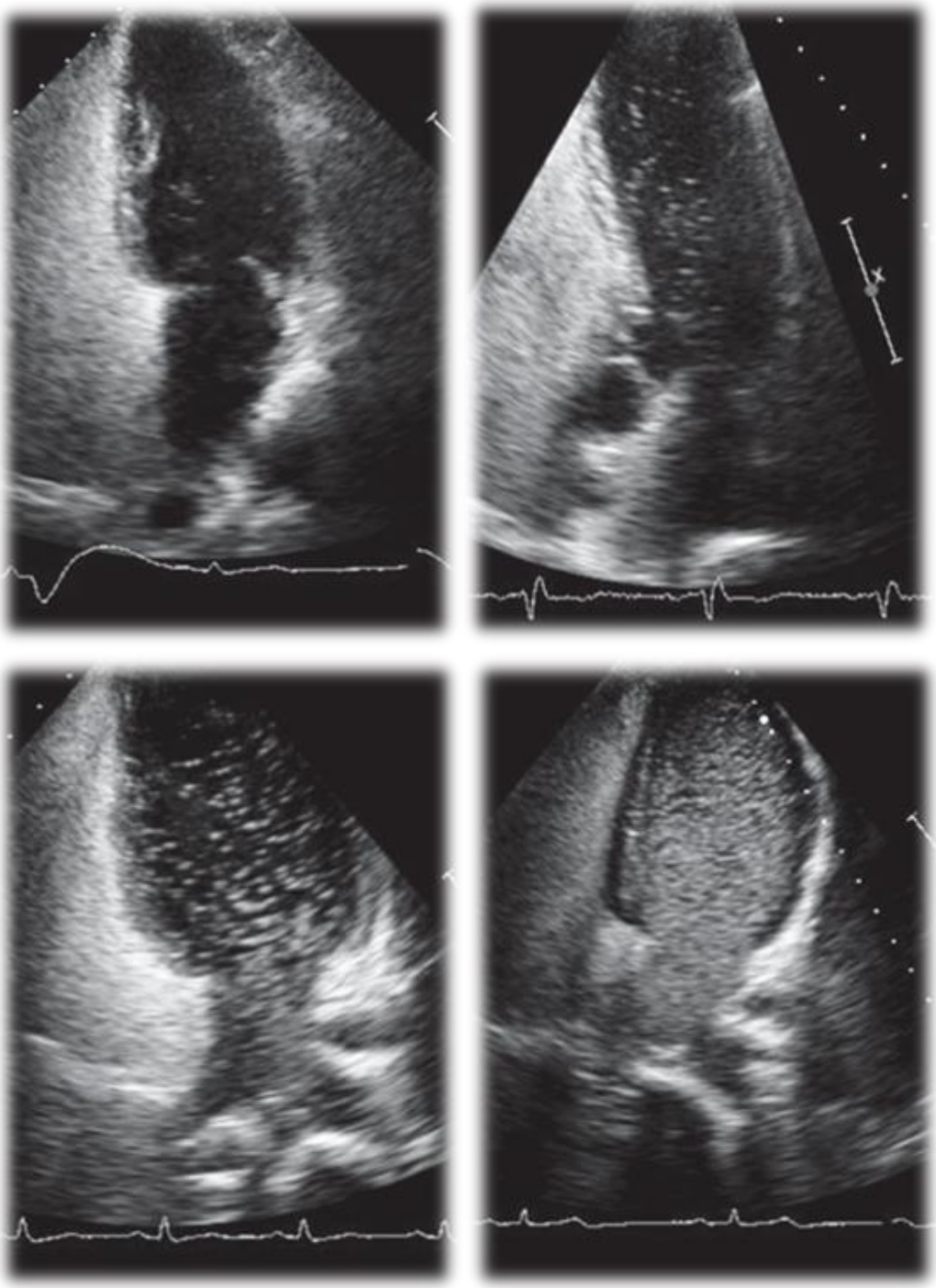


Figura 3.3. Escala visual del paso de contrate a cavidades izquierdas después de contrastadas las derechas. Grados 1 a 4 (de izquierda a derecha, y de arriba abajo). Grado 1, opacidad dentro del ventrículo izquierdo mínima/leve (hasta 20 burbujas); Grado 2, opacidad ligera (entre 20 y 100 burbujas); Grado 3, extensa opacidad sin delimitación de borde endocárdico del ventrículo izquierdo; y Grado 4, extensa opacidad con ambos ventrículos igualmente contrastados.

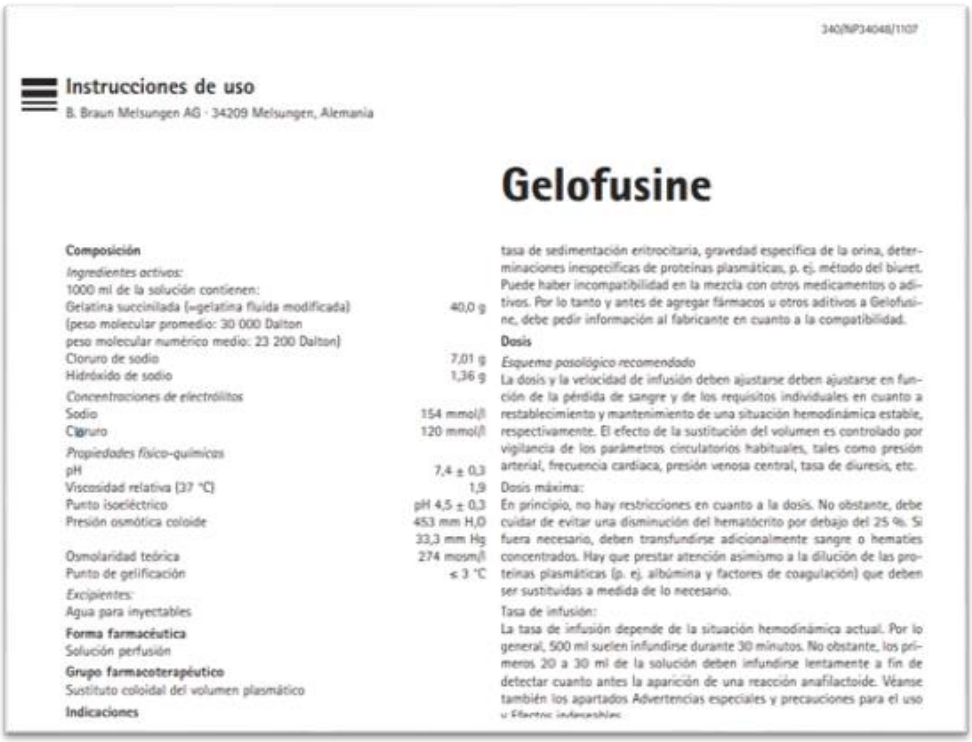
En todos los pacientes se utilizó como medio de contraste suero salino fisiológico 0.9% agitado. Adicionalmente, como hecho diferencial nuestro grupo entre los años 2008 y 2014 utilizó gelatina líquida agitada como un *nuevo* agente de contraste, comúnmente conocido como Gelafundina (*Gelofusine*, Braun Médica, Melsungen, Alemania), en cantidad de 10mL y sin mezcla de aire o sangre, aplicando el mismo protocolo (figuras 3.4.a y 3.4.b).

Figuras 3.4. a y b: soluciones empleadas para realizar los estudios ecocardiográficos con contraste (solución salina agitada 0.9% y gelafundina, respectivamente).

La gelafundina es un agente coloidal compuesto de gelatina succinilada, cloruro e hidróxido sódicos, utilizado tradicionalmente como sustitutivo coloidal del volumen plasmático en una solución electrolítica isotónica completamente equilibrada para: tratamiento de la hipovolemia relativa o absoluta y del shock; profilaxis de la hipotensión causada durante la inducción anestésica epidural o raquídea, o secundaria a la pérdida importante de sangre en un marco quirúrgico; o procedimientos que implican circulación extracorpórea (figura 3.5).

En estos pacientes se realizaba estudio convencional con suero salino fisiológico 0.9% agitado y otro posterior con gelafundina en la misma sesión, administrando ésta de forma adicional varios minutos después de la solución

salina y siempre tras haber asegurado la desaparición de las burbujas del estudio anterior.



340/NP34048/1107

Instrucciones de uso
B. Braun Melsungen AG · 34209 Melsungen, Alemania

Gelofusine

Composición
Ingredientes activos:
1000 ml de la solución contienen:
Gelatina succinilada (=gelatina fluida modificada) 40,0 g
(peso molecular promedio: 30 000 Dalton
peso molecular numérico medio: 23 200 Dalton)
Cloruro de sodio 7,01 g
Hidróxido de sodio 1,36 g
Concentraciones de electrólitos
Sodio 154 mmol/l
Cloruro 120 mmol/l
Propiedades físico-químicas
pH 7,4 ± 0,3
Viscosidad relativa (37 °C) 1,9
Punto isoeléctrico pH 4,5 ± 0,3
Presión osmótica coloide 453 mm H_2O
33,3 mm Hg
Osmolaridad teórica 274 mosm/l
Punto de gelificación ≤ 3 °C
Excipientes:
Agua para inyectables
Forma farmacéutica
Solución perfusión
Grupo farmacoterapéutico
Sustituto coloidal del volumen plasmático
Indicaciones

tasa de sedimentación eritrocitaria, gravedad específica de la orina, determinaciones inespecíficas de proteínas plasmáticas, p. ej. método del biuret. Puede haber incompatibilidad en la mezcla con otros medicamentos o aditivos. Por lo tanto y antes de agregar fármacos u otros aditivos a Gelofusine, debe pedir información al fabricante en cuanto a la compatibilidad.

Dosis
Esquema posológico recomendado
La dosis y la velocidad de infusión deben ajustarse deben ajustarse en función de la pérdida de sangre y de los requisitos individuales en cuanto a restablecimiento y mantenimiento de una situación hemodinámica estable, respectivamente. El efecto de la sustitución del volumen es controlado por vigilancia de los parámetros circulatorios habituales, tales como presión arterial, frecuencia cardiaca, presión venosa central, tasa de diuresis, etc.
Dosis máxima:
En principio, no hay restricciones en cuanto a la dosis. No obstante, debe cuidar de evitar una disminución del hematócrito por debajo del 25 %. Si fuera necesario, deben transfundirse adicionalmente sangre o hematíes concentrados. Hay que prestar atención asimismo a la dilución de las proteínas plasmáticas (p. ej. albúmina y factores de coagulación) que deben ser sustituidas a medida de lo necesario.
Tasa de infusión:
La tasa de infusión depende de la situación hemodinámica actual. Por lo general, 500 ml suelen infundirse durante 30 minutos. No obstante, los primeros 20 a 30 ml de la solución deben infundirse lentamente a fin de detectar cuanto antes la aparición de una reacción anafilactoide. Véanse también los apartados Advertencias especiales y precauciones para el uso

Figura 3.5. Composición y propiedades de la Gelafundina (*Gelofusine*©)

3.3.2. TAC de tórax

Los exámenes tomográficos realizados durante el período del estudio se efectuaron en 3 equipos. Un *Siemens Somaton*, Earlangen, Alemania, de 2 detectores para los estudios inicialies, y con postrioridad 2 sistemas diferentes multidetector: un escáner *LightSpeed 32-detectores* (*General Electric HealthCare*, USA), y un escáner *Aquilion Primer TSX-303A* de 80-detectores (*Toshiba Medical Systems Corporation*, Japón), con un grosor de corte ≤3 mm en todos los casos para una óptima caracterización de las MAVPs.

Se administró de forma rutinaria agente de contraste no iónico yodado (300 mg/ yodo ml a una velocidad de 3 ml/seg, a la dosis máxima de 2 ml/kg), con adquisición en una fase arterial temprana. Las imágenes obtenidas fueron evaluadas por 3 radiólogos con experiencia en THH.

En la interpretación de los estudios de TTCE y del TAC tórax los lectores eran ajenos respectivamente a los resultados de la otra prueba de imagen con vistas a evitar sesgos.

La visualización de masas confluentes vasculares o imágenes de nódulo/malformación con una arteria aferente y una vena eferente se consideró diagnóstica para malformación arteriovenosa pulmonar (figura 3.6). Todas las MAVP con un diámetro de la arteria de alimentación de ⩾ 3 mm se consideraron accesibles para la emboloterapia transcatéter.
Aquellos pacientes en los que se apreciaba por TAC una MAVP con una arteria aferente superior a ≥3 mm -o en los que siendo ésta de menor tamaño se considerase susceptible de cierre- fueron derivados para realizar angiografía en un segundo tiempo y llevar a cabo dicha embolización percutánea. Para las MAVP de menor diámetro, la viabilidad de la embolización se basó en la anatomía y la ubicación de la MAVP.
El aumento de la MAVP se definió como un incremento en el diámetro de la arteria de alimentación de la MAVP y/o la presencia de nuevas MAVP. Ante la presencia de múltiples MAVP se midió la arteria de alimentación de las MAVP más grandes.

Figura 3.6. Malformación arteriovenosa pulmonar (señalizada con la flecha blanca) visualizada mediante TAC multicorte con reconstrucción 3D.

3.4. 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. La comparación entre grupos de las variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba Chi-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 la correción por continuidad y, en el caso de tablas 2x2 el test exacto de Fisher. Se utilizaron las estadísticas Kappa con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para evaluar la concordancia entre los estudios de TTCE realizados con solución salina agitada o solución de Gelafundina. Se estimaron sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo utilizando los resultados de la TAC como prueba de referencia. Los IC del 95 % se calcularon como intervalos de confianza binomiales exactos. La precisión diagnóstica del ciclo cardíaco se evaluó mediante la construcción de una curva ROC. Los valores de $p<0,05$ (bilateral) se consideraron estadísticamente significativos.

IV. RESULTADOS

4.1. Características demográficas y clínicas

Entre enero de 2003 y enero de 2015 fueron valorados un total de 667 pacientes en la Unidad de THH del Hospital Comarcal de Sierrallana (Cantabria, España), procedentes de todo el territorio nacional, aunque casi el 50% de la población base correspondió a pacientes de nuestra Comunidad Autónoma y de C.C.A.A. limítrofes.

En la tabla 4.1 y figura 4.1, se muestran las Comunidades de origen de los 667 evaluados, y las de los 449 (67,3%) en los que definitivamente se estableció el diagnóstico de THH bien por criterios clínicos (criterios de Curaçao) y/o test genético.

Tabla 4.1. Distribución de pacientes por C.C.A.A.

COMUNIDAD	TOTAL	CONFIRMADOS
Andalucía	33	27
Aragón	36	18
Asturias	7	7
Canarias	7	6
Cantabria	193	102
Castilla y León	67	44
Castilla La Mancha	15	11
Cataluña	41	35
Comunidad Valenciana	28	23
Extremadura	23	11
Galicia	24	16
La Rioja	32	21
Madrid	67	52
Murcia	5	4
Navarra	7	6
País Vasco	73	58
Otros[a]	9	8
Total	n=667	n=449

Datos expresados como n=número de pacientes. [a]9 pacientes provenían del extranjero

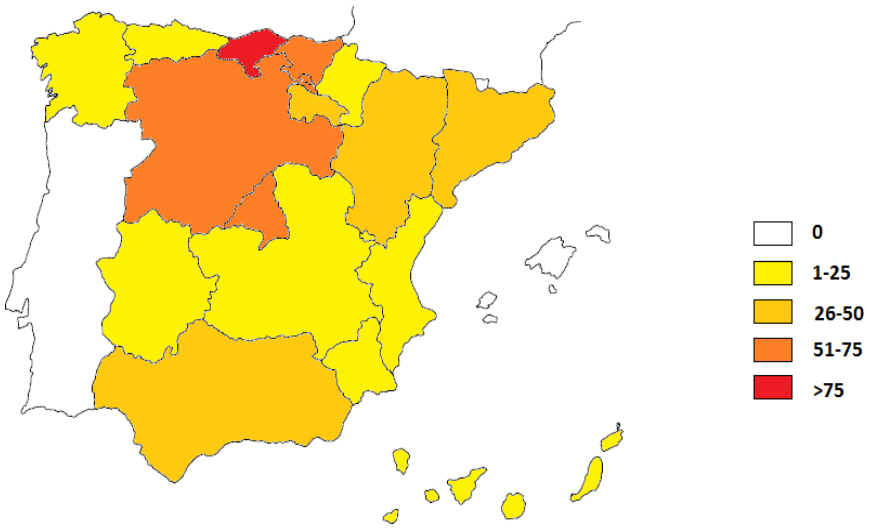


Figura 4.1. Casos confirmados totales atendidos en nuestra Unidad, distribución por CC.AA.
Datos expresados como número de pacientes atendidos.
Reproducido de tesis doctoral del Dr. D. Roberto Zarrabeitia, con permiso.

De los 449 pacientes con diagnóstico final de THH, en 312 (64,5%) se realizó una ecocardiografía con contraste (TTCE), y en 205 (45,7%) una TTCE y una TAC de tórax para descartar la presencia de MAVPs, con un intervalo de tiempo entre ambas pruebas menor a 180 días (14 ± 34,8 días; rango 0-180 días). Noventa y cinco de estos 205 pacientes habían sido ya incluídos en un estudio previo de nuestro grupo [106].

En la Fig. 4.2 se resume el algoritmo de selección de los pacientes en el estudio.

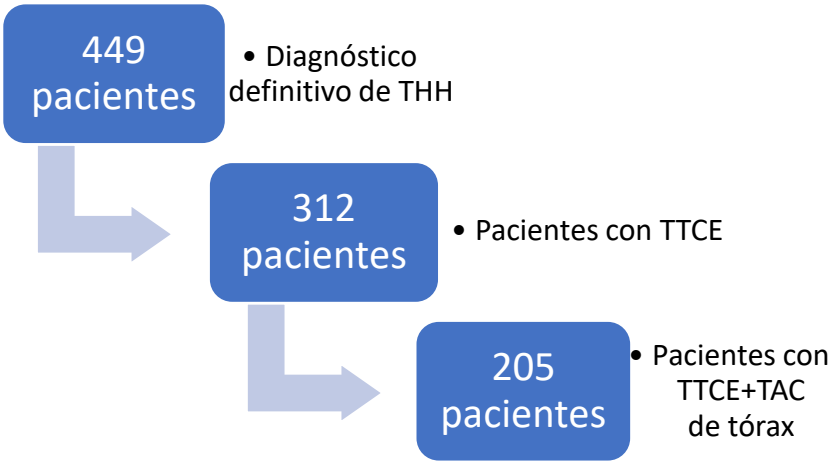


Figura 4.2. Diagrama de flujo de los pacientes con THH incluídos en el estudio.
THH: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria; TTCE: Ecocardiografía transtorácica de contraste; TAC: Tomografía computarizada axial

En la tabla 4.2. se muestran las características de los 449 pacientes con diagnóstico de THH y la de los 205 pacientes con ecocardiografía y TAC. Como puede observarse, no apreciamos diferencias significativas entre ambas poblaciones excepto por la edad, que fue significativamente más elevada en el grupo de 205 pacientes (p<0,001) (media 43 años vs 47,3 años).

Tabla 4.2. Comparativa entre las características de todos los pacientes con diagnóstico de THH y los pacientes a los que se realizó TTCE y TAC, clasificados según genotipo.

	Pacientes THH n = 449	**TTCE + TAC n = 205**	***p* valor**
Edad media (años); rango	43; 0–85	47,3; 6–85	<0.001
Sexo			0.74
Masculino (%)	204 (45.4)	96 (46.8)	
Femenino (%)	245 (54.6)	109 (53.2)	
Test Genético (%)	424 (94.4)	197 (96.1)	
THH1, n (%)	192 (42.8)	87 (42.4)	
Edad media (años); rango	40; 1-85	47; 6-85	<0.001
Masculino	97 (50.5)	44 (50.6)	0.993
Femenino	95 (49.5)	43 (49.4)	
THH2, n (%)	229 (51.0)	109 (53.2)	
Edad media (años); rango	46; 0-81	50; 11-78	0.03
Masculino	97 (42.4)	51 (46.8)	0.443
Femenino	132 (57.6)	58 (53.2)	
SMAD4, n (%)	3 (0.7)	1 (0.5)	
Edad media (años); rango	45; 42-78	42	–
Masculino	0 (0)	0 (0,0)	–
Femenino	3 (100)	1 (100)	
Otros* n (%)	25 (5.5)	8 (3.9)	
Edad media (años); rango	50; 8-74	53; 35-72	0.93
Masculino	10 (40)	1 (12.5)	0.22
Femenino	15 (60)	7 (87.5)	
TTCE realizado	312	205	
TTCE positivo (%)	**222 (71.1)**	**152 (74.1)**	0.49

*Diagnóstico clínico basado en los criterios de Curaçao.

Cuatrocientos veinticuatro (94,4%) y 197 pacientes (96,1%) dispusieron de estudio genético en la población de los 449 pacientes con diagnóstico de THH y en la de los 205 con TTCE+TAC de tórax, respectivamente.

En ambas, el subtipo genético más frecuente fue el THH2 seguido del THH1. En el grupo de 205 pacientes, 87 presentaban una mutación en el gen *Endoglina* (42,45%), 109 tenían una mutación ALK-1 (53,2%) y un paciente fue catalogado de *SMAD-4*. En 8 pacientes (3,9%) el diagnóstico se realizó en base a los criterios clínicos de Curaçao.

Ciento cincuenta y dos (74,15%) de los 205 pacientes presentaron algún paso de contraste en la TTCE (Fig. 4.3). En la tabla 4.3 se muestran las características demográficas de los pacientes según el grado de shunt intrapulmonar.

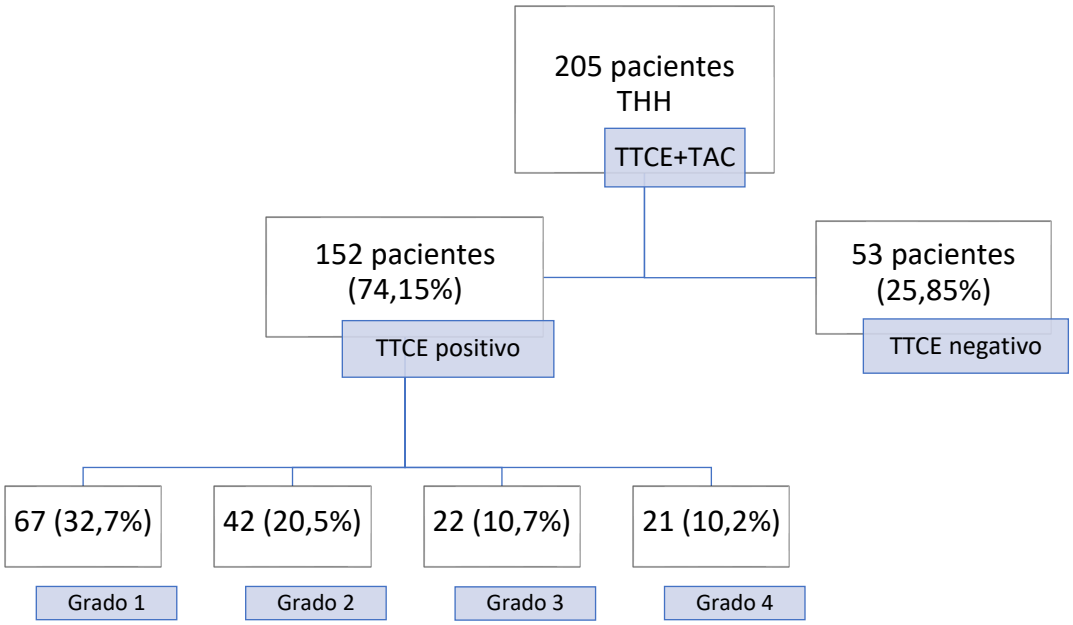


Figura 4.3. Diagrama de flujo. Distribución de los pacientes según graduación del TTCE

Los pacientes con mayor cantidad de paso de contraste fueron más jóvenes que los pacientes sin shunt o con un grado de paso menor, y esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,004).

Observamos además un ligero predominio del sexo masculino en los pacientes sin paso de contraste (grado 0); un predominio de las mujeres en los grados 2 y 3, y de los hombres en el grado 4. Estas diferencias también fueron estadísticamente significativas (p=0,003).

Tabla 4.3 Características demográficas de los 205 paciente con TAC de tórax+TTCE de acuerdo con el grado de paso de contraste.

Grado de paso de contraste en la TTCE	**Pacientes, n**	**Edad media; rango**	**Sexo, n (%) Masculino/Femenino**
Grado 0	53	56; 19-85	28(52,8) /25 (47,2)
Grado 1	67	49; 18-78	34 (50,7) /33 (49,3)
Grado 2	42	46; 12-73	17 (40,5) /25 (59,5)
Grado 3	22	43,5; 26-70	4 (18,2) /18 (81,8)
Grado 4	21	40; 6-73	13 (61,9) /8 (38,1)
Total	205	47,3; 6-85	96 (46,8) /109 (53,2)

La presencia de shunts derecha izquierda fue más frecuente en el grupo THH1 y además con grados de paso más elevados que en el grupo THH2, particularmente en el shunt de grado 4 en el que 19 de 21 pacientes (90,5%) correspondieron al subtipo genético TTH1 (p<0,0001).
El hallazgo más frecuente en el grupo THH2 fue una ausencia de paso o un shunt grado 1.

En la tabla 4.4, y en la figura 4.4 se muestra la relación entre el subtipo de THH y el grado de paso de contraste.

Tabla 4.4. Hallazgos en la TTCE según el subtipo de THH

Grado de paso de contraste en la TTCE	THH-1 n= 87	THH-2 n= 109	Smad-4 n= 1	No filiado n= 8	Total
Grado 0	13 (15,0)	38 (34,9)	0 (0,0)	2 (25,0)	53
Grado 1-4	74 (85,0)	71 (65,1)	1 (100)	6 (75,0)	152
Grado 1	17 (19,5)	46 (42,2)	0	4 (50,0)	67
Grado 2	27 (31,0)	14 (12,8)	0	1 (12,5)	42
Grado 3	11 (12,6)	9 (8,2)	1 (100)	1 (12,5)	22
Grado 4	19 (21,8)	2 (1,8)	0	0	21

Datos expresados como n=número de pacientes, y porcentaje (%).

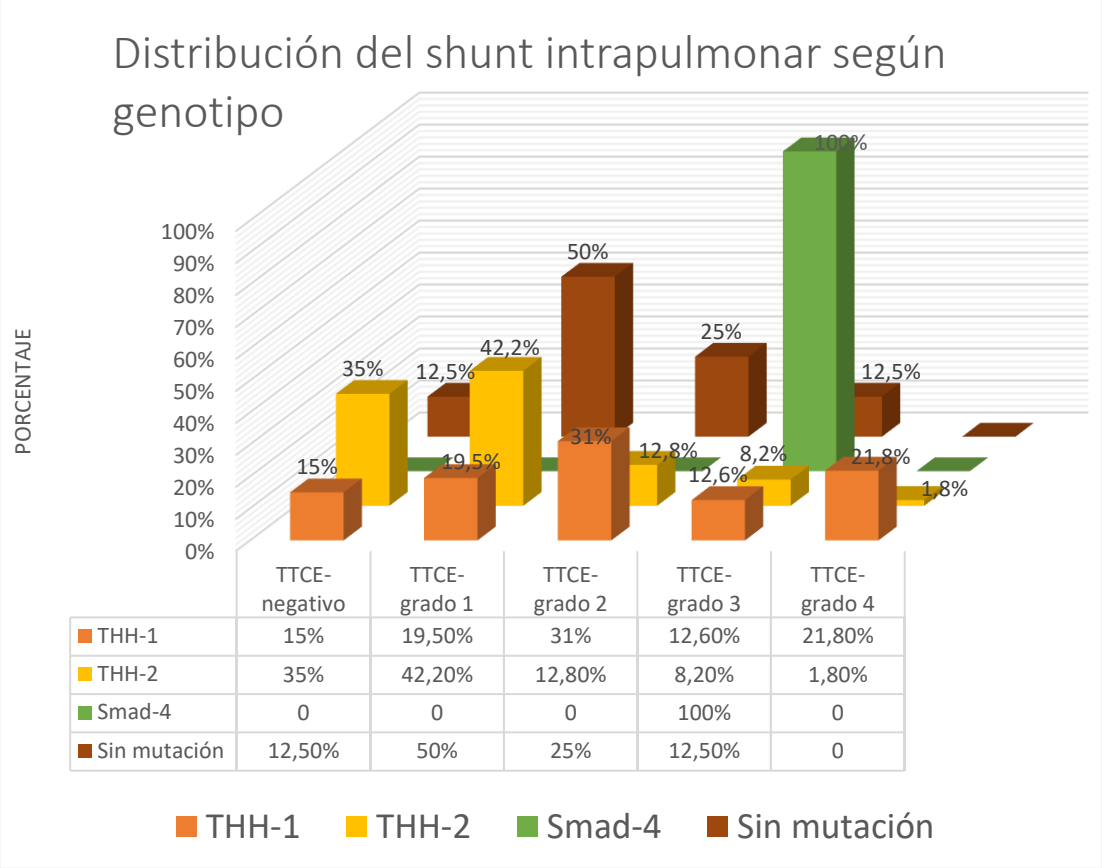


Figura 4.4. Pacientes con TTCE+TAC de tórax. Distribución del shunt pulmonar según graduación del paso y genotipo.

