

Trabajo Fin de Grado

Tratamiento del síndrome de Rendu-Osler-Weber o
Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Management of Rendu-Osler-Weber syndrome
or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

Autor

Óscar Larrosa Torrente

Directores

Eugenio A. Vicente González
J. Javier Rivarés Esteban

Grado en Medicina

Facultad de Medicina de Zaragoza
Departamento de Cirugía
Área de conocimiento de Otorrinolaringología



ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1 LISTA DE ABREVIATURAS | 1 |
| 2 RESUMEN | 2 |
| 3 ABSTRACT | 3 |
| 4 Introducción..... | 4 |
| 4.1 Definición | 4 |
| 4.2 Historia de la enfermedad..... | 4 |
| 4.3 Genética y Herencia..... | 4 |
| 4.4 Epidemiología..... | 5 |
| 4.5 Manifestaciones clínicas..... | 5 |
| 4.6 Diagnóstico..... | 7 |
| 5 Objetivos..... | 10 |
| 6 Material y Métodos..... | 11 |
| 6.1 Diseño del estudio | 11 |
| 6.2 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda | 11 |
| 6.3 Selección de estudios..... | 12 |
| 6.3.1 Criterios de inclusión..... | 13 |
| 6.3.2 Criterios de exclusión | 13 |
| 7 Resultados y discusión | 15 |
| 7.1 Hidratación nasal | 15 |
| 7.2 Tratamiento médico | 16 |
| 7.2.1 Betabloqueantes..... | 16 |
| 7.2.2 Ácido Tranexámico (Amchafibrin®) | 17 |
| 7.3 Terapias ablativas..... | 18 |
| 7.3.1 Escleroterapia | 18 |
| 7.3.2 Coblación con Radiofrecuencia..... | 19 |
| 7.3.3 Laserterapia (KTP, YAE, Argón y Diodo) | 20 |
| 7.3.4 Embolización | 21 |
| 7.4 Agentes antiangiogénicos | 21 |
| 7.4.1 Bevacizumab sistémico (Avastin®) | 22 |

| | |
|--|----|
| 7.4.2 Otros agentes antiangiogénicos | 23 |
| 7.5 Medidas quirúrgicas | 24 |
| 7.5.1 Septodermoplastia | 24 |
| 7.5.2 Cirugía de Young | 24 |
| 7.6 Medidas adyuvantes | 25 |
| 7.6.1 Dieta en pacientes con HHT | 25 |
| 7.6.2 Manejo del hierro..... | 26 |
| 7.6.3 Profilaxis antibiótica..... | 27 |
| 7.7 Manejo de las malformaciones vasculares sistémicas | 27 |
| 7.7.1 Malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVs) | 27 |
| 7.7.2 Telangiectasias gastrointestinales | 27 |
| 7.7.3 Malformaciones vasculares hepáticas | 27 |
| 7.7.4 Malformaciones vasculares en el sistema nervioso central | 28 |
| 8 Conclusiones..... | 29 |
| 9 Bibliografía..... | 30 |

1 LISTA DE ABREVIATURAS

Tabla 1. Listado de abreviaturas empleadas en el trabajo.

| ABREVIATURA | SIGNIFICADO |
|-------------|---|
| HHT | Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria |
| ENG | Endoglin |
| ACVRL119 | Activin A receptor like type 119 |
| TFG-B | Factor de crecimiento transformante beta |
| VEGF | Factor de crecimiento endotelial vascular |
| MAVs | Malformaciones arteriovenosas |
| MVs | Malformaciones vasculares |
| TA | Ácido Tranexámico |
| STS | Tetradecilsulfato de sodio |
| RF | Radiofrecuencia |
| Láser YAG | Láser granate de itrio y aluminio |
| Láser KTP | Láser de potasio titanil fosfato |
| SDP | Septodermoplastia |
| ESS | Escala de Gravedad de la Epistaxis |
| Hb | Hemoglobina |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| TC | Tomografía Computarizada |
| RM | Resonancia Magnética |

2 RESUMEN

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT), también conocida como Síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad genética rara de herencia autosómica dominante que afecta a 1 de cada 5000-8000 personas a nivel mundial. Se caracteriza por la aparición de estructuras vasculares anómalas llamadas telangiectasias, las cuales pueden aparecer en cualquier órgano y son las responsables de la morbilidad y afectación de la calidad de vida asociada a la enfermedad. La sintomatología suele aparecer de forma gradual y no todos los pacientes presentan la misma clínica. La epistaxis es la manifestación clínica más frecuente (presente en hasta el 96% de los pacientes) y suele ser la primera en aparecer, pero estos pacientes también pueden presentar malformaciones vasculares a nivel pulmonar, gastrointestinal o del sistema nervioso central. Todo ello sumado a la falta de un tratamiento curativo definitivo conlleva una morbilidad importante para los pacientes afectados de la enfermedad. El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado ha sido realizar una revisión bibliográfica de las distintas herramientas terapéuticas de las que se dispone para afrontar el manejo de la HHT desde la consulta de otorrinolaringología. Para ello, se han consultados distintas fuentes de información, principalmente la base de datos de bibliografía médica PubMed. Este trabajo dedica su introducción a exponer aspectos de la enfermedad tales como su historia, genética o epidemiología, a analizar las manifestaciones clínicas que origina y qué medios existen para su diagnóstico. Una vez reflejada la complejidad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria y sus diversas manifestaciones, en el apartado de resultados y discusión se lleva a cabo una evaluación comprensiva de la bibliografía existente en favor de las distintas terapias empleadas en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, desde medidas higiénico-dietéticas y tratamiento médico, hasta terapias ablativas y quirúrgicas, centrándonos en la seguridad, eficacia y los mecanismos de acción de cada terapia. Mediante una búsqueda estructurada y una lectura comprensiva de la bibliografía actual, nuestro objetivo es proporcionar información sobre el panorama terapéutico de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria e identificar las posibles áreas para futura investigación e intervención clínica.

Palabras clave: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria; Epistaxis; Telangiectasia; Escleroterapia; Laserterapia; Bevacizumab

3 ABSTRACT

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), also known as Rendu-Osler-Weber Syndrome, is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance that affects 1 in every 5,000–8,000 people worldwide. It is characterized by the development of abnormal vascular structures called telangiectasias, which can appear in any organ and are responsible for the morbidity and reduced quality of life associated with the disease. Symptoms usually appear gradually, and not all patients present with the same clinical features. Epistaxis is the most common clinical manifestation (present in up to 96% of patients) and is usually the first to appear, but patients may also develop vascular malformations in the lungs, gastrointestinal tract, or central nervous system. Combined with the lack of a definitive curative treatment, this leads to significant morbidity for affected individuals. The main objective of this Bachelor's Thesis was to conduct a literature review of the various therapeutic tools available for managing Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia from an otorhinolaryngology clinic. For this purpose, different sources of information were consulted, primarily the PubMed medical literature database. The introduction of this project outlines various aspects of the disease, such as its history, genetics, and epidemiology, analyzes the clinical manifestations it produces, and discusses the available diagnostic methods. Once the complexity of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and its diverse manifestations are established, the results and discussion section provides a comprehensive evaluation of existing literature on the different therapies used in HHT, from lifestyle and dietary measures and medical treatments to ablative and surgical therapies, focusing on the safety, efficacy, and mechanisms of action of each therapy. Through a structured search and a thorough review of current literature, our aim is to provide insight into the therapeutic landscape of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and to identify potential areas for future research and clinical intervention.

Keywords: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia; Epistaxis; Telangiectasia; Sclerotherapy; Laser therapy; Bevacizumab

4 INTRODUCCIÓN

4.1 Definición

La enfermedad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) o síndrome de Rendu Osler Weber es una entidad genética de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la formación de estructuras vasculares anómalas. Estas pueden aparecer en cualquier órgano, siendo responsables de la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Si las alteraciones vasculares son de pequeño tamaño se denominan telangiectasias, y si son de gran tamaño se consideran malformaciones arteriovenosas (MAVs). La manifestación clínica más frecuente es la epistaxis (presente en un 96% de los casos), pero estos pacientes pueden presentar también telangiectasias y afectación vascular a nivel visceral en órganos como pulmón, cerebro, médula espinal, tubo digestivo o hígado.

4.2 Historia de la enfermedad

Los primeros casos de la enfermedad se describieron a mediados del siglo XIX, pero no fue hasta finales de siglo cuando el médico francés Henri Jules Louis Marie Rendu la identificó como una entidad hemorrágica distinta a la hemofilia. Observó que los pacientes afectados no presentaban alteraciones en la coagulación sanguínea, sino que la causa de los sangrados era una fragilidad de las paredes vasculares que provocaba que se rompieran. A principios del siglo XX, William Osler y Frederick Parkes Weber publican las primeras series de casos sobre la enfermedad, momento en el cual esta cobra nombre y se convierte en sujeto de estudio (1).

En el año 2000, tras la reunión científica de HHT celebrada en Curaçao (Antillas holandesas) se publicó un documento de consenso para definir los criterios clínicos de la enfermedad: epistaxis, telangiectasias, agregación familiar dominante y afectación de órganos internos. Se acordó que, para poder establecer el diagnóstico de HHT, sería necesaria la presencia de al menos 3 de los 4 criterios. Más tarde, en 2011 se redactaron las primeras guías de consenso para el diagnóstico y manejo de la HHT, documento que fue actualizado en 2020 y es tomado como referencia hasta la fecha (1).

4.3 Genética y Herencia

La HHT es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante no ligada al sexo y penetrancia variable. Actualmente se han identificado tres genes cuyos alelos mutados son los responsables de la enfermedad: Gen Endoglin (ENG) situado en el cromosoma 9 (9q33-q34); Gen ACVRL1 localizado en el cromosoma 12 (12q13); gen SMAD-4 en el cromosoma 18. En función de cuál sea el gen afecto se distinguen dos subtipos de HHT: HHT tipo 1 o HHT tipo 2 (1).

