

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA TELANGIECTASIA
HEMORRÁGICA HEREDITARIA EN
ESPAÑA: EXPERIENCIA DE LA UNIDAD
ESPECIALIZADA DEL HOSPITAL
SIERRALLANA (2003-2013)**

Roberto Zarrabeitia Puente
Santander 2015

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA



EPIDEMIOLOGÍA DE LA TELANGIECTASIA
HEMORRÁGICA HEREDITARIA EN ESPAÑA:
EXPERIENCIA DE LA UNIDAD ESPECIALIZADA
DEL HOSPITAL SIERRALLANA (2003-2013)

ROBERTO ZARRABEITIA PUENTE

DIRECTORES:

JOSE ANTONIO PARRA BLANCO

MARÍA DEL CARMEN FARIÑAS ÁLVAREZ

*Este proyecto ha sido subvencionado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias
del Instituto Carlos III (FIS PI 11/02426)*



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

*Edificio de la Escuela de Enfermería
Avda. Valdecilla s/n
39008 Santander*

D. JOSE ANTONIO PARRA BLANCO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

CERTIFICO que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Cantabria D. Roberto Zarrabeitia Puente, con el título **EPIDEMIOLOGÍA DE LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA EN ESPAÑA: EXPERIENCIA DE LA UNIDAD ESPECIALIZADA DEL HOSPITAL SIERRALLANA (2003-2013)**, ha sido realizada bajo mi dirección durante los últimos dos años, responde a las exigencias científicas de originalidad y rigor propias de un trabajo de esta índole y es fruto de la capacidad técnica e interpretativa del doctorando.

Santander, a 20 de octubre de 2015

Fdo. Dr. Jose Antonio Parra Blanco



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

*Edificio de la Escuela de Enfermería
Avda. Valdecilla s/n
39008 Santander*

DÑA. MARIA DEL CARMEN FARIÑAS ÁLVAREZ, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y JEFE DE SECCIÓN DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA DE SANTANDER

CERTIFICO que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Cantabria D. Roberto Zarrabeitia Puente, con el título **EPIDEMIOLOGÍA DE LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA EN ESPAÑA: EXPERIENCIA DE LA UNIDAD ESPECIALIZADA DEL HOSPITAL SIERRALLANA (2003-2013)**, ha sido realizada bajo mi dirección durante los últimos dos años, responde a las exigencias científicas de originalidad y rigor propias de un trabajo de esta índole y es fruto de la capacidad técnica e interpretativa del doctorando.

Santander, a 20 de octubre de 2015

Fdo. Dra. M^a del Carmen Fariñas Álvarez

A mi familia, amigos y a toda la comunidad HHT

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jose Antonio Parra Blanco por sus enseñanzas, su continuo apoyo y acompañamiento y por su contagioso entusiasmo, sin los cuales este trabajo no hubiese sido posible.

A la Dra. M^a del Carmen Fariñas Álvarez por sus valiosos consejos y guía en la realización del trabajo.

A la Dra. Concepción Fariñas por su inestimable e imprescindible ayuda en el procesamiento de datos y análisis estadístico.

A Victor Diez y a Oscar García por toda su ayuda en la recogida y procesamiento de datos y a Miguel Santibañez por su apoyo metodológico.

A todos los miembros de la Unidad HHT de los hospitales Sierrallana y Marqués de Valdecilla, que con su trabajo incansable y voluntario han conseguido sacar adelante un proyecto por y para los pacientes con HHT en el que se han implicado profesional y humanamente hasta niveles insospechables: al Dr. Carmelo Morales, que prendió la mecha de la HHT en el centro; al Dr. Alfonso Pérez del Molino, compañero de tareas en los primeros pasos de la Unidad; a Teresa Dosal, la auxiliar de consulta y “madre adoptiva” de los pacientes; a Josefa Hernández; al Dr. Jesús Zarauza y su equipo; al Dr. Jesús Bueno, radiólogo “de cabecera” infatigable; a los Dres. Sarah Marqués, Cristina Menéndez, Ana Bustamante, Jaime Calvo, Jose Luis Fernández Forcelledo, Blanca Señaris, Roberto Megía, Julio Rodriguez Iglesias, Manuel Bustamante, Juan Jordá, Angel de la Mora, Sara Rodríguez, Ana Fontalba que asumió todo el área de diagnóstico molecular, Jose Luis Martín Gurpegui, Juan Rodríguez,...tan difícil nombrar a todos y ser justo reconocedor de su trabajo; a enfermería, médicos residentes, médicos de atención primaria, secretarias, y a todos los que hicieron sentir a estos enfermos que su dolencia no era tan rara y que en nuestros hospitales y consultas podían encontrar un poco de ayuda. Esta es la tesis de todos vosotros.

A Luisa Botella, porque su capacidad y calidad científica solo se ve sobrepasada por su calidad humana y sus esfuerzos por los pacientes y sus familias, y cuyas ideas y enseñanzas han sido el complemento imprescindible para el avance en el conocimiento de la dolencia y su manejo.

Al equipo actual del Centro de Investigaciones Biológicas y a todos sus miembros y colaboradores anteriores, dirigidos por el Dr. Carmelo Bernabeu:

África Fernández, Paco Sanz Rodríguez, Lu Ojeda, Virginia Albiñana, Lucía Recio, Francisco Blanco, Eva Garrido... por estar siempre ahí detrás con un trabajo minucioso e impecable de investigación básica y siempre encantados de contactar y compartir con los “locos” de la clínica.

Al Dr. Bob White, porque él es “El Médico” con mayúsculas de la HHT, un genial inspirador, modelo a seguir y amigo.

A todos los pacientes y sus familias, porque ellos son la inspiración y los destinatarios de nuestro trabajo y porque con sus historias vitales nos han fortalecido en la práctica de una profesión difícil, llegando muchas veces a crear con nosotros un vínculo de amistad irrepetible: Fernando (mi primer paciente), Elizabet, Rosario, Michael... todos los miembros de la junta de la Asociación HHT representados por sus presidentes José Sánchez, Santiago de la Riva , Angel Relancio (va por tí querido amigo) y Bienvenido Muñoz.

Es tan difícil escribir esta parte de agradecimientos porque se tiene la sensación de no poder expresar con justicia todos los sentimientos que acuden a la mente o de no incluir a todos los que lo merecen, por favor perdonadme si es el caso, vosotros sabéis que siempre estáis y siempre contáis.

Finalmente y nunca lo menos importante es agradecer a los amigos que comparten nuestras “crisis” y nuestros “éxitos” en el día a día de la labor con la HHT y en el momento de la elaboración de este trabajo. Esto si cabe cuenta más para la familia: gracias a mis padres y a mi hermana, a toda mi familia, a mi hija Carmen y a Matilde, la mayor sufridora de esta tesis.

Gracias a todos.



Carmen Zarrabeitia Salcedo, 8 años (2008)

ÍNDICE

Índice

1. Introducción	1
1.1 Perspectiva histórica.....	3
1.2 Prevalencia.....	6
1.3 Bases moleculares de la enfermedad.....	8
1.3.1 Vasculogénesis, angiogénesis y remodelado vascular.....	8
1.3.2 Estructura de los vasos sanguíneos.....	11
1.3.3 Transmisión y alteraciones genéticas.....	13
1.3.4 Histopatología en HHT.....	20
1.4 Diagnóstico y manifestaciones clínicas de la enfermedad.....	26
1.4.1 Epistaxis.....	27
1.4.2 Telangiectasias mucocutáneas.....	28
1.4.3 Afectación pulmonar.....	29
1.4.4 Afectación gastrointestinal.....	32
1.4.5 Afectación cerebral.....	32
1.4.6 Afectación hepática.....	33
1.4.7 Embarazo y HHT.....	35
1.4.8 HHT y edad pediátrica.....	35
1.4.9 Otros síntomas.....	36
1.5 Protocolos de screening.....	37
1.6 Alternativas terapéuticas.....	38
1.6.1 Tratamiento farmacológico de las epistaxis.....	39
1.6.2 Tratamiento quirúrgico de las epistaxis.....	43
1.6.3 Abordaje de la afectación gastrointestinal.....	43
1.6.4 Abordaje de la afectación pulmonar.....	44
1.6.5 Abordaje de la afectación hepática.....	44
1.6.6 Abordaje de la afectación cerebral.....	45
1.7 La Unidad HHT del Hospital Sierrallana.....	45
2. Justificación y objetivos	51
3. Pacientes y métodos	57
3.1 Diseño del estudio.....	59
3.2 Ámbito del estudio.....	59
3.3 Selección de la población a estudio.....	59
3.4 Seguimiento y recogida de la información.....	61
3.5 Variables analizadas en el estudio observacional descriptivo.....	63
3.5.1 Epidemiológicas.....	63
3.5.2 Clínicas.....	63
3.5.3 Analíticas y pruebas complementarias.....	67
3.5.4 Escalas de calidad de vida.....	72

3.6 Aspectos técnicos	73
3.6.1 Determinaciones analíticas	73
3.6.2 Pruebas de radiodiagnóstico y cardiológicas.....	74
3.6.3 Capilaroscopia.....	76
3.6.4 Estudio genético para identificación de mutaciones	76
3.6.5 Procesamiento de muestras en el CIB.....	76
3.7 Análisis estadístico	78
3.8 Aspectos éticos	79
3.9 Anexos 1-11	80
4. Resultados	91
4.1 Población a estudio.....	93
4.2 Características epidemiológicas y genéticas	93
4.2.1 Modalidad de estudio, distribución geográfica y evolución temporal... 94	
4.2.2 Estimación de prevalencia y tasa de letalidad	97
4.2.3 Distribución genotípica	99
4.3 Análisis de los hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio y capilaroscopia ..	107
4.3.1 Epistaxis	107
4.3.2 Telangiectasias	114
4.3.3 Hallazgos pulmonares.....	116
4.3.3.1 Estudio comparativo de hallazgos en TAC torácico y ECC	119
4.3.4 Hallazgos abdominales	121
4.3.5 Hallazgos cerebrales.....	126
4.3.6 Hallazgos oftalmológicos	128
4.3.7 Hallazgos en laboratorio	130
4.3.8 Hallazgos en capilaroscopia	131
4.3.9 Cumplimiento de los criterios clínicos de Curaçao	136
4.4 Evaluación del impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida.....	138
4.4.1 Análisis descriptivo por dimensiones del estado de salud	138
4.4.2 Análisis de la escala visual analógica.....	142
4.4.3 Análisis de tarifa social	144
4.4.4 Análisis de impacto subjetivo de severidad de epistaxis.....	145
4.4.5 Relación entre parámetros de calidad de vida e impacto.....	147
4.5 Estudio piloto con bacedoxifeno	149
4.5.1 Efectividad y seguridad	149
4.5.2 Impacto sobre calidad de vida	151
4.5.3 Estudios moleculares	151
5. Discusión.....	157
6. Conclusiones	183
7. Bibliografía.....	187
8. Artículos publicados	221

Abreviaturas

ADN	<i>ácido desoxirribonucleico</i>
ALK1	<i>(del inglés): activin like kinasa 1</i>
BMP9	<i>(del inglés): bone morphogenetic protein 9</i>
BOEC	<i>(del inglés): blood outgrowth endotelial cells</i>
CCAA	<i>comunidad autónoma</i>
CIB	<i>Centro de Investigaciones Biológicas</i>
CIE	<i>clasificación internacional de enfermedades</i>
CSIC	<i>Centro Superior de Investigaciones Científicas</i>
DGP	<i>diagnóstico genético preimplantacional</i>
DS	<i>desviación estándar</i>
ECC	<i>ecocardiograma contraste</i>
EMA	<i>(del inglés): European Medicines Agency</i>
EMTC	<i>enfermedad mixta del tejido conectivo</i>
ENG	<i>endoglina</i>
ENSE	<i>encuesta nacional de salud de España</i>
EQ-3D	<i>Euroqol 3 dimensiones</i>
EQ-VAS	<i>escala visual analógica</i>
ESS	<i>(del inglés): epistaxis severity score</i>
FDA	<i>(del inglés): Federal Drugs Agency</i>
GGT	<i>gamma glutamil transpeptidasa</i>
GI	<i>gastrointestinal</i>
GPT	<i>transaminasa glutámicopirúvica</i>
IC	<i>intervalo de confianza</i>
INE	<i>Instituto Nacional de Estadística</i>
JPHT	<i>(del inglés): Juvenile polyposis syndrome</i>
KDa	<i>Kilo daltons</i>
Hb	<i>hemoglobina</i>
HHT	<i>(del inglés): hereditary haemorrhagic telangiectasia</i>
HMEC-1	<i>(del inglés): human microvascular endothelial cells</i>
HNR	<i>hiperplasia nodular regenerativa</i>
HUMV	<i>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla</i>
INE	<i>Instituto nacional de estadística</i>
MAV	<i>malformación arteriovenosa</i>
MAVc	<i>malformación arteriovenosa cerebral</i>

<i>MAVh</i>	<i>malformación arteriovenosa hepática</i>
<i>MAVp</i>	<i>malformación arteriovenosa pulmonar</i>
<i>MLPA</i>	<i>(del inglés): múltiple ligation-dependent probe amplification</i>
<i>mRNA</i>	<i>ácido ribonucleico mensajero</i>
<i>NFAT</i>	<i>(del inglés): nuclear factor of activated T cells</i>
<i>OMIM</i>	<i>(del inglés): on line mendelian inheritance in man</i>
<i>ORL</i>	<i>otorrinolarinología</i>
<i>PCR</i>	<i>(del inglés): polymerase chain reaction</i>
<i>QOL</i>	<i>(del inglés): quality of life</i>
<i>RM</i>	<i>resonancia magnética</i>
<i>RT-PCR</i>	<i>(del inglés): reverse transcription polymerase chain reaction</i>
<i>ROW</i>	<i>Rendu Osler Weber</i>
<i>SERM</i>	<i>(del inglés): selective estrogen receptors modulator</i>
<i>SIFCO</i>	<i>sistema de información del fondo de cohesión</i>
<i>SCS</i>	<i>Servicio Cántabro de Salud</i>
<i>SNC</i>	<i>sistema nervioso central</i>
<i>SSF</i>	<i>suero salino fisiológico</i>
<i>TAC</i>	<i>tomografía axial computerizada</i>
<i>TOH</i>	<i>trasplante ortotópico hepático</i>
<i>TGF-β</i>	<i>(del inglés): transforming growth factor-beta</i>
<i>VEGF</i>	<i>(del inglés): vascular endotelial growth factor</i>

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) ó enfermedad de Rendu Osler Weber (CIE9 448.0 / CIE10 178.0 / ORPHA774) es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante no ligada al sexo, caracterizada por la aparición de estructuras vasculares anómalas denominadas telangiectasias si son de pequeño tamaño o malformaciones arteriovenosas (MAV) si son complejas o de mayor tamaño. Estas anomalías vasculares pueden asentar en cualquier órgano de la economía y son responsables de la morbimortalidad asociada a esta enfermedad. No todos los pacientes presentan la misma clínica aún perteneciendo a la misma familia (penetrancia variable). Los síntomas suelen aparecer de forma gradual y entre otros factores están influenciados por la edad, el sexo y el genotipo. La epistaxis es la manifestación clínica más frecuente (hasta el 96% de los pacientes pueden presentar sangrados nasales) y es generalmente la primera en aparecer [1]. La HHT está incluida dentro de las enfermedades raras o minoritarias ya que su prevalencia media se estima en torno a 1:5000-1:8000 [2], constituyendo aún una patología infradiagnosticada [3], con una morbimortalidad importante [4] y sin tratamiento curativo definitivo.

1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA

Tras la descripción de los que se pueden considerar los primeros casos en 1864 y 1865 por Henry Gawen Sutton [5] y Benjamin Guy Babington [6], lo que hoy conocemos como HHT fue considerada inicialmente como un tipo de hemofilia con telangiectasias mucocutáneas [7] hasta que Henri Rendu en 1986 la reconoció como una enfermedad con entidad propia. Rendu describió el caso de un paciente varón de 52 años de edad que presentaba epistaxis de repetición, telangiectasias mucocutáneas e historia familiar asociada y postuló una alteración en la pared de los capilares como posible mecanismo etiológico [8]. Entre 1901 y 1907 William Bart Osler [9,10] y Frederick Parkes Weber [11] publican las primeras series de casos (fig. 1). En 1909 Frederic Hanes, discípulo de Osler, introduce el nombre de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (fig. 2) [12].



Figura 1. De izquierda a derecha: Henri Rendu (1844-1902), francés, Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de París; William Osler (1849-1919) canadiense, primer Profesor de Medicina de la Universidad Johns Hopkins y Frederick Weber (1863-1962) inglés, clínico y patólogo.

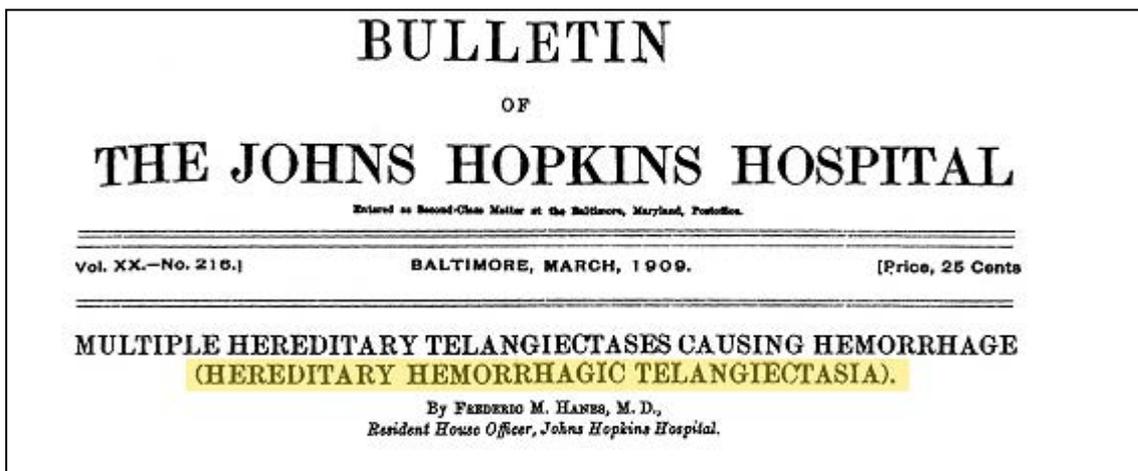


Figura 2. Primera referencia en 1909 a la Telangiectasia hemorrágica hereditaria con la nomenclatura actual por Frederic Hanes (1883-1946), discípulo de William Osler y posteriormente Profesor de la Facultad de Medicina de Duke (EEUU).

Considerada inicialmente como una entidad “benigna” asociada a la presencia de epistaxis, esta situación cambia a partir de 1940 cuando se comienzan a describir malformaciones arteriovenosas en órganos internos sobre todo a nivel pulmonar, cerebral y hepático [13] que pueden llegar a producir el fallecimiento del paciente.

En 1985, el Dr. Bruce Jacobson, bioquímico de la Universidad de Massachusetts, paciente de HHT, impulsó el registro de la primera fundación internacional, que se consolida en los años posteriores gracias al trabajo conjunto con el Dr. Robert White (radiólogo intervencionista del Johns Hopkins

Hospital), promoviendo entre otras la creación en todo el mundo de 34 centros de excelencia para el manejo de la enfermedad que combinan el trabajo de clínicos y de investigadores básicos. La HHT Foundation Inc. (www.hht.org) con sede en Monkton (Maryland, EEUU) pasó a ser una entidad global con los estatutos actuales en el año 1995.

En el año 2000, liderado por la Dra. Claire Shovlin y tras el trabajo de un grupo de expertos que comenzó en la reunión científica de HHT celebrada en Curaçao (Antillas holandesas), se publicó un documento de consenso que define los criterios clínicos para la enfermedad (epistaxis, telangiectasias, agregación familiar dominante y afectación de órganos internos), siendo preciso la presencia de 3 ó 4 criterios para el diagnóstico [14] (tabla 1).

Tabla 1. Criterios clínicos de Curaçao.

EPISTAXIS	Espontáneas y recurrentes
TELANGIECTASIAS CUTÁNEO-MUCOSAS	Múltiples y en localizaciones características (labios, cavidad oral, dedos, nariz)
HERENCIA FAMILIAR AUTOSÓMICA DOMINANTE	Historia familiar o un pariente en primer grado con HHT (los parientes afectos deberán presentar al menos dos de los síntomas reseñados)
LESIONES VISCERALES	Malformaciones arteriovenosas: pulmonares, hepáticas, cerebrales o espinales Telangiectasias: en tracto gastrointestinal

3 y 4 criterios: diagnóstico seguro; 2 criterios: diagnóstico probable; 1 criterio: diagnóstico incierto

En el año 2006 la iniciativa de la Dra. Marie Faughnan propició la celebración en Toronto (Canadá) de una reunión de 33 expertos internacionales (fig. 3) que concluyó con el desarrollo de las primeras guías de consenso para el diagnóstico y manejo de la HHT, publicadas en el año 2011 [15].



Figura 3. Participantes internacionales guías de manejo de la HHT (Toronto, Canadá 2006).

En España, el principal grupo de investigación básica para HHT, es el liderado por Luisa M^a Botella y Carmelo Bernabéu en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid (CIB.CSIC), con una importante trayectoria en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, desarrollo de modelos teóricos y ensayos farmacológicos desde los años 80. Posteriormente en 2002 se incorpora la unidad clínica del Hospital Sierrallana, única reconocida hasta el momento por la HHT Foundation Inc. en España y finalmente en 2003 se crea la Asociación HHT España de pacientes que presta sus servicios de difusión, información y apoyo a la labor clínica y de investigación así como a los pacientes y familiares de HHT en nuestro país y en el área iberoamericana (www.asociacionhht.org). En la actualidad se está en trámite de creación de una red de unidades de especialización en HHT en varios hospitales nacionales.

1.2 PREVALENCIA

De acuerdo con las más recientes revisiones (tabla 2), se estima que la prevalencia media a nivel mundial es de 1:5000-8000 personas [2], calculándose de este modo que en España puede haber unos 5750 pacientes y en Europa unos 62500 [22] , aunque debido al efecto fundador (generación de una nueva población cerrada a partir de un número escaso de individuos), existen poblaciones aisladas donde el índice es superior (Jurá en Francia, Isla de Funen en Dinamarca y Antillas holandesas) [16].

El estudio más detallado sobre prevalencia de HHT se presentó en 1989 por Plauchu H et al. [17] como resultado de una investigación sobre población francesa estudiando los diferentes departamentos del país a través de un cuestionario remitido a profesionales clínicos. A través de ello se llegó a la conclusión de que la prevalencia es de 1:8000 de media en Francia. Este mismo estudio reveló la existencia de áreas de concentración de casos en algunos departamentos como Alto Jurá con 1:2351 afectados.

Otras áreas de alta concentración de casos, ya sea por aislamiento poblacional o por efecto fundador, son la región de Akita en el norte de Japón (1:5000-8000) [18] y el condado de Fyn en Dinamarca (1:1641 a 1:7246) [4].

El lugar con más alta prevalencia a nivel mundial se localiza entre la población afro-caribeña de las Antillas Holandesas, con 1:200 en Curaçao y 1:1331 en Bonaire (muy inferiores ambas al índice de 1:2000 que define a una enfermedad como rara) [19] (fig. 4). En un artículo publicado en 1997 y que estudió 15 familias de Cantabria, se hizo una estimación de prevalencia de 1:12200 [20].

Tabla 2. Prevalencia de la HHT según área geográfica.

ÁREA GEOGRÁFICA	PREVALENCIA	AÑO	AUTOR
<i>Estimación mundial</i>	1/5.000-8.000	2009	<i>Govani F et al [2]</i>
<i>Estimación Europa</i>	1/5.000-8.000	1994	<i>Schoen Fj et al [21]</i>
<i>Francia</i>	1/8.345	1989	<i>Plauchu H et al [17]</i>
<i>Inglaterra</i>	1/9.400	2014	<i>Donaldson JW et al [26]</i>
<i>Dinamarca</i>	1/5.000-8.000	2003	<i>Begbie ME et al [13]</i>
<i>Dinamarca (Funen)</i>	1/3.500	1999	<i>Kjeldsen AD et al [4]</i>
<i>Cantabria</i>	Mínimo 1/12.200	1997	<i>Morales C et al [20]</i>
<i>Noruega</i>	1/8.000	2011	<i>Dheyauldeen S et al [27]</i>
<i>Holanda</i>	1/5.000-10.000	2005	<i>Letteboer TJ et al [22]</i>
<i>Alemania</i>	1/10.000	2007	<i>Geisthoff UW et al [23]</i>
<i>Italia</i>	1/3.500-5.000	2002	<i>Sabbá C et al [24]</i>
<i>USA</i>	1/10.000	2004	<i>Guttmacher AE et al [25]</i>
<i>Japón</i>	1/5.000-8.000	2002	<i>Dakeishi M et al [18]</i>
<i>Antillas holandesas</i>	1/1.331	1993	<i>Jessurun GA et al [19]</i>
<i>Irlanda</i>	1/2.500-8.000	2011	<i>Ni Bhuachalla et al [28]</i>

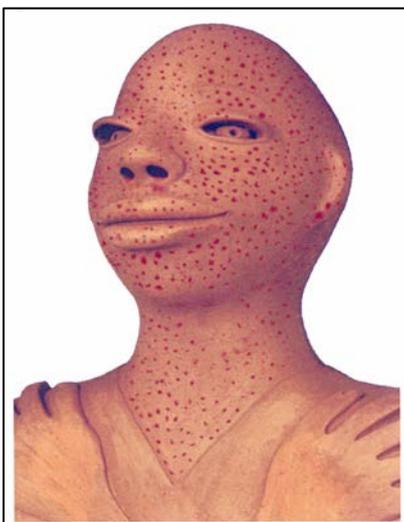


Figura 4.

Escultura de paciente con HHT en las Antillas Holandesas (imagen cedida por cortesía del Dr. Hans Jurgen Mager. Hospital St Antonius. Nieuwegein. Holanda).

1.3 BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD

1.3.1 Vasculogénesis, angiogénesis y remodelado vascular

El desarrollo de un adecuado sistema vascular compuesto por arterias, venas y capilares, es esencial para asegurar la supervivencia de todo individuo a través de sus funciones de distribución de oxígeno y nutrientes, recogida de desechos para eliminación, participación en la respuesta inflamatoria ante agresiones, reparación y mantenimiento de la homeostasis corporal. La formación de vasos sanguíneos depende de dos procesos: la vasculogénesis y la angiogénesis [29] (fig. 5).

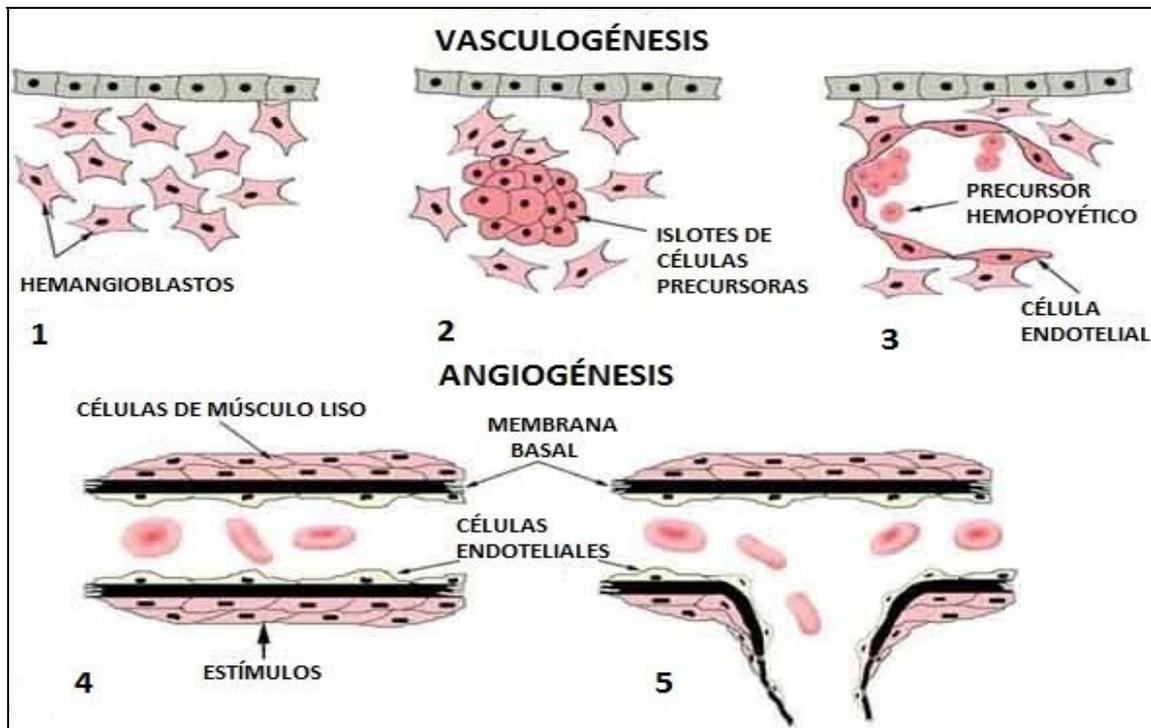


Figura 5. Vasculogénesis. 1) Migración y asociación de hemangioblastos. 2) Formación de islotes con precursores hematopoyéticos en interior y angioblastos periféricos. 3) Diferenciación de angioblastos a células endoteliales, formación del lumen mediante uniones entre células endoteliales y asociación de pericitos al exterior. **Angiogénesis.** 4) Estímulos angiogénicos actúan sobre la vasculatura preexistente. 5) El plexo vascular primitivo se extiende (en este ejemplo ramifica) a través de la migración de células endoteliales y el reclutamiento de células mesenquimales que se diferencian a células de músculo liso o a pericitos. (Modificado de Chinoy MR. *Frontiers in Bioscience* 2003;8:392-415).

La vasculogénesis es la primera fase del desarrollo vascular donde se produce la formación de los vasos sanguíneos durante el periodo embrionario [30] a partir de hemangioblastos (células progenitoras del mesodermo) que se diferencian en células endoteliales y en precursores de células

hematopoyéticas. Tras una primera fase de formación de islotes de hemangioblastos, se produce el primer esbozo de red primitiva vascular que tras la proliferación, migración, asociación y diferenciación de las células primitivas, dará lugar a una lámina basal rodeada externamente por pericitos, tapizada internamente por células endoteliales y ocupada en el interior por células hematopoyéticas [31]. La vasculogénesis en ocasiones puede ocurrir también en organismos adultos, dependiente de células endoteliales progenitoras circulantes [32]. En esta fase del desarrollo vascular están implicados varios factores humorales y citoquinas como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y el TGF- β (factor de crecimiento transformante tipo beta) [33].

La angiogénesis es el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos desde otros preexistentes, mecanismo imprescindible para el desarrollo orgánico y crecimiento tanto en la fase embrionaria post-vasculogénesis como en organismos adultos en los que en ciertas condiciones se precisan aportes extraordinarios de oxígeno o nutrientes (reproducción, procesos fisiológicos de reparación tisular y crecimiento) [34]. Sin embargo la angiogénesis puede suponer también un importante factor en el desarrollo de patologías como tumores, retinopatías, artritis, psoriasis, hipertensión pulmonar primaria y malformaciones vasculares [35]. Este proceso de neovascularización que tiene dos tipos, uno denominado ramificante o germinativo y el otro no ramificante, ocurre en una serie de pasos definidos (fig. 6). En una primera fase se generan estímulos angiogénicos desencadenados por distress (por ejemplo crecimiento orgánico, ejercicio, reparación de heridas o desarrollo de tumores). Entre estos estímulos están el cambio en las características del flujo sanguíneo [36], la hipoxia [37], procesos inflamatorios [38] y la producción de citoquinas de la familia VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario PlGF), implicadas en la primera fase de crecimiento capilar y que se han convertido en diana terapéutica en múltiples ensayos antitumorales y reguladores de procesos angiogénicos [39]. En una segunda fase estaría el desarrollo de nuevos brotes vasculares que precisa de la actuación de proteasas que favorezcan la migración celular mediante la eliminación de barreras y posteriormente en tercer lugar, la elongación y ramificación gracias a la migración de células endoteliales inducida por VEGF [40]. En una cuarta fase

se produce la formación del lumen (tubulogénesis) y anastomosis entre capilares y finalmente la estabilización, en la cual se incorporan células murales o pericitos para mantener la estructura del nuevo vaso.

La angiogénesis no ramificante ocurre cuando se forman nuevos vasos pero por bipartición de vasos preexistentes o por fusión. Este mecanismo parece que es el más implicado en el caso de sobreexpresión de VEGF [41].

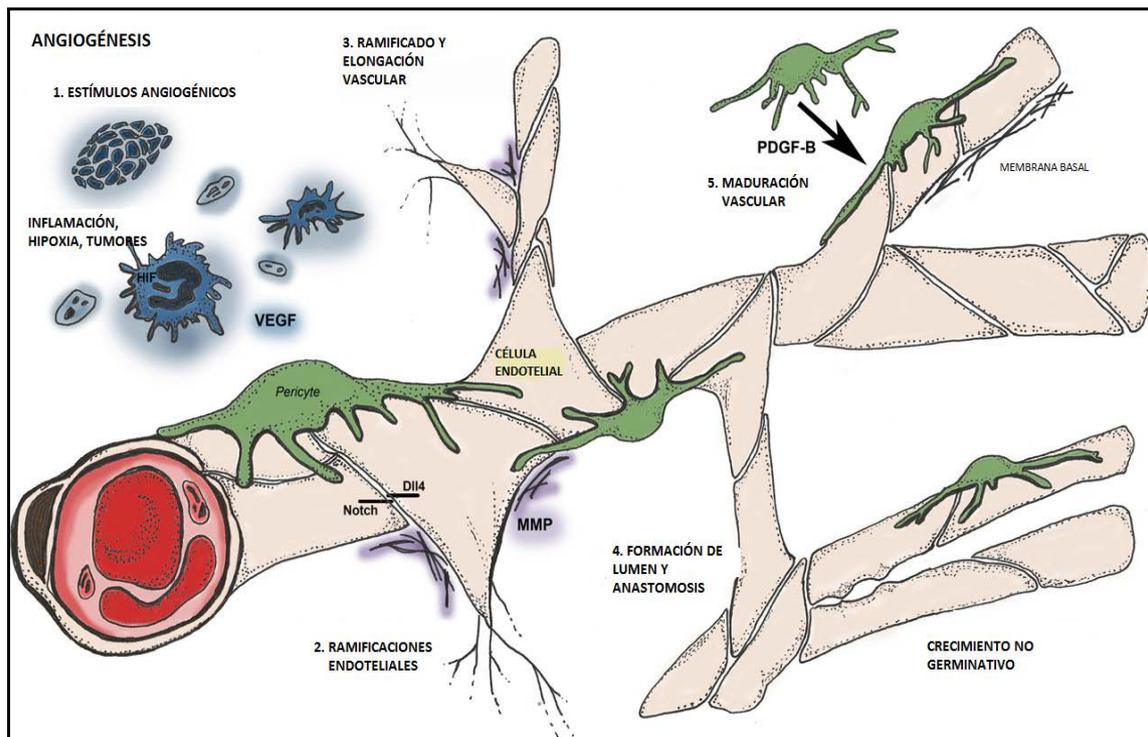


Figura 6. Fases del proceso de angiogénesis. (Modificado de Logsdon EA et al [34]).

El remodelado vascular es un proceso activo, habitualmente adaptativo frente a situaciones de inflamación, hipertensión arterial o necesidades de reparación, en el cual se modifica estructuralmente la pared vascular involucrando crecimiento, muerte, proliferación y migración celular además de producción o degradación de sustancias de la matriz extracelular, todo ello regulado por la interacción de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. La capa media de las arterias está compuesta por células musculares lisas inmersas en una matriz extracelular de tejido conectivo, colágeno y glicoproteínas; ésta matriz es la responsable principal de las propiedades mecánicas de la pared vascular, determinando su comportamiento elástico. El músculo liso por otro lado, le confiere el comportamiento viscoso.

En las arterias predomina la matriz mientras que en las arteriolas el músculo liso vascular es el mayor componente.

El remodelado puede ser externo si aumenta la luz del vaso o interno si disminuye; igualmente se puede clasificar en hipertrófico (cuando hay crecimiento de luz del vaso y de la capa media), eutrófico si se mantiene constante el tamaño de la media e hipotrófico si disminuye el tamaño de la misma. En la remodelación hipertrófica, los principales factores asociados con la proliferación de células musculares lisas son la presión arterial, los estímulos nerviosos simpáticos, factores humorales estimulantes (TGF- β [42], angiotensina, aldosterona), factores humorales inhibitorios de la proliferación (óxido nítrico) y factores genéticos.

1.3.2 Estructura de los vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos son de tres tipos: arterias, capilares y venas (fig. 7). Las arterias tienen como función el transporte de la sangre hacia los tejidos en donde tras ir disminuyendo de tamaño y convertirse en arteriolas, a través de los capilares se producirá el intercambio bidireccional de oxígeno, nutrientes y desechos. Finalmente, la sangre desaturada y con desechos metabólicos será recogida por las vénulas que posteriormente pasarán a ser venas de mayor tamaño, cerrando el circuito de circulación sistémico. En el circuito pulmonar la sangre desaturada es transportada por las arterias pulmonares a los pulmones donde tras ser oxigenada retorna al corazón izquierdo por las venas pulmonares. La pared vascular es un órgano activo compuesto por células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos y matriz extracelular (no celular). Las arterias y las venas se desarrollan creciendo concéntricamente y mediante remodelación vascular mientras que los capilares se expanden mediante angiogénesis. Todos los vasos están formados por:

- 1) *Túnica íntima***, la más interna, compuesta por una monocapa de células endoteliales fuertemente unidas entre sí, la membrana basal (compuesta de laminina, colágeno tipo IV, proteoglicanos y heparán sulfato) y una capa subendotelial de tejido conectivo laxo (que en arterias y arteriolas presenta abundancia en láminas elásticas que conforman la membrana elástica interna). El endotelio tiene como funciones el actuar como barrera con

permeabilidad selectiva para moléculas y agua, modular el flujo sanguíneo y la resistencia vascular, sintetizar hormonas, sustancias anticoagulantes y antitrombógenas y modificar lipoproteínas. La fisiología vascular depende del correcto funcionamiento endotelial y su disfunción puede ser causa de patologías como la ceguera asociada a diabetes, el síndrome hemolítico urémico, la púrpura trombótica trombocitopénica, la arteriosclerosis y la hipertensión arterial entre otras, además de contribuir al mal pronóstico del cáncer.

- 2) **Túnica media**, formada por células de músculo liso en capas circunferenciales (esta capa es más gruesa en arterias y está limitada por una membrana elástica externa formada también por fibras elásticas)
- 3) **Túnica adventicia**, compuesta por fibroblastos y colágeno, parece tener un importante papel en la fisiología vascular y en la regulación de la función del óxido nítrico [43]. Aquí además hay pequeños vasos que nutren al principal (vasa vasorum) y nervios que controlan el funcionamiento del tejido muscular liso (nervi vascularis).

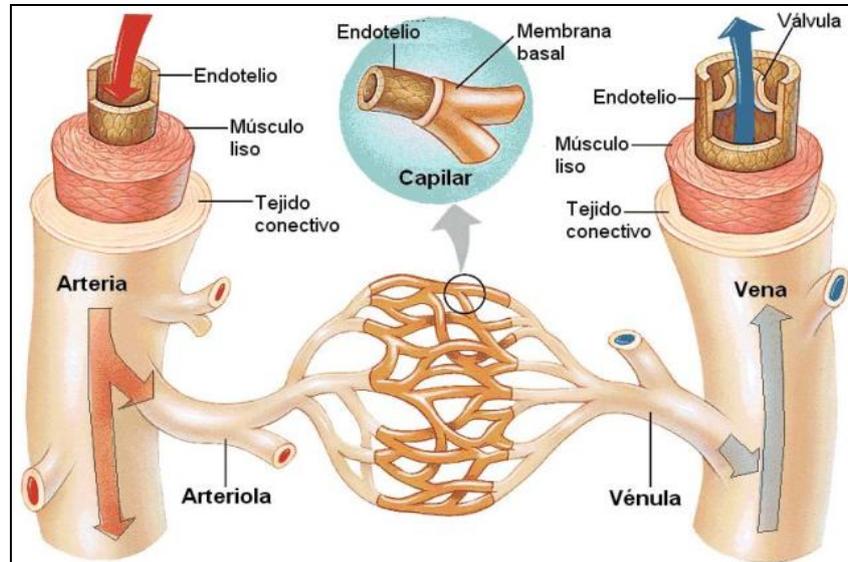


Figura 7. Estructura de los vasos sanguíneos.

Mientras que las arterias al tener que soportar una mayor presión sanguínea poseen en su pared múltiples capas concéntricas de células musculares lisas, colágeno y elastina, las venas tienen una cantidad inferior de músculo liso, presentando además las de mayor calibre válvulas para prevenir el reflujo

sanguíneo. Los capilares por su parte simplemente poseen una capa de células endoteliales y su membrana basal y tienen una luz tan estrecha que únicamente permiten el paso de un eritrocito a la vez.

1.3.3 Transmisión y alteraciones genéticas

La HHT es una enfermedad genética que se transmite con herencia autosómica dominante, es decir cada descendiente en primer grado de un afecto tiene el 50% de posibilidades de heredar el rasgo.

Hasta el momento se han identificado tres genes implicados en el desarrollo de la enfermedad (tabla 3). El primer descrito fue el gen *ENG*, localizado en el cromosoma 9 (9q33-q34) que codifica la proteína endogлина; mutaciones en este gen dan lugar a la HHT tipo 1 [44-46]. La endogлина es una glicoproteína homodimérica transmembrana tipo I con un tamaño de 180 KDa. que contiene 15 exones, 12 de ellos en el dominio extracelular, y que se expresa sobretodo 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 [47], fibroblastos y células musculares lisas vasculares. La endogлина juega un papel crucial en la vasculogénesis y en la diferenciación arterial y venosa en embriones, así como en la angiogénesis y la neovascularización y remodelado en el adulto.

En la HHT tipo 2 , la mutación se encuentra en el gen *ACVRL1*, que codifica la proteína ALK1 (activin receptor-like kinase 1), en concreto en la región 12q11-q14 del cromosoma 12 [48,49]. La ALK1 contiene 10 exones y se expresa fundamentalmente en células endoteliales, aunque también en células mesenquimales y macrófagos [47], y forma parte de una familia de receptores transmembrana tipo I, serina/treonina quinasas, actuando mediante una familia de coactivadores, las proteínas Smad [50,51]. 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 de receptor activa respuestas antagónicas en la cascada. ALK1 es así también responsable de parte de los eventos que ocurren durante la activación de la angiogénesis.

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% de los pacientes con criterios clínicos de

Curaçao para HHT presentan una mutación en *ENG* ó en *ACVRL1* [52,53]. Si se emplean métodos adicionales como MLPA (múltiplex ligadura dependiente de la sonda de amplificación), para la detección de deleciones o duplicaciones de gran tamaño ese porcentaje puede aumentar hasta el 90% [54,55].

Un 2% de pacientes presentan un síndrome combinado de HHT y poliposis juvenil hereditaria (JPHT). En este caso la mutación se presenta en el gen *SMAD4* localizado en el cromosoma 18 [56]. Este grupo de pacientes presenta rasgos fenotípicos de HHT y alto riesgo de aparición de tumores malignos en el tracto gastrointestinal en edades precoces [57].

Se han identificado por técnicas de mapeo al menos otros dos locus, uno localizado en el cromosoma 5 [58] y otro en el 7 [59], potencialmente implicados en la génesis de la enfermedad, aunque todavía no se han identificado los genes causantes.

Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome (síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas: SMCMA) con fenotipo similar al de la HHT, causado por mutaciones en el gen de BMP9 (bone morphogenetic protein 9) [60]. El BMP9 es un factor de crecimiento de la familia TGF- β que se fija directamente con gran afinidad a ALK1 y endogлина manteniendo la estabilidad del endotelio [61]. De igual modo parece que miembros de la familia BMP, en concreto el BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type 2) y ALK1 están implicados en la génesis de la hipertensión pulmonar primaria [62], rasgo observado en un porcentaje relevante de pacientes con HHT sobretodo tipo 2 [63].

Tabla 3. Genes implicados en HHT.

HHT	OMIM	CROMOSOMA	GEN	PROTEINA
HHT 1	#187300	9	<i>ENG</i>	endogлина
HHT 2	#600376	12	<i>ACVRL1</i>	ALK1
HTJP	#175050	18	<i>MADH4</i>	Smad 4
HHT 3?		5		
HHT 4?		7		
SMCMA		14	<i>BMP9 (GDF2)</i>	BMP9

En global las mutaciones en *ENG* son más frecuentes que en *ACVRL1* (61% frente a 37%), mientras que las mutaciones en *MADH4* ocurren en un 2% de casos. Parece existir una variabilidad geográfica con prevalencia de HHT tipo 1

en Norteamérica, países anglosajones y del norte europeo mientras que la HHT tipo 2 es más habitual en la zona mediterránea y sudamericana [2,21,25,64]. Considerando la relación genotipo-fenotipo, los pacientes con HHT tipo 1 parecen tener más riesgo de presentar malformaciones vasculares a nivel pulmonar y en el sistema nervioso central mientras que los pacientes con HHT tipo 2 tienen mayores tasas de afectación hepática y de tracto gastrointestinal [65,66]. Hasta el momento se han descrito 523 mutaciones en *ENG* y 375 en *ACVRL1*, según se recoge en la base de datos HHT internacional (fig. 8), gestionada por la Universidad de Utah (Arup Laboratories: arup.utah.edu/database/HHT/). No existen mutaciones comunes y la mayoría de familias tienen su propia alteración, lo cual dificulta la realización de estudios genéticos.

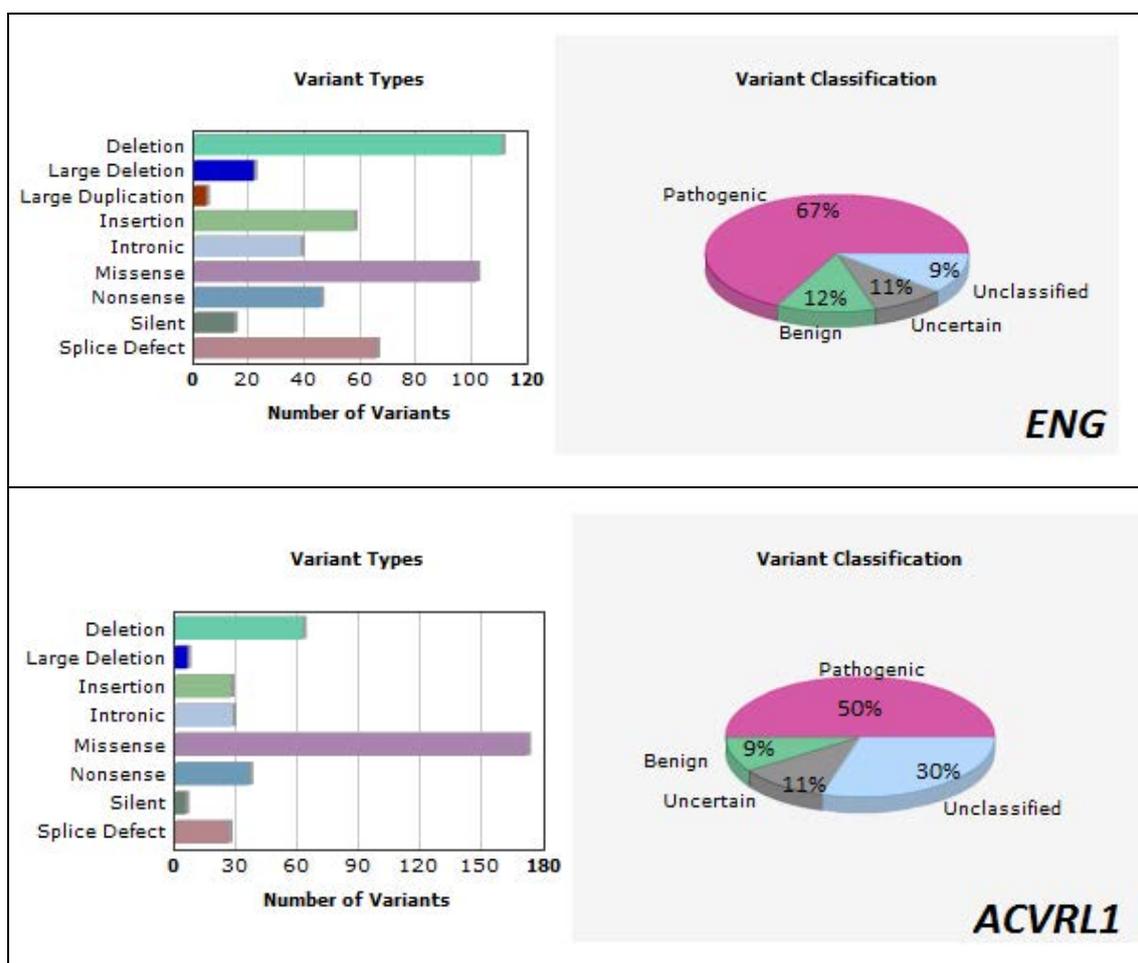


Figura 8. Tipos de mutaciones en *ENG* y *ACVRL1* y su clasificación (modificado de HHT database).

Todos estos genes tienen en común el estar implicados en la cascada de señalización extracelular-intracelular de la superfamilia TGF- β , formada por más de 40 citoquinas (entre ellos tres isoformas: TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, cinco activinas, 16 proteínas morfogenéticas del hueso, la hormona anti Mülleriana y proteínas osteogénicas, nodales y miostatinas) [67-70]. Todas ellas están implicadas en múltiples efectos biológicos como la regulación de la proliferación celular, diferenciación, migración y formación de la matriz extracelular, mantenimiento de la homeostasis del tejido y reparación en el adulto. La mayoría de estas citoquinas se secretan en forma de dímeros inactivos latentes que precisan de proteólisis para poder activarse y actuar sobre sus receptores [71]. Estos 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 HHT son de este tipo) o Smad-independientes [72]. Las células endoteliales poseen receptores en su superficie para TGF- β y la endogлина y ALK1 forman parte de ese complejo receptor. Tal como se muestra en la (fig. 9), cuando el TGF- β se acopla al receptor tipo II, atrae al receptor tipo I (ALK1). Este receptor tipo I a su vez fosforila y activa proteínas Smads receptoras (R-Smad) (1,2,3,5 y 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. 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 (fig. 10). 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 endogлина, 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, es lo que se conoce como estado activado del endotelio [74,75]. Sin embargo cuando el proceso de angiogénesis ha finalizado, entonces 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 [76]. 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.

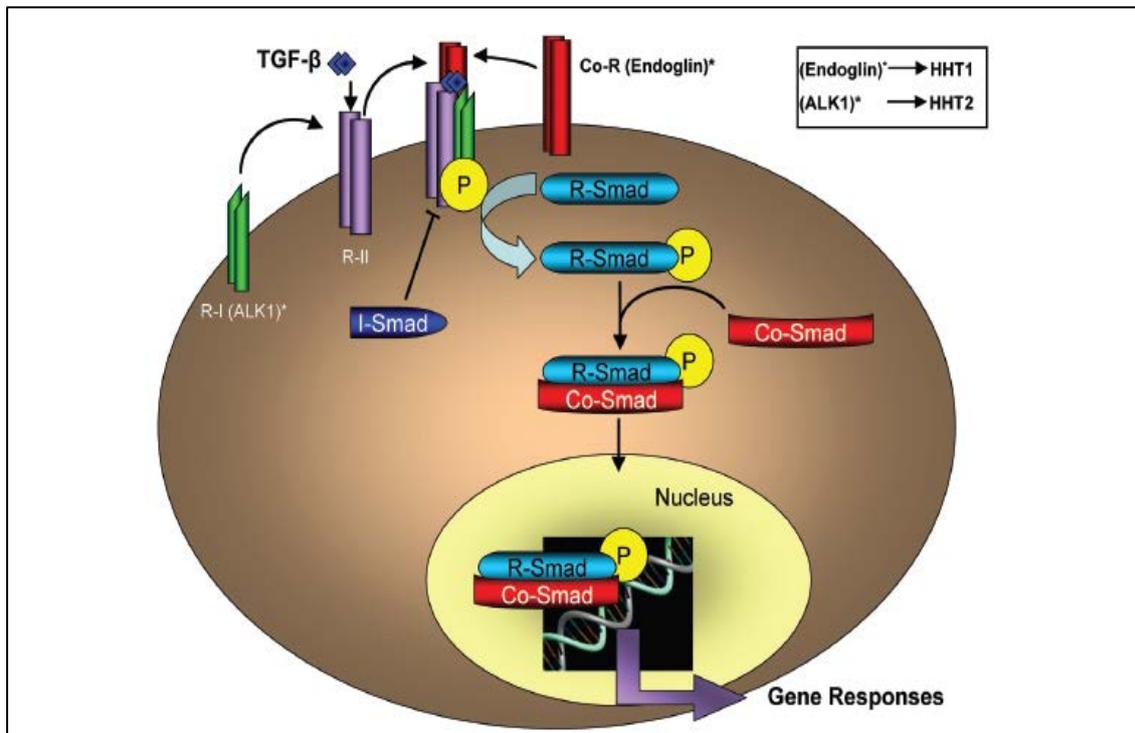


Figura 9. Cascada de señalización de TGF-β en células endoteliales (TGF-β se une a receptor II (R-II) creando un complejo que fosforila el receptor I (RI). El complejo receptor contiene también al receptor auxiliar endoglina. RI activado transmite la señal al núcleo celular a través de la familia de coactivadores Smad. Primero, RI fosforila receptores Smad (R-Smad) que luego se asocian al colaborador Smad 4. El complejo R-Smad/Co-Smad se transloca al núcleo para regular los genes parte de la cascada TGF-β [73].

En los pacientes con HHT 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. 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 para finalizar la angiogénesis y estabilizar los vasos.

Sin embargo, en heterocigosis, 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 HHT expresan niveles más bajos de ALK5 [73] (fig. 11).

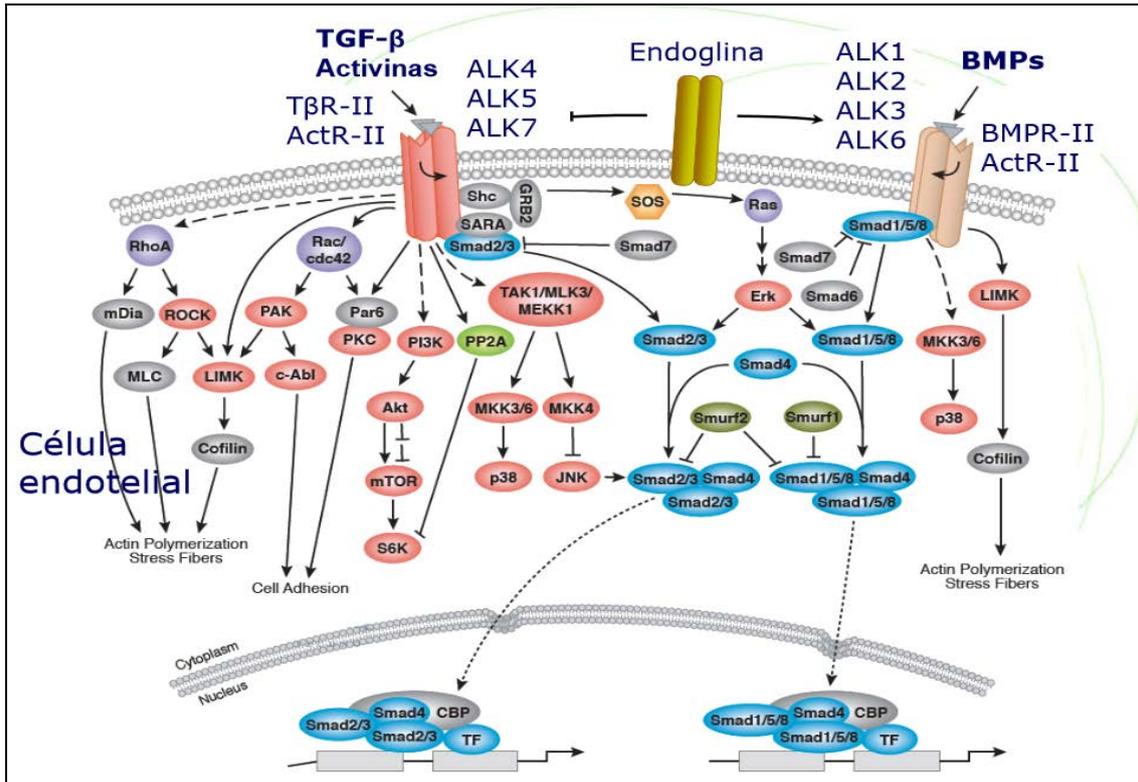


Figura 10. Distintas vías de activación de la cascada de señalización TGF-β.

Los individuos enfermos presentan mutación en heterocigosis, la presencia de mutación en homocigosis es inviable tal como se ha demostrado en ratones *eng* ^{-/-} (ratones Knock Out o modificados para no expresar endoglyna) ó *acvr11* ^{-/-} (ratones Knock Out para ALK1) que mueren durante el desarrollo embrionario. En el caso de la falta de *ENG* esto es debido a defectos angiogénicos en el saco vitelino y a defectos cardiovasculares en la formación de válvulas cardiacas mientras que en el caso de *ACVR1* ocurre por la fusión de los plexos capilares y la hiperdilatación de grandes vasos [74, 77].

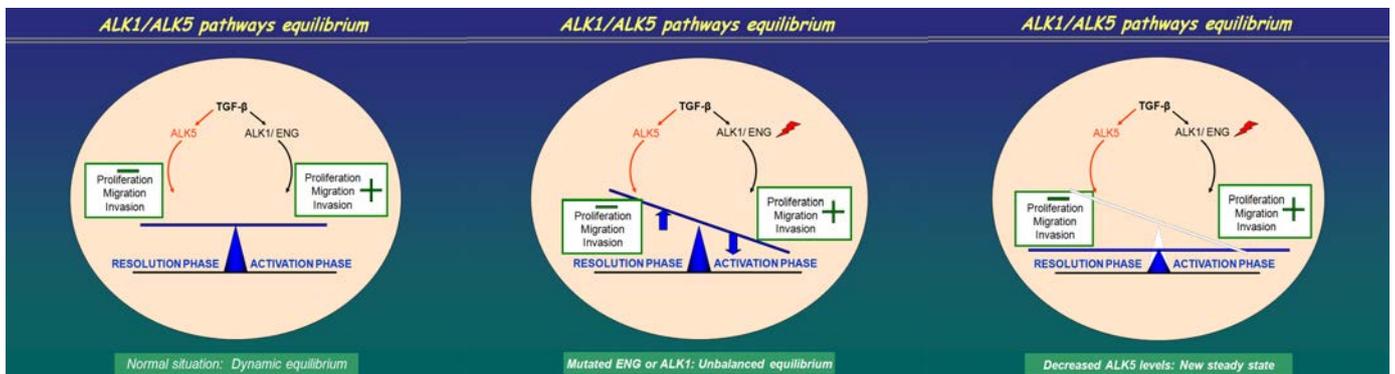


Figura 11. Balance ALK1/ALK5 en pacientes con HHT.

