

EPISTAXIS EN PACIENTES CON TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA EN URUGUAY: UN DESAFÍO TERAPÉUTICO

Grupo 25

Br. María José Arralde

Br. Lucía Castelgrande

Br. Inés Elmallian

Br. Lucía Fernández Talice

Br. Sofía Gazzaneo

Br. Rafaela Salveraglio

Orientador: Asist. Zelika Criscuolo

Índice

Abstract.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	9
Metodología.....	10
Resultados.....	12
Conclusiones y perspectivas.....	14
Agradecimientos.....	16
Referencias bibliográficas.....	17

Abstract

Relevance: Epistaxis is the most common clinical manifestation within patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). It alters their quality of life, and a cost-effective, long term treatment is yet to be found. To this date, no studies about this disease have been published in Uruguay.

Objectives: To describe the baseline characteristics of the patients enrolled in the clinical trial "Effects of intranasal Timolol in the treatment of patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in Uruguay", from July to October 2017 in Montevideo, Uruguay.

Clinical trial objective: To evaluate the efficacy and safety of intranasal Timolol in the treatment of epistaxis in patients with HHT in Uruguay.

Materials and Methods: To describe the baseline characteristics and the severity of the epistaxis of the 18 patients diagnosed with HHT, who were included in an open, randomized, two-arm clinical trial in the period within July and October 2017 in Montevideo, Uruguay. The Epistaxis Severity Score (ESS) was used to assess the severity of epistaxis in the previous three months. The points evaluated by the score are frequency, intensity, duration, presence of anemia, need for medical assistance and transfusions.

Results: Of the 18 who were randomized in this study, 11 of them (61.1%) were men and 7 of them (38.9%) were women, with a median age of 53. Epistaxis was classified as mild in 50% of the patients, moderate in 22.2% and severe in 27.8%. Regarding the frequency of epistaxis episodes, 44.4% of patients bleeds more than once per day, of which 27.7% bleeds within 6 to 15 minutes. 61.1% presented anaemia and 27.7% required red blood cell transfusions.

Key words: HHT, Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, epistaxis, Rendu Osler Weber, Timolol.

Resumen

Importancia: La epistaxis es la manifestación más frecuente en los pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT de sus siglas en inglés), altera en forma significativa la calidad de vida de los pacientes y no existe hasta el momento un tratamiento económico, seguro y efectivo. En Uruguay no existen estudios publicados en ésta patología.

Objetivos: Describir las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo clínico: "Efecto del timolol intranasal en el tratamiento de la epistaxis en pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria en Uruguay" de julio a octubre de 2017 en Montevideo, Uruguay.

Objetivos del estudio: Evaluar la eficacia y la seguridad del timolol intranasal en el tratamiento de la epistaxis en los pacientes con HHT en Uruguay.

Materiales y métodos: Análisis descriptivo de las características basales y de la epistaxis de los pacientes con diagnóstico de HHT incluidos entre julio y octubre de 2017 en el ensayo clínico cruzado, abierto, aleatorizado en Montevideo, Uruguay. El score de severidad de la epistaxis (ESS de sus siglas en inglés) se utilizó para valorar la severidad de la misma en los últimos tres

meses. Este evalúa: frecuencia, intensidad, duración, presencia de anemia, necesidad de asistencia médica y necesidad de transfusiones.

Resultados: De los 18 pacientes analizados 61.1% (11) fueron hombres y 38.9% (7) fueron mujeres, con una mediana de edad de 53. La epistaxis se clasificó como leve en un 50% de los pacientes, moderada en un 22.2% y severa en un 27.8%. 44.4% de los pacientes sangra más de una vez por día, de los cuales un 27.7% lo hace con una duración de sangrado de 6 a 15 minutos. Un 61.1% presentó anemia y un 27.7% requirió transfusiones sanguíneas.

Palabras clave: HHT, Telangiectasia hemorrágica hereditaria, epistaxis, Rendu Osler Weber, Timolol.