Para conocer si la presencia de anemia o de malformaciones arteriovenosas hepáticas (MAVH) podían contribuir en la cuantía del paso de contraste valoramos cada uno de estos parámetros y su relación con el grado de paso (tabla 4.5).

En 191 (93,2%) de los 205 pacientes se pudieron determinar los valores de hemoglobina (Hb) y hematocrito. Setenta y siete (40,3%) pacientes presentaron anemia. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de Hb (p =0,749) al comparar grados, ni hubo diferencias en el número de casos con anemia (p = 0,91) o en los valores de Hb de estos pacientes anémicos entre los diferentes grados (p=0,154).

En ciento ochenta y ocho (91,7%) de los 205 pacientes se incluyó el hígado en el estudio de TAC. En el 62,2% de éstos se observó algún tipo de MAVH sin que, al igual que en el caso de las cifras de hemoglobina, se encontrasen diferencias significativas en el número de MAVH entre los diferentes grados (p=0,87).

Tabla 4.5. Cifras de Hemoglobina y Hematocrito, y presencia de malformaciones arterio-venosas hepáticas, distribuidas por Grado

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Valor de *p*
Hb (g/dL); media; rango	12,95; 6–17,3	13,05; 6,1–17,2	13,0; 5,4–17,4	12,3; 8,9–18,0	14,0; 8,3–19,0	0.749
Anemia nº (%) / Hb media; rango	22 (28,6) / 11,2; 6–13,1	24 (31,2) / 10; 6,1–13,4	17 (22,1) / 10,7; 5,4–13	8 (10,4) / 9,5; 8,9–11,8	6 (7,8) / 9,0; 8,3–10	0.91/ 0.154
MAVH nº (%)	32 (27,4)	37 (31,6)	25 (21,4)	13 (11,1)	10 (8,5)	0.87

Hb=Hemoglobina, cifras expresadas en g/dl; MAVH=Malformaciones arteriovenosas hepáticas.

4.2. Resultados del TTCE. Correlación con TAC de tórax

Cincuenta y nueve (38,8%) de los 152 pacientes con un TTCE positivo tenían alguna MAVP visible en la TAC (tabla 4.6, Fig. 4.5). De los 53 pacientes sin paso de contraste, solo 1 mostró una MAVP en la TAC; pero esta MAVP había sido embolizada previamente y no presentaba signos de revascularización.

Sesenta y siete pacientes (32,7%) presentaron un paso leve, pero solo en uno se apreció la existencia de MAVP (1,5%).

Cuarenta y dos pacientes fueron catalogados con un shunt pulmonar de grado 2, 18 de los cuales tenían una MAVP (42,9%).

En los grados 3 y 4 fueron clasificados 22 y 21 pacientes respectivamente, con presencia de MAVPs en 18 pacientes en el caso del grado 3 (81,8%). Los 21 pacientes con shunt pulmonar masivo (grado 4) presentaron MAVPs en la TAC (100%). Así, el porcentaje de pacientes con TTCE positivo que presentaban al menos una MAVP visible en la TAC de tórax aumentó progresivamente según el grado de paso de contraste hasta representar la totalidad de los casos en el shunt de grado 4 (Fig. 4.6).

Veinticuatro pacientes (40,7%) tenían una única MAVP, mientras que 35 (59,3%) presentaron más de una; aunque no alcanzó significación estadística (p=0,10), se detectó una tendencia en la que cuanto mayor era la cuantía del shunt mayor era la probabilidad de presentar MAVP múltiples (figuras 4.5 y 4.6).

Tabla 4.6. Correlación TTCE-TAC de tórax en el grupo de 205 pacientes a los que se realizaron ambos estudios.

TTCE grado	Pacientes n (%)	Pacientes con MAVP en TAC, n (%)	Pacientes con MAVP única, n (%)	Pacientes con MAVP múltiples, n (%)	Pacientes con MAVP susceptible de emboloterapia, n (%)
Grado 0	53 (25,9)	1 *(1,9)	1* (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grado 1	67 (32,7)	1 (1,5)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grado 2	42 (20,5)	18 (42,9)	7 (38,7)	11 (61,1)	7 (16,2)
Grado 3	22 (10,7)	18 (81,8)	8 (44,4)	10 (55,6)	14 (63,6)
Grado 4	21 (10,2)	21 (100)	6 (28,6)	15 (71,4)	20 (95,2)
Total	205	59 (28,8)	24 (40,7)	35 (59,3)	41 (20,0)

MAVP: malformación arteriovenosa pulmonar; TAC: tomografía axial computarizada; TTCE: ecocardiografía transtorácica de contraste. *Previamente embolizado, sin signos de revascularización/recanalización de la MAVP en la TAC.

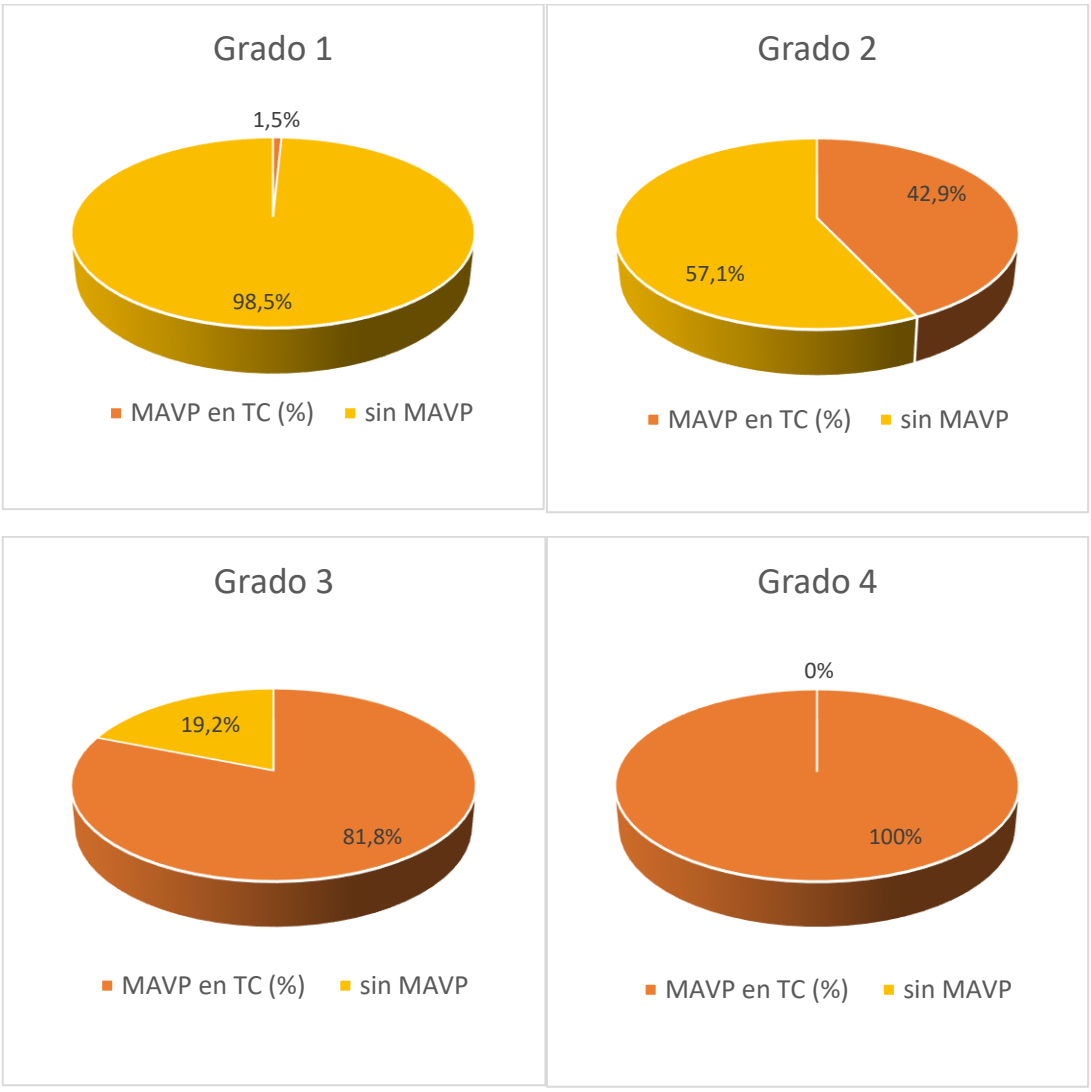


Figura 4.5. Porcentaje de pacientes con TTCE positivo que presentan al menos una MAVP visible en la TAC.

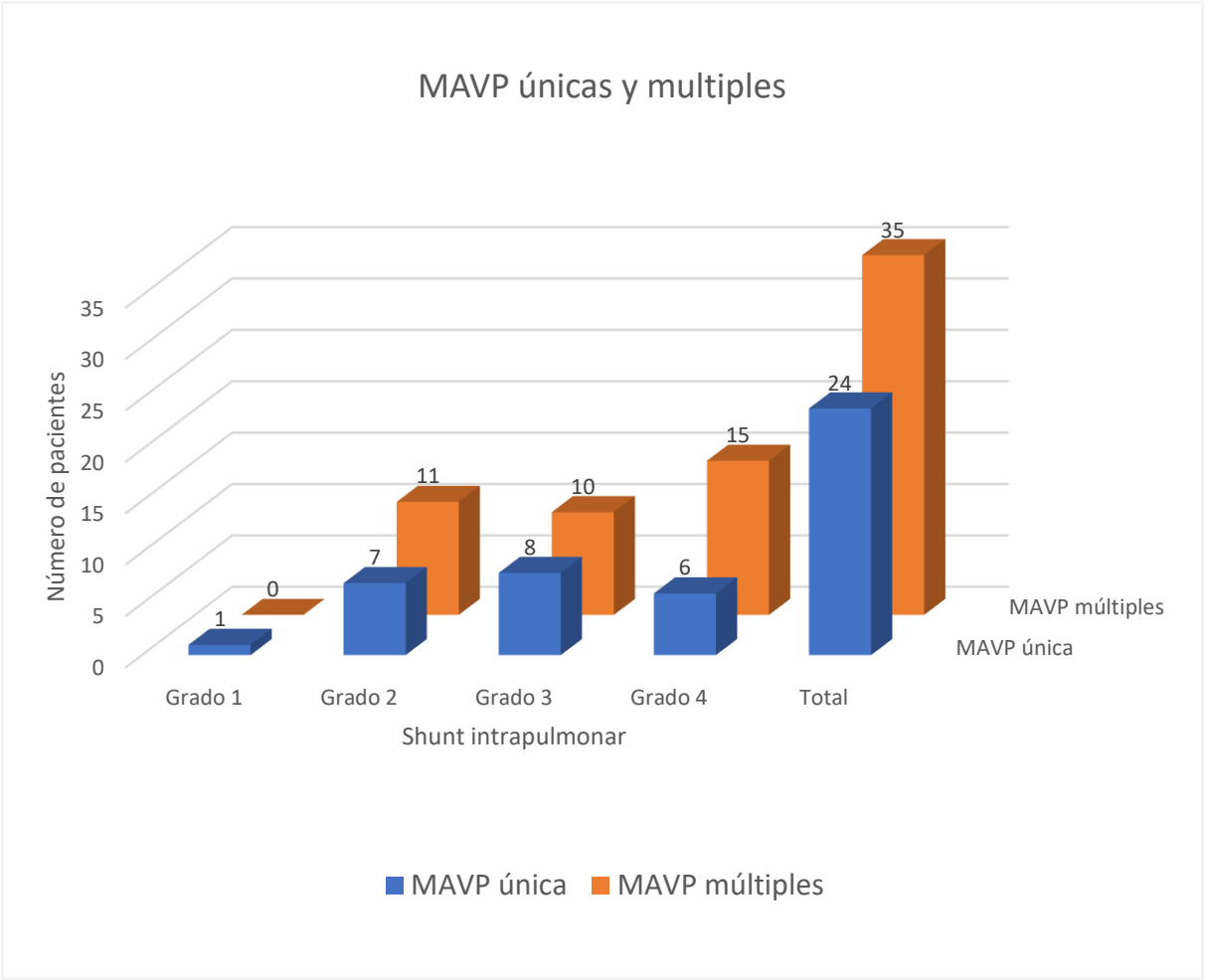


Figura 4.6. Correlación entre la cuantía del shunt estratificada por TTCE y la presencia de MAVP única o MAVPs múltiples en la TAC de tórax.

Siete pacientes (3,4%) habían recibido algún tipo de intervención quirúrgica pulmonar (segmentectomías, lobectomías y un caso de neumonectomía subtotal) cuando fueron vistos por primera vez en la Unidad de THH de nuestro hospital.

Dieciocho de los 59 pacientes (30,5%) con MAVP presentaban al menos una MAVP anteriormente embolizada en otro centro (media 1,9; rango 1-5) previa a nuestra valoración. Diecisiete de estos 18 pacientes dieron positivo en TTCE (94,4%).

Cuarenta y un pacientes (20%) mostraron MAVPs susceptibles de tratamiento mediante emboloterapia (arteria aferente ≥ 3mm). En los 41 pacientes (100%) el TTCE inicial fue positivo. Cuando los hallazgos de TTCE se utilizaron como referencia, hubo 35 pacientes (83,3%) clasificados en el grado 2 que no

mostraron MAVP tratables. Así, solamente 7/42 (16,7%) pacientes en grado 2 presentaron finalmente MAVP susceptibles de embolización percutánea; en el grado 3, se realizó o recomendó tratamiento en 14/22 (63,6%) pacientes y en el grado 4 en 20/21 (95,2%) (tabla 4.6).

El único paciente con paso de grado 4 que no fue tratado tuvo múltiples MAVP en la TAC, pero ninguna óptima para tratamiento percutáneo.

4.3. Ciclo cardíaco

En 137 (90,1%) de los 152 pacientes con un TTCE positivo se pudo registrar el ciclo cardíaco en el que las microburbujas aparecían por primera vez en las cavidades izquierdas del corazón después de contrastadas las derechas. Cuanto mayor era la cuantía del shunt más evidente era la precocidad del paso; así, el ciclo cardíaco medio en la aparición de burbujas en el ventrículo izquierdo contado a partir de su visualización inicial en cavidades derechas fue de 6.6 en el grado 1; 4.7 en el grado 2; 4.0 en el grado 3 y 3.2 en el grado 4 (Tabla 4.7).

Tabla 4.7. Correlación entre la graduación TTCE y el número de latidos cardíacos

TTCE-grado	**Grado 1**	**Grado 2**	**Grado 3**	**Grado 4**	**Total**
Pacientes, n (%)	60 (43,8)	38 (27,7)	18 (13,1)	21 (15,4)	137 (100)
Ciclo cardíaco, media (DE; rango)	6.6 (1.7; 3-10)	4.7 (1.1; 3–7)	4.0 (0.7; 3–5)	3.2 (0.6; 2–4)	5.2 (1.8; 2–10)

TTCE, ecocardiograma transtorácico de contraste. DE: desviación estándar.

Cuando relacionamos el número de latidos con la presencia o no de malformaciones en la TAC observamos que la media en la aparición de contraste en cavidades izquierdas en los pacientes sin MAVP fue de 6,1 ciclos cardiacos (DE 1,7) frente a 3,9 latidos de demora (DE 0,1) en aquellos con MAVP presentes en la TAC ($p<0,0001$).

Como puede apreciarse en la tabla 4.8, un punto de corte de ≤4 ciclos presentó una sensibilidad del 81,5% (IC del 95%, 76,1% -86,8%) y especificidad del 77,1% (IC del 95%, 71,3% -82,8%) para detectar MAVP, clasificando correctamente al 78,8% de los pacientes.

Tabla 4.8. Sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte del ciclo cardíaco en el diagnóstico de MAVP

Punto de corte[a] (nº latido)	Sensibilidad, % (95% CI)	Especificidad, % (95% CI)	Clasificados correctamente %	LR +	LR -
1	0.0 (0–6.6)	100.0 (95.7–100)	60.6	1.0	
2	3.7 (0.5–12.7)	100.0 (95.7–100)	62.0	1.0	0.0
3	37.0 (24.3–51.3)	96.4 (89.8–99.2)	73.0	1.5	0.1
4	81.5 (68.6–90.7)	77.1 (66.6–85.6)	78.8	4.1	0.3
5	94.4 (84.6–98.8)	60.2 (48.9–70.8)	73.7	10.8	0.4
6	98.2 (90.1–99.9)	41.0 (30.3–52.3)	63.5	22.1	0.6
7	100.0 (93.4–100)	20.5 (12.4–30.8)	51.8		0.8
8	100.0 (93.4–100)	7.2 (2.7–15.1)	43.8		0.9
9	100.0 (93.4–100)	3.6 (0.8–10.2)	41.6		1.0
10	100.0 (93.4–100)	0.0 (0.0–4.4)	39.4		1.0

[a]ciclo cardíaco en el que se observaron burbujas en las cavidades cardíacas izquierdas. El punto de corte incluye todos los valores menores o iguales a este valor. LR: *likelihood ratio.*

El área bajo la curva para el ciclo cardíaco en el diagnóstico de MAVP fue de 0,86 (IC del 95%: 0,79-0,91) (Figura 4.7), no pudiendo establecer un punto de corte en cada uno de los grados para diferenciar a pacientes con MAVP o sin ellas en la TAC.

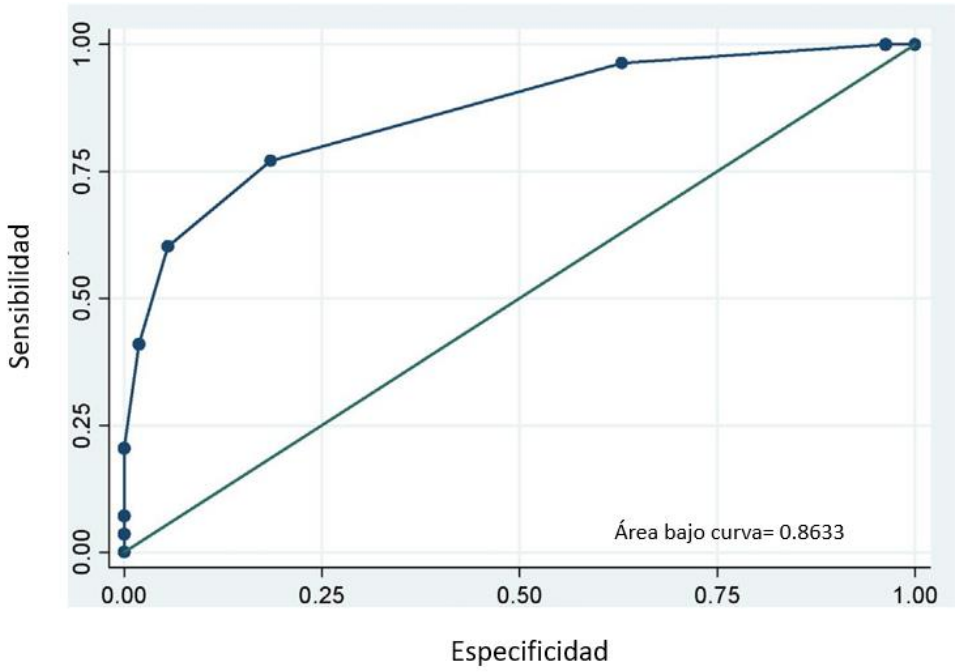


Figura 4.7. Curva ROC: Ciclo cardíaco para el diagnóstico de MAVP.

4.4. TTCE con Gelafundina

Ciento catorce pacientes (36,5%) se sometieron a TTCE utilizando los 2 agentes de contraste (tabla 4.9). En comparación con TTCE con suero salino (SSF), la TTCE con gelafundina (GF) resultó en la reclasificación de 62 pacientes (54,4%). En todos los casos ese cambio de graduación fue hacia grados superiores, tal y como puede apreciarse en la tabla 4.9.

De los 28 pacientes con un TTCE-SSF negativo se apreció un aumento del shunt en 18 de los mismos (64,3%), 17 que pasaron a un grado 1 y uno a grado 2 con gelafundina. En el grado 1, 17 pacientes (54,8%) aumentaron el paso (15 a grado 2, y 2 pacientes a grado 3). En el grado 2 con TTCE-SSF se incrementó el shunt en 18 pacientes (60%); 14 pacientes a grado 3 y 4 pacientes a grado 4 con gelafundina. Por último, 9 pacientes TTCE-SSF de grado 3 fueron catalogados de grado 4 con gelafundina (64,3%).

Como muestra la tabla 4.9, una correlación entre los dos agentes de contraste sólo se vió en el grado 4, donde los 11 pacientes (100%) presentaron esta cuantía de cortocircuito intrapulmonar tanto con SSF como con GF.

En ningún caso hubo reducción del shunt con gelafundina y sí una tendencia a sobreestimar el paso con este agente. Como consecuencia de esta diferencia en la determinación del grado, la correlación entre los resultados de los dos agentes de contraste fue bajo: índice kappa estadístico 0,32 (IC del 95%: 0.25-0.38).

En total, 41 de los 114 pacientes sometidos a ambos estudios de contraste tenían una MAVP en la TAC (36,0%). Para detectar el mismo número de MAVP de acuerdo con las recomendaciones vigentes (TTCE positivo, seguido de TAC), 104 estudios de TAC se hubieran realizado en función de los resultados de gelafundina frente a solo 86 utilizando suero salino agitado.

No se produjeron eventos adversos significativos relacionados con el contraste con ninguno de los agentes. Solo un paciente, un niño de 11 años con una enorme MAVP en el pulmón derecho (grado 4), experimentó mareos después de la administración de gelafundina.

Tabla 4.9. Comparación del estudio basal de contraste utilizando suero salino fisiológico agitado frente a Gelafundina.

		Eco de contraste con Gelafundina						
		TTCE negativo n	Grado 1 n	Grado 2 n	Grado 3 n	Grado 4 n	Pacientes n	Pacientes con MAVP visibles en TAC, n
Eco de contraste con SSF	TTCE negativo	10	17	1			28	1[a]
	Grado 1		14	15	2		31	2
	Grado 2			12	14	4	30	16
	Grado 3				5	9	14	11
	Grado 4					11	11	11
	Pacientes, n	10	31	28	21	24	114	
	Pacientes con MAVP visibles en TAC, n	0	1[a]	7	11	22		41

TTCE: ecocardiograma transtorácico de contraste; SSF: suero salino fisiológico. TAC: Tomografía axial computarizada de tórax.

[a]Una MAVP previamente embolizada sin evidencia de revascularización en la TAC.

4.5. Evolución de los hallazgos de la ecocardiografía de contraste

Hasta diciembre de 2020, se logró completar el seguimiento clínico a 150 pacientes. Se excluyeron los pacientes que durante los cinco primeros años hubiesen fallecido, los que no tenían un TTCE en la evolución y todos aquellos que por su procedencia fuera de Cantabria solo se hubiesen visto una única vez en nuestra Unidad o bien su seguimiento hubiese resultado inferior, independientemente de si residían o no en nuestra Comunidad Autónoma (figura 4.8).

Catorce pacientes (9,3%) fallecieron durante el seguimiento, y a otros 4 pacientes sólo se les realizó una única TTCE al inicio, negativa para el paso de burbujas, no repitiéndose con posterioridad.

Ciento treinta y dos pacientes (64,4%) tuvieron al menos una segunda TTCE-SSF posterior a la del reclutamiento. Noventa y nueve fueron originarios de Cantabria, mientras que los 33 restantes provenían de otras CC.AA. Se realizaron un total de 336 estudios TTCE a estos 132 pacientes, contando el ecocardiograma basal (mínimo 2, máximo 7 estudios).

Como puede apreciarse en la figura 4.8, en 91 de esos 132 pacientes (68,9%) se logró realizar una TTCE en la evolución con un intervalo superior a los 5 años, tras un promedio de seguimiento de 9,34 años (rango 5,02-18,6 años), mientras que en los 41 pacientes restantes (31,1%) el intervalo entre el primer y el último estudio ecocardiográfico fue inferior.

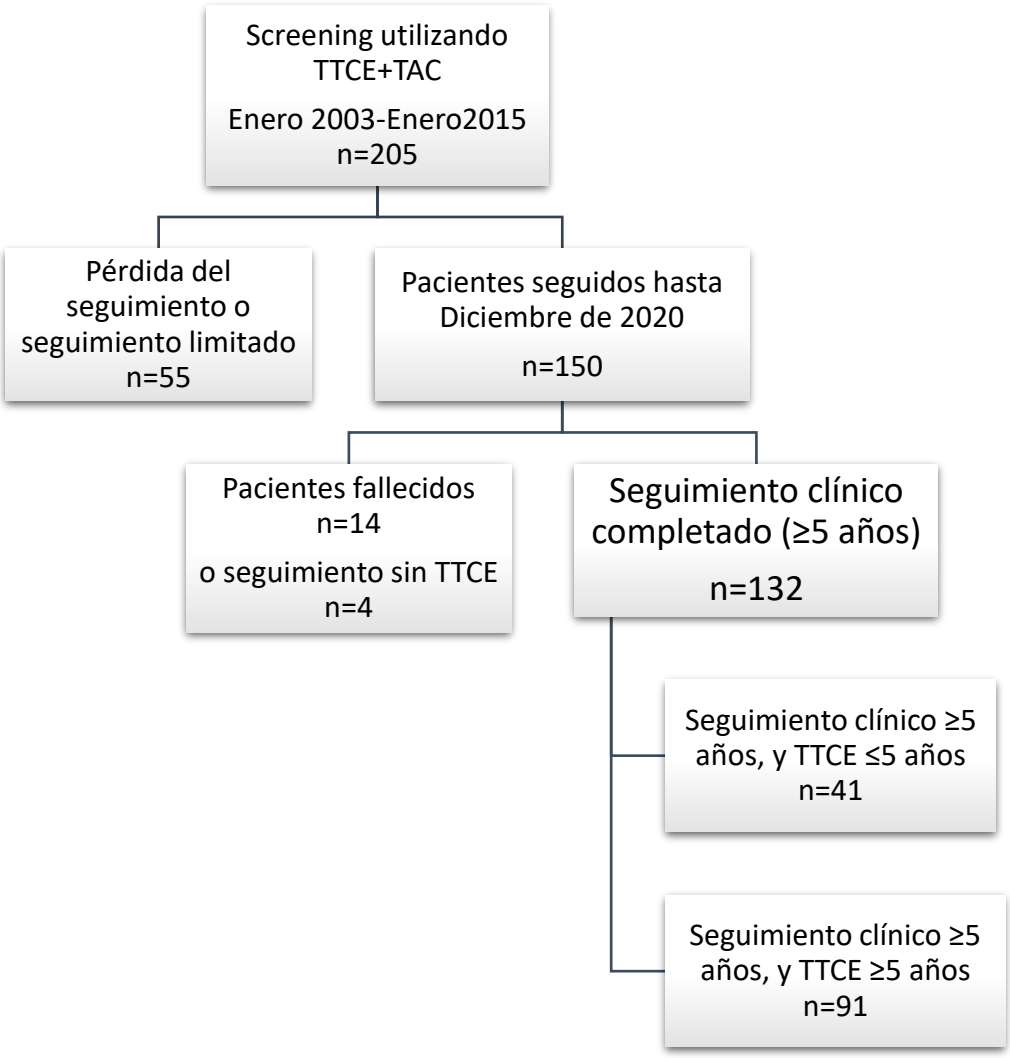


Figura 4.8. Pacientes seguidos con TTCE. Diagrama de flujo.
TTCE: ecocardiograma transtorácico de contraste.

Las características basales de este conjunto de pacientes se aprecian en la tabla 4.10.

Tabla 4.10. Características basales de los 132 pacientes a los que se completó el seguimiento clínico superior a 5 años, y de los 91 pacientes con TTCE evolutivo >5 años.

Pacientes	Seguimiento clínico (≥5 años)	Seguimiento clínico (≥5 años), con TTCE ≥ 5 años	Valor de *p*
Total, n	132	91	
Edad al inicio del seguimiento, años	42.6±17.9	42.4±17.2	0.9337
Sexo, n (%) Masculino Femenino	 59 (44,7) 73 (55,3)	 45 (49,5) 46 (50,5)	0.48
THH subtipo[#] THH-1 THH-2	 62 (47,0) 70 (53,0)	 43 (47,2) 48 (52,7)	0.976
Seguimiento clínico, años media ± DE (rango)	9,34 ± 4,05 (5,12-18,6)	9,9 ± 3,96 (5,4-18,6)	0.31
Tiempo transcurrido entre primer y último TTCE, años	5,65 ± 2,51 (2,6-15,3)	7,33 ± 2,17 (5,1-15,3)	0.09

Datos presentados como n, media±DE (rango) o n (%). THH: Telangiectasia hemorrágica hereditaria. [#]Todos los pacientes incluidos en el seguimiento disponían de análisis genético.