La HHT tipo1 aparece como resultado de la mutación del gen ENG. Este gen codifica la endoglin, una proteína que desempeña una función clave en la vasculogénesis y en la diferenciación arterial y venosa en los embriones, así como en la angiogénesis y la neovascularización y remodelado en el adulto. La ENG es una proteína auxiliar del complejo de TGF- β , citoquina que señala a las células cuándo deben proliferar, moverse, formar vasos nuevos, morir o formar otras proteínas de membrana. Todo ello provoca

las alteraciones vasculares responsables de la clínica y morbilidad. Los pacientes que manifiestan este subtipo de HHT presentan una mayor predisposición para el desarrollo de malformaciones vasculares a nivel pulmonar y del sistema nervioso central. Esta mutación, y por tanto la HHT tipo 1, es la más frecuente a nivel mundial según la base de datos internacional (61% de los casos totales) (1).

Por su parte, en la HHT tipo 2 el gen que aparece mutado mayoritariamente es el ACVRL119 (37% de los casos), gen que codifica la proteína ALK1, que forma parte directa del complejo de TFG-B. Éste tiene función de receptor implicado en la activación de la angiogénesis. Los pacientes afectados de este subtipo de HHT tienen mayor predisposición para malformaciones vasculares a nivel hepático y gastrointestinal. A pesar de que la HHT tipo 2 es la minoritaria (39% de los casos totales), es la más frecuente en nuestro medio y en el área mediterránea. Además, en una minoría de los casos (2%) la mutación aparece también en el gen SMAD4, lo que provoca un síndrome combinado de HHT y poliposis juvenil hereditaria. (1).

4.4 Epidemiología

El síndrome de Rendu Osler Weber se engloba dentro de las enfermedades raras o minoritarias, pues presenta una prevalencia estimada de 1:5000-1:8000. Sin embargo, se estima que la frecuencia puede ser aún mayor, pues se considera que es una entidad infradiagnosticada (1).

En cuanto a su distribución geográfica, existen áreas en las que la prevalencia de enfermedad es más alta, sobre todo en archipiélagos como las Islas Canarias (España), las Antillas Holandesas (el Caribe) o la isla de Funen (Dinamarca), pero también otras regiones como Ain (Francia), Vermont (EE. UU.) y Newcastle (Inglaterra) (1).

4.5 Manifestaciones clínicas

La manifestación más frecuente en estos pacientes es la epistaxis. Habitualmente es el primer signo que aparece, aunque también se han descrito casos en los que la enfermedad debuta con hemorragias cerebrales, pulmonares o gastroenterológicas sin episodios previos de epistaxis. La frecuencia e intensidad de la epistaxis aumenta con la edad, siendo esta un signo registrado en el 46% de los pacientes con HHT a los 10 años, en el 70% a los 20 años y en el 100% de los pacientes afectados por la enfermedad a los 40 años. Hay que destacar también la gran variabilidad de esta manifestación, existiendo casos en los que los episodios de epistaxis son esporádicos y de escasa cuantía, y otros en los que la epistaxis tiene graves repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, existen escalas para evaluar la gravedad individualizada de la enfermedad (1).

La **Tabla 2** recoge una de las escalas más empleadas en la práctica clínica: los criterios de Bergler-Sadick. Esta recoge información sobre la frecuencia y la cantidad de la epistaxis, estableciendo 3 estadios de gravedad en función de las puntuaciones obtenidas en los criterios de frecuencia o cantidad de la epistaxis. El grado I contempla a pacientes que sufren menos de 1 episodio de epistaxis a la semana o que presentan un pañuelo manchado de sangre tras la hemorragia. El grado II contempla a pacientes que sufren

varios episodios de epistaxis a la semana o que presentan un pañuelo empapado de sangre tras la hemorragia. El grado III contempla a pacientes que sufren más de un episodio de epistaxis a la semana o que precisa el uso de un recipiente para contener la cantidad de sangre tras la hemorragia.

Tabla 2. Escala de Bergler-Sadick para la epistaxis

| Criterios de Bergler-Sadick | | |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | <i>Frecuencia</i> | <i>Cantidad</i> |
| Grado I | Menos de 1 vez a la semana | Pañuelo con restos |
| Grado II | Varias veces a la semana | Pañuelo empapado |
| Grado III | Más de una vez al día | Precisa uso de recipiente |

Junto a la epistaxis, las segundas manifestaciones más típicas de la HHT son las telangiectasias, también llamadas arañas vasculares (presentes en hasta un 95% de los enfermos de HHT). Se trata de pequeñas dilataciones de los vasos capilares en piel y mucosas, de color rojizo y en forma de estrella o redondeada. Las localizaciones más comunes en las que aparecen son labios, cavidad oral, dedos y nariz. Al igual que sucede con la epistaxis, el tamaño y número de telangiectasias tiende a aumentar con la edad. La rotura de estas lesiones es la responsable de las epistaxis en los pacientes con HHT, aunque su localización a otros niveles suele tener menor relevancia o producir sangrados de baja cuantía (1).

Las alteraciones vasculares pueden aparecer a nivel visceral, provocando lesiones a distintos niveles como la mucosa gastrointestinal, pulmón, hígado y sistema nervioso central.

El 15-33% de los pacientes con HHT presentan malformaciones arteriovenosas (MAVs) pulmonares, siendo estas lesiones más típicas en pacientes con HHT tipo 1. Se estima que el 70% de los pacientes que presentan MAVs pulmonares padecen HHT, por lo que estas lesiones son muy sugestivas de la enfermedad. Suelen ser múltiples y se localizan más frecuentemente en lóbulos inferiores, pudiendo aparecer a cualquier edad (se han descrito casos hasta en recién nacidos). El 50% de los pacientes con MAVs pulmonares están asintomáticos. Sin embargo, estas lesiones pueden provocar disnea, cianosis y policitemia por un efecto shunt o cortocircuito que lleve a falta de oxigenación; embolismos, sobre todo en circulación cerebral; y hemoptisis o hemotórax por rotura de las MAVs, eventos que, aunque son poco frecuentes, son potencialmente mortales (1).

Las malformaciones vasculares (MV) del sistema nervioso central, tanto en el cerebro como en médula espinal, aparecen en el 9-23% de los pacientes con HHT, asociándose con más frecuencia también a la HHT tipo 1. Las MVs del SNC suelen ser múltiples y de diferentes formas (MAVs, telangiectasias, malformaciones venosas o aneurismas), siendo habitual que coincidan varios tipos de lesiones en el mismo paciente. Se han

descrito casos de pacientes con lesiones en SNC a cualquier edad. Cuando son sintomáticas, pueden manifestarse en forma de cefaleas, epilepsia y accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos (1).

Más frecuentemente asociadas con la HHT tipo 2 aparecen las telangiectasias gastrointestinales. No se conoce la frecuencia de estas lesiones, pero sí su consecuencia: episodios de hemorragia digestiva, presentes en un 13-33% de los pacientes afectados de la enfermedad. De ello puede deducirse que la prevalencia de pacientes con telangiectasias a nivel de la mucosa del tubo digestivo es superior a dicha cifra. Las lesiones suelen ser múltiples y pueden aparecer en cualquier localización del tubo digestivo, pero se ha observado una mayor frecuencia a nivel gástrico y duodenal. Se ha registrado también algún caso con MAVs o aneurismas en estas localizaciones (1).

Las MVs en hígado también se han relacionado en mayor medida con la HHT tipo 2. La prevalencia de estas lesiones se consideraba del 8-31% en pacientes enfermos, pero en estudios recientes han demostrado una frecuencia del 74%. En los pacientes con afectación hepática se han descrito cuatro tipos de MVs: shunts arteriovenosos (arteriportales y arteriosistémicos), telangiectasias, dilatación de vena porta y grandes masas vasculares. Habitualmente los pacientes están asintomáticos y no muestran alteraciones de las pruebas de función hepática. En los pacientes sintomáticos se han descrito tres patrones clínicos graves: insuficiencia cardíaca de alto gasto como consecuencia de los shunts arteriovenosos (el más frecuente); síntomas por hipertensión portal; síntomas por afectación biliar (1).

Además, está descrito que la anemia ferropénica, consecuencia de los constantes episodios de hemorragia que sufren estos pacientes, es una complicación común de la HHT, sobre todo en adultos (2).

4.6 Diagnóstico

La enfermedad se puede diagnosticar clínica o genéticamente.

La **Tabla 3** refleja los cuatro criterios de Curaçao, un recurso que se emplea para el diagnóstico clínico de la HHT. Estos criterios son la epistaxis (espontáneas y recurrentes), telangiectasias (múltiples y en localizaciones específicas ya comentadas), lesiones viscerales típicas (MAVs pulmonares, MV hepáticas y en SNC) e historia familiar (implica la existencia de varios miembros de la familia con clínica entre los parientes de primer grado). Con menos de 2 criterios el diagnóstico es poco probable; si se cumplen 2 criterios el diagnóstico es probable; con 3-4 criterios el diagnóstico es definitivo.

Tabla 3. Criterios de Curaçao para el diagnóstico clínico de la HHT

| Criterios |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Epistaxis espontánea y recurrente ○ Telangiectasias en localizaciones características (labios, cavidad oral, dedos, nariz) ○ Lesiones viscerales, telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrados) o MAV (pulmonares, hepáticas, cerebrales, espinales) ○ Historia familiar de primer grado con diagnóstico de HHT |
| Clasificación de la enfermedad |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Definitiva: si hay al menos tres criterios presentes ○ Probable: si hay dos criterios presentes ○ Poco probable: si hay menos de dos criterios presentes |

Se recomienda a niños asintomáticos con HHT o en riesgo de padecerla la realización de pruebas diagnósticas de MAV pulmonares, como placa de tórax, oximetría de pulso y ecografía con burbujas. En caso de hallazgos negativos, se deben repetir las pruebas cada 5 años. En el caso de las MAV en embarazadas, han de evaluarse mediante ecografía con contraste de solución salina agitada o TC torácica sin contraste durante el segundo trimestre (2).

La prueba para la detección de MV cerebrales y de la médula espinal es la resonancia magnética, con empleo de contraste con gadolinio en niños debido a su alta sensibilidad, y sin contraste en pacientes embarazadas. Esta prueba se hará sólo en embarazadas con síntomas de MV a nivel del SNC o con antecedente de hemorragia cerebral, y durante el segundo trimestre de la gestación. El cribado de MV medulares será esencial de cara al empleo de anestesia epidural durante el proceso del parto (2).