Introducción

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, en adelante HHT), también conocida como Síndrome de Rendu Osler Weber, es una displasia vascular de herencia autosómica dominante caracterizada por la presencia de epistaxis, telangiectasias cutáneo-mucosas, y malformaciones arteriovenosas (MAV) en pulmón, cerebro, tubo digestivo e hígado, principalmente ¹. Las complicaciones más frecuentes son el sangrado y la anemia ferropénica, y las más graves son la complicación de las MAVs sistémicas que determinan una elevada morbimortalidad. Tiene repercusiones importantes en la calidad de vida de los pacientes, principalmente ligada a la epistaxis, la manifestación más frecuente y precoz de la enfermedad ².

El diagnóstico se realiza por los criterios de Curaçao ³ (ver Cuadro 1), que fueron definidos por un comité de expertos que tuvo lugar en la isla de Curaçao en 1999, teniendo como objetivo generar un alto índice de sospecha de la enfermedad sin llegar al sobrediagnóstico. El estudio genético cobra importancia frente a dudas diagnósticas, así como método de screening en familiares asintomáticos de pacientes con HHT, posibilitando la detección precoz de la enfermedad y la

Cuadro 1. Criterios de Curaçao.³

Criterios
- <i>Epistaxis</i> : espontáneos y recurrentes - <i>Telangiectasias</i> : múltiples y en sitios característicos (labios, cavidad oral, nariz) - <i>Lesiones Viscerales</i> : MAVs pulmonares, hepáticas, cerebrales. - <i>Historia Familiar</i> : familiar de primer grado con diagnóstico de HHT
Diagnóstico de HHT
<i>Definitivo</i> : si cumple tres criterios <i>Posible</i> : si cumple dos criterios <i>Improbable</i> : si cumple menos de dos criterios

puesta en marcha de acciones preventivas para evitar la aparición de complicaciones.

La prevalencia es de 1 en 5.000 a 9.000 habitantes, por lo que es considerada una enfermedad rara; existe sin embargo un subdiagnóstico en torno a esta patología ⁴. En Uruguay no existen hasta la fecha estudios de prevalencia, aunque sí registro de pacientes desde el año 2014 formada por un equipo multidisciplinario referente de la enfermedad en el país que se comprende hasta la fecha de alrededor de 40 pacientes.

La enfermedad es genéticamente heterogénea y se produce por mutaciones en genes que codifican proteínas de señalización y recepción del factor de crecimiento transformante beta, TGF- β , (Endoglin, ACVRL-1, SMAD-4), presente en las células endoteliales,

produciendo el aumento de los factores pro-angiogénicos y la reparación vascular anómala ³. De acuerdo a la mutación genética involucrada se clasifican en cuatro tipos de HHT asociadas a distintas manifestaciones clínicas ⁵. (Ver cuadro 2)

Cuadro 2. Clasificación genética de HHT. ⁶

Tipos de HHT	Genes/Locus	Clínica
HHT 1	Endoglin (9q34.1)	Cerebral y pulmonar
HHT 2	ACVRL1/ALK1(12q11-q14)	Hepática, digestiva
HHT 3	(5q31.3-q32)	
HHT 4	(7p14)	
HHT + poliposis juvenil	MADH4 o SMAD4 (18q21.1)	Poliposis colónica
HHT 2 + hipertensión pulmonar primaria	BMPRII (2q33)	Hipertensión pulmonar

La expresividad fenotípica de la enfermedad es variable incluso en familiares con la misma mutación y aumenta con la edad ⁶. Por su tipo de herencia la distribución es igualitaria por sexo.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad se encuentran malformaciones vasculares en el SNC, presentes en aproximadamente un 23% de los pacientes ⁷. Su espectro lesional comprende MAVs, telangiectasias, malformaciones venosas y aneurismas,

tanto en el cerebro como en la médula espinal, siendo estas últimas más infrecuentes. Pueden presentarse con cefalea, epilepsia, déficit neurológico progresivo y hemorragia, pero la gran mayoría se presentan asintomáticos. Se recomienda la pesquisa por lo menos una vez en la vida con una angioresonancia ⁸.

Las MAVs pulmonares están descritas en un 15-50% de los pacientes, son consecuencia de fistulas arteriovenosas entre la circulación pulmonar y la sistémica. Su prevalencia y tamaño aumentan según la edad del individuo, más prevalentes en los HHT tipo 1, pueden ser asintomáticas o sufrir complicaciones hasta en el 50% de los casos. Clínicamente se pueden expresar con hipoxemia, disnea, cianosis y poliglobulia, también hemoptisis o hemotórax y embolias paradójicas sistémicas, cuya consecuencia más temida es la embolia cerebral, abscesos, accidentes isquémicos transitorios y stroke ⁹.