Todos dispusieron de estudio genético, predominando el subtipo THH-2. Asimismo, hubo un predominio del sexo femenino, 73 mujeres (55,3%) en la cohorte completa de seguimiento clínico (n=132), y 46 mujeres (50,5%) en el grupo de pacientes a los que se logró realizar un TTCE pasados 5 años (n=91). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El TTCE de los 91 pacientes con seguimiento ecocardiográfico resultó negativo en el momento del reclutamiento en 32 pacientes (35,1%), 29 (31,9%) presentaron shunt de grado 1, 11 pacientes (12,1%) fueron clasificados en el grado 2, otros 6 pacientes (6,6%) fueron de grado 3 y 13 pacientes (14,3%) grado 4 (tabla 4.11).

Tabla 4.11. Distribución de los pacientes con seguimiento ecocardiográfico según cuantía del paso en el TTCE inicial.

	Grado 0 n (%)	**Grado 1 n (%)**	**Grado 2 n (%)**	**Grado 3 n (%)**	**Grado 4 n (%)**
Seguimiento +TTCE >5años, n=91	32 (35,1)	29 (31,9)	11 (12,1)	6 (6,6)	13 (14,3)

Todos los pacientes excepto un niño de 10 años tuvieron una TAC al inicio. En el estudio basal con TAC, en 24 pacientes (26,4%) se apreció la presencia de al menos una MAVP. Todos los pacientes de Grados 3 y 4 mostraron alguna MAVP en el momento de la inclusión, pero ningún paciente con TTCE negativo presentó MAVPs (tabla 4.12).

Tabla 4.12. Distribución de los pacientes con MAVPs al inicio

		Pacientes con MAVP al inicio		
Distribución según TTCE al inicio, n		Nº de pacientes, n (%)	Número total de MAVP, n	Nº de MAVP embolizadas al inicio[a], n (%)
TTCE=0	32	0 (0)	0	0
TTCE=1	29	1 (3,4)	1	1(100)
TTCE=2	11	4 (36,4)	4	2 (50,0)
TTCE=3	6	6 (100)	14	5 (35,7)
TTCE=4	13	13 (100)	43	17 (39,5)
Total	91	24 (26,4)	62	25 (40,3)

MAVP: malformaciones arteriovenosas pulmonares. TTCE: ecocardiografía transtorácica de contraste. [a]Se consideran las MAVPs embolizadas en otros centros con anterioridad al reclutamiento, además de las realizadas en la selección inicial en nuestra Unidad.

Como puede apreciarse en la figura 4.9, se identificaron un total de 62 MAVPs, con una localización predominante en los lóbulos pulmonares inferiores (21 MAVPs en el LID y 17 en LII).

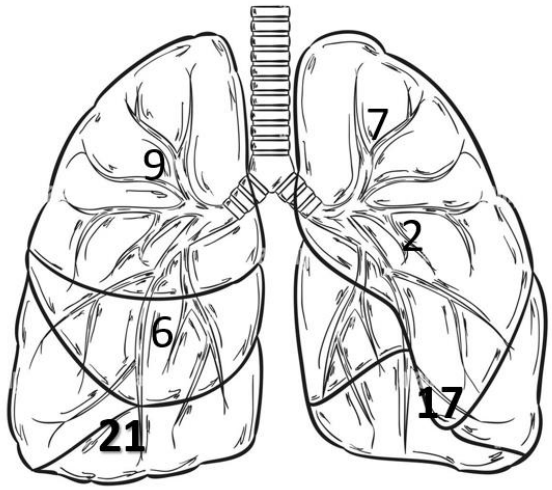


Figura 4.9. Localización anatómica de las MAVPs halladas en el subgrupo de 91 pacientes con TTCE ≥5 años, en el momento del reclutamiento.

En la TTCE del seguimiento, 28 pacientes (30,8%) presentaron un cambio en el grado, 16 de ellos incrementando el shunt (17,6%) (tabla 4.12).

Tabla 4.12. Cambios en la distribución del paso de contraste en el seguimiento

		TTCE > 5 años				
TTCE basal		Grado 0 n (%)	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Grado 0	**32** (35,2)	**29** (90,6)	3 (9,4)	0	0	0
Grado 1	**29** (31,9)	0	**22** (75,9)	6 (20,7)	1 (3,4)	0
Grado 2	**11** (12,1)	0	4 (36,3)	**2** (18,2)	5 (45,5)	0
Grado 3	**6** (6,5)	0	2 (33,3)	2 (33,3)	**1** (16,7)	1 (16,7)
Grado 4	**13** (14,3)	0	0	1 (7,7)	3 (23,1)	**9** (69,2)
Total	**91** (100)	29 (31,9)	31 (34,1)	11 (12,1)	10 (10,9)	10 (10,9)

Datos expresados como número total de pacientes (n) y porcentaje (%) en cada grado.
TTCE: ecografía con contraste transtoracica

Tres pacientes (9,4%) de los 32 sin evidencia de paso de contraste en la TTCE inicial presentaron en la TTCE-SSF de control un paso grado 1.

De los 29 pacientes con paso de contraste grado 1, en 6 (20,7%) se observó un paso de contraste grado 2 y en un paciente (3,4%) un grado 3.

De los 11 pacientes con grado 2, en cuatro (36,3%) se observó un paso de contraste grado 1 y en 5 (45,5%) hubo un incremento a grado 3.

Cuatro pacientes (66,6%) de grado 3 redujeron el paso (2 a grado 1, y 2 pacientes a grado 2), mientras que un paciente incrementó el shunt a grado 4.

Cuatro (30,8%) de los 13 pacientes con shunt de grado 4 experimentaron una disminución en el paso de contraste: un paciente a grado 2, y tres pacientes al grado 3.

4.5.1. Progresión del shunt

Dado que los pacientes TTCE=4 presentaban una graduación máxima sin posibilidad de progresión, descartamos a los 13 pacientes TTCE=4 con este propósito. De los 78 pacientes con TTCE negativo o de grados 1/2/3, un

aumento del shunt intrapulmonar ocurrió en 16 pacientes (17,6%), tal y como puede apreciarse en la figura 4.10.

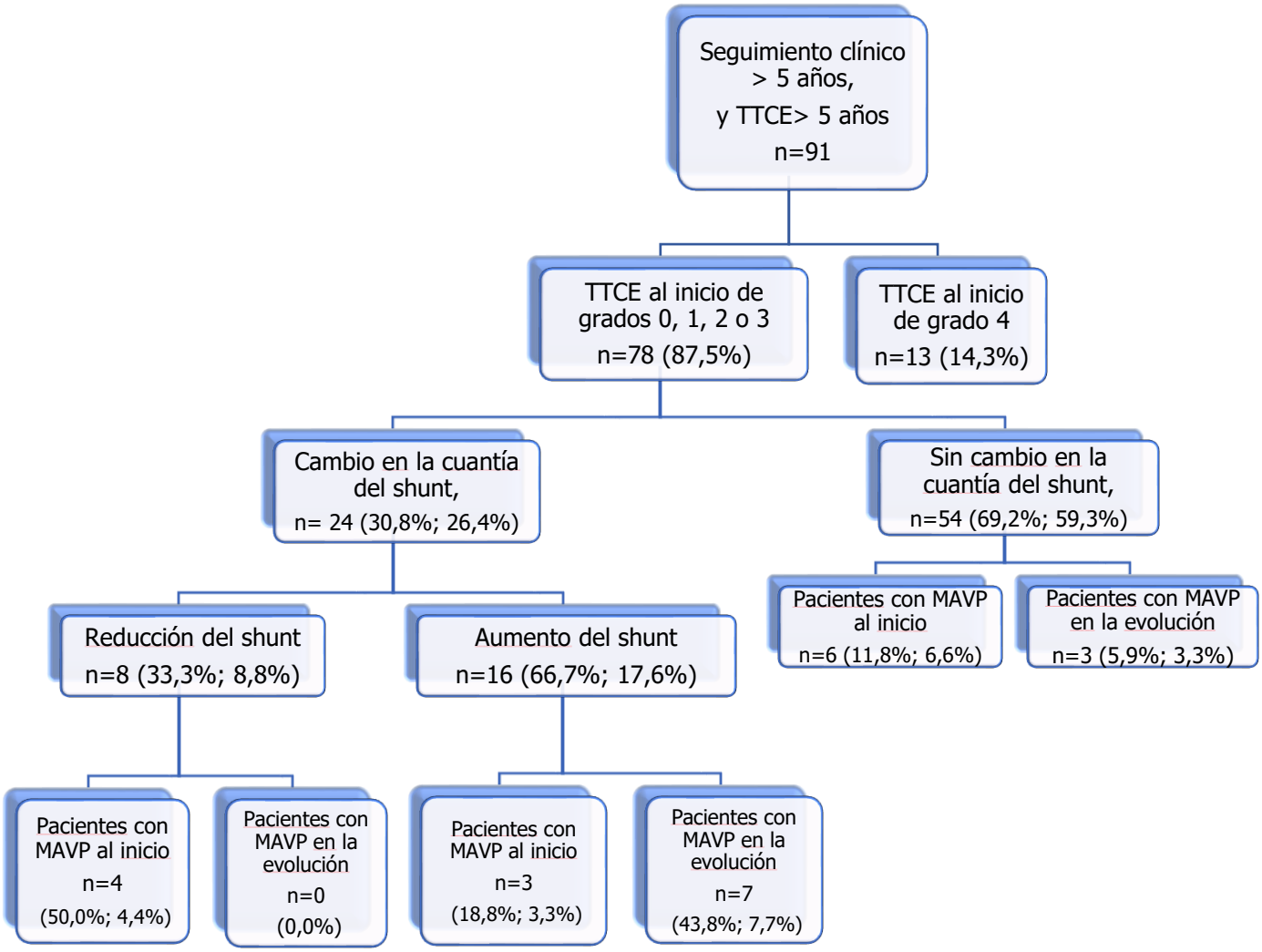


Figura 4.10. Diagrama de flujo que representa la progresión del shunt a lo largo del tiempo.

TTCE: ecocardiografía transtorácica de contraste; MAVP: malformaciones arteriovenosas pulmonares. Datos presentados como número de pacientes, n (% sobre la cohorte completa; % dentro de cada subgrupo)

.

Las características de los 16 pacientes con incremento del shunt en la evolución se detallan en la tabla 4.13.

No hubo diferencias en la distribución por sexo, con 8 varones (50,0%) y 8 mujeres (50,0%), pero se apreció un predominio del subtipo genético THH-1 (62,5%). En 3 pacientes (18,7%) se comprobó la existencia de MAVPs al inicio, todos tratados mediante embolización percutánea. Los 3 pacientes (100%) presentaron una mutación en el gen de *Endoglina*.

Tabla 4.13. Características de los 16 pacientes con progresión del shunt intrapulmonar

Pacientes	**16**
Edad al inicio del seguimiento, años ±DE	40,9±18,3
Sexo, n (%)	
Masculino	8 (50,0)
Femenino	8 (50,0)
THH subtipo	
THH-1	10 (62,5)
THH-2	6 (37,5)
Número de MAVP al inicio, n	3
Pacientes con MAVP al inicio, n (%)	3 (18,7)
Distribución según subtipo genético:	
▪ THH-1	3 (100)
▪ THH-2	
Número total de MAVP en la evolución, n	11
Pacientes con MAVP en la evolución, n (%)	7 (43,7)
Distribución según subtipo genético:	
▪ THH-1	6 (85,7)
▪ THH-2	1 (14,3)
Número total de MAVP embolizadas en la evolución, n	5
Pacientes con embolizaciones en la evolución, n (%)	4 (25,0)
Distribución según subtipo genético:	
▪ THH-1	4 (100)
▪ THH-2	
Seguimiento clínico, años (media ±SD)	9,2±3,8
Seguimiento con TTCE, años (media ±SD)	7,5±2,3

En la tabla 4.14, se muestra una comparación de los hallazgos en TTCE y TAC inicial con la TTCE y TAC en el seguimiento.

Tabla 4.14. Pacientes con progresión del shunt con SSF agitado en la evolución. Correlación con eco de contraste inicial con gelafundina, y hallazgos de la TAC.

TTCE (Grado/Fecha)		GF Grado	TAC inicial (Fecha: hallazgos)	TTCE final (Grado/Fecha)		TAC en el seguimiento (Fecha: hallazgos)
0	20/03/05	1	TAC 2005: normal	1	13/05/16	TAC 2016: Sin MAVPs. Dilatación de aorta ascendente 44mm.
0	20/05/04	1	TAC 2004: normal	1	23/09/19	TAC 2019: sin MAVPs
0	12/09/08	1	TAC 2008: normal	1	16/02/16	ND
1	04/02/10	1	TAC 2009: normal	2	23/04/18	TAC 2018: normal
1	02/07/11	2	TAC 2011: normal	2	17/07/20	TAC 2018: normal TAC 2021: normal
1	03/02/07	3	TAC 2008: normal	3	22/10/14	TAC 2014: 2 MAVPs (una compleja con 2 aa: 1,2mm y 1,5mm; y una simple con aa de 1,8mm)
1	19/03/10	1	TAC 2010: normal	2	22/09/15	ND
1	11/02/10	1	TAC 2010: normal	2	12/04/15	ND
1	14/04/12	2	TAC 2003: normal TAC 2010: MAVP en LID con aa 2,6mm. EMBOLIZACIÓN en marzo de 2011. TAC febrero 2012: no repermeabilización, pequeño ovillo vascular LMD con aa 1,1mm.	2	20/05/17	ND
1	03/04/11	3	TAC 2011: normal	2	23/05/16	TAC 2016: 2 MAVPs (una en LMD con aa 2mm, otra en LSI con aa 2,3mm).
2	10/06/13	3	TAC 2013: normal	3	18/12/21	TAC 19/12/21: MAVP en en LID con aa 1,9mm.
2	23/01/12	3	TAC 2012: normal	3	03/06/17	TAC 2017: MAVP en LII con aa 2,5mm
2	03/02/10	2	TAC 2010: normal	3	18/10/15	ND
2	06/06/09	3	TAC 2009: No realizado (niño de 10 años)	3	20/07/17	TAC 2017: MAVP compleja en LII (1 aa 2,2mm; 2 ovillos y 2 ve)
2	11/06/05	3	TAC 2005: MAVP en LID tratada en 2004	3	14/07/10	TAC 2010: recanalización de MAVP (tratada 2004) + 2 nuevas MAVPs
3	02/03/2007	4	TAC 2007: MAVP compleja en LII con aa 3,6mm, que es embolizada	4	23/10/12	TAC 2012: recanalización de la MAVP en LII, nueva MAVP en LID con aa 1,2mm.

TTCE: Ecocardiografía transtorácica de contraste con suero salino agitado. GF: gelafundina. TAC: tomografía axial computarizada; aa: arteria aferente. LID: lóbulo inferior derecho. LMD: lóbulo medio derecho. LII: lóbulo inferior izquierdo. LSI: lóbulo superior izquierdo. MAVP: malformación arteriovenosa pulmonar. ND: no disponible o no realizado.

A excepción de un caso, todos los pacientes tenían una TAC inicial, y a 11 pacientes (68,75%) se les realizó al menos otra TAC en el seguimiento.

Dos de los tres pacientes con TTCE grado 0 inicial que pasaron a grado 1, tenían una TAC y en ninguno se observó una MAVP. En los dos, la TAC torácica se realizó por otros motivos (uno por sospecha de tromboembolismo pulmonar y otro por seguimiento de aneurisma de aorta ascendente) confirmando la ausencia de MAVPs.
Ningún paciente sin shunt pulmonar en la selección inicial desarrolló MAVPs tratables pasados 5 años del reclutamiento.

Veintidós (75,9%) pacientes de grado 1 no modificaron la cuantía del shunt, mientras que 7 pacientes (24,1%) aumentaron de grado en la evolución, 6 pacientes a grado 2 y uno a grado 3. De los 7 pacientes con progresión del shunt, 4 dispusieron de una TAC realizada en el seguimiento. En ésta se identificó alguna MAVP en un paciente de grado 2 y en el paciente con paso a grado 3.
Este último caso correspondió a una mujer con historia de epistaxis desde los 3 años y antecedentes familiares positivos como criterios clínicos de THH. Aunque no presentaba telangiectasias visibles en el momento del reclutamiento, fue diagnosticada de TTH del subtipo genético 1 en el año 2007 por ser portadora de una mutación en el "intron 11" de *Endoglina*. La TAC de tórax realizada en 2007 no mostró MAVPs, siendo el TTCE positivo en grado leve (TTCE=1). Se repitieron ambas pruebas en el año 2012, con TTCE de graduación 2 con SSF agitado (grado 3 con Gelafundina), apreciándose en la TAC dos pequeñas MAVPs de nueva aparición en el pulmón izquierdo, con arterias aferentes inferiores a 1,5mm. En el año 2014 se realiza nuevo estudio, resultando un TTCE=3 con SSF agitado en el 4º latido y confirmando la TAC la presencia de estas dos MAVPs, una compleja localizada en lóbulo superior izquierdo con 2 arterias aferentes (de 1,3 y 1,5mm de diámetro) y 2 venas de drenaje, y otra localizada en el segmento 6 del lóbulo inferior izquierdo con una arteria aferente de 1,8mm.
Se trataba de una paciente originaria de otro Comunidad Autónoma a la que se perdió el seguimiento en el año 2017; hasta esa fecha no se había llevado a cabo procedimiento alguno de emboloterapia ni había sufrido ninguna complicación relacionada con las MAVPs desarrolladas.

Cinco pacientes (45,4%) de los 11 clasificados como TTCE grado 2 al inicio incrementaron el shunt intrapulmonar a grado 3. Cuatro tenían realizada una

TAC en el momento de la inclusión (en uno no se realizó al corresponder a un niño de 10 años), y otros 4 una TAC en el seguimiento. De los 4 con TAC inicial, solo uno presentaba en la primera visita en nuestra Unidad una MAVP ya embolizada en otro centro. Los 4 pacientes con TAC realizada en el seguimiento desarrollaron MAVPs visibles y el paciente con la MAVP previamente tratada, una repermeabilización de la misma. Dos pacientes presentaron MAVP múltiples y dos una única MAVP, una de ellas de morfología compleja.

De los 6 pacientes considerados TTCE grado 3 basalmente, en un paciente (16,7%) se incrementó el paso a grado 4. En la TAC inicial fue visible una MAVP que posteriormente se embolizó, y en el seguimiento se observaría una repermeabilizacion de la misma y el desarrollo posterior de una nueva MAVP.

Todos los pacientes que incrementaron el shunt con suero salino y desarrollaron MAV pulmonares en el seguimiento visibles en la TAC tenían un ecocardiograma basal con gelafundina (TTCE-GF), y en todos los casos el grado de shunt con este agente ya fue considerado grado 3 en el estudio inicial.

En conclusión, de los 91 pacientes a los que además de seguimiento clínico se les pudo realizar un TTCE pasados 5 años desde el reclutamiento, en 7 pacientes (7,7%) se apreció un incremento del shunt relacionado con crecimiento de MAVPs, todas subsidiarias de embolización. Seis pacientes (85,7%) mostraron una alteración en el gen de la *Endoglina,* perteneciendo al subtipo genético THH-1.

4.5.2. Reducción del shunt

Ningún paciente con evidencia de shunt pulmonar en el reclutamiento presentó un TTCE negativo en la evolución.

No obstante, sí que hubo un conjunto de pacientes con estudios TTCE reclasificados hacia grados menores, que podía estar en relación con procedimientos de emboloterapia, particularmente en los grados 3 y 4.

En los grados 2 y 3 un total de 8 pacientes redujeron la cuantía del shunt. En 4 pacientes hubo una reducción de grado 2 a grado 1, dos de ellos tras emboloterapia. Los 4 pacientes (100%) con grado 3 que presentaron shunt de menor grado en la evolución se sometieron a embolizaciones percutáneas después del reclutamiento, pero ningún estudio llegó a negativizarse.

Cuatro pacientes (30,8%) con paso de contrate grado 4 (n=13) presentaron un TTCE de menor cuantía al finalizar el seguimiento, habiéndose realizado en todos ellos algún procedimiento percutáneo durante la evolución, con disminución posterior del shunt.

Cabe considerar que en 3 de los 4 pacientes con TTCE=4 aparentemente sin cambio se apreciaron estudios intermedios de grados 2 o 3 después de emboloterapia, pero volverían con posterioridad a incrementar nuevamente la cuantía del paso final en relación con procesos de repermeabilización, recanalización o aparición de nuevas MAVPs (considérese que la tabla 4.12 recoge los cambios únicamente entre el primer y el último TTCE realizados, no en relación con estudios intermedios).

Con excepción de una paciente al que no se pudo realizar emboloterapia y que presentaba MAVPs múltiples (3 potencialmente tratables de un total de 11, pero la paciente desestimó la opción de tratamiento percutáneo), a todos los demás pacientes (n=12) con TTCE de grado 4 se les efectuó al menos un procedimiento de embolización percutánea (92,3%), bien con anterioridad a nuestra valoración inicial o bien en la evolución.

En este grupo de pacientes con un shunt masivo (grado 4), un total de 16 embolizaciones percutáneas se habían realizado al inicio -la mayoría fuera de nuestro hospital-, y en la evolución se llevaron a cabo 22 más, con un total de 38 procedimientos de emboloterapia durante el período de tiempo observado (tabla 4.15).

El caso más complejo correspondió a un paciente al que se realizaron hasta 8 tratamientos percutáneos a lo largo de su historia, manteniendo siempre un paso moderado a severo de contraste con solución salina agitada (TTCE oscilaba entre los grados 3 y 4, según el momento del estudio y el número de MAVPs tratadas).

Todos los pacientes de grado 4 dispusieron de estudio genético, con un predominio del genotipo THH-1: 12 pacientes con alteración del gen *ENG* (92,3%) frente a un paciente (7,7%) con alteración en el gen ACVRL1.

Tabla 4.15. Procedimientos realizados, al inicio y en la evolución, en el grupo de 91 pacientes con seguimiento clínico y ecocardiográfico superior a 5 años

		Cirugía[a] n (%)	**Emboloterapia al inicio**		**Emboloterapia en la evolución**		**Total, proceds[b]**
Distribución según TTCE al inicio, n			Nº de pacientes, n (%)	Nº de proceds, n	Nº de pacientes, n (%)	Nº de proceds, n	
TTCE=0	32	0	0	0	0	0	0
TTCE=1	29	1 (3,4)	1 (3,4)	1	2 (6,9)	2	4
TTCE=2	11	1 (9,1)	2 (18,2)	2	2 (18,2)	2	5
TTCE=3	6	1 (16,7)	3 (50,0)	3	4 (66,6)	5	9
TTCE=4	13	2 (15,4)	10 (76,9)	16	12 (92,3)	22	40
Total	91	5 (5,4)	17 (18,7)	22	20 (21,9)	31	58

[a]todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas con anterioridad a la inclusión de los pacientes en el presente estudio. [b]Se incluyen procedimientos quirúrgicos.
Proceds=Procedimientos, abreviatura.

4.6. Complicaciones derivadas de las MAVPs

4.6.1. Hemotórax

Solo en un paciente se documentó un antecedente de hemotórax (0,32%), siendo esta complicación la primera manifestación de su MAVP.

Se trató de un varón con criterios clínicos definitivos de THH en el momento de nuestra primera evaluación en el año 2008, y portador de una mutación en el "exón 9" del gen *Endoglina*. Había debutado con hemotórax espontáneo en el año 2006 por lo que requirió ingreso en su hospital de referencia, correspondiente a otra Comunidad Autónoma. En la TAC torácica realizada en su centro se había puesto de manifiesto la existencia de una MAVP, aunque no se había tratado. La TAC de tórax repetida por nuestra Unidad en el año 2008 confirmó la presencia de una MAVP localizada en LMD, con una arteria aferente de 4,2mm, y una MAVP de menor tamaño con arteria aferente de 1,1mm en el LII. Se procedió a embolización percutánea de la MAVP localizada en LMD en diciembre de 2008. En febrero de 2011 se realiza una segunda embolización al confirmarse la sospecha de recanalización, con colocación de 5 nuevos coils. Se logró continuar el seguimiento hasta el año 2017, con una TAC de control en marzo de 2017 en la que la MAVP embolizada a nivel de LMD no mostró signos de repermeabilización.

4.6.2. Insuficiencia respiratoria-Hipoxemia

De los 312 pacientes con diagnóstico final de THH a los que se realizó TTCE, en 289 pacientes (92,7%) se dispuso de datos relativos a saturación de oxígeno en reposo.

Dieciocho pacientes (5,8%) presentaron una historia de insuficiencia respiratoria o hipoxemia en el momento de la valoración inicial por nuestra Unidad. Todos los pacientes (100%) tenían realizada TAC de tórax. Las características de este conjunto de pacientes pueden apreciarse en la tabla 4.16.

Tabla 4.16. Características de los 18 pacientes con hipoxemia en el momento del reclutamiento.

Pacientes	**18**
Edad al inicio del seguimiento, años ±DE	30,3±16,8
Sexo, n (%)	
Masculino	15 (83,3)
Femenino	3 (16,7)
THH subtipo	
TTH-1	16 (88,9)
THH-2	2 (11,1)
SaO2 (%)	
▪ 91-95	9 (50,0)
▪ 86-90	5 (27.8)
▪ 81-85	3 (16,7)
▪ ≤ 80	1 (5,5)
Número total de MAVP al reclutamiento, n	87
Pacientes con MAVP en la TAC, n (%)	17 (94,4)
Pacientes con MAVP única, n (%)	2 (11,8)
Pacientes con MAVP múltiple, n (%)	15 (88,2)
Distribución según subtipo genético:	
▪ THH-1	15 (100)
▪ THH-2	
Distribución según graduación del TTCE	
▪ TTCE-1	0 (0,0)
▪ TTCE-2	1 (5,6)
▪ TTCE-3	4 (22,2)
▪ TTCE-4	13 (72,2)

La edad media de este subgrupo fue de 30,3 años (DE±16,8 años). Hubo un predominio del sexo masculino, con 15 varones (83,3%) frente a 3 mujeres

(16,7%). En 9 de los 18 pacientes (50,0%) se objetivó una saturación basal de oxígeno (SaO2) del 91 al 95%, 5 pacientes (27,8%) mostraron saturaciones del 86 al 90%, otros 3 pacientes (16,7%) del 81 al 85%, y un paciente (5,5%) SaO2 ≤80%.

De los 18 pacientes, en 13 pacientes (72,2%) se apreció un shunt intrapulmonar masivo con solución salina agitada (grado 4), mientras que 4 pacientes (22,2%) y un paciente (5,5%) mostraron pasos de grado 3 y grado 2, respectivamente.

Tan solo en un caso no se apreciaron MAVPs, con una SaO2 basal límite del 95% pero test de ortodeoxia positivo, presentando una caída de la saturación con el ortostatismo atribuíble a un foramen ovale permeable. Se propuso cierre percutáneo del mismo a realizar en su lugar de origen dado que se trataba de un paciente desplazado de otra Comunidad Autónoma. Fue evaluado en una ocasión en nuestra Unidad en el año 2008, con una única visita inicial que incluyó la realización de TAC de tórax, perdidendo el seguimiento con posterioridad.

Diecisiete (94,5%) pacientes con historia de insuficiencia respiratoria mostraron MAVPs en la TAC.
Dos pacientes (11,8%) presentaron una única MAVP (en un caso compleja), mientras que en 15 pacientes (88,2%) se apreciaron MAVPs múltiples, identificando un total de 74 MAVPs (media 4,3; rango: 1-11 MAVPs). En los 17 pacientes (100%) hubo indicación de realización de emboloterapia de alguna MAVP, llevándose a cabo en 16 de ellos (94,1%) con excepción de un varón de 71 años con 2 MAVPs (una con diámetro de arteria aferente de 4,2mm), pero que en el momento del diagnóstico presentó metástasis óseas de un tumor primario vesical.

La distribución según el tamaño de la arteria aferente de las lesiones identificadas se puede apreciar en la figura 4.11.

Se evidenció un predominio del subtipo genético THH-1: únicamente un paciente con MAVP visible en la TAC fue del tipo THH-2, con SaO2 del 94%, presentando una lesión aislada a la que se indicó tratamiento percutáneo, mientras que en 16 pacientes (88,9%) se confirmó un déficit del gen de *Endoglina*.

El único caso que no mostró MAVP en la TAC, con hipoxemia relacionada con presencia de un FOP, perteneció al subtipo THH-2.