Está demostrado que la causa de la patogenicidad de la HHT en la mayoría de los casos es la haploinsuficiencia, es decir el déficit en los niveles de los productos, ya sea endogлина, ALK1 ó Smad 4, que la célula endotelial necesita en unas cantidades determinadas para su correcto funcionamiento. Independientemente del tipo de mutación, el alelo mutado no dará lugar a una proteína funcional y la cantidad de proteína producida por una sola copia del gen, no es suficiente. La mayoría de los pacientes con HHT tipo 1 tienen un 50% de los niveles normales de endogлина [78] y de igual modo los pacientes con HHT2 tienen cifras similares de ALK1 [79]. Se han realizado estudios mediante la medición de niveles de endogлина en macrófagos activados, comparando pacientes HHT y sanos en diferentes grupos de edad, con resultado de cifras claramente superiores y estables en los distintos rangos de edad frente a niveles claramente inferiores en población HHT (1 y 2) (fig. 12). Esta disminución se acrecentaba con la edad y puntualmente era llamativa en pacientes con clínica más severa [47].

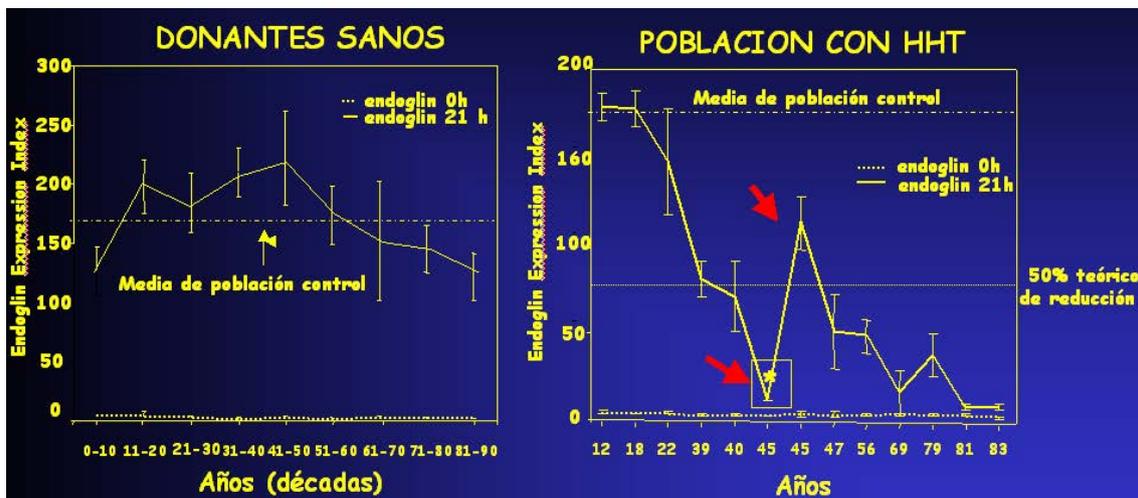


Figura 12. Expresión de endogлина en monocitos activados a macrófagos de donantes sanos y en una población HHT.

El motivo por el que la mutación en *ACVRL1* disminuye también los niveles de endogлина es porque ALK1 y endogлина están regulados mutuamente, a través de la señalización a nivel de los promotores. ALK1 retroalimenta transcripcionalmente al promotor de endogлина [80]. Cuando *ACVRL1* está mutado, la transcripción del gen *ENG* también está disminuida y por tanto los

niveles de endoglina. Los dos genes están comunicados e implicados en la misma función de recibir la señal de TGF- β [81].

Otro aspecto importante es el referido a la citoestructura de las células endoteliales. La célula endotelial tiene un citoesqueleto formado por filamentos de actina organizado en haces de fibras muy ordenadas que recorren de punta a punta la célula, son las llamadas fibras de estrés. En el caso de los pacientes con HHT se ha comprobado que la morfología del citoesqueleto está alterada (fig. 13) debido a que la polimerización y organización de los haces de actina dependen de los niveles de endoglina [82]. Este hecho conlleva una incapacidad de las células para tener un citoesqueleto organizado, teniendo puntos de despolimerización lo que favorece la ruptura ante estímulos físicos y químicos.

En conclusión, numerosos datos apuntan a la haploinsuficiencia como mecanismo responsable de la HHT aunque la heterogeneidad en los síntomas, la variabilidad individual entre miembros de la misma familia y el grado de penetrancia no se puede explicar por el tipo de mutación. Se postula la necesidad de la existencia de un “second hit” o fenómeno desencadenante ya sea mecánico, físico, inflamatorio que iniciaría el proceso de formación de las malformaciones arteriovenosas [83].

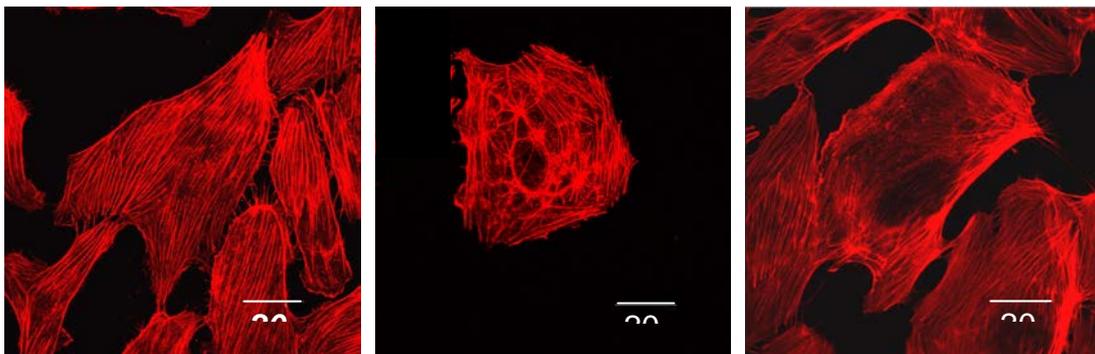


Figura 13. Imágenes de citoesqueleto de célula endotelial de paciente sano (izda.), paciente con HHT 1 (centro) y paciente con HHT 2 (dcha.) [82].

1.3.4 Histopatología en HHT

Las lesiones vasculares típicas en la enfermedad son de dos tipos:

a) **Telangiectasias:** dilataciones vasculares capilares, venulares o arteriolas, de pequeño tamaño, que desaparecen con la vitropresión y se localizan

básicamente en superficie cutánea y mucosas. En estas lesiones se produce básicamente una progresiva arteriolización de la circulación, desapareciendo el área de intercambio venoso-arterial capilar [84]. Mientras que en la piel normal a nivel de la dermis papilar las arteriolas se conectan con vénulas a través de múltiples capilares, en los estadios precoces del desarrollo de una telangiectasia, cuando la lesión tiene un calibre aproximado de 0,5 mm, las vénulas postcapilares se muestran dilatadas aunque todavía conectadas con las arteriolas a través de uno ó más capilares. Cuando la telangiectasia está completamente desarrollada (2 mm. de calibre), tanto las vénulas como las arteriolas están dilatadas y conectadas directamente sin la intervención de lechos capilares intermedios (fig. 14).

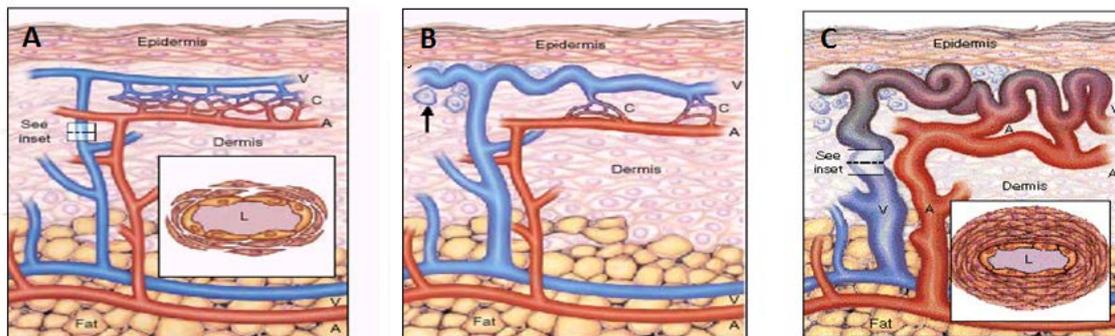


Figura 14. Fases en el desarrollo de una telangiectasia cutánea (modificado de Guttmacher AE) [85]. A la izquierda capilar normal, el corte transversal corresponde a una vénula con lumen, células endoteliales y dos o tres capas de pericitos. En el centro fases precoces del desarrollo de la telangiectasia con vénulas dilatadas que presentan un infiltrado perivascular linfocítico. A la derecha telangiectasia formada con ausencia de capilares; en el corte de la vénula se aprecia un importante engrosamiento de la pared a base de capas (hasta 11) de células musculares lisas persistiendo el infiltrado linfocítico perivascular.

b) **Malformaciones arteriovenosas:** son comunicaciones anormales directas entre arteria y vena. Puede existir bien una comunicación directa de alto flujo entre ambos vasos o bien un cortocircuito mediado por un nidus o un conglomerado de pequeños vasos intermedios. Los órganos más afectados suelen ser pulmones, hígado, sistema nervioso central, páncreas y tracto gastrointestinal.

b.1) **Malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVp):** son comunicaciones anómalas entre arterias y venas pulmonares [86], generalmente de pared delgada con una capa única endotelial y cantidad variable de estroma conectivo [87]. Están presentes en un 40% de pacientes

con HHT y son más frecuentes en mujeres que en hombres en proporción 2:1 [88]. Por otro lado a la hora de establecer un diagnóstico diferencial hay que considerar que las MAVp son infrecuentes [89] y en un 90% de los hallazgos corresponden a enfermos con HHT [90]. Estas lesiones aparecen más frecuentemente en adultos pero también hay casos pediátricos [91,92], habitualmente crecen en tamaño con los años (hay circunstancias específicas que propician este crecimiento como son la adolescencia, el embarazo y procesos crónicos que conlleven un gasto cardiaco aumentado [93]) y no suelen desaparecer espontáneamente. Este desarrollo es gradual en tres fases principales: dilatación de vénulas postcapilares, crecimiento de arterias precapilares y posterior desarrollo de la fístula en sí con arteria aferente que comunica con un saco aneurismático que drena en una vena dilatada [94]. Las MAVp asociadas a HHT son con más frecuencia múltiples (35-40%) y bilaterales (25%) [95,96], localizándose en más del 50% de casos en los lóbulos pulmonares inferiores [97]. La causa del desarrollo de las MAVp es desconocida: en el caso de la HHT se postula la señalización aberrante de la cascada TGF- β durante el desarrollo vascular en la embriogénesis y también el efecto de la haploinsuficiencia de endogлина generando ensanchamiento venular como posibles mecanismos, retrasando el remodelado vascular capilar, aumentando la proliferación de células endoteliales y aumentando finalmente el número de capas musculares lisas para adaptarse al aumento de flujo por la estructura [98,99].

Macroscópicamente, las MAVp pueden aparecer bien como un nódulo/sáculo multilobulado, una imagen plexiforme de vasos dilatados o una comunicación directa y tortuosa entre arteria y vena (la imagen típica es "en carril" con arteria y vena paralelas y el nidus en el extremo distal). Pueden clasificarse en simples (la malformación recibe la aferencia de una única arteria subsegmentaria) o complejas (las aferencias provienen de varias arterias (fig. 15 y 16). En la HHT el 90% son simples [100,101]. La mayoría de las MAVp presentan aferentes y eferentes desde arterias 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 en otros el drenaje puede ocurrir hacia la aurícula derecha o en la cava inferior; este tipo de lesiones están menos relacionadas con la HHT que las primeras [102].

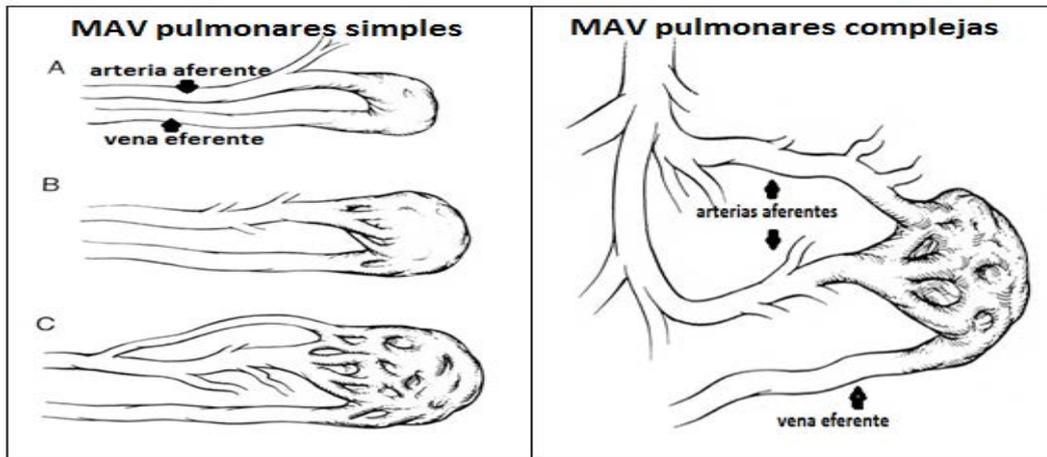


Figura 15. Esquema de tipos de malformaciones arteriovenosas pulmonares.

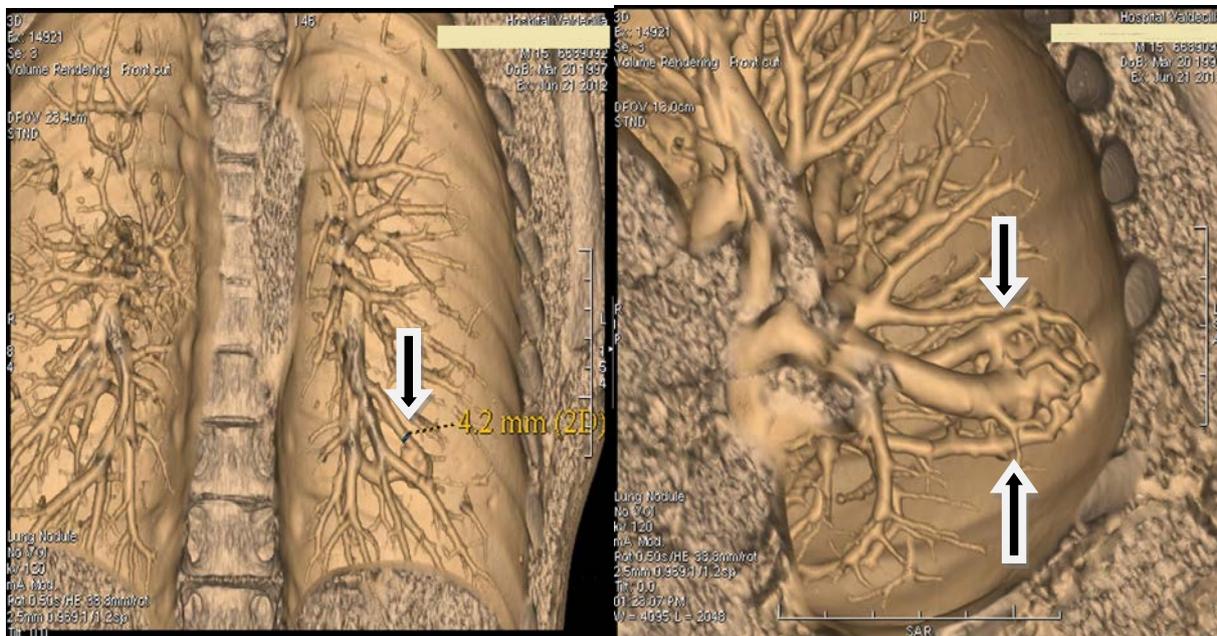


Figura 16. Imágenes radiológicas de MAV pulmonar simple (izda.) con arteria aferente de 4,2 mm y MAV compleja (dcha.) con vena eferente central de gran tamaño y dos arterias aferentes (superior e inferior).

b.2) **Malformaciones arteriovenosas hepáticas (MAVh):** la afectación hepática en HHT puede presentarse en forma de telangiectasias, masas vasculares confluentes, dilatación de arteria hepática y cortocircuitos o shunt de diversos tipos (arterioportal, arteriovenoso y/o portovenoso) [103,104] (fig. 17) y según las series se presenta en un 30 a 84% de los enfermos con HHT [105,106]. El aumento en el diámetro de la arteria hepática común parece ser uno de los signos más precoces de afectación hepática [107] y también supone uno de los hallazgos más específicos de hepatopatía en los pacientes con HHT [108,109].



Figura 17. Afectación hepática con telangiectasias, masas vasculares confluentes y dilatación de arteria hepática.

b.3) **Malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVc) y espinales:** engloban una gran variedad de anomalías vasculares como malformaciones arteriovenosas (fig. 18), malformaciones cavernomatosas, angiomas venosos, telangiectasias capilares, malformaciones de la vena de Galeno, fístulas piales de alto flujo y malformaciones mixtas. Estas lesiones se consideran de desarrollo congénito y mientras que en la población general afectan al 0,1%, en el caso de la HHT pueden presentarse hasta en el 23% de enfermos [110,111]. Las lesiones más frecuentemente asociadas a HHT son de tipo telangiectasias capilares, malformación arteriovenosa y fístula pial de alto flujo [112,113]. La presencia de anomalías vasculares múltiples es altamente predictiva para HHT siendo su localización más habitual cortical y su tamaño pequeño [114,115]. Las telangiectasias capilares son más frecuentes en protuberancia, cerebelo y núcleo dentado y están formadas por capilares dilatados sin células musculares lisas ni fibras elásticas pudiendo observarse áreas de gliosis o microhemorragias. Las malformaciones arteriovenosas son conexiones directas entre arteria y vena, pudiendo ser ambas únicas o múltiples y existiendo también zonas de gliosis y de isquemia crónica [116]. Las fístulas arteriovenosas de alto flujo pueden localizarse tanto en parénquima como en la duramadre [117]. Las malformaciones cavernomatosas tienen morfología redondeada en “mora” y pueden medir desde milímetros a varios centímetros de diámetro, estando formadas por capilares dilatados con capa endotelial simple y una delgada adventicia y localizándose en la mayoría de ocasiones a nivel de parénquima cerebral. Finalmente los angiomas venosos son pequeñas

venas de distribución radial, serpiginosa que drenan a una vena central y a nivel microscópico se muestran como vasos venosos dilatados y con datos degenerativos. Los pacientes con HHT tipo 1 presentan una mayor incidencia de malformaciones cerebrales que los tipo 2 [118] y puede haber afectación en edad pediátrica, siendo en este caso las lesiones más habituales las de tipo fístula pial de alto flujo [119].

Las lesiones espinales son intradurales, perimedulares y pueden ser macro o microfístulas [120]. Las microfístulas son las lesiones más frecuentes en pacientes HHT y presentan un shunt arteriovenoso de alto flujo entre una o varias arterias espinales que drenan en una vena de gran calibre que finaliza en el drenaje venoso intrínseco o extrínseco de la médula espinal. Las microfístulas son malformaciones de menor tamaño e igualmente pueden presentar una o varias arterias espinales aferentes que drenan a un sistema venoso congestivo. El diagnóstico en edad pediátrica de una microfístula espinal, obliga a descartar HHT [121].

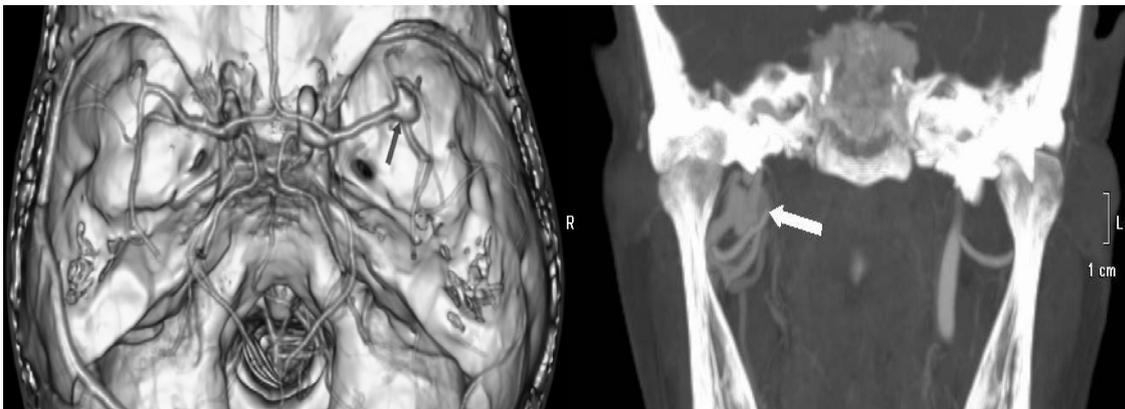


Figura 18. Malformaciones arteriovenosas cerebrales.

b.4) **Malformaciones arteriovenosas gastrointestinales:** hasta un 80% de pacientes con HHT presentan afectación del tracto gastrointestinal en forma de telangiectasias (fig. 19), sin embargo solamente un 25-30% de ellos cursan con síntomas por sangrado crónico [122]. Las mujeres están más afectas en proporción 2:3 y las lesiones se comienzan a desarrollar a partir de la cuarta década de la vida [123], sin existir una clara evidencia de afectación superior según genotipo aunque hay series que postulan mayor frecuencia en HHT2 pero más severidad en pacientes HHT1 [124]. El estómago y el duodeno están

habitualmente más afectos que la región colónica por lo que los protocolos de screening digestivo se inician con endoscopia digestiva alta. La cuantía de lesiones telangiectásicas presentes a nivel proximal parece correlacionarse con el grado de afectación de intestino delgado distal [125].

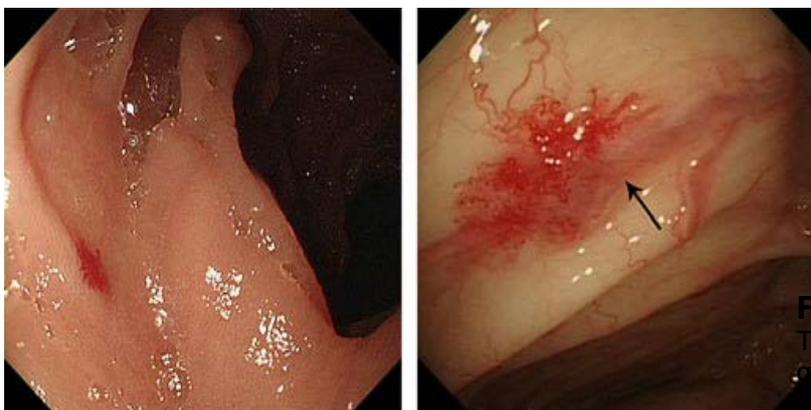


Figura 19.
Telangiectasias en tracto gastrointestinal.

1.4 DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La clínica principal y más precoz (el 90% antes de los 21 años) que presentan más del 96% de los pacientes y que condiciona en mayor medida su calidad de vida, son las epistaxis nasales [1]; hay casos aislados sin embargo 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 morbimortalidad asociada.

El diagnóstico se basa bien en los criterios clínicos de Curaçao [14,15]: 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) ó bien en la identificación de la mutación causativa mediante la realización de estudio molecular. Nuevas técnicas para facilitar el diagnóstico como la espectroscopia con infrarrojos parecen ser útiles en la identificación de pacientes [126]. La penetrancia es variable, pero en general se incrementa con la edad siendo a los 45 años del 90% [127]. Dadas sus características, se trata de una enfermedad infra diagnosticada, estimándose según estudios un retraso medio en el diagnóstico de los pacientes, cercano a los 30 años [128]. Parece que los pacientes con HHT pueden tener de media una expectativa de vida ligeramente inferior (3

años) a la de la población sana [129,130], calculándose una mortalidad asociada mayor en enfermos con HHT relacionada con episodios neurológicos (isquémicos, hemorrágicos o infecciosos), sangrado nasal y gastrointestinal y afectación hepática [130]. La calidad de vida de los pacientes HHT está alterada, sobretodo secundariamente a la clínica nasal [131] y se están desarrollando escalas para intentar unificar no solamente la gradación de severidad de las epistaxis [132,133] sino la gravedad en conjunto asociada a todos los síntomas de la enfermedad [134].

1.4.1 Epistaxis

El estímulo de la fricción del aire inspirado sobre las telangiectasias de la mucosa nasal (dilataciones de las vénulas postcapilares), que en ocasiones llegan a ser auténticas malformaciones vasculares complejas, provoca la aparición de sangrados nasales espontáneos y recurrentes [135] que en muchas ocasiones son causa de anemia ferropénica. La zona más afectada por las malformaciones vasculares a nivel nasal suele ser el área de Kiesselbach en el tercio anterior del tabique nasal y se ha relacionado la severidad de los sangrados nasales con la morfología de las telangiectasias (mayor severidad en malformaciones de gran tamaño que en telangiectasias puntiformes o ramificadas) y su localización en áreas posteriores de las fosas [136]. Se inician en edades tempranas (suele ser el síntoma inicial): 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 [17]. El sexo, la edad, tratamientos adyuvantes, estilo de vida y la dieta (el alcohol y alimentos con actividad antiagregante como el ajo, jengibre, ginkgo-biloba, ginseng y cacao pueden favorecer los sangrados) [137] pueden influir en su cuantía, y su intensidad varía incluso dentro de los miembros de una misma familia.

Existen varias escalas que intentan evaluar la cuantía de los sangrados nasales: la escala de Bergler-Sadick [132] (tabla 4) que evalúa frecuencia y cantidad, y más recientemente la HHT epistaxis severity score (HHT-ESS) [133] que estima la frecuencia, cantidad, características del sangrado, necesidad de atención hospitalaria y existencia de anemia otorgando finalmente una puntuación entre 1 y 10 según la gravedad (estimada en nula, leve, moderada y severa).

Tabla 4. Escala de Bergler-Sadick para cuantificación de severidad de epistaxis nasales.

CRITERIOS DE BERGLER-SADICK			
	GRADO I	GRADO II	GRADO III
FRECUENCIA	< de 1 vez a la semana	Varias veces a la semana	Más de una vez al día
CANTIDAD	Pañuelo con restos	Pañuelo empapado	Precisa uso de recipiente

1.4.2 Telangiectasias mucocutáneas

Afectan a un 75% de pacientes HHT [138], suelen aparecer a partir de la segunda década de vida y tienden a aumentar en número y tamaño con la edad. Se trata de lesiones sobreelevadas redondeadas de milímetros de diámetro que desaparecen con la vitropresión y se localizan comúnmente en labios, lengua, paladar, pulpejos de los dedos, área facial y pabellones auriculares (fig. 20). Deben existir al menos tres de estas lesiones para que se puedan contabilizar como criterio clínico para el diagnóstico [14], Además de la tendencia genética, se postula que es preciso un “second hit” para su aparición (traumatismos, heridas, exposición a agentes físicos etc); de este modo es más habitual la presencia de telangiectasias en labio inferior que superior (por exposición solar), o en pulpejos de los dedos de la mano dominante. Debido a la desaparición del lecho capilar en estas lesiones, en ocasiones si se produce sangrado por rotura, éste es de tipo arterial “en jet”.



Figura 20. Telangiectasias mucocutáneas en pacientes HHT.

A nivel microscópico se han demostrado mediante capilaroscopia (fig. 21), la existencia de alteraciones tipo megacapilar a nivel de los capilares del lecho ungueal o en el dorso de las manos en hasta el 83% de pacientes HHT [139,140]. Estas alteraciones pueden preceder a la aparición de las lesiones mucocutáneas macroscópicas y ayudar al diagnóstico en edades precoces.



Figura 21. Capilaroscopia de lecho ungueal: a la izquierda capilares normales “en empalizada”, a la derecha “megacapilares” ó capilares aberrantes en un paciente con HHT.

1.4.3 Afectación pulmonar

Se calcula que un 40% de pacientes con HHT cursan con MAVp, mientras que hasta un 90% de pacientes con MAVps son enfermos con HHT. Generalmente aparecen después de la pubertad aunque pueden presentarse en la edad pediátrica existiendo una serie que compara hallazgos en TAC de adultos frente a niños con similares tasas de incidencias [141]. La adolescencia, el embarazo y pacientes con factores que condicionen circulación hiperdinámica son situaciones de mayor riesgo para el desarrollo de este tipo de lesiones. Únicamente la tercera parte de los pacientes con MAVp presentan sintomatología (cianosis, platipnea o acropaquias) [142] incluso a pesar de padecer hipoxemia crónica [143]. Sin embargo al provocar una comunicación directa entre la circulación pulmonar y la sistémica, con ausencia de capilares intermedios, pueden condicionar hipoxemia, rotura con hemotórax secundario (rara pero más habitual en mujeres HHT durante el embarazo) [144], ictus paradójicos por el shunt derecha-izquierda (según estudios transversales entre 9 y 18% de tal modo que el 25% de los pacientes mayores de 65 años con MAVp no tratadas, presentarán un ictus) [88,145], e infecciones del sistema nervioso central en el contexto de bacteriemias con embolismos sépticos

paradójicos con tasas de 155 casos por 100.000 habitantes/año frente a 0,4/100.000/año en población no HHT y del 7,8 al 19% en estudios transversales [146,147]. También se ha descrito la potencial relación de la migraña con la presencia de MAVp [148,149]. Inicialmente se aplicó la “regla de los 3 mm” [150] como el tamaño de la arteria aferente a partir de la cual aumentaba el riesgo de eventos neurológicos aunque posteriormente se observó que este tamaño es independiente de la tasa de complicaciones [145]. Considerando genotipo, todas las series publicadas indican una mayor prevalencia de lesiones pulmonares en pacientes con HHT1 [151,152] que incluso parecen influenciadas por algún otro alelo del gen de la endogлина heredado del progenitor no afecto [153]. Se recomienda la realización de estudios de cribado para descartar la presencia de MAVps para lo cual el método de elección es la ecocardiografía con contraste (ECC) con suero salino fisiológico, que presenta una alta sensibilidad (94-100%) para detección de shunt derecha-izquierda [154,155] y un alto valor predictivo negativo (98,9 al 100%) [156]. Se han desarrollado además varios sistemas de gradación del paso de contraste (fig. 22) que ayudan a establecer una correlación entre la cuantía del mismo y el tamaño y número de las MAVp [157,158] seleccionando además los pacientes candidatos a pruebas complementarias adicionales (TAC y/o arteriografía pulmonar) [159]. De este modo, enfermos con ausencia de paso de contraste o paso mínimo (grado 1) pueden considerarse libres de malformaciones pulmonares subsidiarias de tratamiento, mientras que según aumenta el grado de shunt aumenta la probabilidad de encontrar fístulas pulmonares de gran tamaño.

Todos los pacientes con MAVp, tratados o no, están en riesgo de afectación neurológica infecciosa secundaria a bacteriemias en el contexto sobretodo de procedimientos del área bucodental (la mayoría de gérmenes aislados en el caso de abscesos en pacientes HHT son característicos de esta flora: estreptococos y peptoestreptococos, fusobacterium, bacterioides sp, haemophilus sp, bacilos gram negativos y estafilococos [160,161]), por lo que es preciso adoptar medidas de profilaxis antibiótica (fig. 23).

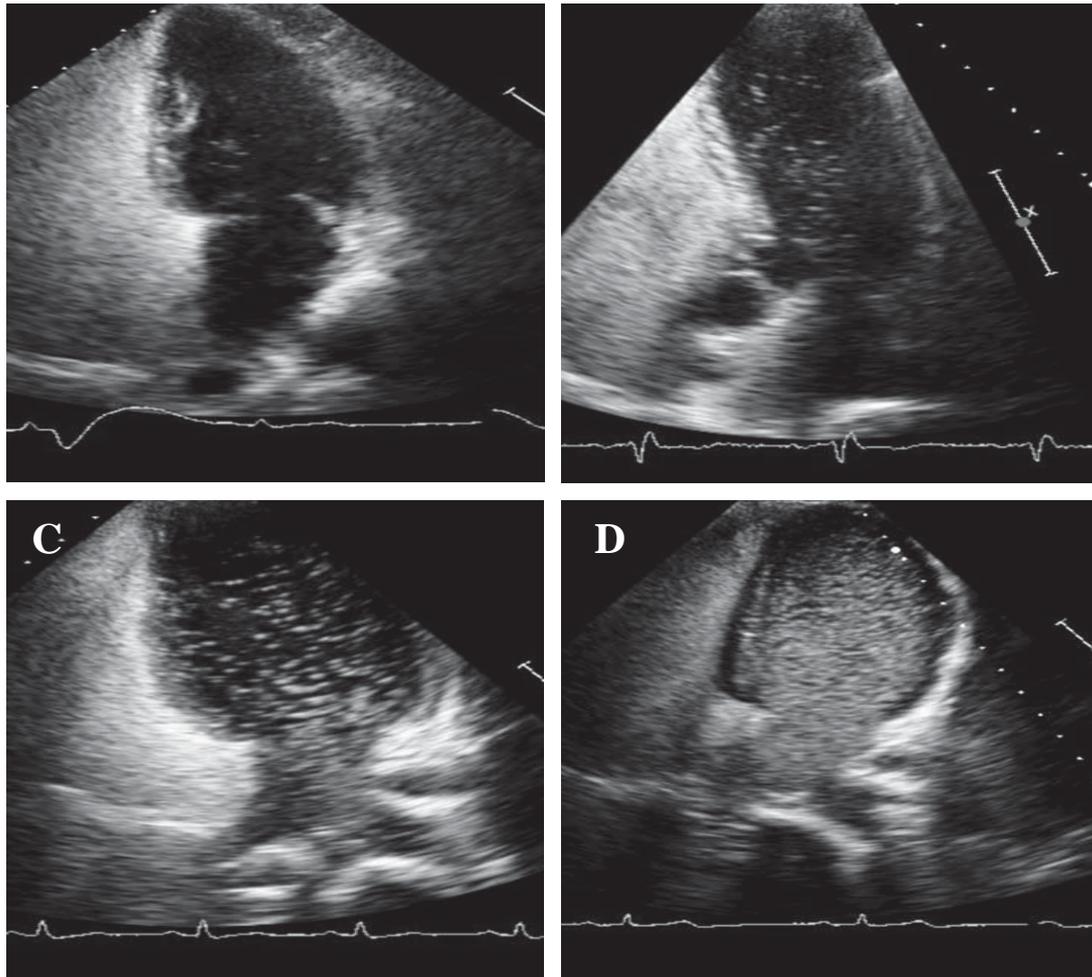


Figura 22. Ecocardiograma con contraste de suero salino fisiológico. A: grado 1 con paso inferior a 20 burbujas; B: grado 2 con paso entre 20 y 100; C: grado 3 con paso mayor de 100 y sin borramiento de contorno; D: grado 4 con paso masivo.

 <p>Nombre: _____ Apellidos: _____</p> <p>Este paciente tiene una alteración pulmonar que le predispone al absceso cerebral. Por esto en las situaciones indicadas atrás, hay que realizar profilaxis antibiótica. En caso de duda contactar con: Dr: Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sierrallana. 39300.Torrelavega.Cantabria. Telf: 942 84 74 00</p> 	<p>Es recomendable hacer la profilaxis en los siguientes procedimientos: 1º.- Dentales: extracciones, limpieza dental o cirugía periodontal. 2º.- Genitourinarios (sondajes), en orofaringe, gastrointestinales y ginecológicos.</p> <p>En el 1º caso la pauta recomendada es: - Amoxicilina: 2gr oral 1 hora antes del procedimiento y 1,5gr 6 horas después de la dosis inicial.</p> <p>- Si es alérgico a penicilina: Eritromicina 1gr oral antes del procedimiento y 500mg 6 horas después de la toma inicial.</p> <p>Si el paciente no puede tomar abs orales o se le va a realizar un procedimiento del grupo 2º, contactar con el teléfono indicado.</p>
---	---

Figura 23. Tarjeta de profilaxis antibiótica que se entrega en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana a los pacientes HHT con shunt derecha-izquierda en ecocardiograma con contraste, independientemente de su gradación y tratados o no de sus malformaciones vasculares.

Por último, la hipertensión pulmonar presente en algunos casos de pacientes con HHT es habitualmente postcapilar, secundaria a afectación hepática

aunque hay enfermos donde existe una hipertensión pulmonar precapilar indistinguible de la primaria [63,162].

1.4.4 Afectación gastrointestinal

La afectación gastrointestinal secundaria a la HHT, se diagnostica por la presencia de anemia ferropénica no justificada por la cuantía de las epistaxis (ausentes o moderadas), junto a la visualización de telangiectasias en el tracto digestivo [15]. Entre un 13 y un 33% de pacientes presentan hemorragia digestiva y la clínica puede ser tanto de sangrado agudo como de anemia secundaria a sangrado crónico clínico o subclínico [163]. El manejo es complicado por el difícil acceso en caso de lesiones distales y múltiples y por la respuesta errática a los tratamientos de soporte existentes. Pueden existir MAV de mayor tamaño en las paredes gastrointestinales, aunque son menos habituales [164]. En los pacientes con mutaciones en el gen de Smad 4 y síndrome combinado HHT/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 [165,166,15].

1.4.5 Afectación cerebral

Un 10-20% de pacientes presentan MAVc ó en la médula espinal. El pronóstico depende del tipo y localización de la lesión [167]. Aunque en un porcentaje elevado de hasta 50% de casos son silentes [168]. El riesgo de sangrado de las lesiones sin sangrado previo parece ligeramente inferior al de la población general [169] y se calcula en 1,02% por año [170] frente al 2,2%, con mayor afectación en HHT sobre mujeres de raza blanca que son diagnosticadas como media a los 31 años de edad. Las fístulas piales de alto flujo, más frecuentes en la edad pediátrica, tienen una mayor tasa de sangrado [171] que las telangiectasias capilares, el drenaje venoso anómalo y las malformaciones cavernomatosas [113,168]; otros factores asociados con aumento del riesgo de ruptura son la existencia de un drenaje venoso profundo, drenaje venoso único, estenosis venosas y la presión elevada en la arteria aferente y/o nidus [172]. Por otro lado, los pacientes con MAVc y HHT parecen presentar una mayor tasa de resangrado que los no HHT (10,7% frente a 4,5%) [170]. El gold

standard para el diagnóstico y consideración terapéutica continua siendo la arteriografía cerebral aunque la realización de estudios de cribado con angio resonancia magnética (ARM) es muy sensible [119,173,174]. El screening de pacientes HHT para lesiones en sistema nervioso central (SNC) está muy controvertido, sin embargo las guías internacionales recomiendan su realización al momento del diagnóstico de la enfermedad o dentro de los 6 primeros meses de vida tras confirmar la dolencia mediante estudio genético, dadas las potenciales consecuencias en caso de sangrado [15]. Otras manifestaciones neurológicas incluyen la migraña (más relacionada con la presencia de MAVp y shunt derecha-izquierda [148,149] y crisis epilépticas [150].

A nivel espinal las lesiones tienen sobretodo origen en el componente venoso de la malformación, siendo los sangrados más habituales en edad pediátrica y de tipo hemorragia subaracnoidea salvo cuando se afecta la vena espinal anterior que es de localización subpial, provocando en este caso hematomielia [175]. La clínica depende de la existencia de afectación medular, pudiendo llegar a cursar con cuadros severos de paraplejia aguda [176]. Aunque la presencia de malformaciones vasculares espinales en mujeres con HHT embarazadas pudiera hacer necesario tomar precauciones en el momento de plantear una anestesia epidural [177], parece que las series refieren ausencia de complicaciones en estos casos por lo que la necesidad de screening con RM espinal parece discutible [178].

1.4.6 Afectación hepática

Hasta el 84% de los pacientes con HHT presentarán afectación hepática si se consideran los hallazgos en la TAC abdominal [105,106,179], normalmente asintomática y caracterizada por la presencia de telangiectasias, MAVh, masas vasculares confluentes, alteraciones de la perfusión o comunicaciones venovenosas o portovenosas. En casos de compromiso hepático severo (8%) [180] se pueden desarrollar complicaciones secundarias al desarrollo de distintos tipos de comunicaciones arteriovenosas o venoportales que según la clasificación realizada por García-Tsao et al [103] pueden ser:

- Tipo 1: shunts arteriosistémicos/arteriohepáticos entre arteria hepática y venas suprahepáticas con insuficiencia cardiaca de alto gasto

secundaria a la circulación hiperdinámica que se produce por hiperflujo desde una circulación de alta presión arterial a otra de baja presión venosa. Es la más habitual (63%) de las complicaciones secundarias a fístulas hepáticas de gran tamaño [181,182] y cursa con disnea de esfuerzo, ortopnea, edemas periféricos, oliguria y ascitis.

- Tipo 2: shunts arterioportales (17% de casos) entre arteria hepática y vena porta, con cirrosis hepática e hipertensión portal [183] o bien hipertensión portal secundaria a hiperplasia nodular regenerativa (HNR) [184]. La clínica acompañante es de descompensación hidrópica, anemia y riesgo de sangrado por gastropatía congestiva o varices esofágicas, esplenomegalia y encefalopatía hepática [185,186].
- Tipo 3: isquemia biliar (19% de casos) secundario a robo vascular debido a que la vascularización biliar se origina desde la arteria hepática. En caso de shunt arteriosistémico o arterioportal severo se puede producir isquemia biliar con estenosis de conductos biliares y necrosis biliar con formación de biliomas, colostasis y ocasionalmente colangitis. La clínica es de dolor en hipocondrio derecho, ocasionalmente con fiebre e ictericia [187].

Otro tipo de fístulas son las porto-hepáticas (entre vena porta y suprahepáticas) con potencial riesgo de desarrollo de HNR. Otro síntoma menos habitual es la isquemia mesentérica por robo vascular en shunts arterio-hepáticos [188].

Se están desarrollando sistemas de evaluación de la severidad de la afectación hepática en pacientes con HHT basados en modelos de regresión logística multivariable que consideran además de la afectación radiológica en ecografía o TAC, las variables edad, sexo y los niveles de hemoglobina y fosfatasa alcalina [189]. En un estudio de seguimiento a largo plazo (media de 44 meses) de pacientes con HHT y afectación hepática [190] se observó una mortalidad del 5,2% relacionada con dicha hepatopatía (tasa de mortalidad de 1,1 y de morbilidad de 3,6 % por cada 100 pacientes/año) con una tasa de respuesta eficaz a los tratamientos (médicos, quirúrgicos y de radiología intervencionista) aplicados del 63%. La realización de biopsias hepáticas en pacientes con HHT está contraindicada [15] por el alto riesgo de complicaciones hemorrágicas, así como la colangiografía retrógrada endoscópica por igual motivo [191].

1.4.7 Embarazo y HHT

El embarazo en la paciente con HHT supone un periodo de riesgo aumentado para el crecimiento de las MAVp y complicaciones asociadas (hemoptisis, disnea) debido a la situación de circulación hiperdinámica [93,192]. También puede aumentar la probabilidad de sangrados nasales y orales, debido a condicionantes hormonales y a la hiperplasia gingival. Es recomendable tener realizado un screening pulmonar y cerebral previo a la gestación y en caso de precisar tratamiento específico de malformaciones pulmonares o del SNC proceder a ello, ya que disminuye la tasa de morbilidad. Si no se dispone de un estudio basal, se recomienda manejar el embarazo como de alto riesgo con precaución ante sintomatología respiratoria o neurológica [144] ya que aunque la mayoría de embarazos no presentan problemas, en series se ha observado riesgo de sangrado por MAVp con hemoptisis en el 1,0 al 1,1%, hemotórax en el 2,1%, riesgo de ictus en 1,2% y de muerte materna en el 1,0%, con una tasa de abortos de hasta el 20% [178]. El expulsivo puede ser vía vaginal aunque se recomienda que el trabajo de parto no sea prolongado. La tasa de afectación vaginal/uterina por telangiectasias es muy escasa por lo que los sangrados no tienen por qué ser más abundantes de lo habitual [193]. A la hora del parto es deseable tomar muestra sanguínea del cordón umbilical para proceder al análisis genético de los neonatos, que no presentan una mayor tasa de anomalías, excluyendo la herencia de HHT, que en población general [194,195]. En las parejas con un miembro afecto de HHT a la hora de consejo genético se debe informar de la posibilidad de realizar técnicas de selección embrionaria preimplantacional para minimizar el riesgo de transmisión de la dolencia.

1.4.8 HHT y edad pediátrica

Aunque el primer síntoma de la dolencia en la edad pediátrica suelen ser las epistaxis nasales, también puede haber afectación precoz neurológica y pulmonar [91,196]. Se aconseja la realización de estudios de despistaje de lesiones en estas edades [15] (angioRM craneal en los seis primeros meses de vida o al diagnóstico) y evaluación de la situación respiratoria (en niños asintomáticos al menos con pulsioximetría periódica y/o tests de esfuerzo [197] hasta la adolescencia, a partir de la cual entrarán en programas para adultos.

En niños sintomáticos se precisa la realización de ECC [198] y/o TAC torácico en los casos positivos, siempre intentando evitar radiación innecesaria [199]. El riesgo de sangrado en el caso de MAVc y espinales, parece mayor en esta edad que en la adulta [200,201]. La afectación hepática, aunque rara, también puede estar presente ya en estas edades precoces [202]. También se recomienda ampliar el calendario vacunal infantil para cubrir situaciones especiales de riesgo infeccioso en estos pacientes [203].

1.4.9 Otros síntomas:

Los pacientes con HHT están en riesgo de sufrir complicaciones infecciosas hasta en un 48% de casos, condicionando ingreso hospitalario debido a su severidad en hasta el 24% de las ocasiones [204]. Además de los procesos infecciosos neurológicos relacionados con la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares, parece que los pacientes con HHT pueden estar en mayor riesgo de sufrir enfermedades infecciosas extracerebrales [205], debido a alteraciones en la respuesta inmune mediada por polimorfonucleares y monocitos [206] y a una probable disminución en los niveles de linfocitos T CD4, CD8 y natural killer, así como alteraciones en inmunoglobulinas con elevación de Ig M y descensos en Ig G e IgA [207]. Modelos murinos con ratones knock out para endogлина en la serie mieloide presentan elevadas tasas de infecciones por bacterias oportunistas y virus (sobretudo rotavirus) [208]. Varias series de pacientes con HHT presentaron elevadas incidencias de endocarditis, osteomielitis, espondilodiscitis y meningitis además de abscesos cerebrales, en comparación con población no HHT [209] por lo que se debe considerar también la conveniencia de ampliar el calendario vacunal para estos enfermos [203]. De igual modo, la alteración en la inmunidad de los enfermos HHT puede justificar las mayores tasas de procesos alérgicos tipo rinitis y asma bronquial que se observan en otros estudios [210].

El elevado número de eventos tromboembólicos en personas afectas de HHT en comparación con población normal está en estudio y parece ser debido a un aumento en el factor VIII de la coagulación [211], no está claro si debido a una condición intrínseca de estos pacientes o secundario a la anemia que presentan la mayoría de ellos. En todo caso aunque no existe evidencia para la realización preventiva de estudios de hipercoagulabilidad, se recomienda

precaución a la hora de administrar fármacos con potencial riesgo procoagulante, sobretodo combinados y durante tiempos prolongados, para disminuir la probabilidad de eventos tromboembólicos. La anticoagulación con heparinas o dicumarínicos en caso de ser necesaria no está contraindicada, incluso parece relativamente bien tolerada en comparación con el uso de antiagregantes orales [212], precisando retirada en el 20% de pacientes debido básicamente a aumento de epistaxis nasales. No existe experiencia amplia con el uso de los nuevos anticoagulantes orales aunque debido a sus características y menor tasa de efectos secundarios parecen una opción a tener en cuenta, existiendo ya documentación aislada de casos HHT tratados con estos fármacos [213].

Aunque la HHT condiciona una importante morbimortalidad en el caso de existencia de MAV, llama la atención la elevada expectativa de vida sobretodo en el grupo de pacientes mayores de 60 años en comparación con población normal. Hay datos preliminares que sugieren una prevalencia inferior de tumores pulmonares en pacientes HHT respecto a controles, sin embargo la tasa de tumores mamarios sería ligeramente superior en la población HHT mientras la de próstata y colorectales presentarían cifras similares [214].

1.5 PROTOCOLOS DE SCREENING

Dado el riesgo de afectación multisistémica en la HHT, las guías internacionales [15] recomiendan la realización de un protocolo de screening (se aconseja al menos una visita a un centro de excelencia) para el despistaje de MAVp, MAVc y MAVh así como para facilitar estudio y consejo genético. Estos protocolos están en continúa revisión debido a la información proveniente de nuevos estudios clínicos y ensayos y se diferencia según pacientes adultos y pediátricos. La escasez de literatura y evidencia científica sobre pruebas diagnósticas y tratamientos, así como diferencias en sistemas de salud nacionales, hacen que la aplicación de estos protocolos no sea uniforme y varíe según la experiencia de cada centro. La sistemática de screening aplicada en la unidad del Hospital Sierrallana (tabla 5) se basa actualmente en las recomendaciones de las guías de Toronto aunque existe proyectos de

trabajo para ajustarlas a las características nacionales en el marco de la red de unidades de experiencia HHT de España, promovido desde la Unidad HHT.

Tabla 5. Protocolos de screening en pacientes HHT en la Unidad HHT de Sierrallana.

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

1.6 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

No existe tratamiento definitivo curativo para la enfermedad y debido a su cualidad de enfermedad rara y a la escasez de ensayos clínicos, la terapia de soporte ya sea farmacológica, quirúrgica o mixta, se basa en la experiencia propia o en el “estado del arte”. Se persigue la mejora de la calidad de vida de los pacientes, siendo necesario prevenir la anemia ferropénica severa [215], adoptar medidas generales de humidificación nasal y prevención de formación de costras, usar taponamientos nasales adecuados (neumáticos o que prevengan el resangrado tras su retirada) y evitar el consumo en altas cantidades de alimentos con efecto antiagregante (ajo, jengibre, ginseng, gingko-biloba) o con alto contenido en salicilatos [137].

1.6.1 Tratamiento farmacológico de las epistaxis

El manejo farmacológico de las epistaxis nasales, que prácticamente es similar para el caso de afectación gastrointestinal se basa en seis posibles alternativas [216]:

1. **Antifibrinolíticos:** ácido epsilon-aminocaproico y sobretodo ácido tranexámico [217], que inhiben la fibrinólisis a nivel sistémico bloqueando la formación de plasmina inhibiendo a los activadores de plasminógenos y también a nivel local en la pared de las telangiectasias estabilizando el coágulo. Aumenta los niveles de endogлина así como la inducción de la transcripción de mRNA de ENG y ALK1 (observado en estudios in vitro) [218] y disminuye la frecuencia y cantidad de sangrados nasales [219]. Se pueden usar tanto vía sistémica como tópica [220]. Recientemente se han publicado resultados de ensayos clínico que muestran la eficacia del ácido tranexámico administrado vía oral a dosis de 3 gr/día vs. placebo, [221,222], así como encuestas que parecen apoyar la seguridad en su administración sin una mayor tasa de eventos trombóticos [223].
2. **Antiangiogénicos:** los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGFs), son mitógenos específicos para las células endoteliales en los procesos de angiogénesis y linfangiogénesis en la mayoría de procesos fisiológicos y patológicos. Se han observado niveles elevados de VEGF en pacientes con HHT [224], en ocasiones correlacionados con la severidad de la clínica [225], aunque no claramente con el genotipo (cifras similares en pacientes HHT1 que en HHT2 aunque en algún estudio sobre ratones se observaron cifras más elevadas en en el caso de presentar malformaciones cerebrales, hepáticas y pulmonares en mutaciones en *ENG* sobre mutaciones en *ACVRL1*) [226,227], postulándose la determinación de sus niveles como un potencial indicador de diagnóstico y/o de evolución tras tratamiento [228]. Desde la comunicación de un caso de afectación hepática severa en una paciente HHT australiana que respondió de manera muy favorable al tratamiento sistémico con bevacizumab a dosis similares a las aprobadas para tratamiento del carcinoma colorectal avanzado [229] se han puesto en marcha varios ensayos clínicos. El bevacizumab es un anticuerpo

monoclonal anti ligando de VEGF-A, que puede administrarse tanto de manera tópica como sistémica, y aunque su efecto es dosis dependiente [230] y parece no sostenido en el tiempo tras su retirada [231] parece que puede ser útil en el caso de afectación hepática severa con insuficiencia cardiaca de alto gasto tal como se demuestra en un estudio realizado en Lyon sobre 23 pacientes que recibieron 6 ciclos separados cada 2 semanas del fármaco por vía endovenosa a dosis de 5mg/kg, con tasas de respuesta favorable de hasta el 85% [232]. La respuesta también puede ser favorable en colangiopatía asociada a la dolencia [233] y en afectación gastrointestinal con potencial disminución de sangrados [234] aunque se precisan ensayos adicionales que apoyen la indicación. El efecto a nivel pulmonar y cerebral no parece favorable y a pesar de las publicaciones de casos de respuesta favorable en cuanto a sangrados nasales con aplicación tópica superficial o submucosa o bien complementaria a tratamientos de electrocoagulación nasal [235,236] un ensayo reciente fase 1 con 40 pacientes que recibieron distintas dosis de fármaco tópico intranasal, no mostró eficacia [237] aunque sí buena tolerancia con práctica ausencia de absorción sistémica. En el caso de administración parenteral se debe considerar los efectos secundarios habituales: hipertensión, proteinuria, perforación de víscera hueca y fenómenos tromboembólicos.

También la talidomida, supresor de varias citoquinas y factores angiogénicos (VEGF, TNF- α e Interleuquina 6), se ha mostrado eficaz en la reducción de sangrados nasales y digestivos en series cortas de pacientes con HHT [238], añadiendo información sobre la importancia de las células murales de los vasos en el proceso de reclutamiento y angiogénesis alterada en los pacientes con HHT.

3. **Inmunosupresores:** varios casos de pacientes con HHT que recibieron tratamiento con sirolimus o tacrolimus por presentar patología concomitante, han mostrado indicios de mejora de los sangrados [239]. Este efecto parece dependiente de un incremento de la actividad de un promotor NFAT independiente y dependiente de la cascada TGF- β con aumento de la expresión de ENG y ALK1 [240].

4. **Antioxidantes:** en un estudio piloto realizado sobre 43 pacientes con HHT en el centro de Nieuweigen (Holanda), se observó que la administración diaria de 600 mgrs. de N-acetilcisteína durante una media de 11 semanas, disminuía la frecuencia y duración de las epistaxis nasales [241], debido a la disminución del efecto de radicales libres sobre los capilares [242] e inhibiendo la cascada inflamatoria que puede estar implicada en el second hit postulado para el desarrollo de telangiectasias en estos pacientes.
5. **Tratamiento hormonal:** la clínica de epistaxis nasales parece agravarse en mujeres menopáusicas debido a los cambios hormonales, observándose adicionalmente una disminución de receptores de estrógenos, sobretodo beta, a nivel nasal en estas pacientes [243,244]. Varios estudios han mostrado que la terapia hormonal con etinilestradiol sólo o en combinación con progesterona, puede ser eficaz para el control de síntomas de sangrado tanto gastrointestinal como nasal [245-247]. Los estrógenos pueden actuar reforzando el epitelio nasal aumentando el espesor de su mucosa [248], mejorando además el proceso de coagulación a través de la elevación de niveles de factores de la casacada como el VIII y el Von Willebrand [249] y aumentando la expresión de endoglina y ALK1 [250] . El danazol, parece también útil en caso de población masculina [123,251] con la ventaja de la ausencia de efectos feminizantes. En base a una publicación del año 2007 [252], ampliada posteriormente a ensayo y que evidenció mejoría de las epistaxis en pacientes HHT tratados con tamoxifeno [253], la Unidad HHT del Hospital Sierrallana decidió realizar un estudio observacional sobre 19 mujeres postmenopáusicas con HHT y osteoporosis, administrando 60 mgrs./día de raloxifeno (un modulador selectivo de receptores de estrógenos, con ventajas sobre tamoxifeno en cuanto a tolerancia, tiempo de administración, prevención de neo de mama y mejoría de perfil cardiovascular, además de la indicación formal de osteoporosis (diagnosticada o en prevención). El tratamiento se mantuvo durante una media de 18 meses y los resultados mostraron una mejoría en el 72% de los casos considerando frecuencia y cantidad de epistaxis. En paralelo, las bases bioquímicas del efecto terapéutico del raloxifeno,

se estudiaron en el CIB [250] , concluyendo que el raloxifeno se une al promotor de ENG y ALK1, estimulando su transcripción. Ambos resultados clínicos y básicos, se presentaron en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y en la Federal Drugs Agency (FDA), consiguiendo la designación de fármaco huérfano para raloxifeno hidrocloreto para el tratamiento de HHT (EMA/OD/138/09, EU/3/10/730, FDA/10/3099), siendo de tal modo el raloxifeno, el único fármaco con la categoría de “huérfano” existente hasta el momento para HHT, y la primera ocasión en que un consorcio público español (CIB/IFIMAV/Sierrallana) consigue una designación de este tipo.

6. **Beta bloqueantes:** el propranolol, un beta-bloqueante que en la actualidad es el tratamiento de elección en hemangiomas infantiles, presenta una actividad antiangiogénica basada en su efecto antiVEGF y en la disminución de niveles de ENG y ALK1 así como de la expresión de sus promotores tal como se ha demostrado in vitro sobre cultivos de células endoteliales [254]. Además tiene un efecto apoptótico y paradójicamente ligeramente profibrinolítico. Se están analizando los potenciales efectos beneficiosos de la aplicación tópica de betabloqueantes (propranolol o timolol) sobre pacientes HHT [255]. A pesar de la baja absorción sistémica de estos fármacos usados tópicamente, se han comunicado casos de bradicardia e hipotensión en metabolizadores lentos de timolol por lo que es interesante considerar la viabilidad de estudiar la farmacogenómica individual [256].
7. **Otras terapias** con fármacos como bleomicina [257], han sido testadas en pacientes con HHT con resultados variables.