Las malformaciones vasculares hepáticas se encuentran en un 30% de los pacientes, y suelen ser asintomáticas. Hasta un 8% pueden ser sintomáticas principalmente produciendo aumento en la sobrecarga cardiovascular por el alto flujo de las fistulas ¹⁰.

Las telangiectasias en el tubo digestivo se manifiestan como hemorragia digestiva

que ocurre en aproximadamente un tercio de los individuos afectados con HHT, su presentación más frecuente es la anemia ferropénica que no se justifica por el grado de epistaxis ^{11,12}.

Las telangiectasias mucocutáneas presentes en un 75% de los pacientes se encuentran principalmente en cara, labios, lengua y mucosa oral pero pueden presentarse en otros territorios. En caso de sangrado, éste no suele ser clínicamente significativo, y su principal relevancia es estética ².

De todas las manifestaciones de la enfermedad la más frecuente, discapacitante y precoz es la epistaxis, que se produce como consecuencia de la ruptura de dilataciones vasculares focales de las vénulas postcapilares, que por sus características displásicas, se conectan directamente con las arteriolas dilatadas, sin red capilar intermedia ¹³.

El sangrado de telangiectasias en la mucosa nasal es la manifestación clínica más frecuente, presente en alrededor del 95% de los pacientes y se caracteriza por ser espontánea y recurrente ⁸. Se inicia en edades tempranas y aumenta su prevalencia, frecuencia y severidad con la edad del paciente.

La edad promedio de aparición es 12 años y la frecuencia promedio de sangrados por mes es de 18 episodios ¹⁴.

Aproximadamente el 50% tienen epistaxis a los 20 años. Está documentado que el 18% de los pacientes presentan un nivel de severidad tal que les impide realizar las actividades de la vida diarias con normalidad y aumenta la morbilidad ¹⁵.

Entre los desencadenantes del sangrado se han identificado factores como el clima, el estrés, los traumatismos, los cambios hormonales, infecciones, entre otros ¹⁶.

Este síntoma puede interferir marcadamente con las actividades de la vida diaria, genera con frecuencia anemia crónica la cual puede requerir suplementación con hierro y transfusiones sanguíneas, llegando a ser en muchos casos severa y refractaria a los tratamientos ^{4, 17}. A nivel socioeconómico, es causante de ausentismo laboral, así como de múltiples consultas a centros de salud ¹⁸. Se utilizan diversas escalas para valorar la afectación de la calidad de vida, las cuales incluyen variables como: funcionamiento físico, dolor corporal, vitalidad (energía/fatigabilidad), limitaciones físicas debido a la enfermedad, depresión/ansiedad, entre otros ¹⁹.

La herramienta utilizada para determinar la severidad de la epistaxis es el Epistaxis Severity Score (ESS), validado en 2010 por Hoag et al., el cual emplea seis factores independientes de severidad de la epistaxis ²⁰. Los mismos son frecuencia, duración,

intensidad, necesidad de atención médica, anemia, y necesidad de transfusiones. El ESS consta de un cuestionario de 6 preguntas de fácil comprensión sobre las características de los episodios de sangrado. Mediante una operación aritmética sencilla se obtiene un valor entre 0 y 10 que representa la severidad de la epistaxis del paciente. El valor 0 corresponde a la ausencia de la manifestación clínica, entre 1 y 4 se categoriza como leve, entre 4 y 7 como moderada y entre 7 y 10 como severa. El ESS además de constituir una útil herramienta clínica, correlaciona sus resultados mediante modelos de regresión logística con la necesidad de tratamiento invasivo.

Además de la ESS, se utiliza también la escala de Bergler-Sadick ²¹ para la evaluación de la severidad de la epistaxis, la misma la divide en tres grados tomando en cuenta únicamente la frecuencia y severidad del sangrado. Esta escala cuenta con una menor difusión en comparación con la ESS y no se encuentra validada.

Existen múltiples tratamientos disponibles para la epistaxis: locales, sistémicos y quirúrgicos (ver Cuadro 5). Los utilizados localmente pueden ser invasivos y no invasivos. Dentro de los primeros se encuentran los estrógenos en crema ²², talidomida en polvo ²³, estos son intranasales. Como tratamientos tópicos invasivos existe la ablación local que puede ser realizada con láser o escleroterapia ²⁴.