Ante sospecha de hemorragias gastrointestinales relacionadas con HHT se recomienda como prueba diagnóstica de primera línea la esófago-gastro-duodenoscopia. Si el paciente presenta la mutación en el gen SMAD4 debe hacerse colonoscopia a partir de los 15 años y repetirla periódicamente cada 3 años si no hay hallazgos de poliposis, o anualmente si se encuentran pólipos colónicos. Esta prueba, sin embargo, supone un riesgo de complicaciones técnicas como sangrados masivos, por lo que se recomienda siempre hacer una evaluación del balance riesgo beneficio antes de realizarla. Cuando la esófago-gastro-duodenoscopia no revela telangiectasias significativas, puede emplearse la endoscopia por video cápsula, que ofrece mejor perfil de seguridad y alto rendimiento diagnóstico para las telangiectasias en intestino delgado (2).

En cuanto a la detección de MV hepáticas, la ecografía Doppler es la técnica de elección por su precisión, seguridad, tolerabilidad y bajo coste. Sin embargo, no siempre hay disponibilidad o experiencia del facultativo en dicha técnica, por lo que puede recurrirse también al TC con contraste multifásico y a la RM (2).

Respecto a los criterios genéticos para el diagnóstico de HHT, la identificación en un análisis de sangre de la mutación en los genes ENG, ACVRL119 o SMAD-4 sería concluyente y definitiva (1). En pacientes afectados de HHT que deseen tener hijos se recomiendan pruebas de diagnóstico genético previo a la implantación, así como pruebas de diagnóstico prenatal. También está indicada la realización de pruebas de diagnóstico genético a hijos asintomáticos cuyo padre o madre presente HHT con mutación conocida (2).

Por otra parte, se recomienda que todos los adultos enfermos, independientemente de los signos y síntomas que presenten, y todos los niños con hemorragias recurrentes y/o clínica de anemia se sometan a pruebas para descartar déficit de hierro y anemia (hemograma con recuento sanguíneo completo y una medición de la ferritina) (2).

5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar los principales avances en el tratamiento de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria mediante una revisión de la bibliografía existente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar las distintas opciones terapéuticas disponibles para el manejo de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.
- Valorar la efectividad de cada tratamiento para determinar cuál o cuáles son los más adecuados para controlar la semiología de la enfermedad.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Este estudio consiste en una revisión bibliográfica sobre el manejo de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria o Enfermedad de Rendu Osler Weber.

6.2 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

La **Tabla 4** refleja fuentes de datos a las que se ha recurrido para la elaboración del trabajo, así como las distintas búsquedas avanzadas que se han realizado para recopilar los artículos. Se incluyen bases de datos de bibliografía médica (PubMed, Cochrane Library y Embase), así como se realiza una revisión de la información relevante hallada en la página web de la Asociación Española de HHT.

Términos MeSH: *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic", "Rendu Osler disease", "Diet", "Adrenergic beta-Antagonists", "Tranexamic Acid", "Sclerotherapy", "Laser Therapy", "Bevacizumab", "Surgical Procedures, Operative"*.

Cadena de búsqueda: Para determinar las cadenas de búsqueda se utilizaron los siguientes operadores: AND, OR.

- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Diet"*
- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Adrenergic beta-Antagonists"*
- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Tranexamic Acid"*
- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Sclerotherapy"*
- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Laser Therapy"*
- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Bevacizumab"*
- *"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Surgical Procedures, Operative"*

Tabla 4. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

| Base de datos | Cadena de búsqueda | Resultados | Escogidos |
|------------------|---|------------|-----------|
| PubMed | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Diet"</i> | 6 | 6 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Adrenergic beta-Antagonists"</i> | 3 | 2 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Tranexamic Acid"</i> | 13 | 1 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Sclerotherapy"</i> | 5 | 5 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Laser Therapy"</i> | 9 | 9 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Bevacizumab"</i> | 44 | 6 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Surgical Procedures, Operative"</i> | 9 | 9 |
| Cochrane Library | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Adrenergic beta-Antagonists"</i> | 3 | 3 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Tranexamic Acid"</i> | 7 | 1 |
| | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Sclerotherapy"</i> | 1 | 1 |
| Embase | <i>"Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic" OR "Rendu Osler disease" AND "Tranexamic Acid"</i> | 3 | 2 |

6.3 Selección de estudios

Para la elaboración de este trabajo se recopilaron artículos que abordaran la enfermedad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, sobre todo en lo relativo a su prevención y manejo, pero también en lo referente a cuestiones como su epidemiología, genética, clínica o diagnóstico.

La **Figura 1** recoge el total de 45 artículos que se han incluido en este trabajo. El estudio se compone tanto de estudios observacionales como ensayos clínicos. De igual manera se han analizado revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y múltiples series de casos, así como la página web de la Asociación Española de HHT.

6.3.1 Criterios de inclusión

Se incorporaron a este estudio los artículos encontrados que contuvieran información sobre todas las cuestiones esenciales para entender la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, pero prestando especial atención a los artículos relacionados con el manejo de esta. Se ha priorizado la inclusión de revisiones sistemáticas o estudios experimentales frente a estudios observacionales o series de casos, ya que la certeza que ofrecen es mayor.

6.3.2 Criterios de exclusión

Tras las búsquedas se encontraron más de 500 artículos. Del total se excluyeron aquellos que no fueran de acceso libre y gratuito, así como los que no están en inglés o español. A continuación, se revisaron los resúmenes de los artículos hallados para seleccionar aquellos centrados en el manejo y tratamiento de la HHT. Finalmente, se comprobó que los autores no declaran conflictos de interés.

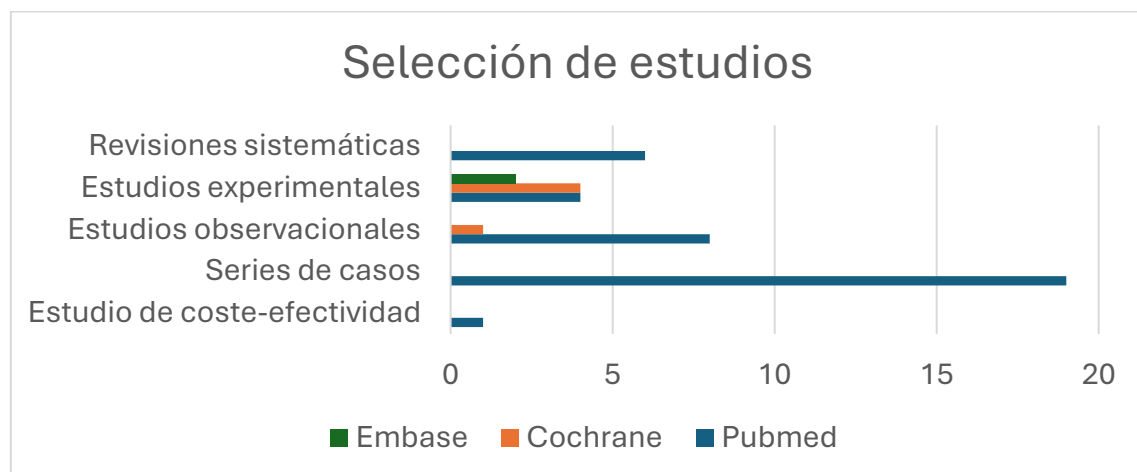


Figura 1. Estudios incluidos y sus características

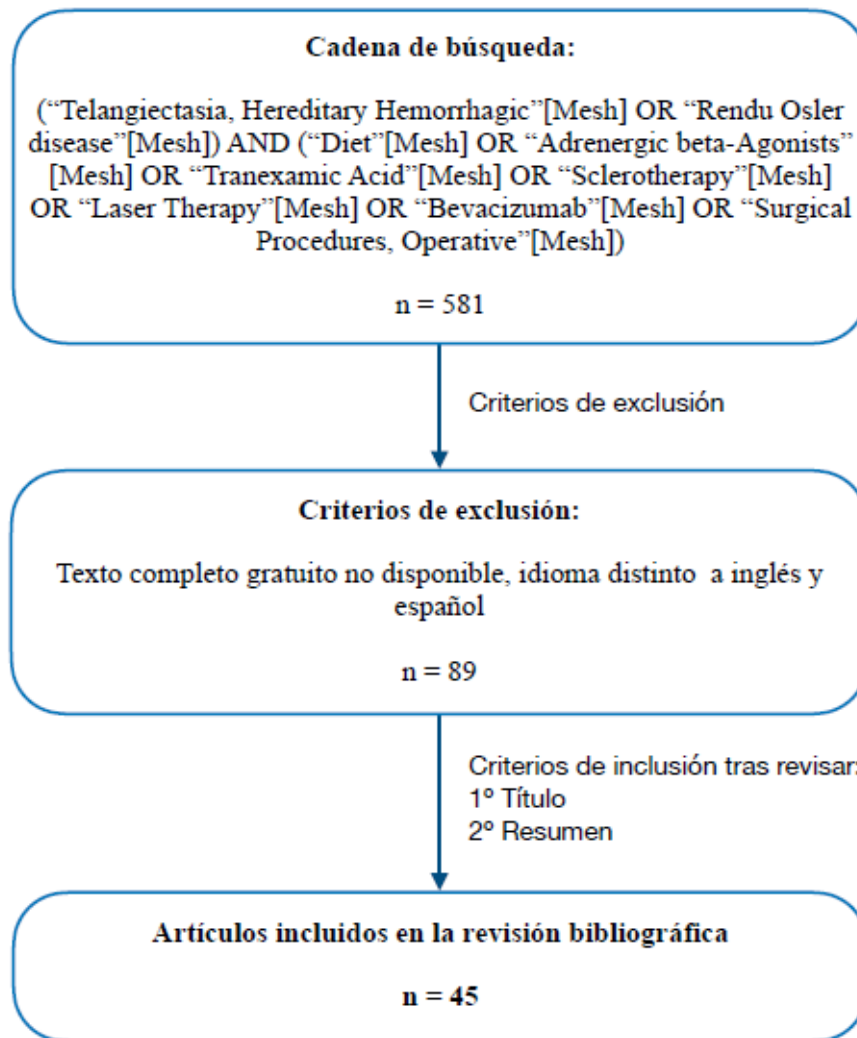


Figura 2. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda empleada y la selección de estudios

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La HHT es una enfermedad que conlleva una morbilidad importante para los pacientes que la padecen, afectando notablemente a su calidad de vida. El manejo de la enfermedad se basa en varios objetivos: la prevención de los fenómenos hemorrágicos derivados de la enfermedad; el tratamiento de la epistaxis y la anemia; la detección de MAVs y una evaluación multidisciplinar de las mismas (2).