Las estrategias de tratamiento se pueden resumir por tanto en tres tipos:

- a) Disminución de la hemorragia potenciando el sistema de coagulación, atenuando la cascada de degradación de la barrera de fibrina (antifibrinolíticos).
- b) Aumento de la transcripción de ENG y ALK1 de manera que aumente la síntesis de los productos que son haploinsuficientes (tratamiento hormonal, tacrolimus y sirolimus).

- c) Disminuir la red de vascularización anormal que existe en la mucosa nasal de los pacientes (antiangiogénicos y betabloqueantes).

Hay que considerar que la mayoría de los fármacos anteriormente citados pueden tener como efecto adverso colateral el desarrollo de eventos tromboembólicos [211], por tanto la evaluación del riesgo-beneficio en su administración debe tenerse en cuenta toda vez que la indicación es habitualmente en uso compasivo.

1.6.2 Tratamiento quirúrgico de las epistaxis

En el caso de fracaso o imposibilidad para tratamiento farmacológico para las epistaxis, las posibilidades quirúrgicas pueden ser de tipo “menor”: electrocoagulación de las lesiones con argón plasma [258], escleroterapia nasal con etoxisclerol [259] ó “mayor”: septodermoplastia (injerto cutáneo de piel que sustituye la zona mucosa afectada que es retirada) que plantea como principal efecto secundario el mal olor por la sequedad y formación de costras [260], y la oclusión nasal con técnica de Young, que presenta tasas aceptables de éxito aunque secundariamente puede provocar la aparición de apneas del sueño [261]. La embolización supraselectiva de ramas maxilares se reserva para casos de sangrado incoercible pero el efecto se suele mantener durante escaso periodo en el tiempo. No existe un algoritmo unificado para el tratamiento de las epistaxis aunque generalmente se suele comenzar con tratamiento médico aislado o combinado con cirugía menor y si no es efectivo se realiza cirugía mayor.

1.6.3 Abordaje de la afectación gastrointestinal

El tratamiento de soporte farmacológico de la afectación gastrointestinal es similar al de las epistaxis, añadiendo además del manejo clásico del sangrado por varices esofágicas en hipertensión portal en el caso de afectación hepática severa, la posibilidad de usar análogos de la somatostatina como octreótido o lanreótido que presentan una actividad antiangiogénica además de disminuir el flujo local por las lesiones y favorecer la agregación plaquetaria [262]. Se ha observado una elevada tasa de respuesta en series de tratamientos con este tipo de fármacos a 1-2 años en comparación con placebo en pacientes con telangiectasias difusas (HHT y no HHT) [263]. El interferón alfa y la

lenalidomida también se han ensayado en estos pacientes, con resultados variables [264]. El tratamiento endoscópico repetido con electrocoagulación de telangiectasias solamente está indicado en casos de sangrado activo [15], que puede llegar a precisar cirugía en caso de resultar incoercible. La embolización de malformaciones de pared gastrointestinal puede ser una opción en algunos casos [265].

1.6.4 Abordaje de la afectación pulmonar

En el caso de pacientes adultos con HHT y afectación pulmonar, se recomienda la embolización de las MAV accesibles, ya sea con coils o bien con mecanismos tipo Amplatzer, debido al alto riesgo de ictus y embolismos sépticos paradójicos [94]. La tasa de recanalización después del tratamiento es del 18% por lo que es preciso seguimiento tras el mismo para detectar la necesidad de re-oclusión [97]. En población pediátrica, el manejo es diferente, ya que el riesgo ictal es menor y la posibilidad de desarrollo de nuevas MAV o la reperfusión de las potencialmente tratadas es mayor, debido a la etapa de crecimiento corporal, siendo preferible demorar el tratamiento hasta llegar a la adolescencia, siempre que el paciente esté asintomático. Todos los pacientes con MAVp, tratadas o no, deben recibir profilaxis antibiótica pre/ post ante procedimientos con riesgo de bacteriemia (sobre todo del área bucodental). La exéresis de lesiones mediante cirugía torácica prácticamente es residual en la actualidad y limitada a lesiones no subsidiarias de embolización por su tamaño, localización o complejidad. La hipertensión arterial pulmonar que parece en ocasiones ligada a mutaciones en ALK1, es sin embargo en la mayoría de casos secundaria a afectación hepática/cardiaca y se debe manejar de manera clásica [63].

1.6.5 Abordaje de la afectación hepática

La afectación hepática severa tiene como única alternativa terapéutica el trasplante hepático con tasas de supervivencia de hasta el 82,5% a los 10 años y baja posibilidad de recaída [266,267] aunque el uso de antiangiogénicos como el bevacizumab parece mejorar la sintomatología, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardiaca de alto gasto secundaria a shunt arteriosistémicos [232] y puede significar una alternativa en pacientes no

subsidiarios de trasplante. En los pacientes con HHT y afectación hepática está contraindicada la realización de biopsias debido al alto riesgo de sangrado y también se desaconseja la realización de tratamiento mediante embolización por el alto riesgo de isquemia y elevada mortalidad [15].

1.6.6 Abordaje de la afectación cerebral

Las MAVc se manejan de manera similar al de las existentes en pacientes sin HHT y basándose en la clasificación de Spetzler-Martin que considera tamaño, localización y tipo de drenaje venoso [268]. Las alternativas consisten en radiocirugía, cirugía convencional y embolización o bien tratamientos multimodales, aunque en muchos casos la actitud es conservadora y de control periódico [115].

1.7 LA UNIDAD HHT DEL HOSPITAL SIERRALLANA

En la década de los años 90, comenzaron a aparecer 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 HHT. En este aspecto de difusión, la labor realizada por el Dr. Robert White Jr. de la Unidad HHT de la Universidad de Yale resulta especialmente destacable. Al mismo tiempo, las asociaciones de pacientes, comenzaron a aunar esfuerzos para difundir el conocimiento de la enfermedad y mejorar los estándares de diagnóstico y tratamientos de soporte, así como para facilitar el diagnóstico genético y el desarrollo de líneas de investigación sobre la enfermedad.

En España, el grupo liderado por los Dres. Carmelo Bernabeu y Luisa M^a Botella, del Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) de Madrid, con una importante trayectoria en el estudio de las bases moleculares de la HHT, se planteó iniciar una actividad conjunta con equipos clínicos dedicados en el país al abordaje de esta patología. Para ello realizó una toma de contacto con los autores de las principales publicaciones nacionales sobre el tema. Así se comenzó el trabajo con el servicio de ORL del Hospital Sierrallana de Torrelavega de la mano del Dr. Carmelo Morales y posteriormente con el Servicio de Medicina Interna de dicho centro.

Lo que inicialmente se planteó como un estudio reducido de las características de la población española de HHT, derivó en la creación en el año 2002 de la primera y hasta el momento única Unidad HHT reconocida en España por la HHT Foundation Internacional (Monkton. US. www.hht.org), coordinada desde el servicio de Medicina Interna y que cuenta con un equipo multidisciplinar que junto con profesionales del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, ofrece diagnóstico genético y protocolos de prevención, screening diagnóstico y tratamiento de soporte siguiendo las recomendaciones internacionales (fig. 24). La Unidad colabora activamente en investigación básica con el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) y con la Asociación de pacientes HHT España (www.asociacionhht.org) que aglutina las actividades de difusión y apoyo para pacientes. Desde el año 2007 la Unidad posee la certificación ISO 9001:2008 (fig. 25 y 26) y es miembro del Centro de Investigación Biomédica en red (CIBERER grupo 707) así como grupo clínico asociado al Instituto de Investigación y Formación Marqués de Valdecilla (IDIVAL) de Santander. Entre las actividades de mayor relevancia realizadas por la Unidad en los últimos años, se encuentra la organización de la 8ª Conferencia científica internacional HHT/ROW en Santander (Junio 2009). En 2014 la certificación de calidad ISO 9001:2008 ha sido reconocida por el Ministerio de Sanidad y Consumo una de las mejores prácticas a nivel nacional dentro de la convocatoria de BBPP (Best Practices) en el marco de la estrategia nacional de enfermedades raras.

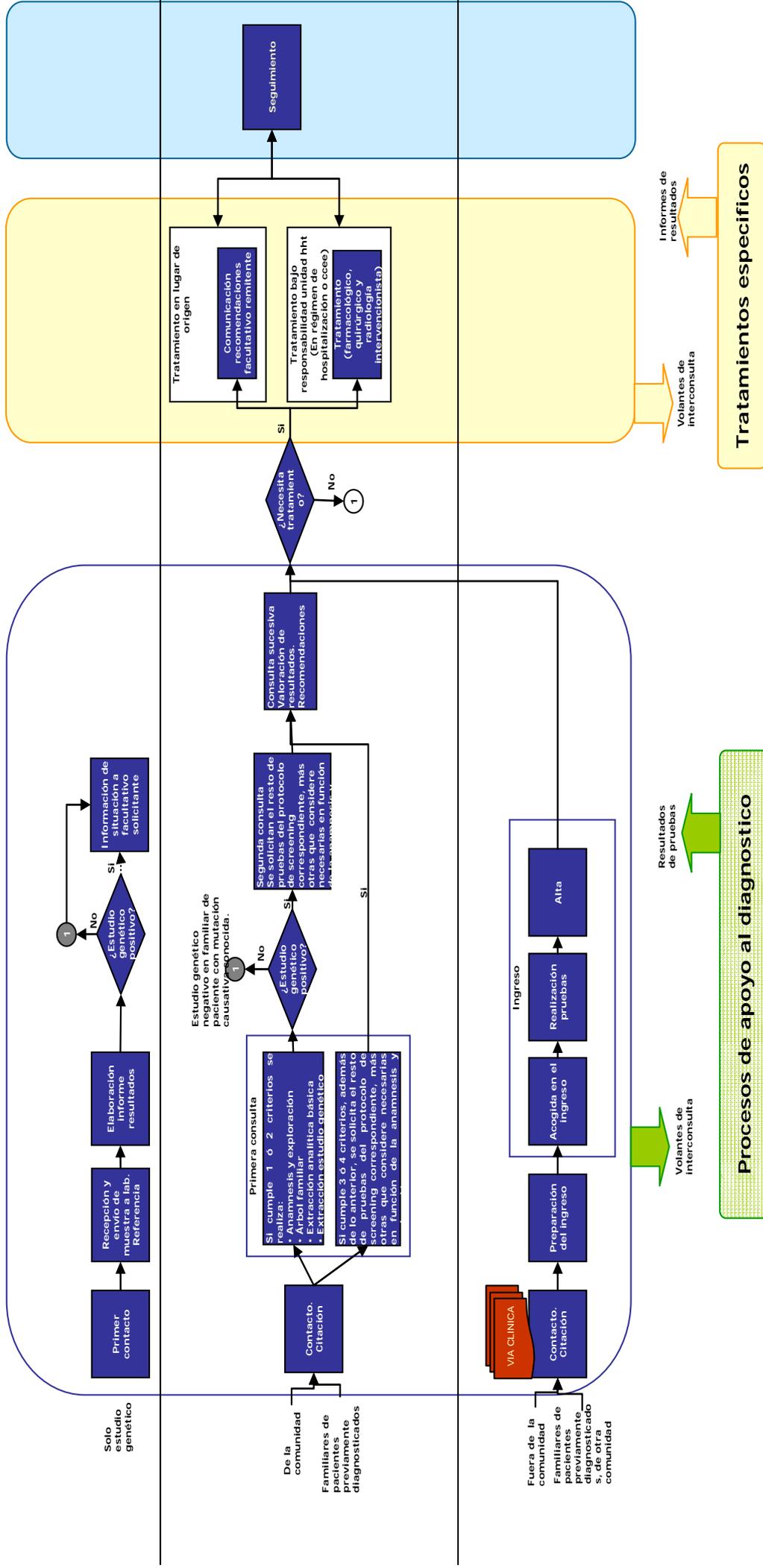
Recientemente la Unidad se ha comprometido bajo el auspicio de la Sociedad Española de Medicina Interna y de CIBERER con la creación de una red de centros de experiencia en HHT a nivel nacional, para favorecer el manejo de los pacientes en proximidad, la formación de especialistas y las actividades de investigación y promoción del conocimiento sobre la dolencia. Finalmente se colabora activamente con la formación de especialistas que acuden a la Unidad procedentes de otros centros nacionales y especialmente con el área de países latinoamericanos (Argentina, Uruguay y Guatemala).

Se han establecido una serie de funciones y objetivos que debe cumplir la Unidad de HHT, no sólo en el área clínica, sino también en el área de investigación, difusión del conocimiento de la enfermedad y colaboración con las asociaciones de pacientes, que se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Funciones de la Unidad HHT del Hospital Sierrallana.

1. Crear un equipo multidisciplinar para realizar la evaluación integral del paciente con HHT.
2. Favorecer la formación específica de ese personal en el área de la HHT, para integrar las últimas tecnologías y conocimientos en el manejo de la enfermedad.
3. Favorecer el acceso al estudio genético y proporcionar consejo genético.
4. Promover actividades de investigación en el área clínica y colaborar con las existentes en el área básica/genética.
5. Colaborar en la difusión del conocimiento de la enfermedad en el medio clínico y entre la población general.
6. Facilitar acceso a los pacientes y sus familias a información general sobre la enfermedad.
7. Colaborar con las asociaciones de pacientes.
8. Colaborar con grupos internacionales y redes de estudio de la enfermedad.
9. Promover estándares de calidad en las actividades realizadas en la Unidad.

**Figura 24.** Miembros del equipo de la Unidad HHT del Hospital Sierrallana/HUMV.



1 Actualización base de datos HHT y registro en historia clínica

Figura 25. Diagrama de flujo de la Unidad HHT con sus distintos tipos de atención, entradas y salidas del sistema.



Figura 26. Certificado ISO 9001:2008 del sistema de gestión de la Unidad HHT.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Unidad de Telangiectasia hemorrágica hereditaria del Hospital Sierrallana es la única reconocida por la Fundación Internacional HHT en nuestro país y está desarrollando un modelo de trabajo pautado por las normas para la futura designación de centros de referencia nacionales de enfermedades raras recogidas en el RD 1302/2006 y en la estrategia nacional de enfermedades raras. Este hecho ha facilitado el conocimiento de la labor de la Unidad a nivel no solo regional sino nacional y la posibilidad de recibir pacientes de todo el territorio español.

Después de diez años de trabajo, la serie de pacientes analizada es la primera de estas características y la más extensa que existe en España y una de las mayores a nivel internacional, aportando una aproximación múltiple enfocada tanto al diagnóstico (genético y clínico), como a las posibilidades de tratamiento, desarrollando líneas de trabajo completamente novedosas como es el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno y bazedoxifeno). Dado que la HHT es una enfermedad minoritaria, con este estudio se pretende aportar conocimiento sobre la prevalencia de la misma en nuestro ámbito, que ayude a calcular el grado de infradiagnóstico de la misma y la magnitud del problema que supone la HHT en nuestro país. Con la descripción de las características epidemiológicas, clínicas y genéticas se persigue analizar los patrones de presentación de la enfermedad, la distribución genotípica, la correlación genotipo/fenotipo y la utilidad de las pruebas diagnósticas en una población, la española, de la que hasta el momento no se disponían datos, aplicándose aproximaciones procedentes de estudios foráneos. Estos datos ayudarán a estimar las necesidades de los pacientes en cada etapa de su enfermedad, las pruebas más rentables para el diagnóstico de afectación orgánica, las características genéticas y clínicas asociadas a cada genotipo y la detección de sub-poblaciones con mayor riesgo potencial según edad y sexo (todos los datos conocidos sobre la enfermedad apoyan la incidencia de los niveles hormonales sobretudo de estrógenos, sobre la clínica y el mayor índice de penetrancia con la edad), todo ello en una población hasta ahora no

estudiada. Se aportarán resultados de nuevas técnicas diagnósticas, como la capilaroscopia, que ayuden al manejo integral del paciente y se describirá la calidad de vida de los pacientes para identificar también en este caso poblaciones en especial riesgo y que precisen una aproximación más temprana o más agresiva en cuanto al tratamiento.

Finalmente, considerando que la HHT no tiene tratamiento definitivo y que las opciones terapéuticas de soporte son muy escasas y dado que el tratamiento hormonal parece ser una opción para mejorar la calidad de vida, se aportarán datos clínicos sobre una subpoblación concreta de pacientes en situación de riesgo especial (mujeres menopáusicas) tratadas con bacedoxifeno, un fármaco que con los datos clínicos preliminares obtenidos en la unidad del Hospital Sierrallana y los moleculares del Centro de Investigaciones Biológicas, se ha convertido en el segundo fármaco huérfano para la enfermedad designado por la EMA tras la previa designación del raloxifeno como primer fármaco huérfano para la HHT por parte de la esta misma agencia y la FDA y puede abrir posibilidades para nuevos fármacos de sus características (moduladores selectivos de receptores de estrógenos).

Los objetivos del estudio son los siguientes:

Objetivos generales

1. Describir las características epidemiológicas y genéticas, los hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio y de capilaroscopia, y evaluar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes que acudieron a la Unidad de Telangiectasia hemorrágica hereditaria del Hospital Sierrallana durante el periodo de estudio.
2. Evaluar el impacto de la administración de bacedoxifeno sobre las epistaxis en una subpoblación de pacientes de la muestra.

Objetivos específicos

1. Estudiar la distribución geográfica y genotípica de los pacientes atendidos en la Unidad durante el periodo de estudio.
2. Estimar la prevalencia de la enfermedad y el porcentaje de confirmación diagnóstica en función de edad, sexo y CCAA.
3. Evaluar la asociación entre cada uno de los genotipos (HHT1/HHT2) y los hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio, la edad y el sexo de los pacientes.
4. Evaluar la asociación entre la presencia de una capilaroscopia positiva y el genotipo, edad y sexo.
5. Estudiar el cumplimiento de los criterios clínicos de Curaçao en función de la edad de los pacientes.
6. Evaluar la calidad de vida de los pacientes y compararla con otras poblaciones de enfermos crónicos y con población general.
7. Evaluar la efectividad, seguridad e impacto sobre la calidad de vida de la administración de 20 mgrs./día de bacedoxifeno a una población de mujeres menopáusicas de la muestra, en cuanto a la evolución de los síntomas relacionados con la epistaxis, a los 90 días de seguimiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo observacional para todos los objetivos citados excepto para el último (evaluación del impacto del bacedoxifeno en una población concreta de HHT) que es de intervención fase 2, con un diseño pre-post (datos emparejados tras administración de 20 mgrs/día de bacedoxifeno vía oral para evaluación de eficacia y seguridad). El estudio incluyó a pacientes atendidos en la Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria del hospital Sierrallana (Servicio de Medicina Interna) con sospecha o diagnóstico de HHT en los 11 años de actividad de la misma comprendidos entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2013.

3.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el hospital Sierrallana (Torrelavega, Cantabria, España). Este hospital cubre un área sanitaria de 165.000 habitantes y cuenta con 276 camas de hospitalización. Atiende unas 70.000 consultas anuales en el servicio de Urgencias y se registran 10.250 ingresos al año en planta (3.300 en el servicio de Medicina Interna). La Unidad de HHT actúa como unidad de referencia (pendiente de acreditación según la norma para designación de Centros y unidades de referencia RD 1302/2006) para la población de Cantabria (587.686 habitantes según la última aproximación al censo del I.N.E. (Instituto Nacional de Estadística a 1 de Enero de 2014) y para el total de la población nacional española de 46.507.760 habitantes según el mismo censo).

3.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La población base o de referencia son todos los pacientes con HHT del territorio nacional, ya que los enfermos con diagnóstico probable o definitivo de HHT y sus familiares, son remitidos a la Unidad del Hospital Sierrallana 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, siendo hasta el momento la única en el territorio español con esa consideración). Para el estudio pre-post intervención con bacedoxifeno, se seleccionó una subpoblación femenina de pacientes

menopáusicas, donde el criterio de administración del fármaco es la prevención/tratamiento de osteoporosis, observándose el efecto sobre las epistaxis nasales.

a) Para el estudio observacional descriptivo:

• **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de todas las edades, registrados en la base de datos HHT (específicamente creada para la Unidad) dentro de la Intranet del Hospital Sierrallana, en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2013, en cualquiera de las tres modalidades de atención:
 - a) Atención en consultas ambulatorias
 - b) Ingreso hospitalario
 - c) Estudio genético aislado
- Firma de los consentimientos informados correspondientes para las pruebas complementarias con contraste y para el estudio genético (anexos 1-7), según la modalidad de atención.

- **Criterios de exclusión:**
- Pacientes no residentes en territorio español ó sin nacionalidad española.
- En el caso de cálculo de prevalencias, se excluyen los pacientes que constan como fallecidos en la base de datos.

b) Para el estudio de intervención fase 2, pre-post:

• **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con criterios definitivos para HHT, ya sean clínicos (Curaçao), genéticos con identificación de la mutación causativa, o ambos, atendidas en la Unidad de HHT del Hospital Sierrallana.
- Mujeres adultas menopáusicas definido como ausencia de menstruación en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Firma del consentimiento informado correspondiente (anexo 10).
- **Criterios de exclusión:**
- Hipersensibilidad conocida al bacedoxifeno.

- Pacientes con historia de carcinoma de mama, endometrio o bien con sangrado uterino de causa indeterminada en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Pacientes con hepatopatía crónica definida por elevación en más del doble de las cifras normales de transaminasas o bien insuficiencia renal definida por aclaramiento de creatinina inferior al 30%.
- Pacientes en tratamiento con cualquier compuesto hormonal de base estrogénica (en cualquier vía de administración), tamoxifeno, raloxifeno, colestiramina, ácido tranexámico, ácido epsilon-aminocaproico, talidomida o antiangiogénicos, en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio.
- Pacientes tratadas con cirugía otorrinolaringológica menor (escleroterapia, electrocoagulación con argón o láser) o mayor (septodermoplastia, oclusión nasal) en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio

3.4 SEGUIMIENTO Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

En la Unidad HHT existen unos protocolos de exploración, diagnósticos y de tratamiento que se aplican a todos los pacientes que acuden a la misma dependiendo de la modalidad de atención requerida (ingreso/consulta/estudio genético), tal cómo se muestra en las tablas 5 y fig. 25.

Para el estudio descriptivo, la recogida de datos se realizó por parte del responsable de la Unidad en la base de datos informatizada de la intranet del hospital específicamente dedicada a HHT y desarrollada con la colaboración de la empresa “Eurocastalia” de Santander, la cual contiene 11 pantallas de recogida de información en las categorías de : datos del paciente/antecedentes personales/antecedentes de sangrado no ORL/ epistaxis/tratamiento recibido para epistaxis/exploración física/pruebas complementarias/estudio genético/escalas/tratamiento específico previo/tratamiento actual, con las variables que se detallan en el siguiente apartado 3.5 (<https://visor.hsll.intranet.scsalud.es/principal/aplicaciones/hht>). La información epidemiológica y la escala de calidad de vida se recogieron durante la primera visita al realizar la anamnesis y exploración; posteriormente, los datos de pruebas complementarias se introdujeron en la base al momento de recepción de los informes correspondientes.

De las tres modalidades de atención ofrecida, los pacientes atendidos en ingreso/consulta que tuvieron realizado todo el protocolo de screening, fueron considerados para el estudio de todos los objetivos generales 1 y 2, mientras que los pacientes atendidos únicamente en la modalidad de estudio genético fueron considerados únicamente para los objetivos específicos 1.1, 1.2 y 1.3 del objetivo principal 1.

Para el estudio de intervención pre-post, la recogida de datos epidemiológicos y la información sobre la administración del bacedoxifeno así como las variables de evolución clínica y calidad de vida, se obtuvieron mediante entrevista clínica y exploración de las pacientes al inicio del tratamiento (20 mgrs./día de bacedoxifeno vía oral) y a los 30 y 90 días de administración, según el esquema que se adjunta en la (tabla 7).

Tabla 7. Esquema de eventos en estudio de intervención con bacedoxifeno.

<i>Visita</i>	<i>Inicio Inclusión</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Fin de tratamiento</i>
	<i>Visita 1 (Día 0)</i>	<i>Visita 2 (Día 30)</i>	<i>Visita 3 (Día 90)</i>
<u>Procedimientos</u>			
<i>Historia clínica y examen físico</i>	X		X
<i>Consentimiento informado</i>	X		
<i>Demografía</i>	X		
<u>Intervención</u>			
<i>Tratamiento</i>	<i>Bacedoxifeno 20 mgrs/día</i>		
<u>Laboratorio</u>			
<i>Hematología</i>	X	X	X
<i>Bioquímica</i>	X	X	X
<i>Coagulación</i>	X	X	X
<i>Genética</i>	X		
<i>Muestras CIB</i>	X	X	X
<u>Screening</u>			
<i>Ecocardiograma contraste</i>	X		
<i>ECG</i>	X		
<u>Medición eficacia</u>			
<i>Escala Bergler-Sadick</i>	X		X
<i>Euroqol 5D</i>	X		X
<u>Medición de seguridad</u>			
<i>Historia médica y examen físico. Registro de efectos adversos global/tromboembólicos</i>		X	X
<u>Recomendaciones finales y seguimiento</u>			X

3.5 VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO

Se analizaron las siguientes variables:

3.5.1 Epidemiológicas:

- Caso confirmado: 1. Sí; 2. No (Sí: en caso de cumplir tres o cuatro criterios de Curaçao y/o tener estudio genético positivo con mutación causativa identificada; No: el resto)
- Edad años (variable cuantitativa continua): registrada en años al momento de la primera visita a la Unidad
- Sexo (variable cualitativa dicotómica): 1. Hombre; 2. Mujer.
- Fecha de primera visita a la Unidad
- Comunidad autónoma de origen
- Tipo de atención ofrecida en la Unidad: ingreso hospitalario, consulta ambulatoria o estudio genético aislado. En los dos primeros casos, al tratarse de atención presencial, se aplica el protocolo de screening que se ha detallado previamente; en el caso de realizarse estudio genético aislado, se procede a apertura de dossier clínico en el centro aunque la atención no es presencial (autorizado por la Comisión de historias clínicas del centro) y en caso de confirmación genética, se recomienda al profesional remitente en el informe emitido, la realización del screening (ya sea en el centro de origen o si así lo desean en el Hospital Sierrallana: en este caso el código de la modalidad de ingreso se cambia en la base de datos)
- Fallecimiento : 1. Sí; 2. No

3.5.2 Clínicas:

a) Antecedentes familiares:

- Presencia de antecedentes familiares, definidos como la existencia de tres/cuatro criterios de Curaçao y/o estudio genético positivo en al menos un familiar de primer grado por cosanguineidad: 1. Sí; 2. No

b) Antecedentes personales:

- Antecedentes de malformaciones arteriovenosas pulmonares conocidos previamente a su atención en la Unidad 1. Sí; 2. No

- Antecedentes de malformaciones arteriovenosas cerebrales conocidas previamente a su atención en la Unidad 1. Sí; 2. No
- Antecedentes de absceso cerebral 1. Sí; 2. No
- Antecedentes de telangiectasias en el tracto digestivo conocidos previamente a su atención en la Unidad 1. Sí; 2. No
- Menopausia (definida como ausencia de menstruación en los doce meses previos en la población femenina analizada): 1. Sí; 2. No
- Hipertensión arterial: (con evidencia documentada por escrito en la historia clínica del paciente): 1. Sí; 2. No
- Diabetes mellitus: (con evidencia documentada por escrito en la historia clínica del paciente) 1. Sí; 2. No
- Antecedente de enfermedad tromboembólica (definida como episodio de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar y con evidencia documentada por escrito en la historia clínica del paciente): 1. Sí; 2. No
- Antecedente de accidente cerebrovascular agudo isquémico o hemorrágico (con evidencia documentada por escrito en la historia clínica del paciente): 1. Sí; 2. No
- Cardiopatía isquémica (con evidencia documentada por escrito en la historia clínica del paciente): 1. Sí; 2. No
- Tratamiento con estrógenos (sistémicos ó en parches subcutáneos, sea activo o suspendido): 1. Sí; 2. No
- Hábito tabáquico (activo): 1. Sí; 2. No
- Antecedentes de alergia medicamentosas: 1. Sí; 2. No

c) **Antecedentes de sangrado no nasal:**

- Antecedentes de sangrado oral (definido como sangrado procedente de telangiectasias localizadas en zona de mucosa orofaríngea y labios): 1. Sí; 2. No
- Antecedentes de sangrado cutáneo (definido como sangrado procedente de telangiectasias localizadas en piel a cualquier nivel): 1. Sí; 2. No
- Antecedentes de sangrado digestivo (de cualquier etiología y subdividido en alto o bajo): 1. Sí; 2. No para ambas categorías

- Antecedente de sangrado cerebral/medular (secundario a MAVc):
 - 1. Sí; 2. No
- d) **Epistaxis nasales:**
- Presencia de epistaxis nasales: 1. Sí; 2. No
 - Edad de comienzo de las epistaxis (variable cuantitativa continua) registrada en años
 - Edad del primer taponamiento anterior (variable cuantitativa continua) registrada en años
 - Número de taponamientos posteriores (considerados en número global hasta el momento de la primera visita a la Unidad)
 - Edad del primer ingreso hospitalario (tanto en hospitalización convencional como en atención en servicio de urgencias hospitalarias)
 - Número de ingresos/año (tanto en hospitalización convencional como en atención en servicio de urgencias hospitalarias en el último año previo a la atención en la Unidad)
 - Número de transfusiones previas (definido como el número de unidades de concentrados de hematíes recibidos hasta el momento de la primera visita a la Unidad)
 - Impacto de las epistaxis sobre la calidad de vida percibido por el paciente (referido a la primera visita a la Unidad) 1. leve 2. moderado 3. grave
 - Presencia de telangiectasias en fosas nasales (tras exploración realizada en todos los casos por el mismo otorrinolaringólogo especializado en HHT) y según la siguiente clasificación (el grado registrado es el mayor de las lesiones que presente el paciente):
 - 0: ausencia de telangiectasias
 - I: telangiectasias puntiformes aisladas
 - II: telangiectasias puntiformes múltiples
 - III: telangiectasias ramificadas
 - IVa: malformaciones vasculares aisladas
 - IVb: malformaciones vasculares múltiples
 - Frecuencia de epistaxis (según la clasificación de Bergler-Sadick y al momento de la primera visita):

- I: menos de un episodio a la semana
- II: varias veces a la semana
- III: más de una vez al día
- Cantidad de epistaxis (según la clasificación de Sadick y al momento de la primera visita)
 - I: mancha ligeramente el pañuelo con el sangrado
 - II: empapa completamente el pañuelo
 - III: precisa un recipiente o utensilio similar por la cuantía del sangrado
- Progresión con la edad: 1. Sí; 2. No
- Variaciones estacionales: 1. Sí; 2. No

- e) **Tratamiento recibido para epistaxis:** (definido como previo a su primera visita a la Unidad y posteriormente repetidas las mismas variables tras su valoración en la misma)
 - Ninguno: 1. Sí; 2. No
 - Pomadas humectantes nasales de base grasa: 1. Sí; 2. No
 - Acido tranexámico: 1. Sí; 2. No
 - Acido epsilon aminocaproico: 1. Sí; 2. No
 - Hormonoterapia sistémica (de cualquier tipo con base estrogénica, incluyendo parches cutáneos y DIUs hormonales): 1. Sí; 2. No
 - Hormonoterapia tópica nasal (de base estrogénica): 1. Sí; 2. No
 - N-acetilcisteína: 1. Sí; 2. No
 - Talidomida: 1. Sí; 2. No
 - Suplementos férricos vía oral: 1. Sí; 2. No
 - Suplementos férricos parenterales: 1. Sí; 2. No
 - Electrocoagulación con láser (de cualquier tipo): 1. Sí; 2. No
 - Electrocoagulación con argón plasma: 1. Sí; 2. No
 - Escleroterapia nasal (etoxisclerol): 1. Sí; 2. No
 - Septodermoplastia: 1. Sí; 2. No
 - Oclusión nasal (Young): 1. Sí; 2. No
 - Embolización supraselectiva de ramas de la maxilar (radiología intervencionista): 1. Sí; 2. No

- f) **Tratamiento específico** (definido como previo a su primera visita a la Unidad y posteriormente repetidas las mismas variables tras su valoración en la misma)
- Embolización de MAVp: 1. Sí; 2. No
 - Cirugía torácica de MAVp: 1. Sí; 2. No
 - Embolización de MAVc: 1. Sí; 2. No
 - Neurocirugía de MAVc: 1. Sí; 2. No
 - Trasplante hepático: 1. Sí; 2. No
 - Cirugía abdominal por sangrado digestivo incoercible: 1. Sí; 2. No
- g) **Exploración física:**
- Presencia de telangiectasias (registradas siempre por el mismo observador y a cualquier nivel): 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias faciales: 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias labiales: 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias en lengua/cavidad oral: 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias en pulpejos de los dedos: 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias en tronco: 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias en extremidades superiores: 1. Sí; 2. No
 - Telangiectasias en conjuntivas palpebrales: 1. Sí; 2. No

3.5.3 Analíticas y pruebas complementarias

- a) **Aplicación del protocolo:** (se define como aquellos pacientes que fueron atendidos en la modalidad de ingreso o de consulta y que tenían realizadas todas las pruebas del screening completas): 1. Sí; 2. No
- b) **Pruebas de laboratorio:**
- Hemoglobina (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en gramos/decilitro g/dl)
 - Volumen corpuscular medio (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en fentolitros)

- Creatinina (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en miligramos/decilitro mg/dl)
 - GPT (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en unidades/litro U/l)
 - GGT (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en unidades/litro U/l)
 - Bilirrubina total (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en miligramos/decilitro mg/dl)
 - Fosfatasa alcalina (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en unidades/litro U/l)
 - Hematuria (al momento de la primera visita, definida como presencia positiva de hematíes en el elemental y sedimento de orina) 1. Sí; 2. No; 3. No realizado
 - Actividad de protrombina (al momento de la primera visita, variable cuantitativa continua expresada en %)
 - Sangre oculta en heces (realizado por la técnica Hemocult en al menos una muestra): 1. Positiva; 2. Negativa; 3. No realizada
- c) **Capilaroscopia:**
- Observación de megacapilares o de microhemorragias en capilaroscopia de lecho ungueal del 4º dedo de la mano derecha (se estudia también el 3^{er} dedo de dicha mano en caso de no observarse hallazgos en el 4º; si ambos eran normales, no se realizaron exploraciones adicionales). Se registró adicionalmente el tipo de hallazgo: 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado
- d) **Pruebas de radiodiagnóstico y cardiológicas:**
- Radiografía de tórax en proyección postero-anterior ó dos proyecciones (postero-anterior y lateral). Se consideró patológica la presencia de lesión sugestiva de MAVp según el informe realizado siempre por los mismos observadores, especializados en HHT: 1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada
 - Ecografía abdominal y Doppler. Se consideró patológica cuando se apreció la presencia de una lesión sugestiva de MAVh, o la presencia de

- una comunicación arterio-venosa o porto-venosa hepática, según el informe realizado siempre por los mismos observadores, especializados en HHT: 1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada
- TAC torácica (Desde el año 2008 se realizó exclusivamente a pacientes con ecocardiografía con contraste positivo en grado 2 o superior). Se consideró patológica la presencia de lesión sugestiva de MAVp, según el informe realizado siempre por los mismos observadores, especializados en HHT: 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado
 - TAC abdominal con contraste (inicialmente se realizaba a todos los pacientes junto con la angioTAC torácica con la técnica bolus tracking en tres fases; desde el 2008 solamente se realiza si es preciso hacer angioTAC torácica). Se consideró patológico cuando es evidente la presencia de una lesión sugestiva de MAVh, telangiectasia, masa vascular confluyente y alteración de la perfusión o la presencia de una comunicación arteriovenosa o portovenosa, según el informe realizado siempre por los mismos observadores, especializados en HHT; también se incluye como grupo diferenciado la existencia de variantes anatómicas de la normalidad sin otras alteraciones acompañantes a nivel del nacimiento de la arteria hepática y sus ramas. 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado; 4. Variantes anatómicas
 - Angiografía pulmonar :se realizó en la Unidad de radiología vascular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con una finalidad fundamentalmente terapéutica, a los pacientes con sospecha de MAVp observada en TAC y criterios de viabilidad de tratamiento: tamaño de arteria aferente de la lesión > 2 mm. Se consideró patológica si se confirma la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares, ya sean embolizables o no. 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado
 - Resonancia magnética craneal (inicialmente se realizaba en el Instituto Radiológico Cántabro, pero desde la instalación de un equipo de 1,5 T en el Hospital Sierrallana en el año 2008, se realiza en el este centro hospitalario aplicando los mismos protocolos). Se consideró patológica la presencia de malformaciones vasculares de cualquier tipo, excluyendo las variaciones anatómicas. Además de lo anterior, también se considera

la presencia o ausencia de alteraciones de la señal a nivel de ganglios de la base. 1. Patológico; 2. Normal; 3. No realizado

- Ecocardiografía con contraste: se realizó una ecocardiografía basal y posteriormente otra tras la administración de contraste según protocolo (suero salino fisiológico agitado: SSF) en una vena antecubital. En condiciones normales, las microburbujas inyectadas para la exploración, no pasan a la circulación general y son destruidas en los capilares pulmonares, por lo que se considera la positiva si aparecen burbujas en cavidades izquierdas tras 3 latidos después de la administración del contraste y se procede a la graduación de dicho paso según la siguiente escala:

0: no hay paso

1: paso de menos de 20 burbujas

2: paso entre 20 y 100 burbujas

3: paso masivo sin borramiento de contorno de cavidades izquierdas

4: paso masivo con borramiento de contorno de cavidades izquierdas

Se codifica como: 1.No realizado; 2. grado 0; 3. grado 1; 4. grado 2; 5. grado 3; 6. grado 4

Se realizó también un test de Valsalva para evaluar la posibilidad de shunt intracardiaco, en caso de ser positivo se consideró grado 0 el ecocardiograma con contraste (negativo para shunt extracardiaco).

e) **Otras pruebas:**

- Gastroscopia: evidencia de telangiectasias en estudio endoscópico alto en informes de estudios realizados externamente o bien en el Hospital Sierrallana en casos de sospecha de afectación gastrointestinal.
1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada
- Colonoscopia: evidencia de telangiectasias en estudio endoscópico bajo en informes de estudios realizados externamente o bien en el Hospital Sierrallana en casos de sospecha de afectación gastrointestinal baja.
1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada
- Estudio digestivo con videocápsula: evidencia de telangiectasias en estudio endoscópico bajo en informes de estudios realizados

externamente o bien en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en casos de sospecha de afectación de tracto intestinal medio/terminal.

1. Patológica; 2. Normal; 3. No realizada

- Pulsioximetría basal: variable continua cuantitativa tomada en situación basal en bipe/sedestación.

f) **Estudio genético:**

Inicialmente el estudio por secuenciación clásica se realizaba en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid; desde el 2005 se realiza en la unidad de Genética molecular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Dres. Fernández Luna y Fontalba). Dadas las referencias sobre la mayor prevalencia de mutaciones en *ACVRL1* en el área mediterránea, se comienza secuenciando el gen *ACVRL1*, si su estudio no observa la presencia de mutaciones potencialmente causativas y se continúa analizando el gen de la endogлина. En casos con criterios clínicos evidentes para Curaçao con secuenciación negativa para *ACVRL1* y *ENG*, se procede a secuenciar el gen de *Smad4* y si continúa siendo negativo se realizan técnicas de MLPa para descartar deleciones/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 nuevas. Las variables en la base de datos se codificaron por tanto:

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

g) **Afectación orgánica:**

Se consideró como afectación pulmonar, la presencia de shunt derecha-izquierda de cualquier grado en el ecocardiograma con contraste, tomando como referencia el SSF y/o la presencia de MAVp en la angioTAC torácica.

Se consideró afectación cerebral como la presencia de cualquier MAVc ó venosa en la angioRM cerebral o en la TAC craneal.

Se consideró como afectación hepática la presencia de una lesión sugestiva de MAVh, telangiectasia, masa vascular confluyente y alteración de la perfusión o la presencia de una comunicación arteriovenosa o portovenosa tanto en la TAC abdominal como en la Ecografía abdominal doppler.

Finalmente se consideró afectación gastrointestinal como la presencia de telangiectasias en tracto digestivo excluyendo las de la mucosa oral, objetivadas mediante endoscopia alta o baja y/o estudios por videocápsula.

3.5.4 Escalas de calidad de vida

No existe por el momento ninguna escala de calidad de vida validada específicamente para la HHT. Dada su sencillez, desde el año 2005 se aplica bajo autorización del Euroqol Group (www.euroqol.org), la escala Euroqol-5D-3L [269]. Esta herramienta constituye un instrumento genérico y estandarizado elaborado a nivel internacional desde el año 1990 para describir y valorar la calidad de vida autopercebida relacionada con la salud. El Euroqol 5D consta de dos partes: la primera es un sistema descriptivo del estado de salud, que otorga un código numérico de cinco dígitos cada uno de los cuales oscila de 1 a 3 (sin problemas, algún problema e importantes problemas respectivamente) evaluando las dimensiones de movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión (anexo 8). En la Unidad HHT se usa la versión de 3 niveles que era la única disponible en el momento de comienzo del registro, aunque desde el 2009 existe una versión de 5 niveles. De este sistema descriptivo se puede obtener un valor o tarifa, aplicando una fórmula calculada según estudios individuales para cada la población de cada país ó región donde el mejor estado de salud estaría definido por una puntuación de 1= salud completa y el peor de 0=muerte (tabla 8).

El segundo es una escala visual analógica (EVA ó termómetro Euroqol) que se auto-asigna el paciente de 0 a 100 (donde 0 es el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor) en una barra vertical indicando una puntuación para su calidad de vida percibida (anexo 9). Ambas encuestas se realizan el primer día de atención en la Unidad y en el caso de tratamiento con bacedoxifeno en el seguimiento posterior.

Por tanto las variables analizadas son las siguientes:

- Euroqol código (variable descriptiva numérica cualitativa)
- Tarifa Euroqol (variable continua cuantitativa)
- Euroqol termómetro (variable continua cuantitativa)

Tabla 8. Modelo para la obtención de la tarifa social de valores para España.

PARÁMETROS	COEFICIENTES	ERROR ESTÁNDAR	VALOR DE T
Constante	0,8498	0,0160	53,20
Movilidad	-0,0897	0,0121	-7,38
Cuidado personal	-0,1012	0,0124	-8,19
Actividades habituales	-0,0551	0,0139	-3,97
Dolor y malestar	-0,0596	0,0108	-5,50
Ansiedad y depresión	-0,0512	0,0112	-4,56
N3	-0,2119	0,0246	-8,60

Ejemplo: para obtener el valor de la tarifa para el estado 11231, primero se asigna el valor 1 a ese estado, luego se resta la constante 0,15 y los valores correspondientes al nivel de gravedad en cada dimensión, que en este caso serían 0,06 para nivel 2 en actividades habituales y 0,12 para dolor/malestar. La variable N3 representa la presencia de un 3 en cualquier dimensión; en ese caso además se debe restar 0,21. El cálculo final sería por tanto $1 - 0,15 - 0,06 - 0,12 - 0,21 = 0,46$

3.6 ASPECTOS TÉCNICOS

3.6.1. Determinaciones analíticas

La obtención de las muestras de sangre se llevó a cabo en el hospital por parte del personal de enfermería. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Laboratorio del Hospital Sierrallana.

- El hemograma utiliza mediciones por el sistema Coulter, empleándose Analizadores Coulter LH 750 y LH 780 Analyzer de Beckman Coulter. (IZASA/IL), con los valores de referencia indicados en el mismo.
- La bioquímica sérica se realiza con el analizador automático ARCHITEC c8000 usando los valores de referencia del mismo.
- La actividad de protrombina se realiza con el analizador automático ACL Top500 de Izasa (IL).
- El elemental y sedimento de orina se realiza con el analizador automático URISYS 2400 de Roche.

3.6.2 Pruebas de radiodiagnóstico y cardiológicas

- Protocolo de estudio de radiodiagnóstico:
 - Radiografía de tórax: radiografía postero-anterior de tórax y lateral en aquellos pacientes con proyección postero-anterior patológica o pacientes con edad superior a 40 años. Para su realización se dispone de varios equipos incluyendo uno digital en el que siempre que sea posible se efectuó el estudio. En cada caso los Kv y mA se adaptaron a la constitución física del paciente.
 - Ecografía Doppler abdominal: siguiendo el protocolo establecido, se realizó inicialmente un estudio rutinario de los distintos órganos intraabdominales y posteriormente otro dirigido a valorar la presencia de MAVh, que incluyó una medición del diámetro de la arteria hepática común y sus ramas y la porta y sus ramas. Finalmente se estudió la vascularización hepática mediante un estudio Doppler (morfología del flujo de la porta e índice de resistencia de la arteria hepática). Se dispone en estos momentos de dos equipos: Sequoia 512, Acuson; Issaquah, WA, USA y Philips iU22, Koninklijke Philips electronics, N.V.
 - TAC torácica: hasta la fecha, los estudios realizados incluyen exploraciones realizadas sin y tras administración de contraste endovenoso (aquellos realizados tras el TAC abdominal) y todos, con un grosor de corte menor a 2 mm, que es el que permite una mejor caracterización de las MAVps. Para su realización se dispuso de dos equipos: un Siemens Somaton, Erlangen, Alemania, de 2 detectores y un Lightspeed Pro 32. GE Healthcare, Waukesha, WI, USA, de 32 detectores.
 - TAC abdominal: realizado en los mismos equipos que la TAC torácica. Hasta el año 2008, incluía un estudio hepático en 3 fases tras la administración de contraste iodado por vía endovenosa (120 cc; 4 ml/seg) con técnica de bolus tracking®: fase arterial precoz, fase arterial tardía y fase portal y un estudio

de todo el abdomen aprovechando la fase portal hepática. Desde el año 2008 solo se realizan, como consecuencia del análisis de los datos obtenidos hasta esta fecha, fase arterial precoz y portal con el objeto de disminuir la dosis de radiación al paciente. El grosor de corte/reconstrucción de las imágenes a fin de aumentar el rendimiento diagnóstico es siempre inferior a 2 mm.

- RM craneal: hasta el año 2008 se realiza en el Instituto Radiológico Cántabro en un equipo Philips Intera 1,5 Teslas y desde esa fecha en RM del Hospital Sierrallana (General Electric Signa HDX 1,5 Teslas). En la tabla 9, aparece el protocolo de actuación.

Tabla 9. Protocolo de actuación en estudio RM craneal HHT.

Protocolo RM craneal - angio RM craneal Enfermedad de Rendu Osler Weber	
1	Cortes en el plano sagital potenciados en T1.
2	Cortes en el plano axial potenciados en T1.
3	Cortes en el plano axial potenciados en T2.
4	Cortes en el plano coronal FLAIR.
5	Secuencia de difusión en el plano axial (Bo 800).
6	Vascular TOF 3D.
7	Vascular 3D PC (20 cm/seg)
8	Estudio volumétrico eco de gradiente T1 (2mm) en el plano axial con contraste.

- Protocolo de estudio con ecocardiografía transtorácica con contraste: se realizó en el Hospital Sierrallana en un ecocardiógrafo Philips Y33. Consiste en:
 - ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO CONVENCIONAL
 - Valoración del tamaño y función cavidades
 - Tamaño y función sistólica y diastólica de VI
 - Tamaño AI
 - Tamaño VD
 - Valoración anatómica y funcional de válvulas AV y sigmoideas
 - Valoración de SIA
 - Determinación de PPs si IT, y de la PAD media según características de la VCI

- EXCLUSIÓN SHUNT CON BURBUJAS
 - Basal
 - Con maniobra de ValsalvaEn ambos casos:
 - En DLI
 - Desde apical 4 cámaras
 - Inyección de SSF agitado (10 mL) mediante llave de 3 vías y dos jeringas
 - Inyección de gelafundina agitada (10 mL) mediante llave de 3 vías y dos jeringas
 - Desde vena periférica

(VI=ventrículo izquierdo, AI= aurícula izquierda, VD= ventrículo derecho, AV= aurículoventriculares, SIA= septo interauricular, PPs= presiones Pulmonares, IT= insuficiencia tricuspídea, PAD= presión en aurícula derecha, VCI= vena cava inferior, DLI= decúbito lateral izquierdo, SSF= suero salino fisiológico)

3.6.3 Capilaroscopia

La capilaroscopia se realizó siempre por el mismo observador, en este caso el autor del proyecto, con un microscopio digital de 100x conectado a ordenador (programa de visión de imágenes Avid Liquid©), a nivel del lecho ungueal del 3^{er} y 4^o dedos de la mano derecha.

3.6.4 Estudio genético para identificación de mutaciones

Realizado en secuenciador capilar ABI 3730 de Applied Biosystems.

3.6.5 Procesamiento de muestras sanguíneas en el CIB

En el caso de las pacientes incluidas en el estudio de bacedoxifeno, se procedió al envío mediante mensajería urgente (menos de 24 horas) y a temperatura ambiente de 2 tubos de sangre de 10 ml en tubos EDTA para su procesamiento en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid donde se realizó:

- Extracción de RNA de células monocucleares: a partir de 5 ml. de sangre de paciente se aisló la fracción mononuclear en gradiente de Ficoll (Lymphocyte Separation Medium, Lonza) y se cultivó in vitro en plasma autólogo en proporción 1:1 durante 24 horas. Se aisló RNA de estas células mononucleares activadas mediante el kit de purificación

Macherey-Nagel (GMBH&Co) en tres tiempos: antes de comenzar el tratamiento, y al mes y tres meses de iniciado el mismo. Se recuperó plasma de la parte superior del gradiente de Ficoll de las mismas muestras y se conservó a -80° hasta proceder a ulteriores análisis.

- Análisis cuantitativo RT-PCR de RNA de ALK1, ENG y VEGF: para el análisis cuantitativo de transcritores de *ALK1*, *ENG* y *VEGF* se tomó un microgramo de RNA total y se procedió a transcripción inversa usando el kit Reverse Transcriptase AMW cDNA Synthesis de Roche.
- Determinación de niveles de VEGF en plasma: Se usó el kit ELISA Quantikine Human VEGF de R&D Systems para determinar las concentraciones de VEGF-A en las muestras de plasma antes y después del tratamiento con bacedoxifeno.
- Cultivos celulares: Se empleó una línea de células inmortalizadas que expresa marcadores específicos endoteliales y muestra fenotipo endotelial (HMEC-1: Human Microvascular Endotelial Cells). Estas células se cultivaron en un medio MCDB-131 (Gibco) suplementado con EGF (Promega) e hidrocortisona (Sigma), suero fetal bovino (FBS, Gibco), L-glutamina y penicilina/estreptomicina. Se aislaron células endoteliales circulantes de sano, paciente HHT1 y paciente HHT2. Posteriormente se disolvió bacedoxifeno a diferentes concentraciones: 0; 0,5; 0,1; 0,2; 0,5 y 1 nM y se incubó a las células con las mismas.
- Citometría de flujo de ENG y ALK1 en células endoteliales tras tratamiento con bacedoxifeno: Se incubaron células no tratadas y tratadas con bacedoxifeno con anticuerpos monoclonales murinos anti-endogлина (P4A4, DSHB, Iowa University) y anti-ALK1 (MAB370; R&D Systems) para posteriormente proceder a análisis mediante citometría de flujo por inmunofluorescencia.
- Estudio de tubulogénesis: Se emplearon HMEC-1 y BOECs que se cultivaron en el medio de cultivo MCDB-131 tanto en ausencia como en presencia de bacedoxifeno. Se incubó en placas matrigel p-24 (BD Biosciences) a 37°C y se monitorizó la formación de túbulos durante 6 horas.
- Estudio de reparación de heridas: Se crearon líneas de herida en las matrices de cultivo P-24 de células HMEC-1 monocapa con pipetas

estériles. El resto de células se lavaron e incubaron en MCDB-131 en ausencia y presencia de bacedoxifeno durante 24 horas. Posteriormente se monitorizó y fotografiaron las placas con el área denudada a diferentes tiempos.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estudio descriptivo de la muestra: para las variables discretas se estimaron proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, según el método de Wilson, utilizando la prueba ji-cuadrado de Pearson para realizar comparaciones, o alternativamente el test exacto de Fisher cuando más del 20% de las casillas presentaron un número de casos esperados menor o igual a 5. Para las variables continuas se estimaron medias con su desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos en caso de distribuciones asimétricas. Se utilizaron los test de Student o ANOVA para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con 2 niveles, o variables categóricas con más de 2 niveles, respectivamente. Se comprobó previamente la condición de normalidad mediante la prueba de Saphiro-Wilk. Se realizó un análisis de la población global y otro restringido a Cantabria, así como un análisis de subgrupos en base a la CCAA de origen.

Estimación de posibles asociaciones: se estimaron Odds ratios crudas (ORc) y ajustadas (ORa) junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%), mediante regresión logística no condicional y regresión multinomial. Estas asociaciones se estratificaron en función de edad, sexo y genética. Adicionalmente, se calcularon los patrones dosis respuesta de estas asociaciones mediante test lineales de tendencia (p-value for linear trend) introduciendo las variables independientes ordinales, como variable continuas en modelos con todas las variables confusoras, usando el test estadístico de razón de probabilidades (likelihood ratio test statistic) con un grado de libertad.

Estudio observacional pre-post administración de bacedoxifeno: los datos se sometieron a análisis estadístico y los resultados se mostraron en medias \pm desviación estándar. Las diferencias en los valores de las medias se analizaron usando el test de Student, considerando valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

La depuración y análisis de los datos de la calidad diagnóstica de las distintas pruebas se realizó con el programa SPSS 22.0.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les solicitaron los consentimientos informados precisos (anexos 1 a 7) respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki. La administración de bacedoxifeno a la subpoblación de mujeres menopáusicas se realizó en base a la indicación de prevención/tratamiento para osteoporosis, aún así se facilitó consentimiento informado para manejo de datos posterior (anexo 10). Los pacientes reciben un código que facilita el manejo anónimo de la información y que indica en los primeros dígitos el número de familia, en los siguientes el número de individuo dentro de la familia y en los finales, los dos últimos dígitos del año en que realizó la primera visita a la Unidad (000/00/00). La base de datos utilizada está dentro de la intranet hospitalaria (visor de la intranet servicio cántabro de salud), con acceso bajo clave personal para el visor general y con clave específica individualizada para el área HHT (doble encriptado). El Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria ha evaluado positivamente los proyectos de investigación desarrollados en la Unidad y recogidos en la tabla 10, y en concreto el ensayo con bacedoxifeno (anexo 11). La realización de esta tesis se ha financiado en parte por todos los proyectos citados.

Tabla 10. Proyectos de investigación desarrollados en la Unidad HHT.

NOMBRE DEL PROYECTO	CONVOCATORIA	INVESTIGADOR
"Bases moleculares de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Detección y relevancia funcional de mutaciones en el gen de la endogлина"	FIS (PI10/20200)	IP: Luisa Botella IC: R. Zarrabeitia
"Bases moleculares de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio mutacional y desarrollo de cultivos in vitro de células endoteliales BOEC"	SAF (2004-01390)	IP: Luisa Botella IC: R. Zarrabeitia
"Estudio de modelo de terapia célula-génica en HHT en ratones"	Fund. Ramón Areces 2007	IP: Luisa Botella IC: R. Zarrabeitia
"Bases moleculares de la patogenia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT). Desarrollo de terapias farmacológicas y célula-génicas"	SAF 2011-23475	IP: Luisa Botella IC: R. Zarrabeitia
"Malformaciones arteriovenosas en pacientes con HHT: estudio de optimización de las técnicas de diagnóstico y seguimiento"	FIS (PI11/02426)	IP: Jose A. Parra



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 mí 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: _____

8º Ganzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hstl@scsalud.es



V007

Anexo 1. Consentimiento informado para estudio genético.



ECOCARDIOGRAFÍA DE CONTRASTE CON BURBUJAS

I. INFORMACIÓN

1. ¿Qué es?

Es una prueba diagnóstica para pacientes con sospecha de cortocircuito cardíaco 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 cardíaco 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 gelafundina[®] agitada (un máximo de 10 ml por inyección), que son visualizadas en el ecocograma como *burbujas*. La gelafundina[®] 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 gelafundina[®] en pacientes con hipersensibilidad no conocida a la misma o a otros expansores del plasma como el Dextrano o el Hemoce[®]. 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.

8º Gonzalo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hht@scsalud.es



V0/07

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



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:

8ª Ganzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hstl@scsalud.es



V0.07

Anexo 3. Consentimiento informado para ecocardiograma 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. N.º 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)

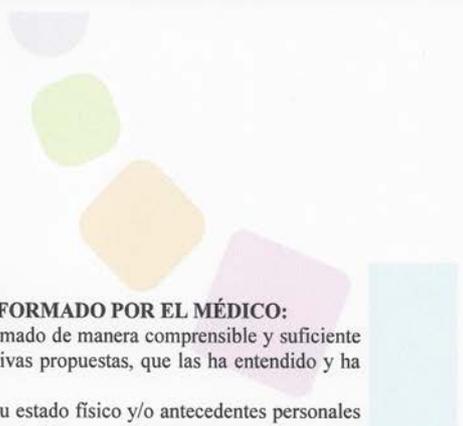
Para intentar evitar estos riesgos es importante que nos comunique si se le han realizado previamente estudios con contraste yodado y si tuvo alguna reacción, y / o si tiene Ud. alguna enfermedad conocida (especialmente del corazón, asma o insuficiencia renal) o alergia a medicamentos y otras sustancias.

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.