En cuanto a los tratamientos quirúrgicos existentes se encuentran la septodermoplastia ²⁵, la ligadura arterial ²⁶, oclusión nasal, entre otros, siendo la primera de estas utilizada actualmente para los casos refractarios a tratamiento médico. También como tratamiento invasivo no quirúrgico existe la embolización selectiva arterial ²⁷.

Algunas de las terapias sistémicas utilizadas hasta el día de la fecha son la terapia con estrógenos y progesterona ²⁸, talidomida ²⁹, ácido tranexámico ³⁰ como

Cuadro 4. Epistaxis Severity Score para HHT adaptado al español ²⁰

¿Con qué frecuencia tiene sangrado nasales?	
0- Menos de una vez por mes	3- Más de una vez por semana
1- Una vez por mes	4- Una vez por día
2- Una vez por semana	5- Más de una vez por día.
¿Cuál es la duración de un sangrado habitual?	
0-< 1 minuto	3- 16-30 minutos
1- 1-5 minutos	4- > 30 minutos
2- 6-15 minutos	
¿Cómo describiría la intensidad del sangrado?	
0- Habitualmente no es efusivo	
1- Habitualmente efusivo o torrencial	
¿Ha requerido asistencia médica por sangrado nasal?	
0- No	
1- Sí	
¿Presenta anemia actualmente?	
0- No	
1- Sí	
¿Alguna vez ha recibido una transfusión por un sangrado nasal?	
0- No	
1- Sí	

tratamiento antifibrinolítico y bevacizumab ³¹.

Sin embargo, estas medidas siguen siendo insuficientes para el control del sangrado a largo plazo y algunas poseen un elevado costo limitando su accesibilidad ³². A pesar de los numerosos tratamientos disponibles no se conoce hasta la fecha ninguno que logre reunir las siguientes condiciones: ser efectivo, no invasivo y de bajo costo, representando un desafío para la práctica médica.

Cuadro 5. Opciones de tratamiento

Ablación local -Cauterización -Láser: argón, Nd-YAG
Cirugía -Cierre septal -Ligadura arterial -Septodermoplastia
Terapia sistémica -Estrógeno-progesterona -Ácido tranexámico -Bevacizumab -Talidomida
Embolización
Terapia tópica -Sprays y cremas nasales

Los betabloqueantes demostraron un efecto antiangiogénico además del ya conocido efecto vasoconstrictor. Está documentado un reporte de caso en el cual se evidencia la regresión de un hemangioma infantil facial en un paciente portador de una cardiopatía congénita bajo tratamiento con propranolol ³³. Posteriormente, un ensayo clínico con 62 pacientes demostró la

efectividad del propranolol como antiangiogénico en pacientes con hemangioma juvenil ³⁴. A nivel molecular se conoce el efecto vasoconstrictor temprano y se demostró en un estudio experimental básico con murinos, la disminución de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), aumentado en la enfermedad HHT, posicionándolo como posible blanco terapéutico ³⁵. Existe otro estudio en ratones con hemangioma en el que los investigadores observaron la disminución de los niveles de VEGF posterior al tratamiento con propranolol ³⁶.

Ha sido reportada una serie de casos de uso de propranolol tópico en gel, mostrando una mejoría significativa en el ESS en los 6 pacientes luego de su uso ³⁷.

El timolol es un betabloqueante utilizado frecuentemente en oftalmología para el tratamiento del glaucoma, en donde ha demostrado ser una droga segura sin efectos adversos sistémicos ni mayores

contraindicaciones ³⁸. El uso intranasal para tratamiento de la epistaxis se reportó en casos aislados y en un ensayo clínico que estudió pacientes con HHT y epistaxis posterior a la cirugía de septo-dermoplastia y demostró ser un tratamiento efectivo y seguro ^{39, 40, 41}.

Existe poca experiencia y evidencia respecto al uso de Timolol tópico nasal. En

un ensayo clínico en infantes con hemangioma se demostró que el uso en forma tópica de la droga tiene muy baja absorción sistémica y tasa de efectos adversos, tanto sistémicos como locales, de los cuales no se evidenció ninguno grave⁴².