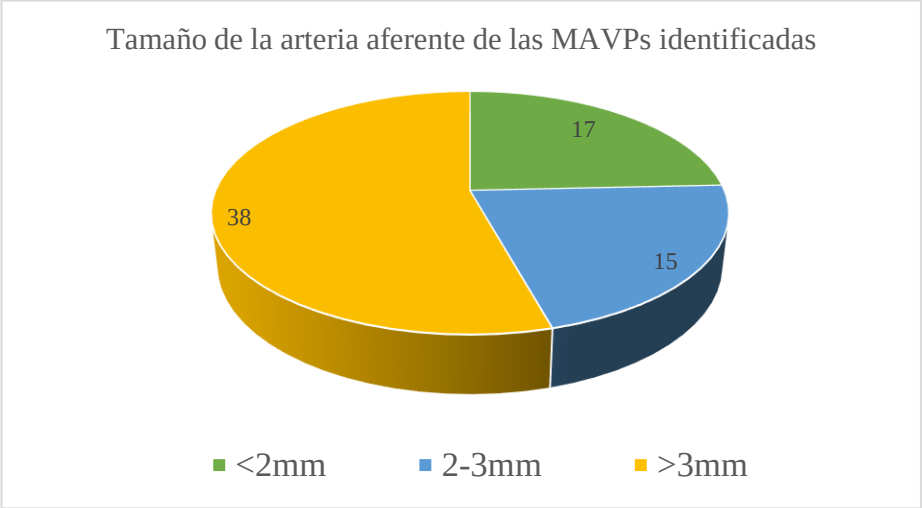


Figura 4.11. Distribución de las MAVPs en los pacientes con hipoxemia, según tamaño de la arteria aferente.

*Solo se han considerado aquellas MAVPs de las que se disponían datos del tamaño de su arteria aferente.

4.6.3. Complicaciones infecciosas no cerebrales

De los 312 pacientes evaluados por nuestro grupo de trabajo, en dos pacientes (0,65%) se apreció una historia de abscesos de localización externa al SNC. Un paciente a nivel renal, y otro paciente con un absceso hepático. El primero fue un paciente THH-2 con un TTCE basal de grado 2, mientras que el paciente con absceso hepático mostró una mutación en el gen de Endoglina y un TTCE inicial de grado 4 con SSF agitado. En ambos casos existieron MAVPs subsidiarias de embolización percutánea.

4.6.4. Complicaciones cerebrales

a) Abscesos del SNC

Nueve pacientes (2,9%) mostraron una historia de complicaciones infecciosas a nivel del SNC relacionadas con shunt intrapulmonar antes de nuestra primera visita, tal y como se aprecia en la tabla 4.17. Un paciente además del absceso cerebral también había presentado un absceso hepático, aunque no simultáneamente, mientras que 2 pacientes presentaron abscesos cerebrales de forma recidivante.

Tabla 4.17. Pacientes con historia de abscesos cerebrales en el momento del diagnóstico. Grado en la TTCE y hallazgos en la TAC realizados en el momento de la primera visita

Paciente Nº	Localización absceso	Tipo THH	Procedimientos previos[a] (año)	TTCE inicial Grado (año)	TAC inicial, hallazgos (año)	Nº total emboli-zaciones
1	SNC	THH1	Sí (2001)	Ssf-4 (2008)	Nueva MAVP en LID (aa 4,4mm)+repermeabilización de MAVP embolizada en LII (2008)	8
2	SNC	THH1	Sí (2001)	Ssf-3 (2008)	Nueva MAVP con aa 2.5mm+recanalización de las 2 MAVPs embolizadas previamente (2008)	FC
3	SNC	THH1	Sí (2008)	Ssf-3 (2013)	MAVPs difusas con aferentes no subsidiarias de emboloterapia. No recanalización (2013)	3
4	SNC	THH1	Sí (2008)	Ssf-4 (2009)	Repermeabilización de las 2 MAVPs tratadas en LII y LMD (2009)	2
5	SNC	THH1	Sí (1980) *segmentectomía LII.	Ssf-4 (2010)	2 nuevas MAVPs en LID subsidiarias de embolización, además de pequeñas bilaterales (2010)	FC
6	SNC	THH1	No	Ssf-2 (2011) Ssf-3 (2017)	MAVP en LMD con aa 1,7mm (TAC 2011). Se lleva a cabo embolización de dicha MAVP en octubre de 2015, tras nuevo absceso SNC. TAC 2017: no recanalización, presencia de nueva MAVP en LSI con aa 2.7mm que es embolizada.	2
7	SNC	THH2	Sí (1993 y 2003) *en 2003 lobectomía media derecha	Ssf-3 (2013)	MAVP en LSD con aa de 2,7mm (TAC de 2013). Embolizada dicha MAVP en 2014.	2
8	SNC y hepático	THH1	No	Ssf-4 (2013)	5 MAVPs subsidiarias de embolización. 3 en LII y 2 en LID (2013).	FC
9	SNC	THH1	Sí (1990) *toracotomía con resección de LII	Ssf-4 (2014)	MAVP compleja en LSI con 2 aa (de 2,8mm y 2,4mm) y otra pequeña MAVP derecha con aa 1,4mm (2014)	FC

SNC: sistema nervioso central; TTCE: ecocardiografía de contraste; SSF: suero salino fisiológico; aa: arteria aferente, diámetro; LID: lóbulo inferior derecho; LMD: lóbulo medio derecho; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo; FC: indicación de emboloterapia, pero sin seguimiento posterior en nuestro centro; realizada la embolización fuera de Cantabria.

[a]Los procedimientos realizados incluyen emboloterapias o intervenciones quirúrgicas.

En los 9 pacientes (100%) el TTCE resultó positivo en el primer estudio ecocardiográfico realizado en nuestro centro, en grado superior a ligero [1 paciente (11,1%) TTCE=2; 3 pacientes (33,3%) TTCE=3 y 5 pacientes (55,5%) TTC=4]. En todos los pacientes (100%) se evidenciaron MAVPs pulmonares susceptibles de tratamiento quirúrgico o percutáneo, que en algunos casos ya se había llevado a cabo en otros hospitales (figura 4.12). Ocho pacientes (88,9%) con historia de absceso cerebral presentaron mutaciones en el gen de *Endoglina*.

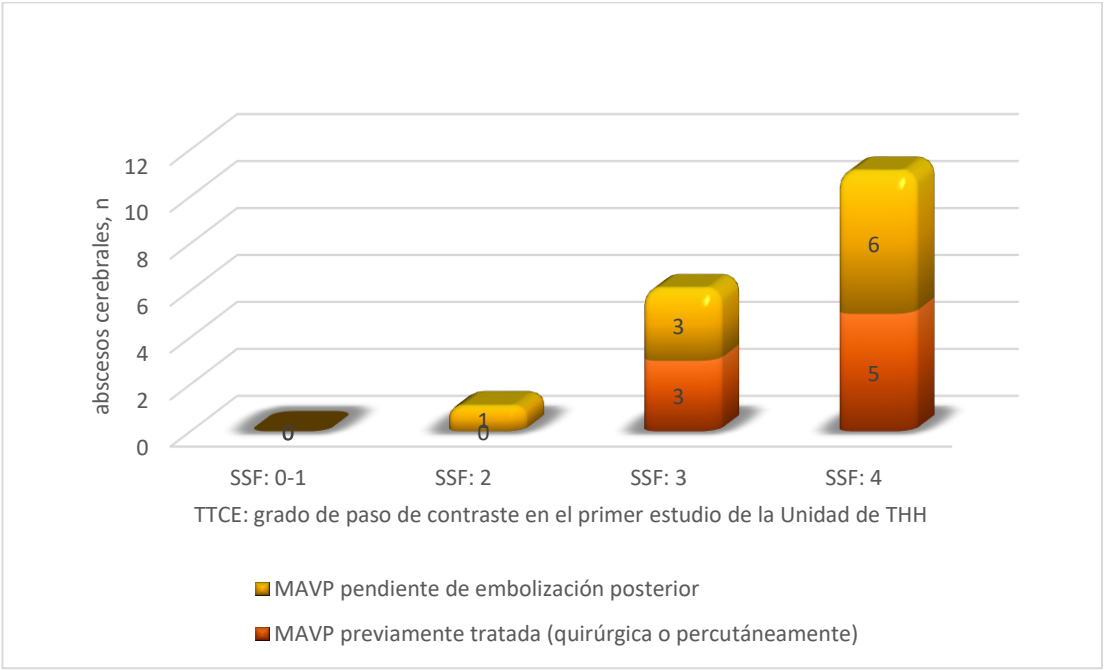


Figura 4.12. Relación entre TTCE inicial y procedimientos de emboloterapia en el grupo de pacientes con historia de abscesos cerebrales.
*Se incluye el número total de embolectomías realizadas antes del reclutamiento y las indicadas con posterioridad a la primera visita.

b) Complicaciones neurológicas no infecciosas

Catorce pacientes (4,5%) habían presentado algún tipo de complicación neurológica no infecciosa previa al primer contacto con nuestro grupo de trabajo.

En 6 casos el déficit neurológico no tuvo relación con shunt pulmonar (4 pacientes sangrado cerebral en relación con MAV cerebral; 1 paciente ictus paradójico relacionado con foramen ovale permeable y otra paciente un AIT sin

presencia de shunt pulmonar o FOP, pero con una fibrilación auricular paroxística documentada).

Ocho pacientes (2,6%) habían sufrido un ictus o A.I.T. atribuible a MAVP. Uno de estos pacientes, del subtipo genético THH-1, había presentado 3 ictus por embolia paradójica a los 14, 18 y 25 años, momento en el que finalmente se procedió a intervención quirúrgica pulmonar (lobectomía inferior izquierda) para extirpar una gran MAVP en un hospital de otra Comunidad Autónoma; el TTCE en la primera visita en nuestro centro fue considerado positivo en grado ligero (TTCE grado 1 con SSF y grado 2 con Gelafundina). Ningún paciente con TTCE negativo había presentado síntomas neurológicos en el momento de la primera entrevista en la Unidad.

c) Complicaciones neurológicas en el seguimiento

Excluídos los 14 fallecidos, de los 132 pacientes a los que fuimos capaces de seguir su evolución tan solo en 3 pacientes (2,3%) observamos algún tipo de complicación neurológica relacionada con shunt pulmonar después de un seguimiento medio de 9,34 años (rango 5,02-18,6 años). Un cuarto paciente que debutó con abscesos cerebrales múltiples tenía realizados hasta 3 estudios de contraste todos negativos, pero presentaba una inmunodeficiencia severa CD4 por lo que esta manifestación no fue directamente atribuíble a complicación de alguna MAVP.

Los 3 pacientes que desarrollaron complicaciones cerebrales relacionadas con MAVP presentaron un TTCE basal de grado 4, con paso masivo de burbujas por diferentes motivos: en un caso no se había podido efectuar la embolización de una MAVP compleja años antes por dificultades técnicas; otro paciente presentaba MAVPs múltiples, con 5 intentos de embolización previos no consiguiendo un óptimo resultado (al menos 2 MAVPs recanalizadas sin poder abordarlas adecuadamente); el tercer paciente desarrolló con los años una nueva MAVP, con arteria aferente de 2.7mm, procediendo a su embolización posterior.

Las características de estos 3 pacientes se resumen en la tabla 4.18.

Tabla 4.18. Características de los 3 pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas durante el seguimiento

Paciente	Edad años	Sexo	Subtipo THH	TTCE grado	Hallazgos TAC
1	22	M	THH1	4	Debut con neumonía en 2005: hallazgo de MAVP múltiples (x5) en TAC, dos de ellas tratadas percutáneamente en otro hospital. Valorado en nuestro centro en 2007, con TTCE-grado 4 con SSF agitado. Nuevo intento de embolización en 2008, no consiguiendo abordar 2 MAVP recanalizadas, persistiendo con TTCE grado 4. Ingresa en marzo 2013 por ictus paradójico hemisférico derecho.
2	75	F	THH2	4	TAC de 2011: MAVP única en LSD con aa de 2.3mm, no embolizada por dificultades técnicas, con TTCE grado 4 en 2011. Persiste TTCE grado 4 en 2015. Episodio de ictus hemisférico izquierdo en 2020.
3	55	M	THH1	4	TTCE grado 4 en 2015. TAC 2015: dos MAVPs con "nido pequeño" y otra MAVP en LMD con aa 2.2mm, que es embolizada en diciembre de 2015. Ingreso por absceso parietooccipital izquierdo en mayo 2017; TAC 2017: no recanalización de la MAVP previamente tratada, pero nueva MAVP en LSI con aa 2,7mm.

Ningún paciente con TTCE negativo o con cortocircuito de grados 1, 2 o 3 desarrolló complicaciones cerebrales en la evolución, aunque en todos los casos en que se había puesto de manifiesto algún grado de shunt intrapulmonar durante el período de estudio se realizó recomendación de profilaxis antibiótica de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

En la figura 4.13 se muestra un resumen de la distribución de los pacientes con complicaciones neurológicas observadas al inicio y en la evolución relacionadas con la positividad del eco de contraste con suero salino agitado.

Se documentaron un total de 24 complicaciones cerebrales relacionadas con MAVP. Diecisiete pacientes presentaron estas complicaciones, con un predominio del subtipo genético THH-1 (n=15; 88,2%). El paciente que sufrió un mayor número de episodios fue un varón con alteración en el gen de *Endoglina* que debutó con ACVA a los 14 años, presentó un nuevo ACVA a los 18 años y finalmente a los 25 años se evidenció la presencia de una MAVP en el lóbulo inferior izquierdo ante un tercer episodio de déficit neurológico.

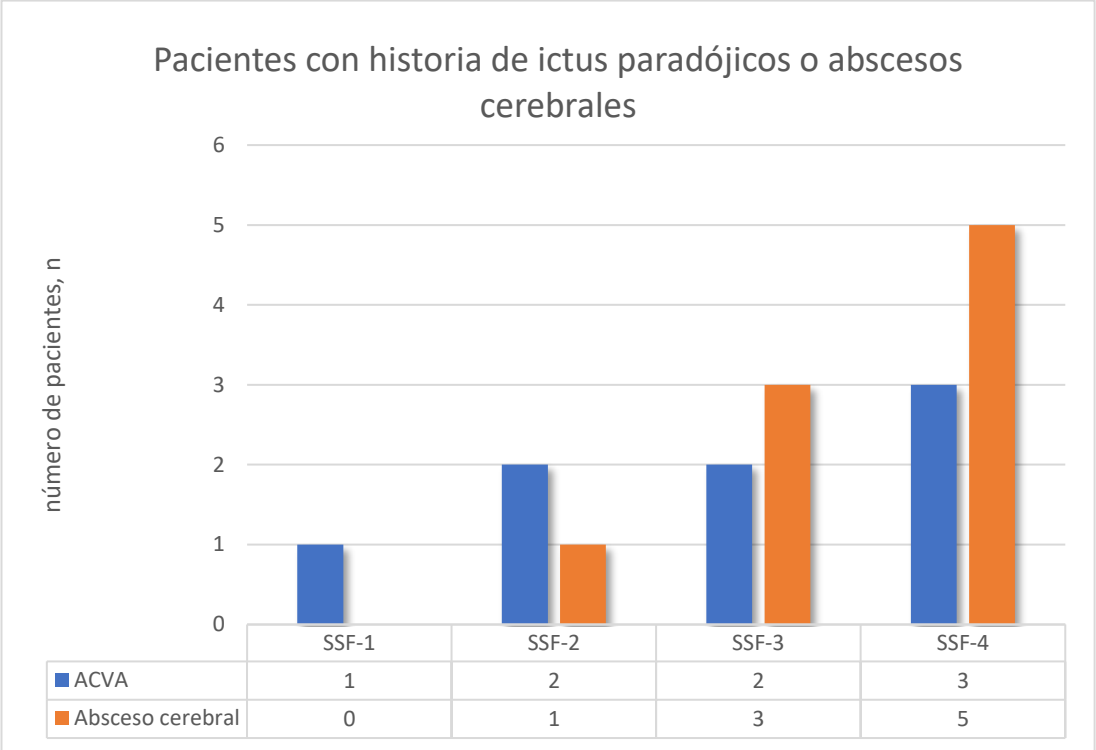


Figura 4.13. Número de pacientes con complicaciones neurológicas atribuibles a MAVP (embolias paradójicas o abscesos cerebrales) y su relación con la graduación del shunt en el primer contacto con nuestro centro.

La distribución por edad de dichas complicaciones se muestra en la figura 4.14. Como puede apreciarse, no observamos una clara relación lineal entre la edad y el riesgo de ictus, con una distribución similar en los diferentes grupos de edad.

En cuanto a los abscesos relacionados con presencia de MAVPs, el 100% se apreciaron en pacientes menores de 65 años.

Solo hubo un caso de abscesos cerebrales múltiples en un paciente de mayor edad, pero no fue atribuíble a MAVP (presentaba una inmunodeficiencia severa de linfocitos CD4 como ya ha sido comentado con anterioridad).

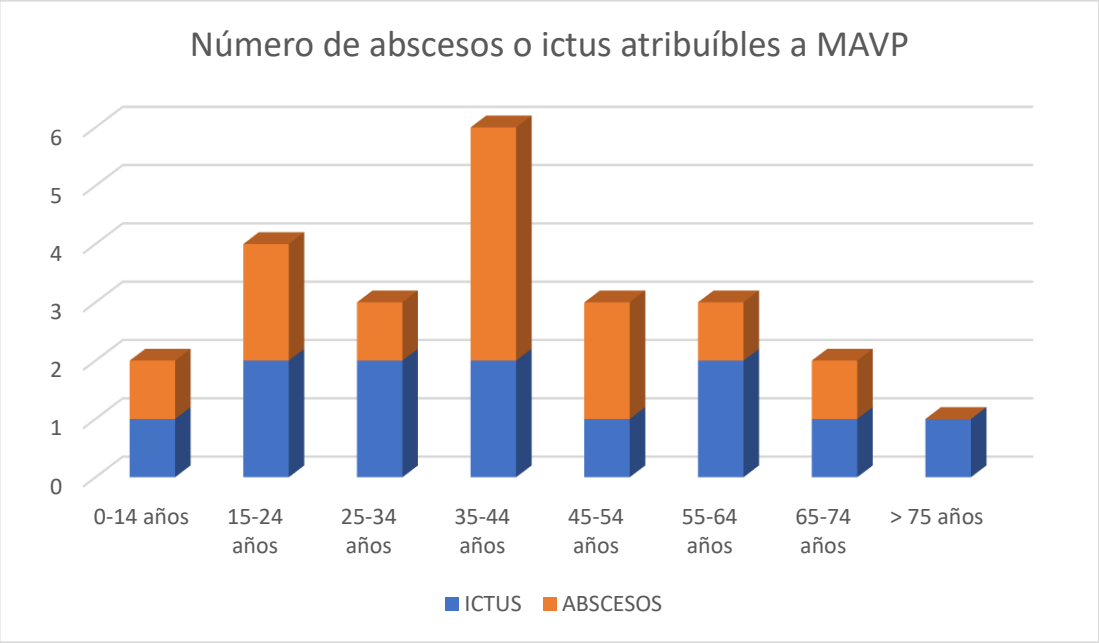


Figura 4.14. Distribución por edad de los pacientes con historia de abscesos o ictus atribuibles a MAVP (tanto en la entrevista inicial como en el seguimiento)

*se representa un caso de absceso a edad de 67 años relacionado con déficit de CD4, no atribuíble a MAVP.

Encontramos una relación entre el número de MAVPs y el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas. Trece (76,5%) de los 17 pacientes mostraron MAVP múltiples, y en 4 pacientes (23,5%) se halló una MAVP única (figura 4.15). En presecia de una MAVP única el diámetro de la arteria aferente fue siempre igual o superior a 2.5mm, y en dos casos la MAVP fue considerada compleja por recibir dos arterias de alimentación.

En 16 de los 17 pacientes (94,1%) con complicaciones cerebrales se llevó a cabo algún procedimiento intervencionista.
Un paciente llegó a recibir 8 intentos de embolización percutánea por recanalización de MAVPs previamente tratadas, complejidad de las lesiones o aparición de nuevas malformaciones. El único paciente no tratado percutáneamente sufrió un nuevo ictus clínicamente establecido 8 años después de nuestra valoración inicial; se había apreciado en el año 2011 una MAVP simple con arteria aferente de 2.5mm, que no se pudo embolizar por dificultades técnicas.

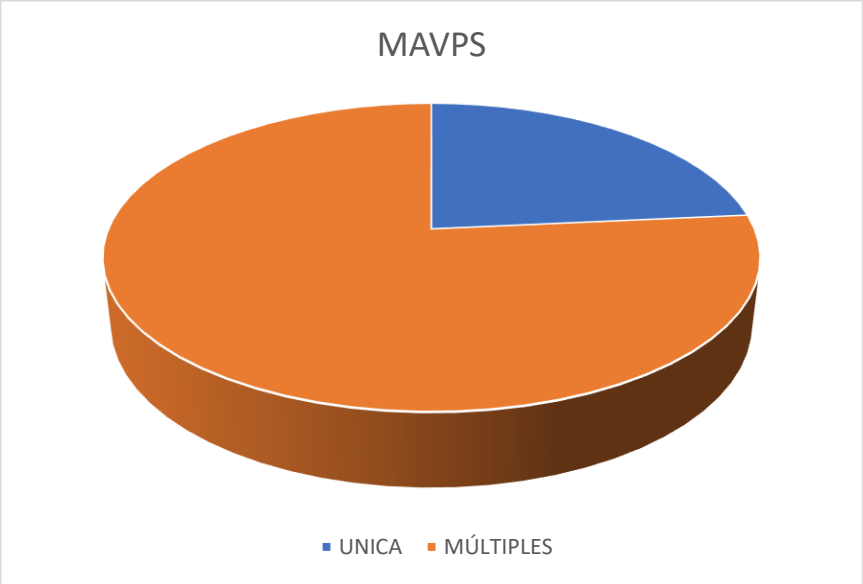


Figura 4.15. Distribución de los pacientes con complicaciones cerebrales según presencia de MAVPs únicas o múltiples.

4.7. Mortalidad

De los 150 pacientes a los que fuimos capaces de completar el seguimiento clínico, 14 de ellos (9,3%) fallecieron a lo largo de los años fundamentalmente por causas no derivadas de su telangiectasia hemorrágica sino por otras patologías comunes.

La edad media del exitus en nuestra cohorte fue de 72 años (DE ±11,6 años, rango 45-88 años), falleciendo más jóvenes los pacientes THH1 respecto a los THH2 (67,2 años vs 75 años, respectivamente). Respecto a la distribución por sexo, las mujeres fallecieron a una edad de 80,2 ±10,3 años frente a 67,7 ±10,2 años los varones.

Como puede apreciarse en la figura 4.16, sólo en un único paciente de sexo femenino la causa primaria del fallecimiento fue una insuficiencia hepática grave como consecuencia de las múltiples fístulas hepáticas que presentaba, motivo por el que había sido incluida en protocolo de trasplante hepático que no logró llevarse a cabo.

Otro paciente que falleció como consecuencia de complicaciones de un ictus cardioembólico presentaba una fibrilación auricular crónica no anticoagulada

por episodios repetitivos de sangrado y anemización en relación con la presencia de angiodisplasias del TGI; en este caso, aunque la causa fundamental del exitus no fue debida a su patología de base, ésta sí supuso ciertas limitaciones terapéuticas.

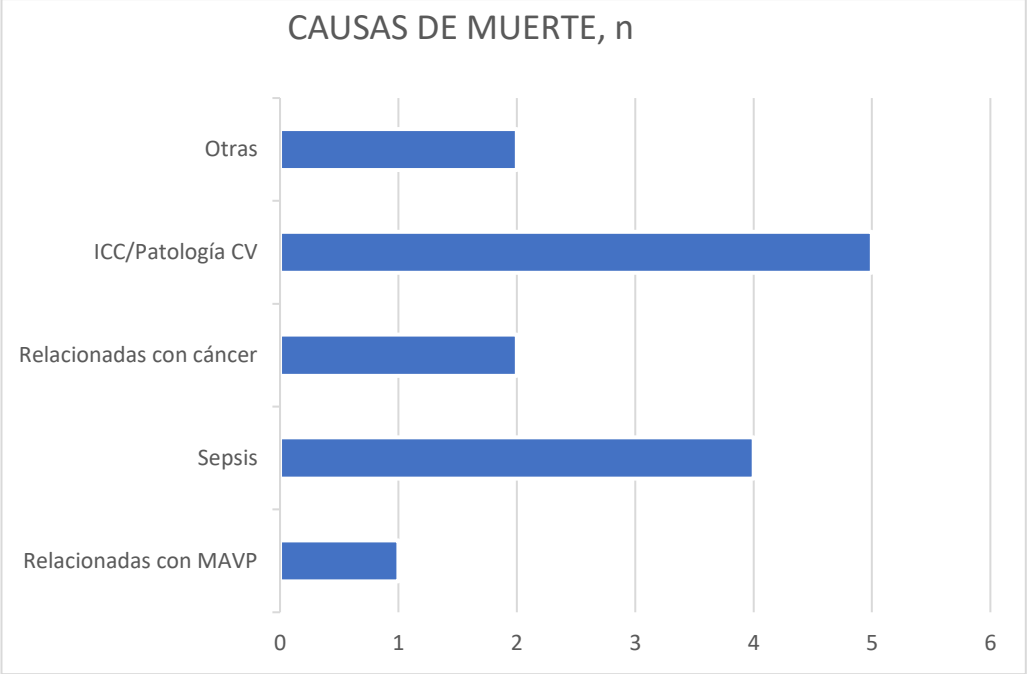


Figura 4.16. Distribución de los pacientes fallecidos según las causas de muerte.

El resto de los pacientes presentaron causas diversas de exitus ninguna claramente relacionada con sus telangiectasias, como patología cardiovascular, enfermedades neoplásicas o procesos infecciosos.

El fallecido a una edad más joven (45 años), lo hizo debido a complicaciones quirúrgicas graves, en situación de fracaso multiorgánico, horas después de un intento fallido de cirugía reparadora mitral.

Las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento se exponen en la tabla 4.19.

Tabla 4.19. Características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento.

Paciente	Sexo	Edad (años)	THH	Causa del exitus
1	F	88	2	Caída accidental (demencia, enf Parkinson)
2	M	71	2	Mediastinitis 2ª a infección de tubo valvulado áortico (colocado 4 años antes por disección tipo A)
3	F	86	2	Fibrosis pulmonar 2ª a neumonitis actínica (radioterapia años antes)
4	F	88	1	Sepsis (demencia)
5	M	71	1	IAM (enfermedad coronaria trivaso)
6	M	65	2	Cirrosis hepática enólica. Insuficiencia cardiaca de alto gasto.
7	M	67	1	Enfisema centrolobulillar
8	M	82	2	Ictus (FA no anticoagulada)
9	M	67	2	Disfunción de ventrículo derecho con HTP. Insuficiencia cardiaca.
10	M	65	2	Shock séptico (absceso tubo de aorta ascendente)
11	M	45	1	Fracaso multiórgano tras cirugía fallida cardiovascular (reparación mitral)
12	M	77	2	Neumonía izquierda (Linfoma no Hodgkin)
13	F	74	2	Adenocarcinoma páncreas
14	F	65	1	Hepatopatía grave con fístulas AV (encefalopatía, incluída en protocolo THO)

Sexo: M=masculino; F=femenino. Edad del fallecimiento. Tipo de THH según el subtipo genético: 1 (THH-1, por alteración gen de endoglina), 2 (THH-2, por alteración gen ALK-1). IAM=infarto agudo de miocardio. FA=fibrilación auricular. HTP=hipertensión pulmonar. THO=trasplante hepático ortotópico.

V.DISCUSIÓN

La ecocardiografía transtorácica de contraste con solución salina agitada se ha demostrado útil en la detección de cortocircuitos arteriovenosos a nivel pulmonar. Las enfermedades asociadas con la presencia de shunt pulmonar tras un TTCE positivo incluyen a la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, el síndrome hepatopulmonar y ciertos defectos cardíacos congénitos después de anastomosis cavopulmonar parcial o completa, si bien es con gran diferencia la THH la principal causa de malformaciones arteriovenosas pulmonares, sobre todo si éstas son múltiples (94% a 96% en algunas series).

Se desconocen con exactitud las estimaciones reales de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las MAVP en la THH, así como su historia natural, dado que estos datos se notifican principalmente en series de casos retrospectivas. Las complicaciones asociadas con las MAVP se asocian principalmente con la presencia de shunt intrapulmonar que conlleva el riesgo potencial de manifestaciones neurológicas graves por embolización paradójica como accidente cerebrovascular y absceso cerebral. Este riesgo es mayor cuanto más elevada es la cuantía del cortocircuito.

5.1. Características de la población

Disponer de una Unidad especializada en el diagnóstico y manejo de la THH ha permitido obtener datos muy aproximados a la situación real de la enfermedad, constituyendo una cohorte de referencia a nivel nacional. Al igual que ocurre en poblaciones del área mediterránea predominaron en nuestra serie los casos de pacientes THH2, frente a poblaciones del norte de Europa y norteamericanas, donde el predominio es del subtipo THH1 [7, 221].

La tasa de mutaciones en Smad 4 en nuestra población fue similar a la descrita en series internacionales [222]. En la serie estudiada, tan solo 8 pacientes fueron diagnosticados clínicamente mediante los criterios de Curaçao, sin hallarse mutación en el estudio genético. Aunque existen aún genes desconocidos

causativos de esta enfermedad, este bajo porcentaje de pacientes en nuestro estudio sin una prueba genética confirmatoria indica el amplio espectro de genes cotejados en el estudio genético que se llevaba a cabo en nuestra Unidad, ya que además de estudios de secuenciación clásica también se realizaron técnicas para descartar la presencia de duplicaciones y delecciones de material genético (no identificables por secuenciación clásica).