Bº Ganzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.jsll@scsalud.es

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





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.: _____

Bº Ganzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hsjl@scsalud.es



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

 SERVICIO CENTRO DE SALUD SCS	 HOSPITAL SIERRALLANA	APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____		
RESONANCIA MAGNÉTICA		HISTORIA CLÍNICA: 		
CUESTIONARIO		Edad: _____ Peso: _____ Fecha: _____		
<p>ANTECEDENTES PERSONALES</p> CIRUGÍA PREVIA: _____ CABEZA O COLUMNA: _____ ARTROSCOPIA: _____ ESTUDIOS PREVIOS: <input type="checkbox"/> RX <input type="checkbox"/> ECO <input type="checkbox"/> TAC <input type="checkbox"/> RM <input type="checkbox"/> ANGIOGRAFÍA <input type="checkbox"/> _____ ¿En qué centro? _____ <p> Por favor, necesitamos conocer si el paciente es portador de ciertos aparatos para poder aceptar la prueba o seleccionar la unidad más apropiada para llevarla a cabo (No todas las cuestiones son contraindicaciones absolutas para su realización)</p> <p>¿Lleva alguno de estos aparatos?:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> MARCAPASOS CARDÍACO <input type="checkbox"/> PRÓTESIS CARDIACAS O VASCULARES <input type="checkbox"/> ESTIMULADORES MEDULARES <input type="checkbox"/> CLIP/COILS ANEURISMAS CEREBRALES <input type="checkbox"/> ORTODONCIA <input type="checkbox"/> BOMBA DE INFUSIÓN MEDICAMENTO <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> OTROS ELEMENTOS METÁLICOS </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> STENTS <input type="checkbox"/> PRÓTESIS OIDO MEDIO <input type="checkbox"/> VÁLVULAS CEREBRALES <input type="checkbox"/> CATÉTER (SWAN-GANZ...) <input type="checkbox"/> SUTURAS, GRAPAS IQ <input type="checkbox"/> ARTRODESIS <input type="checkbox"/> DENTADURA POSTIZA <input type="checkbox"/> OTRAS PRÓTESIS </td> </tr> </table> <p>¿Tiene alguna posibilidad de tener/estar?:</p> <input type="checkbox"/> LIMADURAS METÁLICAS EN CARA <input type="checkbox"/> METRALLA <input type="checkbox"/> TATUAJES, PIERCINGS <input type="checkbox"/> LACA, GOMINA, MAQUILLAJE <input type="checkbox"/> EMBARAZADA <input type="checkbox"/> CLAUSTROFOBIA <p>¿Padece?:</p> <input type="checkbox"/> ALGÚN TIPO DE ALERGIA <input type="checkbox"/> INSUFICIENCIA RENAL <input type="checkbox"/> INSUFICIENCIA HEPÁTICA <input type="checkbox"/> TRANSPLANTE DE ALGÚN TIPO <input type="checkbox"/> LACTANCIA (Si fuera necesario administrar contraste, ¿aceptaría su uso?: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> MARCAPASOS CARDÍACO <input type="checkbox"/> PRÓTESIS CARDIACAS O VASCULARES <input type="checkbox"/> ESTIMULADORES MEDULARES <input type="checkbox"/> CLIP/COILS ANEURISMAS CEREBRALES <input type="checkbox"/> ORTODONCIA <input type="checkbox"/> BOMBA DE INFUSIÓN MEDICAMENTO <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> OTROS ELEMENTOS METÁLICOS	<input type="checkbox"/> STENTS <input type="checkbox"/> PRÓTESIS OIDO MEDIO <input type="checkbox"/> VÁLVULAS CEREBRALES <input type="checkbox"/> CATÉTER (SWAN-GANZ...) <input type="checkbox"/> SUTURAS, GRAPAS IQ <input type="checkbox"/> ARTRODESIS <input type="checkbox"/> DENTADURA POSTIZA <input type="checkbox"/> OTRAS PRÓTESIS
<input type="checkbox"/> MARCAPASOS CARDÍACO <input type="checkbox"/> PRÓTESIS CARDIACAS O VASCULARES <input type="checkbox"/> ESTIMULADORES MEDULARES <input type="checkbox"/> CLIP/COILS ANEURISMAS CEREBRALES <input type="checkbox"/> ORTODONCIA <input type="checkbox"/> BOMBA DE INFUSIÓN MEDICAMENTO <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> OTROS ELEMENTOS METÁLICOS	<input type="checkbox"/> STENTS <input type="checkbox"/> PRÓTESIS OIDO MEDIO <input type="checkbox"/> VÁLVULAS CEREBRALES <input type="checkbox"/> CATÉTER (SWAN-GANZ...) <input type="checkbox"/> SUTURAS, GRAPAS IQ <input type="checkbox"/> ARTRODESIS <input type="checkbox"/> DENTADURA POSTIZA <input type="checkbox"/> OTRAS PRÓTESIS			
OTROS 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 _____ Por tanto, tras el adecuado periodo 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				
Firma del Paciente o del Responsable legal (cuando la Ley proceda)		Firma de Enf./Médico:		
D. _____ (D.N.I. _____) D. _____				



CUESTIONARIO RESONANCIA MAGNÉTICA



03

Anexo 6. Consentimiento informado para resonancia magnética nuclear.

HOSPITAL UNIVERSITARIO "MARQUÉS DE VALDECILLA" SERVICIO CANTABRO DE SALUD CANTABRIA	APELLIDO 1° APELLIDO 2° NOMBRE
 	HISTORIA CLÍNICA:
SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO	
CONSENTIMIENTO INFORMADO : EMBOLIZACION VASCULAR.	
<p>La embolización sirve para taponar los vasos sanguíneos (arterias o venas) que están afectados por la enfermedad.</p> <p>Se le pinchará un vaso sanguíneo (generalmente en la ingle) utilizando anestesia local.</p> <p>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.</p> <p>Una vez localizado el sitio exacto del vaso que debe taparse, se introducen sustancias que interrumpen la circulación de la sangre.</p> <p>La duración de la intervención es, aproximadamente, de una o dos horas.</p> <p>Los resultados que se obtienen compensan los posibles riesgos que a continuación le exponemos:</p> <p>* Por el medio de contraste: Reacciones alérgicas que pueden ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>* Por la técnica que estamos realizando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>De todas formas, si ocurriera cualquier complicación no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	
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

Página 1 (Fin)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo 7. Consentimiento informado para arteriografía pulmonar.



EJERCICIO PRÁCTICO DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EUROQOL-5D

1.- Por favor, responda el cuestionario en función de su estado de salud actual:

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQUOL – 5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY. No marque más de una casilla en cada grupo.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre.)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

Bº Ganzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hsj@scsalud.es



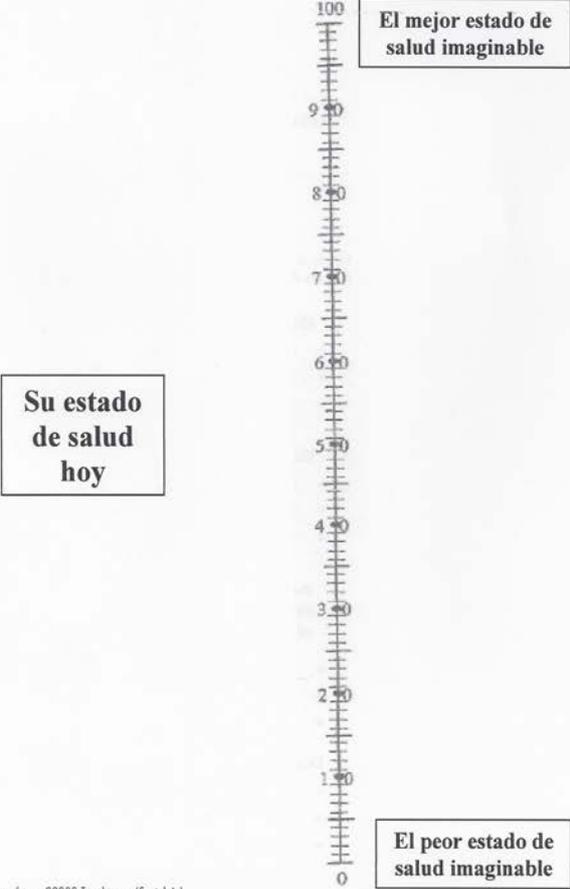
Anexo 8. Encuesta Euroqol 5D-3L, descriptiva de estado de salud.



TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro en que su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.



El mejor estado de salud imaginable

Su estado de salud hoy

El peor estado de salud imaginable

Bº Ganzo s/n - 39300 Torrelavega (Cantabria)
Tel: +34 942 847 400 Ext: 57913/67053 - Fax: +34 942 847 501
unidadhht.hsj@scsalud.es



Anexo 9. Encuesta visual analógica de Euroqol 5D-3L.

CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE BACEDOXIFENO
EN TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (THH)

Don/Dofía,.....,de.....años de edad, con DNI nº..... y en calidad de: participante, padre, madre, tutor/a (marcar lo que proceda).

Estoy de acuerdo en recibir tratamiento con BACEDOXIFENO 20 MGRS/ 24 HORAS VÍA ORAL con indicación de tratamiento/prevención de osteoporosis postmenopáusica y para registrar de manera secundaria la evolución en relación con las epistaxis nasales secundarias a la HHT. El seguimiento se está llevando a cabo en la Unidad de HHT del servicio de Medicina Interna del Hospital Sierrallana coordinado por el Dr. Roberto Zarrabeitia, y se me han explicado las condiciones siguientes:

- Que para realizar este estudio se requiere la extracción de una muestra de mi sangre antes del tratamiento y en los 30 y 90 días tras el inicio del mismo. Se me han explicado riesgos y beneficios de la administración de este fármaco.
- Que en relación con los resultados del tratamiento se me asegura que serán tratados de forma **confidencial** y se me comunicarán personalmente en caso de que lo solicite. Así mismo se me indica que estos resultados no serán comunicados a otros miembros de mi familia o a terceras partes sin mi consentimiento expreso.
- Que mi participación es voluntaria, que puedo conocer el progreso de los estudios en cualquier momento, y que puedo **abandonar** el estudio sin que repercuta en la atención para el tratamiento de la enfermedad.
- Que los datos y los resultados obtenidos se podrán incluir en bases de datos, en cuyo caso se respetará la normativa vigente sobre la confidencialidad de los mismos. Los resultados que proporcione el estudio de la aplicación del fármaco usarán sólo los códigos numéricos y, en el caso de publicarse la información obtenida en el estudio, no se identificará como mía sin mi permiso.
- Que estos estudios van encaminados a un mejor conocimiento de esta enfermedad en el futuro y a la búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces y seguras.
- Que al tratarse de un tratamiento con indicación primaria para tratamiento/prevención de osteoporosis se obtendrá a través de la prescripción habitual.

Por lo que una vez explicados y entendidos los requisitos anteriores **CONSIENTO** en la administración del fármaco según las condiciones citadas.

En.....a.....de..... de.....

Fdo.: El/La participante

Fdo.: Representante Legal

Fdo.: Investigador Principal

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE CANTABRIA**
IDIVAL

CARLOS G. REDONDO FIGUERO, Presidente del **COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

**TÍTULO: Bases moleculares, diagnóstico genético y búsqueda de terapias para
dos enfermedades raras con afectación vascular: HHT y VHL.**

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2014.212)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL SIERRALLANA**, actuando como investigador principal el Dr. **ZARRABETIA PUENTE, ROBERTO**.

Como queda reflejado en el Acta: **27/2014**.

Lo que firmo en Santander, a **26 de septiembre de 2014**


CARLOS G. REDONDO FIGUERO
Presidente del CEIC



Edificio IDIVAL, 3ª Planta • Avenida Cardenal Herrera Oria s/n • 39011 SANTANDER (Cantabria)
Tlfno: 942 315 515 • Fax: 942 315 517 • www.idival.org • e-mails: eclinicos3@idival.org y eclinicos4@idival.org

Anexo 11. Aprobación por parte del Comité ético de investigación clínica de Cantabria para el estudio con bacedoxifeno.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

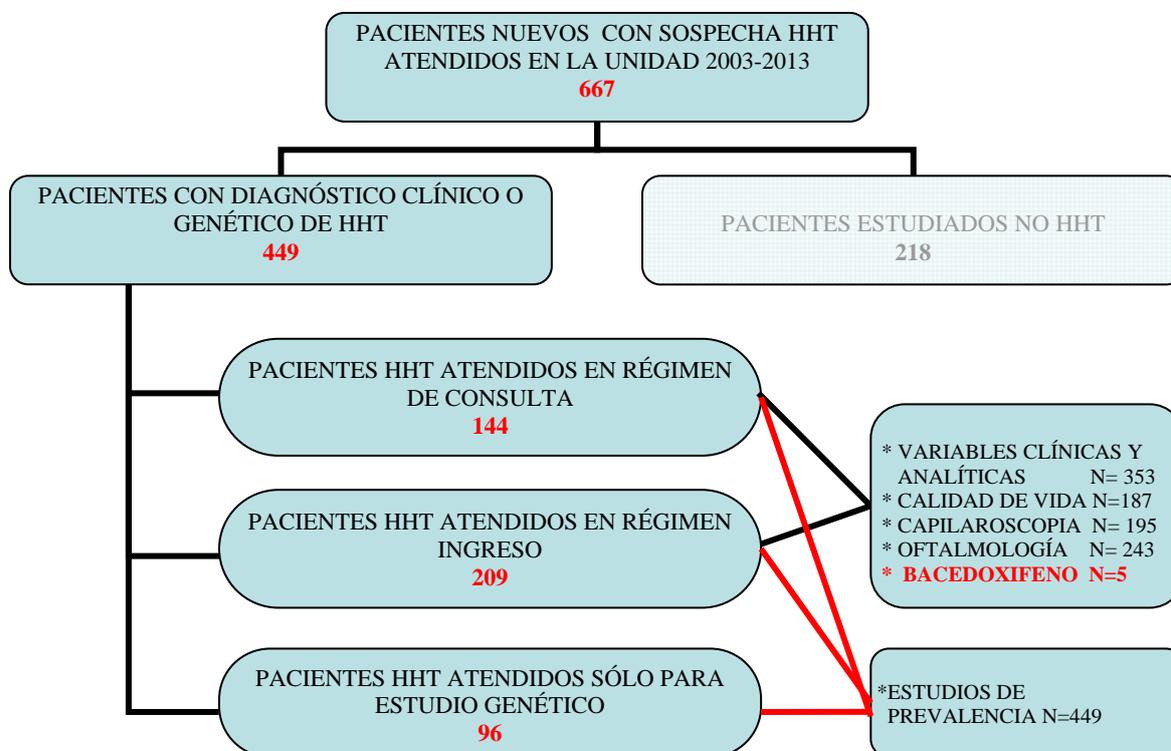


Figura 27. Diagrama de flujo de los pacientes atendidos en la Unidad HHT durante el periodo de estudio.

4.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y GENÉTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS EN LA UNIDAD HHT DEL HOSPITAL SIERRALLANA DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

Entre el 1 de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2013, fueron estudiados en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana un total de 667 pacientes de los cuales 658 procedían del territorio nacional español y 9 de otros países (4 casos de Portugal y 1 de Argentina, Guatemala, Venezuela, Francia y Alemania respectivamente).

Se confirmó el diagnóstico de HHT según criterios clínicos de Curaçao y/o presencia de test genético positivo en 449 casos (67,32%). En la tabla 11 se muestran las características demográficas de ambas poblaciones (total y confirmada).

El número total de familias que acudieron en el periodo fue de 289, confirmándose el diagnóstico al menos en el paciente índice (miembro del sistema familiar con sintomatología clínica evidente en el que se inicia el estudio) en 209 casos.

La distribución de pacientes según edad y sexo en la subpoblación de Cantabria se muestra en la tabla 12; las familias procedentes de esta CCAA fueron 69, de las cuales 29 presentaron al menos un paciente índice diagnosticado.

Tabla 11. Distribución de pacientes por edad y sexo (total).

VARIABLES	PACIENTES TOTALES (n=667) Media(DS)/rango	PACIENTES CONFIRMADOS (n= 449) Media(DS)/rango
Edad (años)	39,60 (21,02) / (0-85)	42,24 (19,52) / (0-85)
Mujeres	40,33 (20,60) / (0-85)	41,69 (19,19) / (1-85)
Hombres	38,78 (21,49) / (0-84)	42,92 (19,96) / (0-80)
Sexo		
Mujeres (%)	355 (53,22)	245 (54,57)
Hombres (%)	312 (46,77)	204 (45,43)

Tabla 12. Distribución de pacientes por edad y sexo (Cantabria).

VARIABLES	PACIENTES TOTALES (n=193) Media(DS)/rango	PACIENTES CONFIRMADOS (n= 102) Media(DS)/rango
Edad (años)	42,08 (23,14) / (0-85)	43,43 (22,01) / (0-85)
Mujeres	43,08 (21,99) / (2-85)	42,10 (22,31) / (2-85)
Hombres	41,16 (24,24) / (0-84)	44,71 (21,86) / (0-80)
Sexo		
Mujeres (%)	93 (48,19)	50 (49,02)
Hombres (%)	100 (51,81)	52 (50,98)

4.2.1 Modalidad de estudio, distribución geográfica y evolución temporal de la atención en la Unidad HHT durante el periodo de estudio.

El 34.03% de los pacientes (227 en total) fue visto en la modalidad de consulta ambulatoria, el 32.38% (216) en ingreso hospitalario y el 33.58% (224) fue atendido para estudio genético aislado (fig. 27).

En la tabla 13 y figura 28 se muestra la distribución de pacientes por comunidad de origen y el tipo de atención recibida tanto en la población general como en los casos confirmados.

Tabla 13. Distribución de pacientes por CCAA y atención.

COMUNIDAD	CONSULTA	INGRESO	GENETICA	TOTAL	CONFIRMADOS
ANDALUCÍA	4	18	11	33	27
ARAGÓN	3	11	22	36	18
ASTURIAS	3	4	0	7	7
BALEARES	0	0	0	0	0
CANARIAS	0	2	5	7	6
CANTABRIA	161	9	23	193	102
CASTILLA Y LEON	13	30	24	67	44
CASTILLA LA MANCHA	0	6	9	15	11
CATALUÑA	7	19	15	41	35
EXTREMADURA	0	7	16	23	11
GALICIA	2	14	8	24	16
MADRID	10	29	28	67	52
MURCIA	0	3	2	5	4
NAVARRA	2	5	0	7	6
PAIS VASCO	11	26	36	73	58
RIOJA	3	16	13	32	21
VALENCIA	2	17	9	28	23
OTROS	6	0	3	9	8
TOTAL	227	216	224	N=667	N=449

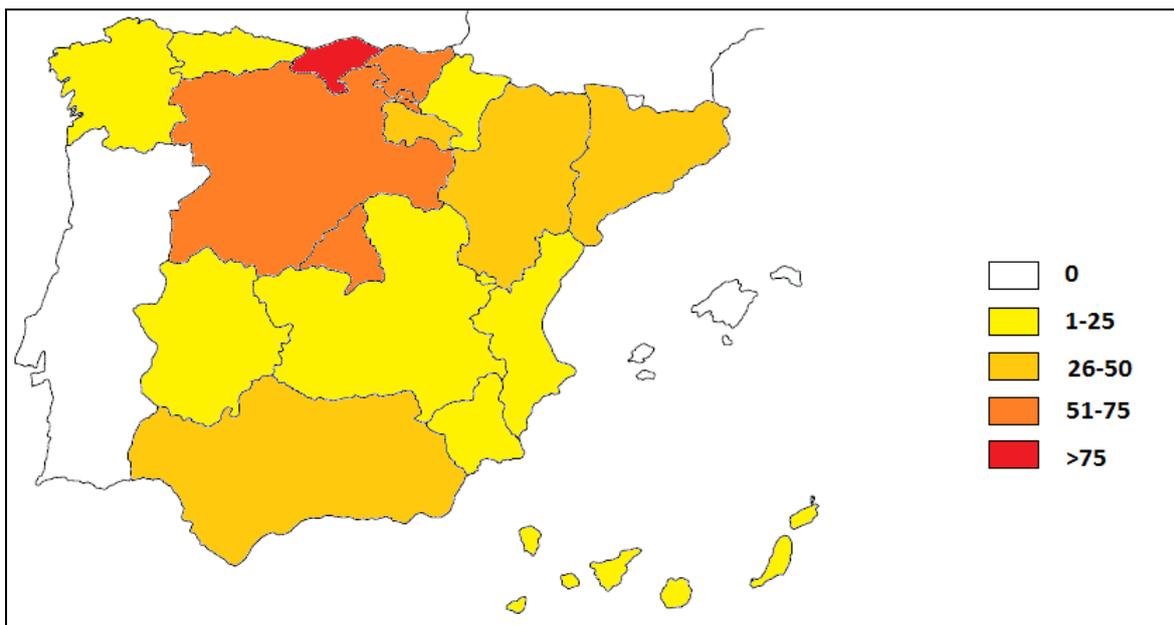


Figura 28. Distribución del número de pacientes nuevos totales por CCAA.

Como se puede observar en dicha tabla y figura, el mayor número de pacientes procedía de Cantabria y CCAA limítrofes, así como de aquellas de mayor población absoluta (Andalucía, Cataluña, Madrid). La única comunidad que no remitió casos fue la de Baleares. En la figura 29 se detalla el número de pacientes según la modalidad de atención recibida en los diferentes años.

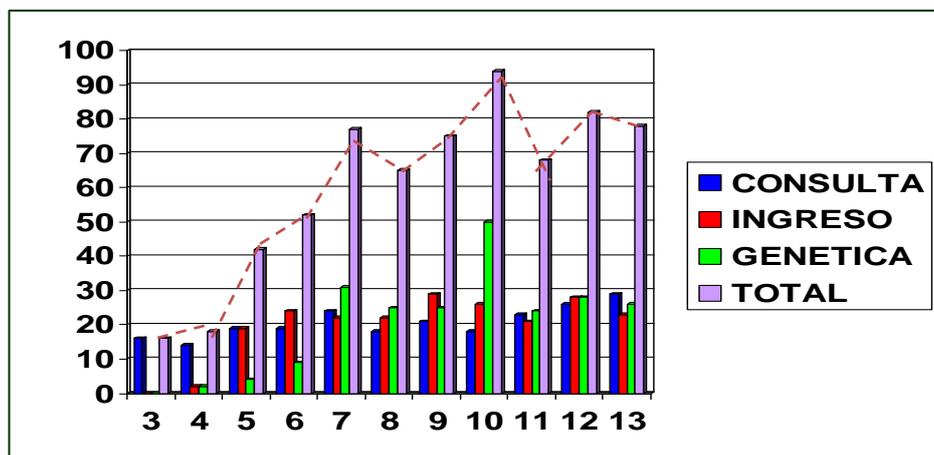


Figura 29. Distribución del número de pacientes nuevos totales por tipo de atención/año.

Como se observa en la gráfica, es evidente una actividad creciente que en el caso del estudio genético aislado alcanzó su pico máximo en el año 2010.

En la figura 30 se muestran los mismos datos pero referidos a la población cántabra. De los 193 pacientes cántabros evaluados en la Unidad HHT, 161 fueron en la modalidad de consulta, 9 en ingreso y 23 en estudio genético aislado. En este grupo, dada la proximidad geográfica, predominó la atención en régimen de consulta, observándose como el número de pacientes nuevos por año permaneció estable o incluso aumentó ligeramente en los últimos años.

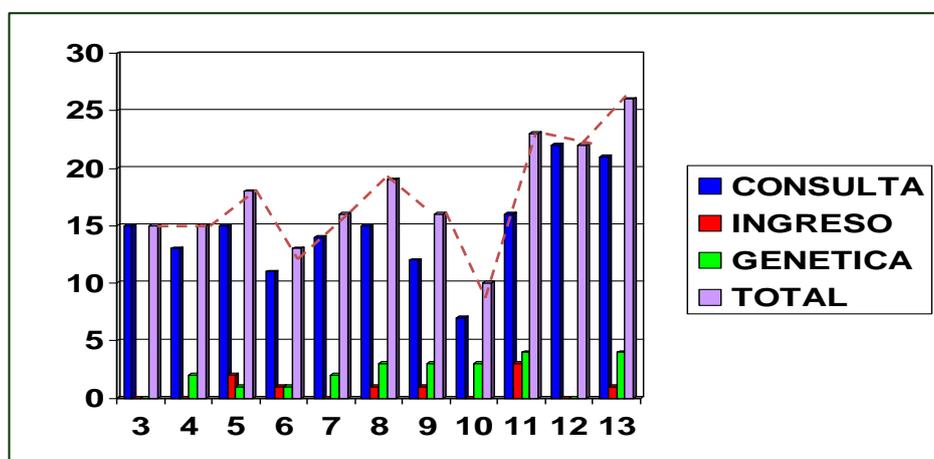


Figura 30. Distribución del número de pacientes cántabros nuevos, por tipo de atención/año.

Resumen: *En el periodo a análisis se estudió a 667 personas pertenecientes a 289 familias, confirmándose el diagnóstico en 449 pacientes. Las tres modalidades de atención ofrecidas presentaron un número de casos similar aunque se objetivó una progresiva y creciente demanda de estudio genético aislado. Las principales CCAA de origen fueron la de Cantabria y sus limítrofes así como las de mayor población absoluta. En Cantabria se diagnosticó a 102 pacientes sobre 193 estudiados pertenecientes a 69 familias distintas.*

4.2.2 Estimación de la prevalencia de la enfermedad y la tasa de letalidad.

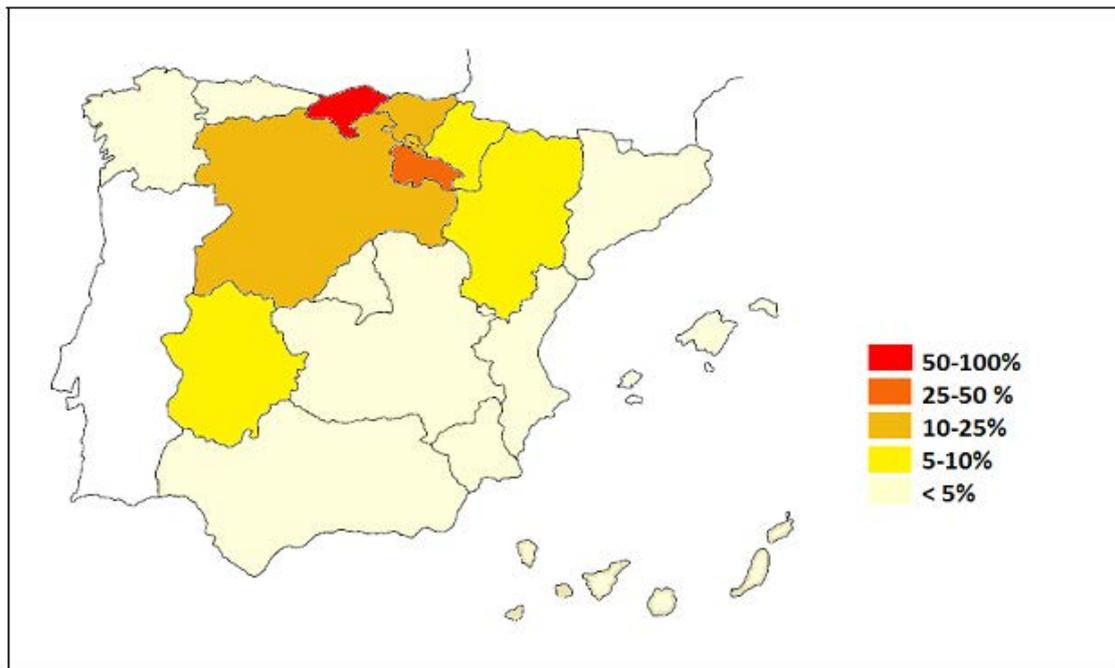
Si se considera a la población cántabra como estudiada en su práctica totalidad, con un margen de error escaso debido a la centralización completa de la atención en la Unidad, en esta CCAA de los 193 casos pertenecientes a 29 familias, se confirmó el diagnóstico clínica o genéticamente en 102 pacientes. En la base de datos de la unidad constan 3 fallecidos, por tanto a 31 de diciembre de 2013 había 99 pacientes diagnosticados de HHT en la región. Tomando como referencia el padrón poblacional de Cantabria publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 1 de enero de 2014 donde la población regional es de 587.686 personas, la prevalencia de la HHT en la comunidad de Cantabria sería de **1:5936** personas. Si se considera una distribución uniforme a nivel nacional sin áreas de agregación de prevalencia, en una población estimada en 46.507.760 según el INE a 1 de enero de 2014, el número de afectados por HHT en España sería aproximadamente de 7835 personas (3841 mujeres y 3994 varones). La estimación de casos por CCAA y la tasa de cobertura de atención en la Unidad (número de casos atendidos sobre el total de la población HHT) se muestra en la tabla 14 y figura 31.

La tasa de letalidad (número de fallecidos por HHT sobre el total de la población afecta estudiada) estimada para el periodo estudiado fue de 1,78% (acumulada), con un 0,16% anual.

Resumen: *Se estimó una prevalencia de HHT en España de 1:5936, calculándose una población total afecta de 7835 personas. La tasa de letalidad estimada fue de 1,78% acumulada (0,16% anual).*

Tabla 14. Estimación de casos por CCAA y tasa de cobertura de la unidad HHT.

REGION	ESTIMACIÓN DE CASOS	PACIENTES ATENDIDOS CONFIRMADOS	TASA DE COBERTURA %
ANDALUCIA	1404	27	1,92
ARAGÓN	218	18	8,26
ASTURIAS	179	7	3,91
BALEARES	186	0	0
CANARIAS	349	6	1,72
CANTABRIA	102	102	100
C. LA MANCHA	350	11	3,14
CASTILLA Y LEÓN	420	44	10,48
CATALUÑA	1266	35	2,76
EXTREMADURA	185	11	5,95
GALICIA	463	16	3,46
LA RIOJA	54	21	38,89
MADRID	1076	52	4,83
MURCIA	247	4	1,62
NAVARRA	108	6	5,56
PAIS VASCO	369	58	15,72
VALENCIA	831	23	2,77
CEUTA/MELILLA	28	0	0
TOTAL	7835	449	5,73

**Figura 31.** Tasa de cobertura de la unidad HHT para la población HHT por CCAA.

4.2.3 Análisis de la distribución genotípica.

Del total de pacientes con diagnóstico confirmado, la HHT tipo 2 causada por mutaciones en el gen *ACVRL1* fue la más prevalente con 229 casos (51,00%) seguida por la HHT tipo 1 (mutación en el gen *ENG*) con 192 enfermos (42,76%). Únicamente 3 pacientes presentaron mutaciones en el gen *Smad4* (0,67%). En un 5,58% de pacientes (25 en total) no se hallaron mutaciones causativas en los genes citados. Mediante técnicas de secuenciación habituales se diagnosticó molecularmente al 89,53% de pacientes, mientras que a través de técnicas *MLPa* se diagnosticó a 22 pacientes (4,90%). La tasa de cobertura de identificación genética de los casos estudiados fue por tanto del 94,43%.

De las 240 familias estudiadas, se confirmó el diagnóstico en al menos uno de sus miembros en 208 casos. De estas, en 87 (41,83%) se identificaron mutaciones en el gen *ENG*, en 97 (46,63%) en *ACVRL1*, en 2 casos (0,96%) en *Smad4* y 22 (10,58%) fueron negativas (tabla 15).

Tabla 15. Características demográficas y genética de la población a estudio.

Variables	Pacientes totales (n=667) n%		Pacientes confirmados (n=449) n%		Familias confirmadas (n=208) %
Genética					
HHT 1	192	(28,79)	192	(42,76)	87 (41,83)
HHT 2	229	(34,33)	229	(51,00)	97 (46,63)
<i>Smad4</i>	3	(0,45)	3	(0,67)	2 (0,96)
No filiada	242	(36,28)	25	(5,58)	22 (10,58)

En el caso de Cantabria, de las 69 familias estudiadas, 29 tenían algún miembro confirmado con HHT. De las familias confirmadas, 11 (37,93%) presentaban mutaciones en *ENG*, 15 (51,72%) en *ACVRL1* y 3 (10,34%) fueron negativas (tabla 16). En la tabla 17 se muestra la distribución de casos totales según resultados de estudio genético en las distintas comunidades autónomas mientras que en la figura 32 se muestra el predominio de tipo de mutación también por CCAA, observándose un predominio de HHT2 en las regiones con mayor número de pacientes atendidos.

Tabla 16. Características demográficas de la población cántabra analizada.

Variables	Pacientes totales (n=193) n%		Pacientes confirmados (n=102) n%		Familias (n=29) %
Genética					
HHT 1	37	(19,17)	37	(36,27)	11 (37,93)
HHT 2	61	(31,60)	61	(59,80)	15 (51,72)
Smad4	0	(0,00)	0	(0,00)	0 (0,00)
No filiada	95	(49,22)	4	(3,92)	3 (10,34)

Tabla 17. Resultados de genética según CCAA.

REGION	PACIENTES ENG	PACIENTES ALK	PACIENTES SMAD 4	CONFIRMADOS SIN GENÉTICA
ANDALUCIA	15	12	0	0
ARAGÓN	7	9	0	2
ASTURIAS	3	2	0	2
CANARIAS	2	4	0	0
CANTABRIA	37	61	0	4
C. LA MANCHA	6	5	0	0
CASTILLA/LEÓN	12	32	0	0
CATALUÑA	18	14	0	3
EXTRANJERO	4	2	0	2
EXTREMADURA	5	6	0	0
GALICIA	7	5	0	4
LA RIOJA	2	18	1	0
MADRID	28	19	0	5
MURCIA	1	3	0	0
NAVARRA	1	5	0	0
PAIS VASCO	30	25	2	1
VALENCIA	14	7	0	2
TOTAL	192	229	3	25

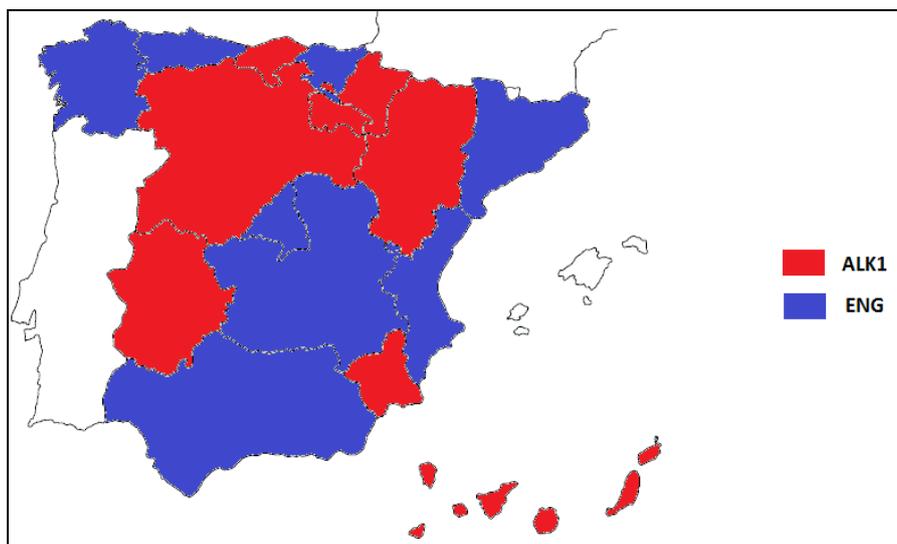


Figura 32. Tipo de mutación predominante según CCAA.

Se identificaron 147 mutaciones distintas, 74 en *ENG*, 71 en *ACVR1* y 2 en *MADH4* (tabla 18). De ellas 93 (47 en *ENG* y 46 en *ACVR1*) fueron descritas por primera vez a nivel mundial e incorporadas en el registro internacional de mutaciones HHT (la contribución de nuestro grupo de estudio al total de mutaciones registradas para HHT fue del 10,35%). La mayoría fueron alteraciones tipo missense o nonsense (fig.33) aunque también 4 familias presentaron grandes deleciones identificadas mediante técnicas de MLPA (3 en *ENG* y 1 en *ACVR1*). La distribución en número de casos de las distintas mutaciones según la localización (exón/intrón) se muestra en la (fig. 34), en la cual se observa un claro predominio de alteraciones en las áreas codificantes exónicas y un mínimo porcentaje en intrónicas. En el caso de *ENG* se observaron también dos casos de mutaciones a nivel del promotor (sección de ADN del gen que controla el inicio de la transcripción del ARN).

Tabla 18. Listado de mutaciones halladas en la población y referencia en las descritas.

GEN	EX / INT	MUTDNA	MUTPROT	TIPOMUT	REFERENCIA
ENG	EX 4	c.511C>T	p.R171X	Nonsense	Shovlin, 1997
ALK1	EX 8	c.1120C>T	p.R374W	Missense	Berg, 1997
ENG	INT 11	c.1686+5G>C	r.spl	Missense	Nueva
ENG	EX 7	c.967_968delGT	p.V323 fs	Deletion	Nueva
ALK1	EX 7	c.983 A>C	p.H328P	Missense	Nueva
ALK1	EX 4	c.434 del G	p.R145 fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 4	c.392 C>T	p.P131L	Missense	Cymerman, 2003
ALK1	EX 3	c.202 G>T	p.G68C	Missense	Nueva
ALK1	EX 8	c.1129 G>A	p.A377T	Missense	Nueva
ALK1	EX 7	c.890 A>G	p.H297R	Missense	Nueva
ENG	EX 6	c.772 del T	p.Y258fs	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 8	c.1127 T>C	p.M376T	Missense	Nueva
ALK1	EX 3	c.107 G>A	p.C36Y	Missense	Nueva
ENG	EX 1	MLPA	del ex1	No protein	Nueva
ALK1	EX 3	c.244_246 del ACC	p.T82del	Missense	Nueva
ENG	EX 7	c.834_837del CTTC	p.F279 fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 7	c.834dupC	p.F279 fs	Duplication	Nueva
ALK1	EX 3	c.140 G>C	p.R47P	Missense	Nueva
ENG	EX 8	c.1088G>A	p.C363Y	missense	Paquet, 2001
ALK1	INT 6	c.773-2A>G	r.spl	Missense	Lesca, 2004
ENG	EX 5	c.646 A>G	p.K216Q	Missense	Nueva
ALK1	INT 4	c.525+1G>C	r.spl	Missense	Nueva
ALK1	EX 10	c.1450 C>T	p.R484W	Missense	Nueva
ALK1	EX 9	c.1261 T>G	p.Y421D	Missense	Nueva

Resultados

ENG	INT 11	c.1686+1delG	r.spl	Deletion	Nueva
ALK1	EX 10	c.567delG	p.G189 fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 6	c.812 T>A	p.I271N	Missense	Nueva
ALK1	EX 8	c. 1205 G>A	p.G402D	Missense	Nueva
ENG	EX 10	c.1414C>T	pQ472X	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 8	c.1232 G>A	p. R411Q	Missense	Johnson, 1996
ENG	EX 6	c.771dupC	Y258fs	Nonsense	Nueva
ALK1	INT 7	c.1048+5G>T	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	EX 4	c.392 C>T	p. P131L	Missense	Cymerman et al. 2003
ALK1	EX 6	c.663 G>A	p.W221X	Missense	Nueva
ALK1	EX 4	c.353_360dupAGCTGGCC	p.L121fs	Nonsense	Nueva (Canarias)
ENG	EX 2	c.212_219delTCCCAACG	r.spl	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 9	c.1346C>T	P449T	Missense	Nayernia, 2006
ALK1	EX 7	c.921_927dup	L310fs	Nonsense	Berg, 1997
ALK1	EX 8	c.1135G>A	E379K	Missense	Nueva
ENG	EX11	c.1510G>A	V504M	Missense	Lesca et al. 2004
ALK1	EX 8	c.1121G>A	R374Q	Missense	Abdalla et al. 2003
ENG	EX 9a	c.1167 C>T	W390X	Nonsense	Nueva
ALK1	INT 9	c.1378-1G>T	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	INTRON 11	c.1689 A>G	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	EX 9b	c.1311C>G	A425G	Missense	Nueva
ALK1	EX 6	s225fs/c.673_674delAG	p.S225fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 11	c.1431_1432insA	R478fs	Nonsense	Nueva
ENG	del P, ex 1-3	MLPa	no proteína de ese al	Nonsense	Nueva
ENG	EX 10	c.1361_1362dupT	p.Y455X	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 3	c.144_145insG	p. A49fs	Nonsense	Klaus 1998
ENG	EX 7	MLPa	no proteína	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 10	c.1436G>A	R479X	Nonsense	Bayrak-Toydemir, 2006
ENG	EX1		F71 fs	Nonsense	Bayrak-Toydemir, 2011
ENG	EX 1	c.14C>T	p.T5M	Missense	Nueva
ENG	EX 7	c.931_932delGT	V311fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 2		L69L	significado incierto	Nueva
ALK1	INT 8	c.1247-15A>G	p.sp1	Nonsense	Nueva
ALK1	INT 4	c.525+1G>A	p.sp1	Nonsense	Nueva
ENG	EX 5	c.659T>A	I220N	Missense	Nueva
ENG	EX 4	c.454delG	E152fs	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 7	c.841G>T	E281X	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 7	c.1025T>C	L342P	Missense	Nueva
ALK1	EX7/8	MLPA delección ex 7/8	no proteína	Nonsense	Nueva
ENG	EX 4	c.494C>T	p.P165L	Missense	Cymerman et al. 2003
ALK1	EX 7	c.988G>T	p. D330Y	Missense	Lenato et al., 2004
ALK1	EX 9	c.1270C>A	P424T	Missense	Nueva
ALK1	EX 10	c.1440delC	L480fs	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 7	c.1030 T>C	C344R	Missense	Bayrak-Toydemir, 2006

ENG	EX 7	c.820A>C	T274P	Missense	Nueva
ALK1	EX 7	c.889delC	H297fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 7	c.887delC	P296fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 3	c.277C>T	R93X	Nonsense	Cymerman et al. 2003
ALK1	EX 10	c.1415G>A	W472X	Nonsense	Nueva
ALK1	INT 6	c773-2A>G			
ENG	EX 8	c.1088G>A	C363Y	Missense	Paquet, 2001
ALK1	EX 7	c.968>T	K323I	Missense	Nueva
ENG	INT 11	c.1686+2T>G	r.spl1	Nonsense	Nueva
ENG	EX3 / 8	c.572G>A	G191D; D366H	Missenses	Lastella, 2003
ALK1	EX 3	c.152G>A	C51Y	Missense	Klaus 1998
ENG	EX 9A	c.1235G>A	C412Y	Missense	Gedge, 2007
ALK1	EX 6	C.709 C>T	Q237X	Nonsense	Nueva
SMAD4	EX 4	c.533C>A	S178X	Nonsense	Roth, 1999
ENG	EX 4	c.457delA	R153GfsX9	Nonsense	Lab Edinburgh 2013
ALK1	EX 8	c.1231C>T	R411W	Missense	Trembath, 2001
ALK1	INT 3	c.314-2A>G	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	EX 3	c.241A>C	T81P	Missense	Nueva
ENG	EX 7	c.967_968delGT	V323fs		
ALK1	INT 5	c.625+2T>G	r.spl1	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 7	c.982C>A	H328P	Missense	Nueva
ALK1	EX 10	c.1415G>A	W472X	Nonsense	Nueva
ENG	EX 9A	c.1248_1260del13	V416fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 8	c.1092_1093delCG	A364fs394X	Nonsense	Nueva
ENG	EX 7	c.904_905insG	E302fs	Nonsense	Nueva
ALK1	10	c.1435C>T	R479X	Nonsense	Lesca et al. 2004
ALK1	INT 9	c.1377+2dupT	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	EX 5	c.646A>G	K216E	Missense	Nueva
ENG	EX 9A	c.1258A>G	M420V	Missense	Nueva
ENG	EX 8	c.1087T>G	C363G	Missense	Nueva
ALK1	EX 9	c.1270C>T	P424S	Missense	Abdalla et al. 2005
ENG	INT 7	c.992-2A>G	r.spl	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 7	c.1046_1047delTG	L349fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 3	c.338delG	L112fsX147	Nonsense	Nueva
ENG	INT 9A	c.1272+2_3insT	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	EX 7	c.892_920del29	G298fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 3	c.277C>T	R93X	Nonsense	Cymerman et al. 2000
ALK1	EX 3	c.200G>A	R67Q	Missense	Berg, 1997
ALK1	EX 4	c.365delT	p.l122fs	Nonsense	Nueva
ENG	INT 5	c.689+1insG	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	EX 8	c.1134G>A	A378A	No patogénica	Polimorfismo
ALK1	EX 3	c.244C>A	p.T82P	Missense	Nueva
ALK1	EX 4	c.430C>T	R144X	Nonsense	Nueva
ENG	EX 2	c.145G>T	V49F	Missense	

Resultados

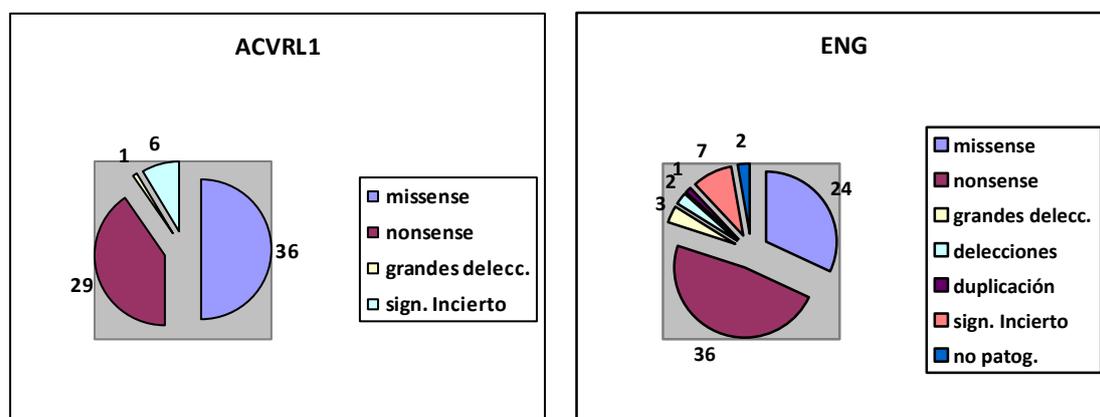
ALK1	EX 7	c.926G>A	G309D	Missense	Nueva
ENG	EX 2	c.219G>A	T73T	No patogénica	Polimorfismo
ALK1	EX 7	c.889delC	H297fs	Nonsense	Nueva
ENG	EX 10	c.1342_1343delCT	S449fsX490)	Nonsense	Cymerman et al., 2003
ALK1	EX 7	c.929 T>C	L310P		
ALK1	INT 7	c.1048+5G>A	r.spl	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 9	c.1271C>G	P424R	Missense	Letteboer et al. 2005
ENG	EX 8	c.1003C>T	Q335X		
ENG	EX 12	c.1687dupG	r.spl	Nonsense	Nueva
ENG	INT 3	c.361-2A>G			
ENG	EX 9B	c.1311G>A	R437R		
ENG	EX 6	c.774C>A	Y258X		
ALK1	EX 6	c.698C>T	S233L		
ALK1	EX 7	c.925G>C	p.G309R		Nueva
ALK1	EX 3	dup c.144_145dupG	pA49GfsX		
ENG	EX 2	c.157delT	p.C53fsX27	Nonsense	Nueva
ENG	EX 6	c.715G>T	p.E239X	Nonsense	Abdalla 2005
ALK1	EX 7	c.1040C>A	p.A347D	Missense	Nishida 2012
ENG	EX 2	c.166C>T	p.Q56X	Nonsense	Nueva
ENG	EX 9	c.1227C>G	pTyr409stop		
ALK1	EX 7	c.821G>A	p.W274X	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 7		p.C344T	Missense	Abdalla et al. 2000
ENG	EX 4	c.523G>A	p.A175T	Missense	Bossler 2006
ENG	EX 8	c.1024c>T	p.Q342X	Nonsense	Nueva
ENG	EX 9	c.1181G>A	p.C394Y	Missense	
ALK1	EX 10	c.1436G>C	p.R479P	Missense	ARUP LABORATORIES
ENG	EX 6	c.787_789delATC	I263del	Missense	Nueva
ENG	EX 6	c.758>C	L253P	Missense	Nueva
ENG	INT 7	c.992-2>T	r.spl	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 6	c.772_773dupC	p.Y258LfsX76	Nonsense	Nueva
ALK1	EX 10	c.1450C>T	R484W	Missense	Trembath, 2001
ENG	EX 5	c.594delG	R199VfsX23	Nonsense	
SMAD4	EXON 11	c.1157G>A	G386D	Missense	Burger 2002
ENG	PROM	58 G>A	menos proteína	Regulación Prom	Nueva

La mayoría de familias presentan su propia mutación aunque se observaron varios casos de mutaciones repetidas en áreas no cercanas (tabla 19).

En la figura 35 se muestra el ejemplo de mutaciones coincidentes en familias consideradas inicialmente distintas y con paciente índice de localizaciones especialmente dispersas, incluidas transnacionales.

Tabla 19. Casos de familias con coincidencia en los resultados de genética.

Fam	CCAA	Fam	CCAA	Fam	CCAA	Fam	CCAA	Fam	CCAA	MUT DNA
1	Cantabria	205	Canarias							c.511C>T
2	Cantabria	146	La Rioja	226	Cataluña	88	Argentina			c.1120C>T
3	Cantabria	31	Cantabria	33	Cantabria	206	Cantabria	272	Madrid	c.1686+5G>C
7	Pais Vasco	147	Aragón							c.967_968delGT
9	Cantabria	19	Cantabria							c.983 A>C
17	Cantabria	34	Cantabria	48	Cantabria					c.107 G>A
29	Galicia	150	Andalucía	167	Galicia					c.773-2A>G
49	C y León	275	Pais Vasco							Y258fs (c.771dupC)
73	C y León	119	C Valencia							c.1361_1362dupT
69	La Rioja	59	C Valencia							s225fs/c.673_674delAG
74	Madrid	102	Aragón							A49fs (c.144_145insG)
46	Cataluña	114	Galicia	154	Andalucía	217	Andalucía			R411Q
51	Extremadura	129	Andalucía	140	C Valencia	170	Pais Vasco			P131L
52	C y LM	157	Extremadura							W221X
53	Canarias	152	Canarias							c.353_360dupAGCTGGCC
77	Pais Vasco	163	Andalucía	223	Extremadura	177	Madrid			R479X
57	Aragón	175	Cataluña							E379K
56	Navarra	128	Navarra	135	Navarra	255	Navarra			L310fs (c.921_927dup)
85	Andalucía	142	Cataluña							L69L (Varios Polimorfismos)
87	C y León	144	Murcia							c.525+1G>A
91	Pais Vasco	214	Pais vasco							E281X (c.841G>T)
92	Portugal	98	C Valencia							L342P (c.1025T>C)
136	Andalucía	138	Madrid							R411W (c.1231C>T)
180	Navarra	213	Madrid							R93X (c.277C>T)
181	Italia	132	C y León							R67Q(c.200G>A)
193	C y LM	253	Cantabria							R144X (c.430C>T)
218	Madrid	220	Madrid							c.1687dupG
234	C y León	235	Pais Vasco							G309R (c.925G>C)
86	Cantabria	242	Pais Vasco							c.1247-15A>G
90	C Valencia	278	Murcia							E152fs (c.454delG)
105	Cantabria	259	Pais Vasco							H297fs (c.889delC)
203	Andalucía	268	Pais Vasco							Cys344Tyr (c.1031G>A)

**Figura 33.** Distribución del tipo de mutaciones.

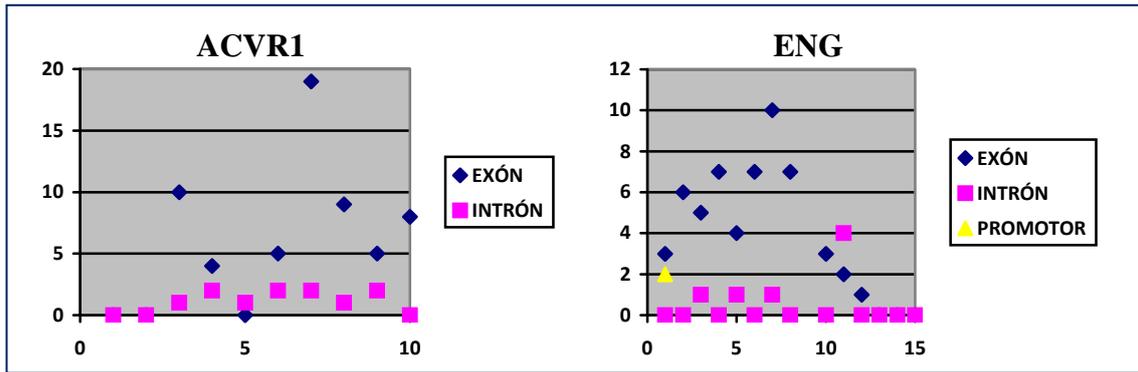


Figura 34. Número de mutaciones según localización exónica o intrónica.

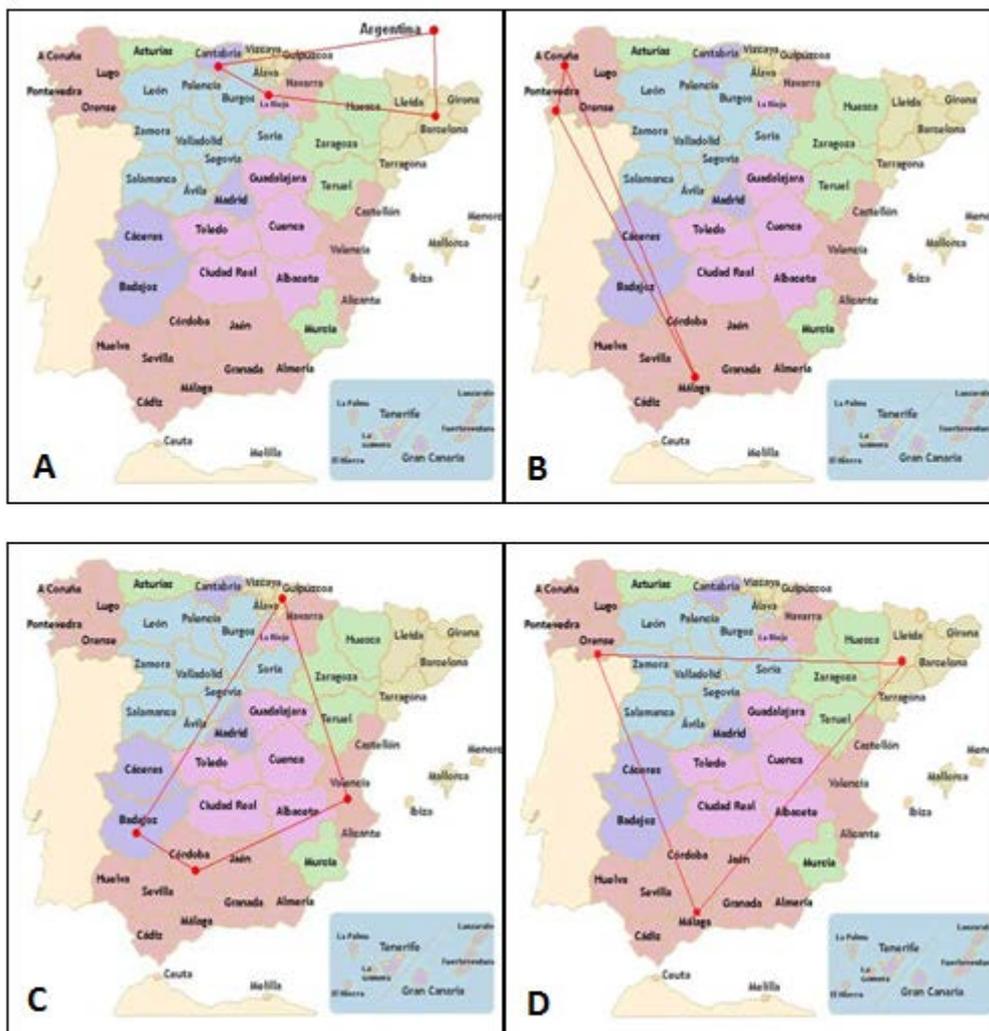


Figura 35. Casos de familias de localización geográfica dispersa, con mutación coincidente (A: mutación c.1120C>T en exón 8 de ALK1; B: mutación c.773-2A>G en intrón 6 de ALK1; C: mutación c.392C>T en exón 4 de ENG; D: mutación c.1232G>A en exón 8 de ALK1).

Resumen: Se observó una mayor prevalencia de HHT 2 a nivel nacional y en Cantabria, tanto considerando el número de casos totales como el de familias. La tasa de cobertura de diagnóstico molecular fue del 94,43% (de ella el 4,90% fue por estudio con técnicas MLPa), identificándose 147 mutaciones distintas (93 de ellas descritas de novo), la mayoría de tipo missense o nonsense y localizadas en zonas codificantes exónicas. La mayor parte de familias presentó una mutación propia.

4.3 ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS, DE LABORATORIO Y DE CAPILAROSCOPIA EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

4.3.1 Epistaxis

De los 353 pacientes atendidos en la modalidad de consulta o ingreso hospitalario (presenciales), 342 (96,88%) refirieron la presencia de sangrados nasales, sin diferencias representativas por genética ni por sexo (aunque en este caso en el límite de la significación con mayor afectación de varones) (tabla 20).

Tabla 20. Características epidemiológicas de los pacientes con epistaxis.

	Epistaxis n=342	<i>p</i>
%	96,88	
Sexo %		0,064
Mujeres (192)	183 (53,51)	
Hombres (161)	159 (46,49)	
Genética %		0,849
HHT 1 (137)	134 (39,18)	
HHT 2 (195)	188 (54,97)	
Smad4 (1)	1 (0,29)	
No fil. (20)	19 (5,56)	

Se analizó la media de edad de inicio de las epistaxis nasales que fue de 15,56 años, similar en mujeres y varones y significativamente mayor en pacientes con HHT2 (tabla 21). Se observó un aumento también significativo en la edad de

comienzo según el grupo de edad analizado: a mayor edad de los enfermos más tardío inicio de los síntomas nasales ($p < 0,0001$).

La media de ingresos hospitalarios incluyendo tanto los episodios atendidos en servicios de urgencias como los ingresos en planta con pernocta, fue de 0,51 al año y superiores en hombres. El número de ingresos por año se elevó con la edad sin diferencia por sexos en cada rango estudiado salvo en el caso de pacientes entre 51 y 65 años donde los varones precisaron un mayor número de ingresos que las mujeres ($p = 0,01$). No hubo diferencias significativas por tipo de genética, aunque los pacientes con HHT2 ingresaron en más ocasiones.

Tabla 21. Edad de inicio de epistaxis e ingresos por año según edad, sexo y genética.