En un ensayo clínico que estudió el uso de timolol intranasal en 12 pacientes, se reportó sólo un episodio de bradicardia no grave⁴⁰. El paciente cumplía un criterio de exclusión, que fue evidenciado posterior al inicio del estudio. En el resto de los pacientes no se evidenció ningún efecto adverso, sistémico ni local, de la droga utilizada.

Existe un único reporte de caso en la literatura de un paciente tratado con timolol intranasal que sufrió una bradiarritmia, no grave, ligada a una mutación⁴³.

Por todo lo mencionado, el Timolol se presenta como una alternativa favorable para el tratamiento de la epistaxis en HHT, reuniendo las características de ser costo efectiva y de acción local.

Objetivos

- Describir las características basales de los pacientes incluidos en el estudio hasta el 12 de octubre de 2017.

Del ensayo clínico (aún pendientes hasta completar reclutamiento del estudio):

- Evaluar la eficacia del uso del Timolol tópico nasal en pacientes HHT con epistaxis moderada a severa.
- Evaluar la seguridad del Timolol intranasal en los pacientes con HHT.

Metodología

Diseño

Ensayo clínico cruzado, no ciego, aleatorizado, en curso, iniciado en julio de 2017. El ámbito de atención a los pacientes es en policlínica de la Clínica Médica 1 del Hospital Maciel de Montevideo, Uruguay. El período inicialmente preestablecido de julio 2017 a febrero de 2018 tuvo que prolongarse a abril de 2018, por aumentar el tiempo de reclutamiento debido a dificultades en la logística de implementación inicial.

Población de estudio y selección

Se reclutaron hasta la fecha 18 pacientes con diagnóstico de HHT que pertenecen al registro de pacientes del equipo de referencia de Uruguay que presentan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. (Ver Cuadro 6.)

Intervención

Se contactaron telefónicamente a todos los pacientes pertenecientes al registro de pacientes del equipo referente HHT

Uruguay, se los cito a una primera visita y se los invitó a participar del estudio a quienes cumplían los criterios de selección previamente mencionados. Se realizó una primera evaluación de la severidad de epistaxis por medio del score ESS referido a los tres meses previos a la consulta (cuadro 4). También se realizó un examen físico inicial con medición de la frecuencia cardiaca.

Cuadro 6.

<p>Criterios de Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de HHT según criterios de Curaçao y/o estudio genético. - Manifestación clínica: epistaxis - Edad mayor o igual de 18 años.
<p>Criterios de Exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes bajo tratamiento con betabloqueantes, sistémico o tópico nasal. -Diagnóstico de bradiarritmia. -Frecuencia cardíaca menor a 50 latidos por minuto. -Insuficiencia cardíaca descompensada. -Pacientes recibiendo tratamiento sistémico o tópico para la epistaxis: talidomida o bevacizumab. -Embarazadas o en período de lactancia. -Negativa a participar o a otorgar el consentimiento informado
<p>Criterios de Eliminación</p> <ul style="list-style-type: none"> -Evento adverso grave: bradicardia sintomática. -Pérdida de seguimiento. -Abandono de tratamiento. -Aparición de efectos adversos severos al fármaco

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y dieron su consentimiento de participar se los aleatorizó mediante un programa informático, en dos ramas que se detallan a continuación:

Rama A: Comienza y finaliza con la evaluación por otorrinolaringología (ORL) mediante rinoscopia con toma de fotos y clasificación de las lesiones (Ver cuadro 7) para comparar el antes y después del tratamiento farmacológico. Luego de la rinoscopia el paciente comienza el tratamiento intranasal con timolol maleato al 0,5% solución oftálmica, 1 gota en cada narina cada 8 horas por un período de 3 meses, con visitas mensuales en las que se realiza la valoración de la epistaxis con el score ESS.

Rama B: Definida por la higiene habitual del paciente con el uso de lubricantes nasales, sin intervención farmacológica intranasal de ningún tipo. Se evaluó la severidad de la epistaxis mediante el score ESS a mes vencido por vía telefónica.

Periodo de wash-out: Definido por el período de un mes luego de finalizada la rama A.