Publicaciones previas encontraron relación entre la severidad del shunt y el genotipo THH [115, 193] y nuestro estudio también es acorde con esta aseveración. El genotipo THH2 predominó en pacientes con TTCE negativo y grado 1, mientras que los pacientes THH1 predominaron en los grados restantes, fundamentalmente en el grado 4 donde un 90,5% de los casos pertenecían a este subtipo debido a mutación en el gen de la *Endoglina*.
Velthuis et al [193] no informaron diferencias en edad o sexo entre los pacientes categorizados en los diferentes grados, pero en nuestra serie los pacientes con grados más altos de shunt fueron significativamente más jóvenes que los de los grados más bajos. Estos hallazgos respaldan la noción de que la afectación pulmonar es más frecuente y grave en pacientes jóvenes con el subtipo THH1, como ha sido descrito en otros trabajos [12, 115].

Observamos un ligero predominio del sexo femenino (53,2%), aunque en el grado 4 fueron más frecuentes los varones. El número de pacientes con múltiples MAVP (59,3%) fue similar al de otras series informadas previamente [223].

Estudios en muestras más grandes podrían determinar si estas diferencias son generalizables o resultan de un efecto colateral de la muestra.

5.2. Relación con anemia o factores que incrementan el gasto

La reducción de la oxigenación de la sangre debido a las MAVP pulmonares, la anemia y/o la presencia de MAVHs pueden aumentar el gasto cardíaco en los pacientes con THH, como ha sido descrito con anterioridad [101, 130, 223]. Se ha demostrado que un aumento en el gasto cardíaco conduce a un aumento del flujo sanguíneo a través de la anastomosis arteriovenosa intrapulmonar y, por lo tanto, es la causa de resultados falsos positivos de TTCE en pacientes con THH [224]. Sin embargo, en nuestro estudio, los pacientes con TTCE negativo

tenían niveles similares de hemoglobina y hematocrito, y número semejante de malformaciones arteriovenosas hepáticas en comparación con aquellos con resultados positivos para TTCE, y tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina al comparar los diferentes grados, lo que sugiere que estos parámetros no afectan significativamente a los hallazgos de TTCE.

5.3. Resultados del TTCE. Correlación con TAC de tórax

Tradicionalmente en la THH se ha recomendado realizar una TAC de tórax en caso de que se detecte cualquier cortocircuito pulmonar en TTCE con solución salina, para evaluar la viabilidad de la emboloterapia transcatéter de MAVPs. No obstante, nuestros datos respaldan la idea de que, aunque se pueden detectar MAVP pequeñas en los pacientes con TTCE con contraste de grado 1, la arteria aferente no es lo suficientemente grande para someterse a embolización percutánea y, por lo tanto, no se necesitaría una TAC adicional [116, 193].

El análisis de la situación con respecto al grado 2 de TTCE requiere una consideración especial. En pacientes clasificados como grado 2 se detectan algunas MAVP tratables y en estos casos sí estaría indicada la TAC. No obstante, el porcentaje de MAVPs finalmente identificadas por TAC es bajo: solo entre un 25% y un 45,3% de estos pacientes (42,9% en nuestra serie) tienen una MAVP visible en la TAC [116, 186, 193]. Además, la proporción de pacientes susceptible de embolización percutánea es aún más baja: 16,7 % en esta serie y 25,3 % en el estudio de Velthuis et al [193]. Por lo tanto, más de la mitad de los pacientes clasificados como TTCE grado 2 utilizando los criterios actuales en realidad no necesitarían una evaluación radiológica adicional. Por lo tanto, sería valioso perfeccionar aún más los criterios para diferenciar entre los grados TTCE 1 y 2 para reducir el número de TAC innecesarias en esta población.

En cambio, no hay duda de que la TAC resulta imprescindible para caracterizar a los pacientes con TTCE grados 3 y 4 [116, 193]. Más del 75% de estos pacientes -81,8% en el grado 3 y 100% en el grado 4 en nuestra serie vs 77,4 % en la serie de Velthuis et al [193]- tienen MAVPs en la TAC, y en un alto porcentaje serán candidatos a emboloterapia.

Velthuis et al [193] analizaron si el grado de shunt cuantificado por TTCE podía predecir el tamaño de las MAV pulmonares en la TAC tras un estudio prospectivo de 510 pacientes. El valor predictivo positivo para la presencia de MAVPs en la TAC de tórax fue del 13,4% para el grado 1, en comparación con el 45,3% y el 92,5% en los grados 2 y 3, respectivamente. Más aún, ninguno de los pacientes con paso de contraste de grado 1 necesitaron posteriormente embolización, mientras que el 25,3% de las de grado 2 y el 77,4% de las de grado 3 requirieron cierre endovascular de alguna MAVP.

De igual forma, en nuestra cohorte ningún paciente de grado 1 presentó MAVPs susceptibles de emboloterapia, mientras que un 16,2%, un 63,6% y un 95,2% de los pacientes con TTCE de grados 2, 3 y 4 respectivamente presentaron MAVPs de un tamaño suficientemente grande como para requerir intervención.

Actualmente el tratamiento de elección de las MAVP es la embolización percutánea, técnica mínimamente invasiva y con escasas complicaciones [225-227]. A dieciocho pacientes se les había realizado previamente en otros centros embolectomía de una o varias MAVP cuando fueron vistos por primera vez en nuestra Unidad, mientras que a 20 pacientes se les realizó durante el seguimiento. Dieciséis de estos 20 pacientes (80%) correspondieron a casos con TTCE de grados 3 o 4, pudiendo llevarse a cabo en un 66,6% de los pacientes de grado 3 y en un 92,3% de los de grado 4, resultado congruente con el trabajo de Velthuis et al [193] donde al 83,7% de sus pacientes de Grado 3 se les pudo realizar embolectomía. El único paciente de nuestra serie con paso de grado 4 que no fue tratado tuvo múltiples MAVP en la TAC, pero ninguna susceptible de tratamiento endovascular percutáneo.

Nuestras observaciones confirman la idea de que un mayor grado de shunt predice la presencia de MAVP en la TAC de tórax [186, 192, 228], y mayores grados de cortocircuito se correlacionan con mayores tasas de intervención [228, 229].

A pesar de haber sido embolizados, 17 de los 18 pacientes (94,4%) tratados con anterioridad a su reclutamiento tuvieron un TTCE positivo al inicio, y ningún paciente de los 20 que recibieron emboloterapia en el seguimiento presentó una negativización posterior del TTCE. Por tanto, en nuestro estudio, el 97,3% de los pacientes a los que se había realizado algún procedimiento persistieron con positividad en el TTCE; un hallazgo normal según Lee et al [230] quienes

informaron una alta incidencia de hallazgos de TTCE persistentemente positivos (90%) después de embolización percutánea, aunque ésta hubiera resultado exitosa.
Un estudio más reciente de la Universidad de Pennsylvania en 32 pacientes con MAVP sometidas a embolización apreció una persistencia de la positividad del TTCE en 28 casos (88%) [229].
Por tanto, en este punto nuestros resultados también son congruentes con los artículos publicados.

Otros resultados de nuestras observaciones fueron confirmar el predominio de la afectación pulmonar en pacientes con THH1, y el mayor número de MAVPs de localización en lóbulos inferiores, posiblemente por un efecto hemodinámico de aumento de presión.

5.4. Relación con el número de ciclos cardiacos

Con respecto a la precocidad del paso de contraste se ha asumido que el número de latidos que tardan en aparecer burbujas desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda diferencia un origen intracardíaco de extracardíaco. El paso de burbujas en los 3 primeros latidos sería resultado de un FOP o comunicación interauricular y el paso más tardío (nº de latidos posterior a 3-5) sería más consistente con un shunt pulmonar. No obstante, la evidencia sobre esta premisa es baja y existen discrepancias [178, 186, 231, 232].

En este aspecto nuestro trabajo muestra que la aparición de las burbujas en cavidades izquierdas se observa antes en los grados superiores, e incluso puede visualizarse la aparición de contraste dentro de los primeros 3 ciclos cardiacos en caso de MAVPs grandes o múltiples, confirmando los resultados de un estudio nuestro anterior [116].

Además, y en contraposición a los resultados de Zukotynski et al [186], encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el número de ciclos cardíacos en el que se observan por primera vez burbujas en las cámaras izquierdas en el TTCE entre pacientes con y sin MAVPs visibles por TAC ($p<0,0001$). El cuarto ciclo pareció ser el mejor punto de corte para este

propósito, arrojando una sensibilidad del 81,5% y una especificidad del 71,5%, diagnosticando correctamente al 79% de los pacientes.
Sin embargo, analizando individualmente los grados, no pudimos establecer un ciclo cardíaco útil a partir del cual diferenciar entre pacientes con y sin MAVPs confirmadas por TAC dentro de cada grado de TTCE. Los estudios en muestras más grandes de pacientes quizás pudieran aclarar este aspecto.

5.5. Estudios con Gelafundina

La utilización de gelafundina como agente de contraste para la detección de MAVP en una población THH, en comparación con la solución salina agitada, mostró una clara tendencia a categorizar a los pacientes en un grado más alto para todos los grados de TTCE.

Atribuimos este hallazgo al tamaño más pequeño de la burbuja de gelafundina, aunque otras características de este medio de contraste como burbujas más estables y mayor retención de éstas [233, 234] pueden contribuir a esta diferencia. Cabe destacar que varios pacientes clasificados como TTCE negativos con solución salina pasaron al grado 1 o incluso 2 con gelafundina. No podemos concluir si este hallazgo es atribuible a una mayor capacidad de gelafundina para detectar pequeñas MAVP o simplemente a la detección de falsos positivos.

Se han informado pequeños cortocircuitos pulmonares en TTCE en el 6% de individuos sanos [115,178, 235-237]. En nuestro trabajo, a 44 pacientes en los que se realizó TTCE como parte del estudio inicial pero finalmente no cumplieron criterios clínicos o la prueba genética resultó negativa para THH se apreció un estudio positivo en tan solo 2 casos (4.5%), ambos de grado 1 con solución salina, uno de ellos grado 2 con gelafundina.

Una consecuencia de la clasificación más alta con gelafundina es una selección menos precisa de pacientes para realización posterior de TAC de confirmación, ampliando el número de casos en los que el TAC resultaría negativo. Así, serían necesarios dieciocho estudios de TAC adicionales utilizando gelafundina para detectar el mismo número de MAVPs que con solución salina agitada.

En lo relativo a los efectos secundarios, las soluciones de gelatina fluída modificada pueden causar raramente reacciones alérgicas de diversa gravedad

[238], y reacciones cruzadas relacionadas con el alérgeno galactosa-alfa 1,3-galactosa (alfa-Gal) con riesgo de anafilaxia en pacientes con antecedentes de alergia a la carne roja, pero no tuvimos en nuestra cohorte ninguna reacción adversa grave causada por la gelafundina. Tampoco hubo ningún evento adverso significativo con la solución salina agitada.

En conclusión, aunque fuimos un grupo pionero en probar la gelafundina en los estudios de contraste por la mejor calidad de las imágenes, en nuestra experiencia el uso de este agente como medio de contraste no mejoró el rendimiento frente al suero salino fisiológico agitado en la selección de pacientes elegibles para TAC posterior, y no debería usarse para orientar las decisiones en el algoritmo de detección de MAVP en pacientes con THH.

5.6. Progresión del shunt intrapulmonar

Aunque el crecimiento de las MAVPs se ha observado en estudios pequeños, no existen apenas publicaciones sobre el seguimiento de estos pacientes a medio-largo plazo con TTCE.

Pese a la limitación de que en nuestro trabajo solo conseguimos realizar una segunda TTCE 5 años después de la inclusión a 91 pacientes, cabe destacar que 3 de los 32 pacientes con un TTCE inicialmente negativo presentaron positividad posterior (9,4%), siendo el cambio no superior a un grado (es decir, desarrollo de un shunt leve en la evolución) con un promedio de tiempo tanscurrido de 7,33 años entre el último ecocardiograma realizado y la selección inicial (rango 5,1-15,3 años). Una conclusión de nuestras observaciones es que ninguno de estos pacientes sin shunt pulmonar al inicio desarrolló MAVP tratables durante el seguimiento, lo cual es congruente con los escasos datos recogidos en la literatura [194].

Similar a lo observado en el grupo de TTCE inicialmente negativo, el cambio de grado con los años en los shunts de cuantía inicial leve no fue superior a un grado, excepto en un caso en el que se apreció un aumento desde TTCE-1 a TTCE-3, con crecimiento de una MAVP tratable en la evolución.

En nuestra cohorte se produjo un incremento del cortocircuito en 16 pacientes (17,6%), de los cuales 7 desarrollaron MAVPs visibles en la TAC (7,7%), todas

subsidiarias de embolización. En 6 pacientes (87,5%) se documentó una alteración en el gen de la *Endoglina*.
Del mismo modo, 6 de estos 7 pacientes que mostraron nuevas MAVPs en el seguimiento habían sido catalogados de grados 1 o 2 en la selección inicial, por lo que podemos concluir la necesidad de repetir un TTCE evolutivo pasados 5 años a todos los pacientes que muestren shunt intrapulmonar de inicio, independientemente del grado, con el fin de detectar el crecimiento de pequeñas MAVPs que transcurridos los años puedan alcanzar un tamaño capaz de generar complicaciones por embolia paradójica. Esta recomendación parece especialmente sólida para aquellos pacientes del subtipo genético THH1.

5.7. Prevalencia de manifestaciones cerebrales

La comunicación directa entre la circulación pulmonar y la sistémica, con ausencia de capilares intermedios, puede condicionar ictus paradójicos por el shunt derecha-izquierda e infecciones del sistema nervioso central en el contexto de bacteriemias con embolismos sépticos.

Según estudios transversales entre 9 y 18% de los pacientes pueden sufrir un ictus, y hasta el 25% de los pacientes THH mayores de 65 años con MAVP no tratadas presentarán esta complicación [174, 239].
En cuanto a la posibilidad de padecer abscesos cerebrales, se ha documentado un incremento del riesgo en esta población, con tasas de 155 casos por 100.000 habitantes/año frente a 0,4/100.000/año en población no THH, y prevalencia del 7,8% en estudios observacionales [240, 241].

En la serie de Shovlin et al [174] del año 2008 se describieron tasas de ACVA y abscesos cerebrales atribuibles a MAVP del 14% y 13%, respectivamente.

En nuestra cohorte de pacientes THH, la prevalencia general de una manifestación cerebral (accidente cerebrovascular isquémico, AIT o absceso cerebral) en pacientes con cortocircuito derecha-izquierda evidenciado mediante TTCE fue del 7,6% (24 eventos en 17 pacientes de un total de 312 a los que se había realizado TTCE). Quince de estos pacientes pertenecían al subtipo genético THH1 (88,2%).

Además, en consonancia con estudios previos [177], hubo una relación entre el número de MAVPs y el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas, dado que en 13 de 17 pacientes se apreciaron MAVP múltiples (76,5%), y en cuatro (23,5%) la MAVP era única.

La presencia de una complicación cerebral difirió significativamente entre los grados de shunt pulmonar: 0,32%, 0,96%, 1,28% y 2,6% para grados 1, 2, 3 y 4 en TTCE, respectivamente. Ningún paciente con TTCE negativo presentó manifestaciones neurológicas ni en la primera visita ni en la evolución, por lo que la severidad del cortocircuito pulmonar parece predecir el riesgo de desarrollar abscesos cerebrales o ictus hemisféricos por embolia paradójica acorde a nuestros resultados.
En este punto coincidimos con Velthuis et al [179], quienes demostraron una relación entre el grado de cortocircuito de derecha a izquierda en TTCE y la prevalencia de complicaciones cerebrales (ictus isquémico, AIT, absceso cerebral) en pacientes sometidos a cribado THH, mostrándose el paso de grado 2 y 3 en ambos casos un predictor independiente de eventuales complicaciones a nivel de SNC.

No obstante, la tasa de afectación neurológica recogida en nuestra serie (7,6%) es inferior a la descrita en series previas, probablemente debido a que solo se registraron eventos mayores o clínicamente relevantes (es decir, absceso cerebral o accidente cerebrovascular isquémico comprobado) sin tener en consideración los subclínicos. Estas complicaciones ocurrieron comúnmente en individuos antes de que se hiciera el diagnóstico de THH o se detectaran las MAVP.

Se ha descrito que el riesgo de las complicaciones neurológicas aumenta con la edad del paciente. En un estudio de 71 pacientes con THH y MAVP, se produjeron complicaciones neurológicas embólicas (es decir, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o absceso cerebral) en el 10% de los pacientes menores de 30 años y en el 45% de los pacientes mayores [86].
Por contra, en nuestra serie no hubo una relación lineal entre la edad y este tipo de manifestaciones, en particular en lo que respecta a la presencia de abscesos cerebrales. Más bien al contrario, un 75% de los abscesos se presenciaron en un subgrupo poblacional joven, inferior a los 45 años. En lo referente al riesgo de ACVA la distribución de esta complicación fue similar en los diferentes grupos etarios.

En el seguimiento solo se apreciaron 3 complicaciones neurológicas (2,3%) relacionadas con MAVPs en los 132 pacientes a los que fuimos capaces de completar su evolución clínica, con un promedio de seguimiento próximo a los 10 años (9,34 ± 4,05 años).

Es probable que el cribado sistemático de familiares de pacientes afectos en un centro de referencia como el nuestro haya posibilitado la detección precoz de MAVPs relevantes pudiendo tratarlas antes de que hubieran podido ocasionar algún tipo de complicación. Además, es posible que un seguimiento más prolongado de nuestra cohorte hubiera podido dar lugar a una cifra mayor de eventos cerebrales en consonancia con el envejecimiento de nuestros pacientes, dado que nuestra población fue relativamente joven en el momento de ser incluída (47,3 ± 15,2 años).

5.8. Profilaxis antibiótica

La administración de antibióticos de forma profiláctica antes de procedimientos dentales y quirúrgicos ha sido una recomendación histórica para los pacientes con THH y MAV pulmonares, y esta es una de las cinco medidas básicas de resultado de VASCERN HHT publicadas en 2018 para el manejo de pacientes con THH (véase *European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) outcome measures for hereditary haemorrhagic telangiectasia HHT)* [242].
No obstante, no se ha definido completamente si se debe administrar o no profilaxis antibiótica de por vida a aquellos pacientes con presunta MAVP microscópica (es decir, un TTCE positivo pero una TAC de tórax negativa) o a aquellos con shunt de bajo grado (TTCE 1) que no dispongan de TAC.

De forma unánime los expertos administran antibióticos profilácticos en presencia de una derivación de grado 2 o 3 (equivalente a los grados 2 a 4 de nuestra clasificación), y gran parte de ellos los mantiene para shunts de grado 1 con una TAC de tórax negativa, actitud ésta contemplada utilizando las pautas de la *American Heart Association* (AHA) para la endocarditis bacteriana (Ver "Profilaxis antimicrobiana para la prevención de la endocarditis bacteriana").
En este sentido, en la última actualización de las guías de manejo de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria publicadas en el año 2020, tampoco ha habido novedad en cuanto a la recomendación de profilaxis antibiótica en caso

de cualquier shunt pulmonar ante toda positividad del TTCE para prevenir abscesos cerebrales después de procedimientos con riesgo de bacteriemia (Ver "Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia" 2020) [22]. De hecho, en nuestra Unidad se ha venido suministrando la tarjeta de profilaxis a todos los pacientes con TTCE positivo, aunque es muy probable que no fuese necesaria esa cobertura tan amplia.

En este punto el análisis retrospectivo de nuestra cohorte inicial, y el seguimiento posterior de una buena parte de nuestros pacientes, aporta información relevante en cuanto al escaso porcentaje de casos que mostraron abscesos cerebrales en su historia natural. De todos los pacientes que inicialmente recibimos en nuestra Unidad tan solo 8 casos (2,6%) habían presentado abscesos cerebrales antes de ser evaluados por nuestro grupo de trabajo y todos ellos tenían una mutación definida en el gen de *Endoglina*. En la evolución, solo 2 pacientes (1,5%) de los 132 a los que fue posible completar su seguimiento desarrollaron esta complicación.
Todos los pacientes excepto uno habían presentado un TTCE positivo en grado al menos moderado, y en todos ellos se había puesto de manifiesto la existencia de una MAVP subsidiaria de tratamiento quirúrgico o endovascular percutáneo. La única excepción correspondió a un paciente con 3 estudios de contraste negativos, realizados en 3 períodos de tiempo diferentes, que presentó una inmunodeficiencia severa CD4 diagnosticada durante el ingreso hospitalario debido a abscesos cerebrales múltiples; personas con recuentos de CD4 por debajo de 200 células son diagnosticadas con SIDA y están en riesgo de desarrollar infecciones oportunistas graves, dado que el VIH ataca y destruye los linfocitos CD4 del sistema inmunitario.

De nuestras observaciones se deduce que es altamente improbable desarrollar una complicación séptica cerebral motivada por una derivación pulmonar cuando la malformación pulmonar es microscópica. La única excepción recién comentada fue atribuible a un estado de inmunosupresión y no a shunt intrapulmonar.

Creemos, por tanto, que una estrategia de profilaxis antibiótica indefinida ante procedimientos con riesgo de bacteriemia no se sostiene en los shunts de cuantía leve (TTCE grado 1) en base a nuestra experiencia, más si cabe si no se trata de pacientes con un genotipo THH-1, y en este aspecto nuestro trabajo

aporta información relevante en el estado actual del conocimiento. Es probable que se necesiten estudios prospectivos con mayor número de pacientes para que nuestras conclusiones se vean refrendadas por la literatura y en consecuencia el aval posterior de comités de expertos.

5.9. Mortalidad

En lo relativo a mortalidad, publicaciones previas han mostrado resultados contradictorios sobre la esperanza de vida en pacientes con THH, algunas indicando una disminución de la longevidad en las personas afectadas por THH debido a un aumento de la mortalidad temprana.
Acerca de la causa de defunción, los estudios reflejan complicaciones asociadas como infecciones o fallo cardiaco, pero se desconoce con exactitud la mortalidad directamente relacionada con la THH [103-105].

En nuestra serie las causas de fallecimiento fueron diversas, la mayoría no estrechamente vinculadas a su patología de base, con una edad promedio del exitus de 72 ± 11.6 años (rango: 45-88 años), por debajo de la esperanza de vida estimada de la población general en nuestro país.
Nuestras observaciones apuntan a que la evolución natural de esta enfermedad rara hace que sea poco probable fallecer por complicaciones antes de los 40 años, pero parece existir un adelanto en la edad de fallecimiento con respecto a la población general.
Un 64% de los pacientes fallecidos lo hicieron por complicaciones sépticas o cardiovasculares (4 y 5 pacientes, respectivamente). En este sentido, de las 14 defunciones registradas tan solo en un caso pudimos atribuir a la propia THH la causa fundamental del exitus, lo que representa un porcentaje muy minoritario en el conjunto. Cabe la posibilidad de que al ser una muestra seleccionada en un centro de referencia como el nuestro los pacientes hayan sido seguidos de forma más estrecha y tratados más precozmente, evitando así el compromiso de órganos o el desarrollo de complicaciones potenciales derivadas de las MAVs.

Nuestros resultados resultan congruentes con el trabajo del grupo alemán de Droege et al [243] quienes compararon las causas de muerte de 55 pacientes THH fallecidos con los datos obtenidos de la población general. Los pacientes que padecían THH perdieron, en promedio, 14.8 años de vida potencial, algo

mayor en el caso de las mujeres (sexo femenino 63.5 ± 15.0 años vs sexo masculino 67.8 ± 9.7 años). Entre los pacientes THH fallecidos, el 35% murió por sepsis y el 26% por insuficiencia cardíaca, siendo ésta la principal comorbilidad no fatal en pacientes con THH (69%).

La edad media del exitus en nuestra serie fue de 72 años, acorde con la reflejada en un estudio español del año 2020 basado en registros oficiales de mortalidad [109]. En este estudio, tras analizar la información oficial del Instituto Nacional de Estadística (INE) en lo relativo a fallecimientos registrados anualmente con THH como causa básica de defunción, se identificaron 327 fallecimientos atribuidos a THH entre 1981 y 2016. La edad media de defunción por THH fue de 72,5 ± 12,4 años (rango: 11-95 años) y no hubo diferencias significativas por sexo (p = 0,053). La edad a la que se concentró el mayor porcentaje de muertes se adelantó un decenio en el caso de la THH (70-79 años), frente a las demás causas de muerte en la población general (80 años o más).

En nuestra serie la práctica totalidad de los pacientes (96,1%) tenían un diagnóstico definitivo de THH en base a test genético y no solo por criterios clínicos, lo que confiere fortaleza a nuestras observaciones dado que se trata de un conjunto de pacientes realmente afectados por esta enfermedad. Además, los datos obtenidos sobre la mortalidad están directamente obtenidos de notas clínicas propias y seguimiento estrecho de los casos, pudiendo confirmar la causa de la muerte y así relacionarla o no directamente con complicaciones derivadas de la propia THH.

No obstante, no podemos extraer una conclusión definitiva dado que a la hora de interpretar los datos relativos a mortalidad de nuestra cohorte hay que considerar la muestra relativamente baja de pacientes a los que logramos completar el seguimiento, a pesar de ser éste prolongado en el tiempo.
Es probable que en pacientes con un diagnóstico y tratamiento precoz para las MAVPs en un centro experto como el nuestro la esperanza de vida pueda ser comparable a la de la población general.

VI. LIMITACIONES

- Nuestro estudio presenta un diseño retrospectivo realizado en un centro de referencia nacional, lo cual puede haber introducido un sesgo de selección y debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Además, el número de pacientes pediátricos es muy reducido en comparación a la población adulta por lo que las observaciones no pueden hacerse extensivas a este grupo poblacional.

- Una limitación para extraer conclusiones definitivas respecto a los datos sobre mortalidad es que hemos realizado un mero análisis descriptivo de los fallecimientos en una cohorte solamente de THH, sin que nuestro análisis de supervivencia haya comparado la mortalidad entre casos THH con controles emparejados por edad y sexo de la población general.

- En una pequeña proporción de pacientes alguna de las exploraciones radiológicas fue realizada en otros centros y basada en los informes escritos por profesionales no pertenecientes a nuestro hospital, sin bien la TTCE siempre fue efectuada en nuestra Unidad. Además, la técnica de MLPA y la secuenciación del gen de Smad 4 no estuvieron disponibles desde el inicio del estudio, aunque pensamos que esta última limitación apenas tiene influencia dado que la práctica totalidad de nuestra población base presentó un estudio genético positivo.

- Por motivos de competencias autonómicas desafortunadamente a partir del año 2016 muchos de los pacientes provenientes de otras CC.AA. dejaron de acudir a nuestra Unidad, procediendo a su cuidado profesionales de las áreas sanitarias correspondientes. Así, perdimos el seguimiento del 27% de los pacientes de la población objeto de estudio (55 de los 205 pacientes a los que se habían realizado ambas pruebas TTCE y TC tórax), y solo se pudo completar un TTCE pasados 5 años desde la selección inicial a 91 pacientes (44,4%), lo cual debemos tomar en consideración en el análisis de nuestras observaciones.

- Nuestro trabajo basó la cuantía del shunt en el paso de burbujas visibles en la ecocardiografía bidimensional 2D, con valoración visual del paso. Se necesitan métodos más objetivos para estimar la cantidad del shunt pulmonar, y en este sentido la ecocardiografía-3D con reconstrucción multiplanar podría resultar una herramienta prometedora para incrementar el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía en este escenario. El número de procedimientos eco-3D ha experimentado un crecimiento exponencial en el último lustro, pero por desgracia esta técnica no estaba vigente al inicio de nuestro trabajo, por lo que no fue utilizada de forma rutinaria en nuestra cohorte de pacientes. Recientemente, se han propuesto técnicas semiautomáticas de cuantificación del paso según el cambio en la ecodensidad mediante un sistema de postprocesado informático basado en escala de grises [244]; estos métodos parecen incrementar la especificidad respecto a la estimación visual clásica, reduciendo el número de TC innecesarias hasta en un 11%, pero aún deben ser validados en estudios más amplios.

- Otro condicionante es que en algunos de los exámenes iniciales se utilizó TAC de 2 detectores. Los sistemas más sensibles probablemente detectarían una mayor cantidad de pequeñas MAVP, y esto podría justificar la baja incidencia de MAVP apreciadas en nuestro grupo de TTCE-grado 1 en relación con otros estudios. Sin embargo, creemos que esta limitación no influye significativamente en la interpretación de los resultados, ya que no afectaría a la detección de MAVP significativas.