Epistaxis Variables	Edad de inicio (n=330)		p	Ingresos/año (n=342)		p
	n	media años(DS)		n	media(DS)	
Media total (DS)	15,56 (13,98)			0,51 (2,82)		
Sexo			0,752			0,38
Mujeres	176	15,33		183	0,4	
Hombres	154	15,82		159	0,65	
Edad			<0,0001			0,16
0-30	62	10,50		69	0,07	
Mujeres	33	11,09		37	0,00	
Hombres	29	9,83	0,626	32	0,16	0,28
31-50	130	13,01		131	0,43	
Mujeres	77	13,84		78	0,63	
Hombres	53	11,81	0,285	53	0,13	0,48
51-65	97	18,30		99	0,61	
Mujeres	48	18,12		49	0,14	
Hombres	49	18,47	0,911	50	1,08	0,01
>65	41	24,83		43	1,25	
Mujeres	18	22,05		19	0,89	
Hombres	23	27	0,429	24	1,54	0,47
Genética			0,002			0,56
HHT 1	132	12,11		136	0,26	
HHT 2	178	17,80		186	0,71	
Smad4	1	5,00		1	0,00	
No filiado	19	19,15		19	0,42	

Las necesidades transfusionales totales estimadas en unidades de concentrados de hematíes recibidas hasta el momento de la evaluación fueron de 5,79 de media, significativamente mayores en varones que en mujeres y también superiores en pacientes con HHT2 (tabla 22). El número de transfusiones fue significativamente mayor en grupos de mayor edad, debiéndose considerar en este caso el efecto acumulativo.

Considerando los niveles de hemoglobina en pacientes con epistaxis, la media fue de 12,73 g/dl, ligeramente superior en varones y en pacientes con HHT1. Se observó un descenso progresivo de dichos niveles tanto en hombres como en mujeres con la edad de tal forma que a mayor edad menores valores de Hb ($p < 0,0001$), siendo significativamente inferiores en mujeres entre 0 y 50 años. En los pacientes con HHT2 y en los que no tienen mutación identificada se observaron niveles inferiores de Hb pero sin significación estadística.

Tabla 22. Necesidades transfusionales y niveles de Hb según edad, sexo y genética.

Epistaxis Variables	Transfusiones previas (nº) (n=342)		p	Niveles Hb (g/dl) (n=299)		p
Media total (DS)	5,79 (24,66)			12,73 (2,60)		
Sexo			0,036			0,002
Mujeres	183	3,29		158	12,33	
Hombres	159	8,67		141	13,18	
Edad			<0,0001			<0,0001
0-30	69	0,91	0,55	45	14,55	
Mujeres	37	0,62		23	13,38	
Hombres	32	1,25		22	15,78	<0,0001
31-50	131	0,58	0,52	118	13,44	
Mujeres	78	0,69		70	12,68	
Hombres	53	0,41		48	14,54	<0,0001
51-65	99	13,88	0,11	94	11,54	
Mujeres	59	7,14		46	11,37	
Hombres	50	19,06		48	11,70	0,54
>65	43	12,54	0,44	42	11,49	
Mujeres	19	9,21		19	12,11	
Hombres	24	15,17		23	10,97	0,14
Genética			0,94			0,11
HHT 1	136	5,35		115	13,11	
HHT 2	186	6,37		167	12,55	
Smad4	1	10,00		1	9,60	
No filiado	19	3,05		16	12,07	

En la figura 36 se muestra la curva ascendente de necesidades transfusionales según grupo de edad y sexo y los niveles de Hb diferenciados también en edad y sexo, donde se observa el progresivo descenso de la misma salvo un ligero repunte en el grupo de mayor edad en el caso de mujeres.

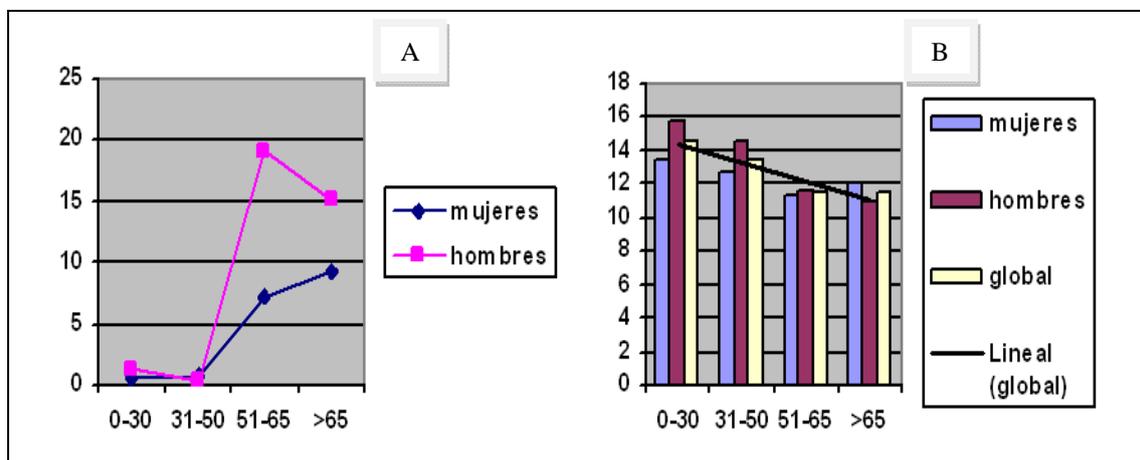


Figura 36. Necesidades transfusionales (A) y niveles de Hb (B) según edad y sexo.

En la tabla 23 se muestra la distribución de pacientes según la clasificación de Bergler-Sadick para frecuencia y cantidad de epistaxis.

En global, se observaron puntuaciones de mayor gravedad en cuanto a la frecuencia de las epistaxis más que las referidas a la cantidad de las mismas. Los varones refirieron puntuaciones peores que las mujeres en ambas frecuencia y cantidad, aunque la diferencia fue significativa únicamente para cantidad ($p=0,029$) y estratificando por rangos de edad en el grupo de varones entre 0 y 30 años.

Se observó un aumento en la gravedad de los sangrados en ambas variables de la escala con la edad ($p<0,0001$): a mayor edad mayor frecuencia y cantidad de sangrados. Considerando la genética, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

Los hallazgos en cuanto a las características morfológicas de las telangiectasias objetivadas en la exploración nasal por rinoscopia, se muestran en la tabla 24.

Tabla 23. Distribución de pacientes según criterios de Bergler-Sadick para epistaxis.

Epistaxis Variables (n=342)	FRECUENCIA			p	CANTIDAD			p
	1	2	3		1	2	3	
Total	103	112	127		137	136	69	
%	30,12	32,75	37,13		40,05	39,77	20,18	
Sexo				0,084				0,029
Mujeres (n=183)	63	57	63		84	65	34	
%	34,43	31,15	34,43		45,90	35,52	18,58	
Hombres (n=159)	40	55	64		53	71	35	
%	25,16	34,59	40,25		33,33	44,65	22,01	
Edad				<0,0001				<0,0001
0-30 (n=69)	41	20	8		49	19	1	
Mujeres	24	10	3		30	6	1	
Hombres	17	10	5	0,50	19	13	0	0,028
31-50 (n=131)	38	44	49		55	62	14	
Mujeres	26	21	31		36	33	9	
Hombres	12	23	18	0,12	19	29	5	0,35
51-65 (n=99)	17	33	49		26	40	33	
Mujeres	8	20	21		14	18	17	
Hombres	9	13	28	0,26	12	22	16	0,35
>65 (n=43)	7	15	21		7	15	21	
Mujeres	5	6	8		4	8	7	
Hombres	2	9	13	0,38	3	7	14	0,41
Genética				0,79				0,19
HHT 1 (n=136)	41	43	52		57	58	21	
HHT 2 (n=186)	59	62	65		72	73	41	
Smad4 (n=1)	0	0	1		0	0	1	
No filiado (n=19)	3	7	9		8	5	6	

La mayoría de pacientes, tanto mujeres como hombres, presentaban telangiectasias puntiformes aisladas o múltiples a nivel de fosas nasales. No se observaron diferencias significativas considerando el tipo de genética. Sin embargo si se observó una significativa tendencia al desarrollo de malformaciones vasculares complejas tipo III y IV en pacientes de mayor edad y en mujeres (esta diferencia se mantuvo significativa en el grupo de mujeres entre 31 y 50 años).

Se procedió a analizar la percepción subjetiva de la gravedad de las epistaxis nasales cuyos resultados por grupos de edad y sexo se muestran en las figuras 37 y 38, donde la gravedad percibida fue mayor con la edad y en varones.

Tabla 24. Distribución de pacientes según características macroscópicas de las telangiectasias nasales.

Tipo de telangiectasias (n=342)							p
	0	I	II	III	IVa	IVb	
Total	50	101	103	44	28	16	
Sexo							0,033
Mujeres (n=183)	31	57	45	26	18	6	
Hombres (n=199)	19	44	58	18	10	10	
Edad							<0,001
0-30 (n=69)	18	38	5	6	2	0	
Mujeres	8	22	2	3	2	0	
Hombres	10	16	3	3	0	0	0,68
31-50 (n=131)	14	40	47	17	8	5	
Mujeres	12	21	22	13	7	3	
Hombres	2	19	25	4	1	2	0,009
51-65 (n=99)	13	17	31	17	12	9	
Mujeres	7	11	14	8	8	1	
Hombres	6	6	17	9	4	8	0,069
>65 (n=43)	5	6	20	4	6	2	
Mujeres	4	3	7	2	1	2	
Hombres	1	3	13	2	5	0	0,18
Genética							0,24
HHT 1 (n=136)	20	42	36	21	10	7	
HHT 2 (n=186)	29	51	59	22	16	9	
Smad4 (n=1)	0	0	0	0	1	0	
No filiado (n=19)	1	8	8	1	1	0	

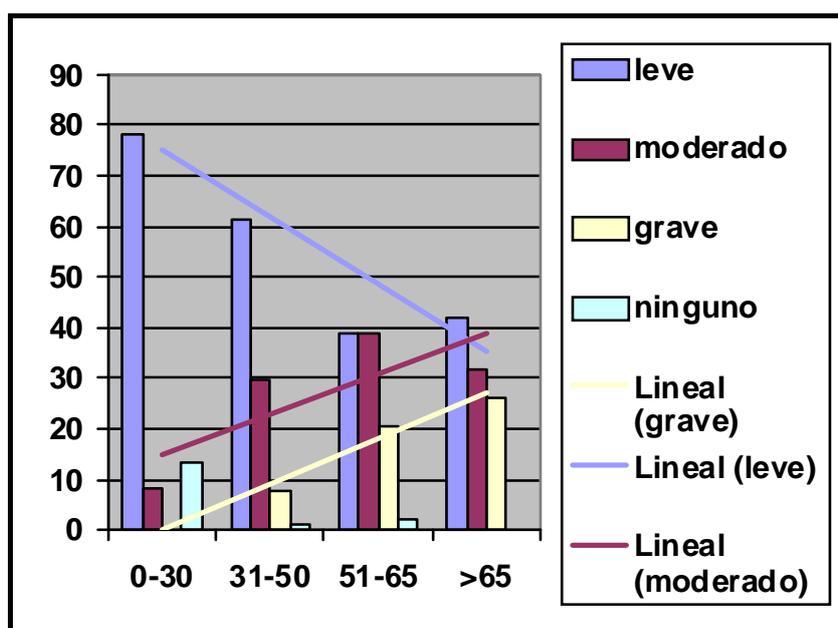


Figura 37. Percepción subjetiva de gravedad por rangos de edad en mujeres (%).

Los varones refirieron una mayor severidad subjetiva de los sangrados respecto a las mujeres. Considerando el tipo de genética, los pacientes con HHT tipo 2 también presentaron una percepción subjetiva peor de sus epistaxis, respecto a los pacientes con HHT1 (fig. 39).

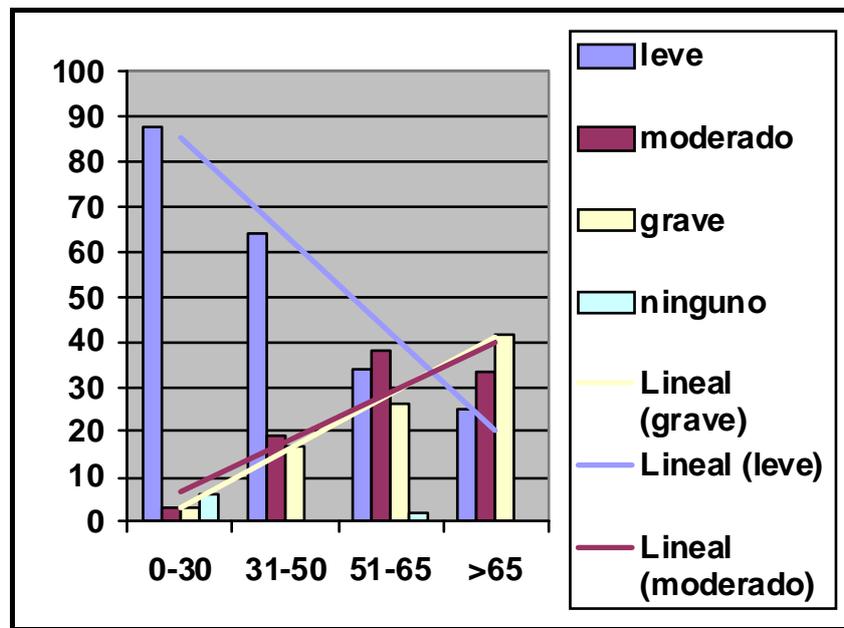


Figura 38. Percepción subjetiva de gravedad por rangos de edad en varones (%).

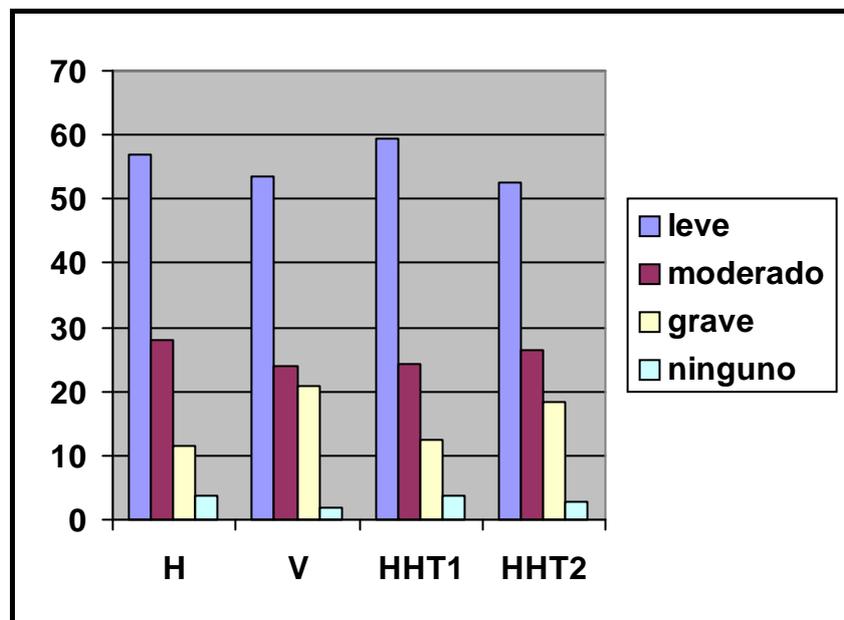


Figura 39. Percepción subjetiva de gravedad por sexo (global) y tipo de genética (%).

Resumen: El 96,88% de pacientes atendidos presencialmente presentó epistaxis nasales, sin diferencias significativas por sexo ni genética. Los pacientes HHT2 referían comienzo de la clínica nasal en edades significativamente superiores a la media de inicio de 15,66 años. Los varones, los pacientes de mayor edad y los pacientes HHT2 precisaron ingreso hospitalario en un mayor número de ocasiones. Los varones presentaron más requerimientos transfusionales que las mujeres ($p=0,036$) mientras que los niveles de Hb descendieron con la edad tanto en mujeres como en hombres, y fueron inferiores en pacientes con HHT2 y con mutación no identificada. Según la escala de Bergler-Sadick, la edad condicionó mayor severidad para frecuencia y cantidad ($p<0,0001$) mientras que los varones expresaron mayor severidad que las mujeres sobretodo en cuanto a cantidad ($p=0,029$). Las telangiectasias nasales fueron más complejas con la edad y en mujeres.

4.3.2 Telangiectasias

Un total de 336 pacientes (95,18%) de los 353 estudiados presentó telangiectasias típicas en localizaciones características, sin observarse prácticamente diferencias por sexo ni genética (tabla 25).

Tabla 25. Distribución de pacientes según presencia de telangiectasias por sexo y genética

		Telangiectasias n=336
%		95,18
Sexo %		
Mujeres (192)		182 (54,17)
Hombres (161)		154 (45,83)
Genética %		
HHT 1	(137)	131 (38,99)
HHT 2	(195)	184 (54,76)
Smad4	(1)	1 (0,30)
No fil.	(20)	20 (5,95)

La presencia de telangiectasias mucocutáneas según localización se analiza en la tablas 26 y 27. Las localizaciones más habituales tanto en varones como en mujeres fueron las labiales y las linguales/orales. Las faciales fueron más habituales en varones ($p=0,045$). Todos los tipos de telangiectasias

aumentaron significativamente con la edad salvo las faciales que disminuyeron en el último tramo de edad. No se observaron diferencias significativas entre pacientes HHT1 y HHT2. En la figura 40 se muestra la distribución de pacientes considerando el grupo de edad y la localización de las lesiones.

Tabla 26. Distribución de pacientes según localización de las telangiectasias (I).

(n=353)	TELANGIECTASIAS MUCOCUTÁNEAS		p	TELANGIECTASIAS LABIALES		p
	SI	NO		SI	NO	
Global	336	17		278	75	
Sexo			0,71			0,56
Mujeres (n=192)	182	10		149	43	
Hombres (n=161)	154	7		129	32	
Edad			<0,0001			<0,0001
0-15 (n=29)	18	11		9	20	
16-30 (n=43)	39	4		28	15	
31-50 (n=137)	135	2		108	29	
51-65 (n=101)	101	0		95	6	
>65 (n=43)	43	0		38	5	
Genética			0,74			0,45
HHT 1 (n=137)	131	6		114	23	
HHT 2 (n=195)	184	11		146	49	
Smad4 (n=1)	1	0		1	0	
No filiad (n=20)	20	0		17	3	

Tabla 27. Distribución de pacientes según localización de las telangiectasias (II)

(n=353)	TELANGIECTASIAS LINGUALES/ORAL		p	TELANGIECTASIAS PULPEJOS DEDOS		p	TELANGIECTASIAS FACIALES		p
	SI	NO		SI	NO		SI	NO	
Global	254	99		204	149		179	174	
Sexo			0,66			0,67			0,045
Mujeres (n=192)	140	52		113	79		88	104	
Hombres (n=161)	114	47		91	70		91	70	
Edad			<0,0001			<0,0001			<0,0001
0-15 (n=29)	11	18		4	25		3	26	
16-30 (n=43)	17	26		14	29		6	37	
31-50 (n=137)	95	42		72	65		58	79	
51-65 (n=101)	94	7		78	23		77	24	
>65 (n=43)	37	6		36	7		8	35	
Genética			0,25			0,84			0,33
HHT 1 (n=137)	106	31		79	58		64	73	
HHT 2 (n=195)	135	60		114	81		102	93	
Smad4 (n=1)	1	0		1	0		1	0	
No filiad (n=20)	12	8		10	10		12	8	

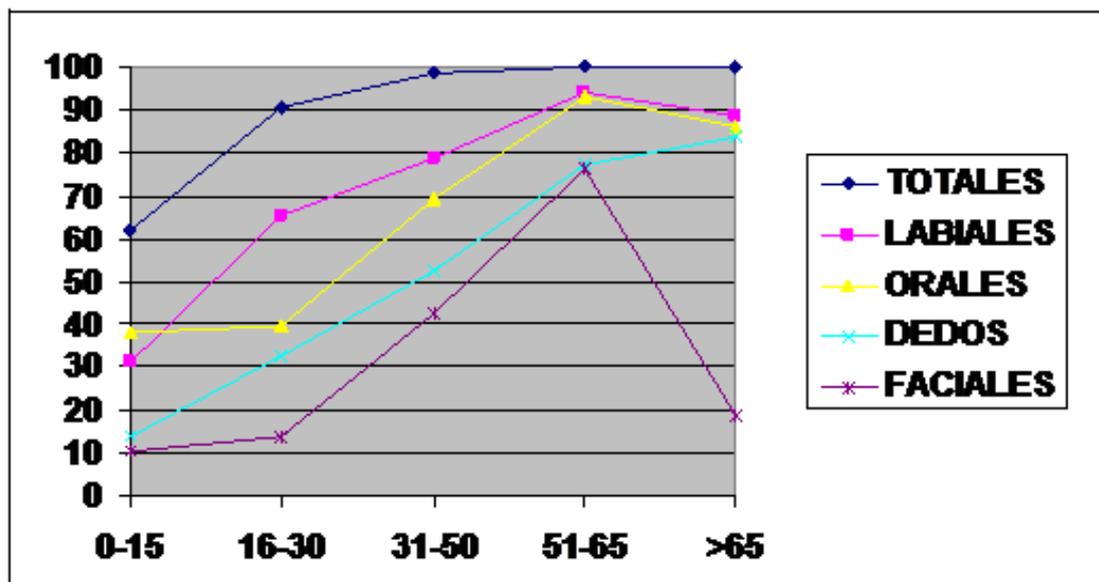


Figura 40. Porcentaje de pacientes con telangiectasias según localización y edad.

Resumen: Un 95,18% de los pacientes presentó telangiectasias mucocutáneas en zonas características. Las localizaciones más habituales fueron las labiales y las linguales/orales, sin diferencias significativas por sexo ni genética salvo las faciales (más frecuentes en varones). El porcentaje de pacientes con telangiectasias aumentó en todos los casos con la edad.

4.3.3 Hallazgos pulmonares

De los 353 pacientes vistos en modalidad de ingreso o consulta, en 312 (88,39%) se realizó un ECC y en 269 (76,20%) una TAC torácica. El ECC fue positivo en 222 pacientes (71,15%) mientras que en el TAC se encontraron imágenes compatibles con MAVp en 76 ocasiones (28,25%). Como se muestra en la tabla 28 en ambas poblaciones hubo un predominio de mujeres y pacientes HHT1. Los varones con alteración tanto en ECC como en TAC fueron significativamente más jóvenes que los no afectados.

Tabla 28. Distribución de pacientes según hallazgos en screening de MAVp.

	Shunt en ECC n=222	<i>p</i>	MAVp en TAC torácico n=76	<i>p</i>
%	71,15	<0,0001	28,25	0,08
Media edad (DS)	44,21 (15,96)		41,63 (15,97)	
Rango	(5-85)		(6-85)	
Sexo %		0,04		0,09
Mujeres	127 (57,21)	0,034	48 (63,16)	0,743
Media edad (DS)	44,53 (15,06)		44,67 (14,17)	
Varones	95 (42,79)	0,001	28 (36,84)	0,002
Media edad (DS)	43,79 (17,17)		36,43 (17,74)	
Genética %		0,77		0,17
HHT 1	106 (47,75)		58 (76,32)	
HHT 2	104 (46,85)		15 (19,74)	
Smad4	1 (0,45)		1 (1,32)	
No fil.	11 (4,96)		2 (2,63)	

De los 222 pacientes con ECC positivo, 120 (54,05%) fueron considerados grado 1, 49 (22,07%) grado 2, 31 (13,96%) grado 3 y 22 (9,91%) grado 4.

De los 76 pacientes en los que se objetivaron MAVps en el TAC, en 33 (43,42%) se detectó sólo una malformación, mientras que en los 43 restantes (56,58%) se observaron MAVp múltiples. La distribución de pacientes por número de MAVps se muestra en la figura 41), con un total de 186 lesiones identificadas.

Por lóbulos (fig. 42), la localización más frecuente fue lóbulo inferior derecho, seguido de lóbulo superior derecho e inferior izquierdo. El lóbulo medio y la língula fueron por este orden, las ubicaciones menos frecuentes. Ciento seis MAVp (56,99%) se localizaron en lóbulos inferiores y 80 (43,01%) en lóbulos superiores. En el momento del diagnóstico (fig. 42), 118 lesiones (63,44%) presentaban una arteria aferente con un diámetro inferior a los 2 mm, 27 (14,52%) entre 2 y 3 mm y 41 (22,04%) una arteria aferente mayor a 3 mm.

Treinta y tres MAV fueron embolizadas con coils de platino (el 17,74% del total y el 48,53% de las mayores de 2 mm) y la tasa de recanalización fue del 39,40% (13 del total de tratadas).

Del grupo de pacientes con ECC positivo, 17 (6,97%) presentaron migrañas: 7 tenían paso grado 1 en ECC, 4 grado 2, 3 grado 3 y 3 casos con grado 4.

Doce pacientes de este mismo grupo (4,92%) tenían historial de accidente cerebrovascular isquémico y 5 (2,05%) habían cursado con absceso cerebral. Dos pacientes (uno HHT1 y otro HHT2) precisaron cirugía por aneurisma de la aorta torácica ascendente, debutando en un caso con disección.

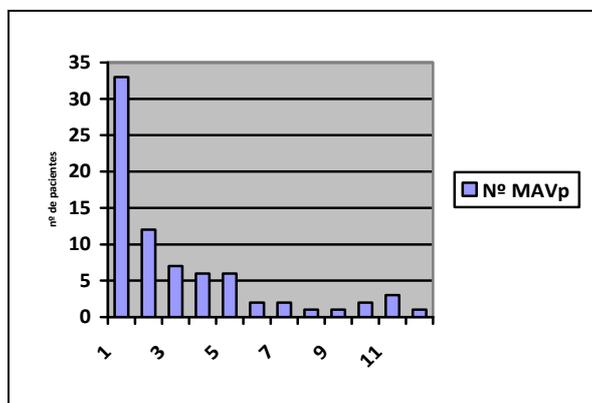


Figura 41. Distribución de pacientes según número de MAVp visibles en TAC.

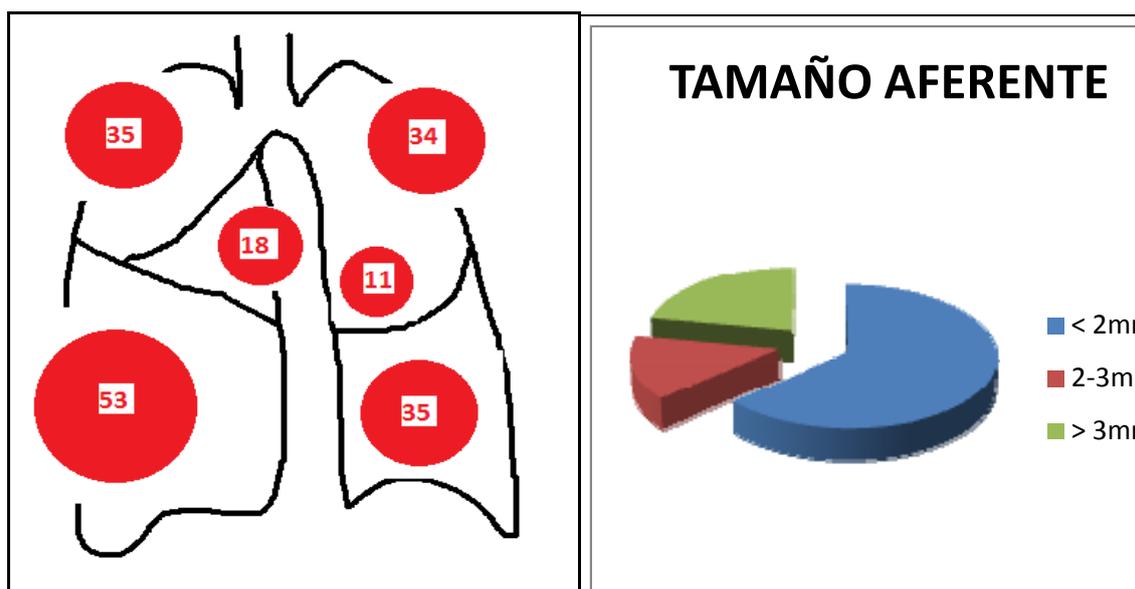


Figura 42. Localización de MAVp y distribución según tamaño de arteria aferente.

Resumen: El porcentaje de pacientes con afectación pulmonar varió entre el 71,15 y el 28,25% según el método diagnóstico utilizado (ECC/TAC). En ambos casos, la presencia de MAVp fue más frecuente en mujeres y pacientes HHT1. En el 56,6% de los pacientes, las MAVp fueron múltiples y en la mayoría de los casos (57%) se localizaron en lóbulos inferiores. El 36,56% de las MAVp tenían un diámetro de arteria aferente superior a 2 mm. y por tanto susceptibles de embolización. La tasa de recanalización fue del 39,40%.

4.3.3.1 Estudio comparativo de hallazgos en TAC torácico y ECC

De los 353 pacientes atendidos en la modalidad de ingreso y ambulatoria, 205 (59,42%) tenían un estudio con ECC y TAC con un intervalo entre ambos estudios inferior o igual a 180 días. En la tabla 29 se muestran las principales características de esta población y en la tabla 30 la correlación entre los hallazgos del ECC y el TAC.

Tabla 29. Características de pacientes a los que se aplicó el protocolo diagnóstico torácico.

Variables	ECC+TAC (n=205)	
	N (%)	
Media edad, (DS), rango	47,30 (15,2); 6-85	
Sexo		
Mujeres	109	(53,2)
Hombres	96	(46,8)
Genética	197 (96,1)	
HHT 1	87	(42,4)
Media edad, DS, rango	46; 16,7; 6-85	
Mujeres	43	(49,4)
Hombres	44	(50,6)
HHT 2	109	(53,2)
Media edad, DS, rango	48,1; 14,1; 11-78	
Mujeres	58	(53,2)
Hombres	51	(46,8)
Smad4	1	(0,5)
Media edad, DS, rango	42	
Mujeres	1	(100)
Hombres	0	
No filiado	8	(3,9)
Media edad, DS, rango	52,3; 12,1; 35-72	
Mujeres	7	(87,5)
Hombres	1	(12,5)
ECC positivo	152	(74,1)
HHT1	74	(48,7)
HHT2	71	(46,7)
Smad4	1	(0,7)
No filiado	6	(3,9)

Únicamente 59 de los 142 pacientes con ECC positivo presentaron MAVp en la TAC. Ninguno de los pacientes con grado 0 presentó MAVp en la TAC (un paciente en este grupo tenía una MAVp previamente embolizada sin evidencia de revascularización), sólo 2 de los pacientes en grado 1 y el 43% de los pacientes en grado 2, el 77% de los enfermos en grado 3 y la totalidad de los pacientes en grado 4. De tal forma, a mayor grado en ECC se observó mayor probabilidad de encontrar MAVp en la TAC. Como se observa, el porcentaje de

pacientes con TTCE positivo que presentan al menos una MAVp en el TAC aumenta progresivamente según el grado de paso de contraste hasta representar la totalidad de los casos con paso grado 4. También se encontró una mayor frecuencia de pacientes con MAVp múltiples en los pacientes con mayor paso de contraste. En este último caso, aunque no hubo diferencias significativas entre únicas y múltiples sí se observó una tendencia lineal representativa (test de tendencia $p=0.10$; $p=0.38$).

Tabla 30. Correlación entre hallazgos en ecocardio contraste y TAC.

Grado ECC	Nº PACIENTES %	Nº PACIENTES CON MAVp en TAC (%)	Nº DE MAVp U (%) / M (%)	Nº DE MAVp Media, DS
Grado 0	53 (25,9)	1** (1,9)	1 (100) / 0 (0)	0
Grado 1	67 (32,7)	2 (3)	2 (100) / 0 (0)	1 (0)
Grado 2	42 (20,5)	18 (42,9)	7 (38,9) / 11 (61,1)	3,2 (2,9)
Grado 3	22 (10,7)	17 (77,3)	8 (47,1) / 9 (52,9)	2,6 (2,0)
Grado 4	21 (10,2)	21 (100)	6 (28,6) / 15 (71,4)	4,1 (3,6)
TOTAL	205	59 (28,8)	24 (40,7) / 35 (59,3)	

U= MAVp única; M= MAVp múltiples; **= previamente embolizado

En la tabla 31 aparecen las características demográficas y el genotipo de cada grado ECC. Los pacientes con paso grado 4 fueron más jóvenes que los de otros grados ($p=0.03$). Por sexos, hubo un ligero predominio de los hombres sobre las mujeres en los grados 0 y 1 y especialmente en el grado 4. Respecto al genotipo, en los grados 0 y 1 predominaron los pacientes HHT2 mientras que en el resto de grados hubo más enfermos HHT1, sobretodo en el 4 (90,5%) ($p<0.0001$).

Tabla 31. Características demográficas y genotípicas de la población.

Grado ECC	EDAD (media, DS, rango)	MUJER/HOMBRE(%)	HHT1 (%)	HHT2 (%)	SMAD4 (%)	OTROS (%)
Grado 0	52,1; 14,5; 19-85	25 (47,2) / 28 (52,8)	13 (24,5)	38 (71,7)	0 (0,0)	2 (3,8)
Grado 1	46,9; 12,4; 18-78	33 (49,3) / 34 (50,7)	17 (25,4)	46 (68,7)	0 (0,0)	4 (6)
Grado 2	45,9; 16,3; 12-73	25 (59,5) / 17 (40,5)	27 (64,3)	14 (33,3)	0 (0,0)	1 (2,4)
Grado 3	46,1; 12,4; 26-70	18 (81,8) / 4 (18,2)	11 (50)	9 (40,9)	1 (4,5)	1 (4,5)
Grado 4	40,6; 22,1; 6-73	8 (38,1) / 13 (61,9)	19 (90,5)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
TOTAL	47,3; 15,2; 6-85	109 (53,2) / 96 (46,8)	87 (42,4)	199 (53,2)	1 (0,5)	8 (3,9)
p	0.004	0.003	<0.0001			

Dieciseis (10,53%) de los 152 pacientes con ECC positivo presentaron síntomas neurológicos al momento de la primera entrevista en la Unidad: tres pacientes presentaron MAVc complicadas (con sangrado o fenómenos isquémicos asociados), 4 pacientes tuvieron accidentes isquémicos transitorios (uno de ellos indistinguible de migraña acompañada), 5 infarto cerebral isquémico establecido y 4 abscesos cerebrales. En todos los casos se trataba de portadores de MAVp excepto en dos enfermos, uno con probable migraña acompañada y otro con absceso cerebral (en este último paciente un TAC realizado a posteriori a los 3 años del evento mostró una MAVp en el lóbulo pulmonar superior derecho).

Resumen: *El grado de shunt derecha-izquierda se correlaciona con el hallazgo macroscópico de MAVp en el TAC torácico y con la indicación de embolización (a mayor grado, mayor probabilidad de MAVp y de que estas sean subsidiarias de embolización). Los pacientes con shunt grado 2 a 4 fueron con mayor frecuencia HHT1. La tasa de revascularización de las MAVp tratadas fue cercana al 30%. El 10,5% de los pacientes con ECC positivo habían presentado sintomatología neurológica (7,24% ACVA isquémico, 2,63% absceso cerebral).*

4.3.4 Hallazgos abdominales

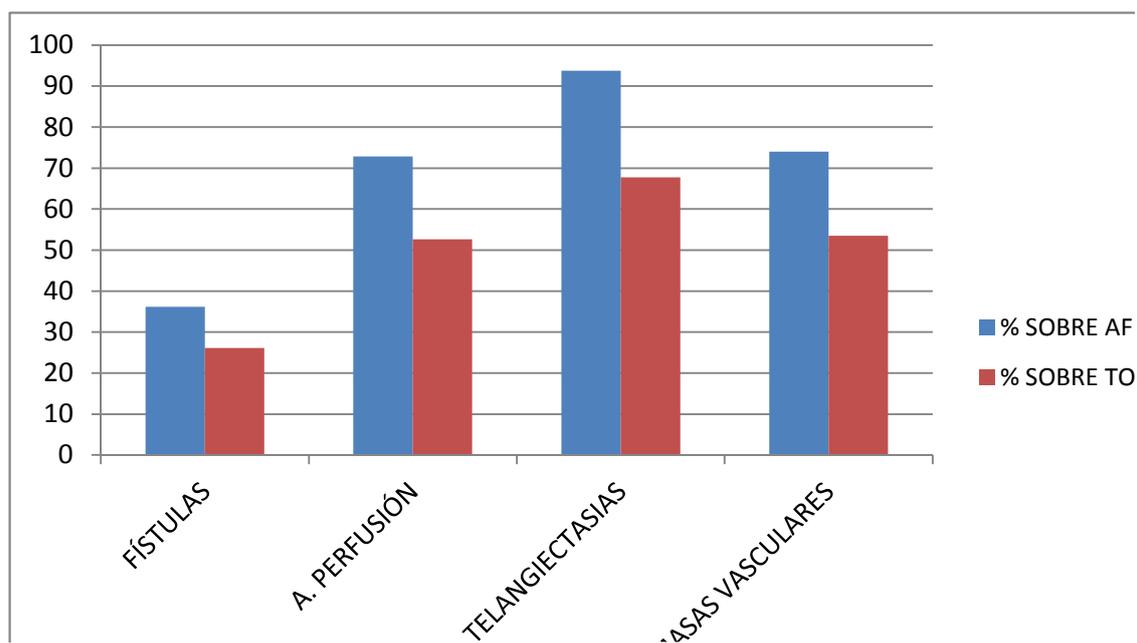
Se realizó una TAC abdominal a 245 pacientes, observándose MAVh en 177 casos (72,24 %). En la tabla 32 se muestran las principales características en cuanto a media de edad, sexo y genética de estos 177 pacientes y como se puede observar en la misma, la presencia de MAVh fue más frecuente en mujeres y pacientes HHT2. En este último caso, esta diferencia fue significativa ($p < 0,001$).

Si se considera la ecografía abdominal como screening, ésta se realizó a 279 pacientes, de los cuales en 80 (28,67%) se observaron hallazgos patológicos compatibles con HHT, predominando el aumento del perímetro de la arteria hepática o la tortuosidad de la misma.

Tabla 32. Hallazgos en screening para afectación hepática.

	MAVh en TAC abdominal n=177	p
(%)	72,24	
Media edad (DS)	48,37(14,58)	
Sexo %		0,58
Mujeres	98 (55,37)	
Media edad (DS)	48,65(15,15)	
Hombres	79 (44,63)	
Media edad (DS)	48,02(13,93)	
Genética %		0,006
HHT 1	57 (32,20)	
HHT 2	114 (64,41)	
Smad4	1 (0,56)	
No fil.	5 (2,82)	

En la figura 43 se muestra la distribución de las distintas MAVh, predominando la presencia de telangiectasias y masas vasculares confluentes.

**Figura 43.** Distribución del tipo de lesiones en pacientes afectados según TAC abdominal.

De los 64 pacientes que presentaron fístulas hepáticas, 41 (62,69%) tenían fístulas arterioportales, 19 (31,34%) fístulas arteriosistémicas y 3 (5,97%) fístulas porto-hepáticas; 1 paciente presentó fístulas arterioportales y arteriosistémicas simultáneamente (tabla 33).

Tabla 33. Distribución de las características de fístulas hepáticas por tipo, sexo y genética.

	Fístulas hepáticas (nº pacientes) n=64	Fístulas Arterioportales n/% fístulas	Fístulas arteriosistémicas n/% fístulas	Fístulas portohepáticas n/% fístulas
%	26,12	42 (65,62)	20 (31,25)	3 (4,69)
Sexo %				
Mujeres	39 (60,93)	24 (57,14)	14 (70,00)	2 (66,67)
Hombres	25 (39,07)	18 (42,86)	6 (30,00)	1 (33,33)
Genética %				
HHT 1	16 (25,00)	14 (33,33)	1 (5,00)	1 (33,33)
HHT 2	39 (60,93)	22 (52,38)	16 (80,00)	2 (66,67)
No ID	9 (14,06)	5 (11,90)	4 (20,00)	0

En el 35,10% de pacientes (86 casos) se observó la presencia de variantes anatómicas vasculares de la normalidad mientras que en 6 casos (2,45%) se observaron imágenes compatibles con focos de hiperplasia nodular focal.

Se detectaron 15 casos de pacientes con malformaciones vasculares pancreáticas (6,12%), cuyas características se detallan en la tabla 34.

Tabla 34. Hallazgos MAV pancreáticas.

	MAV páncreas n=15
%	6,12%
Sexo %	
Mujeres	10 (66,67)
Hombres	5 (33,33)
Genética %	
HHT 1	2 (13,33)
HHT 2	13 (86,67)

Además se observaron 5 casos con malformaciones esplénicas (2,04%), 1 con malformación arteriovenosa renal, 1 en pared gástrica y 1 en pared de ciego (fig. 44).



Figura 43. Telangiectasias pancreáticas (izda.) y en fundus gástrico (dcha).

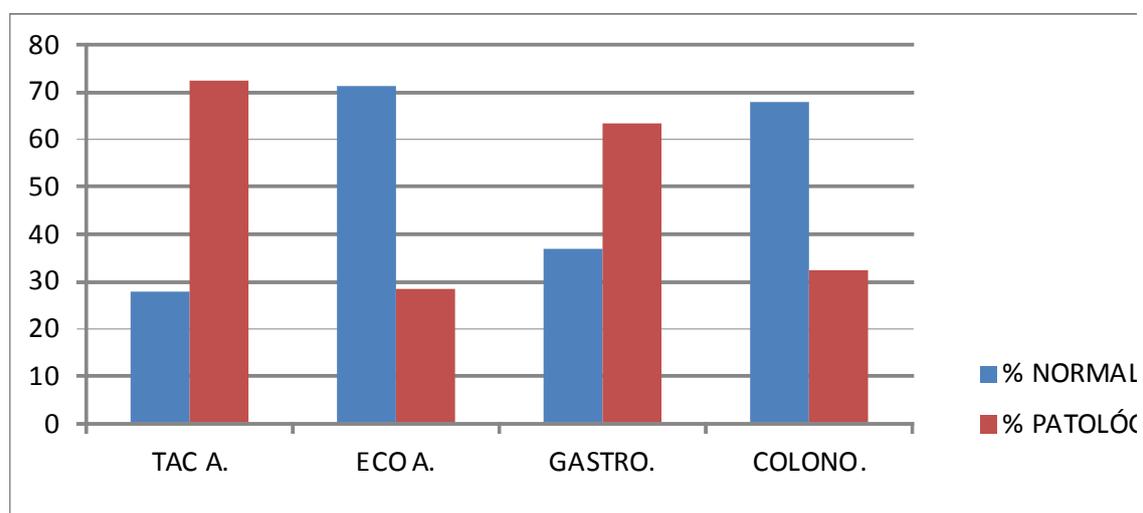
Se registró un único caso de una paciente de 45 años de edad con HHT2 y MAVh con fístulas hepático-hepáticas e insuficiencia cardíaca de alto gasto que precisó trasplante ortotópico hepático, realizado en el HUMV en el año 2005, permaneciendo a fecha de diciembre de 2013 sin síntomas cardio-respiratorios. La afectación del tracto gastrointestinal se registró como positiva en caso de que el paciente presentase historial previo de pruebas endoscópicas/ videocápsula con hallazgo de telangiectasias locales o bien si por cualquier motivo éstas pruebas se realizaron a petición de la Unidad (donde no se incluye screening digestivo de rutina) y mostraron igualmente la presencia de telangiectasias. Según estos datos, de 83 pacientes con estudio digestivo, 57 (68,67%) tenían afectación del tracto gastrointestinal sin variaciones significativas por sexo o por genética, aunque predominan ligeramente mujeres con HHT2 (tabla 35). Los 3 pacientes con mutaciones en Smad 4 fueron remitidos y recomendados específicamente para estudio digestivo y seguimiento en sus centros de origen.

En los 76 pacientes a los que se realizó endoscopia digestiva alta, se observó la presencia de telangiectasias en 48 casos (63,16%). Dieciséis enfermos tenían estudio de videocápsula, de los cuales 15 (93,75%) presentaban telangiectasias en intestino delgado (todos ellos coincidían con la presencia de telangiectasias gástricas salvo en 2 casos en los que no se disponía de gastroscopia). Finalmente, se practicó colonoscopia a 34 pacientes, de los cuales 11 (32,35%) tenían telangiectasias colónicas (fig.45).

Tabla 35. Hallazgos de afectación gastrointestinal (no screening).

	Telangiectasias en Endoscopia/ videocápsula n=57	p
(%)	68,67	
Media edad (DS)	56,93(15,63)	
Sexo %		0,37
Mujeres	30 (52,63)	
Media edad (DS)	55,37 (15,22)	
Hombres	27 (47,37)	
Media edad (DS)	58,67 (16,18)	
Genética %		0,88
HHT 1	21 (36,84)	
HHT 2	27 (47,37)	
Smad4	0 (0,00)	
No fil.	9 (15,79)	

En cuanto a tratamientos farmacológicos en uso compasivo, una paciente HHT1 con afectación extensa gastrointestinal recibió tratamiento con talidomida (100 mgrs/día) con estabilización de las cifras de Hb y disminución de las necesidades transfusionales, precisando retirada del fármaco por intolerancia (polineuropatía). En otro paciente HHT2 con afectación gastrointestinal severa y hepática con fístula arteriosistémica e insuficiencia cardiaca de alto gasto se le administró bevacizumab (5mgrs/kg.) cada 15 días durante 6 ciclos, con importante respuesta inicial y buena tolerancia, con recaída tras el cese de administración. Al mismo paciente se le suministraron análogos de somatostatina de liberación retardada (lanreótido) con buena respuesta inicial pero cese de la misma a pesar de aumento de la dosis.

**Figura 45.** Porcentaje de hallazgos patológicos según prueba diagnóstica abdominal.

Resumen: La afectación hepática detectada por TAC abdominal fue del 72,24%, predominando mujeres y HHT2 (significativo), observándose sobretodo telangiectasias y masas vasculares confluentes mientras que las fístulas estaban presentes en 64 pacientes, predominando las arterioportales. La presencia de malformaciones pancreáticas y esplénicas fue del 6,12 y 2,04% respectivamente. La tasa de afectación gastrointestinal total fue del 71,43%; el 63,16% de los pacientes tenían afectación en tracto alto observada por gastroscopia y el 32,35% en colon observada por colonoscopia.

4.3.5 Hallazgos cerebrales

Se realizó estudio con angioRMN craneal a 201 pacientes, con una media de edad de 47 años (SD: 15,5), de los cuales el 54,7% eran mujeres y el 45,3% varones. La distribución por genotipo fue de 73 pacientes con HHT1, 114 con HHT2 y 14 sin mutación identificada (tabla 36).

Tabla 36. Características epidemiológicas de los pacientes con MAVc.

	MAVc n=13	p
(%)	6,5	
Media edad (DS)	47,64 (7,75)	
Sexo %		0,94
Mujeres (n/%)	7 (53,8)	
Media edad (DS)	41,29 (14,81)	
Hombres (n/%)	6 (46,2)	
Media edad (DS)	49,40 (8,02)	
Genética %		0,08
HHT 1	9 (69,23)	
HHT 2	4 (30,87)	
Smad4	0 (0,00)	
No fil.	0 (0,00)	

En la tabla 37 se describen los tipos de MAVc por sexo y tipo genético y además la presencia de otras alteraciones no vasculares a nivel cerebral (hiperintensidad de ganglios de la base por depósitos de manganeso; hiperseñales de sustancia blanca asociadas potencialmente a edema local, desmielinización o gliosis reactiva; polimicrogiria como exceso de pliegues

corticales y disminución de la profundidad de los surcos y finalmente encefalopatía isquémica) con el porcentaje que resulta respecto a la población inicialmente sometida a screening.

Se observó una prevalencia superior de malformaciones vasculares cerebrales en pacientes con HHT1 ($p=0,08$), mientras que los hallazgos colaterales del tipo hiperintensidad a nivel de ganglios de la base y focos de hiperseñal múltiples en sustancia blanca, fueron mayores en pacientes HHT2. Las lesiones fueron más habituales en mujeres, aunque no se observaron diferencias significativas por sexos. En la figura 46 se muestra la imagen de una MAVc en un paciente de la serie.

Tabla 37. Tipo de hallazgos cerebrales y distribución por sexo y genética.

AFECCIÓN CEREBRAL n=70	n	%	♀/♂	HHT1/HHT2
MAV clásicas (n=5)	5	2,49	3/2	4/1
Anomalías venosas (n=7)	7	3,48	6/1	3/3 /1 no ID
Cavernomas (n=1)	1	0,50	1	1/0
Total MAVc	13	6,5	7/6	9/4
Hiperintensidad ganglios base	24	11,94	15/9	4/20
Encefalopatía isquémica	4	1,99	3/1	2/2
Polimicrogiria	2	0,99	1/1	2/0
Hiperseñal sust. blanca	27	13,43	14/13	11/16
Total otras alteraciones	57	28,35	33/24	19/38

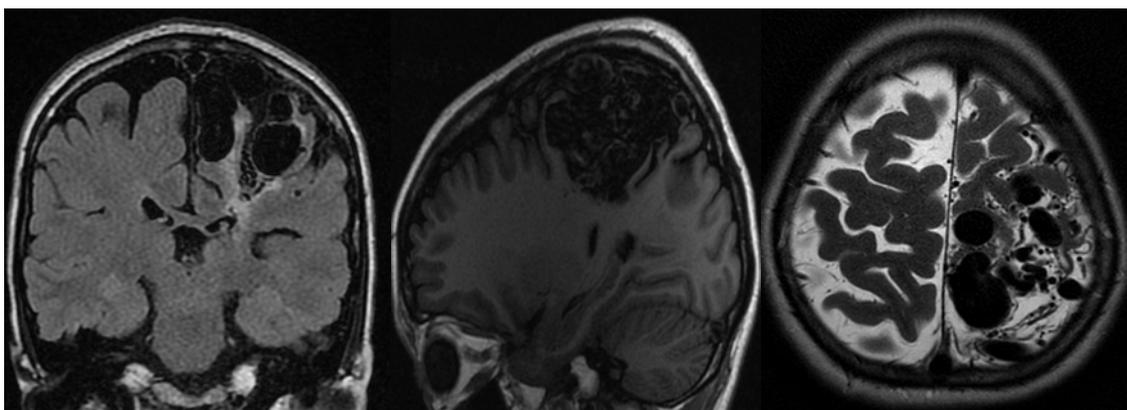


Figura 46. Malformación arteriovenosa intracraneal, cortical y supratentorial hallada en paciente de 44 años de edad.

Finalmente, a 17 mujeres en edad fértil se les realizó angioRM lumbar sin observarse en ningún caso afectación local.

Resumen: La tasa de afectación cerebral por MAVc fue del 6,5, significativamente mayor en pacientes con HHT1. Otro hallazgo prevalente fue la hiperintensidad en ganglios de la base (11,94%) y la hiperseñal en sustancia blanca (13,43%), ambas más frecuentes en pacientes con HHT2.

4.3.6 Hallazgos oftalmológicos

Se recogieron datos de 243 pacientes diagnosticados clínica y/o molecularmente de HHT, en la modalidad de ingreso, a los que se les realizó un examen del área ocular que incluyó conjuntivas, iris y oftalmoscopia directa tras dilatación pupilar, con lámpara de hendidura y lente sin contacto, con el objetivo de describir los hallazgos a nivel del área de oftalmología.

Los hallazgos se muestran en la tabla 38 con 140 pacientes (57,61%) que mostraron alteraciones a nivel oftalmológico, sin diferencias significativas por sexo y consistentes en todos los casos en la presencia de telangiectasias conjuntivales (aisladas o múltiples) (fig. 47) sin afectación retiniana en ninguno de los enfermos.

Tabla 38. Características epidemiológicas de los pacientes con afectación oftalmológica.

	Telangiectasias en exploración oftalmológica n=140	p
(%)	57,61	
Media edad (DS)	50,61 (14,39)	
Sexo		0,49
Mujeres (n/%)	77 (55,00)	
Media edad (DS)	49,84 (13,76)	
Hombres (n/%)	63 (45,00)	
Media edad (DS)	51,56 (15,17)	
Genética %		0,017
HHT 1	60 (42,86)	
HHT 2	73 (52,14)	
Smad4	0 (0,00)	
No fil.	7 (5,00)	

Se observó un aumento significativo de la prevalencia de lesiones con la edad (tabla 39) (28,57% de afectados en pacientes menores de 31 años, 55,67% en

el rango de 31-50 años, 67,90% entre 51 y 65 años y 70,00% en mayores de 65 años ($p=0.001$). Los pacientes con HHT 1 tenían una prevalencia de lesiones oculares significativamente mayor que los HHT 2 ($p=0.017$).

Tabla 39. Resultados globales de oftalmología por rango de edad .

RANGO DE EDAD	TELANGIECTASIAS OCULARES		TOTAL	p
	SI	NO		
0-15 (n/%)	3 (60,00)	2 (40,00)	5	
16-30 (n/%)	22 (73,33)	8 (26,67)	30	
31-50 (n/%)	43 (44,33)	54 (55,77)	97	
51-65 (n/%)	26 (32,10)	55 (67,90)	81	
>65 (n/%)	9 (30,00)	21 (70,00)	30	0,001

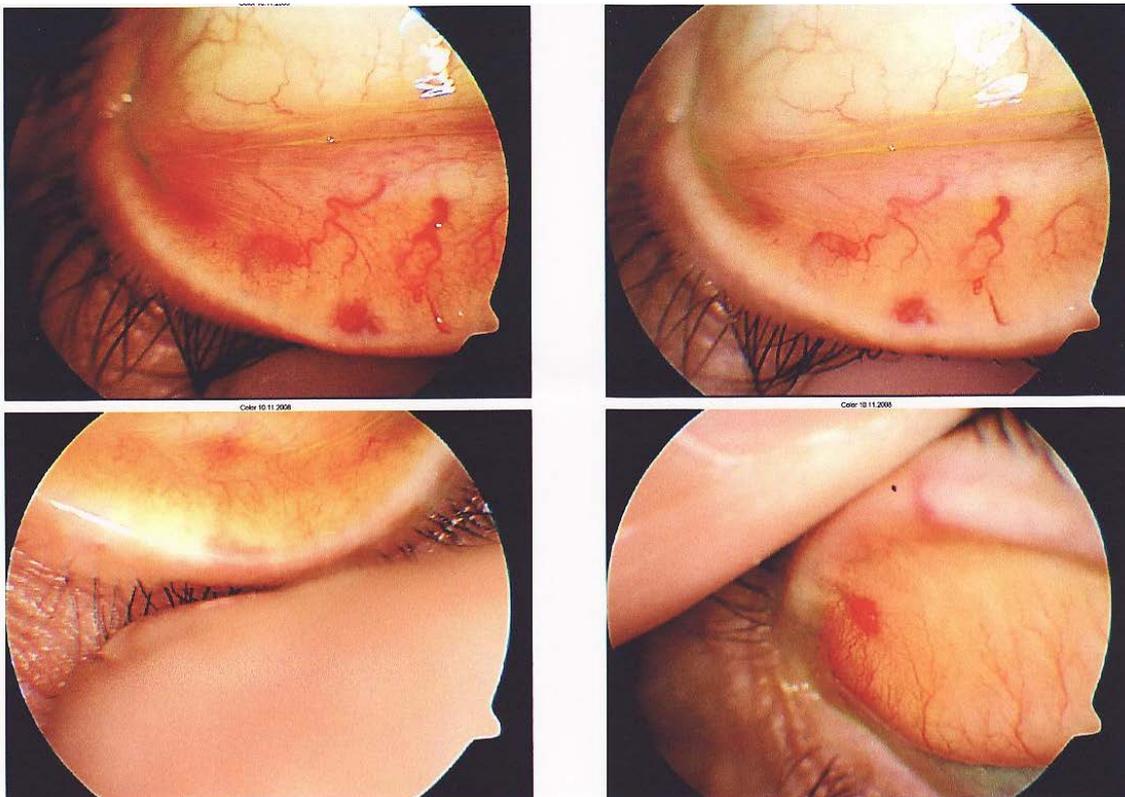


Figura 47. Telangiectasias en conjuntiva palpebral en paciente con HHT.

Cuatro pacientes refirieron historia de sangrado ocular. Se detectó un caso de endoftalmitis por *Staphylococcus aureus* en una paciente con HHT2 con evolución tórpida que precisó enucleación.

Resumen: La afectación en el área oftalmológica con telangiectasias locales se observó en el 57,61% de pacientes evaluados y aumentó significativamente con la edad. Los pacientes con HHT1 presentaron mayor prevalencia de afectación a este nivel ($p=0,017$) que consistió en todos los casos en telangiectasias en conjuntiva palpebral mientras que ningún paciente presentó afectación retiniana.

4.3.7 Hallazgos en laboratorio

En el estudio realizado considerando los resultados de las principales variables analíticas cuyos resultados se muestran en la tabla 40 se observó un aumento progresivo en la media de cifras de GGT con la edad así como un descenso de los niveles de bilirrubina total. No se apreciaron variaciones apreciables la oximetría por pulsioxímetro mientras que en lo referente a la microhematuría, ésta fue más habitual en mujeres y en edades medias de la vida.

Tabla 40. Resultados globales de analítica por sexo y genética.

	GAMMA GLUT. TRANSPEPTID.		BILIRRUBINA TOTAL		HEMATURIA n=197		OXIMETRÍA BIPE. n=285	
	mg/dl	n=300	mg/dl	n=297	SI	NO	%	n=285
Global	37,61		0,65		44	153	97,06	
Sexo								
Mujeres	29,76	n=160	0,58	n=158	35	70	97,45	n=154
Hombres	46,59	n=140	0,73	n=139	9	83	96,60	n=131
Edad								
0-15	16,89	n=9	0,77	n=9	0	2	95,00	n=14
16-30	24,29	n=35	0,75	n=35	7	14	97,20	n=35
31-50	32,71	n=121	0,66	n=121	22	61	97,26	n=122
51-65	48,86	n=93	0,62	n=91	11	56	97,22	n=78
>65	42,40	n=42	0,58	n=41	4	20	96,72	n=36
Genética								
HHT 1	31,48	n=114	0,60	n=114	16	58	96,47	n=114
HHT 2	41,29	n=169	0,68	n=166	28	85	97,54	n=155
Smad4	169	n=1	0,2	n=1	0	1	98,00	n=1
No filiad	34,31	n=16	0,67	n=16	0	10	96,60	n=15

Se compararon los niveles de GGT y de bilirrubina total en pacientes con y sin afectación hepática diagnosticada en la TAC observándose que había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de valores de bilirrubina (0,69 en afectos frente 0,59 en no afectos) mientras que no hubo variaciones en la media de valores de GGT entre ambos grupos.

Se analizaron los niveles de GGT y bilirrubina categorizados en normales (0,00-40,00 y $\leq 1,00$ respectivamente) frente a anormales ($>40,00$ y $>$ de 1,00 respectivamente) con pacientes divididos igualmente entre aquellos con afectación hepática y ausencia de la misma por TAC. En este caso los niveles de bilirrubina fueron también superiores en el grupo de afectos ($p=0,05$), sin observarse tampoco diferencias estadísticamente significativas con los valores de GGT (tabla 41).