Cuadro 7. Clasificación endoscópica ⁴⁴

Grado	0	1	2	3
Cantidad	1	2-3	4-5	≥6
Patrones	Puntiforme	Interconectado	MAVs	
Costra	Ninguna	Leve	Moderada/severa	
Localización	Septo anterior	Turbinado inferior	Turbinado medio	Septo posterior

A todos los pacientes se les administró una tarjeta de contacto del equipo médico por dudas del estudio y epistaxis que requieran asistencia en emergencia. Cada una de las actividades se registró por escrito en la historia clínica de los pacientes.

Variables

Nombre completo de variable	Nombre de variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo y escala de medida
Score de severidad de sangrado	EES	Evaluación numérica de la severidad del sangrado	Se medirá en la primer consulta previa al comienzo del tratamiento, y luego 1 vez por mes durante 7 meses.	Cuantitativa, Numérica. Ordinal.
Frecuencia de Sangrado	FS	Cantidad de veces que el paciente sangra	Relato del paciente	Cuantitativa, Numérica. De razón
Anemia	A	Niveles de Hemoglobina	Hemograma con vigencia menor a 3 meses	Cualitativa, Dicotómica. Nominal.
Necesidad de transfusiones	T	transfusión de glóbulos rojos	Antecedente	Cualitativa, Dicotómica. Nominal.
Duración de sangrado	DS	Tiempo de duración de la hemorragia	Relato del paciente	Cuantitativa, Numérica. De razón.
Atención médica	AM	Necesidad de atención médica	Relato del paciente	Cualitativa, Dicotómica. Nominal
Sexo	S	Sexo del paciente		Cualitativa. Nominal
Edad	Años	Cantidad de años cumplidos al inicio del estudio	Comprobación de cédula de identidad	Cuantitativa continua. De razón.
Administración de timolol	TM	Uso de Timolol aplicado en cada narina cada 8 hs, por 3 meses	A todos los pacientes	Cualitativa. Nominal

Muestreo y cálculo muestral

El muestreo fue aleatorio. Se invitó a todos los pacientes, registrados en la base de datos del equipo referente de HHT Uruguay. Debido a que la enfermedad es considerada rara, el tamaño muestral es fijo.

Análisis estadístico

Por el tamaño de las muestras las variables tienen distribución anormal por lo que se expresaron como mediana y rango intercuartil.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Aspectos éticos de la investigación

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Maciel de Montevideo Uruguay.

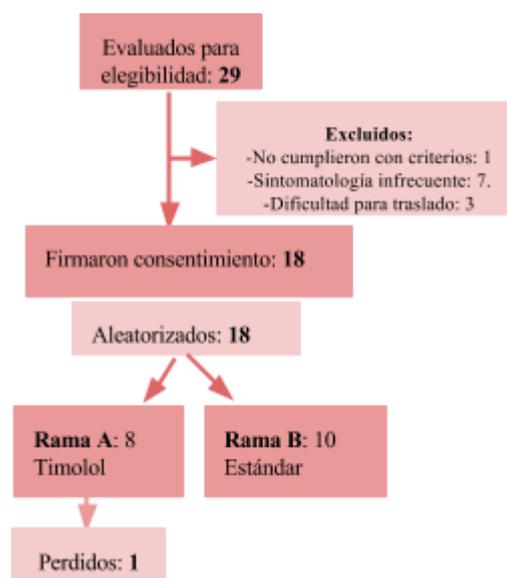
Resultados

Se contactaron 29 pacientes telefónicamente durante período del reclutamiento, 7 de los cuales decidieron no participar debido a la sintomatología infrecuente, 3 por la dificultad en el traslado y 1 por ser menor de 18 años. De los 18 pacientes incluidos, 8 quedaron aleatorizados en la rama A, recibiendo Timolol, y 10 pacientes en la rama B manteniendo el tratamiento estándar (ver Figura 1). Un paciente de la rama A

abandonó el estudio previo al comienzo del tratamiento farmacológico, debido a la presencia de sangrados graves en el que se planea una septodermoplastia.