- Sin resultar una limitación en sentido estricto, cabe considerar que no se excluyó a los pacientes que se habían sometido a una embolización previa de MAVP porque, en la práctica clínica, la presencia de paso de contraste evidenciada en el TTCE en estos pacientes indica la necesidad de una evaluación por TAC para descartar una eventual recanalización. De hecho, el no excluir a este subgrupo creemos que imprime fortaleza a nuestras observaciones, dado que representan una proporción de pacientes con especial riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con la THH, completando la visión de conjunto de los pacientes afectados por esta enfermedad.

- A pesar de estas posibles limitaciones, el tamaño de la muestra y sus características globales nos parecen suficientemente representativas para que gran parte de nuestras observaciones sean concluyentes. 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.

VII. CONCLUSIONES

1. La evidencia de un shunt intrapulmonar leve (grado 1) carece de relevancia clínica, y no precisa de la realización de una TAC torácica adicional, ya que no se acompaña de la existencia de MAVPs tratables.

2. La presencia de un paso de contraste grado 2 se asoció a la visualización de MAVPs mediante TAC en un 42,9%, aunque en la mayoría de los casos la MAVP no presentó un diámetro de arteria aferente susceptible de tratamiento endovascular. Solo un 16,7% mostraron MAVPs candidatas de inicio a embolización. En este grupo de pacientes existe todavía un margen de mejora en la estratificación, con vistas a la indicación de una TAC posterior.

3. Los pacientes sometidos a embolización percutánea tienden a disminuir la cuantía del cortocircuito, pero la mayoría mantendrán un TTCE positivo en diversos grados. En nuestro estudio, el 97,3% de los pacientes a los que se había realizado algún procedimiento persistieron con positividad del TTCE.

4. No existe un ciclo cardíaco útil para diferenciar con seguridad un origen intra o extracardíaco del shunt. La presencia de MAVPs múltiples o de un gran tamaño genera un paso precoz de burbujas, indistinguible de los shunts intracardíacos.

5. En los pacientes con MAVPs visibles en la TAC el paso de burbujas observado en el TTCE ocurre antes que en aquellos con un TAC de tórax negativo.

6. La utilización de gelafundina como una alternativa al suero salino fisiológico como agente de contraste no mejoró el rendimiento en la selección de pacientes para realizar una TAC, conduciendo a un exceso de estudios innecesarios, por lo que no debe utilizarse para guiar decisiones en el algoritmo diagnóstico de MAVPs.

7. La presencia de anemia no condiciona la cuantía del cortocircuito intrapulmonar.

8. La proporción de complicaciones derivadas de la presencia de MAVPs fue poco frecuente. La mayoría se dieron en pacientes THH1 y con un paso importante de burbujas (grados 3-4). Acorde a nuestras observaciones parece altamente improbable desarrollar un absceso cerebral en presencia de un TTCE grado 1, lo que cuestiona la necesidad de profilaxis antibiótica indefinida en este grupo de pacientes.

9. Los pacientes fallecidos a lo largo del seguimiento lo hicieron por enfermedades comunes, no directamente atribuíbles a la propia THH.

10. Un 17,6% de los pacientes presentaron un incremento en el grado de cortocircuito durante el seguimiento. En un 6,6% esa progresión se correspondió con crecimiento de MAVPs potencialmente embolizables en pacientes catalogados de grados 1 o 2 en la selección inicial. Estos datos nos permiten sugerir la necesidad de repetir una prueba de TTCE a los 5 años para corroborar estabilidad y descartar eventuales incrementos en el tamaño de las MAVPs. Esta recomendación es especialmente sólida para pacientes THH1.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2009; 17(7):860-71. doi: 10.1038/ ejhg.2009.35. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19337313; PMCID: PMC2986493.
2. Jessurun GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH, Nossent JC. Cerebral arteriovenous malformations in the Netherlands Antilles. High prevalenceof hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple arteriovenous malformations. Clin Neurol Neurosurg 1993; 95:193-98
3. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia:a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. J Intern Med 1999; 8:345-351
4. Plauchu H, de Chadarévian J-P, Bideau A et al: Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet 1989; 32:291-97.
5. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. TheUK prevalence for hereditary hemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. Thorax 2014; 69:161-7
6. Morales C, Megía R, del Valle A, Mazón A, García Mantilla J, Rama J.La enfermedad de Rendu-Osler-Weber (Telangiectasia hemorrágica hereditaria). Presentación de 30 casos. Acta Otorrinolaring Esp 1997; 48:625-9.
7. Roberto Zarrabeitia Puente, Jesús Bueno, Matilde Salcedo, Jose María Cuesta, Sarah Marqués, Cristina Menéndez, Ana Bustamante, Jose Luis Fernández-Forcelledo, Jose Luis Martín Gurpegui, Angel De La Mora, Sara Rodríguez Prado, Luisa María Botella, Carmen Fariñas-Álvarez and Jose Antonio Parra. Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. Hereditary Genetics. 2016: Volume 5: 173-5.
8. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet. 1994 Dec;8(4):345-51. doi: 10.1038/ng1294-345. PMID: 7894484.
9. Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, Johnson DW, Allen WP, Schwartz CE, Jackson CE, Porteous ME, Marchuk DA. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia

type 2. Am J Hum Genet. 1997 Jul; 61(1):60-7. doi: 10.1086/513903. PMID: 9245985; PMCID: PMC1715857.

10. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Guttmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kucherlapati R, Porteous ME, Marchuk DA. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. Nat Genet. 1996 Jun;13(2):189-95. doi: 10.1038/ng0696-189. PMID: 8640225.
11. 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 Oct;138(4):833-9. doi: 10.1378/chest.09-1849. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154077.
12. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, Gedge F, Tang W, Coon H, Mao R. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. Am J Med Genet A. 2006 Mar 1;140(5):463-70. doi: 10.1002/ajmg.a.31101. PMID: 16470787.
13. McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. Am J Med Genet. 2000 Aug 14;93(4):320-7. doi: 10.1002/1096-8628(20000814)93:4<320::aid-ajmg12>3.0.co;2-r. PMID: 10946360.
14. Sutton HG. Familial epistaxis. Medical Mirror 1864; 1:769-81
15. Rendu, HJLM. Epistaxis répétées chez un sujét porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz de Hôp* 1896; 135:1322-6.
16. Osler W. On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectasias of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12:333-337.
17. Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhage. *QJM* 1907; 1:53-8.
18. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomata (telangiectases)of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907; 1:160-2.
19. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Bull Johns Hopkins Hosp 1909; 20:63-75
20. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagictelangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J 2003; 79:18-24.
21. L Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A,

Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous ME, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJ, White RI, Young LH, Zarrabeitia R; HHT Foundation International - Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet. 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19553198.

22. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, Deslandres E, Kasthuri RS, Lausman A, Poetker D, Ratjen F, Chesnutt MS, Clancy M, Whitehead KJ, Al-Samkari H, Chakinala M, Conrad M, Cortes D, Crocione C, Darling J, de Gussem E, Derksen C, Dupuis-Girod S, Foy P, Geisthoff U, Gossage JR, Hammill A, Heimdal K, Henderson K, Iyer VN, Kjeldsen AD, Komiyama M, Korenblatt K, McDonald J, McMahon J, McWilliams J, Meek ME, Mei-Zahav M, Olitsky S, Palmer S, Pantalone R, Piccirillo JF, Plahn B, Porteous MEM, Post MC, Radovanovic I, Rochon PJ, Rodriguez-Lopez J, Sabba C, Serra M, Shovlin C, Sprecher D, White AJ, Winship I, Zarrabeitia R. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med. 2020 Dec 15;173(12):989-1001. doi: 10.7326/M20-1443. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32894695.
23. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. J Med Genet. 2005 Jul;42(7):577-82. doi: 10.1136/jmg.2004.028712. PMID: 15994879; PMCID: PMC1736109.
24. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, Tang W, Miller F, Mao R. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. Am J Med Genet A. 2006 Oct 15;140(20):2155-62. doi: 10.1002/ajmg.a.31450. PMID: 16969873.
25. Shovlin, C. L., J. M. B. Hughes, E. G. D. Tuddenham, I. Temperley, Y. F. N. Perembelon, J. Scott, C. E. Seidman, and J. G. Seidman. 1994. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. Nat. Genet. 6:205–209.
26. McDonald, M. T., K. A. Papenberg, S. Ghosh, A. A. Glatfelter, B. B. Biesecker, E. A. Helmbold, D. S. Markel, A. Zolotor, W. C. McKinnon, J. L. Vanderstoep, C. E. Jackson, M. Iannuzzi, F. S. Collins, M. Boehnke, M. E. Porteous, A. E. Guttmacher, and D. A. Marchuk. 1994. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. Nat. Genet. 6:197–204.
27. Heutink, P., T. Haitjema, G. J. Breedveld, B. Janssen, L. A. Sandkuijl, C. J. M. Bontekoe, C. J. J. Westermann, and B. A. Oostra. 1994. Linkage of hereditary

haemorrhagic telangiectasia to chromosome 9q34 and evidence for locus heterogeneity. J. Med. Genet. 31:933–936.

28. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet. 1994 Dec;8(4):345-51. doi: 10.1038/ng1294-345. PMID: 7894484.L
29. Sanz-Rodriguez F, Fernandez-L A, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Ramírez JR, Coto E, Bernabeu C, Botella LM. Mutation analysis in Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: deficient endoglin up-regulation in activated monocytes. Clin Chem. 2004 nov;50(11):2003-11. doi: 10.1373/clinchem.2004.035287. Epub 2004 Sep 16. PMID: 15375013.
30. Johnson, D. W., J. N. Berg, M. A. Baldwin, C. J. Gallione, I. Marondel, S. J. Yoon, T. T. Stenzel, M. Speer, M. A. Pericak-Vance, A. Diamond, A. E. Guttmacher, C. E. Jackson, L. Attisano, R. Kucherlapati, M. E. M. Porteous, and D. A. Marchuk. 1996. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. Nat. Genet. 13:189–195.
31. Berg, J. N., C. J. Gallione, T. T. Stenzel, D. W. Johnson, W. P. Allen, C. E. Schwartz, C. E. Jackson, M. E. M. Porteous, and D. A. Marchuk. 1997. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. Am. J. Hum. Genet. 61:60–67
32. Attisano L, Cárcamo J, Ventura F, Weis FM, Massagué J, Wrana JL. Identification of human activin and TGF beta type I receptors that form heteromeric kinase complexes with type II receptors. Cell. 1993 Nov 19;75(4):671-80. doi: 10.1016/0092-8674(93)90488-c. PMID: 8242742.
33. ten Dijke P, Yamashita H, Ichijo H, Franzén P, Laiho M, Miyazono K, Heldin CH. Characterization of type I receptors for transforming growth factor-beta and activin. Science. 1994 Apr 1;264(5155):101-4. doi: 10.1126/science.8140412. PMID: 8140412.
34. Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, Piovesan B, Rushlow D, Vandezande K, Zhang E, Ozcelik H, Gallie BL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. J Med Genet. 2006 Sep;43(9):722-8. doi: 10.1136/jmg.2006.042606. Epub 2006 May 11. PMID: 16690726; PMCID: PMC2564570.
35. Latino GA, Brown D, Glazier RH, Weyman JT, Faughnan ME. Targeting under-diagnosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: ¿a model approach for rare diseases? Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 25; 9:115. doi: 10.1186/s13023-014-0115-7. PMID: 25060326; PMCID: PMC4222286.
36. 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 Jul;27(7):667-75. doi: 10.1002/humu.20342. PMID: 16752392.

37. Fontalba A, Fernández-Luna JL, Zarrabeitia R, Recio-Poveda L, Albiñana V, Ojeda-Fernández ML, Bernabéu C, Alcaraz LA, Botella LM. Copy number variations in endoglin locus: mapping of large deletions in Spanish families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. BMC Med Genet. 2013 nov 25; 14:121. doi: 10.1186/1471-2350-14-121. PMID: 24267784; PMCID: PMC4222255.
38. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, Mitchell G, Drouin E, Westermann CJ, Marchuk DA. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in *MADH4* (SMAD4). Lancet. 2004 Mar 13;363(9412):852-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15732-2. PMID: 15031030.
39. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, Danesino C, Perego M, Olivieri C. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. Genet Med. 2014 Jan;16(1):3-10. doi: 10.1038/gim.2013.62. Epub 2013 May 30. PMID: 23722869.
40. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, Young S, Plant P, Fülöp GT, Langa C, Morrell NW, Botella LM, Bernabeu C, Stevenson DA, Runo JR, Bayrak-Toydemir P. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Hum Genet. 2013 Sep 5;93(3):530-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.004. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23972370; PMCID: PMC3769931.
41. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Front Genet. 2015 Jan 8;5:456. doi: 10.3389/fgene.2014.00456. PMID: 25620979; PMCID: PMC4288046.
42. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D13-21. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.035. PMID: 24355637.
43. Sopeña B, Pérez-Rodríguez MT, Portela D, Rivera A, Freire M, Martínez-Vázquez C. High prevalence of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Eur J Intern Med. 2013 Apr;24(3):e30-4. doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.012. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23246127.
44. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. J Med Genet. 2006 feb;43(2):97-110.

doi: 10.1136/jmg.2005.030833. Epub 2005 May 6. PMID: 15879500; PMCID: PMC2603035.

45. Fontalba A, Fernandez-L A, García-Alegria E, Albiñana V, Garrido-Martin EM, Blanco FJ, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Bernabeu-Herrero ME, Ojeda ML, Fernandez-Luna JL, Bernabeu C, Botella LM. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. BMC Med Genet. 2008 Aug 1; 9:75. doi: 10.1186/1471-2350-9-75. PMID: 18673552; PMCID: PMC2518546.
46. Lesca G, Burnichon N, Raux G, Tosi M, Pinson S, Marion MJ, Babin E, Gilbert-Dussardier B, Rivière S, Goizet C, Faivre L, Plauchu H, Frébourg T, Calender A, Giraud S, French Rendu-Osler Network Distribution of *ENG* and *ACVRL1* (ALK1) mutations in French HHT patients. Hum Mutat. 2006; 27:598. doi: 10.1002/ humu.9421
47. Olivieri C, Pagella F, Semino L, Lanzarini L, Valacca C, Pilotto A, Corno S, Scappaticci S, Manfredi G, Buscarini E, Danesino C. Analysis of *ENG* and *ACVRL1* genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies. J Hum Genet. 2007;52(10):820-829. doi: 10.1007/s10038-007-0187-5. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17786384.
48. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Guttmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kucherlapati R, Porteous ME, Marchuk DA. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. Nat Genet. 1996 Jun;13(2):189-95. doi: 10.1038/ng0696-189. PMID: 8640225.
49. Letteboer TG, Zewald RA, Kamping EJ, de Haas G, Mager JJ, Snijder RJ, Lindhout D, Hennekam FA, Westermann CJ, Ploos van Amstel JK. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: *ENG* and ALK-1 mutations in Dutch patients. Hum Genet. 2005 Jan;116(1-2):8-16. doi: 10.1007/s00439-004-1196-5. Epub 2004 Oct 23. PMID: 15517393.
50. Fernández-L A, Sanz-Rodriguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF-beta signaling pathway. Clin Med Res. 2006 Mar;4(1):66-78. doi: 10.3121/cmr.4.1.66. PMID: 16595794; PMCID: PMC1435660.
51. Núñez-Gómez E, Pericacho M, Ollauri-Ibáñez C, Bernabéu C, López-Novoa JM. The role of endoglin in post-ischemic revascularization. Angiogenesis. 2017 Feb;20(1):1-24. doi: 10.1007/s10456-016-9535-4. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27943030.
52. Govinden R, Bhoola KD. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor-beta. Pharmacol Ther. 2003 May;98(2):257-65. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00035-4. PMID: 12725873.

53. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). Growth Factors. 1993;8(1):1-9. doi: 10.3109/08977199309029129. PMID: 8448037.
54. Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. J Biochem. 2010 Jan;147(1):35-51. doi: 10.1093/jb/ mvp148. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762341.
55. di Clemente N, Belville C. Anti-Müllerian hormone receptor defect. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec;20(4):599-610. doi: 10.1016/ j. beem.2006.09.004. PMID: 17161334.
56. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. Nature. 2003 Oct 9;425(6958):577-84. doi: 10.1038/nature02006. PMID: 14534577.
57. Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G. Controlling the angiogenic switch: a balance between two distinct TGF-b receptor signaling pathways. Trends Cardiovasc Med. 2003 Oct;13(7):301-7. doi: 10.1016/s1050-1738(03)00142-7. PMID: 14522471.
58. Oh SP, Seki T, Goss KA, Imamura T, Yi Y, Donahoe PK, Li L, Miyazono K, ten Dijke P, Kim S, Li E. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1 signaling in the regulation of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 14;97(6):2626-31. doi: 10.1073/pnas.97.6.2626. PMID: 10716993; PMCID: PMC15979.
59. Chen YG, Massagué J. Smad1 recognition and activation by the ALK1 group of transforming growth factor-beta family receptors. J Biol Chem. 1999 Feb 5;274(6):3672-7. doi: 10.1074/jbc.274.6.3672. PMID: 9920917.
60. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Rosendahl A, Sideras P, ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors. EMBO J. 2002 Apr 2;21(7):1743-53. doi: 10.1093/emboj/21.7.1743. PMID: 11927558; PMCID: PMC125949.
61. Albiñana V, Zafra MP, Colau J, Zarrabeitia R, Recio-Poveda L, Olavarrieta L, Pérez-Pérez J, Botella LM. Mutation affecting the proximal promoter of Endoglin as the origin of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. BMC Med Genet. 2017 Feb 23;18(1):20. doi: 10.1186/s12881-017-0380-0. PMID: 28231770; PMCID: PMC5324315.
62. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, Frazer ZC, Megy K, Bernabeu-Herrero ME, Shurr A, Brimley J, Patel D, Kell L, Stephens J, Turbin IG, Aldred MA, Penkett CJ, Ouwehand WH, Jovine L, Turro E. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Blood. 2020 Oct 22;136(17):1907-1918. doi: 10.1182/blood.2019004560. PMID: 32573726; PMCID: PMC7717479.

63. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Lebrin F, Larsson J, Mummery C, Karlsson S, ten Dijke P. Activin receptor-like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGFbeta/ALK5 signaling. Mol Cell. 2003 Oct;12(4):817-28. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00386-1. PMID: 14580334.
64. Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, Porteous ME, Oh SP, Hale LP, Marchuk DA. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. Hum Mol Genet. 2003 Mar 1;12(5):473-82. doi: 10.1093/hmg/ddg050. PMID: 12588795.
65. Egido-Turrión C, Rossi E, Ollauri-Ibáñez C, Pérez-García ML, Sevilla MA, Bastida JM, González-Porras JR, Rodríguez-Barbero A, Bernabeu C, Lopez-Novoa JM, Pericacho M. Functional Alterations Involved in Increased Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Mouse Models. Front Med (Lausanne). 2022 May 19;9:871903. doi: 10.3389/fmed.2022.871903. PMID: 35665360; PMCID: PMC9160577.
66. Liu J, Yang J, Tang X, Li H, Shen Y, Gu W, Zhao S. Homozygous *GDF2*-Related Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in a Chinese Family. Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20191970. doi: 10.1542/peds.2019-1970. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669404.
67. Pece N, Vera S, Cymerman U, White RI Jr, Wrana JL, Letarte M. Mutant endoglin in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 is transiently expressed intracellularly and is not a dominant negative. J Clin Invest. 1997 Nov 15;100(10):2568-79. doi: 10.1172/JCI119800. PMID: 9366572; PMCID: PMC508458.
68. Abdalla SA, Pece-Barbara N, Vera S, Tapia E, Paez E, Bernabeu C, Letarte M. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. Hum Mol Genet. 2000 May 1;9(8):1227-37. doi: 10.1093/hmg/9.8.1227. PMID: 10767348.
69. Botella LM, Sánchez-Elsner T, Rius C, Corbí A, Bernabéu C. Identification of a critical Sp1 site within the endoglin promoter and its involvement in the transforming growth factor-beta stimulation. J Biol Chem. 2001 Sep 14;276(37):34486-94. doi: 10.1074/jbc.M011611200. Epub 2001 Jun 29. PMID: 11432852.
70. Blanco FJ, Santibanez JF, Guerrero-Esteo M, Langa C, Vary CP, Bernabeu C. Interaction and functional interplay between endoglin and ALK-1, two components of the endothelial transforming growth factor-beta receptor complex. J Cell Physiol. 2005 Aug;204(2):574-84. doi: 10.1002/jcp.20311. PMID: 15702480.
71. Lebrin F, Goumans MJ, Jonker L, Carvalho RL, Valdimarsdottir G, Thorikay M, Mummery C, Arthur HM, ten Dijke P. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. EMBO J. 2004 Oct

13;23(20):4018-28. doi: 10.1038/sj.emboj.7600386. Epub 2004 Sep 23. PMID: 15385967; PMCID: PMC524335.

72. Merlo CA, Yin LX, Hoag JB, Mitchell SE, Reh DD. The effects of epistaxis on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Int Forum Allergy Rhinol. 2014 Nov;4(11):921-5. doi: 10.1002/alr.21374. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25145809.
73. 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 Jan 23;15(1):19. doi: 10.1186/s12955-017-0586-z. PMID: 28114930; PMCID: PMC5259834.
74. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000 Mar 6;91(1):66-7. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1 <66:aid-ajmg12 >3.0.co; 2-p. PMID: 10751092.
75. Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet. 1989 Mar;32(3):291-7. doi: 10.1002/ajmg.1320320302. PMID: 2729347.
76. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, Comelli M, Salvante D, Stella A, Resta N, Logroscino G, Resta F, Sabbà C. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2012 Jun 7;7:33. doi: 10.1186/1750-1172-7-33. PMID: 22676497; PMCID: PMC3458963.
77. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, Assennato G, Guanti G. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. QJM. 2006 May;99(5):327-34. doi: 10.1093/qjmed/hcl037. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16595564.
78. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. Neurology. 2015 May 5;84(18):1886-93. doi: 10.1212/WNL. 0000000000001538. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25862798; PMCID: PMC4433463.
79. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2013 May;123(5):1092-9. doi: 10.1002/lary.23893. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23404156.
80. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Gastroenterol. 2000 Feb;95(2):415-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01792.x. PMID: 10685743.

81. van Tuyl SA, Letteboer TG, Rogge-Wolf C, Kuipers EJ, Snijder RJ, Westermann CJ, Stolk MF. Assessment of intestinal vascular malformations in patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia and anemia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Feb;19(2):153-8. doi: 10.1097/01.meg.0000252633.88419.04. PMID: 17273001.
82. Schwenter F, Faughnan ME, Gradinger AB, Berk T, Gryfe R, Pollett A, Cohen Z, Gallinger S, Durno C. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. J Gastroenterol. 2012 Jul;47(7):795-804. doi: 10.1007/s00535-012-0545-8. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22331366.
83. Stoll J, Kupfer SS. Risk Assessment and Genetic Testing for Inherited Gastrointestinal Syndromes. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 Sep;15(9):462-470. PMID: 31787853; PMCID: PMC6875877.
84. Eker OF, Boccardi E, Sure U, Patel MC, Alicante S, Alsafi A, Coote N, Droege F, Dupuis O, Fialla AD, Jones B, Kariholu U, Kjeldsen AD, Lefroy D, Lenato GM, Mager HJ, Manfredi G, Nielsen TH, Pagella F, Post MC, Rennie C, Sabbà C, Suppressa P, Toerring PM, Ugolini S, Buscarini E, Dupuis-Girod S, Shovlin CL. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 29;15(1):165. doi: 10.1186/s13023-020-01386-9. PMID: 32600364; PMCID: PMC7322871.
85. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, Fayad PB, Awad IA, White RI Jr. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 1998 Mar;19(3):477-84. PMID: 9541302; PMCID: PMC8338257.
86. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Stroke. 2001 Apr;32(4):877-82. doi: 10.1161/01.str.32.4.877. PMID: 11283386.
87. Poisson A, Vasdev A, Brunelle F, Plauchu H, Dupuis-Girod S; French Italian HHT network. Acute paraplegia due to spinal arteriovenous fistula in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Eur J Pediatr. 2009 Feb;168(2):135-9. doi: 10.1007/s00431-008-0863-2. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19020899.
88. Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia. Headache. 1993 Mar;33(3): 145-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1993. hed3303145.x. PMID: 8486513.
89. Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJ. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic

telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. Chest. 2005 Oct;128(4):2485-9. doi: 10.1378/chest.128.4.2485. PMID: 16236913.

90. Post MC, van Gent MW, Plokker HW, Westermann CJ, Kelder JC, Mager JJ, Overtoom TT, Schonewille WJ, Thijs V, Snijder RJ. Pulmonary arteriovenous malformations associated with migraine with aura. Eur Respir J. 2009 Oct;34(4):882-7. doi: 10.1183/09031936.00179008. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19324948.
91. Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, Budts W, Snijder RJ, Plokker HW, Westermann CJ. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine. Neurology. 2006 Jan 24;66(2):202-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000194257.75559.b0. PMID: 16434654.
92. Sabbà C, Pompili M. Review article: the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Aliment Pharmacol Ther 2008; 5:523-33.
93. García-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). J Hepatol 2007;46:499-507.
94. Wu JS, Saluja S, García-Tsao G, Chong A, Henderson KJ, White RI, Jr. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT and clinical findings do not correlate in symptomatic patients. Am J Roentgenol 2006;187:399-405.
95. Larson AM. Liver disease in hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Clin Gastroenterol 2003;2:149-58.
96. Memeo M, Scardapane A, Stabile Ianora AA, Sabbà C, Angelelli G. Hereditary haemorrhagic teleangiectasia: diagnostic imaging of visceral involvement. Curr Pharm Des. 2006;12(10):1227-35. doi: 10.2174/138161206776361363. PMID: 16611105.
97. Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Buonamico P, Sabbà C, Angelelli G. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings. Abdom Imaging. 2004 Mar-Apr;29(2):211-20. doi: 10.1007/s00261-003-0101-3. PMID: 15290948.
98. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. Radiology. 2004 Jan;230(1):250-9. doi: 10.1148/radiol.2301021745. Epub 2003 Nov 26. PMID: 14645886.
99. Ford TJ, Fong MW, Cheah BC, Alexopolous C. Pulmonary hypertension and hepatic encephalopathy: lethal complications of Rendu-Osler-Weber disease. J R Coll Physicians Edinb. 2014;44(2):126-9. doi: 10.4997/JRCPE.2014.207. PMID: 24999773.
100. Brenard R, Chapaux X, Deltenre P, Henrion J, De Maeght S, Horsmans Y, Borbath I, Leenaerts A, Van Cauter J, Francque S, Sersté T, Moreno C, Orlent H, Mengeot P, Lerut J, Sempoux C. Large spectrum of liver vascular lesions

including high prevalence of focal nodular hyperplasia in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: the Belgian Registry based on 30 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;22(10):1253-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833ac4a1. PMID: 20631626.

101. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, Lupinacci G, Brambilla G, Menozzi F, De Grazia F, Gazzaniga P, Inama G, Bonardi R, Blotta P, Forner P, Olivieri C, Perna A, Grosso M, Pongiglione G, Boccardi E, Pagella F, Rossi G, Zambelli A. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. Dig Dis Sci. 2011 Jul;56(7):2166-78. doi: 10.1007/s10620-011-1585-2. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21290179; PMCID: PMC3112486.
102. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Respiration. 2017;94(4):315-330. doi: 10.1159/000479632. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28850955.
103. de Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE, Westermann CJ, Snijder RJ, Faughnan ME, Mager JJ. Life expextancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2016 Apr 22;11:46. doi: 10.1186/s13023-016-0427-x. PMID: 27102204; PMCID: PMC4841052.
104. Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, Stang A, Lang S, Geisthoff U. Life expectancy and comorbidities in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Vasc Med. 2018 Aug;23(4):377-383. doi: 10.1177/1358863X18767761. Epub 2018 May 20. PMID: 29781402.
105. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. J Intern Med. 1999 Jan;245(1):31-9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00398.x. PMID: 10095814.
106. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. Neurology. 2015 May 5;84(18):1886-93. doi: 10.1212/WNL.0000000000001538. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25862798; PMCID: PMC4433463.
107. 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 Nov 22;11(1):157. doi: 10.1186/s13023-016-0533-9. PMID: 27876060; PMCID: PMC5120428.
108. de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, Kelder JC, Post MC, Snijder RJ, Mager JJ. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of

Excellence. J Clin Med. 2020 Nov 6;9(11):3581. doi: 10.3390/jcm9113581. PMID: 33172103; PMCID: PMC7694763.