Aún no se ha descubierto un tratamiento curativo definitivo, por lo que para llevar a cabo un manejo adecuado de la enfermedad se recomienda seguir un protocolo terapéutico escalonado: prevención y medidas de humidificación, tratamiento médico, tratamientos ablativos, ácido tranexámico, tratamientos quirúrgicos y medidas adyuvantes (Figura 1).

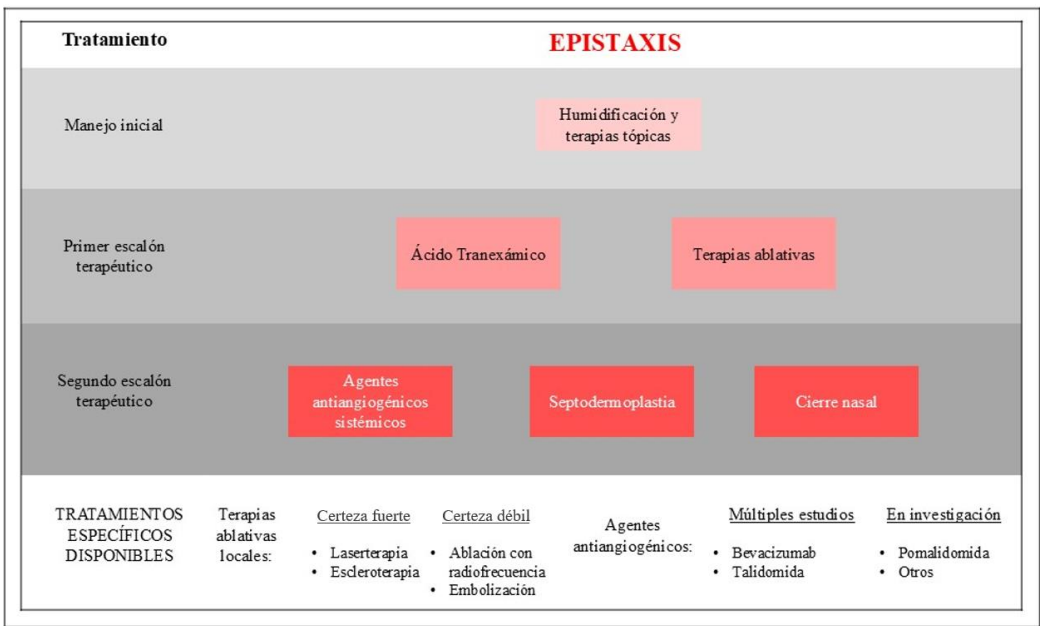


Figura 3. Escalones terapéuticos para el manejo del sangrado nasal asociado a la HHT

7.1 Hidratación nasal

El primer escalón en el manejo de un paciente con HHT es el mantenimiento de un estado óptimo de hidratación nasal. Esta medida es fundamental, pues hay que tener en cuenta que el factor que hace sangrar a estos pacientes es la sequedad del aire inspirado. Por ello, la aplicación de medidas generales como la humidificación y lubricación nasal son fundamentales (3). Las guías internacionales del tratamiento de la HHT publicadas en 2009 sugieren a los clínicos que recomienden para todos los pacientes con epistaxis asociadas a HHT que usen agentes humectantes para mantener la mucosa nasal húmeda y disminuir los episodios de sangrado (2).

Pueden emplearse lavados nasales con soluciones salinas y pomadas con base vaselinada varias veces al día. Es importante recalcar que estas medidas son de por vida, ya que el

cese de la humidificación puede volver a ocasionar en cualquier momento episodios de sangrado en estos pacientes.

7.2 Tratamiento médico

7.2.1 Betabloqueantes

Aparte de los humectantes nasales, no existe un tratamiento médico estándar para la epistaxis en la HHT. El estudio norteamericano de epistaxis (NOSE, por sus siglas en inglés), un hito, asignó al azar a 121 pacientes con HHT a cuatro formulaciones tópicas en aerosol diferentes: bevacizumab, ácido tranexámico, estrógeno o placebo. El estudio determinó que ninguno de los medicamentos activos era superior al aerosol placebo y destacó la necesidad de identificar nuevas terapias tópicas para la HHT (4).

Dado que la epistaxis es la principal causa de morbilidad en pacientes con HHT, es necesario identificar terapias tópicas efectivas. Estas terapias revisten especial interés, ya que los medicamentos orales exponen a los pacientes al riesgo de sufrir efectos adversos sistémicos. Para el manejo domiciliario de la enfermedad, las guías recomiendan pautar tratamiento con betabloqueantes no cardiosselectivos como el propranolol o timolol.

La HHT se asocia a un desequilibrio de los factores antiangiogénicos y los proangiogénicos. El propranolol está demostrado que posee efectos antiangiogénicos, mostrando propiedades antiproliferativas y apoptóticas, y reduciendo el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), todo ello resultando en una inhibición de la angiogénesis (5). Por ello se considera un buen candidato y es usado muy frecuentemente como tratamiento tópico y sistémico para el hemangioma infantil, una enfermedad que se cree que tiene una etiología fisiopatológica similar a la HHT (6)(7).

La evidencia que existe a favor del uso de este medicamento para tratar tópicamente la HHT no es fuerte. Sin embargo, Mei-Zahav et al. (6) en un ensayo clínico aleatorizado en dos fases (una fase doble ciego controlada con placebo, seguida de una fase abierta) publicado en el año 2020 corrobora los hallazgos encontrados en previos ensayos clínicos no controlados (8) en cuanto a la mejoría significativa de la gravedad de la epistaxis en pacientes con HHT tratados con un gel propranolol al 1,5% aplicado 2 veces al día en cada fosa nasal. El estudio demostró una mejora significativa del control, la frecuencia, gravedad y duración diaria de la epistaxis, y una mejora significativa en el nivel de Hb y los requerimientos de transfusiones e infusiones de hierro en el grupo que recibió el tratamiento con propranolol, comparándolo con el placebo. Estos resultados están fortalecidos por la significativa mejoría del control de la epistaxis en los pacientes que iniciaron en el grupo de placebo cuando cambiaron al tratamiento con propranolol en la segunda fase del estudio. Además, destacar que el grupo que inició con propranolol mantuvo el bajo nivel de gravedad de epistaxis durante la segunda fase, por lo que, en global demostró una mejoría significativa durante 8 semanas de tratamiento.

Sin embargo, el problema que se puede presentar con la administración intranasal de propranolol es que este medicamento puede ser tóxico para el uso a largo plazo en la cavidad nasal, ya que puede inhibir irreversiblemente la frecuencia de batido de los cilios

(7). Este fenómeno puede resultar en una sensación de quemazón en la mucosa nasal y faríngea, aunque esta molestia suele desaparecer con la continuación del tratamiento (6). El propranolol es un irritante de mucosas, y debido a que en pacientes con HHT esta terapia está pensada para administrarse de manera crónica, es necesario investigar más a fondo este evento adverso para poder evitarlo.

Por su parte, el timolol, también un betabloqueante no selectivo, se ha investigado en pequeños estudios para pacientes con HHT empleando la forma acuosa oftálmica al 0,1% utilizada intranasalmente mediante nebulizaciones (5)(7). Peterson et al. (7) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo intentaron demostrar que el timolol es una buena opción terapéutica para el manejo de la epistaxis en su grupo de pacientes con HHT. Sin embargo, aunque el grupo de pacientes que recibió timolol tuvo una mayor mejoría en la epistaxis y la calidad de vida que el grupo placebo, las estimaciones del efecto fueron imprecisas y el tamaño de la muestra demasiado pequeño como para poder extraer conclusiones definitivas sobre la superioridad del timolol. Es necesario remarcar que la ventaja que sí ofrece el timolol sobre el propranolol es que no se ha demostrado que el timolol cause cambios histológicos de la mucosa nasal característicos de la toxicidad de los cilios, lo que lo hace un fármaco más seguro para el paciente.

7.2.2 Ácido Tranexámico (Amchafibrin®)

El ácido tranexámico (AT) es un fármaco que ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de los sangrados severos en pacientes con HHT, pero, aunque parece ser efectivo en algunos pacientes, el nivel de evidencia que existe a favor de su indicación en epistaxis de pacientes con HHT es bajo.

El AT es un inhibidor competitivo del plasminógeno, reduciendo la conversión de plasminógeno a plasmina (fibrinolisis). La plasmina degrada las placas de fibrina, el fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, incluyendo los factores procoagulantes V y VIII/factor de Von Willebrand, por lo que con el uso del AT estos factores se encuentran elevados (9)(10). El AT también inhibe directamente la actividad de la plasmina, pero a dosis mayores. En un estudio prospectivo in vitro con 14 sujetos con HHT, Fernández et al. sugieren que el AT también estimula la expresión de ENG y ALK-1, cuyos niveles se encuentran reducidos en los subgrupos más frecuentes de la enfermedad, HHT1 y HHT2, respectivamente (11).

Se hallaron dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y cruzados que abalan el uso del AT en estos casos (9)(10). Se observó que el AT es una alternativa efectiva para reducir la duración media mensual de la epistaxis en pacientes con HHT en relación con el placebo, aunque en otros parámetros medidos, tales como los niveles medios de Hb, no se observó ninguna mejora estadísticamente significativa.

Debido a su actividad antifibrinolítica el AT podría suponer un riesgo elevado de trombosis, lo cual está respaldado por informes de casos que están publicados (12). No obstante, este evento adverso está discutido y es controvertido, pues esta asociación no se ha demostrado todavía en ensayos clínicos controlados.