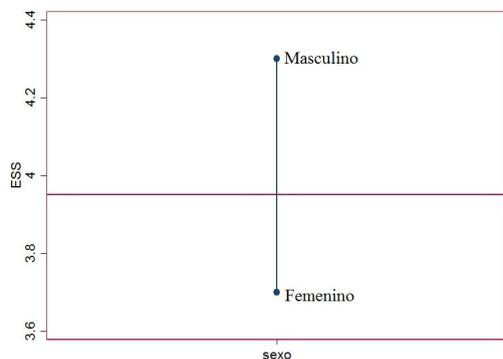
El período de reclutamiento se vio prolongado, debido a dificultades logísticas, principalmente en relación a las dificultades para contactar a los pacientes y la asistencia a la consulta.

Figura 1



Del total de la muestra 11 (61.1%) fueron hombres y 7 (38.9%) mujeres (ver Tabla 1). La mediana de edad fue de 53 años y la del score ESS 3.95 (Rango intercuartil 4.7.) configurando un grado leve, en su límite superior. En los hombres la mediana del score fue de 4.3 y en las mujeres 3.7, correspondiendo a moderado y leve respectivamente. (ver Figura 2)

Figura 2



El 50% (9) del total de pacientes tenían un score leve, el 22.2% (4) moderada y el 27.8% (5) severa .

En cuanto a la frecuencia de episodios de epistaxis el 44% (8) de los pacientes sangra más de una vez por día (ver Figura 3), de los cuales el 37.5% (3) tiene una duración de 6 a 15 minutos y un 25% (2) lo hace por más de 30 minutos. El 33.3% (6) de los pacientes sangra más de una vez por semana , con una duración de 1 a 5 minutos en el 50% de los casos y menor de 1 minuto en el 33.3%. La duración de sangrado más observada en la muestra fue de 1 a 5 minutos constatada en el 33.3% (6) de los pacientes (ver Figura 3).

Figura 3

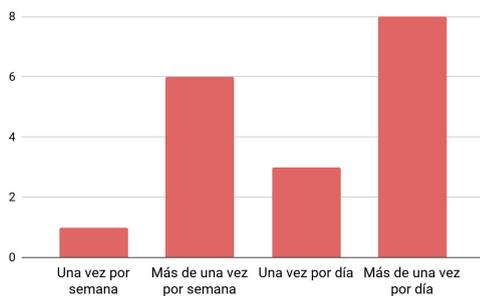


Tabla 1	n=18
Mujeres	38.9% (7)
Hombres	61.1% (11)
Edad (años)	53 (24)++
ESS	3.95 (4.7)++
Leve	50% (9)
Moderado	22.2% (4)
Severo	27.8% (5)
Frecuencia de sangrado	4 (2) ++
Menos de una vez por mes	0
Una vez por mes	0
Una vez por semana	5.5% (1)
Más de una vez por semana	33.3% (6)
Una vez por día	16.6 (3)
Más de una vez por día	44.4% (8)
Duración del sangrado	1 (1) ++
Menos de 1 minuto	22.2% (4)
De 1 a 5 minutos	33.3% (6)
De 6 a 15 minutos	27.7% (5)
De 16 a 30 minutos	5.56% (1)
Mayor a 30 minutos	11.1% (2)
Intensidad del sangrado	1 (1) ++
Habitualmente no efusivo	44.4% (8)
Habitualmente efusivo o torrencial	55.6% (10)
Asistencia médica	0 (0) ++
No	77.8% (14)
Si	22.2% (4)
Anemia	0 (0) ++
No	38.9% (7)
Si	61.1% (11)

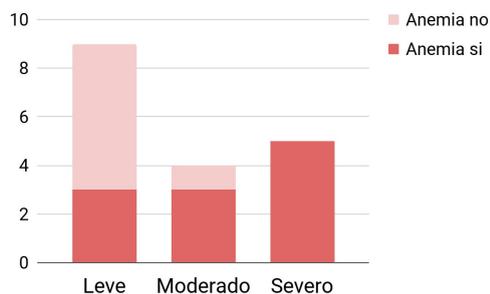
Continuación Tabla 1	n=18
Transfusión sanguínea	0 (1) ++
No	72.2% (13)
Si	27.7% (5)

++Mediana (Rango intercuartil)

En cuanto a la intensidad del sangrado, un 55.6% (10) lo calificó como efusivo o torrencial, de los cuales un 60% sangra más de una vez por día.

Un 61,1% (11) de la muestra presentó anemia, de estos el 45,5% (5) correspondió a epistaxis severa, 27,3% (3) a moderada y 27,3% (3) a leve (ver Figura 4).