109. Ortega-Torres A, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditaria y variabilidad geográfica en España (1981-2016) [Mortality attributed to hereditary haemorrhagic telangiectasia and geographical variability in Spain (1981-2016)]. Gac Sanit. 2020 Jan-Feb;34(1):37-43. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.08.004. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30600115.
110. Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, Stang A, Lang S, Geisthoff U. Life expectancy and comorbidities in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Vasc Med. 2018 Aug;23(4):377-383. doi: 10.1177/1358863X18767761. Epub 2018 May 20. PMID: 29781402.
111. Edwards CP, de Gussem EM, Mager JJ, Westermann CJ, Faughnan ME. Life expectancy of parents with hereditary hemorrhagic telangiectasia in a Canadian population. *Can Respir J* 2010;17:49
112. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, Assennato G, Guanti G. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. QJM. 2006 May;99(5):327-34. doi: 10.1093/qjmed/hcl037. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16595564.
113. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. Medicine (Baltimore). 2007 Jan;86(1):1-17. doi: 10.1097/MD.0b013e31802f8da1. PMID: 17220751.
114. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Dec 1;190(11):1217-28. doi: 10.1164/rccm.201407-1254CI. PMID: 25420112; PMCID: PMC4315816.
115. 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 Oct;138(4):833-9. doi: 10.1378/chest.09-1849. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154077.
116. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, Fariñas-Alvarez C, Cuesta JM, Ortiz P, Zarrabeitia R, Pérez del Molino A, Bustamante M, Botella LM, Delgado MT. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1279-85. doi: 10.1183/09031936.00104309. Epub 2009 Dec 8. PMID: 19996192.

117. Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. World J Cardiol. 2015 May 26;7(5):230-7. doi: 10.4330/wjc.v7.i5.230. PMID: 26015855; PMCID: PMC4438464.
118. Vorselaars V, Velthuis S, van Gent M, Westermann C, Snijder R, Mager J, Post M. Pulmonary Hypertension in a Large Cohort with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Respiration. 2017;94(3):242-250. doi: 10.1159/000458447. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28743113.
119. Revuz S, Decullier E, Ginon I, Lamblin N, Hatron PY, Kaminsky P, Carette MF, Lacombe P, Simon AC, Rivière S, Harlé JR, Fraisse A, Lavigne C, Leguy-Seguin V, Chaouat A, Khouatra C, Dupuis-Girod S, Hachulla E. Pulmonary hypertension subtypes associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia: Haemodynamic profiles and survival probability. PLoS One. 2017 Oct 5;12(10):e0184227. doi: 10.1371/journal.pone.0184227. PMID: 28981519; PMCID: PMC5628806
120. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. ERJ Express. Published on December 13, 2018 [DOI: 10.1183/13993003.01913-2018]
121. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, Jørn Carlsen, Andrew J S Coats, Pilar Escribano-Subias, Pisana Ferrari, Diogenes S Ferreira, Hossein Ardeschir Ghofrani, George Giannakoulas, David G Kiely, Eckhard Mayer, Gergely Meszaros, Blin Nagavci, Karen M Olsson, Joanna Pepke-Zaba, Jennifer K Quint, Göran Rådegran, Gerald Simonneau, Olivier Sitbon, Thomy Tonia, Mark Toshner, Jean Luc Vachiery, Anton Vonk Noordegraaf, Marion Delcroix, Stephan Rosenkranz, ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731, https://doi.org /10.1093/eurheartj/ehac237.
122. James R. Gossage. Pulmonary Arteriovenous Malformations. A State of the Art Review. Am J Respir Crit Care Med1998 Aug;158(2):643-61
123. Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC, Scherbel AJ. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. Semin Roentgenol. 2012 Apr;47(2):106-17. doi: 10.1053/j.ro.2011.11.002. PMID: 22370189.

124. Churton, T. 1897. Multiple aneurysms of the pulmonary artery. Br. Med. J. 1:1223–1225.
125. Wilkins GD. Ein Fall von multiplen pulmonalis aneurysmen. BeitrKlinisTuberk 1917; 39: 1-10.
126. Rhodes CB. Cavernous hemangiomas of lung with secondary polycitemia. JAMA 1938; 110: 1914-5.
127. Pugash RA. Pulmonary arteriovenous malformations: overview and transcatheter embolotherapy. Can Assoc Radiol J. 2001 Apr;52(2):92-102; quiz 74-6. PMID: 11339152.
128. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, Chinet T, Bourgault-Villada I, Blivet S, Roume J, Lesur G, Blondel JH, Fagnou C, Ozanne A, Chagnon S, El Hajjam M. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. Diagn Interv Imaging. 2013 Sep;94(9):835-48. doi: 10.1016/j.diii.2013.03.014. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23763987.
129. Brillet PY, Dumont P, Bouaziz N, Duhamel A, Laurent F, Remy J, Remy-Jardin M. Pulmonary arteriovenous malformation treated with embolotherapy: systemic collateral supply at multidetector CT angiography after 2-20-year follow-up. Radiology. 2007 Jan;242(1):267-76. doi: 10.1148/radiol.2421041571. Epub 2006 Nov 20. PMID: 17116729.
130. Shovlin CL. Circulatory contributors to the phenotype in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Front Genet. 2015 Apr 9;6:101. doi: 10.3389/fgene.2015.00101. PMID: 25914716; PMCID: PMC4391027.
131. Esplin MS, Varner MW. Progression of pulmonary arteriovenous malformation during pregnancy: case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 1997 Apr;52(4):248-53. doi: 10.1097/00006254-199704000-00022. PMID: 9095491.
132. Anin SR, Ogunnoiki W, Sabharwal T, Harrison-Phipps K. Pulmonary arteriovenous malformation unmasked in pregnancy: A case report. Obstet Med. 2013 Dec;6(4):179-81. doi: 10.1177/1753495X13488358. Epub 2013 Jul 25. PMID: 27656254; PMCID: PMC5004323.
133. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med. 1995 Apr 1;122(7):521-9. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00008. PMID: 7872588.
134. Hoffbauer FW, Rydell R. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med. 1956 Sep;21(3):450-60. doi: 10.1016/0002-9343(56)90043-2. PMID: 13354635.
135. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. Am J Med. 1958 Mar;24(3):358-67. doi: 10.1016/0002-9343(58)90322-x. PMID: 13520736.

136. El-Gamal M, Stoker JB, Spiers EM, Whitaker W. Cyanosis complicating hepatic cirrhosis. Report of a case due to multiple pulmonary arteriovenous fistulas. Am J Cardiol. 1970 Apr;25(4):490-4. doi: 10.1016/0002-9149(70)90019-6. PMID: 5438245.
137. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. Am J Med. 1977 Nov;63(5):746-54. doi: 10.1016/0002-9343(77)90161-9. PMID: 930949.
138. De Faria JL, Czapski J, Leite MO, De Penna DO, Fujioka T. Cyanosis in Manson's schistosomiasis; role of pulmonary schistosomatic arteriovenous fistulas. Am Heart J. 1957 Aug;54(2):196-204. doi: 10.1016/0002-8703(57)90146-1. PMID: 13444184.
139. Prager RL, Laws KH, Bender HW Jr. Arteriovenous fistula of the lung. Ann Thorac Surg. 1983 Aug;36(2):231-9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60465-1. PMID: 6349562.
140. Taxman RM, Halloran MJ, Parker BM. Multiple pulmonary arteriovenous malformations in association with Fanconi's syndrome. Chest. 1973 Jul;64(1):118-20. doi: 10.1378/chest.64.1.118. PMID: 4717446.
141. Pierce JA, Reagan WP, Kimball RW. Unusual cases of pulmonary arteriovenous fistulas, with a note on thyroid carcinoma as a cause. N Engl J Med. 1959 Apr 30;260(18):901-7. doi: 10.1056/NEJM195904302601802. PMID: 13657307.
142. Francisco Buendía Fuentes, Lucía Flors Blasco, Pilar Calvillo Batllés, Joaquín Rueda Soriano. Fístulas arteriovenosas pulmonares en pacientes con cardiopatía congénita corregidos mediante técnica de fontan. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:345)
143. Mathur M, Glenn WW. Long-term evaluation of cava-pulmonary artery anastomosis. Surgery. 1973 Dec;74(6):899-916. PMID: 4127196.
144. Kim SJ, Bae EJ, Cho DJ, Park IS, Kim YM, Kim WH, Kim SH. Development of pulmonary arteriovenous fistulas after bidirectional cavopulmonary shunt. Ann Thorac Surg. 2000 Dec;70(6):1918-22. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02164-0. PMID: 11156095.
145. Sloan RD, Cooley RN. Congenital pulmonary arteriovenous aneurysm. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1953 Aug;70(2):183-210. PMID: 13065567.
146. Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982-1997. Mayo Clin Proc 1999; 74:671.
147. Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gomes MR. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1974 Jul;49(7):460-5. PMID: 4834927.

148. Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc 1983; 58:176.
149. Nakayama M, Nawa T, Chonan T, Endo K, Morikawa S, Bando M, Wada Y, Shioya T, Sugiyama Y, Fukai S. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. Intern Med. 2012;51(13):1677-81. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7305. Epub 2012 Jul 1. PMID: 22790125.
150. Kaufman CS, McDonald J, Balch H, Whitehead K. Pulmonary Arteriovenous Malformations: What the Interventional Radiologist Should Know. Semin Intervent Radiol. 2022 Aug 31;39(3):261-270. doi: 10.1055/s-0042-1751260. PMID: 36062221; PMCID: PMC9433162.
151. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol. 2006 Jan;17(1):35-44; quiz 45. doi: 10.1097/01.RVI.0000191410. 13974.B6. PMID: 16415131.
152. Hodgson CH, Burchell HB, Good CA, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula: survey of a large family. N Engl J Med 1959; 261:625-36. 10.1056/NEJM195909242611301
153. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:994-1000. 10.1164/rccm.200310-1441OC
154. Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet. 1989 Mar;32(3):291-7. doi: 10.1002/ajmg.1320320302. PMID: 2729347.
155. Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: ¿are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? J Med Genet. 1996 Mar;33(3):256-7. doi: 10.1136/jmg.33.3.256. PMID: 8728706; PMCID: PMC1051882.
156. Shovlin CL, Hughes JM, Scott J, Seidman CE, Seidman JG. Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Hum Genet. 1997 jul;61(1):68-79. doi: 10.1086/513906. PMID: 9245986; PMCID: PMC1715873.
157. 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 Oct;138(4):833-9. doi: 10.1378/chest.09-1849. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154077.

158. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Aug;158(2):643-61. doi: 10.1164/ajrccm.158.2.9711041. PMID: 9700146.
159. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol. 2006 Jan;17(1):35-44; quiz 45. doi: 10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6. PMID: 16415131.
160. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. Medicine (Baltimore). 2007 Jan;86(1):1-17. doi: 10.1097/MD.0b013e31802f8da1. PMID: 17220751.
161. Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gomes MR. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1974 Jul;49(7):460-5. PMID: 4834927.
162. Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1983 Mar;58(3):176-81. PMID: 6219255.
163. Stringer CJ, Stanley AL, Bates RC, Summers JE. Pulmonary arteriovenous fistula. Am J Surg. 1955 May;89(5):1054-80. doi: 10.1016/0002-9610(55)90580-8. PMID: 14361892.
164. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. N Engl J Med. 1976 Apr 22;294(17):941-3. doi: 10.1056/NEJM197604222941711. PMID: 1256486.
165. Santhirapala V, Chamali B, McKernan H, Tighe HC, Williams LC, Springett JT, Bellenberg HR, Whitaker AJ, Shovlin CL. Orthodeoxia and postural orthostatic tachycardia in patients with pulmonary arteriovenous malformations: a prospective 8-year series. Thorax. 2014 Nov;69(11):1046-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205289. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24713588.
166. White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charnas L, Shuman K, Kim W, Kinnison M, Mitchell SE. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. Radiology. 1988 Dec;169(3):663-9. doi: 10.1148/radiology.169.3.3186989. PMID: 3186989.
167. Dutton JA, Jackson JE, Hughes JM, Whyte MK, Peters AM, Ussov W, Allison DJ. Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients. AJR Am J Roentgenol. 1995 Nov;165(5):1119-25. doi: 10.2214/ajr.165.5.7572487. PMID: 7572487.
168. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med. 1995 Apr 1;122(7):521-9. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00008. PMID: 7872588.

169. Angriman F, Ferreyro BL, Wainstein EJ, Serra MM. Pulmonary arteriovenous malformations and embolic complications in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch Bronconeumol. 2014 Jul;50(7):301-4. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2013.08.006. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24629762.
170. Puskas JD, Allen MS, Moncure AC, Wain JC Jr, Hilgenberg AD, Wright C, Grillo HC, Mathisen DJ. Pulmonary arteriovenous malformations: therapeutic options. Ann Thorac Surg. 1993 Aug;56(2):253-7; discussion 257-8. doi: 10.1016/0003-4975(93)91156-h. PMID: 8347006.
171. Moyer JH, Glantz G, Brest AN. Pulmonary arteriovenous fistulas; physiologic and clinical considerations. Am J Med. 1962 Mar;32:417-35. doi: 10.1016/0002-9343(62)90131-6. PMID: 14476754.
172. Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982-1997. Mayo Clin Proc. 1999 Jul;74(7):671-80. doi: 10.4065/74.7.671. PMID: 10405695.
173. Wong HH, Chan RP, Klatt R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. Eur Respir J. 2011 Aug;38(2):368-75. doi: 10.1183/09031936.00075110. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21177836.
174. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, Kulinskaya E. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax. 2008 Mar;63(3):259-66. doi: 10.1136/thx.2007.087452. Epub 2007 Nov 2. PMID: 17981912.
175. Mager JJ, Overtoom TT, Blauw H, Lammers JW, Westermann CJ. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. J Vasc Interv Radiol. 2004 May;15(5):451-6. doi: 10.1097/01.rvi.0000126811.05229.b6. PMID: 15126654.
176. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, White RI Jr. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. Chest. 2000 Jan;117(1):31-8. doi: 10.1378/chest.117.1.31. PMID: 10631195.
177. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY, White RI. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. Neurology. 2000 Oct 10;55(7):959-64. doi: 10.1212/wnl.55.7.959. PMID: 11061251.
178. Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, Reduzzi L, Grosso M, Pongiglione G, Pedrinazzi C, Lanzarini L, Portugalli V, Blotta P, Forner P, Boccardi E, Pagella F, Manfredi G, Olivieri C, Zambelli A, Danesino C, Inama G. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening:

¿does any bubble matter? Eur J Echocardiogr. 2009 Jun;10(4):513-8. doi: 10.1093/ejechocard/jen317. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19091794.

179. Velthuis S, Buscarini E, van Gent MWF, Gazzaniga P, Manfredi G, Danesino C, Schonewille WJ, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. Chest. 2013 Aug;144(2):542-548. doi: 10.1378/chest.12-1599. PMID: 23429940.
180. Shin JH, Park SJ, Ko GY, Yoon HK, Gwon DI, Kim JH, Sung KB. Embolotherapy for pulmonary arteriovenous malformations in patients without hereditary hemorrhagic telangiectasia. Korean J Radiol. 2010 May-Jun;11(3):312-9. doi: 10.3348/kjr.2010.11.3.312. Epub 2010 Apr 29. PMID: 20461185; PMCID: PMC2864858.
181. Ference BA, Shannon TM, White RI Jr, Zawin M, Burdge CM. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest. 1994 Nov;106(5):1387-90. doi: 10.1378/chest.106.5.1387. PMID: 7956388.
182. Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, Kiely DG, Wort SJ; British Thoracic Society. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. Thorax. 2017 Dec;72(12):1154-1163. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210764. PMID: 29141890.
183. 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 Oct;138(4):833-9. doi: 10.1378/chest.09-1849. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154077.
184. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest. 1999 Aug;116(2):432-9. doi: 10.1378/chest.116.2.432. PMID: 10453873.
185. Thompson RD, Jackson J, Peters AM, Doré CJ, Hughes JM. Sensitivity and specificity of radioisotope right-left shunt measurements and pulse oximetry for the early detection of pulmonary arteriovenous malformations. Chest. 1999 Jan;115(1):109-13. doi: 10.1378/chest.115.1.109. PMID: 9925070.
186. Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, Cohen JH, Faughnan ME. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. Chest. 2007 Jul;132(1):18-23. doi: 10.1378/chest.06-2356. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17317734.
187. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. J

Am Soc Echocardiogr. 2015 Mar;28(3):255-63. doi: 10.1016/j.echo.2014.12.008. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25623000.

188. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1976 Feb;51(2):81-4. PMID: 1246162.
189. Seward JB, Tajik AJ, Spangler JG, Ritter DG. Echocardiographic contrast studies: initial experience. Mayo Clin Proc. 1975 Apr;50(4):163-92. PMID: 1123933.
190. Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Goodenberger D. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. Am J Cardiol. 1991 Dec 1;68(15):1507-10. doi: 10.1016/0002-9149(91)90287-u. PMID: 1746435.
191. Dansky HM, Schwinger ME, Cohen MV. Using contrast material-enhanced echocardiography to identify abnormal pulmonary arteriovenous connections in patients with hypoxemia. Chest. 1992 Dec;102(6):1690-2. doi: 10.1378/chest.102.6.1690. PMID: 1446473.
192. Parra JA, Cuesta JM, Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Bueno J, Marqués S, Parra-Fariñas C, Botella ML, Bernabéu C, Zarauza J. Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia. Int J Cardiol. 2016 Sep 1;218:240-245. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.065. Epub 2016 May 14. PMID: 27236122.
193. Velthuis S, Buscarini E, Mager JJ, Vorselaars VM, van Gent MW, Gazzaniga P, Manfredi G, Danesino C, Diederik AL, Vos JA, Gandolfi S, Snijder RJ, Westermann CJ, Post MC. Predicting the size of pulmonary arteriovenous malformations on chest computed tomography: a role for transthoracic contrast echocardiography. Eur Respir J. 2014 Jul;44(1):150-9. doi: 10.1183/09031936.00133713. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24603816.
194. Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Westermann CJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Eur Respir J. 2016 Jun;47(6):1750-7. doi: 10.1183/13993003.01588-2015. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26965291.
195. Gossage JR. Role of contrast echocardiography in screening for pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest. 2010 Oct;138(4):769-71. doi: 10.1378/chest.10-0568. PMID: 20923794.
196. Chick JFB, Reddy SN, Pyeritz RE, Trerotola SO. A Survey of Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening, Management, and Follow-Up in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Centers of Excellence. Cardiovasc

Intervent Radiol. 2017 Jul;40(7):1003-1009. doi: 10.1007/s00270-017-1604-6. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28188364.

197. Steinberg I, Finby N. Roentgen manifestations of pulmonary arteriovenous fistula. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1957 Aug;78(2):234-46. PMID: 13444517.
198. Shovlin CL, Wilmshurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. *Eur Respir Monogr*. 2011;54:218–245
199. Saboo SS, Chamarthy M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, Battaile J, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Jun;8(3):325-337. doi: 10.21037/cdt.2018.06.01. PMID: 30057879; PMCID: PMC6039795.
200. Contegiacomo A, Del Ciello A, Rella R, Attempati N, Coppolino D, Larici AR, Di Stasi C, Marano G, Manfredi R. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. Radiol Med. 2019 Oct;124(10):973-988. doi: 10.1007/s11547-019-01051-7. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209790.
201. Cummings KW, Bhalla S. Pulmonary vascular diseases. Clin Chest Med. 2015 Jun;36(2):235-48, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2015.02.007. Epub 2015 Mar 26. PMID: 26024602.
202. Chick JFB, Reddy SN, Pyeritz RE, Trerotola SO. A Survey of Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening, Management, and Follow-Up in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Centers of Excellence. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Jul;40(7):1003-1009. doi: 10.1007/s00270-017-1604-6. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28188364.
203. White RI Jr, Mitchell SE, Barth KH, Kaufman SL, Kadir S, Chang R, Terry PB. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: an important consideration before embolotherapy. AJR Am J Roentgenol. 1983 Apr;140(4):681-6. doi: 10.2214/ajr.140.4.681. PMID: 6601370.
204. White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. J Vasc Interv Radiol. 1996 Nov-Dec;7(6):787-804. doi: 10.1016/s1051-0443(96)70851-5. PMID: 8951745.
205. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Adachi S, Hirota S, Sugimura K. Contrast-enhanced MR perfusion imaging and MR angiography: utility for management of pulmonary arteriovenous malformations for embolotherapy. Eur J Radiol. 2002 Feb;41(2):136-46. doi: 10.1016/s0720-048x(01)00419-3. PMID: 11809543.
206. Schneider G, Uder M, Koehler M, Kirchin MA, Massmann A, Buecker A, Geisthoff U. MR angiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. AJR

Am J Roentgenol. 2008 Apr;190(4):892-901. doi: 10.2214/AJR.07.2966. PMID: 18356434.

207. Hamamoto K, Matsuura K, Chiba E, Okochi T, Tanno K, Tanaka O. Feasibility of Non-contrast-enhanced MR Angiography Using the Time-SLIP Technique for the Assessment of Pulmonary Arteriovenous Malformation. Magn Reson Med Sci. 2016 Jul 11;15(3):253-65. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0069. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26841853; PMCID: PMC5608121.
208. Van den Heuvel DAF, Post MC, Koot W, Kelder JC, Van Es HW, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ. Comparison of Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography to Computed Tomography in Detecting Pulmonary Arteriovenous Malformations. J Clin Med. 2020 Nov 14;9(11):3662. doi: 10.3390/jcm9113662. PMID: 33202566; PMCID: PMC7696184.
209. Shenstone NS. Experiences with total pneumonectomy. J Thorac Surg 1942; 11: 405.
210. Hepburn J, Dauphinee JA. Successful removal of hemangioma of lung followed by disappearance of polycythemia. Am J Med Sci 1942; 204: 681-7.
211. Packard GB, Waring JJ. Arterio-venous fistula of the lung treated by ligation of the pulmonary artery. Arch Surg 1945;56:724–40.
212. Lindskog EE, Liebow AA, Lausel H, et al. Pulmonary arteriovenous aneurysm. Ann Surg 1950;132:591–600.
213. Bosher LH Jr, Blake DA, Byrd BR. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. Surgery. 1959 Jan;45(1):91-104. PMID: 13624986.
214. Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, Klatte EC. Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula. Am J Med. 1978 Feb;64(2):360-5. doi: 10.1016/0002-9343(78)90066-9. PMID: 629281.
215. Hsu CC, Kwan GN, Thompson SA, Evans-Barns H, van Driel ML. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;(8):CD008017. doi: 10.1002/14651858.CD008017.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD008017. PMID: 22895972.
216. Hart JL, Aldin Z, Braude P, Shovlin CL, Jackson J. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations using the Amplatzer vascular plug: successful treatment of 69 consecutive patients. Eur Radiol. 2010 Nov;20(11):2663-70. doi: 10.1007/s00330-010-1851-2. Epub 2010 Jun 24. PMID: 20574633.
217. Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. Radiology. 2013 Dec;269(3):919-26. doi: 10.1148/radiol.13122153. Epub 2013 Oct 28. PMID: 23912618.
218. Fukushima H, Mitsuhashi T, Oto T, Sano Y, Kusano KF, Goto K, Okazaki M, Date H, Kojima Y, Yamagishi H, Takahashi T. Successful lung transplantation in a case with diffuse pulmonary arteriovenous malformations and hereditary

hemorrhagic telangiectasia. Am J Transplant. 2013 Dec;13(12):3278-81. doi: 10.1111/ajt.12499. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24165284

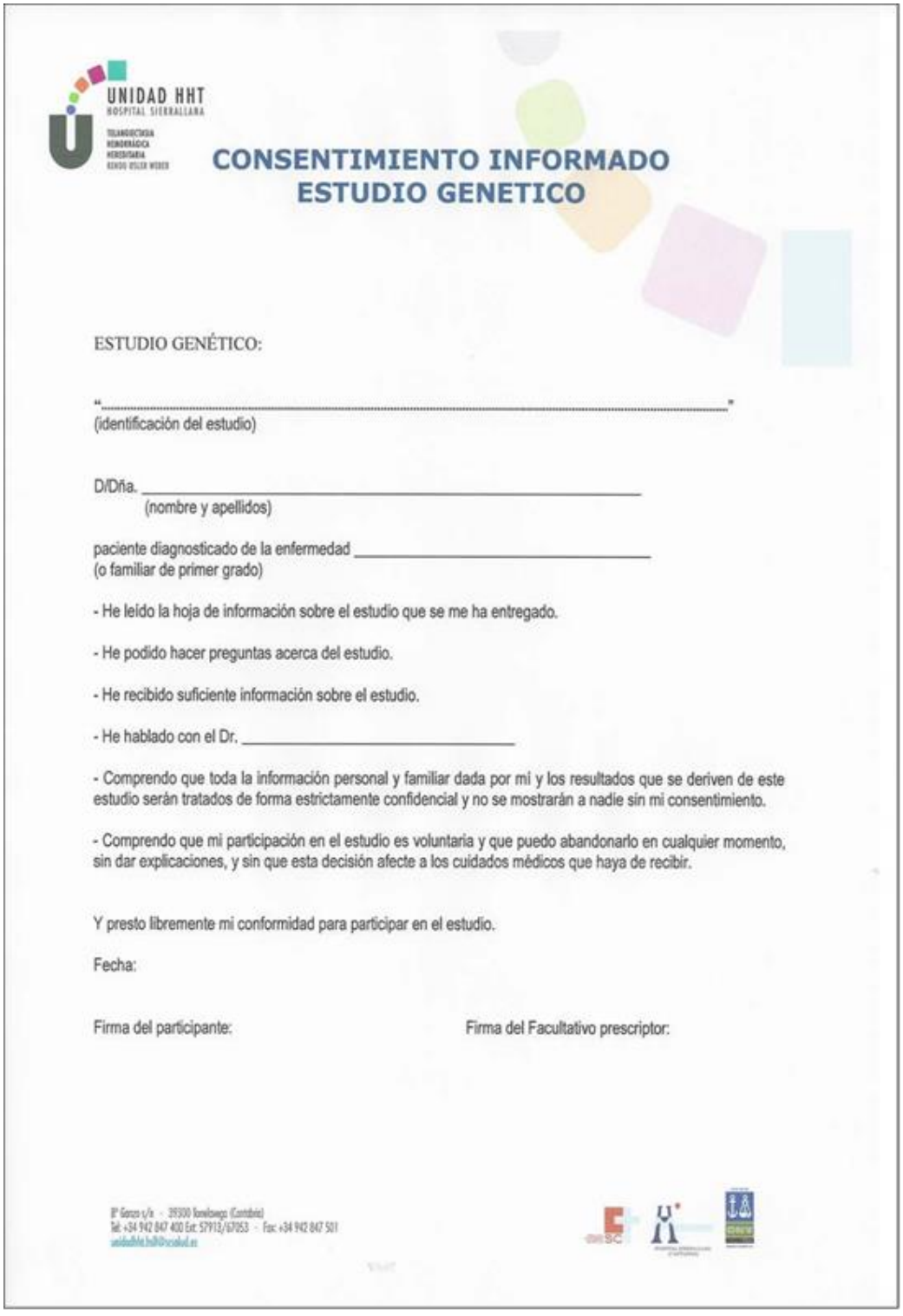
219. Feinstein JA, Moore P, Rosenthal DN, Puchalski M, Brook MM. Comparison of contrast echocardiography versus cardiac catheterization for detection of pulmonary arteriovenous malformations. Am J Cardiol. 2002 Feb 1;89(3):281-5. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02228-7. PMID: 11809429.van
220. Andersen PE, Tørring PM, Duvnjak S, Gerke O, Nissen H, Kjeldsen AD. Pulmonary arteriovenous malformations: a radiological and clinical investigation of 136 patients with long-term follow-up. Clin Radiol. 2018 Nov;73(11):951-957. doi: 10.1016/j.crad.2018.07.096. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30086858.
221. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, Torralba MA, Juyol MC, Gil R, Añón S, Salazar-Mendiguchía J, Riera-Mestre A; RiHHTa Investigators of the Rare Diseases Working Group from the Spanish Society of Internal Medicine. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 5;15(1):138. doi: 10.1186/s13023-020-01422-8. PMID: 32503579; PMCID: PMC7275435.
222. Jelsig AM, Tørring PM, Kjeldsen AD, Qvist N, Bojesen A, Jensen UB, Andersen MK, Gerdes AM, Brusgaard K, Ousager LB. JP-HHT phenotype in Danish patients with SMAD4 mutations. Clin Genet. 2016 Jul;90(1):55-62. doi: 10.1111/cge.12693. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26572829.
223. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). Respiration. 2007;74(4):361-78. doi: 10.1159/000103205. PMID: 17641482.
224. Elliott JE, Duke JW, Hawn JA, Halliwill JR, Lovering AT. Increased cardiac output, not pulmonary artery systolic pressure, increases intrapulmonary shunt in healthy humans breathing room air and 40% O2. J Physiol. 2014 Oct 15;592(20):4537-53. doi: 10.1113/jphysiol.2014.274829. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25085889; PMCID: PMC4287743.
225. Trerotola SO, Pyeritz RE. PAVM embolization: an update. AJR Am J Roentgenol. 2010 Oct;195(4):837-45. doi: 10.2214/AJR.10.5230. PMID: 20858807.
226. Lau KK, Steinke K, Reis S, Cherukuri SP, Cejna M. Current trends in image-guided chest interventions. Respirology. 2022 Aug;27(8):581-599. doi: 10.1111/resp.14315. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35758539; PMCID: PMC9545252.
227. Tellapuri S, Park HS, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 Aug;35(8):1421-1428. doi: 10.1007/s10554-018-1479-x. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30386957.