Tabla 41. Resultados de GGT y bilirrubina total según afectación hepática.

	NIVELES GGT		p	NIVELES BIL. TOTAL		p
	AFECTACIÓN HEPÁTICA			AFECTACIÓN HEPÁTICA		
	SI (n=170)	NO (n=130)		SI (n=170)	NO (n=130)	
Media	37,94	37,19	0,92	0,69	0,59	0,027
Desviación típica	74,10	40,22		0,39	0,31	
IC	26,72-49,16	30,21-44,17		0,63-0,75	0,54-0,65	
Mínimo	6,00	8,00		0,10	0,00	
Máximo	767,00	244,00		2,10	1,50	

Resumen: Los niveles de GGT aumentaron y los de bilirrubina total disminuyeron con la edad. Hubo una buena correlación entre niveles alterados de bilirrubina total y presencia de afectación hepática detectada por TAC. Las mujeres presentaron microhematuria más frecuentemente que los varones. No hubo diferencias apreciables en la oximetría por sexo, edad ni genética.

4.3.8 Hallazgos en capilaroscopia.

Durante el periodo de estudio se evaluaron 195 pacientes, de los cuales 105 presentaron hallazgos patológicos en la capilaroscopia (53,85%). Las principales características de la población se se muestran en la tabla 42.

Dentro del grupo con capilaroscopia patológica, la proporción de mujeres fue ligeramente superior a la de varones (54,29% frente al 45,71%) sin diferencias significativas y se observó una tendencia a mayor incidencia de capilaroscopias positivas en pacientes de mayor edad (no significativa estadísticamente si se estratificaba la población en 5 grupos con $p=0,14$ pero significativa si se dividía la población en menores o iguales de 50 años y mayores de esa edad con $p=0.011$). Considerando el tipo genético, se observó una mayor prevalencia de anomalías capilaroscópicas en pacientes con HHT1 sobre los enfermos con HHT2 ($p<0.001$).

Se analizó la presencia de telangiectasias en localizaciones adicionales que fue mayor en pacientes con capilaroscopia positiva pero sin diferencias significativas salvo en el caso de las lesiones labiales (61.9% de pacientes con telangiectasias labiales presentaba capilaroscopia patológica; $p=0.017$).

Tabla 42. Resultados globales de capilaroscopia por edad, sexo y genética.

Variables	Pacientes totales (n=195) n/%		Capilaroscopia patológica (n=105) n%		p
Sexo					0,86
Mujeres	107	(54,87)	57	(54,29)	
Hombres	88	(45,13)	48	(45,71)	
Edad					0,14
0-15	12	(6,15)	6	(5,71)	
16-30	23	(11,79)	11	(10,48)	
31-50	76	(38,97)	34	(32,38)	
51-65	61	(31,28)	38	(36,19)	
>65	23	(11,79)	16	(15,24)	
Edad					0,11
0-50	111	(56,92)	51	(48,57)	
>51	84	(43,08)	54	(51,43)	
Genética					<0.001
HHT 1	75	(38,46)	61	(58,10)	
HHT 2	109	(55,90)	40	(38,10)	
Smad4	1	(0,51)	1	(0,95)	
No filiado	10	(5,19)	3	(2,86)	

La anomalía más habitual fue la presencia de megacapilares (80 casos), en la figura 48 se muestra la distribución del tipo de hallazgo en la exploración y en la figura 49 se incluyen imágenes de los distintos tipos de alteraciones observados.

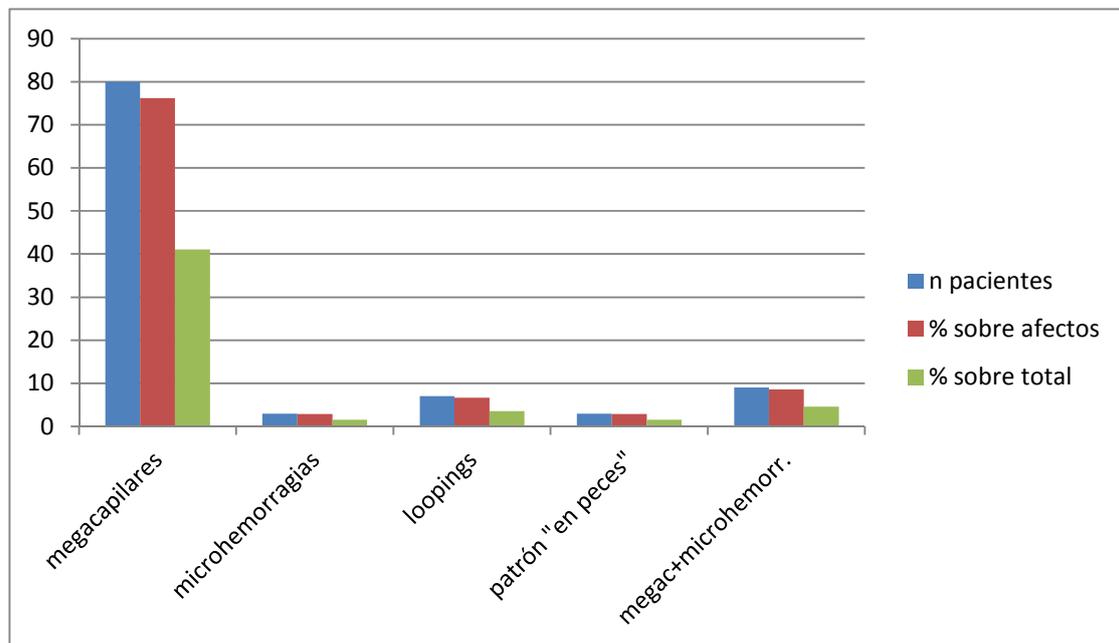


Figura 48. Distribución de pacientes según el tipo de alteraciones en capilaroscopia

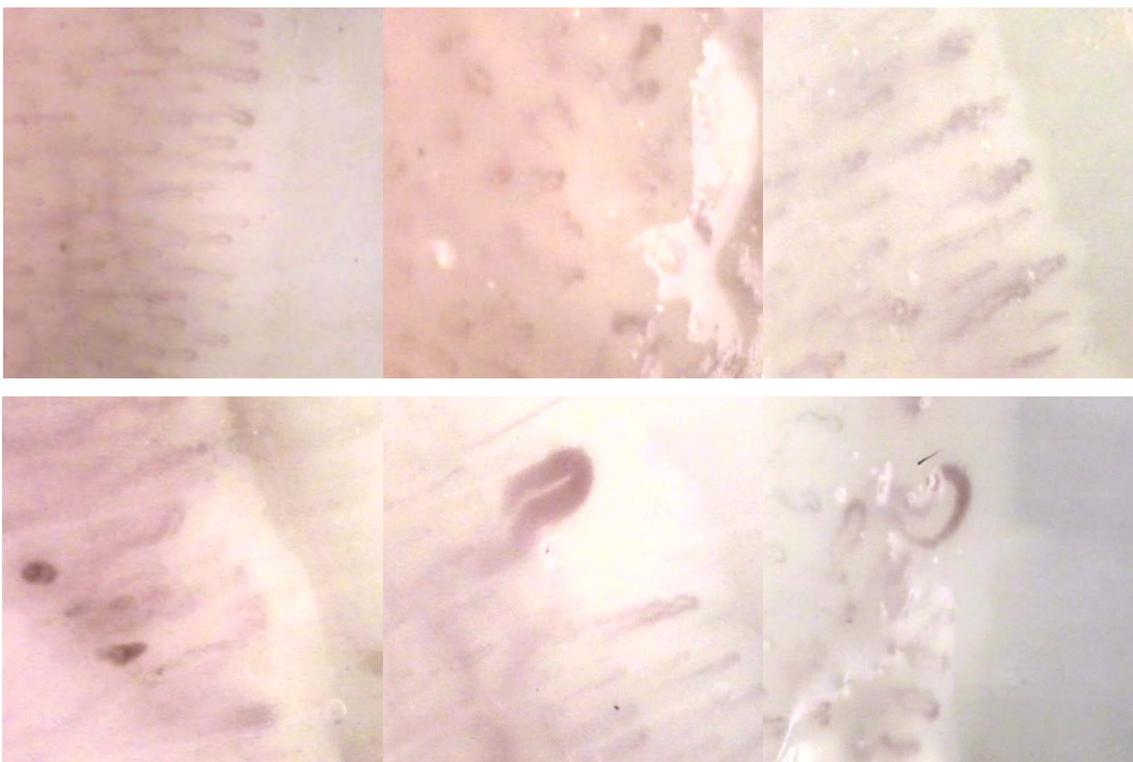


Figura 49. Hallazgos en capilaroscopia de pacientes atendidos en la Unidad (de izquierda a derecha comenzando por fila superior: capilaroscopia normal, patrón "en peces", loopings, microhemorragias, dos ejemplos de megacapilares)

Comparando hallazgos en capilaroscopia y afectación de órganos internos (tabla 43), únicamente hubo correlación estadísticamente significativa en la afectación pulmonar (tanto en la población total como dividida por sexos), así el

Resultados

80,33% de pacientes con afectación pulmonar por TAC presentaron anomalías en capilaroscopia frente al 31,28% con test normal ($p < 0.0001$). Por grupos de edad, esta relación afectación pulmonar-capilaroscopia patológica permaneció estadísticamente significativa en el grupo de edad de 16 a 65 años así como en pacientes HHT1 ($p = 0,016$).

Según el grado de paso de contraste en la ECC, el 46,7% de pacientes con pasos grado 1-2 en ECC y el 89,7% de los que presentaron paso grado 3-4 tenían hallazgos patológicos en capilares por lo que la presencia de un shunt superior a grado 2 en el ecocardio se correlacionó significativamente con el hallazgo de una capilaroscopia patológica ($p < 0,001$).

Tabla 43. Resultados globales de capilaroscopia por sexo, genética y afectación orgánica.

Variables	Pacientes totales (n=195) n / %	Afectación pulmonar (n=61) %	p	Afectación cerebral (n=11)	Afectación hepática (n=111)	Afectación digestiva (n=29)
p			<0,0001	0,20	0,95	0,80
Sexo						
Mujeres p			<0,0001	0,76	0,90	0,42
Hombres p			0,006	0,14	1,00	0,21
Mujeres	107 (54,87)	35 (32,71)		5 (4,67)	67 (62,62)	16 (14,95)
Cap. Patol.	57 (53,27)	29 (82,86)		3 (60,00)	36 (53,73)	10 (62,50)
Varones	88 (45,13)	26 (29,55)		6 (6,82)	44 (50,00)	13 (14,77)
Cap. Patol.	48 (54,55)	20 (76,92)		5 (83,33)	24 (54,55)	5 (38,46)
Total	195 (100,0)	61 (31,28)		11 (5,64)	111 (56,92)	29 (14,87)
Cap. Patol.	105 (53,85)	49 (80,33)		8 (72,73)	60 (54,05)	15 (51,72)
Edad						
0-15	12 (6,15)	2 (16,67)		3 (25,00)	1 (8,33)	1 (8,33)
Cap. Patol.	6 (50,00)	0 (0,00)		1 (33,33)	0 (0,00)	1 (100,0)
16-30	23 (11,79)	9 (39,13)	0,021	1 (4,35)	9 (39,13)	1 (4,35)
Cap. Patol.	11 (47,83)	7 (77,78)		0 (0,00)	4 (44,44)	1 (100,0)
31-50	76 (38,97)	25 (32,89)	<0,0001	2 (2,63)	46 (60,53)	5 (6,58)
Cap. Patol.	34 (44,74)	21 (84,00)		2 (100,0)	19 (41,30)	1 (20,00)
51-65	61 (31,28)	17 (27,87)	0,045	4 (6,65)	44 (72,13)	16 (26,23)
Cap. Patol.	38 (62,30)	14 (82,35)		4 (100,0)	28 (63,64)	8 (50,00)
>65	23 (24,21)	8 (34,78)		1 (4,35)	11 (47,83)	6 (26,09)
Cap. Patol.	16 (69,57)	7 (87,50)		1 (100,0)	9 (81,82)	4 (66,67)
Genética						
HHT 1	75 (38,46)	43 (57,33)	0,016	7 (9,33)	32 (42,67)	8 (10,67)
Cap. Patol.	61 (81,33)	39 (90,70)		6 (85,71)	26 (81,25)	7 (87,50)
HHT 2	109 (55,90)	16 (14,68)	0,232	4 (3,67)	74 (67,89)	18 (16,51)
Cap. Patol.	40 (36,70)	8 (50,00)		2 (50,00)	31 (41,89)	8 (44,44)
Smad4	1 (0,51)	1 (100,0)		0 (0,00)	1 (100,0)	0 (0,00)
Cap. Patol.	1 (100,0)	1 (100,0)		0 (0,00)	1 (100,0)	0 (0,00)
No filiado	10 (5,13)	1 (10,00)	0,11	0 (0,00)	4 (40,00)	3 (30,00)
Cap. Patol.	3 (30,00)	1 (100,0)		0 (0,00)	2 (50,00)	0 (0,00)

De igual modo partiendo de una capilaroscopia patológica (figura 50) se analizó la concordancia con la presencia de ECC positivo (en cualquier grado) que resultó significativa aunque baja ($K=0,32$ con IC95 de 0,2-0,4).

La sensibilidad de una capilaroscopia patológica para la detección de MAVp en la TAC fue de 85,41% (IC 95: 0,71-0,94), con una especificidad del 54,54% (IC95:0,46-0,62), VPP del 33,33% (IC95:0,24-0,43) y VPN del 93,3% (IC95:0,86-0,97).

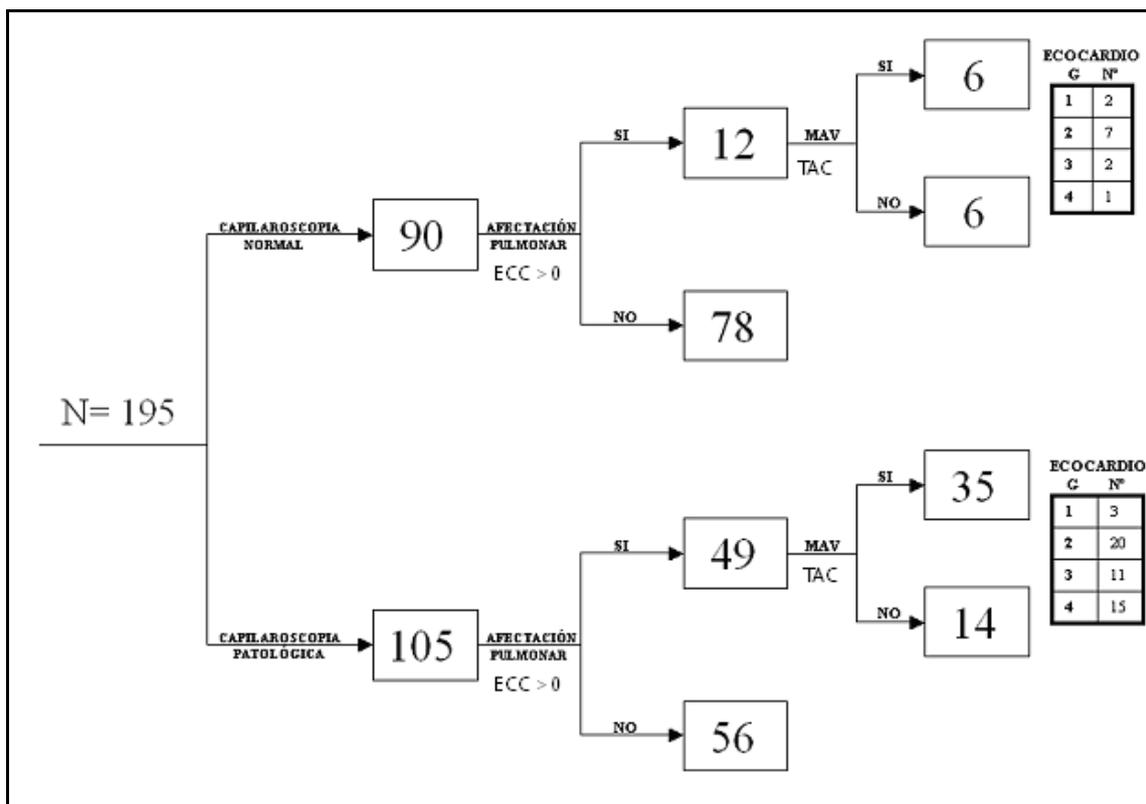


Figura 50. Distribución de pacientes según capilaroscopia y hallazgos pulmonares.

Se estudió el subgrupo de niños entre 0 y 15 años, donde la tasa de afectación en capilaroscopia era del 50%, sin observarse claras diferencias en la distribución genotípica (de los 6 casos con capilaroscopia patológica, 4 eran HHT1 y 2 HHT2), destacando únicamente que el grupo de afectos tenía una media de edad ligeramente inferior ($8,33 \pm 3,01$ frente a $10 \pm 3,41$). Entre los pacientes pediátricos con capilaroscopia anómala y HHT1 se observó la presencia de megacapilares en 3 casos y en el restante se observaron microhemorragias aisladas mientras que en los dos casos con HHT2 se apreció un caso con megacapilares y otro con capilares tortuosos en loopings.

Resumen: La capilaroscopia mostró hallazgos patológicos consistentes sobretodo en la presencia de megacapilares, en el 53,85% de pacientes. El porcentaje de alteraciones se elevó con la edad (significativamente en mayores de 50 años) y genéticamente la población HHT1 mostró una tasa más elevada de afectación ($p < 0.0001$). Considerando la correlación con la existencia de telangiectasias mucocutáneas a otros niveles, la capilaroscopia patológica únicamente se asoció con la presencia de telangiectasias labiales. En cuanto a la relación entre anomalías capilaroscópicas y afectación de órganos internos, hubo una asociación significativa entre ambas en el caso de afectación pulmonar por TAC tanto en población total como diferenciada por sexos, en el rango de 16 a 65 años y en pacientes HHT1. La presencia de un ECC con paso grado 3-4 se asoció significativamente con la capilaroscopia patológica. La sensibilidad de la capilaroscopia para la detección de MAVp en TAC fue del 85,41%.

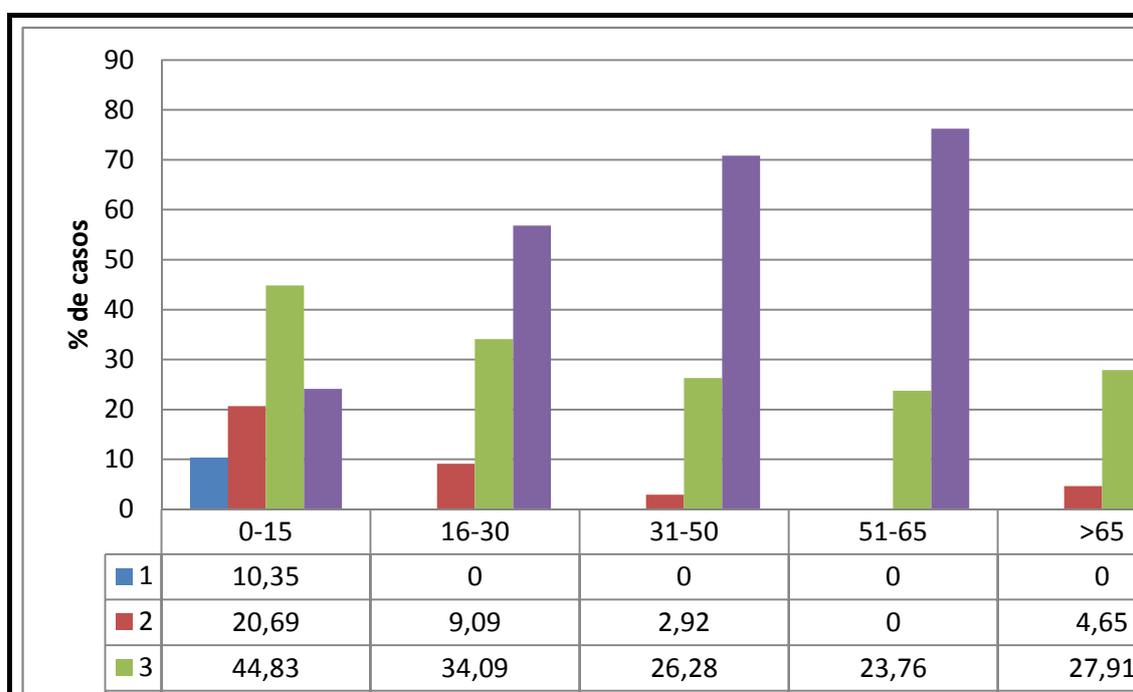
4.3.9 Estudio del cumplimiento de los criterios clínicos de Curaçao en función de edad.

De los 353 pacientes HHT confirmados atendidos en las modalidades de ingreso y consulta (en los que se dispone de la totalidad de datos clínicos y analíticos), 235 (66,57%) cumplían los 4 criterios clínicos de Curaçao, 99 (28,05%) satisfacían 3 criterios, 16 (4,53%) 2 criterios y en 3 casos (0,85%) 1 criterio. De los 333 pacientes en los que se identificó mutación causativa, 3 presentaban únicamente 1 criterio clínico de Curaçao, 15 casos tenían 2 criterios, 89 tres criterios y 226 casos cuatro criterios. La distribución de número de criterios por rango de edad se muestra en la figura 51.

La sensibilidad de los criterios clínicos de Curaçao para el diagnóstico, considerando el gold standard la presencia de estudio genético positivo fue de 94,59%. Tal como se muestra en la tabla 44, la sensibilidad aumenta progresivamente según rango de edad, llegando a ser aproximadamente del 100% en los pacientes más ancianos.

Tabla 44. Distribución del número de criterios por rango de edad y genética.

RANGO DE EDAD	0-15		16-30		31-50		51-65		>65	
	GEN+	GEN-								
Nº CRITERIOS										
1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	6	0	4	0	4	0	0	0	1	0
3	13	0	14	0	29	7	24	0	9	3
4	7	0	25	0	94	3	73	4	27	2
TOTAL	29	0	43	0	127	10	97	4	37	6
SENSIBIL. IC95 (%)	68,97 49,17-84,72		90,70 77,86-97,41		96,85 92,13-99,14		100 96,27-100		97,30 85,84-99,93	
VPP IC95 (%)	100 83,16-100		100 90,97-100		92,48 86,61-96,34		96,04 90,17-98,91		87,81 73,80-95,92	

**Figura 51.** Distribución (%) de número de criterios de Curaçao según rango de edad.

Resumen: La sensibilidad de los criterios clínicos de Curaçao para el diagnóstico de HHT fue del 94,59%. En edades precoces esta sensibilidad fue inferior (68,97%) y prácticamente del 100% en edades avanzadas.

4.4 EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES.

Entre el 1 de enero del 2005 y el 31 de diciembre de 2013 un total de 187 pacientes (96 mujeres y 91 varones) mayores de edad, cumplieron la escala descriptiva y la escala visual analógica (EQ-VAS) de la herramienta Euroqol 5D-3L. La media de edad fue de 48,75 años (DS:14,79); 47,65 (SD:14,16) en mujeres y 49,92 (DS:15,41) en varones. El 35,29% (66 casos) eran HHT1, el 57,75% (108 pacientes) eran HHT2, mientras que no se identificó mutación en 12 ocasiones (6,42%) y un único enfermo portaba mutación en Smad 4 (0,53%). La distribución por rango de edad y sexo se muestra en la figura 52.

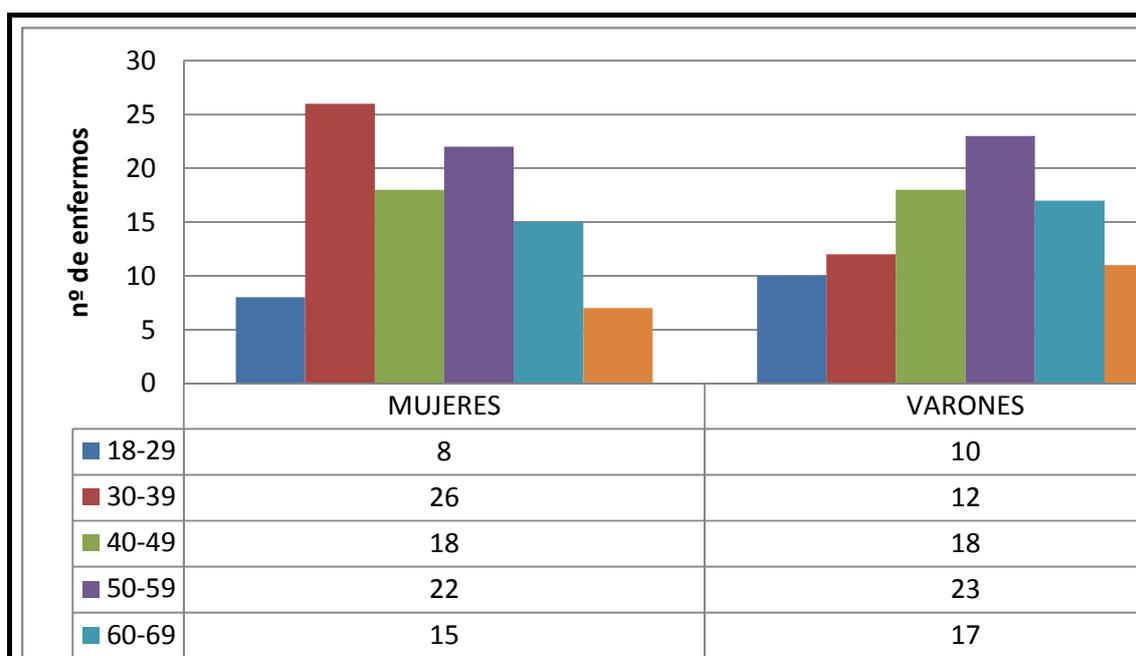


Figura 52. Distribución de la población por rango de edad y sexo.

4.4.1 Análisis descriptivo por dimensiones del estado de salud.

Los resultados del perfil de salud considerando la proporción de pacientes en cada nivel de las cinco dimensiones analizadas y por subgrupos de edades, se muestran en la tabla 45.

Las dimensiones más afectadas globalmente en los pacientes de HHT fueron la de dolor/malestar y ansiedad/depresión, mientras que el cuidado personal fue el menos alterado. Los pacientes en rangos de edad superiores a 70 años son

los que refirieron peores puntuaciones globales aunque en edades medias entre 40 y 69 hubo mayor alteración de las actividades cotidianas y dolor/malestar.

Tabla 45. Población según nivel en cada dimensión del estado de salud por grupo de edad.

EQ-5D DIMENSION		GRUPOS DE EDAD						TOTAL
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
MOVILIDAD	Nivel 1	100%	97,4%	80,5%	73,3%	50,0%	44,4%	75,4%
	Nivel 2	0,0%	2,6%	19,4%	26,7%	50,0%	55,5%	24,6%
	Nivel 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
CUIDADO PERSONAL	Nivel 1	100%	97,4%	94,4%	93,3%	78,1%	94,4%	92,0%
	Nivel 2	0,0%	2,6%	5,5%	6,7%	21,9%	5,5%	8,0%
	Nivel 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ACTIVIDADES COTIDIANAS	Nivel 1	94,4%	73,7%	83,3%	71,1%	62,5%	77,8%	75,4%
	Nivel 2	5,5%	26,3%	11,1%	20,0%	31,2%	22,2%	20,3%
	Nivel 3	0,0%	0,0%	5,5%	8,9%	6,2%	0,0%	4,3%
DOLOR/MALESTAR	Nivel 1	77,8%	60,5%	50,0%	51,1%	40,6%	38,9%	52,4%
	Nivel 2	22,2%	36,8%	44,4%	46,7%	53,1%	61,1%	44,4%
	Nivel 3	0,0%	2,6%	5,5%	2,2%	6,2%	0,0%	3,2%
ANSIEDAD/DEPRESIÓN	Nivel 1	77,8%	68,4%	58,3%	51,1%	40,6%	44,4%	56,1%
	Nivel 2	22,2%	28,9%	38,9%	46,7%	50,0%	44,4%	39,6%
	Nivel 3	0,0%	2,6%	2,8%	2,2%	9,4%	11,1%	4,3%

Si consideramos la dualidad presencia de problemas (niveles 2 y 3) vs. ausencia de problemas (nivel 1) en cada dimensión, se observaron igualmente mayores proporciones de alteración en ansiedad/depresión y dolor/malestar siendo de nuevo el cuidado personal como el menos afectado (tabla 46).

Tabla 46. Frecuencia de problemas vs. ausencia de los mismos según dimensión y edad.

EQ-5D DIMENSION		GRUPOS DE EDAD						TOTAL
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
MOVILIDAD	No problema	18	37	29	33	16	8	141
	Problema	0	1	7	12	16	10	46
CUIDADO PERSONAL	No problema	18	37	34	42	25	17	173
	Problema	0	1	2	3	7	1	14
ACTIVIDADES COTIDIANAS	No problema	17	28	30	32	20	14	141
	Problema	1	10	6	13	12	4	46
DOLOR/MALESTAR	No problema	14	23	18	23	13	7	98
	Problema	4	15	18	22	19	11	89
ANSIEDAD/DEPRESIÓN	No problema	14	26	21	23	13	8	105
	Problema	4	12	15	22	19	10	82

En la figura 53 se muestra la distribución de presencia de problemas en alguna de las dimensiones por rango de edad y como se puede apreciar los pacientes mayores de 70 años fueron los que presentaron mayor deterioro en todas las dimensiones salvo en actividades cotidianas donde el rango de peor

puntuación correspondió a los grupos entre 50-59 y 60-69, así como en cuidado personal donde la población más afectada fue la de 60-69.

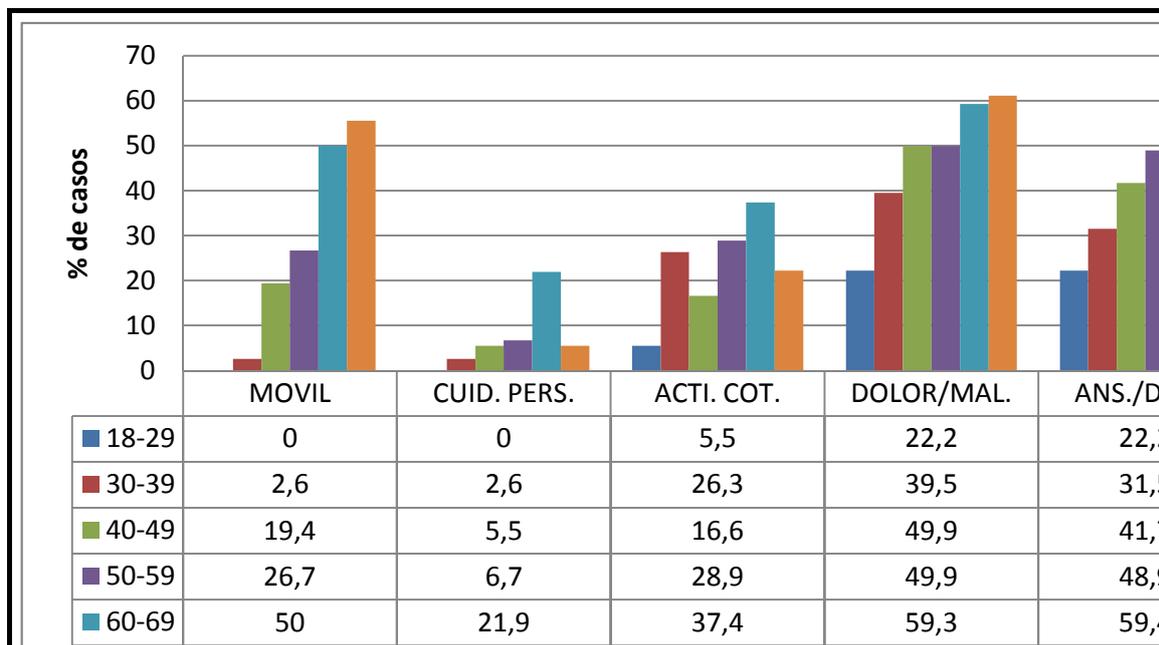


Figura 53. Perfil de la población (% que refieren problemas).

Comparando los resultados de la población HHT analizada con los descritos en la encuesta nacional de salud de España 2011/2012, donde se utiliza la herramienta Euroqol 5D-5L sobre una población representativa de 26.502 personas, los pacientes HHT declararon un nivel superior de problemas en todas las dimensiones del sistema descriptivo, sobretodo más acusado en los parámetros de ansiedad/depresión y dolor/malestar (fig. 54).

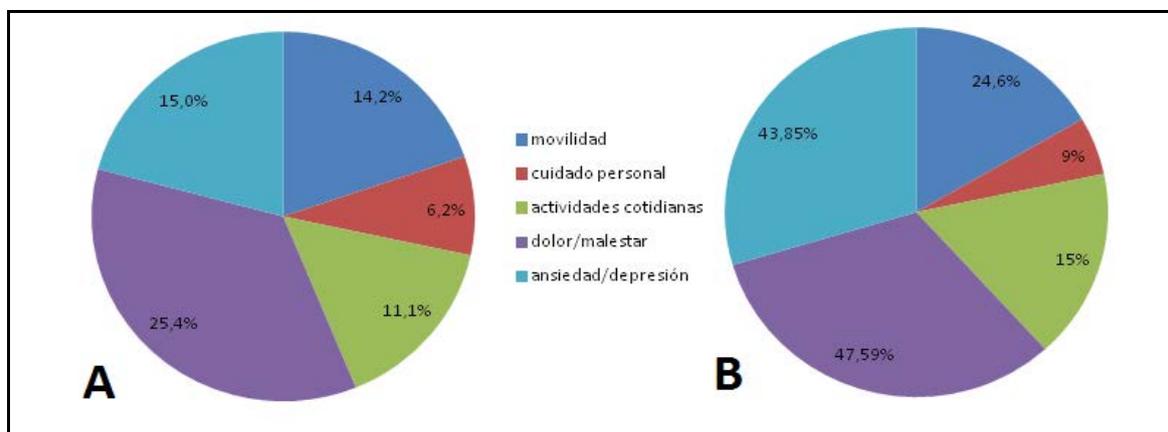


Figura 54. Porcentaje de población que declara problemas en cada una de las dimensiones (A: encuesta nacional de salud de España; B: población HHT a estudio).

En la tabla 47 se muestra el análisis comparativo de los parámetros descriptivos de estado de salud, respecto a distintos estudios realizados en población española tanto general como de pacientes crónicos y críticos que aplicaron la herramienta EQ-5D-3L (Encuesta de salud de Cataluña, ESCA, 1995 [270] y Encuesta de estado de salud de la población general de Navarra 1995 [271]). Como se observa, la población HHT obtuvo resultados similares a la población de enfermos crónicos.

Tabla 47. Comparación de la población HHT respecto a estudios españoles en población general, de pacientes crónicos y de enfermos críticos..

EQ-5D	POBLACIÓN GENERAL		PACIENTES (GENERAL)		PACIENTES HHT (n=187)
	Cataluña (n=12.245)	Navarra (n=300)	Crónicos (n=120)	Críticos (n=103)	
MOVILIDAD					
1	89,1	85,3	63,3	13,6	75,4
2	10,7	14,7	36,7	37,9	24,6
3	0,2	0	0	48,5	0
CUIDADO PERSONAL					
1	98,0	96,6	91,7	22,3	92,0
2	1,8	3,4	8,3	35,0	8,0
3	0,2	0	0	42,7	0,0
ACTIVIDADES COTIDIANAS					
1	93,6	89,0	85,8	4,9	75,4
2	5,8	9,7	12,5	14,6	20,3
3	0,6	1,3	1,7	80,6	4,3
DOLOR/MALESTAR					
1	74,2	70,6	42,5	38,8	52,4
2	21,1	23,7	49,2	55,3	44,4
3	4,7	5,7	8,3	5,8	3,2
ANSIEDAD/DEPRESIÓN					
1	86,3	82,2	62,5	62,1	56,1
2	11,4	14,1	30,8	29,1	39,6
3	2,3	3,7	6,7	8,7	4,3

Resumen: Las dimensiones del perfil de calidad de vida más alteradas en los pacientes con HHT son el dolor/malestar y la ansiedad/depresión observándose un aumento en la tasa de problemas con la edad. Comparativamente con la población general los enfermos HHT presentaron mayores porcentajes de problemas en las 5 dimensiones analizadas, con datos similares a series de enfermos crónicos.

4.4.2 Análisis de escala visual analógica.

Considerando los valores en la escala analógica visual (rango de 0 a 100 de peor a mejor percepción subjetiva del estado de salud) estos fueron similares en hombres y mujeres ($p=0,75$), empeoraron significativamente con la edad en el grupo total y en hombres. La puntuación fue inferior en los pacientes con HHT2 y sin mutación identificada (en este último caso los valores fueron estadísticamente significativos) (tabla 48).

Tabla 48. Valores en la escala analógica visual analógica por edad, sexo y genética.

EQ VAS	GRUPOS DE EDAD (MUJERES)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
<i>n</i>	8	26	18	22	15	7	96	0,16
Media	87,5	79,0	71,67	68,86	69,33	73,57	74,10	
-DS	11,34	17,73	21,76	20,75	20,43	20,15	19,80	
EQ VAS	GRUPOS DE EDAD (HOMBRES)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
<i>n</i>	10	12	18	23	17	11	91	0,03
Media	87,5	81,25	70,0	69,65	67,06	73,64	73,20	
-DS	11,12	16,53	17,15	19,05	16,87	19,76	18,10	
EQ VAS	GRUPOS DE EDAD (TOTAL)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
<i>n</i>	18	38	36	45	32	18	187	0,001
Media	87,5	79,71	70,83	69,27	68,12	73,61	73,67	
-DS	10,88	17,17	19,33	19,68	18,35	19,31	18,95	
Mediana	90	85	77,5	75	72,5	70	80	
-25	80	70	55	60	57,5	61,25	60	
-75	95	93,75	81,25	80	80	87,5	90	

EQ VAS	ENG	ALK1	SMAD4	NO ID	TOTAL	VALOR P
<i>n</i>	66	108	1	12	187	0,016
Media	75,66	73,68	20	67,08	73,67	
-DS	17,25	19,62		15,29	18,95	

Comparando los datos de la serie HHT con otros históricos de poblaciones generales y de pacientes crónicos y críticos los pacientes con HHT otorgaron puntuaciones elevadas a su percepción de estado de salud (tabla 49), sin embargo tomando en consideración valores del EQ-VAS en la encuesta nacional de salud de España 2011/2012 y comparando ambas poblaciones por edades, los enfermos con HHT presentaron valores inferiores en todos los casos, más acusados en edades medias de la vida, salvo en pacientes de 75 años o más.

El valor medio en el caso de la HHT también fue inferior al de la población general (fig. 55).

Tabla 49. Comparación de la población HHT respecto a estudios españoles en población general, de pacientes crónicos y de enfermos críticos.

EQ-5D	POBLACIÓN GENERAL		PACIENTES (GENERAL)		PACIENTES HHT (n=187)
	Cataluña (n=12.245)	Navarra (n=300)	Crónicos (n=120)	Críticos (n=103)	
VAS media	71,3	71,6	63,9	53,0	73,67

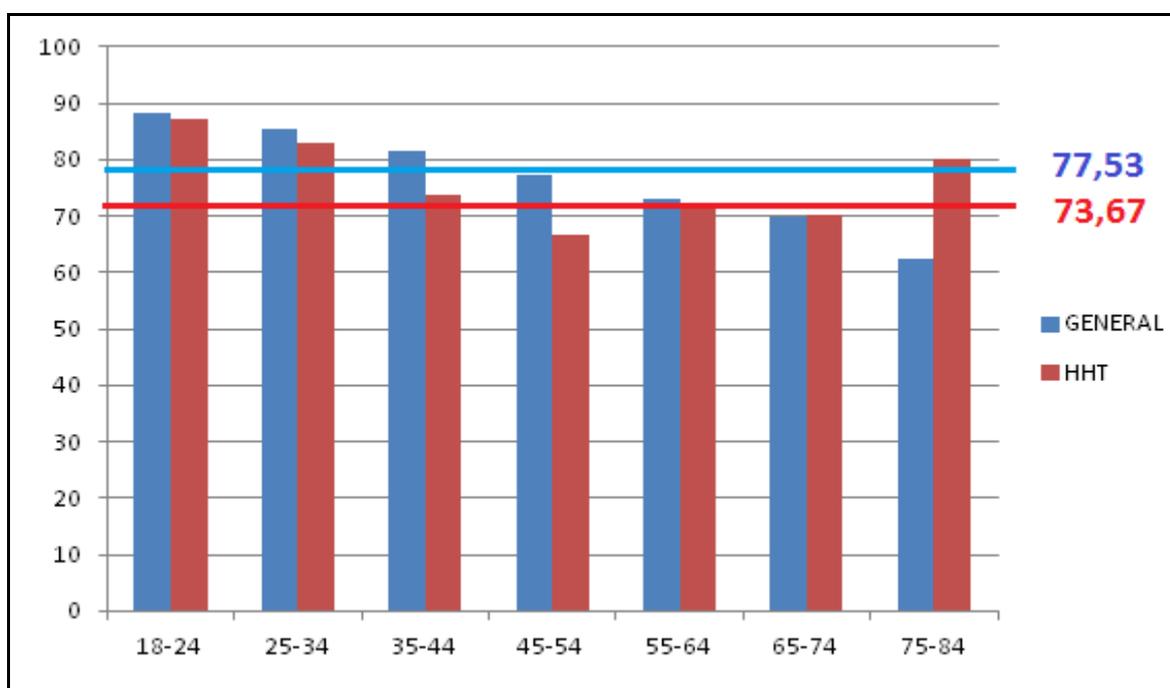


Figura 55. Comparativa de EQ VAS entre población HHT y resultados de la encuesta nacional de salud de España.

Resumen: El valor cuantitativo asignado por los pacientes HHT al EQ-VAS fue generalmente inferior al de la población general sin observarse diferencias significativas considerando sexo. La puntuación empeoró con la edad en el grupo total y en varones de forma significativa. Los pacientes con HHT2 y aquellos en los que no se identificó la mutación otorgaron valores inferiores (en este último caso con significación estadística).

4.4.3 Análisis de tarifa social.

Los resultados de la puntuación obtenida en la tarifa social (valor numérico obtenido basado en la puntuación asignada en el estudio descriptivo de dimensiones de salud y adaptado a la población española), se muestran en la tabla 50. Los valores disminuyeron progresivamente con la edad en todos los grupos, tanto en mujeres como en varones, con valores estadísticamente significativos en el caso de la población global y de varones aunque en estos últimos se observó una recuperación de la puntuación en pacientes de 70 años o superior. No se observaron diferencias significativas considerando el sexo ($p=0,86$) aunque si por genética con inferior puntuación de los pacientes con HHT2 y con mutación no identificada ($p=0,006$).

Tabla 50. Valores de tarifa social por edad, sexo y genética.

TARIFA	GRUPOS DE EDAD (MUJERES)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
n	8	26	18	22	15	7	96	0,017
Media	0,92	0,81	0,77	0,74	0,69	0,63	0,76	
-DS	0,11	0,16	0,23	0,18	0,15	0,19	0,19	
TARIFA	GRUPOS DE EDAD (HOMBRES)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
n	10	12	18	23	17	11	91	<0,001
Media	0,92	0,89	0,80	0,74	0,61	0,75	0,77	
-DS	0,13	0,15	0,17	0,20	0,24	0,14	0,20	
TARIFA	GRUPOS DE EDAD (TOTAL)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
n	18	38	36	45	32	18	187	<0,001
Media	0,92	0,83	0,79	0,74	0,65	0,70	0,7	
-DS	0,12	0,16	0,2	0,19	0,20	0,17	0,19	
Mediana	1	0,79	0,79	0,74	0,7	0,72	0,79	
-25	0,8	0,74	0,73	0,68	0,59	0,66	0,69	
-75	1	1	1	0,8	0,79	0,79	1	

TARIFA	ENG	ALK1	SMAD4	NO ID	TOTAL	VALOR P
n	66	108	1	12	187	
Media	0,78	0,76	0,11	0,73	0,77	0,006
-DS	0,17	0,21		0,12		

En la tabla 51 se muestra la comparación entre los valores en poblaciones generales y de enfermos crónicos y críticos, respecto a pacientes HHT. Estos últimos presentaron una peor puntuación respecto a población general, equiparándose a series de pacientes crónicos y superando claramente a la obtenida por pacientes críticos.

Tabla 51. Valores de tarifa social en población HHT respecto a población española general, de crónicos y críticos.

	TARIFA PUNTUACIÓN			
	media	mediana	mínimo	máximo
<i>Población general</i>				
<i>ESCA (n=12245)</i>	0,89	1,0	-0,08	1
<i>Navarra (n=300)</i>	0,87	1,0	0,12	1
<i>Usuarios generales</i>				
<i>Cornellá (n=294)</i>	0,84	0,80	0,32	1
<i>Hospitalet (n=600)</i>	0,85	1,0	0,22	1
<i>Pacientes</i>				
<i>Crónicos (n=120)</i>	0,75	0,78	0,17	1
<i>Críticos (n=103)</i>	0,27	0,22	-0,02	1
<i>Pacientes HHT (n=187)</i>	0,77	0,79	0,11	1

Resumen: Considerando el índice de tarifa social, los pacientes con HHT presentaron una peor puntuación que la población general, con valores similares a series de pacientes crónicos. La puntuación disminuyó de manera significativa con la edad en el grupo total y en varones, sin observarse diferencias por sexo pero sí por genética donde los valores fueron inferiores en enfermos con HHT2 y mutación no identificada ($p=0,006$).

4.4.4 Análisis de impacto subjetivo de severidad de epistaxis sobre calidad de vida.

La valoración subjetiva de los pacientes en cuanto a su percepción de calidad de vida referida a las epistaxis nasales se realizó también atendiendo a una escala que estratificó dicha afectación en leve/moderada/severa. Se analizaron datos de la población en la cual se disponía de estudios de calidad de vida para poder proceder con estudios comparativos. No hubo diferencias por sexo ($p=0,66$). Los pacientes menores de 18 años en su totalidad, tanto hombres como mujeres, refirieron afectación leve, mientras que el porcentaje de afectación moderada y severa fue aumentando con la edad en ambos sexos, con valores estadísticamente significativos en el caso de las mujeres. Considerando la genética no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 52).

Tabla 52. Valoración de calidad de vida referida a epistaxis estratificada y por edad, sexo y genética considerando impacto subjetivo.

	GRUPOS DE EDAD (MUJERES)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
<i>n</i>	8	26	18	22	15	7	96	0,001
SEVERA	0	2	2	5	4	4	17	
MODERADA	0	10	5	8	5	1	29	
LEVE	8	14	11	9	6	2	50	
	GRUPOS DE EDAD (HOMBRES)						TOTAL	VALOR P
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		
<i>n</i>	10	12	18	23	17	11	91	<0,001
SEVERA	0	1	4	7	5	3	20	
MODERADA	0	2	3	8	6	4	23	
LEVE	10	9	11	8	6	4	48	
EPISTAXIS IMPACTO	GRUPOS DE EDAD (TOTAL)						TOTAL	VALOR P
<i>n</i>	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+		0,001
SEVERA	18	38	36	45	32	18	187	
MODERADA	0	3	6	12	9	7	37	
LEVE	0	12	8	16	11	5	52	
	18	23	22	17	12	6	98	
EPISTAXIS IMPACTO	ENG	ALK1	SMAD4	NO ID	TOTAL	VALOR P		
<i>n</i>	66	108	1	12	187	0,71		
SEVERA	11	24	1	1	37			
MODERADA	19	31	0	2	52			
LEVE	36	53	0	9	98			

Se realizó además una comparación de las medias de edad en cada categoría de impacto por sexos, observándose un aumento significativo de la misma en todos los pacientes en los casos de afectación moderada y severa; es decir los enfermos con mayor grado subjetivo de afectación tenían más edad. Procediendo al análisis por sexos, esta diferencia fue también significativa en el caso de los varones mientras que en el caso de las mujeres se situó en el límite de significación (tabla 53).

Resumen: Los pacientes HHT de mayor edad, tanto mujeres como varones, percibieron la afectación de su calidad de vida en relación con las epistaxis nasales como más severa. Considerando esta escala no existieron diferencias según tipo de genética.

Tabla 53. Impacto subjetivo de las epistaxis y media de edad.

MUJERES	N	MEDIA EDAD	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	Valor P
leve	50	43,48	14,08	1,99	39,48-47,48	19	73	0,001
moderado	29	49,00	12,04	2,24	44,42-53,58	30	75	
grave	17	57,59	12,90	3,13	50,95-64,23	33	76	
Total	96	47,65	14,16	1,44	44,78-50,52	19	76	
HOMBRES	N	MEDIA EDAD	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	Valor P
leve	48	43,71	16,0	2,32	39,04-48,37	18	75	<0,001
moderado	23	56,97	11,72	2,44	51,89-62,03	32	79	
grave	20	56,75	10,97	2,45	51,62-61,88	39	72	
Total	91	49,92	15,41	1,61	46,71-53,13	18	79	
GLOBAL	N	MEDIA EDAD	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	Valor P
leve	98	43,59	15,01	1,52	40,58-46,60	18	75	<0,001
moderado	52	52,52	12,44	1,72	49,06-55,98	30	79	
grave	37	57,14	11,74	1,93	53,22-61,05	33	76	
Total	187	48,75	14,79	1,08	46,62-50,89	18	79	

4.4.5 Relación entre parámetros de calidad de vida e impacto subjetivo de severidad de epistaxis.

Se realizó un análisis con intención de establecer el grado de correlación entre el impacto subjetivo que hacen los enfermos HHT sobre la severidad de sus epistaxis nasales y su repercusión sobre la calidad de vida, con los parámetros cuantitativos de las escalas de calidad de vida utilizadas (EQ VAS y tarifa social del Euroqol 5D-3L). Se observó una asociación estadísticamente significativa en ambos casos entre severidad percibida y valores asignados al EQ VAS e igualmente entre severidad percibida y puntuación obtenida en la tarifa social (tablas 54 y 55), tanto globalmente como en mujeres y varones por separado

Resumen: Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre los valores obtenidos para la población analizada en el EQ-VAS y en la tarifa social con la percepción subjetiva de severidad según la escala estratificada en leve/severa/moderada.

Tabla 54. Comparación de valores EQ-VAS y percepción de severidad de epistaxis.

EQ VAS MUJERES	n	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	ANOVA
leve	50	80,48	16,98	2,40	75,65-85,31	40	100	0,000
moderado	29	75,86	14,70	2,73	70,27-81,46	40	100	
grave	17	52,35	20,77	5,04	41,67-63,03	20	100	
Total	96	74,10	19,80	2,02	70,09-78,12	20	100	
EQ VAS HOMBRES	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	ANOVA
leve	48	79,63	15,43	2,23	75,15-84,10	30	100	0,000
moderado	23	72,83	15,51	3,23	66,12-79,53	40	100	
grave	20	58,25	18,59	4,16	49,55-66,95	30	90	
Total	91	73,21	18,10	1,90	69,44-76,98	30	100	
EQ VAS GLOBAL	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	ANOVA
leve	98	80,06	16,16	1,63	76,82-83,30	30	100	0,000
moderado	52	74,52	14,99	2,08	70,35-78,69	40	100	
grave	37	55,54	19,57	3,22	49,02-62,07	20	100	
Total	187	73,67	18,95	1,39	70,93-76,40	20	100	

Tabla 55. Comparación de valores de tarifa social y percepción de severidad de epistaxis.

TARIFA SOCIAL MUJERES	n	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	ANOVA
leve	50	0,80	0,18	0,02	0,75-0,86	0,33	1,00	0,000
moderado	29	0,80	0,11	0,02	0,76-0,84	0,64	1,00	
grave	17	0,59	0,22	0,05	0,47-0,70	0,11	0,80	
Total	96	0,76	0,19	0,02	0,73-0,80	0,11	1,00	
TARIFA SOCIAL HOMBRES	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	ANOVA
leve	48	0,84	15,19	0,02	0,79-0,88	0,49	1,00	0,000
moderado	23	0,76	21,72	0,04	0,66-0,85	0,21	1,00	
grave	20	0,62	22,43	0,05	0,52-0,73	0,17	1,00	
Total	91	0,77	20,39	0,02	0,73-0,81	0,17	1,00	
TARIFA SOCIAL GLOBAL	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	IC 95%	MÍN.	MÁX.	ANOVA
leve	98	0,82	0,17	0,02	0,79-0,85	0,33	1,00	0,000
moderado	52	0,78	0,17	0,02	0,73-0,83	0,21	1,00	
grave	37	0,61	0,22	0,04	0,53-0,68	0,11	1,00	
Total	187	0,77	0,20	0,01	0,74-0,80	0,11	1,00	

4.5 EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BACEDOXIFENO A UNA SUBPOBLACIÓN DE MUJERES MENOPÁUSICAS CON HHT DE LA MUESTRA.

4.5.1 Evaluación de la efectividad y seguridad de la administración de 20 mgrs./día de bacedoxifeno en cuanto a la evolución de los síntomas relacionados con la epistaxis, a los 180 días de seguimiento.

En el año 2013 se realizó un estudio de intervención sobre una población de mujeres con HHT y osteoporosis que recibieron como tratamiento 20 mgrs/día de bacedoxifeno para evaluar respuesta sobre sangrados nasales. Se tomaron como variables pre-post la frecuencia y cantidad de epistaxis según la escala de Sadick y los niveles de hemoglobina.

En el periodo citado, se incluyeron en el estudio 5 mujeres postmenopáusicas sin antecedentes de enfermedad tromboembólica previa y con estudio de hipercoagulabilidad normal (rango de edad 58-69) que recibieron una dosis de 20 mgrs/día de bacedoxifeno vía oral. Todas las pacientes cumplieron el periodo de tratamiento del estudio y en ningún caso se observaron efectos secundarios clínicos ni en controles analíticos. De las 5 pacientes, 4 fueron HHT2 y 1 HHT1. Todas precisaban suplementos férricos orales antes del tratamiento.

La variación en cantidad y frecuencia pre-post tratamiento se muestra en la figura 55 y los resultados globales en la tabla 56.

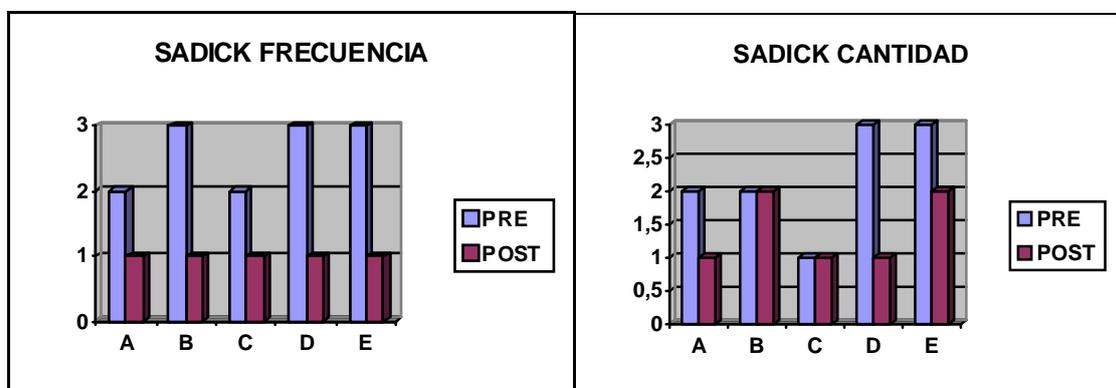


Figura 55. Escala de Sadick pre-post tratamiento con bacedoxifeno.

Tabla 56. Resultados globales del estudio observacional con bacedoxifeno.

PACIENTE	EDAD	GENÉTICA	MUTACIÓN	SADICK PRE	SADICK POST	Hb. PRE	Hb. POST	CRITERIOS CLÍNICOS
A	61	HHT1	c.1686+5G>C intrón 11	II/II	I/I	10,2	13,8	E, T, MAVPs, MAVh, GI
B	63	HHT2	c.841G>T exón 7	III/II	I/II	12,2	13,9	E, T, MAVp
C	57	HHT2	c.144_145dupG exón 3	II/I	I/I	12	12,5	E, T, MAVp
D	51	HHT2	c.983A>C exón 7	III/III	I/I	13,5	13,9	E, T, MAVp, MAVh
E	67	HHT2	c.430C>T exón 4	III/III	I/II	13,8	13,5	E, T, MAVp
Media						12,34	13,52	
DS						1,43	0,59	

Tras 3 meses se observó un descenso de frecuencia y cantidad de al menos un grado en el 100% de las pacientes. Adicionalmente se observó un aumento de los niveles de hemoglobina del 10,84% de media, con descenso únicamente en un caso (-2,17%) (fig. 56).

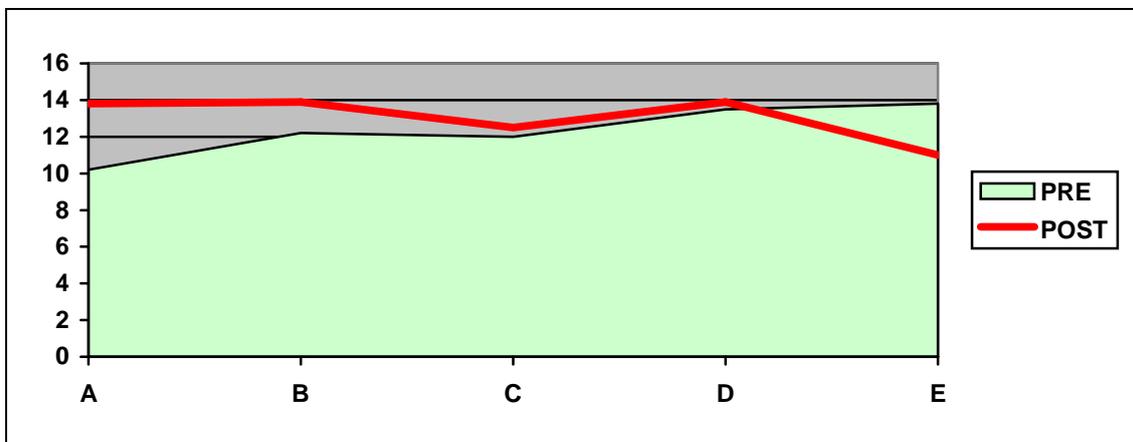


Figura 56. Niveles de hemoglobina pre-post tratamiento con raloxifeno

Resumen: el estudio piloto realizado sobre la población de mujeres menopáusicas con HHT mostró mejoría en los parámetros clínicos de frecuencia/cantidad de epistaxis medidos por la escala de Bergler-Sadick y en los niveles de hemoglobina.