7.3 Terapias ablativas

7.3.1 Escleroterapia

Cuando las terapias conservadoras dejan de ser suficientes para controlar la epistaxis en pacientes con HHT, las guías recomiendan la coagulación endonasal con primera línea de tratamiento (2). Sin embargo, aunque está demostrado que son efectivas para controlar los sangrados, la coagulación endonasal repetida puede resultar en eventos adversos tales como el sangrado intraoperatorio, lesiones térmicas o la perforación septal, y puede no ser útil para prevenir la recurrencia o la neoformación precoz de telangiectasias. La escleroterapia, empleada para tratar MAVs incluyendo lesiones faciales y cutáneas, es una intervención que ha emergido en los últimos años como una intervención terapéutica novedosa para los sangrados nasales relacionados con la HHT. Esta terapia ha aparecido en la bibliografía en los últimos 20 años, habiéndose publicado la mayoría de los artículos en la última década (13).

La escleroterapia consiste en inyectar una espuma esclerosante directamente en la lesión, afectando de esta manera única y específicamente a las telangiectasias y minimizando de este modo el daño a estructuras circundantes. Los agentes que se emplean en escleroterapia son el tetradecilsulfato de sodio (STS), el polidocanol, el Ethibloc y el cianoacrilato. El STS es un surfactante aniónico que se ha utilizado como agente esclerosante para el tratamiento de las varices y la vasculatura aberrante laríngea y faríngea; el polidocanol es un compuesto acrílico que induce una trombosis en el endotelio venoso; Ethibloc es un agente esclerosante usado comúnmente por radiología intervencionista para el tratamiento de malformaciones venosas; y el pegamento de cianoacrilato es un adhesivo que se emplea fuera del ámbito sanitario, pero que en medicina está indicado para las varices por su capacidad de inducir la fibrosis venosa (13).

Se han revisado varios estudios, tales como los publicados por Boyer et al (14), Esteban-Casado et al (15) y Khoueir et al (16), en los que se describió una disminución significativa de la Escala de Gravedad de la Epistaxis (ESS) en pacientes con HHT tras la escleroterapia, lo que se traduce en una mejoría de los sangrados nasales en estos pacientes.

Boyer et al presentan un estudio prospectivo cruzado en el que se comparó el tratamiento con STS y el tratamiento estándar, definido como la humidificación y el taponamiento nasal. Se observó que el tratamiento con STS presentaba una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el tratamiento estándar ($p=0,027$), con una diferencia media en la ESS de 0,95 (14). Esteban-Casado et al compararon los resultados antes y después del tratamiento con polidocanol (escleroterapia) y con propranolol tópico de mantenimiento. Los autores encontraron una mejoría estadísticamente significativa en la ESS con una ESS media pretratamiento de 6,9 y postratamiento de 1,9 ($p<0,05$) (15). En el artículo de Khoueir et al se empleó la ESS (obteniendo una reducción media de 7,8 a 3,8), la Escala Bergler-Sadick (obteniendo una reducción en la frecuencia media de 2,74 a 1,64 y en la cantidad media de 2,54 a 1,51), y la escala de satisfacción de Likert

(obteniendo una mejoría media de 4,16 a 7,22), antes y después del tratamiento con pegamento de cianoacrilato y bevacizumab, encontrando que la escleroterapia fue significativamente superior cuanto a la mejoría de la epistaxis en comparación con el bevacizumab (16).

Por otra parte, el estudio publicado por Roux-Vaillard et al (17) reportó una mejora de la frecuencia de la epistaxis en todos los pacientes analizados tras inyecciones de Ethibloc, reportando además un 55% de los pacientes un descenso de la duración de la epistaxis 1 mes después de la primera inyección. La publicación de Moraes et al (18) describió un descenso en la cantidad y frecuencia de epistaxis basado en la escala de Bergler-Sadick en el 94% de los pacientes que recibieron escleroterapia con polidocanol. También reportó mejorías estadísticamente significativas en el desempeño de las actividades diarias (1,52 a 1,20, $p=0,011$), el dolor/disconfort (2,51 a 1,26, $p=0,001$), y la ansiedad/depresión (2,19 a 1,23, $p=0,001$) según las medidas de calidad de vida de la EuroQoL-5D-3 L.

Los eventos adversos que más frecuentemente se reportaron tras la escleroterapia incluyen el sangrado tras la intervención, costras nasales, mal olor nasal, dolor tras el procedimiento, sequedad nasal y respuestas vasovagales (13).

El gold standard para la epistaxis relacionada con HHT no ha sido establecido aún, pues se trata de una condición compleja y de difícil manejo. Parece que la bibliografía publicada apoya la escleroterapia como una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de este síntoma. Sin embargo, a pesar de que este procedimiento se presente como prometedor frente a procedimientos más invasivos, sólo el estudio publicado por Boyer et al ofrece evidencia de que el tratamiento con escleroterapia obtiene mejores resultados comparándolo con otros tratamientos estándar. Además, este estudio incluyó sólo a 17 pacientes. Es por ello por lo que son necesarios más ensayos prospectivos aleatorizados con diseños similares a este para poder concluir definitivamente que la superioridad del tratamiento con escleroterapia frente a otros procedimientos es significativa.

7.3.2 Coblación con Radiofrecuencia

El uso de la radiofrecuencia (RF) para la ablación controlada de un tejido se introdujo por primera vez en 2001 para varias entidades dermatológicas, habiendo comenzado su uso para el tratamiento de las telangiectasias nasales en pacientes con HHT en 2011 (19).

Esta tecnología consigue la coblación mediante energía de RF que rompe los enlaces moleculares de los tejidos, haciendo que el tejido se disuelva a temperaturas relativamente bajas (40-70°C) y causando un daño mínimo en el área peritumoral (20).

En las dos series de casos que se encontraron, se observó que la coblación con RF es una alternativa útil a otros tratamientos quirúrgicos en pacientes con HHT, ofreciendo ventajas como el riesgo disminuido de daño en los tejidos circundantes así como las bajas temperaturas que disminuyen la profundidad del daño térmico (19)(21).

7.3.3 Laserterapia (KTP, YAG, Argón y Diodo)

La mayoría de los casos de epistaxis por HHT pueden controlarse de manera conservadora con medidas como la humidificación de la mucosa nasal o evitando el traumatismo nasal, pero estas intervenciones no previenen la evolución natural del crecimiento de las telangiectasias. Un método que puede emplearse para mitigar este síntoma es el empleo de fotocoagulación con láser (laserterapia) en las telangiectasias de la mucosa nasal, técnica que se lleva practicando desde 1981.

La revisión publicada por Abiri et al (22) observó que la laserterapia con Argón, granate de itrio y aluminio (YAG) y diodo redujeron la frecuencia de la epistaxis en 132 (90,4%), 152 (88,9%) y 32 (71,1%) de los pacientes, respectivamente (FIGURA). Así mismo, reportaron que la laserterapia con Argón, granate de itrio y aluminio (YAG) y diodo redujeron la intensidad de la epistaxis se redujo en 115 (87,8%), 123 (87,2%) y 32 (71,1%) de los pacientes, respectivamente (FIGURA). La tasa de reducción de la frecuencia de la epistaxis fue significativamente diferente entre la laserterapia con Argón y Diodo (χ^2 [2; N = 191] = 10,56; p = 0,005) y entre la laserterapia con YAG y Diodo (χ^2 [2; N = 216] = 8,92; p = 0,012). Además, la tasa de reducción de la intensidad de la epistaxis fue significativamente diferente entre la laserterapia con Argón y Diodo (χ^2 [2; N = 176] = 6,77; p = 0,034) y entre la laserterapia con YAG y Diodo (χ^2 [2; N = 186] = 6,39; p = 0,041). En cambio, no se hallaron diferencias significativas entre la fotocoagulación con láser Argón y YAG para la tasa de reducción de la frecuencia de la epistaxis (χ^2 [2; N = 317] = 0,20; p = 0,907) o la reducción de la intensidad de la epistaxis (χ^2 [2; N = 272] = 0,02; p = 0,991).

Tanto el láser Argón (p<0,001) como el láser YAG (p<0,001) han demostrado una mejoría significativa de la epistaxis en pacientes con gravedad de HHT de leve a moderada, ofreciendo una efectividad similar (no se observaron diferencias entre los resultados del láser Argón y el láser YAG en pacientes con HHT de gravedad moderada [frecuencia: p=0,061; intensidad: p=0,061]). Sin embargo, la bibliografía ha demostrado una baja eficacia de la laserterapia en HHT severa (22).

Por otra parte, se ha observado que la combinación de la fotocoagulación con láser con terapias tópicas ofrece una mejora potencial en los resultados del tratamiento. El uso de estrógenos tópicos en combinación con láser Argón o la combinación de bevacizumab y laserterapia son algunos de los ejemplos que han funcionado mejor que la laserterapia en monoterapia (22).

Además de las opciones de laserterapia mencionadas, el tratamiento con láser KTP (potassium titanyl phosphato) constituye otra técnica fotocoagulativa que ha ganado popularidad recientemente para aliviar los síntomas de la HHT. En un pequeño estudio retrospectivo con 11 pacientes con HHT, Levine (23) sugiere que el empleo del láser KTP pueden emplearse fiablemente para tratar epistaxis con alta eficacia y baja morbilidad.

El láser KTP posee propiedades coagulativas similares al láser Argón, aunque la profundidad de penetración es un 11,4% menor que la del Argón, haciéndolo un láser más preciso. Esta precisión reduce el daño a la mucosa septal, disminuyendo así el riesgo de

perforación septal. No obstante, la duración media de tiempo entre intervención e intervención es mayor en el láser KTP que en el láser YAG (22). Por tanto, mientras que el KTP ofrece una posibilidad menos lesiva y con menos riesgo de lesión tisular periférica, el YAG puede brindar un mayor periodo libre de síntomas.

La fotocoagulación con láser constituye un procedimiento mínimamente invasivo adecuado para pacientes con HHT de gravedad leve a moderada que ofrece un control preciso, reduciendo la morbilidad y el riesgo de perforación septal. El mínimo trauma que produce esta técnica en la mucosa nasal brinda la oportunidad de tratamientos repetidos con una hospitalización post procedimental mínima (22). A pesar de que existen algunos estudios que sugieren que la aplicación frecuente de fotocoagulación con láser puede incrementar el riesgo de perforación septal (24), posteriores estudios confirman la seguridad de estas terapias para el manejo de los sangrados nasales en pacientes con HHT. Por ejemplo, Zhang et al (25) concluyeron en un estudio con 72 pacientes con epistaxis que el uso de láser YAG no tenía complicaciones post operatorias. Lennox et al (26) también reportaron ausencia de complicaciones tras fotocoagulación con Argón en 19 pacientes con HHT. Tampoco Fiorella et al (27) encontraron complicaciones a corto o largo plazo del tratamiento con Diodo en 20 pacientes con HHT.