228. van Gent MWF, Post MC, Snijder RJ, Swaans MJ, Plokker HWM, Westermann CJJ, Overtoom TT, Mager JJ. Grading of pulmonary right-to-left shunt with transthoracic contrast echocardiography: does it predict the indication for embolotherapy? Chest. 2009 May;135(5):1288-1292. doi: 10.1378/chest.08-1266. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19118272.
229. DePietro DM, Curnes NR, Chittams J, Ferrari VA, Pyeritz RE, Trerotola SO. Postembolotherapy Pulmonary Arteriovenous Malformation Follow-Up: A Role for Graded Transthoracic Contrast Echocardiography Prior to High-Resolution Chest CT Scan. Chest. 2020 May;157(5):1278-1286. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.023. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31794700.
230. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH, Faughnan ME. Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. Chest. 2003 Feb;123(2):351-8. doi: 10.1378/chest.123.2.351. PMID: 12576351.
231. Woods TD, Patel A. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie. J Am Soc Echocardiogr. 2006 Feb;19(2):215-22. doi: 10.1016/j.echo.2005.09.023. PMID: 16455428.
232. Freeman JA, Woods TD. Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3- to 5-beat rule. Echocardiography. 2008 Nov;25(10):1127-30. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00741.x. PMID: 18986396.
233. Tan HC, Fung KC, Kritharides L. Agitated colloid is superior to saline and equivalent to levovist in enhancing tricuspid regurgitation Doppler envelope and in the opacification of right heart chambers: a quantitative, qualitative, and cost-effectiveness study. J Am Soc Echocardiogr. 2002 Apr;15(4):309-15. doi: 10.1067/mje.2002.116717. PMID: 11944007.
234. Brugts JJ, Michels M, den Uil CA. A cardiac diagnosis by contrast echocardiography. Heart. 2014 Apr;100(8):657, 661. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305523. PMID: 24659309.
235. Velthuis S, Vorselaars VMM, van Gent MWF, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Role of transthoracic contrast echocardiography in the clinical diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest. 2013 Dec;144(6):1876-1882. doi: 10.1378/chest.13-0716. PMID: 23907523.
236. Woods TD, Harmann L, Purath T, Ramamurthy S, Subramanian S, Jackson S, Tarima S. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. Chest. 2010 Aug;138(2):264-9. doi: 10.1378/chest.09-2797. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154080.
237. Elliott JE, Nigam SM, Laurie SS, Beasley KM, Goodman RD, Hawn JA, Gladstone IM, Chesnutt MS, Lovering AT. Prevalence of left heart contrast in

healthy, young, asymptomatic humans at rest breathing room air. Respir Physiol Neurobiol. 2013 Aug 1;188(1):71-8. doi: 10.1016/j.resp.2013.04.019. Epub 2013 May 4. PMID: 23648476.

238. Dubrey SW, Dahdal G, Grocott-Mason R. Severe anaphylaxis to Gelofusine during a transthoracic echo bubble study. Eur J Echocardiogr. 2008 Mar;9(2):303. doi: 10.1016/j.euje.2006.11.003. PMID: 17175200.
239. Circo S, Gossage JR. Pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Curr Opin Pulm Med. 2014 Sep;20(5):421-8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000076. PMID: 25032812.
240. Mathis S, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Giroud M, Barroso B, Ly KH, Ingrand P, Gilbert B, Godenèche G, Neau JP. Cerebral abscesses in hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and microbiological evaluation. Clin Neurol Neurosurg. 2012 Apr;114(3):235-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.10.036. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22093524.
241. Kjeldsen AD, Tørring PM, Nissen H, Andersen PE. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Acta Neurol Scand. 2014 Mar;129(3):192-7. doi: 10.1111/ane.12167. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23962120.
242. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, Geisthoff U, Ugolini S, Dupuis-Girod S. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 15;13(1):136. doi: 10.1186/s13023-018-0850-2. PMID: 30111344; PMCID: PMC6094583.
243. Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, Stang A, Lang S, Geisthoff U. Life expectancy and comorbidities in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Vasc Med. 2018 Aug;23(4):377-383. doi: 10.1177/1358863X18767761. Epub 2018 May 20. PMID: 29781402.
244. Kroon S, Van Thor MCJ, Vorselaars VMM, Hosman AE, Swaans MJ, Snijder RJ, Mager HJ, Post MC. The use of echo density to quantify pulmonary right-to-left shunt in transthoracic contrast echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Sep 20;22(10):1190-1196. doi: 10.1093/ehjci/jeaa155. PMID: 32667638.

IX. ANEXOS



UNIDAD HHT
HOSPITAL SIERRALLANA

CONSENTIMIENTO INFORMADO
ESTUDIO GENETICO

ESTUDIO GENÉTICO:

"_____"
(identificación del estudio)

D/Dña. _____
(nombre y apellidos)

paciente diagnosticado de la enfermedad _____
(o familiar de primer grado)

- He leído la hoja de información sobre el estudio que se me ha entregado.

- He podido hacer preguntas acerca del estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con el Dr. _____

- Comprendo que toda la información personal y familiar dada por mi y los resultados que se deriven de este estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y no se mostrarán a nadie sin mi consentimiento.

- Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo abandonarlo en cualquier momento, sin dar explicaciones, y sin que esta decisión afecte a los cuidados médicos que haya de recibir.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante:

Firma del Facultativo prescriptor:

Anexo 1. Consentimiento informado para estudio genético.

UNIDAD HHT
HOSPITAL SIERRALLANA
TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA RENDU OSLER WEBER

ECOCARDIOGRAFÍA DE CONTRASTE CON BURBUJAS

I. NFORMACIÓN

1. ¿Qué es?

Es una prueba diagnóstica para pacientes con sospecha de cortocircuito cardiaco o pulmonar.

2. ¿Para que sirve?

Permite obtener imágenes del corazón mediante ultrasonidos, y sirve para valorar si hay paso de *burbujas* a las cavidades izquierdas en caso de cortocircuito, bien cardiaco o bien pulmonar.

3. ¿Cómo se realiza?

Se realiza con el paciente en tumbado, colocándole sobre la pared anterior del tórax un pequeño emisor-receptor (transductor) de sonido. Mientras se ven y se graban las imágenes del corazón contrayéndose, se inyecta en una vena suero salino o solución de gelafundinaÂ agitada (un máximo de 10 ml por inyección), que son visualizadas en el ecocagrama como *burbujas*. La gelafundinaÂ es una solución iso-oncótica de Gelatina Fluida Modificada (GFM) al 4% que se utiliza como expansor del plasma en aquellas circunstancias que precisen de reposición de volumen (hemorragias, shock séptico..).

4. ¿Qué riesgos tiene?

La ecocardiografía es una prueba inocua. Se ha descrito algún caso de reacción anafiláctica a la gelafundinaÂ en pacientes con hipersensibilidad no conocida a la misma o a otros expansores del plasma como el Dextrano o el HemoceÂ. En un estudio llevado a cabo en unidades de cuidados intensivos y usando dosis mucho mayores la incidencia de reacciones alérgicas fue inferior al 0.5%. En su actual estado clínico, los beneficios derivados de la realización de esta prueba superan los posibles riesgos. Por este motivo se le indica la conveniencia de que le sea practicada. Si aparecieran complicaciones, el personal médico y de enfermería que le atiende está capacitado y dispone de los medios para tratar de resolverlas.

5. ¿Hay otras alternativas?

Esta exploración está indicada preferentemente en su caso.

Antes de firmar este formulario, no dude en pedir cualquier aclaración adicional que desee.

8ª Ganza s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501

Anexo 2. Consentimiento informado para ecocardiograma de contraste (anverso).

UNIDAD HHT
HOSPITAL SIERRALLANA
TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA RENDU OSLER WEBER

II. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Fecha :.....

III. DECLARACIONES Y FIRMAS

PACIENTE

El médico Dr. ..... me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve ..... También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, y que es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual.

He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento para que el Dr. ..... y el personal ayudante que precise, me realicen .....

Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado .....

REPRESENTANTE LEGAL

El médico Dr. ..... me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve ..... También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, y que es el procedimiento más adecuado para su situación clínica actual.

He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento para que el Dr. ..... y el personal ayudante que precise, le realicen .....

Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado .....

MÉDICO

Dr. .....

He informado a este paciente, y/o a su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento ..... así como de sus riesgos y alternativas.

Firma y n.º de colegiado del médico responsable .....

IV. NOTA

Si no acepta este documento, firme con dos testigos:

.....

B° Garzo s/n · 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 · Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hsll@scsalud.es

Anexo 3. Consentimiento informado para ecocardiograma de contraste (reverso).

UNIDAD HHT
HOSPITAL SIERRALLANA
TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA
RENDU OSLER WEBER

CONSENTIMIENTO INFORMADO
PRUEBAS RADIOLÓGICAS CON CONTRASTE

Datos del paciente
Nombre y apellidos:
Nº de historia:
D.N.I.
Fecha de nacimiento:

Facultativo: Dr. Nº Colegiado:
¿Qué le vamos a hacer?

Usted va a realizarse una exploración radiológica a petición de su médico. Esta prueba utiliza un *haz de rayos X* para estudiar el interior de su cuerpo. Su médico cree que esta prueba va a proporcionar una información que nos ayudará a comprender y tratar mejor su enfermedad.
Como parte de la exploración es necesaria la administración de un medio de **CONTRASTE YODADO.** Estas sustancias, tras inyectarse por un vaso, permiten ver mejor algunos órganos internos y estudiar si presentan lesiones y de qué tipo son éstas. Aunque en casos concretos pueden existir procedimientos diagnósticos alternativos que no precisan administrar contraste yodado intravenoso, la información que se obtiene puede ser menor. En su caso particular se ha considerado que ésta es la prueba diagnóstica más adecuada.

¿Qué riesgos tiene?

- Por la exposición a los rayos X:
La exposición a los rayos X puede originar efectos nocivos en el organismo. La probabilidad de que aparezcan es mayor al aumentar la dosis de radiación, no existiendo un valor umbral de la misma. Se procurará, en todo caso, que la dosis de radiación sea lo más baja posible.

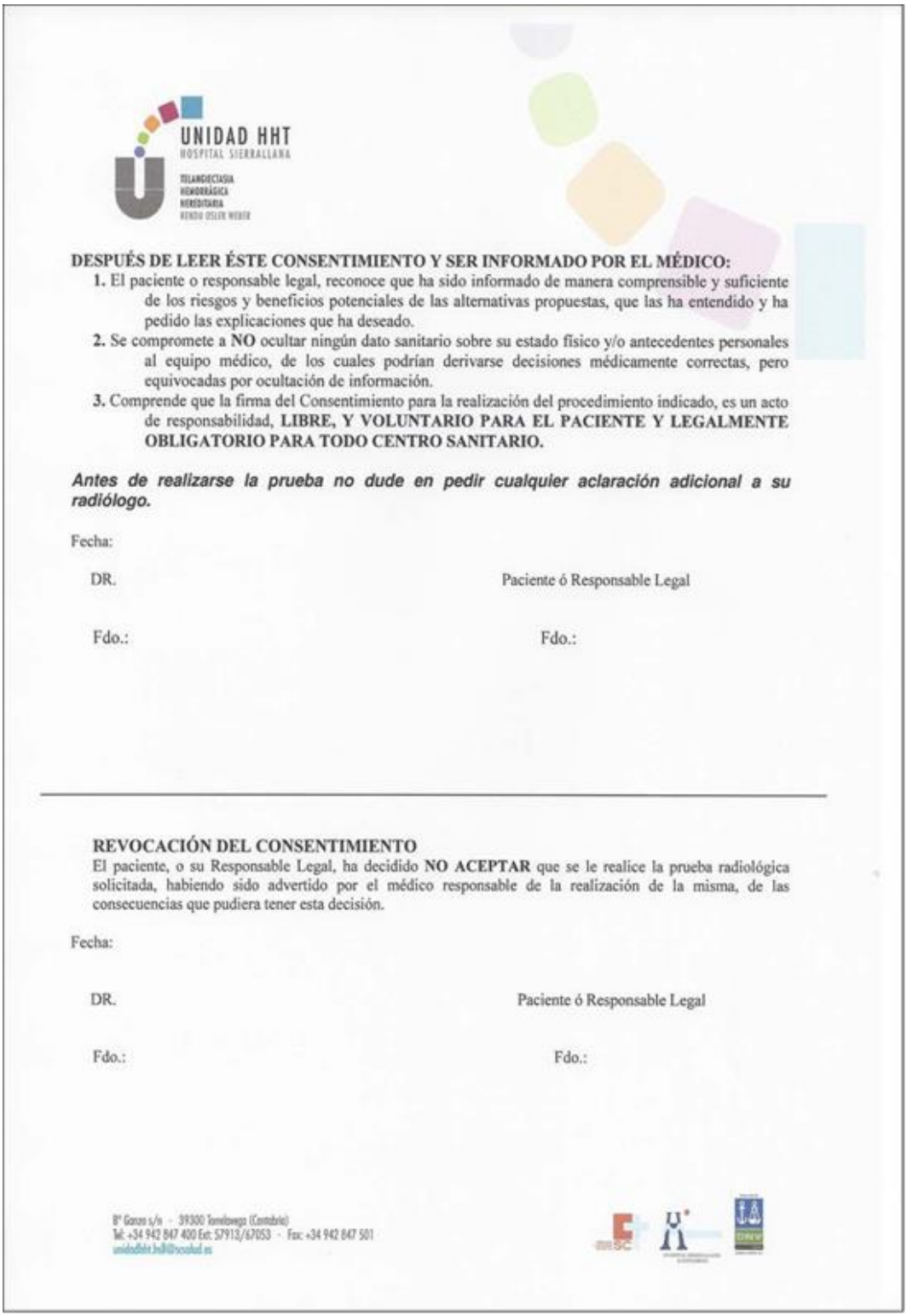
- Por el medio de contraste:
Pueden producirse reacciones alérgicas, que pueden ser:
- Leves como náuseas, picores o lesiones en la piel.

- Raramente graves como alteraciones de los riñones.
- Excepcionalmente la muerte (1 de cada 100.000 pacientes)

Para intentar evitar estos riesgos es importante que nos comunique si se le han realizado previamente estudios con contraste yodado y si tuvo alguna reacción, y / o si tiene Ud. alguna enfermedad conocida (especialmente del corazón, asma o insuficiencia renal) o alergia a medicamentos y otras sustancias.
Usted debe saber que hoy en día no hay ninguna prueba previa que permita conocer en qué personas se va a producir una reacción.
En su actual estado clínico los beneficios derivados de la realización de este procedimiento superan los posibles riesgos, por este motivo se le indica la conveniencia de que le sea practicada. Si aparecieran complicaciones, el personal médico y enfermería que le atiende esta capacitado para tratar de resolverlos.

8º Garzo s/n · 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel. +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 · Fax: +34 942 847 501

Anexo 4. Consentimiento informado para estudios radiológicos con contraste (anverso).



UNIDAD HHT
HOSPITAL SIERRALLANA
TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA
RENDU OSLER WEBER

DESPUÉS DE LEER ÉSTE CONSENTIMIENTO Y SER INFORMADO POR EL MÉDICO:

1. El paciente o responsable legal, reconoce que ha sido informado de manera comprensible y suficiente de los riesgos y beneficios potenciales de las alternativas propuestas, que las ha entendido y ha pedido las explicaciones que ha deseado.
2. Se compromete a **NO** ocultar ningún dato sanitario sobre su estado físico y/o antecedentes personales al equipo médico, de los cuales podrían derivarse decisiones médicamente correctas, pero equivocadas por ocultación de información.
3. Comprende que la firma del Consentimiento para la realización del procedimiento indicado, es un acto de responsabilidad, **LIBRE, Y VOLUNTARIO PARA EL PACIENTE Y LEGALMENTE OBLIGATORIO PARA TODO CENTRO SANITARIO.**

Antes de realizarse la prueba no dude en pedir cualquier aclaración adicional a su radiólogo.

Fecha:

DR. Paciente ó Responsable Legal

Fdo.: Fdo.:

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

El paciente, o su Responsable Legal, ha decidido **NO ACEPTAR** que se le realice la prueba radiológica solicitada, habiendo sido advertido por el médico responsable de la realización de la misma, de las consecuencias que pudiera tener esta decisión.

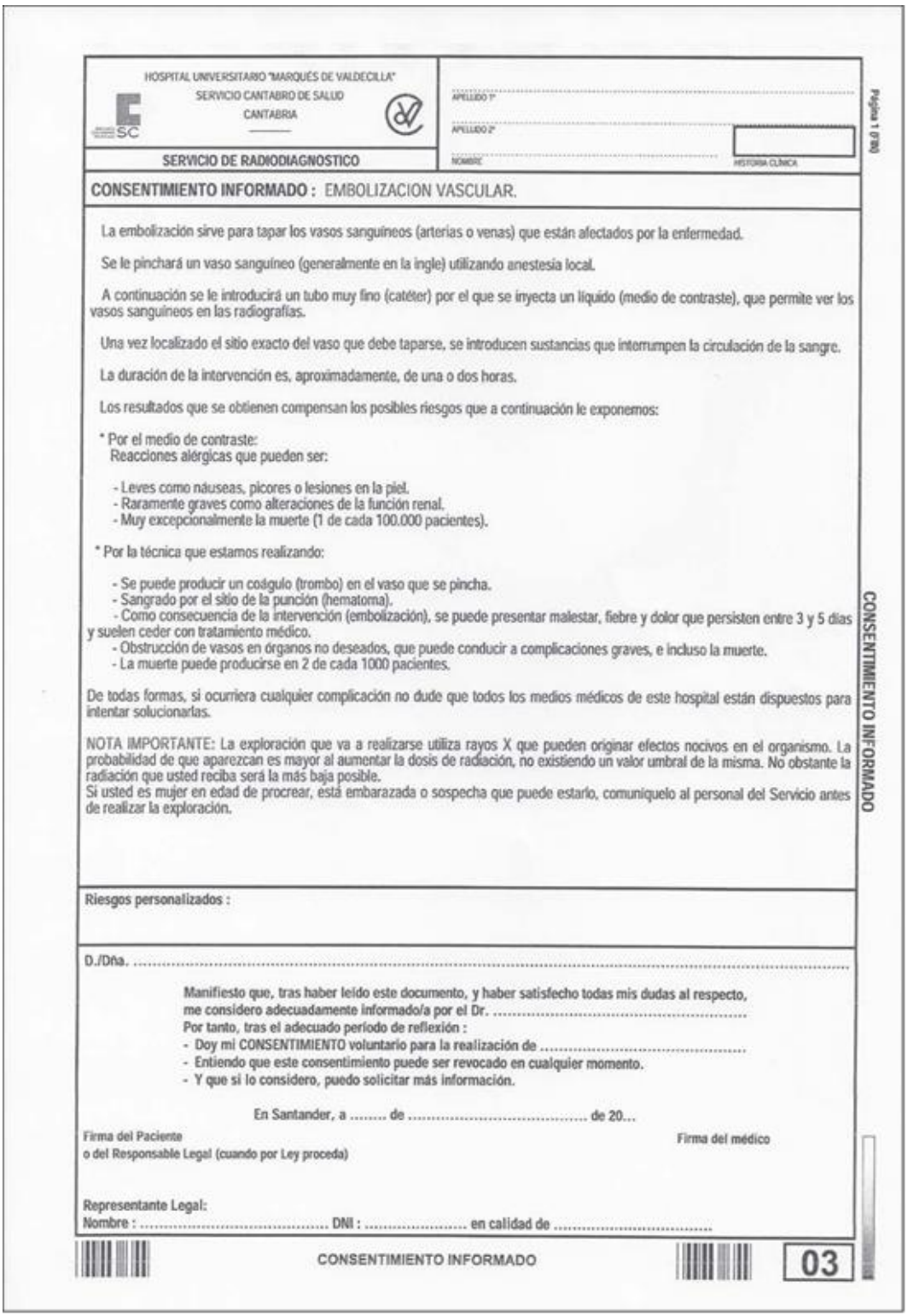
Fecha:

DR. Paciente ó Responsable Legal

Fdo.: Fdo.:

B° Gonzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hsll@scsalud.es

Anexo 5. Consentimiento informado para estudios radiológicos con contraste (reverso).



HOSPITAL UNIVERSITARIO "MARQUÉS DE VALDECILLA"
SERVICIO CANTABRO DE SALUD
CANTABRIA

SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO

APELLIDO 1º
APELLIDO 2º
NOMBRE
HISTORIA CLÍNICA

Página 1 (1 de)

CONSENTIMIENTO INFORMADO : EMBOLIZACION VASCULAR.

La embolización sirve para tapar los vasos sanguíneos (arterias o venas) que están afectados por la enfermedad.

Se le pinchará un vaso sanguíneo (generalmente en la ingle) utilizando anestesia local.

A continuación se le introducirá un tubo muy fino (catéter) por el que se inyecta un líquido (medio de contraste), que permite ver los vasos sanguíneos en las radiografías.

Una vez localizado el sitio exacto del vaso que debe taparse, se introducen sustancias que interrumpen la circulación de la sangre.

La duración de la intervención es, aproximadamente, de una o dos horas.

Los resultados que se obtienen compensan los posibles riesgos que a continuación le exponemos:

* Por el medio de contraste:
Reacciones alérgicas que pueden ser:

- Leves como náuseas, picores o lesiones en la piel.
- Raramente graves como alteraciones de la función renal.
- Muy excepcionalmente la muerte (1 de cada 100.000 pacientes).

* Por la técnica que estamos realizando:

- Se puede producir un coágulo (trombo) en el vaso que se pincha.
- Sangrado por el sitio de la punción (hematoma).
- Como consecuencia de la intervención (embolización), se puede presentar malestar, fiebre y dolor que persisten entre 3 y 5 días y suelen ceder con tratamiento médico.
- Obstrucción de vasos en órganos no deseados, que puede conducir a complicaciones graves, e incluso la muerte.
- La muerte puede producirse en 2 de cada 1000 pacientes.

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.

NOTA IMPORTANTE: La exploración que va a realizarse utiliza rayos X que pueden originar efectos nocivos en el organismo. La probabilidad de que aparezcan es mayor al aumentar la dosis de radiación, no existiendo un valor umbral de la misma. No obstante la radiación que usted reciba será la más baja posible.
Si usted es mujer en edad de procrear, está embarazada o sospecha que puede estarlo, comuníquelo al personal del Servicio antes de realizar la exploración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Riesgos personalizados :

D./Dña. .....

Manifiesto que, tras haber leído este documento, y haber satisfecho todas mis dudas al respecto, me considero adecuadamente informado/a por el Dr. .....
Por tanto, tras el adecuado período de reflexión :
- Doy mi CONSENTIMIENTO voluntario para la realización de .....
- Entiendo que este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento.
- Y que si lo considero, puedo solicitar más información.

En Santander, a ..... de ..... de 20...

Firma del Paciente
o del Responsable Legal (cuando por Ley proceda)

Firma del médico

Representante Legal:
Nombre : ..... DNI : ..... en calidad de .....

CONSENTIMIENTO INFORMADO 03

Anexo 6. Consentimiento informado para arteriografía pulmonar.

X. COMUNICACIONES

- Ecocardiografía de contraste en la Enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. 18-20 de octubre 2007. Madrid.
  Jesús Zarauza Navarro, **José María Cuesta**, Pilar Ortiz, Concepción Fariñas, Roberto Zarrabeitia, Jesús Bueno, José A. Parra.

- Correlation between transthoracic contrast echocardiography (TTCE) and multidetector CT (MCT) for the detection of pulmonary AV malformations (PAVMs) in patients with HHT.
  8th HHT International Scientific Conference. 27-31 mayo 2009 Santander.
  Pilar Ortiz, **José Mª Cuesta**, Jesús Bueno, S. Díez-Aja, Roberto Zarrabeitia, José A. Parra.

- Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2010; 35:1279-85
  Parra JA, Bueno J, Zarauza J, Fariñas-Alvarez MC, **Cuesta JM**, Ortiz P, Zarrabeitia R, del Molino A, Bustamante M, Botella LM, Delgado MT.

- Agited saline versus Gelofusine for Echocardiographic screening of pulmonary malformations in patientes with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.
  9th HHT International Scientific Conference. 20-24 mayo 2011 Antalya, Turkey.
  J. Zarauza, **José Mª Cuesta**, P. Ortiz, S. Díez-Aja, MC Fariñas, JP Hernando, R. Zarrabeitia, J. Bueno, JA Parra.

- Valoración de fístulas arteriovenosas pulmonares en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.
  Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. 18-20 de octubre 2012. Sevilla.
  José María Cuesta, Pilar Ortiz, Jesús Zarauza Navarro, Salvador Díez-Aja, Concepción Fariñas Álvarez, Roberto Zarrabeitia, Jesús Zarauza Navarro, José Antonio Parra.

- Graded Contrast Echocardiography in the screening of pulmonary arteriovenous malformations in HHT patients. A single center experience.
  11th HHT International Scientific Conference. June 11-14, 2015. Florida, USA.
  Marqués-Llano S, Zarauza J, Fariñas-Alvarez C, **Cuesta JM**, Bueno J, Zarrabeitia R, Botella LM, Parra JA.

- Comparative study of two different contrast agents used in transthoracic constrast echocardiography for the screening of pulmonary arteriovenous malformations in HHT patients.
  11th HHT International Scientific Conference. June 11-14, 2015. Florida, USA
  Cuesta JM, Fariñas-Alvarez C, Marqués-Llano S, Zarauza J, Bueno J, Menéndez C, Zarrabeitia R, Botella ML, Parra JA.

- Utilidad del suero salino agitado en la valoración de shunts extracardíacos pulmonares.
  XII Congreso de la Sociedad Española de Imagen Cardiotorácica. 11-13 noviembre 2015, Madrid.
  José María Cuesta Cosgaya, Gonzalo Martín Gorria, Piedad Lerena Saiz, Jesús Zarauza Navarro, José Antonio Parra.

- Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. Hereditary Genetics. 2016: Volume 5: 173-5.
  Roberto Zarrabeitia Puente, Jesús Bueno, Matilde Salcedo, **Jose María Cuesta**, Sarah Marqués, Cristina Menéndez, Ana Bustamante, Jose Luis Fernández-Forcelledo, Jose Luis Martín Gurpegui, Angel De La Mora, Sara Rodríguez Prado, Luisa María Botella, Carmen Fariñas-Álvarez and Jose Antonio Parra.

- Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia. Int J Cardiol. 2016 Sep 1; 218:240-245.
  Parra JA, **Cuesta JM**, Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Bueno J, Marqués S, Parra-Fariñas C, Botella ML, Bernabéu C, Zarauza J.

- Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia in Spain: experience of the HHT unit in Hospital Sierrallana.
  12th HHT International Scientific Conference. June 8-11, 2017. Dubrovnik, Croatia.

Roberto Zarrabeitia, Matilde Salcedo, Jesús Bueno, Sara Marqués, Blanca Señaris, Ainara Coduras, Andrea González Pascual, Manuela Anta, **Jose María Cuesta**, Sara Rodríguez Prado, Virgina Albiñana, Luisa Botella, José Antonio Parra.

Resumen: La existencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP) origina un cortocircuito extracardiaco derecha-izquierda a nivel pulmonar, que puede detectarse mediante ecocardiografía transtorácica de contraste (TTCE) con suero salino agitado. Entre las enfermedades que presentan shunt intrapulmonar destaca la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH). La presencia de estos shunts conlleva el riesgo de complicaciones neurológicas graves debido a la posibilidad de embolismos paradójicos. Por ello en la THH se debe realizar adicionalmente tomografía computarizada de tórax en caso de shunt pulmonar detectado mediante TTCE para evaluar la viabilidad de embolización transcatéter de las MAVPs, que es el tratamiento de elección para reducir los riesgos. Por otra parte, la profilaxis antibiótica se recomienda en estos pacientes para evitar abscesos cerebrales después de procedimientos con riesgo de bacteriemia. Nuestro objetivo es proporcionar una visión general de los de los shunts extracardíacos de localización pulmonar, su detección mediante TTCE, su historia natural y la identificación de subgrupos de alto riesgo para desarrollar complicaciones, prestando especial atención a aquellos escenarios en los que la literatura aún es escasa o controvertida.

Summary: Pulmonary right-to-left shunt related to pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) can be detected by transthoracic contrast echocardiography (TTCE) with agitated isotonic saline solution. Among diseases associated with pulmonary shunting highlights Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). Pulmonary shunting provides the risk for severe neurologic complications due to paradoxical embolization. In HHT, additional chest computed tomography is recommended in case of pulmonary shunt detected on TTCE, to evaluate the feasibility for transcatheter embolotherapy of MAVPs, that is the standard of care to reduce risks. Furthermore, antibiotic prophylaxis is advised in case of any pulmonary shunt on TTCE to prevent brain abscesses after procedures with risk for bacteremia. It is our objective to provide an overview of pulmonary shunting and its detection by TTCE, the natural history, and identify patient subgroups at higher risk of complications, with special attention to those scenarios where literature is still limited.

UC UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
Escuela de Doctorado