4.5.2 Análisis del impacto del bacedoxifeno sobre la calidad de vida en la subpoblación estudiada.

Los resultados de la evaluación de la calidad de vida en la herramienta Euroqol 5D-3L se muestran en la tabla 57. Todas las pacientes presentaron mejoría en al menos alguno de los tres parámetros analizados.

Tabla 57. Resultados globales del estudio observacional con bacedoxifeno.

PACIENTE	EUROQOL	EUROQOL	TERMO	TERMO	TARIFA	TARIFA
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
A	11111	11111	65	100	1	1
B	11112	11111	75	90	0,80	1
C	11111	11111	95	100	1	1
D	12211	12211	40	50	0,69	0,69
E	11122	11221	90	85	0,74	0,73
Media			73	85	0,85	0,88
DS			21,97	20,62	0,15	0,16

Resumen: En todas las pacientes evaluadas se observó una mejoría en los parámetros de calidad del EuroQol 5D-3L tras la administración de bacedoxifeno.

4.5.3 Estudios moleculares in vivo e in vitro con bacedoxifeno.

Estos estudios se realizaron en el CIB. Los resultados de la medición de los niveles de mRNA de ENG y ALK1 en monocitos activados de pacientes tratados con bacedoxifeno se muestran en la figura 57. Asimismo los niveles de VEGF, habitualmente elevados en pacientes con HHT, estimados mediante la medición de mRNA VEGF, muestran una significativa reducción en los dos pacientes analizados (fig. 58).

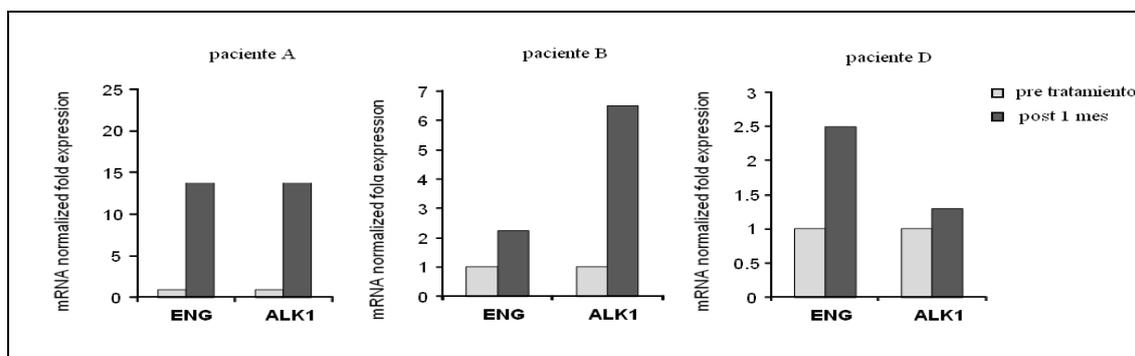


Figura 57. Expresión de ENG, ALK1 pre y postratamiento con bacedoxifeno.

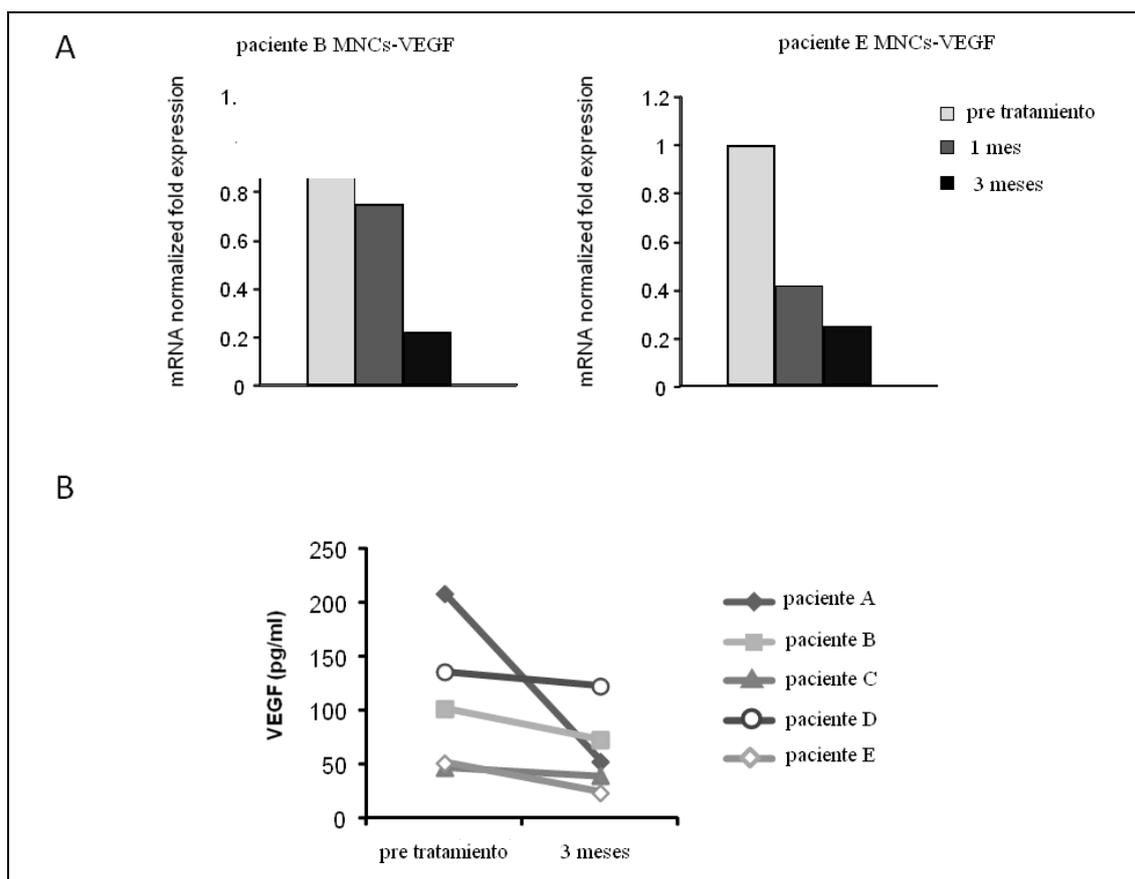


Figura 58. Expresión de VEGF pre y postratamiento con bazedoxifeno.

Se realizaron estudios in vitro monitorizando los niveles de expresión de ENG y ALK1 en células HMEC-1 y BOECs tras su incubación con diferentes dosis de bazedoxifeno cuyos resultados se muestran en la figura 59, observándose un significativo aumento con dosis intermedias de entre 0,05 y 0,2 nM mientras que con dosis máximas de fármaco (1 nM) los niveles de expresión son similares a los registrados en no tratados.

Además se procedió, como se muestra en el apartado E de la figura 59, a la cuantificación de la expresión de ALK1 y ENG en la superficie de BOECs HHT2 y en controles, tratadas con diferentes dosis de bazedoxifeno. El resultado mostró un marcado aumento de la expresión de ALK1 con dosis intermedias de bazedoxifeno (a partir de las 24 horas se logró un máximo con 0,1nM mientras que a partir de las 48 horas ese pico se presentó con dosis inferiores de 0,05 nM. Finalmente la expresión de ENG y ALK1 en células de donantes sanos no se modificó tras la exposición al bazedoxifeno.

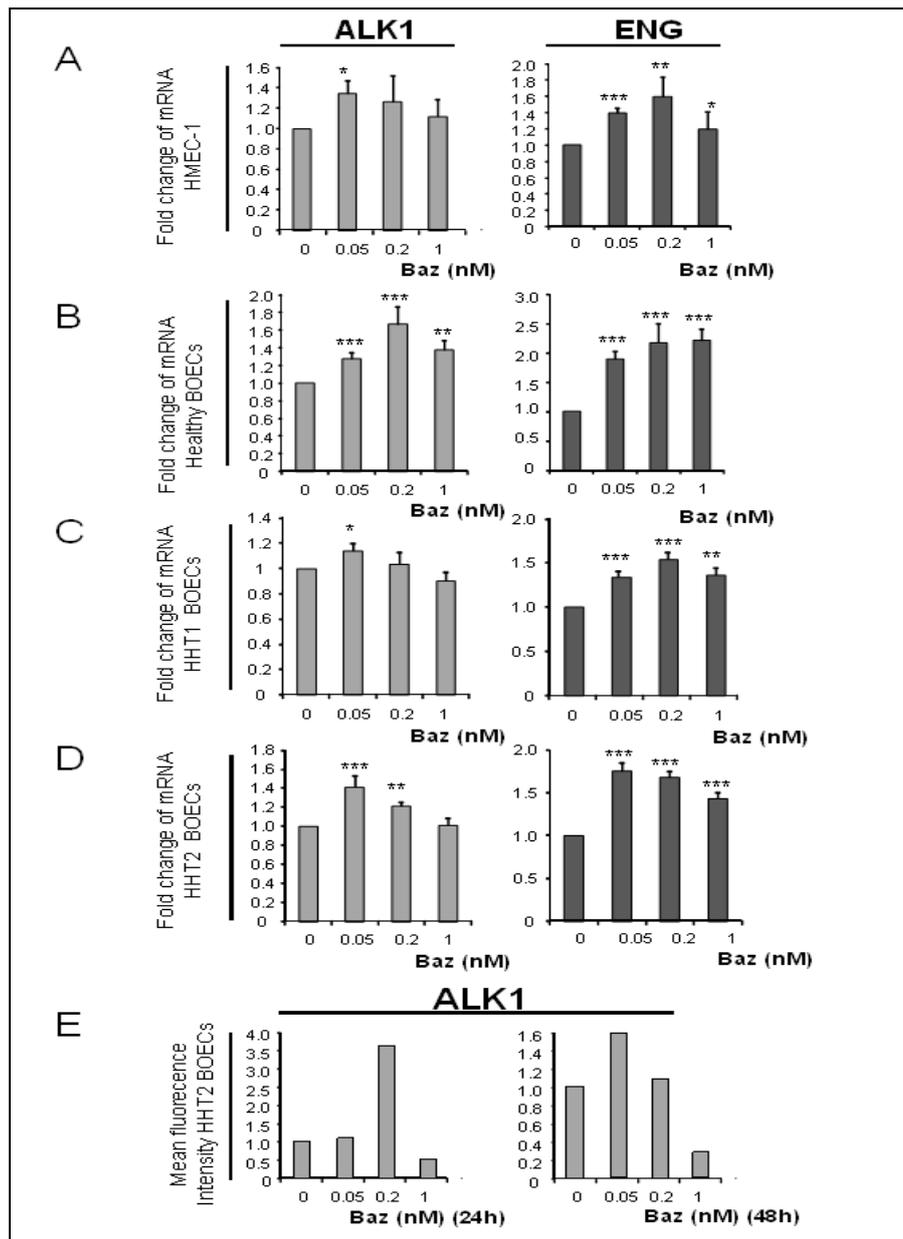


Figura 59. Expresión de ENG, ALK1 en cultivos pre y postratamiento con bacedoxifeno.

En la figura 60 se muestra como tras la disrupción realizada por pipeta en la matriz de cultivo, las células tratadas con bacedoxifeno proceden a una reparación más rápida que las no tratadas, efecto que es máximo con dosis de 0,2 nM de bacedoxifeno.

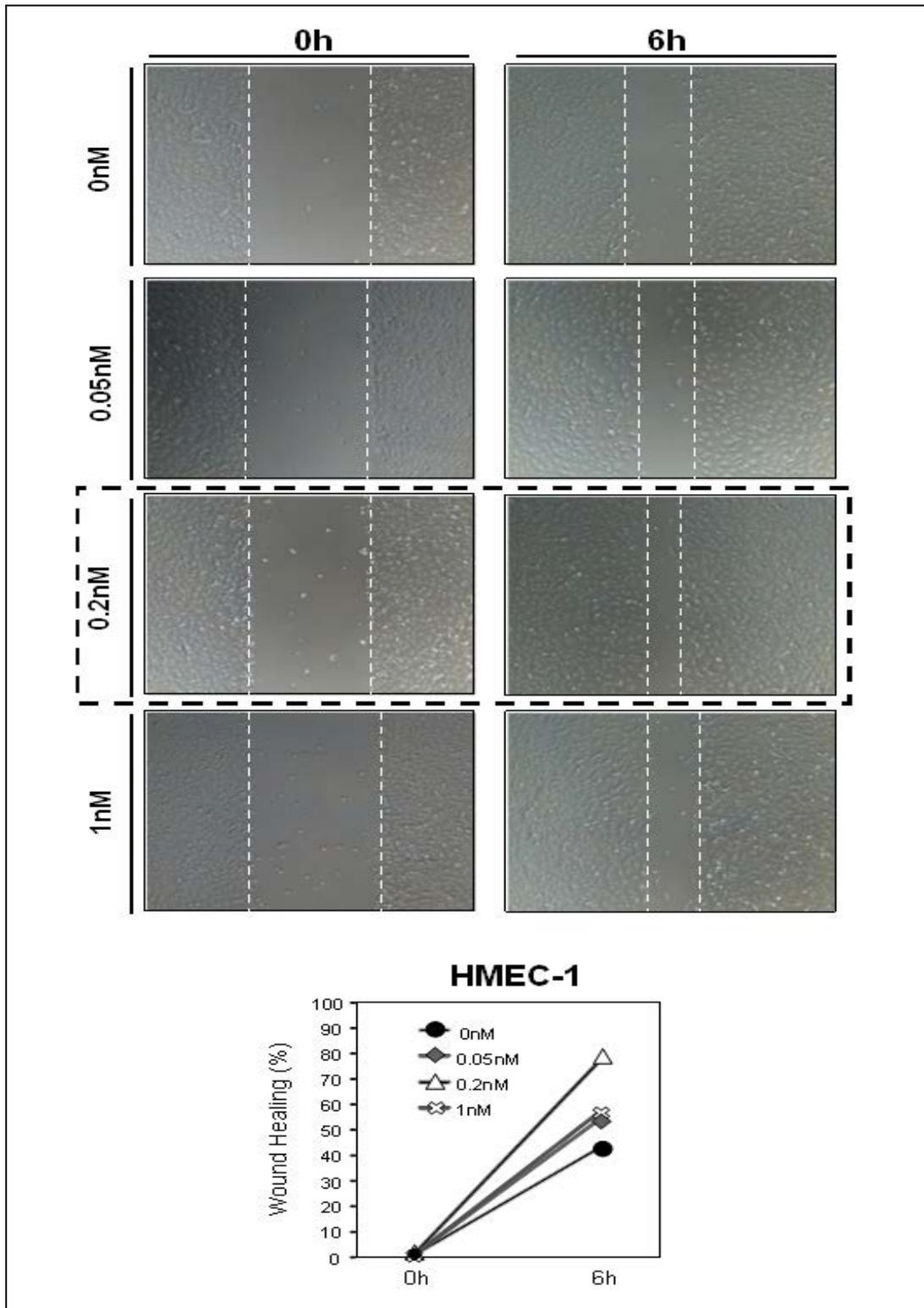


Figura 60. Reparación tras disrupción de la matriz de cultivo.

La observación de la formación de túbulos realizada en placas de cultivo de células BOECs y HMCE-1 se observan en la figura 61, donde se muestra una mayor cantidad de estructuras tubulares tras el tratamiento con bacedoxifeno, sobretodo a dosis de 0,2 nM en comparación con células no tratadas.

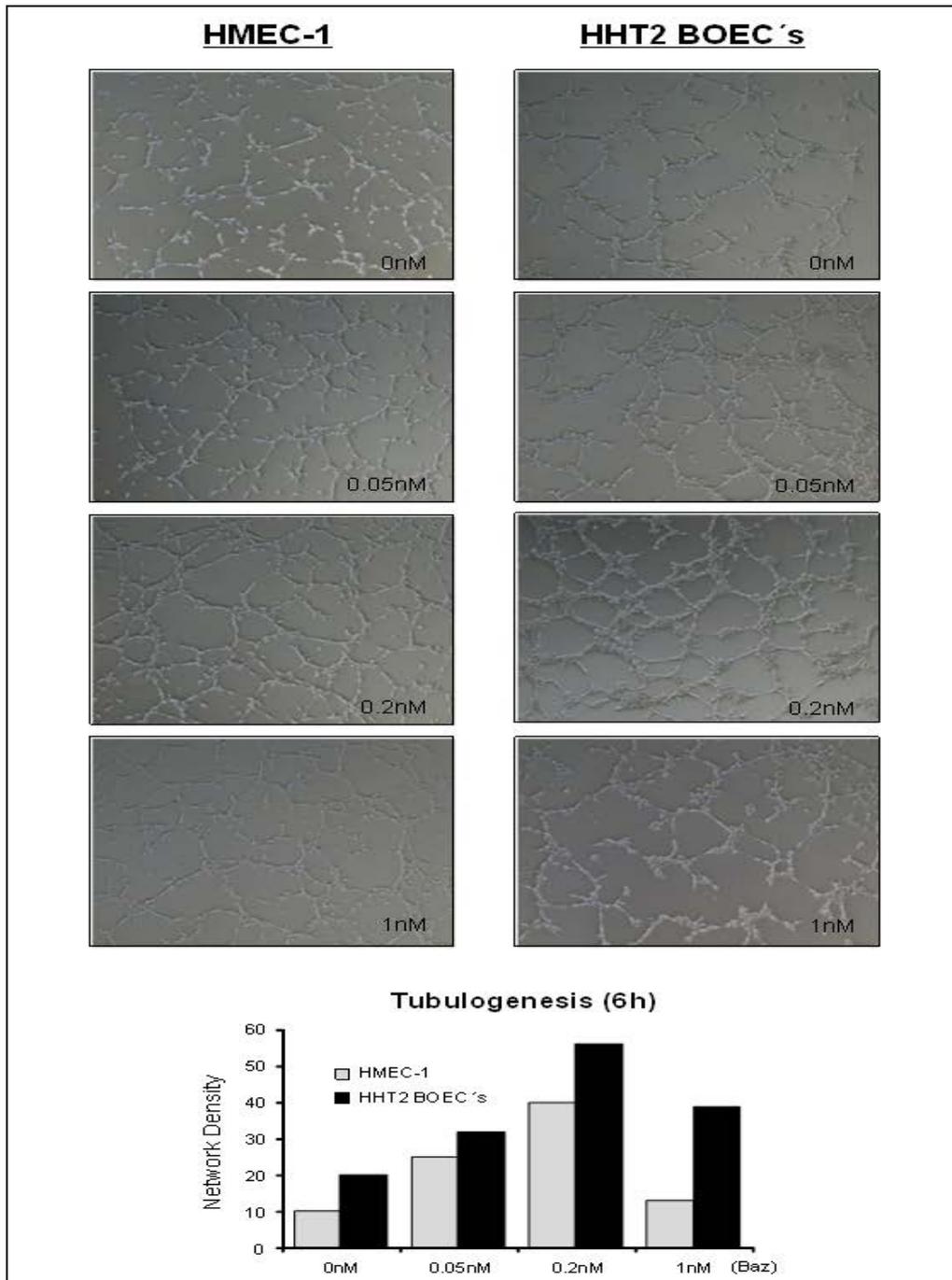


Figura 61. Formación de estructuras tubulares pre y post tratamiento con bacedoxifeno.

Resumen: A nivel molecular, en muestras *in vivo* en monocitos activados e *in vitro* en BOECs, se observó un aumento en la expresión de ENG y ALK1 y de sus mRNA promotores tras la exposición a bacedoxifeno. Adicionalmente *in vivo* se observó un descenso de los niveles de mRNA para VEGF. También se observó una mayor velocidad de reparación y una mayor tasa de formación de túbulos en células endoteliales tratadas con bacedoxifeno.

Los datos clínicos y de investigación in vitro aportados en el estudio observacional con bacedoxifeno, fueron presentados a la EMA en agosto de 2014, considerando la misma que el acetato de bacedoxifeno (Combriza®, Pfizer) cumplía los criterios establecidos para la designación del mismo como fármaco huérfano, decisión ratificada por la Comisión Europea en noviembre del mismo año (fig. 62).



Figura 62. Resolución positiva de la Comisión Europea sobre la recomendación de la EMA para la declaración de fármaco huérfano a bacedoxifeno.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La condición de único centro español incluido y reconocido como Unidad especializada por parte de la HHT Foundation International y el hecho de haber ejercido funcionalmente como Unidad de referencia nacional en el periodo analizado, ha hecho posible a la Unidad HHT del Hospital Sierrallana/Hospital Universitario Marqués de Valdecilla ofrecer atención y obtener datos de una muestra representativa de los pacientes HHT españoles. Esta serie constituye la primera con estas características analizada en España, tanto por el tamaño muestral (hay únicamente tres publicadas anteriormente con 12, 17 y 30 pacientes respectivamente) [20,272,273] como por el número de variables consideradas y por la globalidad de los aspectos incluidos (fenotípicos, genotípicos, de diagnóstico, de calidad de vida y de tratamiento). Por el número de casos estudiados representa una de las mayores bases de datos europea junto con las series británica, franco-italiana, alemana y holandesa [23,16,22,26].

El modelo de colaboración establecido entre la Unidad clínica y el CIB como centralizador de la investigación básica así como la estrecha relación con la Asociación HHT España de pacientes ha favorecido la fluidez en la investigación traslacional y la aplicación precoz sobre la población HHT de los nuevos avances en diagnóstico y tratamiento. Por último el desarrollo de un sistema de control de calidad certificado por la norma ISO 9001, pionero en este tipo de unidades, ha permitido estandarizar las prácticas clínicas en los distintos tipos de atención ofrecidos y minimizar los riesgos para los pacientes además de constituir el elemento catalizador de la mejora continua en la prestación.

Dado que un alto porcentaje (61,63%) de los pacientes atendidos físicamente en las modalidades de ingreso hospitalario y consulta, acudieron procedentes de CCAA distintas a la cántabra, se diseñó una vía clínica para aquellos que requirieron ingreso hospitalario (216 en total) donde se monitorizaron parámetros de cobertura, efectividad, seguridad e incidencias, así como de satisfacción percibida por los pacientes, que permitieron posteriormente establecer planes de acción y de mejora. Dentro de estos planes se consiguió crear un circuito de evaluación clínica completa del paciente en un máximo de

48 horas de ingreso (inicialmente este ingreso era de hospitalización clásica aunque posteriormente se ofreció la posibilidad de manejo ambulatorio en hospital de día con pernocta en exterior).

Aunque la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras de España [274] prevé la creación de centros y unidades de referencia a nivel nacional para dichas patologías, su implantación está suponiendo un reto organizativo debido al número y complejidad de las mismas de tal forma que en la actualidad son muy escasas las que disponen de este tipo de recursos de manera oficial.

Estimación de prevalencia

Desde la creación de la Unidad se han recibido pacientes de todas las CCAA a través del sistema de información del fondo de cohesión (SIFCO). Se articularon actividades de concienciación y difusión para el conocimiento de la patología y del funcionamiento de la Unidad, lo que a nivel local de Cantabria ha supuesto una completa centralización de la atención en la Unidad que ha permitido estimar la prevalencia de la enfermedad de una manera fiable en 1:5936. Esta cifra se sitúa en valores similares a las de las series europeas y americanas aunque lejos de las prevalencias máximas descritas en lugares de alta agregación como las Antillas Holandesas o la isla de Funen (Dinamarca) [19,4]. Hay que destacar el hecho del aumento en el número de casos respecto a la serie inicial presentada por Morales C. y cols [20] en el año 1997 que establecía para Cantabria una prevalencia de 1/12.200. Este aumento es una tónica habitual tras la apertura o creación de unidades de referencia que favorecen la detección de casos y es indicador del grado de retraso temporal e infradiagnóstico que sufre la misma en condiciones habituales [3,128].

Si se presupone una distribución uniforme de los casos, la población nacional afectada de HHT sería con estos datos de 7835 personas. Sin embargo estudios recientes en poblaciones con mayor riesgo de aislamiento (Gran Canaria) informan de tasas de prevalencia mayor en el entorno de 1:3000 [275]. Estaríamos por tanto ante una enfermedad de baja prevalencia pero más frecuente de lo habitualmente descrito y en todo caso en el límite del criterio definido para la rareza (1:2000), especialmente y como describe la literatura en poblaciones cerradas (islas, situaciones geográficas de aislamiento etc) [276]. Lógicamente las CCAA más cercanas a Cantabria han sido las que más

pacientes remitieron, destacando entre ellas La Rioja y País Vasco, y también las de mayor población absoluta. Curiosamente no se atendió físicamente a ningún paciente de la otra CCAA insular española (Baleares), aunque sí consta la consulta a distancia sobre casos en esa provincia por parte de profesionales médicos a la Unidad HHT.

Basándonos en estos datos de prevalencia nacional, el número de enfermos atendidos en la Unidad en los once años que comprende el estudio, supone un 5,73% del total estimado de pacientes españoles.

La tasa de letalidad achacable a la HHT en la serie fue del 0,16% anual. No existen muchos datos sobre la tasa de mortalidad asociada a la HHT, con estudios que parecen indicar una ligera menor esperanza de vida en estos pacientes con respecto a la población general, estimada en unos 3 años inferior en el caso de la HHT con respecto a la media de la población no HHT [129,130] debido sobretodo a complicaciones neurológicas y gastrointestinales. Estudios recientes de comorbilidades en pacientes con HHT parecen además mostrar diferencias en los tipos de neoplasias que presentan estos enfermos (menor incidencia de pulmonar y mayor incidencia de mama) y en procesos infecciosos (más habituales en la enfermedad) por lo que es difícil evaluar la mortalidad asociada a la propia HHT [214,205].

Rasgos genotípicos

Genotípicamente, la población española tuvo un mayor porcentaje de mutaciones en *ACVRL1* que en *ENG*, tanto en número total de casos como por familias, coincidiendo con otras series de países del sur de Europa y sudamericanos que apuntan a esta mayor prevalencia de HHT2 en la zona mediterránea y en Latinoamérica, frente al mayor número de pacientes HHT1 en el norte de Europa y países anglosajones [277-280]. Aunque la distribución genotípica por CCAA mostró un alto porcentaje de las mismas con mayor prevalencia de mutaciones en *ENG*, las regiones con superior cobertura de atención en la Unidad coinciden prácticamente con las que presentaron mayor prevalencia de HHT2 lo que sugiere que en nuestro medio a mayor número de pacientes analizados, mayor probabilidad de objetivar predominio de mutaciones en *ACVRL1*. El porcentaje de pacientes con mutaciones en el gen de Smad 4 (*MADH4*) fue del 0,67%, por tanto ligeramente inferior a otras series

[52,165] donde afecta al 2% de casos. Esto se puede explicar en parte porque la técnica para secuenciación de mutaciones en dicho gen se puso en marcha en el 2007, por tanto con 4 años de retraso respecto a la de los genes principales. Los 3 pacientes identificados como portadores de mutación en el gen de *Smad4* fueron remitidos para estudio digestivo en su centro de origen por lo que no se dispone de datos en cuanto al síndrome de poliposis juvenil hereditaria. Recientemente se ha observado también una potencial asociación entre mutaciones en *MADH4* y aneurismas de aorta torácica (sobretudo en raíz) [281]; sin embargo los dos pacientes de la Unidad que cursaron con aneurisma a ese nivel (uno precisó intervención quirúrgica de urgencia por disección) fueron HHT1 y HHT2 respectivamente.

Destaca en los resultados la alta tasa de identificación de mutación causativa (90% en secuenciación clásica frente a cifras habituales en el entorno de 80% y cerca del 95% si se considera el estudio completo añadiendo técnicas para detección de grandes deleciones/inserciones frente a cifras del 90%) [65,66]. Esto se debe a la elevada sospecha y selección de los casos que se remiten para análisis y a la práctica sistemática de estudios moleculares en la Unidad tanto en el CIB como en la unidad de genética del HUMV, recomendándose su realización a todos los familiares de primer grado y a neonatos de padre/madre afecto. De este modo un bajo porcentaje del 5,58% del total de pacientes que cumplía criterios clínicos de Curaçao para la dolencia, quedaron sin filiación molecular y por tanto serían candidatos a portar alguna de las mutaciones asociadas a la enfermedad y aún no identificadas a pesar de la realización de múltiples estudios de agregación a nivel internacional. La identificación de un nuevo síndrome con fenotipo similar a la HHT y causado por mutaciones en *BMP9* podría justificar un número de casos probablemente inferior al 1% debiéndose considerar su inclusión en el protocolo de estudio genético de los pacientes. Es de esperar que las nuevas técnicas de secuenciación masiva ayuden a completar el mapa genético de la dolencia aunque nuevas teorías como la posible intervención de microRNA en la génesis de la misma o la participación de ciertos polimorfismos en la modulación de distintos fenotipos dan idea de la complejidad de la investigación a este nivel [282,283].

La mayoría de las mutaciones descritas, al igual que las recogidas en la base de datos internacional de la Universidad de Utah, fueron del tipo

missense/nonsense en los dos genes principales y un alto porcentaje de más del 63% fueron descritas de novo, pasando a engrosar el registro internacional. A pesar del carácter monogénico de la HHT, al no existir mutaciones habituales, el diagnóstico se ve dificultado y más si se tiene en cuenta el no despreciable número de alteraciones existentes en intrones y promotor así como las grandes deleciones/inserciones de material genético [55,284]. Dadas las referencias bibliográficas sobre genética en la población HHT, en la Unidad se estableció inicialmente una secuencia preferente para la realización de los estudios moleculares en pacientes índices de nuevas familias de tal modo que se comienza por secuenciación de *ACVRL* y si es negativa se secuencia *ENG*. A posteriori se introdujeron las técnicas de MLPa y la secuenciación de *MADH4* y así en caso de negatividad de *ENG* y *ACVRL1* en la secuenciación clásica, se realizan técnicas MLPa, primero en *ACVRL1* y si es negativo en *ENG*. Finalmente si el paciente cumple criterios clínicos de HHT se realiza secuenciación de *MADH4* y si es negativo estudio MLPa. En el caso de análisis de muestras de pacientes adultos, remitidas habitualmente por centros externos para colaborar en diagnóstico diferencial con otras patologías y que presentan únicamente 1 ó 2 criterios de Curaçao, se realiza únicamente la secuenciación de *ACVR1* y *ENG* (si es negativa la primera). Basándonos en los nuevos datos recogidos en la literatura, sería conveniente valorar una actualización del protocolo de estudio para introducir el estudio de *BMP9* y para comenzar el estudio por *MADH4* en caso de antecedente de patología oncológica gastrointestinal precoz o afectación aneurismática de aorta torácica. Las técnicas de selección embrionaria preimplantacional (DGP) [285] para prevenir la transmisión de enfermedades hereditarias monogénicas han permitido que en el periodo de estudio 3 parejas atendidas en la Unidad hayan podido tener descendencia libre de enfermedad, de hecho el primer nacimiento en HHT por esta técnica comunicado a nivel mundial fue en el año 2008 y pertenece a una pareja de Cantabria remitida por la Unidad HHT que fue atendida en el centro concertado por el servicio cántabro de salud en aquel momento, el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) en su sede del País Vasco.

Epistaxis

Las epistaxis constituyen el síntoma más prevalente en la enfermedad, también en nuestra serie con una tasa de casi el 97% de afectación, similar a datos previamente publicados [131,133]. Hay que tener en cuenta de todos modos que hasta un 50% de la población general no HHT puede cursar con este síntoma y un 2% también de la población sana puede presentar epistaxis junto a telangiectasias [286].

En nuestra serie, como en el resto de las publicadas, hubo un mayor porcentaje de pacientes en todas las edades, que refirieron mayor severidad en la frecuencia de los sangrados que en su cantidad. La media de edad de inicio de los síntomas fue de 15,56 años, elevada en comparación con datos de otras series que indican una media de inicio de 6-7 años [65, 287], debido en parte a las características de la Unidad y del Hospital Sierrallana ya que no recibe pacientes pediátricos excepto en los servicios de urgencias.

En los pacientes con HHT2 el inicio de las epistaxis fue más tardío pero sin embargo necesitaron un mayor número de ingresos y tuvieron más requerimientos transfusionales que los pacientes con HHT1. Esto parece indicar una mayor severidad en la población con mutaciones en *ACVRL1* que no se ha observado previamente salvo en una reciente comunicación que evaluó la puntuación en el HHT-ESS en una población de 183 pacientes observando más severidad en pacientes con HHT2 que además iniciaban las epistaxis de manera más tardía que los HHT1 y precisaban más suplementos de hierro y más intervenciones para paliar sus sangrados [288]. Además de lo anterior, encontramos que los pacientes varones necesitaron también más ingresos hospitalarios y más transfusiones de hemoderivados por lo que en conjunto se podría seleccionar a la población de varones con HHT2 como de especial riesgo de severidad de epistaxis nasales y ofrecer una atención preventiva o de seguimiento específica.

Otro aspecto del estudio es la correlación entre las características macroscópicas de las telangiectasias nasales observadas en la exploración otorrinolaringológica y el tipo de paciente, aunque sí que hay registrados intentos de establecer una puntuación o score de la situación nasal del paciente (incluyendo telangiectasias y tipología, costras etc) con el HHT-ESS [289]. La mayoría de nuestros pacientes presentaron telangiectasias aisladas

puntiformes y se observó una tendencia al desarrollo de lesiones más complejas con la edad y en mujeres.

Telangiectasias

Las telangiectasias típicas de la HHT (redondeadas y en localizaciones características) suelen aparecer a partir de la segunda década de la vida y están presentes en un 75% de la población [17]. La población analizada debido al sesgo de no análisis extensivo de la población pediátrica, presenta una tasa superior al 95%. Analizando la localización de las mismas, al igual que se refleja en otros estudios las más habituales fueron las labiales [290]. En nuestro caso las lesiones labiales fueron además las más frecuentes en edades precoces y hubo una clara tendencia al aumento de telangiectasias mucocutáneas con la edad.

No hubo influencia significativa por sexo en la tasa de telangiectasias en ninguna de las localizaciones analizadas salvo las faciales más frecuentes en varones, lo que indica poca influencia hormonal en su desarrollo aunque las mujeres en edad fértil parecen presentar menos episodios de sangrado por las mismas [250]. Hay estudios que relacionan el número y cantidad de telangiectasias con la afectación gastrointestinal y hepática (más habituales en HHT2) [290], aunque en la serie analizada no hubo diferencias significativas por genética.

Finalmente, es preciso hacer un diagnóstico diferencial en el caso de ciertas patologías que pueden cursar con lesiones de aspecto y localización indistinguible a las telangiectasias de la HHT (ej. síndrome CREST, síndrome de Klippel Trenaunay, cutis marmorata con telangiectasias congénitas) [291-293]. Hay que tener en cuenta además el 2% de la población no HHT que puede presentar simultáneamente epistaxis y telangiectasias típicas [286].

Afectación pulmonar

El diagnóstico de la presencia de shunt o cortocircuito derecha-izquierda pulmonar con ECC de suero salino agitado se describió por primera vez en el año 1976 por Shub et al. [294] aunque relacionado con MAV anatómicas, con el síndrome hepatopulmonar, con defectos cardiacos congénitos y con la anastomosis cavopulmonar.

Varios estudios en los últimos años han postulado la realización de una ECC como método de screening para MAVp en pacientes HHT debido a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo [155] y a la baja probabilidad de complicaciones durante su realización [158], estableciendo una gradación que facilita el cálculo de la probabilidad de presentar MAVp de suficiente tamaño como para ser embolizadas [159]. Este screening es necesario debido a la alta prevalencia de MAVp en esta población y a los elevados riesgos de patología cerebral isquémica o infecciosa en las lesiones no tratadas [150]. Sin embargo existe un porcentaje de población no HHT cifrado entre el 6 y el 28% con paso grado 1 en el ECC [155,159], por lo que es necesario la presencia de al menos un grado 2 para aumentar la sensibilidad de la prueba. De este modo en nuestra serie el porcentaje de afectación pulmonar varía entre el 71,15% si se estima mediante ECC (incluyendo todos los grados) y el 28,25% si se consideran los hallazgos anatómicos en TAC: probablemente el ECC induzca al sobrediagnóstico de afectación pulmonar en HHT (de hecho en la Unidad se suministra la tarjeta de profilaxis antibiótica para procedimientos con riesgo de bacteriemia a todos los pacientes con ECC positivo aunque probablemente no sería necesaria esa cobertura tan amplia) [142,160] y más con estudios recientes que apoyan ese menor riesgo de eventos neurológicos en pacientes con ECC positivo en grado 1 [155]. En los resultados que presentamos, si se consideran como positivos únicamente los ECC paso grado 2 o superior, el porcentaje de afectación pulmonar en la serie se reduciría al 45,94%; por otro lado van surgiendo evidencias sobre la capacidad de los nuevos equipos de TAC multidetector para identificar lesiones anatómicas del tal modo que ambos porcentajes (ECC grado 2 a 4 y detección de MAVp en TAC tenderán probablemente en el futuro a aproximarse).

En el comparativo entre ECC y TAC realizado en nuestro centro, extensivo del realizado por Parra y cols. [159] se reafirma la correlación entre el grado de paso de contraste y la posibilidad de hallazgos en TAC estimándose necesario centrar el estudio en pacientes con paso grado 2-4 para investigar MAVp con métodos más sensibles (TAC o RM) [295].

Por lo demás nuestros resultados confirman el predominio de afectación pulmonar en pacientes con HHT1, el mayor número de lesiones en lóbulos inferiores pulmonares debido al efecto hemodinámico de aumento de presión

respecto a los superiores y un dato nuevo que es el superior número de varones jóvenes afectados sobretodo en el grado 4.

La tasa de recanalización de las MAVp embolizadas (39,40%) es ligeramente superior a la de otras series debido quizás al uso exclusivo de coils de platino frente a otros centros que combinan mecanismos de balón con coils [296].

La tasa de afectación neurológica recogida en nuestra serie es ligeramente inferior a otras previas (cercana al 6%) probablemente debido a la no recogida de eventos menores o subclínicos. La tasa de pacientes con migraña y ECC positivo en la serie fue superior al 6% en consonancia con publicaciones que relacionan esta clínica con la presencia de shunt derecha-izquierda [148].

Afectación abdominal

La afectación hepática en pacientes con HHT es la más frecuente de las referidas a órganos internos y se observa hasta en un 41 al 84% de casos dependiendo del tipo de screening realizado (Ecografía abdominal o TAC abdominal) [105,106]. Aunque existe controversia sobre la conveniencia de realizar un screening para afectación hepática debido al bajo porcentaje de sintomatología asociada [15], recientes estudios prospectivos en población HHT mostraron tasas de morbimortalidad sustanciales (1,1 y 3,6% por año respectivamente), lo que aconseja tanto la realización del mismo como el establecimiento de un protocolo de seguimiento [190]. De este modo en la Unidad HHT se procedió desde el inicio a screening con Ecografía abdominal Doppler y angioTAC toraco- abdominal reducido desde el año 2010 a Ecografía abdominal aislada en el caso de pacientes con paso ECC nulo o grado 1, tras los resultados del estudio de Parra y cols. [159] que indicaron la no necesidad de practicar TAC torácico en este caso. De este modo en la serie a estudio se observó una prevalencia del 72,24% de alteraciones hepáticas con TAC, consistentes sobretodo en la presencia de telangiectasias, masas vasculares y alteraciones de la perfusión, mientras que llama la atención el alto porcentaje de fístulas (26,12%) respecto a otras publicaciones con tasas entre el 8,8 y el 16,9% [190,189], siendo la mayor parte del tipo arterioportales y arteriosistémicas. Esto se debe probablemente al tipo de población aunque también al hecho de que muchas de las lesiones fistulosas son difíciles de valorar con la TAC. De hecho en pacientes a los que se les ha repetido la

prueba recientemente en TAC con mayor capacidad de definición, se ha desechado la existencia de las mismas, por tanto este porcentaje es probablemente ligeramente superior al real.

Los pacientes con malformaciones vasculares hepáticas en nuestra serie como en el resto de las descritas en la literatura fueron sobretodo HHT2 y mujeres [65,277], por tanto parece que en este caso factores hormonales puedan contribuir a su desarrollo.

Además de en el hígado, en los pacientes con HHT es posible ver malformaciones vasculares en otros órganos como el páncreas (6,12% en nuestra serie aunque claramente inferior a otros estudios donde llegan a observarse en el 33-42% de casos [297,298] y más habituales en pacientes con HHT2. También es posible ver MAV en el bazo (2,04% en nuestra serie). Están descritas además lesiones a nivel renal y suprarrenal sin observarse casos en nuestro estudio [299].

Un hallazgo frecuente en nuestros pacientes, ya descrito previamente por Bueno J. [300] es la existencia de variantes anatómicas de la normalidad fundamentalmente a nivel del nacimiento de la arteria hepática y sus ramas en tronco celiaco y arteria mesentérica superior.

Las alteraciones vasculares que se observan en los pacientes con HHT favorecen el desarrollo de focos de hiperplasia nodular focal, un hallazgo observado en el 2,45% de nuestros pacientes, inferior a lo descrito en otras series donde esta alteración está presente hasta en el 16% [189].

Se considera que el trasplante hepático es el tratamiento de elección para casos de afectación hepática severa no respondedora a tratamiento médico, con buenas tasas de respuesta y supervivencia [104,301] aunque hay casos descritos de revascularización anómala sobre injerto [302]. En la serie de la Unidad, únicamente una paciente de 45 años de edad con insuficiencia cardíaca de alto gasto precisó trasplante hepático realizado en el HUMV en el año 2005 permaneciendo estable y con buena respuesta a la fecha [267]. En caso de pacientes no subsidiarios de TOH parece que el uso de antiangiogénicos como el bevacizumab puede ayudar a controlar la sintomatología [232].

Se ha discutido la exclusión de la afectación telangiectásica gastrointestinal dentro de la afectación orgánica interna o cuarto criterio de Curaçao y su

consideración dentro del criterio de telangiectasias mucocutáneas, aunque todavía no se ha procedido a dicho cambio. Esta afectación del tracto gastrointestinal es también frecuente, observándose en hasta el 80% de pacientes aunque solamente un 25% suelen mostrar sintomatología de sangrado activo [57]. En la serie a estudio y considerando que no se realiza screening rutinario para afectación gastrointestinal, dentro de los pacientes que se sometieron a estudio endoscópico alto y/o bajo y/o a estudio por videocápsula, teniendo en cuenta el sesgo de sospecha de sangrado, se observó un 68,67% de alteraciones a este nivel, sobretodo en tracto superior. El tratamiento de los sangrados en estos pacientes es especialmente difícil, precisando tratamientos endoscópicos y farmacológicos de mantenimiento en muchas ocasiones con fármacos en uso compasivo (antiangiogénicos como talidomida, lenalidomida o bevacizumab, o análogos de la somatostatina) [07,124].

Afectación cerebral

Según las dos mayores series publicadas hasta el momento (75 y 54 pacientes respectivamente) respecto a afectación cerebral en HHT [112,113], alrededor de un 10-20% de estos pacientes presentan MAVc y estas son más frecuentes en asociación con mutaciones en *ENG* [65,303]. El bajo porcentaje de hallazgos en nuestra serie (6,5%) no se justifica por ausencia de screening ya que a un elevado porcentaje de los pacientes atendidos en la Unidad se les realizó una angioRM cerebral con contraste tal como se incluye en el protocolo, sino que puede ser debido al tipo de población y a la menor proporción de pacientes HHT1 (en las series citadas la población era anglosajona, con predominio de mutaciones en *ENG*). Aún así en los 13 casos descritos en la Unidad también se observó un predominio de pacientes HHT1 en proporción 2,3/1. De igual modo la tendencia observada en pacientes HHT para presentar MAVc múltiples (cercana al 40%) respecto al 1% de la población no HHT [114,167] se manifestó en nuestra serie con 3/13 casos de multiplicidad. El 69,23% de las MAV fueron supratentoriales en un porcentaje similar a lo descrito en la mayor de las series publicadas [112]. No se dispuso de datos suficientes para estimar la tasa de sangrado de las lesiones.

Es conocida en pacientes con hepatopatías, la participación de los depósitos de manganeso a nivel de los ganglios basales en la génesis de sintomatología neurológica asociada. Recientemente y tras observarse un alto porcentaje de pacientes (cerca al 35%) con HHT que muestran hiperseñal en secuencias T1 de RMN a este nivel se postula la asociación de MAVh con este hallazgo que potencialmente puede estar agravado por la presencia de anemia [304,305]. En nuestra serie de casos aunque en un porcentaje inferior cercano al 10% de los hallazgos neurológicos fueron de este tipo y afectaron en mayor proporción a mujeres y con HHT2, en todos los casos con presencia de afectación hepática.

En cuanto al elevado número de alteraciones tipo hiperseñal en sustancia blanca (cerca del 14% de los pacientes estudiados), éstas están habitualmente asociadas a pequeñas lesiones isquémicas con desmielinización, pérdida axonal y gliosis reactiva. De este modo podría haber un número considerable de casos con ictus subclínicos que justificase la relativa baja prevalencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos documentados en nuestra serie con respecto a previas (5-6% frente a habituales en torno al 10%) [88].

La afectación espinal en la serie realizada a mujeres en edad fértil fue negativa en todos los casos siendo preciso abordar la necesidad de realizar este screening.

Hallazgos oftalmológicos

Existe poca información sobre la afectación ocular en la literatura con series que reflejan la afectación en forma de telangiectasias subconjuntivales en porcentajes cercanos al 40% y con baja o nula prevalencia de alteraciones a nivel retiniano [23,306]. En nuestra serie se confirma la elevada tasa de alteraciones a este nivel, cercana al 60%, consistente en todas las ocasiones en afectación telangiectásica subconjuntival y mostrando como nuevo dato una mayor prevalencia de pacientes con HHT1 además del aumento en el número de lesiones con la edad (rasgo común con el resto de telangiectasias mucocutáneas salvo las faciales). No se observó en esta serie ningún caso de afectación retiniana, aunque consta un caso consultado en el HUMV y no atendido directamente en la Unidad. Las telangiectasias a este nivel también

pueden presentar sangrado, alarmante por su localización, que en nuestro caso afectó a un bajo porcentaje de pacientes (4 en total).

Otro tipo de lesiones oftalmológicas descritas en pacientes HHT, de las cuales no se recogió ningún caso son las asociadas a MAV cerebrales en el área orbitaria o a complicaciones de tratamientos para el manejo de las epistaxis (escleroterapia o embolización de arterias maxilares) en el caso de taponamiento de ramas de la arteria oftálmica [307]. Sí consta en nuestra serie un caso de endoftalmitis por *Staphylococcus aureus* en una paciente con HHT2 con mala evolución con tratamiento antibiótico que precisó enucleación quirúrgica. El rol de una supuesta inmunodeficiencia en los pacientes con HHT está en estudio así como la posibilidad de bacteriemias por gérmenes colonizadores nasales en el caso de epistaxis, que favorezcan el desarrollo de procesos infecciosos [207]. La afectación oftalmológica en la serie de pacientes de la Unidad está siendo objeto de un estudio individualizado más detallado.

Hallazgos de laboratorio

La anemia habitualmente asociada a los casos de sangrado nasal y/o gastrointestinal en pacientes con HHT fue progresivamente más acusada con la edad en concordancia con la mayor necesidad de requerimientos transfusionales observada en la población mayor de 50 años. Esta situación de anemia puede favorecer entre otros los fenómenos de tromboembolismo al alterar los parámetros de coagulación [211] y el depósito de manganeso de ganglios basales en sistema nervioso central [304], siendo necesario una corrección de la misma a través de aportes orales (aunque se ha comprobado que hasta en un 5% de pacientes, los mismos son desencadenantes de epistaxis) [308], parenterales (teniendo en cuenta el riesgo de hipofosfatemia con las nuevas formulaciones) [309], o con transfusiones de hemoderivados.

En cuanto a las alteraciones de pruebas hepáticas hasta 2/3 de los pacientes presentan en las series documentadas alteración de las mismas, sobretodo de GGT y fosfatasa alcalina [189]. En nuestra serie se observó un significativo aumento de los niveles de bilirrubina total en pacientes con afectación hepática comparados con los no afectados a este nivel, sobretodo en pacientes con HHT2 mientras que los niveles de GGT no presentaron variaciones significativas. La microhematuria no fue un hallazgo frecuente aunque potencialmente el aparato

excretor urinario también puede verse afectado por la presencia de telangiectasias [310]. Finalmente la pulsioximetría basal en decúbito tampoco mostró diferencias significativas por grupos de edad, sexo o genética.

Capilaroscopia

La capilaroscopia es una técnica no invasiva que permite mediante estudio microscópico de los capilares distales periungueales evaluar el estado de la vascularización distal en ciertas conectivopatías que afectan también a vasos sanguíneos (esclerodermia, Raynaud, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) o lupus entre otras) con distintos patrones de afectación capilar según el caso (disminución en número y presencia de capilares dilatados o megacapilares y microhemorragias en la esclerodermia y en la EMTC, capilares elongados en el Raynaud, disminución de capilares en la EMTC o elongación y superposición en el lupus). De igual modo permite descartar afectación sistémica en pacientes con fenómeno de Raynaud como síntoma aislado [312]. Existen datos sobre la participación de la familia TGF β en el desarrollo de las conectivopatías, ya que regula la génesis de matriz extracelular además de la angiogénesis, de tal modo que el exceso de TGF β -1 puede contribuir a la génesis de la enfermedad, estando en desarrollo fármacos para disminuir su expresión [313]. Al igual que en la esclerodermia, la HHT se caracteriza por la presencia de telangiectasias mucocutáneas y por la implicación de la cascada TGF β en su patogenia por lo que ya en el año 2000 se comenzaron a realizar estudios de capilaroscopia en estos pacientes [314]. En un estudio comparativo entre pacientes con esclerodermia y HHT (aunque en número escaso) no se observaron diferencias en el patrón de las alteraciones (básicamente predominio de dilataciones y megacapilares), sin relación significativa con la presencia de otras telangiectasias en distintas localizaciones [315]. Otro estudio realizado en el mismo año sobre una población de 54 pacientes con HHT comparada con otra sana, mostró la presencia de megacapilares en el 83% de casos con HHT con únicamente el 13% de pacientes libres de alteraciones (otros 2 pacientes mostraron engrosamiento difuso del área de drenaje venoso), frente a la nula afectación en población general (referencia) y un dato importante de 7 de 9 pacientes con HHT pero sin telangiectasias mucocutáneas visibles con alteraciones en la

capilaroscopia (las lesiones a este nivel podrían preceder en el tiempo a las visibles macroscópicamente en áreas típicas) [314]. En el año 2005 Pasculli et al [315] presentaron un estudio con 88 pacientes en los que se realizó capilaroscopia del lecho ungueal y de dorso de la mano, observándose una significativa mayor prevalencia de alteraciones en esta última localización (91% frente al 7% de hallazgos en forma de megacapilares en la misma población). Finalmente en 2013, el grupo francés de Riviere et al. [316], observó un 100% de capilaroscopia patológica en 44 pacientes (70% de ellos con mutación identificada de los cuales 61% ENG y 39% ALK1). Estos hallazgos consistieron en la observación de megacapilares en el 43%, telangiectasias microscópicas (70,5%) y zonas avasculares en el 54%.

Se relacionó significativamente la presencia de afectación pulmonar con la capilaroscopia patológica. Los resultados observados en nuestra serie, van en línea con los anteriores en cuanto a la elevada prevalencia de alteraciones en capilaroscopia en los pacientes con HHT tanto varones como mujeres, significativamente presentes sobretodo en pacientes de edad y como dato llamativo, significativamente más habituales en pacientes con HHT1. Teniendo en cuenta la mayor prevalencia de alteraciones pulmonares en pacientes HHT1, esto concuerda también con los datos descritos por nuestro grupo que correlacionan de manera estadísticamente significativa la presencia de una capilaroscopia patológica con la afectación pulmonar así como con el hallazgo en el ecocardiograma con contraste de un shunt derecha-izquierda mayor de grado 2. La sensibilidad de la capilaroscopia para la detección de portadores de MAVp en TAC torácico es bastante buena (86%) así como el VPN. Dada la sencillez de la técnica, este último dato podría focalizar la realización de técnicas de cribado más dirigidas al despistaje de malformaciones pulmonares cuando no se disponga de estudios genéticos o haya recursos limitados, en el caso de obtener una capilaroscopia patológica. Debido al escaso número de pacientes con afectación cerebral, no se pudo establecer una relación significativa con la capilaroscopia patológica y esta tampoco existió en relación con la afectación hepática y gastrointestinal debido a la mayor tasa de afectación en estas localizaciones en pacientes con HHT2. La mayoría de los hallazgos observados son megacapilares como en las otras series descritas, lo que corresponde a estructuras vasculares ya completamente desestructuradas

y arteriolizadas, aunque también se observaron microhemorragias y telangiectasias en un menor número de casos.

Criterios de Curaçao

El diagnóstico de la HHT se basa en los criterios clínicos de Curaçao siendo preciso desde el año 2000 tres o cuatro de los mismos para establecerlo como seguro [14] (hasta entonces se consideraban suficientes dos criterios clínicos) [17]. Sin embargo estos criterios de consenso no están validados y esto es complejo debido a la distinta penetrancia de los síntomas según la edad [24]. La sistemática realización de estudios moleculares para identificar la mutación causativa permite estimar la sensibilidad de los criterios de Curaçao para el diagnóstico que en nuestro estudio llega al 94,59%, una cifra similar aunque ligeramente superior comparada con estudios previos que consideran la presencia de mutación identificada como gold standard (72% según Richards-Yutz et al [317] , 90,3% según Van Gent et al [318]) debido a la elevada tasa de éxito , a la realización sistemática de estudio genético en nuestra población y a la selección de pacientes remitidos con alta probabilidad de padecer la patología. También al realizarse screening sistemático en nuestra Unidad para descartar afectación pulmonar, hepática y cerebral, el cuarto criterio de Curaçao que define afectación orgánica puede haber contribuido a la mejora en el índice de sensibilidad. En cuanto a la sensibilidad de los criterios por grupos de edades, las guías internacionales ya remarcan la conveniencia de realizar estudios moleculares en niños y jóvenes ya que el porcentaje de epistaxis y sobretodo de telangiectasias visibles, es inferior al de adultos. En nuestros resultados parece que el grupo que más se beneficiaría del estudio genético para el diagnóstico sería el de 0 a 15 años, ya que a partir de esa edad la sensibilidad de los criterios clínicos aislados aumenta hasta el 90-100%. Por lo tanto el hallazgo de MAVp o MAVc sobretodo si son múltiples, en edades pediátricas en pacientes sin antecedentes familiares de HHT, probablemente haría recomendable la realización de un estudio molecular completo, incluyendo gen de Smad4. La estimación de la especificidad de los criterios clínicos, no se puede realizar debido a que molecularmente no se puede diagnosticar al 100% de los pacientes [52,53], estando en investigación el hallazgo de nuevos genes implicados en la génesis de la enfermedad [58-60],

sin embargo el alto valor predictivo positivo confirma que la aplicación de los criterios de Curaçao para el diagnóstico es un buen instrumento.

Calidad de vida

La calidad de vida de los pacientes con HHT parece claramente afectada y sobretodo en relación con las epistaxis nasales, el síntoma más prevalente, aunque también en el contexto de afectación hepática, afectación pulmonar y sangrado gastrointestinal. Existen estudios de intervención farmacológica o quirúrgica en pacientes con HHT (bevacizumab, N-acetilcisteína y tapones de silicona sobre epistaxis nasales) [241,319,320] que aplican escalas de calidad de vida (SF-36) como variable para evaluar respuesta. Sin embargo existen pocos estudios que proporcionen datos poblaciones de referencia o normas sobre la descripción de los estados de salud y los parámetros generales de calidad de vida en pacientes HHT y en la mayoría de los publicados se aplica la escala SF-36 (clásica o reducida). Este es el caso de una serie noruega con 66 pacientes [321], otra italiana de 50 enfermos [322], y una alemana de 77 casos [323], mostrando todas ellas puntuaciones disminuidas en el SF-36 excepto en la esfera del dolor en dos de las series y con peores puntuaciones en pacientes con afectación gastrointestinal y hepática en otra de ellas.

A pesar de los intentos por crear escalas específicas de severidad para pacientes con HHT, no existen todavía herramientas consensuadas y únicamente el ESS parece ser un índice prometedor debido a su buena correlación con el SF-36, aunque sería válido únicamente como control de eficacia tras intervención [131]. En cuanto a escalas específicas para estimación de calidad de vida en pacientes con HHT y epistaxis, en el año 2011 se publicó una específica con 13 ítems complementaria al SF-36 pero no está validada y su uso no se ha generalizado [324]. Debido a su sencillez y a su potencial aplicación para estudios de efectividad clínica tras intervención así como para cálculos de estimaciones de años de vida ajustados por calidad, en el año 2005 se comenzó a aplicar sobre pacientes adultos atendidos físicamente en la Unidad el cuestionario EQ-5D-3L, un instrumento genérico y estandarizado creado en el año 1990 [325]. Aunque en el año 2009 el grupo Euroqol lanzó una nueva versión de la herramienta (EQ-5D-5L) en nuestro estudio se utilizó la primera de las versiones para poder incluir los datos de los

pacientes atendidos entre los años 2005 y 2009. En el estudio descriptivo por dimensiones se observó como es habitual también en series de población general, que los pacientes de mayor edad presentaron un mayor porcentaje de problemas en todas ellas. Sin embargo es significativo observar que el total de la población HHT declaró un nivel superior de problemas en todas las dimensiones tomando como referencia la media de la Encuesta nacional de salud de España (ENSE) de 2011-12 [326], sobretodo y de manera destacada en el caso de ansiedad/depresión aunque también en dolor/malestar y movilidad por ese orden, mientras que el área menos afectada comparativamente fue el de las actividades cotidianas. Por tanto la esfera ansiedad/depresión en la población HHT aunque superada por la percepción de dolor/malestar, parece proporcionalmente la más elevada respecto a la población general. Existen en este sentido referencias a las altas tasas de clínica ansioso-depresiva en series de pacientes HHT, sobretodo en el caso de mujeres [327], y la necesidad de preveer un abordaje adecuado de prevención y tratamiento en esta esfera.