La laserterapia puede servir como un remedio seguro y menos invasivo que las intervenciones quirúrgicas para tratar los síntomas asociados a la HHT. No obstante, sus beneficios se ven limitados por su efecto temporal y la necesidad de tratamientos repetidos.

7.3.4 Embolización

La evidencia que existe respecto a la embolización en HHT es escasa. Un estudio de 2007 comparó 10 pacientes con epistaxis idiopática con 12 pacientes con HHT. Aquellos que se encontraban en el grupo de HHT requirieron más re-embolizaciones e intervenciones adicionales en comparación con los pacientes del grupo de la epistaxis idiopática (28). En 2012 un estudio de Trojanowski encontró una tasa inicial de éxito del 85%, pero que se vio reducida por una recurrencia de la epistaxis en el 43% de los pacientes a los que se sometió a seguimiento (entre 6-24 meses de seguimiento) (29).

Debido a los riesgos que conlleva la embolización endovascular, tales como infartos o ceguera, y a la falta de evidencia o resultados que esta intervención ofrece en la bibliografía, esta técnica no está recomendada para el tratamiento de los pacientes con HHT.

7.4 Agentes antiangiogénicos

La patogénesis de la HHT se atribuye principalmente a la mutación de genes como ENG, ACVRL119/ALK1 o SMAD4. Estos contienen información genética que codifica para glicoproteínas de superficie que funcionan como parte del complejo de señalización TFG-B, el cual juega un papel esencial en la angiogénesis y el remodelado vascular.

Estos genes también son responsables de la inhibición del VEGF, factor que contribuye a la angiogénesis, por lo que las mutaciones de estos genes están relacionadas con

incrementos del VEGF. De igual manera, estímulos ambientales como la inflamación, hipoxia, lesiones vasculares o la deficiencia crónica de hierro pueden contribuir o estar relacionados con fenómenos de neovascularización (30). Es por ello por lo que se han investigado distintos agentes antiangiogénicos por su potencial en el manejo de los síntomas asociados a la HHT.

7.4.1 Bevacizumab sistémico (Avastin®)

El bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 que neutraliza el VEGF circulante y es ampliamente utilizado para tratar neoplasias malignas y DMAEs. Sin embargo, el hecho de que en la HHT los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) estén elevados supuso un interés particular y llevó al estudio de este fármaco en la HHT (31). Los primeros informes de casos en los que se empleó el Bevacizumab en pacientes con HHT se publicaron en 2009.

Posterior a estos, ha destacado el estudio inHIBIT-Bleed (31), publicado en 2021, un estudio retrospectivo multicéntrico internacional que incluyó a 238 pacientes con HHT recogidos en las bases de datos de los 12 centros que participaron. Este estudio analizó los efectos que el tratamiento con bevacizumab sistémico (intravenoso) había tenido en pacientes con sangrados por HHT, tanto epistaxis como sangrados gastrointestinales.

El bevacizumab demostró ser efectivo reduciendo los sangrados por HHT independientemente del genotipo del paciente. En los 185 pacientes anémicos (Hb <11g/dL) que habían sido tratados durante más de 3 meses con el fármaco, los niveles medios de hemoglobina aumentaron en 3,2 g/dL (IC95%: 2,9-3,4 ; $p<0,0001$) tras el tratamiento con bevacizumab con respecto al inicio del estudio. En los 146 pacientes que estaban siendo tratados por epistaxis y que recibieron tratamiento con bevacizumab durante más de 3 meses la ESS media disminuyó en 3,37 puntos (IC95%: -3,69 a -3,05 ; $p<0,0001$) tras el tratamiento con bevacizumab con respecto al inicio del estudio. En los 191 pacientes que habían recibido concentrados de hematíes y que habían sido tratados durante más de 6 meses con el fármaco, el número medio de unidades de concentrados de hematíes trasfundidas disminuyó de 6 en los 6 meses previos al bevacizumab a 0 tras el fármaco ($p<0,0001$). En los 183 pacientes que habían recibido transfusiones de hierro y que habían sido tratados durante más de 6 meses con el fármaco, el número medio de transfusiones de hierro disminuyó de 6 en los 6 meses previos al bevacizumab a 1 en los primeros 6 meses tras el fármaco ($p<0,0001$).

En comparación con la eficacia histórica de otros agentes sistémicos, se ha observado que el bevacizumab posee mejores resultados en pacientes con sangrados por HHT. La mejoría clínica hallada con el tratamiento con bevacizumab contrasta con otras terapias como el AT, los estrógenos, el timolol o el propio bevacizumab tópico administrado en spray nasal, ya que todos estos fármacos han demostrado no ser superiores al placebo en estudios controlados aleatorizados (31)(32). Por ello el bevacizumab sistémico es una buena alternativa para los pacientes con sangrados moderado-severos por HHT, especialmente en los que presentan sangrados gastrointestinales, en los que no existen todavía estudios con otros fármacos (31).

El beneficio que ofrece el bevacizumab se basa en una reducción de la necesidad de todos los procedimientos hemostáticos, hospitalizaciones, visitas a urgencias, transfusiones de concentrados de hematíes y transfusiones de hierro en los pacientes con HHT. Además, estos efectos son consistentes y se mantienen independientemente de la administración intravenosa de suplementación de hierro (32). Estos hallazgos poseen un gran impacto debido a que el bevacizumab es el único tratamiento recomendado por la bibliografía para pacientes con sangrados por HHT con un fenotipo definido como moderado-severo.

En un ensayo clínico en fase II publicado en 2012, se llegó a la conclusión de que el bevacizumab podría ser de utilidad también en pacientes con HHT complicada con afectación hepática y cardíaca, ya que el fármaco demostró ser útil no sólo en las lesiones hepáticas, si no también disminuyendo el hiperaflujo cardíaco secundario a las MVs hepáticas (33).

A pesar de que es un fármaco generalmente bien tolerado, los eventos adversos secundarios a la administración de este agente más frecuentemente informados son hipertensión, proteinuria, fatiga, artralgias/mialgias, fiebre o rash (31).

7.4.2 Otros agentes antiangiogénicos

La talidomida, así como distintos de sus derivados, son fármacos que han suscitado mucho interés en el manejo de los sangrados asociados a la HHT. Estos agentes, desarrollados a finales de la década de 1950, poseen propiedades antiangiogénicas que en su día conllevaron consecuencias trágicas como malformaciones congénitas, pero a las que hoy en día se ha encontrado utilidad actuando sobre dianas involucradas en la patogenia de la HHT (30).

El mecanismo exacto por el que la talidomida actúa sobre la cascada antiangiogénica aún no se ha clarificado del todo. Sí se conoce, no obstante, que ofrece mejoras significativas en la reducción de la frecuencia, intensidad y duración de las hemorragias en pacientes con HHT. Sin embargo, la toxicidad asociada a este agente (neuropatía, neutropenia que conlleva un elevado riesgo de infección) hace que su indicación no esté recomendada (30).

La lenalidomida posee una mayor actividad biológica y un perfil de eventos adversos más seguro que la talidomida. Sin embargo, no existe evidencia suficiente sobre este fármaco en pacientes con HHT, pero el hecho de que la lenalidomida sea efectiva en otras patologías (como la enfermedad de Von Willebrand) le confiere un gran potencial para el tratamiento de la HHT (30).

También se ha investigado sobre la pomalidomida, para la cual hay un ensayo clínico en curso que sugiere que este agente tiene un lugar prometedor en el tratamiento de la HHT (30).

7.5 Medidas quirúrgicas

7.5.1 Septodermoplastia

La septodermoplastia (SDP) es una intervención descrita por primera vez en 1964 que implica retirar la mucosa anteroseptal afectada y reemplazarla con un injerto de piel (normalmente procedente de la parte superior del muslo) que se coloca sobre el cartílago septal. La mucosa del suelo nasal o la pared lateral también puede retirarse si es necesario (34).

Está indicada en pacientes con HHT cuando las telangiectasias nasales superan los 2 mm en diámetro, ya que suelen sangrar profusamente tras el uso de la laserterapia. Se ha demostrado que este procedimiento reduce la necesidad de procedimientos con láser en un 57% (35). Por ello, en esos casos la SDP es el siguiente escalón terapéutico antes de pensar en un tratamiento más definitivo como el cierre nasal (34). Aparte de la efectividad como procedimiento en pacientes con HHT, una de las ventajas que ofrece la SDP es la posibilidad de abordar grandes cantidades de mucosa afecta con un solo procedimiento.

Las desventajas que presenta la SDP son la formación de costras, la posibilidad de recurrencia de telangiectasias (ya que la cirugía no evita que las telangiectasias vuelvan a crecer y formarse sobre el injerto) y, por tanto, la recurrencia de epistaxis (36).

7.5.2 Cirugía de Young

El cierre nasal, también conocido como procedimiento de Young, se describió por primera vez para la rinitis atrófica en 1967, y se usó por primera vez en un paciente con HHT en 1994. Este procedimiento consiste en cerrar el vestíbulo nasal, lo cual puede realizarse tanto unilateralmente como bilateralmente. Una de las consecuencias del cierre nasal bilateral es la anosmia (20).

En 1997 Lund et al (37) publica un estudio en el que introduce la técnica de Young modificada, la cual consiste en la confección de tres colgajos en la unión mucocutánea del vestíbulo nasal que se elevan retrógradamente hacia el borde nasal, logrando de este modo un cierre sin tensión. Con esta técnica logra un control de la epistaxis en el 91 % de los pacientes intervenidos, reportando como principales eventos adversos posoperatorios la hiposmia/disgeusia, fatigabilidad y alteraciones de sueño.

Hay publicadas otras series de casos que apoyan la efectividad del procedimiento para lograr el cese completo de las epistaxis, mejorando calidad de vida de los pacientes y reduciendo la necesidad de feroterapia o transfusiones sanguíneas tras la operación (38)(39).

En el año 2020 Andersen et al (40) estudiaron la satisfacción general de los pacientes tras el procedimiento y la incidencia de complicaciones posoperatorias. Se incluyeron 10 pacientes con un seguimiento promedio de 64 meses. Entre los resultados se halló que todos presentaron efectos adversos, entre ellos disgeusia, anosmia y xerostomía (80%), voz nasal (50%) y alteraciones del sueño (40%). Sin embargo, y a pesar de los síntomas molestos, 9 de los 10 pacientes afirmaron que recomendarían el procedimiento.

El cierre nasal se describe como un procedimiento excepcional ante hemorragias graves y recurrentes con riesgo vital que debe escogerse tras haber agotado otras alternativas de tratamiento con menor repercusión en la fisiología nasal (36). Se debe recurrir a este procedimiento para el manejo de pacientes con HHT y epistaxis severa para evitar el daño que supone el flujo aéreo nasal sobre las telangiectasias y, a pesar de que el control de la epistaxis es muy bueno, hay que considerar que la intervención es parcialmente irreversible y la morbilidad que puede causar.

7.6 Medidas adyuvantes

Las terapias disponibles para la HHT incluyen desde intervenciones como la cauterización o la fotocoagulación con láser, y cirugías como la dermoplastia septal o el procedimiento de Young, hasta tratamiento médico como los betabloqueantes, el ácido tranexámico o el bevacizumab. Sin embargo, se ha observado que el abordaje sobre la dieta de los pacientes con HHT o el manejo de la ferropenia secundaria a los sangrados son medidas que también pueden aportar beneficios significativos a las personas afectas de esta enfermedad. El impacto que esta patología tiene en los pacientes es a nivel sistémico. Por ello, la mayoría de estos pacientes son sometidos también a seguimiento por parte de Medicina Interna.

7.6.1 Dieta en pacientes con HHT

En cuanto a los cuidados que se recomienda prestar a la alimentación en pacientes con HHT, se han descrito distintos grupos de alimentos protectores contra los sangrados, así como otros grupos favorecedores de las hemorragias. Los alimentos protectores contra la epistaxis que más se han reportado han sido los arándanos y los frutos rojos, verduras y legumbres (41). En cambio, los alimentos que más exacerban o empeoran la epistaxis son las especias (sobre todo el chili), el chocolate, el consumo de alcohol (vino tinto y cerveza), el café, las fresas, las cerezas, el jengibre, el pescado graso y los cítricos (41)(42)(43).

Los mecanismos fisiopatológicos que relacionan ciertos alimentos con los sangrados no están claros, pero existen algunas hipótesis. Por ejemplo, se cree que los alimentos ricos en salicilatos (chocolate, fresas, alcohol) pueden favorecer el sangrado (41). Así mismo, se relacionan al chocolate o los pescados grasos con mecanismos de inhibición de ciertas vías enzimáticas involucradas en la actividad plaquetaria (41)(42).

Los pacientes con HHT suelen prestar mucha atención a las directrices de su médico en cuanto a tener precaución con medicamentos que contengan agentes antiplaquetarios o anticoagulantes, pero no siempre prestan el mismo cuidado a la dieta o los suplementos dietéticos. Es muy común que estos pacientes consuman suplementos dietéticos auto prescritos. Por ejemplo, se han descrito los suplementos que incluyen componentes de pescados grasos como unos de los suplementos auto prescritos más frecuentes, teniendo estos cierta actividad antiplaquetaria (42).

La dieta de una persona forma parte del estilo de vida que decide llevar, por lo que la decisión de intervenir sobre la dieta y modificarla debe tomarla el propio paciente. Aun

así, el facultativo debe incorporar en su discurso sobre el tratamiento y el manejo de la HHT la influencia que tiene la dieta en los sangrados, especialmente cuando los sangrados tengan un impacto significativo sobre la vida del paciente y su salud (42)(43).

7.6.2 Manejo del hierro

El factor definitorio de la HHT es la formación de telangiectasias, vasos con una mala calidad estructural, lo que provoca sangrados y hemorragias constantes en los pacientes afectos. La mayoría de los pacientes con HHT asocian pérdidas crónicas de sangre de las telangiectasias nasales o viscerales, lo que puede generar un déficit de hierro que, cuando es severo, favorece la aparición de anemia. Todo ello obliga a recurrir constantemente a terapias para suplir la falta de hierro, como la administración de hierro oral, transfusiones de hierro o transfusiones de sangre, ya que el tratamiento dietético aislado se considera inadecuado como fuente de hierro (44).

El 40% de los pacientes con HHT manifiestan sangrados nasales al menos una vez por semana, y hasta el 30% presentan sangrados nasales diarios. Es necesario remarcar que la HHT está reconocida como una enfermedad asociada a deficiencia de hierro (44). Es difícil suplir las demandas de hierro en estos pacientes simplemente a través de la dieta, lo que provoca que el 70% de los pacientes con HHT hagan uso de suplementación con hierro oral en pacientes con HHT, y en un 30% de los casos se recurre a transfusiones de hierro o transfusiones sanguíneas (44).

El uso de suplementos de hierro preventivos sin que haya ferropenia demostrada en pacientes con HHT es controvertido debido al potencial riesgo de producir efectos secundarios por sobrecarga de hierro. La cinética de almacenaje del hierro implica que es difícil desarrollar sobrecarga de hierro a través de dietas con alto contenido en hierro como único aporte externo de hierro, a no ser que haya un trastorno de almacenaje de hierro (44). En la mayoría de los casos esta terapia obtiene un efecto protector contra los sangrados nasales.

Sin embargo, se halló un artículo publicado por Sholvin et al. (45) en el que se sugiere que la ferroterapia puede empeorar la epistaxis en pacientes con HHT. Los resultados obtenidos van en favor de una gran variabilidad interindividual de la efectividad de la ferroterapia para tratar y suplir el déficit de hierro en estos pacientes. El 26-30% de los pacientes que tomaron medicación o suplementos férricos reportaron una reducción de la epistaxis, mientras que el 5-6,4% reportaron que la ferroterapia empeoró la epistaxis. En el artículo publicado por Chamali et al. (42), que analiza mediante un estudio observacional la incidencia de efectos secundarios por sobrecarga de hierro en 50 pacientes con HHT, se reportó que el índice de gravedad de la epistaxis fue mayor en el grupo de pacientes que tomó suplementos de hierro ($p=0,012$), aunque las concentraciones férricas y de hemoglobina sanguíneas en este grupo fueron superiores. A pesar de que el empleo del hierro suplementario sea bien tolerado por un gran porcentaje de los usuarios, hay pacientes que no pueden recurrir a él ya que este precipita el sangrado en cuestión de horas (45). Es por ello por lo que existen opiniones diversas y controvertidas en cuanto al uso de terapias de hierro en los pacientes con HHT.

7.6.3 Profilaxis antibiótica

En la HHT ha de tenerse en cuenta la susceptibilidad que tienen los pacientes afectados de incurrir en una bacteriemia ante ciertos procedimientos invasivos, sobre todo a nivel bucodental (extracciones de piezas dentales) y genitourinario (colocación de sondas uretrales). Sin una adecuada profilaxis antibiótica, la realización de estas intervenciones tiene un elevado riesgo de bacteriemia, que puede derivar en otras complicaciones como la aparición de abscesos cerebrales (1).

Es por ello por lo que se recomienda a estos pacientes una pauta antibiótica profiláctica con amoxicilina en la hora previa al procedimiento, y otra pauta de amoxicilina tras 6 horas después de la primera dosis.

7.7 Manejo de las malformaciones vasculares sistémicas

El síntoma que más frecuentemente aquejan los pacientes afectados de HHT es la epistaxis (hasta un 90% de los pacientes), derivada de la rotura de las telangiectasias que se forman en la mucosa nasal. Sin embargo, existen otras expresiones de la enfermedad, menos comunes y más graves, que aparecen por la formación de telangiectasias o malformaciones vasculares en otras localizaciones a nivel sistémico.

7.7.1 Malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVs)

En los pacientes que desarrollan MAVs asociadas a HHT el tratamiento de elección es la embolización. Está indicada la oclusión de aquellas MAVs cuyo tamaño supere los 3 mm debido al riesgo que suponen de sangrado espontáneo. Estas lesiones pueden recurrir tras la embolización, por lo que es necesaria una atención continua en estos pacientes (1).

7.7.2 Telangiectasias gastrointestinales

Ante los sangrados gastrointestinales el manejo que se hace es sintomático inicialmente, con ferroterapia. Para ello, es esencial determinar la gravedad de la hemorragia, pues de ello dependerá la estrategia terapéutica escogida. Ante una hemorragia digestiva leve está indicado un reemplazo con hierro oral; ante una hemorragia digestiva moderada está indicado un reemplazo con hierro intravenoso; ante una hemorragia digestiva grave están indicadas transfusiones de concentrados de hematíes (2).

En caso de sangrado agudo, se ha utilizado escleroterapia o ablación local endoscópica con distintos tipos de láser. También se han ensayado distintos fármacos como el ácido tranexámico para hemorragias leves o el bevacizumab para hemorragias moderadas-graves (1). Este último es el recurso que más evidencia posee y que más eficacia ha demostrado (2).

7.7.3 Malformaciones vasculares hepáticas

El manejo de pacientes con malformaciones vasculares hepáticas sintomáticas es una cuestión realmente compleja. Estos pacientes deben ser sometidos a un tratamiento intensivo adaptado a la dolencia y sus complicaciones, siempre manejados por un equipo de expertos en centros con experiencia en el manejo de la HHT. Destaco el uso de farmacoterapia con bevacizumab o el trasplante hepático como las medidas que mejores

resultados han demostrado en pacientes con complicaciones sintomáticas derivadas de las malformaciones vasculares hepáticas (insuficiencia cardíaca refractaria de alto flujo, isquemia biliar, hipertensión portal complicada) (2).

7.7.4 Malformaciones vasculares en el sistema nervioso central

Se estima que la proporción de pacientes con HHT que presentan malformaciones vasculares en el sistema nervioso central alcanza hasta un 23%. No obstante, en la mayoría de los casos estas lesiones son asintomáticas. Existe cierta controversia en cuanto al riesgo de rotura de estas lesiones. Sin embargo, en pacientes asintomáticos no está indicado el tratamiento de las malformaciones vasculares. En caso de sangrados en el SNC puede recurrirse a la embolización de los vasos sangrantes, consiguiéndose la oclusión instantánea en el 90-100% de las intervenciones (1).