Tras la introducción de la herramienta Euroqol 5D en nuestro país, se realizaron varios estudios en población general (se usó por ejemplo en la encuesta de salud de Cataluña y en Navarra en 1995) aunque también en subgrupos de enfermos crónicos y críticos. Si comparamos el porcentaje de problemas referidos por la población HHT analizada con los datos disponibles de esas poblaciones, tal como es esperable los datos se superponen prácticamente a los de series de pacientes crónicos, lo que se corresponde con las características de cronicidad y penetrancia de síntomas de la HHT. En el caso del EQ-VAS, no hay diferencias significativas por sexo, edad o genética dentro de la población HHT pero sí comparativamente con la general (3,86% inferior en HHT comparando con la ENSE); sin embargo esta puntuación es superior a la obtenida en población general, de crónicos y críticos de estudios previos pudiendo existir un sesgo debido a la selección de pacientes atendidos en la Unidad (capaces de trasladarse etc). De todos modos atendiendo a los resultados del último parámetro analizado, la tarifa social, esos valores en la población HHT vuelven a equipararse a los de pacientes crónicos; por tanto la tarifa social parece más fiable para establecer estudios comparativos. No se pudo comparar con la ENSE 2013 ya que el índice de tarifa se calcula con

distinta fórmula en el caso de EuroQol 5D-5L (empleado en esta encuesta). Según tarifa social, la edad se asocia con peores puntuaciones y sobretodo en varones, hecho no habitual ya que en la ENSE los varones tienden a valorar más su salud que las mujeres.

Con el propósito de tener un índice adicional de percepción de calidad de vida en relación específicamente con la presencia de epistaxis, se solicitó a los pacientes que clasificaran el impacto de los sangrados nasales en leve/moderado o severo. En esta ocasión la edad fue de nuevo un condicionante principal aunque de nuevo en el caso de los varones fue significativamente más acusado (hay que tener en cuenta que en el caso de las mujeres existe un efecto “protector” hormonal frente a las epistaxis durante su edad fértil, mientras que en los varones el efecto deletéreo de las mismas es continuo y progresivo en el tiempo).

Finalmente, intentando evaluar la fiabilidad de los instrumentos del EuroQol 5D para estimar la repercusión en la calidad de vida de los pacientes HHT en relación a su síntoma principal y más invalidante, se observó que había una correlación significativa tanto para la población total como por sexos entre la severidad percibida (leve/moderada/severa), el EQ-VAS y la tarifa social, que de este modo se podrían considerar como válidos para estimar el estado de salud de esta población. La genética únicamente influyó en los resultados de calidad de vida en el caso de la tarifa social con peores puntuaciones en enfermos HHT2. En línea con la probable influencia genética existe un estudio previo (con escaso número de pacientes) que postula la posibilidad de diferenciación entre pacientes con HHT2 (mayor afectación en dimensiones físicas del SF36) y enfermos con HHT1 (mayor afectación en esfera mental) [328]. Se ha publicado recientemente una serie de 127 pacientes argentinos en los que se evaluó la calidad de vida usando EuroQol 5D-3L que tuvieron una puntuación media en EQ-VAS de 69 (ICR:20,3), inferior al de la población española motivado probablemente porque en su caso los pacientes referían epistaxis severas en un porcentaje superior (33,3% frente al 19,2%) [329].

Bacedoxifeno

Hasta el momento no existe un tratamiento definitivo para la HHT, persiguiendo todas las alternativas tanto farmacológicas como quirúrgicas un alivio de la

sintomatología, dentro de la cual las epistaxis constituyen la clínica más frecuente e invalidante. A nivel farmacológico existen tres estrategias de aproximación que son la potenciación de las cascadas de coagulación, la disminución de la vascularización anómala con antiangiogénicos y el aumento de la producción de las proteínas deficitarias en estos pacientes (endogлина y ALK-1). Actuando de este último modo intentando compensar la haploinsuficiencia de las proteínas citadas actúan los estrógenos, que además potencian el espesor de la mucosa y favorecen la coagulación [249]. Sin embargo la respuesta a su administración es variable según los datos publicados en los escasos estudios sobre población con HHT [245,246]. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos entre los que se encuentran el tamoxifeno (primera generación), arzoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, ospemifeno y el bacedoxifeno, son un grupo de fármacos con actividad agonista/antagonista sobre los distintos receptores estrogénicos y desarrollados con la indicación de prevención y tratamiento de la osteoporosis y prevención de cáncer de mama por su efecto antiestrogénico en este tejido [330]. Las primeras comunicaciones en cuanto a su potencial efecto beneficioso sobre las epistaxis en pacientes HHT fueron a raíz de un caso de una paciente con esta dolencia y que recibió tratamiento con tamoxifeno por presentar también una neoplasia de mama [252]. Desde entonces se han publicado varios estudios sobre el efecto del tamoxifeno sobre series de pacientes con HHT [253] que muestran su eficacia en control de sintomatología. Además nuestra Unidad, en colaboración con el CIB, publicó los resultados obtenidos sobre una población de mujeres postmenopáusicas con HHT usando raloxifeno (un SERM con ventajas sobre tamoxifeno ya que es beneficioso para el perfil vascular, no altera el endometrio uterino y en algunos países está aprobado su uso para prevención del cáncer de mama) y sus efectos a nivel molecular donde se demostró el estímulo que realizaba sobre la transcripción de endogлина y ALK1, compensando parcialmente la haploinsuficiencia de dichas proteínas [250]. El CIB junto con la Unidad HHT apoyada por IDIVAL consiguió la acreditación para el raloxifeno de fármaco huérfano por parte de la EMA y la FDA, siendo el primer producto nominado como tal para el tratamiento de la HHT.

Suponiendo la existencia de un efecto de clase para los SERM, aunque cada uno de ellos se debe evaluar de manera independiente por la posible distinción en su patrón de actuación sobre receptores alfa y beta estrogénicos, en la Unidad se realizó un estudio piloto de eficacia tras la administración de la dosis habitualmente usada de 20 mgrs./día de bacedoxifeno (Combriza, Pfizer®), un SERM de tercera generación, a un grupo de cinco pacientes postmenopáusicas con HHT. El bacedoxifeno se une sobretodo a receptores estrogénicos alfa y aunque similar al raloxifeno en características farmacocinéticas, eliminación y eficacia sobre prevención de fracturas vertebrales en mujeres diagnosticadas de osteoporosis, parece inhibir de manera más eficaz la acción de los estrógenos sobre útero y mama [331], con una tasa de efectos adversos secundarios, sobretodo en relación con fenómenos tromboembólicos, similar (0,1-1%). Aunque el número de pacientes a las que se administró el fármaco fue escaso, todas ellas mejoraron clínicamente considerando frecuencia/cantidad de epistaxis según la escala de Bergler-Sadick y en calidad de vida evaluada por EuroQol 5D-3L y sus parámetros cuantitativos EQ-VAS y tarifa social, sin presentar efectos secundarios de ningún tipo durante el periodo de seguimiento. A nivel básico, el grupo del CIB efectuó varios ensayos in vivo sobre las muestras remitidas desde la Unidad donde tras la administración de bacedoxifeno se observó una elevación de los niveles de endogлина y ALK1 en monocitos activados de estos pacientes y una elevación de niveles de mRNA mensajero para estas dos proteínas al mes y a los 3 meses de tratamiento con el fármaco. También en este caso se monitorizaron los niveles de VEGF, observándose una disminución en el plasma de los pacientes que recibieron tratamiento (los pacientes con HHT presentan niveles elevados de VEGF, factor que promueve la angiogénesis y la vasculogénesis estimulando la división y migración de células endoteliales). Hay que tener en cuenta que muchas de las aproximaciones terapéuticas para la HHT de base antiangiogénica, se basan en su efecto anti-VEGF, como es el caso del bevacizumab o parcialmente de la talidomida [231,238], por tanto una monitorización de niveles de VEGF podría ser útil para evaluar respuesta. Además se realizaron estudios in vitro de exposición a bacedoxifeno sobre células BOEC y HMEC-1 donde se observó el mismo resultado de elevación de niveles de ENG y ALK1 y de la expresión de sus mRNA mensajeros (en estos

casos la respuesta fue máxima frente a dosis intermedias del fármaco de 0,05-0,2 nM). También en los estudios previos con raloxifeno se había observado una mejor respuesta a dosis intermedias aunque hay que considerar que la dosis in vivo de raloxifeno es de 60 mgr/día frente a 20 mgr/día de bacedoxifeno. Finalmente en experimentos en placas de cultivo de BOECs y HMEC-1 se observó una mayor capacidad de reparación de las mismas y una mayor tasa de formación de túbulos en las tratadas con bacedoxifeno a dosis de 0,2 nM, lo que refrendaría a nivel funcional el potencial efecto reparador del bacedoxifeno sobre el endotelio. Con todo lo anterior, se sugiere que el bacedoxifeno podría mejorar la clínica de los pacientes mediante el aumento en la expresión de las proteínas haploinsuficientes y también contribuyendo con un probable efecto antiangiogénico al disminuir los niveles de VEGF. Estos datos fueron presentados en el año 2014 por parte del CIB a la EMA que concedió de nuevo la designación de fármaco huérfano al bacedoxifeno para el tratamiento de la HHT. Esta designación no implica la autorización directa para comercializar el fármaco con esta nueva indicación sino que en la práctica lo que hace es favorecer e instar al desarrollo de la investigación con el producto mediante ventajas para la realización de ensayos aleatorizados con varias dosis y monitorizando efectividad y seguridad. Sin embargo, el desarrollo de ensayos clínicos en enfermedades raras se ve dificultado y lastrado por el escaso interés comercial para la industria farmacéutica y por la necesidad de coordinar estudios multicéntricos para conseguir un número suficiente de pacientes.

Limitaciones del estudio y control de sesgos

Probables sesgos de selección:

- El número de pacientes pediátricos es reducido en comparación con la población adulta debido a las características del centro hospitalario donde se ubica la Unidad.
- Aunque en la población están representados enfermos de prácticamente todo el territorio nacional, la mayoría de ellos proceden de Cantabria y comunidades limítrofes.

- Los pacientes que acuden procedentes de otras CCAA para ser valorados en la Unidad presentan un estado de salud que facilita su traslado, es decir, puede existir un cierto sesgo de menor severidad.

Probables sesgos de información:

- En algunos pacientes no se pudo realizar todo el screening en la Unidad siendo preciso completarlo en su centro de origen. De igual modo en algunos casos los resultados de algunas de las pruebas fueron tomados de exploraciones realizadas en otros centros y basadas en los informes escritos por profesionales no pertenecientes a la Unidad.
- La técnica de MLPa y la secuenciación del gen de Smad 4 no estuvieron disponibles desde el inicio del estudio.
- Las características técnicas del aparataje de radiodiagnóstico varió durante el estudio sobretodo en lo referido a la TAC, realizándose inicialmente el screening toraco-abdominal con 2 detectores y posteriormente con 32.
- El screening abdominal en pacientes con ECC grado 0-1, se realizó únicamente con ecografía a partir del año 2010.
- La escala Euroqol 5D-3L utilizada para evaluar el estado de salud en los pacientes, presenta un “efecto techo” en cuanto a su parte descriptiva para discriminar estados de salud en poblaciones relativamente sanas y no aplica para edades pediátricas.

Sin embargo, a pesar de estas posibles limitaciones, el tamaño de la muestra y sus características globales nos parecen suficientemente representativas, sin existir sesgos de observador apreciables ya que en la mayoría de casos los profesionales que realizaron las exploraciones fueron los mismos expertos en la dolencia y el registro en la base de datos fue realizado siempre por el doctorando. 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. Se intentaron evitar sesgos de confusión en los estudios comparativos intentando seleccionar grupos homogéneos y variables controladas.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La presente serie es la mayor realizada en España hasta la fecha. En ella, la población española con HHT muestra predominio de las mutaciones en el gen de *ACVRL1* sobre las de *ENG*. La mayoría de las familias presentaron su propia mutación.
2. La prevalencia de la HHT en España se estima en 1:5936, por lo que el total de población afecta en nuestro país sería de 7835 personas.
3. Clínicamente los pacientes con HHT presentan con más frecuencia afectación nasal y telangiectasias, síntomas que empeoran con la edad. Los pacientes con HHT1 tienen mayor probabilidad de presentar afectación pulmonar, cerebral y oftálmica mientras que los pacientes con HHT2 comienzan con epistaxis de manera más tardía, tienen mayor probabilidad de presentar afectación hepática y ésta se relaciona significativamente con los niveles de bilirrubina total. Los varones presentan más cantidad de sangrados nasales y precisan más transfusiones de hemoderivados mientras las mujeres presentan mayores tasas de afectación hepática.
4. La capilaroscopia permite detectar la presencia de alteraciones en lecho ungueal principalmente del tipo megacapilar, más frecuentes en pacientes con HHT1 y en casos con afectación pulmonar. La correlación entre capilaroscopia patológica con shunt grado 3-4 en ECC es significativa y la sensibilidad de la prueba para la estimación de la presencia de MAVp es alta por lo que parece un instrumento útil en casos de dificultad para estudio genético o por limitación de recursos.
5. Considerando como gold standard la genética positiva, la sensibilidad de los criterios de Curaçao para el diagnóstico de HHT fue muy alta (90,7-100%) en los grupos de edad a partir de los 16 años. En la edad pediátrica la sensibilidad fue baja por lo que en estos casos se

- recomienda realizar estudio genético para descartar la presencia de la HHT.
6. La calidad de vida de los pacientes con HHT estimada mediante la escala EuroQol 5D-3L está alterada en todas las dimensiones, asemejándose a los valores otorgados a otras dolencias crónicas. Los pacientes de mayor edad, los varones y los portadores de mutación en *ACVRL1* tienen en general peores puntuaciones en las escalas. El EQ-VAS y sobretudo la tarifa social son índices que se correlacionan de manera eficaz con la severidad de la clínica asociada principalmente a epistaxis.
 7. El estudio piloto realizado con bacedoxifeno muestra a nivel clínico un potencial efecto beneficioso sobre la frecuencia, cantidad de epistaxis y calidad de vida en la población de mujeres postmenopáusicas seleccionada, que se puede justificar a nivel molecular por el aumento en la expresión de ENG y ALK1, el descenso de los niveles de VEGF y funcionalmente por la mayor velocidad de reparación y mayor tasa de formación de túbulos en las células endoteliales tratadas con bacedoxifeno.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Os AA, Friedman CM, White RI Jr. The natural history of epistaxis in Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1991;101:977-80.
2. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-71.
3. 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;9:115-25.
4. 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.
5. Sutton HG. Familial epistaxis. *Medical Mirror* 1864;1:769-81.
6. Babington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865;12:362-3.
7. Legg JW. Hemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet* 1876;16: 856-7.
8. Rendu, HJLM. Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz de Hôp* 1896;135:1322-6.
9. 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.
10. Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhage. *QJM* 1907;1:53-8.
11. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907;1:160-2.
12. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1909; 20:63-75.
13. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;79:18-24.

14. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Genet* 2000;91:66-7.
15. Faughnan ME, Palda VA, Garcia Tsao G et al. Internacional Guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
16. Lesca G, Genin E, Blachier C et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: evidence for regional founder effects of ACVRL1 mutations in French and Italian patients. *Eur J Hum Genet* 2008;16:742-9.
17. 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.
18. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002;19:140-8.
19. Jessurun GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH, Nossent JC. Cerebral arteriovenous malformations in the Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:193-98.
20. 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.
21. Schoen FJ, Cotran RS, Vinay K, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th WB Saunders; 1994:517-82.
22. Letteboer TG, Zewald RA, Kampling EJ et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK1 mutations in Dutch patients. *Hum Genet* 2005;116:8-16.
23. Geisthoff UW, Hille K, Ruprecht KW, Verse T, Plinkert PK. Prevalence of ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1141-4.

24. Sabbá C, Pasculli G, Cirulli A et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler Weber disease). *Minerva Cardioangiol* 2002; 50:221-38.
25. Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history-more important than ever. *N Engl J Med* 2004;351:2333-6.
26. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. The UK 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.
27. Dheyauldeen S, Abdelnoor M, Bachman-Harildstad G. The natural history of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Norwegian population: a cross-sectional study. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:214-8.
28. Ni Bhuachalla CF, O'Connor TM, Murphy M, Colwell N, Brady A. Experience of the Irish National Centre for hereditary hemorrhagic telangiectasia 2003-2008. *Respir Med* 2010;104:1218-24.
29. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:464-78.
30. Dickson MG, Martin JS, Cousins FM, Kulkarni AB, Karlsson S, Akhurst RJ. Defective hematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-beta 1 knock out mice. *Development* 1995;121:1845-54.
31. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386: 671-4.
32. Laschke, M. W.; Giebels, C.; Menger, M. D. Vasculogenesis: A new piece of the endometriosis puzzle. *Human Reproduction Update* 2011; 17:628–36.
33. Ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGF beta signaling in vascular development and disease. *Nat Rev* 2007;8:857-69.
34. Logsdon EA, Finley SD, Popel AS, Mc Gabhann F. A systems biology view of blood vessel growth and remodeling. *J Cell Mol Med* 2014; 8:1491-508.
35. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653-60.
36. Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Modeling of angioadaptation: insights for vascular development. *Int J Dev Biol* 2011;55:399-405.

37. Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:25-36.
38. Xue C, Friedman A, Sen CK. A mathematical model of ischemic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:16782-7.
39. Turgues S, Koch S, Gualandi L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med* 2011;32:88-111.
40. Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:261-70.
41. Gianni-Barrera R, Trani M, Fontanellaz C. VEGF over-expression in skeletal muscle induces angiogenesis by intussusception rather than sprouting. *Angiogenesis* 2013;16:123-36.
42. Lenato GM, Suppressa P, Giordano P et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a rare disease as a model for the study of human atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007;13:3656-64.
43. Zhang H, Du Y, Cohen Ra, Chobanian AV, Brecher P. Adventitia as a source of inducible nitric oxide synthase in the rat aorta. *Am J Hypertens* 1999;12: 467-75.
44. Gougos A, Letarte M. Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem* 1990;265:8361-64.
45. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q34. *Nat Genet* 1994;6:197-204.
46. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345-51.
47. Sanz-Rodriguez F, Fernández LA, Zarrabeitia R y cols. Mutation analysis in Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: deficient endoglin up-regulation in activated monocytes. *Clin Chem* 2004; 50:2003-11.
48. Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 1995;5:21-8.

49. Vincent P, Plauchu H, hazan J, Faure S, Weissenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995;4:945-9.
50. Attisano L, Cárcamo J, Ventrura F, Weis FMB, Massagué J, Wrana JL. Identification of human activin and TGF- β type I receptors that form heteromeric kinase complexes with type II receptors. *Cell* 1993;75:671-80.
51. Ten Dijke P, Yamashita H, Ichijo H et al. Characterization of type I receptors for transforming growth factor-beta and activin. *Science* 1994; 264:101-4.
52. Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet* 2006;43:793-7.
53. Latino GA, Brown D, Glazier R, Weyman J, Faughnanm M. Targeting under-diagnosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a model approach for rare diseases? *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:115-25.
54. Bossler AD, Richards J, George C, Godmillow L, Ganguly A. Novel mutations in *ENG* and *ACVRL1* identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2006;27:667-675.
55. Fontalba A, Fernández-Luna JL, Zarrabeitia R y cols. Copy number variations in endoglin locus: mapping of large deletions in Spanish families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *BMC Med Genet* 2013;14:121-31.
56. Gallione CJ, Repetto GM, legius E et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004;363:852-59.
57. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet Med* 2014; 16:3-10.

58. Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577-82.
59. Bayrak-Toydemir P, Mc Donald J, Akarsu N et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet* 2006;140:2155-62.
60. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B et al. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet* 2013; 93:530-7
61. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet* 2015;5:456-63.
62. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:13-21.
63. Sopeña B, Pérez Rodríguez T, 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;3:30-4.
64. Fontalba A, Fernández-L A, García Alegría E y cols. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Med Genet* 2008;9:75-83.
65. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 2006;140:463-70.
66. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006; 43:371-7.
67. Govinden R, Bhoola KD. Genealogy, expression and cellular function of transforming growth factor beta. *Pharmacol Ther* 2003;98:257-65.
68. Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J Biochem* 2010;147:35-51.
69. Di Clemente N, Belville C. Anti-Mullerian hormone receptor defect. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:599-610.
70. Roberts Ab, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF- β). *Growth Factors* 1993;8:1-9.

71. Van Meeteren LA, Ten Dijke P. Regulation of endothelial cell plasticity by TGF- β . *Cell Tissue Res* 2011;347:177-86.
72. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signaling. *Nature* 2003;425:577-84.
73. Fernández-L A, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, Bernabeu C, Botella LM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF- β signalling pathway. *Clin Med Res* 2006;4:66-78.
74. Ota T, Fujii M, Sugizaki T, Ishii M, Miyazawa K, Aburatani H, Miyazono K. Targets of transcriptional regulation by two distinct type I receptors for transforming growth factor- β in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Physiol* 2002;193:299-318.
75. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Rosendahl A, Sideras P, ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- β type I receptors. *EMBO J* 2002;21:1743-53.
76. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006; 43:97-110.
77. Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T et al. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. *Hum Mol Genet* 2003;12:473-82.
78. Pece Barbara N, Vera S, Cymmerman U, White R, Wrana J, Letarte M. Mutant endoglin in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 is transiently expressed intracellularly and is not a dominant negative. *J Clin Invest* 1997;100:2568-79.
79. Abdalla SA, Pece Barbara N, vera S et al. Analysis of ALK1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Hum Mol Genet* 2000;9:1227-37.
80. Botella LM, Sánchez-Elsner T, Rius C, Corbi A, Bernabeu C. Identification of a critical Sp1 site within the endoglin promoter and its involvement in the transforming growth factor- β stimulation. *J Biol Chem* 2001;276:34486-94.
81. Blanco F, Santibañez J, Guerrero-Esteo M, Langa C, Vary C, Bernabeu C. Interaction and functional interplay between endoglin and ALK1, two

- components of the endotelial transforming growth factor-beta receptor complex. *J Cell Physiol* 2005;204:574-84.
82. Sanz-Rodriguez F, Guerrero-Esteo M, Botella LM, Banville D, Vary CPH, Bernabeu C. Endoglin regulates cytoskeletal organization through binding to ZRP-1, a member of the lim family of proteins. *J Biol Chem* 2004;279:32858-68.
83. Fernández-López A, Garrido-Martín EM, Sanz-Rodriguez F et al. Gene expresión fingerprinting for human hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Mol Genet* 2007;16:1515-33.
84. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia *J Investig Dermatol* 1990;95:422-7.
85. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333: 918-24.
86. Churton T. Multiple aneurysms of the pulmonary artery. *Br Med J* 1897; 1:1223.
87. Boshier LH, 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;45:91-104.
88. Circo S, Gossage JR. Pulmonary vascular complications of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20: 421-8.
89. Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience. 1982-1997. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:671-80.
90. Wong HH, Chan RP, Klatt R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J* 2011;38:368-75.
91. Mei-Zahav M, Letarte M, Faughnan ME, Abdalla SA, Cymerman U, MacLusky IB. Symptomatic children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a pediatric center experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:596-601.
92. Latino GA, Al-Saleh S, Alharbi N, Edwards C, Faughnan ME, Ratjen F. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations in children versus

- adults with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr* 2013; 163:282-4.
93. Shovlin CL. Circulatory contributors to the phenotype in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet* 2015;9:101.
94. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : an overview. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:835-48.
95. Dines D, Arms R, Bernatz P, Gomes M. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1974;49:460-5.
96. Nakayama M, Nawa T, Chonan T et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern Med* 2012;51:1677-81.
97. White RI, Lynch-Nyhan A, Terry P et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988;69:663-9.
98. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:643-61.
99. Mahmoud M, Allinson KR, Oakenfull R et al. Pathogenesis of arteriovenous malformations in the absence of endoglin. *Circ Res* 2010; 106:1425-33.
100. Pugash RA. Pulmonary arteriovenous malformations: overview and transcatheter embolotherapy. *Can Assoc Radiol J* 2001;52:92-102.
101. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:835-48.
102. Brillet PY, Dumont P, Bouaziz N et al. Pulmonary arteriovenous malformation treated with embolotherapy: systemic collateral supply at multidetector CT angiography after 2-20 year follow-up. *Radiology* 2007; 242:267-76.
103. García-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;13:931-6.
104. Buscarini E, Plauchu H, García-Tsao G et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver int* 2006;9:1040-6.

105. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Results of intensive screening. *Ultraschall Med* 2004; 25:348-355.
106. Buonamico P, Suppresa P, Ienato GM et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo color Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol* 2008; 48:811-20.
107. Shovlin CI. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203-19.
108. Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B et al. Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008;48:1570-6.
109. Caselitz M, Bahr MJ, Bleck JS et al. Sonographic criteria for the diagnosis of hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Hepatology* 2003;37:1139-46.
110. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman et al. Magnetic resonance of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;3:477-84.
111. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD et al. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001; 4:877-82.
112. Krings T, Kim H, Power S et al. Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;5:863-70.
113. Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;6:1016-20.
114. Bharatha A, Fauhgnan M, Kim H et al. Brain arteriovenous malformations multiplicity predicts the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment. *Stroke* 2012;1:72-8.

115. Woodall MN, Mc Gettigan M, Figueroa R et al. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J neurosurg* 2014;1:87-92.
116. Moftakkhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurg Focus* 2009; 26:E10.
117. Chaloupka JC, Huddle DC. Classification of vascular malformations of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8:295-321.
118. Nishida T, Faughnan ME, Krings T et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. *Am J Med Genet A* 2012;11:2829-34.
119. Saleh M, Carter MT, Latino GA, Dirks P, Ratjen F. Brain arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical presentation and anatomical distribution. *Pediatr Neurol* 2013; 6:445-50.
120. Sivasankar R, Saraf R, Pawal S, Limaye US. Cerebral and spinal vascular involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of two cases. *J Vasc Interv Neurol* 2014;4:1-4.
121. Mahadevan J, Ozanne A, Yoshida Y et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Cerebrospinal localization in adults and children. Review of 39 cases. *Interv Neuroradiol* 2004;1:27-35.
122. Vase P, Grove O. Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gastroenterology* 1986;5:3597-601.
123. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003;1:59-65.
124. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med* 2014;5:191-206.
125. Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, Longacre AV, White RI. Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2005;2:115-9.

126. Lux A, Müller R, Tulk M et al. HHT diagnosis by Mid-infrared spectroscopy and artificial neural network analysis. *Orphanet J rare Dis* 2013;8:94.
127. Lenato GM, Guanti G. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) : genetic and molecular aspects. *Curr Pharm Des* 2006;10:1173-93.
128. Pierucci P, Lenato GM, Suppresa P et al. A long diagnostic delay in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia : a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J rare Dis* 2012;7:33.
129. Sabbà C, Pasculli G, Suppresa P et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM* 2006;5:327-34.
130. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study. *Neurology* 2015;18:1886-93.
131. 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;11:921-5.
132. Bergler W, Riedel F, baker-Schreyer A, Juncker C, Hörmann K. Argon plasma coagulation for the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1999;1:15-20.
133. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010; 4:838-43.
134. Latino GA, Kim H, Nelson J, Pawlikowska L, Young W, Faughnan ME. Severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J rare Dis* 2014;1:188.
135. Pau H, carney AS, Murty GE. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) : otorrhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;2 :93-8.
136. Pagella F, Colombo A, matti E et al. Correlation of severity of epistaxis with nasal telangiectasias in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HTT) patients. *Am J Rhinol Allergy* 2009;1:52-8.
137. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2013;5:1092-9.

138. Pérez del Molino A, Zarrabeitia R, fernández A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Med Clin (Barc)* 2005;124:583-7.
139. Mager JJ, Westermann CJ. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol* 2000; 6:732-4.
140. Pasculli G, Quaranta D, Lenato GM et al. Capillaroscopy of the dorsal skin of the hands in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM* 2005; 10:757-63.
141. Latino GA, Al-Saleh S, Alharbi N et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations in children versus adults with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr* 2013;163:282-4.
142. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714-29.
143. Howard LS, Santhirapala V, Murphy K et al. Cardiopulmonary exercise testing demonstrates maintenance of exercise capacity in patients with hypoxemia and pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2014; 146:709-18.
144. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008;9:1108-15.
145. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008;3:259-66.
146. Mathis S, Dupuis-Girod S, Plauchu H et al. Cerebral abscesses in hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and microbiological evaluation. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;3:235-40.
147. Kjeldsen AD, Tørring PM, Nissen H, Andersen PE. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Neurol Scand* 2014;3:192-7.

148. Post MC, van gent MW, Plokker HW et al. Pulmonary arteriovenous malformations associated with migraine with aura. *Eur Respir J* 2009; 4:882-7.
149. Marziniak M, Jung A, Guralnik V, Evers S, Prudlo J, Geithoff UW. An association of migraine with hereditary haemorrhagic telangiectasia independently of pulmonary right to left shunts. *Cephalalgia* 2009;1:76-81.
150. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M et al. Pulmonary arteriovenous malformations : cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000;7:959-64.
151. Sabbà C, Pasculli G, Ienato GM et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost* 2007;5:1149-57.
152. Ardelean DS, Jerkic M, Yin M et al. Endoglin and activin receptor-like kinase 1 heterozygous mice have a distinct pulmonary and hepatic angiogenic profile and response to anti-VEGF treatment. *Angiogenesis* 2014;1:129-46.
153. Letteboer TG, Benzinou M, Merrick CB et al. Genetic variation in the functional ENG allele inherited from the non affected parent associates with presence of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 (HHT1) and may influence expression of PTPN14. *Front Genet* 2015;12:6-67.
154. Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI et al. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *AM Heart J* 2001; 41:243-6.
155. 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;3:256-63.
156. van Gent MWF, Post MC, Luermans JG et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J* 2009;33:85-91.
157. Barilai B, Waggoner AD, Spesser C, Picus D, Goodenberger D. Two dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of

- congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 1991 ; 68:1507-10.
158. Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr* 2009;4:513-8.
159. Parra JA, Bueno J, Zarauza J et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2010;6:1279-85.
160. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: antibiotic profilaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008;10:531-3.
161. Mathis S, Dupuis-Girod S, plauchu H et al. Cerebral abscesses in hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and microbiological evaluation. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;3:235-40.
162. Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol* 2015;7:230-7.
163. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415-8.
164. van Tuyl SA, Letteboer TG, Rogge-Wolf C et al. Assesment of intestinal vascular malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and anemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;2:153-8.
165. Iyer NK, Burke CA, Leach BH, Parambil JG. SMAD4 mutation and the combined syndrome of juvenile polyposis syndrome and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2010;8:745-6.
166. Schwenter F, Faughnan ME, Gradinger AB et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol* 2012;7:795-804.
167. Krings T, Ozanne A, Chang SM et al. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day-60 years. *Neuroradiology* 2005;47:711-20.

168. Willemse RB, Mager JJ, Weestermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779-84.
169. Easey AJ, Wallace GM, Hugues JM, Jackson JE, Taylor WJ, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:743-8.
170. Kim H, Nelson J, Krings T et al. Hemorrhage rates from brain arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2015;5:1362-4.
171. Giordano P, Nigro A, Lenato GM et al. Screening for children from families with Rendu-Osler-Weber disease: from geneticist to clinician. *J Thromb Haemost* 2006;6:1237-45.
172. Stefani MA, Porter PJ, ter Brugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke* 2002; 33:920-4.
173. Woodal MN, McGettigan M, Figueroa R, Gossage JR, Alleyne CH Jr. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2014;1:87-92.
174. Heidenreich JO, Schilling AM, Unterharnscheidt F et al. Assessment of 3-DTOF-MRA at 3.0 Tesla in the characterization of the angioarchitecture of cerebral arteriovenous malformations: a preliminary study. *Acta Radiologica* 2007;48:678-86.
175. Rodesch G, Hurth M, Alvarez H, Ducot B, Tadie M, Lasjaunias P. Angioarchitecture of spinal cord arteriovenous shunts and presentation. Clinical correlations in adults and children. *Acta Neurochirurgica* 2004; 146:217-27.
176. Poisson A, Vasdev A, Brunelle F, Plauchu H, Dupuis-Girod S. Acute paraplegia due to spinal arteriovenous fistula in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Pediatr* 2009;2:135-9.
177. Lomas S, Edgcombe H. Anesthetic implications for the parturient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Can J Anaesth* 2009;5:374-84.

178. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol* 2014;3:514-20.
179. Ianora AA, Memeo M, Sabbà C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004;230:250-9.
180. Sabbà C, Pompili M. Review article : the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 5:523-33.
181. García-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol* 2007;46:499-507.
182. Ginon I, Decullier E, Finet G et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver malformations and cardiac consequences. *Eur J Intern Med* 2013; 3:35-9.
183. 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.
184. Scardapane A, Ficco M, Sabbà C et al. Hepatic nodular regenerative lesions in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia : computed tomography and magnetic resonance findings. *Radiol Med* 2013;1:1-13.
185. Larson AM. Liver disease in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2003;2:149-58.
186. 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;2:126-9.
187. Brenard R, Chapaux X, Deltenre P et al. 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;10:1253-9.
188. Khalid SK, García-Tsao G. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Semin Liver Dis* 2008;3:247-58.

189. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol* 2014; 1:124-31.
190. Buscarini E, leandro G, Conte D et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011;7:2166-78.
191. Costa Macedo T, Maldonado R, Valente A et al. Hemobilia in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an unusual complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2003;6:531-3.
192. Goussous T, haynes A, Najarian K, Daccarett M, David S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting as high output cardiac failure during pregnancy. *Cardiol Res Pract* 2009;2009:437237.
193. Dahlgren LS, Effer SB, McGillivray BC, Pugash DJ. Pregnancy with uterine vascular malformations associated with hemorrhagic hereditary telangiectasia: a case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;8:720-3.
194. Wain K, Swanson K, Watson W, Jeavons E, Weaver A, Lindor N. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and risks for adverse pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2012;8:2009-14.
195. Gludovacz K, Vlasselaer J, Mesens T, Van Holsbeke C, Van Robays J, Gyselaers W. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;8:1494-8.
196. Giordano P, Nigro A, Del Vecchio GC, Sabbà C, De Mattia D. HHT in childhood: screening for special patients. *Curr Pharm Des* 2006; 10:1221-5.
197. Li W, Niu B, Henderson K et al. Reproducibility of oxygen saturation monitoring during six-minute walk test and exercise stress test in patients with pulmonary arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Pediatr Cardiol* 2011;5:590-4.
198. Al-Saleh S, Dragulescu A, Manson D et al. Utility of contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformation screening in pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr* 2012;6:1039-43.
199. Karam C, Sellier J, Mansencal N et al. Reliability of contrast echocardiography to rule out pulmonary arteriovenous malformations

- and avoid CT irradiation in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Echocardiography* 2015;1:42-8.
200. Morgan T, McDonald J, Anderson C et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002;1:E12.
201. Calhoun AR, Bollo RJ, Garber ST et al. Spinal arteriovenous fistulas in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg Pediatr* 2012;6:654-9.
202. Al-Saleh S, John PR, Letarte M, Faughnan ME, Belik J, Ratjen F. Symptomatic liver involvement in neonatal hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Pediatrics* 2011;6:1615-20.
203. Rodríguez García J, Fernández Santos R, Zarrabeitia R, García Ece JA. Vaccination of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Med Clin (Barc)* 2015;12:572-3.
204. Dupuis Girod S, Giraud S, Decullier E et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis* 2007;15:841-5.
205. Musso M, Capone A, Chinello P et al. Extra-cerebral severe infections associated with haemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu Osler Weber disease): five cases and a review of the literature. *Infez Med* 2014;1:50-6.
206. Cirulli A, Loria MP, Dambra P et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) exhibit a déficit of polymorphonuclear cell and monocyte oxidative burst and phagocytosis: a posible correlation with altered adaptative immune responsiveness in HHT. *Curr Pharm Des* 2006;10:1209-15.
207. Guilhem A, Malcus C, Clarivet B, Plauchu H, Dupuis Girod S. Immunological abnormalities associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med* 2013;4:351-62.
208. Ojeda-Fernández ML, Recio-Poveda L, Lastres P, Arthur HM, Bernabeu C, Botella LM. Characterization of a myeloid specific endoglin knock-out mouse: the role of endoglin in the innate immune response. *Haematol Meet Rep* 2013;5(s1):15.

209. Ojeda-Fernández ML, Zarrabeitia R, Serra M, Recio-Poveda L, Bernabeu C, Botella LM. Evidence for a compromised immune system in a Spanish cohort with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Haematol Meet Rep* 2013;5(s1):51-2.
210. Serra M, Zarrabeitia R, Ojeda-Fernández ML y cols. First prevalence report of allergy manifestations in HHT population. *Haematol Meet Rep* 2013;5(s1):63.
211. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007;5:1031-9.
212. Edwards CP, Sherata N, Faughnan ME. Hereditary hemorrhagic patients can tolerate anticoagulation. *Ann Hematol* 2012;12:1959-68.
213. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Clin Cases* 2015;4:330-7.
214. Hosman A, Devlin H, Maneesha B, Shovlin CL. Specific cancer rates may differ in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia compared to controls. *HHT International Scientific Conference* 2015;46.
215. Finnamore H, Le Couteur J, Hickson M, Busbridge M, Whelan K, Shovlin CL. Hemorrhage adjusted iron requirements, hematinics and hepcidin define hereditary hemorrhagic telangiectasia as a model of hemorrhagic iron deficiency. *PLoS One* 2013;8:10(E76516).
216. Zarrabeitia R, Albiñana V, Salcedo M, Señaris-González B, Fernández Forcelledo JL, Botella LM. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Curr Vasc Pharmacol* 2010;4:473-81.
217. Sabbà C, Gallitelli M, Palasciano G. Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;12:926.
218. Fernández-L A, Garrido-Martín EM, Sanz-Rodríguez F y cols. Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK-1/endoglin pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007;2:254-62.
219. Morales-Angulo C, Pérez del Molino A, Zarrabeitia R, Fernández A, Sanz-Rodríguez F, Botella LM. Treatment of epistaxis in hereditary

- haemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler Weber disease) with tranexamic acid. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;4:129-32.
220. Flanagan BA, Collins C, Parra S. Intranasal tranexamic acid for the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report and review of treatment options. *Cutis* 2012;2:69-72.
221. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid: a double blind placebo controlled cross-over phase IIIB study. *Thromb Res* 2014;3:565-71.
222. Gaillard S, Dupuis Girod S, Boutitie F et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost* 2014;9:1494-502.
223. Zaffar N, Ravichakaravarthy T, Faughnan ME, Shehata N. The use of anti-fibrinolytic agents in patients with HHT: a retrospective survey. *Ann Hematol* 2015;1:145-52.
224. Cirulli A, Liso A, D'Ovidio F et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol* 2003;1:29-32.
225. Giordano P, Lenato GM, Pierucci P et al. Effects of VEGF on phenotypic severity in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;8:577-82.
226. Sadick H, Hage G, Goessler U et al. Does the genotype of HHT patients with mutations of the ENG and ACVRL1 gene correlate to different expression levels of the angiogenic factor VEGF? *Int J Mol Med* 2008; 5:575-80.
227. Hao Q, Zhu Y, Su H et al. VEGF induces more severe cerebrovascular displasia in endoglin tan in Alk1 mice. *Transl Stroke Res* 2010;3:197-201.
228. Botella LM, Albiñaña V, Ojeda-Fernández L, Recio-Poveda L, Bernabeu C. Research on potential biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet* 2015;6:115.
229. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl* 2008;2:210-3.

230. Azzopardi N, Dupuis Girod S, ternaut D et al. Dose response relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs* 2015; 3:630-7.
231. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Luthe L et al. Systemic therapy with bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Vasa* 2013;2:106-10.
232. Dupuis Girod S, Ginon I, Saurin JC et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;9:948-55.
233. Vlachou PA, Colak E, Koculym A et al Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 2013; 1:186-9.
234. Lupu A, Stefanescu C, Treton X, Altar A, Corcos O, Bouhnik Y. Bevacizumab as rescue treatment for severe recurrent gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2013;3:256-7.
235. Kaja S, Hilgenberg JD, Everett E, Olitsky SE, Gossage J, Koulen P. Effects of dilution and prolonged storage with preservative in a polyethylene container on bevacizumab (Avastin®) for topical delivery as a nasal spray in anti-hereditary hemorrhagic telqangiectasia and related therapies. *Hum antibodies* 2011;3:95-101.
236. Karnezis TT, Davidson TM. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia with submucosal and topical bevacizumab therapy. *Laryngoscope* 2012;3:495-7.
237. Dupuis Girod S, Ambrun A, Decullier E et al. ELLIPSE study: a phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs* 2014;3:794-9.
238. Lebrin F, Srun S, Raymond K et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 2010;4:420-8.

239. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med* 2006;3:226-7.
240. Albiñana V, Sanz Rodriguez F, Recio Poveda L, Bernabeu C, Botella LM. Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor- β 1 signalling in endothelial cells. *Mol Pharmacol* 2011;5:833-43.
241. De Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ, Zanen P, Westermann CJ, Mager JJ. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology* 2009;1:85-8.
242. Jerkic M, Letarte M. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet* 2015; 6:34.
243. Pau H, Carney AS, Walker R, Murty GE. Is oestrogen therapy justified in the treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia: a biochemical evaluation. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;6:547-50.
244. Eivazi B, Werner JA, Roessler M, Negm H, Teymoortash A. Lack of significant estrogen and progesterone receptor expression in nasal telangiectasias in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an immunohistochemical analysis. *Acta Otolaryngol* 2012;1:86-9.
245. Vase P. estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1981;5:393-6.
246. Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004;4:705-9.
247. Lamba G, Kaur H, Adapa S et al. Use of conjugated estrogens in life threatening gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients: a review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;3:334-7.
248. Caruso S, Roccasalva L, Di Fazio E et al. Cytologic aspects of the nasal respiratory epithelium in postmenopausal women treated with hormone therapy. *Fertil Steril* 2003;3:543-9.
249. Azebedo GD, Franco RF, Baggio MS, Maranhao TM, Sá MF. Procoagulant state after raloxifene therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;6:1680-4.

250. Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): effects of raloxifene on endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010;3:525-34.
251. Korzenig JR. Danazol in the treatment of gastrointestinal hemorrhage in HHT. *Gastroenterology* 1995;108:207.
252. Zacharsky LR, Dunbar SD, Newsom WA Jr. Hemostatic effects of tamoxifen in HHT. *Thromb Haemost* 2001;85:371-2.
253. Yaniv E, Preis M, Hadar T, Shvero J, Haddad M. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double blind placebo controlled trial. *Laryngoscope* 2009;2:284-8.
254. Albiñana V, Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabeu C, Botella L. Propranolol as antiangiogenic candidate for the therapy of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Thromb Haemost* 2012;1:41-53.
255. Olitsky SE. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol* 2012;3:375-6.
256. Epperla N, Brilliant MH, Vidaillet H. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with bradycardia: a look at CYP2D6 metabolising variants. *BMJ Case Rep* 2014;11:2014.
257. Jovancević L, Mitrović SM. Epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Med Pregl* 2006;9:443-9.
258. Pagella F, Matti E, Chu F et al. Argon plasma coagulation is an effective treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with severe nosebleeds. *Acta Otolaryngol* 2013;2:174-80.
259. Morais D, Millas T, Zarrabeitia R, Botella LM, Almaraz A. Local sclerotherapy with Polydocanol (Aethoxysclerol®) for the treatment of epistaxis in Rendu Osler Weber or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): 15 years experience. *Rhinology* 2012;1:80-6.
260. Harvey RJ, Kanagalingam J, Kund VJ. The impact of septodermoplasty and potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser therapy in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia related epistaxis. *Am J Rhinol* 2008;2:182-7.

261. Richer SL, Geisthoff UW, Livada N et al. The Young's procedure for severe epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol Allergy* 2012;5:401-4.
262. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol* 2013;3:228-52.
263. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am Gastroenterol* 2014;4:474-83.
264. Adam Z, Chlupová G, Neumann A et al. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica, Osler Weber Rendu syndrome. Case study and treatment experience. *Vnitr Lek* 2012;6:477-89.
265. Rambusch EG, Chavan A, harms CP et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement and including gastric vessels. A case report. *Vasa* 1996;4:352-7.
266. Lerut J, Orlando G, Adam R et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;6:854-62.
267. Núñez Viejo MA, Fernández Montes A, Hernández Hernández JL, Pons Romero F, Fábregas García E, Zarrabeitia R. Enfermedad de Rendu Osler con afectación hepática: primer trasplante en España. *Med Clin (Barc)* 2010;12: 552-5.
268. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;4:476-83.
269. Badía X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La version española del Euroqol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 1:79-86.
270. Rué M, Badía X. The Spanish EuroQol tariff: results from the Catalan Health Survey based on self-rating health. Proceedings of the EuroQol Meeting 1995;77-98.
271. Gaminde I, Casabés J. Measuring valuations for health states amongst the general population in Navarra (Spain). Proceedings of the EuroQol Meeting 1995;113-20.

272. Cabañes M, Villar A, Puche P, Franco J, Brotons B. Hereditary hemorrhagic telangiectasia at an internal medicine service: study of 12 patients. *Rev Clin Esp* 1992;191:256-60.
273. Alonso R, Campo C, Todolí JA, Calabuig JR. Rendu Osler Weber disease. Descriptive study of 17 cases. *Rev Clin Esp* 2001;201:638-41.
274. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Estrategia Nacional de Enfermedades Raras 2009. URL disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
275. Vázquez C, Santana A, Recio L, Bernabeu C, Botella LM. Hereditary haemorrhagic telangiectasia in Las Palmas (Canary Islands) Spain. *Haematol Meet Rep* 2013;5(s1):51.
276. Gallione CJ, Scheessele EA, Reinhardt D et al. Two common endoglin mutations in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia in the Netherland Antilles: evidence for a founder effect. *Hum genet* 2000; 107:40-4.
277. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14-22.
278. Sadick H, Hage J, Goessler U et al. Mutation analysis of endoglin and activin receptor like kinase genes in german patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and the value of rapid genotyping using an allele-specific PCR technique. *BMC Med Genet* 2009;9:10-53.
279. Tørring PM, Brusgaard K, Ousager LB, Andersen PE, Kjeldsen AD. National mutation study among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin genet* 2014;86:123-33.
280. Serra MM, Franceschini C, Peroni J et al. First prevalence report of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a latin american population. *HHT International Scientific Conference* 2015;104.
281. Heald B, Rigelsky C, Moran R et al. Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile Polyposis Syndrome-Hereditary Hemorrhagic telangiectasia due to SMAD4. *Am J Med Genet A* 2015;167: 1758-62.
282. Tabruyn S, Hansen S, Ojeda-Fernández ML, Zarrabeitia R, Recio-Poveda L, Bernabeu C, Martial JA, Botella LM, Struman I. MiR-205 is a

- novel biomarker for hereditary hemorrhagic telangiectasia with antiangiogenesis function. *Angiogenesis* 2013;4:877-87.
283. Pawlikowska L, Nelson J, Guo DE et al. The ACVRL1 c.314-35A>G polymorphism is associated with organ vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with ENG mutations but not in patients with ACVRL1 mutations. *Am J Med Genet A* 2015; 167:1262-7.
284. Shoukier M, teske U, Weise A, Engel W, Argyriou L. Characterization of five novel large deletions causing hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet* 2008;73:320-30.
285. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F et al. Technical Update: preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:451-63.
286. McDonald J, Stevencon DA, Whitehead K. Incidence of epistaxis and telangiectases in the general population. *HHT International Scientific Conference* 2015;27.
287. Dheyauldeen S, Abdelnoor M, Bachmann-Harildstad G. The natural history of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Norwegian population: a cross-sectional study. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:214-8.
288. Hunter BN, Timmins BH, McDonald J, Whitehead KJ, Ward PD, Wilson KF. *Laryngoscope* 2015; 15 doi: 10.1002/lary.25604 (epub ahead of print).
289. Reh DD, Yin LX, Laaeq K, merlo CA. A new endoscopic staging system for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4:635-9.
290. Serra M, Giachetti A, Sojo M et al. Telangiectases anatomic location related to visceral arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *HHT International Scientific Conference* 2015;76.
291. Halachmi S, gabari O, Cohen S, Koren R, Amitai DB, Lapidoth M. Telangiectasis in CREST syndrome and systemic sclerosis: correlation of clinical and pathological features with response to pulsed dye laser treatment. *Lasers Med Sci* 2014;29:137-40.

292. Sahin ON, Atik T, Cogulu O, Ozkinay F. The spectrum of clinical features associated with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Genet Couns* 2015; 26:249-51.
293. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congénita: a prospective study of 27 cases and review of the literatura with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:319-23.
294. 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; 51:81-4.
295. Diederick A, Van den Heuvel D, Majer HJ et al. Preliminary results of the pirana trial. *HHT International Scientific Conference* 2015;84.
296. Tau N, Mei-Zahav M, Dagan T et al. Assesment of early and late results of pulmonary arterio-venous malformations embolization using the Amplatzer vascular plugs. *HHT International Scientific Conference* 2015; 86.
297. Lacout A, Pelage JP, Lesur G et al. Pancreatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia : assessment with multidetector helical CT. *Radiology* 2010;254:479-84.
298. Barral M, Sirol M, Placé V et al. Hepatic and pancreatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia : quantitative and qualitative evaluation with 64-section CT in asymptomatic adult patients. *Eur Radiol* 2012;22:161-70.
299. Binsse S, Sellier J, El Hajjam M et al. Left adrenal arteriovenous malformation growing during the 8-year follow-up of a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia : successful treatment by embolization. *HHT International Scientific Conference* 2015;72.
300. Bueno López J. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: optimización en las técnicas de imagen y propuesta de actuación. [Tesis Doctoral]. Santander. Universidad de Cantabria 2010.
301. Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single center study. *Liver Transpl* 2010;16:340-7.

302. Sabbá C, Gallitelli M, Longo A, carciati M, Angelelli G. Orthotopic liver transplantation and hereditary hemorrhagic telangiectasia: do hepatic vascular malformations relapse?. A long term follow up study on two patients. *J Hepatol* 2004;41:687-9.
303. Sabbá C, Pasculli G, Lenato G et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost* 2007;5:1149-57.
304. Serra MM, Besada C, Cabana A et al. Manganese-related nervous system injury and neurological consequences in HHT patients with hepatic vascular malformations: a case control study. *HHT International Scientific Conference* 2015;48.
305. Faughnan ME, Pauranik A, Alcaide P, Barata A. Assessment of T1 hyperintensity in basal ganglia on magnetic resonance brain imaging in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *HHT International Scientific Conference* 2015;97.
306. Vase I, Vase P. Ocular lesions in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:1084-90.
307. Künzlberger B, Pieck C, Altmeyer P, Stücker M. Migraine ophtalmique with reversible scotomas after sclerotherapy with liquid 1% polidocanol. *Dermatol Surg* 2006;32:1410-3.
308. Shovlin C, Awan I, Abdulla S et al. One in twenty patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia report iron treatments precipitate nosebleeds. *HHT International Scientific Conference* 2015;102.
309. Rivière S, Bordes C, Serres O et al. Hypophosphatemia: adverse effect of intravenous iron supplementation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *HHT International Scientific Conference* 2015;102.
310. Di Gennaro L, Ramunni A, Suppressa P, Guastamacchia E, resta F, Sabbá C. Asymptomatic microhematuria: an indication of hereditary hemorrhagic telangiectasia? *J Urol* 2005;173:106-9.
311. Mariq HR, Spencer-Green G, Le Roy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976;61:862-70.

312. Gil-Guerrero L, Dotor J, Huibregtse IL y cols. In vitro and in vivo down-regulation of regulatory T cell activity with a peptide inhibitor of TGF-beta 1. *J Immunol* 2008;181:126-35.
313. Mager JJ, Westermann CJ. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol* 2000; 136:126-35.
314. Mould TL, Roberts-Thomson PJ. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000;18:195-200.
315. Pasculli G, Quaranta D, Lenato GM et al. Capillaroscopy of the dorsal skin of the hands in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM* 2005; 98:757-63.
316. Rivière S, Marnas E, Van Kien AK, Laroche JP, Lorcerie B, Quere I. Capillary microscopy in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a prospective study of 44 patients. *Hematol Meet Rep* 2013;5(s1):49-50.
317. Richards-Yutz J, Grant K, Chao EC, Walther SE, Ganguly A. Update on molecular diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genet* 2010;128:61-77.
318. van Gent MW, Veltuis S, Post MC et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : how accurate are the clinical criteria ? *Am J Med Genet* 2013;161:461-6.
319. Dheyauldeen S, Ostertun Geirdal A, Osnes T, Varttdal LS, Dollner R. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis: effectiveness of an injection protocol based on the vascular anatomy of the nose. *Laryngoscope* 2012;122:1210-4.
320. Bruschini L, Seccia V, Dallan I. A silicone nasal swab for the treatment of severe and recalcitrant epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an alternative to surgical nostril closure. *Am J Otolaryngol* 2011;32:301-3.
321. Geirdal AO, Dheyauldeen S, Bachmann-Harildstad G G, heimdal K. Quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in Norway: a population based study. *Am J Med genet A* 2012;158:1269-78.

322. Geisthoff UW, Heckmann K, D'Amelio R et al. Health related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:726-33.
323. Pasculli G, Resta F, Guastamacchia E, Di Genaro L, Suppressa P, Sabbá C. Health related quality of life in a rare disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu Osler Weber disease. *Qual Life Res* 2004;13:1715-23.
324. Ingrand I, Ingrand P, Gilbert-Dussardier B et al. Altered quality of life in Rendu-Osler-Weber disease related to recurrent epistaxis. *Rhinology* 2011;49:155-62.
325. EuroQol group (1990): EuroQol, a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy* 1990;16:199-208.
326. Encuesta Nacional de Salud de España. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Ministerio de Sanidad y Consumo 2013. URL disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
327. Geirdal AØ, Dheyauldeen S, Bachmann-Harildstad G, heimdal K. Living with hereditary haemorrhagic telangiectasia: coping and psychological distress-a cross sectional study. *Disabil Rehabil* 2013;35:206-13.
328. Pfister M, Zalaman IM, Blumenstock G, Mauz PS, Baumann I. Impact of genotype and mutation type on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:862-6.
329. Serra M, Scarano C, Giunta D et al. Quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler Weber syndrome). *HHT International Scientific Conference* 2015;66.
330. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8:135-55.
331. Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, Winneker RC, Harris HA. Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2009; 150:1897-903.

ARTÍCULOS PUBLICADOS

8. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Desde el inicio de actividad de la Unidad HHT, el trabajo realizado en la misma ha facilitado la publicación de los siguientes artículos científicos:

- Pérez del Molino A, **Zarrabeitia R**, Fernández-L A, Botella LM. Eficacia del ácido tranexámico en un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria y epistaxis masiva. *Med Clin (Barc)* 2004;3:118-9.
- Sanz-Rodriguez F, Fernández LA, **Zarrabeitia R** y cols. Mutation analysis in Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: deficient endoglin up-regulation in activated monocytes. *Clin Chem* 2004; 50:2003-11.
- Pérez del Molino A, **Zarrabeitia R**, Fernández-L A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Med Clin (Bar)* 2005;15:583-7.
- Fernández-L A, Sanz Rodriguez F, **Zarrabeitia R**, Pérez del Molino A, Morales C, Restrepo C, Ramirez JR, Coto E, Lenato G, Bernabeu C, Botella LM. Mutation study of Spanish patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia and expression analysis of endoglin and ALK1. *Hum Mutat* 2006;3:295.
- Morales C, Pérez del Molino A, **Zarrabeitia R**, Fernández A, Sanz Rodríguez F, Botella LM. Treatment of epistaxes in Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler Weber disease) with tranexamic acid. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;4:129-32.
- Fernández-L A, Garrido E, Sanz Rodriguez F, Ramirez JR, **Zarrabeitia R**, Pérez del Molino A, Morales C, Bernabeu C, Botella LM. Therapeutic action of Tranexamic Acid in HHT: Regulation of ALK-1/Endoglin Pathway in Endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007;2:254-62.
- Fontalba A, Fernández LA, García Alegría E, Albiñana V, Garrido-Martín EM, Blanco FJ, **Zarrabeitia R**, Pérez Molino A, Bernabeu Herreo ME, Ojeda ML, Fernández Luna JL, Bernabeu C, Botella LM. Mutation study of Spanish patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *BMC Med Genet* 2008;9:75.

- Núñez Viejo MA, Fernández Montes A, Hernández Hernández JL, Pons Romero F, Fábregas García E, **Zarrabeitia R**. Enfermedad de Rendu Osler con afectación hepática: primer trasplante en España. *Med Clin (Barc)* 2010;12:552-5.
- **Zarrabeitia R**, Albiñana A, Salcedo M, B. Señaris-Gonzalez B, Fernandez-Forcelledo JL, Botella LM. A review on Clinical management and Pharmacological Therapy on Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:473-81.
- Parra JA, Bueno J, Zarauza J, Fariñas-Alvarez MC, Cuesta JM, Ortiz P, **Zarrabeitia R**, del Molino A, Bustamante M, Botella LM, Delgado MT. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2010;35:1279-85.
- Albiñana V, Bernabeu-Herreó ME, **Zarrabeitia R**, Bernabeu C, Botella LM. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): effects of raloxifene on endogline and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010;108:41-53.
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, Mc Donald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt V, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenig J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous MEM, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJJ, White RI, Young LH, **Zarrabeitia R**. International Guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- Morais D, Millas T, **Zarrabeitia R**, Botella LM, Almaraz A. Local sclerotherapy with Polydocanol (Aethoxysclerol®) for the treatment of epistaxis in Rendu Osler Weber or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): 15 years experience. *Rhinology* 2012;1:80-6.
- Albiñana V, Recio-Poveda L, **Zarrabeitia R**, Bernabeu C, Botella L. Propanolol as antiangiogenic candidate for the therapy of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Thromb Haemost* 2012;1:41-53.
- Tabruyn S, Hansen S, Ojeda-Fernández ML, **Zarrabeitia R**, Recio-Poveda L, Bernabeu C, Martial JA, Botella LM, Struman I. MiR-205 is a novel biomarker for hereditary hemorrhagic telangiectasia with

antiangiogenesis function. *Angiogenesis* 2013;4:877-87.

- Lux A, Müller R, Tulk M, Olivieri C, **Zarrabeitia R**, Salonikios T, Wirnitzer B. HHT diagnosis by Mid-infrared spectroscopy and artificial neural network analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:94.
- Fontalba A, Fernández-Luna JL, **Zarrabeitia R**, Albiñana V, Ojeda-Fernández ML, Bernabeu C, Alcaraz L, 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;14:121.
- Rodríguez García J, Fernández Santos R, **Zarrabeitia Puente R**, García Erce JA. Vacunación en el paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Med Clin (Barc)* 2104;12:572-3.
- **Zarrabeitia R**, Ojeda-Fernández ML, Recio L, Bernabeu C, Albiñana V, Parra JA, Botella LM. Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). En trámites de revision para publicación.