8 CONCLUSIONES

- El manejo de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria debe tener un **enfoque multidisciplinar** ya que presenta afectación de distintos órganos a nivel sistémico.
- Se debe ser lo más **conservador** posible en el manejo de la epistaxis, debido a la falta de un tratamiento definitivo para los sangrados.
- Las terapias que más efectividad muestran para tratar las manifestaciones clínicas derivadas de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria son la **laserterapia** y la **escleroterapia** para hemorragias nasales leves, y el **bevacizumab** sistémico para hemorragias moderadas-graves.
- La **investigación** que se está llevando a cabo en **terapias génicas** para las mutaciones conocidas y en el desarrollo de nuevas **moléculas antiangiogénicas** pueden suponer una transformación futura del manejo de la enfermedad.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación HHT España – Telangiectasia hereditaria hemorrágica (HHT) o síndrome de Rendu-Osler-Weber [Internet]. [cited 2024 Dec 26]. Available from: <https://www.asociacionhht.org/>
2. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;
3. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* [Internet]. 2000 Mar 6;91(1):66–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751092>
4. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, Chakinala MM, Merlo CA, Johnson MH, et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *JAMA* [Internet]. 2016 Sep 6;316(9):943. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.11724>
5. Dupuis-Girod S, Pitiot V, Bergerot C, Fargeton AE, Beaudoin M, Decullier E, et al. Efficacy of TIMOLOL nasal spray as a treatment for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Aug 19;9(1):11986. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48502-9>
6. Mei-Zahav M, Gendler Y, Bruckheimer E, Prais D, Birk E, Watad M, et al. Topical Propranolol Improves Epistaxis Control in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Sep 28;9(10):3130. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3130>
7. Peterson AM, Lee JJ, Kallogjeri D, Schneider JS, Chakinala MM, Piccirillo JF. Efficacy of Timolol in a Novel Intranasal Thermosensitive Gel for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia–Associated Epistaxis. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2020 Nov 1;146(11):1006. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2770784>
8. Mei-Zahav M, Blau H, Bruckheimer E, Zur E, Goldschmidt N. Topical propranolol improves epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia - a preliminary report. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2017 Jan 1;46(1). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1186/s40463-017-0235-x>
9. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron P -Y., et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2014 Sep;12(9):1494–502. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622040430>
10. 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* [Internet]. 2014 Sep;134(3):565–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384814003387>
11. Fernandez-L A, Garrido-Martin EM, Sanz-Rodriguez F, Ramirez JR, Morales-Angulo C, Zarrabeitia R, et al. Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK-1/endoglin pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Feb;97(2):254–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264955>
 12. Mannucci PM. Hemostatic Drugs. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Jul 23;339(4):245–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199807233390407>
 13. Thiele B, Abdel-Aty Y, Marks L, Lal D, Marino M. Sclerotherapy for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2023 Jan 12;132(1):82–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00034894221078075>
 14. Boyer H, Fernandes P, Le C, Yueh B. Prospective randomized trial of sclerotherapy vs standard treatment for epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2015 May 2;5(5):435–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21484>
 15. Esteban-Casado S, Martín de Rosales Cabrera AM, Usarralde Pérez A, Martínez Simón JJ, Zhan Zhou E, Marcos Salazar MS, et al. Sclerotherapy and Topical Nasal Propranolol: An Effective and Safe Therapy for HHT-Epistaxis. *Laryngoscope* [Internet]. 2019 Oct 25;129(10):2216–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.27930>
 16. Khoueir N, Borsik M, Camous D, Herman P, Verillaud B. Injection of bevacizumab and cyanoacrylate glue for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* [Internet]. 2019 Oct 27;129(10):2210–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.27889>
 17. Roux-Vaillard S, Pasco-Papon A, Laccourreye L, Dubin J. Treatment of epistaxis in rendu-osler-weber disease by in situ ethibloc® injections. *J Neuroradiol* [Internet]. 2004 Mar;31(2):110–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0150986104969775>
 18. Morais D, Millas T, Zarrabeitia R, Botella LM, Almaraz A. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklerol®) for the treatment of Epistaxis in Rendu-Osler-Weber or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): 15 years of experience. *Rhinol J* [Internet]. 2012 Mar 1;50(1):80–6. Available from: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=1070>
 19. Rotenberg B, Noyek S, Chin CJ. Radiofrequency Ablation for Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Lesions: “How I do it.” *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2015 May 1;29(3):226–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2015.29.4163>
 20. Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An evidence based review of surgical management. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2016 Jan 1;45(1). Available from:

- <https://journals.sagepub.com/doi/10.1186/s40463-016-0116-8>
21. Joshi H, Woodworth BA, Carney AS. Coblation for epistaxis management in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: a multicentre case series. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2011 Nov 16;125(11):1176–80. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S002221511001733/type/journal_article
 22. Abiri A, Goshtasbi K, Maducdoc M, Sahyouni R, Wang MB, Kuan EC. Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2020 Apr 22;52(4):293–300. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.23147>
 23. Levine HL. Endoscopy and the KTP/532 laser for nasal sinus disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1989 Jan;98(1 Pt 1):46–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910188>
 24. Hanks JE, Hunter D, Goding GS, Boyer HC. Complications from office sclerotherapy for epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT or Osler-Weber-Rendu). *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2014 May 15;4(5):422–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21287>
 25. Zhang J, Cao L, Wei C. Randomized controlled trial comparing Nd:YAG laser photocoagulation and bipolar electrocautery in the management of epistaxis. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2017 Sep 13;32(7):1587–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-017-2285-8>
 26. Lennox PA, Harries M, Lund VJ, Howard DJ. A retrospective study of the role of the argon laser in the management of epistaxis secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1997 Jan 29;111(1):34–7. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022215100136370/type/journal_article
 27. Fiorella ML, Lillo L, Fiorella R. Diode laser in the treatment of epistaxis in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2012 Jun;32(3):164–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767981>
 28. Layton KF, Kallmes DF, Gray LA, Cloft HJ. Endovascular treatment of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2007 May;28(5):885–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494663>
 29. Trojanowski P, Jargiełło T, Trojanowska A, Klatka J. Epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia treated with selective arterial embolization. *Acta radiol* [Internet]. 2011 Oct 1;52(8):846–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ar.2011.110132>
 30. Ugur MC, Baysal M, Umit EG. The Role of Thalidomide and Its Analogs in the Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Sep 12;13(18):5404. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/18/5404>

31. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica* [Internet]. 2021 Aug 1;106(8):2161–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675221>
32. Wang D, Ito S, Waldron C, Butt A, Zhang E, Krumholz HM, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab therapy in the care of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood Adv* [Internet]. 2024 Jun 11;8(11):2835–45. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/8/11/2835/515522/Cost-effectiveness-of-bevacizumab-therapy-in-the>
33. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Severe Hepatic Vascular Malformations and High Cardiac Output. *JAMA* [Internet]. 2012 Mar 7;307(9). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.250>
34. Rimmer J, Lund VJ. A modified technique for septodermoplasty in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* [Internet]. 2014 Jan 5;124(1):67–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.24303>
35. Harvey RJ, Kanagalingam J, Lund VJ. The Impact of Septodermoplasty and Potassium-Titanyl-Phosphate (KTP) Laser Therapy in the Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis. *Am J Rhinol* [Internet]. 2008 Mar 1;22(2):182–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajr.2008.22.3145>
36. Lesnik GT, Ross DA, Henderson KJ, Joe JK, Leder SB, White RI. Septectomy and Septal Dermoplasty for the Treatment of Severe Transfusion-Dependent Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Septal Perforation. *Am J Rhinol* [Internet]. 2007 May 1;21(3):312–5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajr.2007.21.3017>
37. Lund VJ, Darby Y, Rimmer J, Amin M, Husain S. Nasal closure for severe hereditary haemorrhagic telangiectasia in 100 patients. The Lund modification of the Young's procedure: a 22-year experience. *Rhinol J* [Internet]. 2017 Jan 1;55(2):135–41. Available from: <http://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=1535>
38. Richer SL, Geithoff UW, Livada N, Ward PD, Johnson L, Mainka A, et al. The Young's Procedure for Severe Epistaxis from Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2012 Sep 1;26(5):401–4. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2012.26.3809>
39. Sena Esteves S, Cardoso C, Silva A, Abrunhosa J, Almeida e Sousa C. Nasal closure for the treatment of epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Otorrinolaringológica Española* [Internet]. 2016 Nov;67(6):345–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001651916000364>
40. Andersen JH, Kjeldsen AD. Patient-recorded benefit from nasal closure in a Danish cohort of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Arch*

- Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2020 Mar 16;277(3):791–800. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-019-05758-1>
41. Cavalcoli F, Gandini A, Matelloni IA, Catalano F, Alicante S, Manfredi G, et al. Dietary iron intake and anemia: food frequency questionnaire in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Dec 20;15(1):295. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01554-x>
 42. Chamali B, Finnamore H, Manning R, Laffan MA, Hickson M, Whelan K, et al. Dietary supplement use and nosebleeds in hereditary haemorrhagic telangiectasia – an observational study. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2016;5(2):109–13. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/5/2/5_2016.01019/_article
 43. Finnamore H, Silva BM, Hickson BM, Whelan K, Shovlin CL. 7-day weighed food diaries suggest patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia may spontaneously modify their diet to avoid nosebleed precipitants. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 28;12(1):60. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0576-6>
 44. Finnamore H, Le Couteur J, Hickson M, Busbridge M, Whelan K, Shovlin CL. Hemorrhage-Adjusted Iron Requirements, Hematinics and Heparin Define Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia as a Model of Hemorrhagic Iron Deficiency. Cox D, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct 16;8(10):e76516. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0076516>
 45. Shovlin CL, Gilson C, Busbridge M, Patel D, Shi C, Dina R, et al. Can Iron Treatments Aggravate Epistaxis in Some Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia? *Laryngoscope* [Internet]. 2016 Nov 23;126(11):2468–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.25959>