Figura 4.



El 27.7% (5) requirió transfusión de glóbulos rojos debido a su sangrado y 22.2% (4) de los pacientes requirió asistencia médica tras un episodio de epistaxis

Conclusiones y perspectivas

Los resultados que se describen reafirman la necesidad de encontrar una solución a la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, la epistaxis, y mejorar en consecuencia la calidad de vida de los pacientes.

Se decidió realizar un análisis basal de los pacientes incluidos a la fecha en el ensayo, dada la prolongación del período de reclutamiento. Consideramos de importancia reportar las características basales de la población ya que no contamos hasta la fecha con estudios descriptivos de pacientes de la población HHT en Uruguay.

Como enfermedad rara tiende a ser una enfermedad huérfana, desconocida por los médicos que suelen asistir estos pacientes en la emergencia y consideramos que la investigación sobre la situación en Uruguay, donde a la fecha hay registrados al menos 40 pacientes, y su difusión médico-científica es de suma importancia. Este registro médico iniciado en 2010 subestima el total de pacientes que presentan la enfermedad, notándose un crecimiento exponencial a medida que se difunde la misma y su importancia.

Una limitación del estudio es el bajo número de pacientes que disminuye el

poder del estudio, esto tiene que ver con que es una enfermedad rara.

Los pacientes que decidieron no participar del estudio fueron los que vivían fuera de

Montevideo, por las dificultades en la concurrencia a las visitas, y los que tenían sangrados infrecuentes.

Agradecimientos:

- A los pacientes participantes de este estudio, que son quienes lo hacen posible.
- A la Dra. María Florencia Grande, del Hospital Italiano de Buenos Aires, una pieza fundamental del estudio.
- A la Asociación HHT Uruguay, especialmente a la Dra. Rossana Mezzano fundadora del equipo referente.
- Al Dr. Marcelo Serra, motor de la asistencia y la investigación de la patología en la región.
- Al Dr. Matías López, otorrinolaringólogo referente de HHT en Uruguay.
- A la Clínica Médica 1 del Hospital Maciel, especialmente al Prof. Dr Jorge Facal.

Autor corresponsal: Por dudas y consultas escribir a zlciscuolo@gmail.com.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- 1) Castro M, Castro M. Telangiectasia hemorrágica hereditaria Enfermedad de Osler Weber Rendu [Internet]. Scielo.sa.cr. 2017 [citado 11 de Octubre 2017]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000100254
- 2) Begbie M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79(927):18-24.
- 3) Shovlin C, Guttmacher A, Buscarini E, Faughnan M, Hyland R, Westermann C et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *American Journal of Medical Genetics*. 2000;91(1):66-67.
- 4) Parambil J. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Clinics in Chest Medicine*. 2016;37(3):513-521.
- 5) Abdalla S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *Journal of Medical Genetics*. 2005;43(2):97-110
- 6) Sharathkumar A, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2008;14(6):1269-1280.
- 7) Brinjikji W, Iyer V, Wood C, Lanzino G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*. 2017;127(2):302-310.
- 8) Faughnan M, Palda V, Garcia-Tsao G, Geisthoff U, McDonald J, Proctor D et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Medical Genetics*. 2009;48(2):73-87.
- 9) Etievant J, Si-Mohamed S, Vinurel N, Dupuis-Girod S, Decullier E, Gamondes D et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Correlations between computed tomography findings and cerebral complications. *European Radiology*. 2017.
- 10) Geisthoff U, Nguyen H, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *British Journal of Haematology*. 2015;171(4):443-452.
- 11) Kjeldsen A, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(2):415-218.

- 12) Longacre A. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(1):59-65.
- 13) Serra M. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber). *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*. 2014;34(2):41-50.
- 14) Grigg, C., Anderson, D., & Earnshaw, J. Diagnosis and Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Ochsner Journal*. 2017;17(2), 157-161
- 15) Chin C, Rotenberg B, Witterick I. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2016;45(1).
- 16) Silva B, Hosman A, Devlin H, Shovlin C. Lifestyle and Dietary Influences on Nosebleed Severity in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Laryngoscope*. 2013;123(5):1092-1099
- 17) McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson D, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Frontiers in Genetics*. 2015;6.
- 18) Geirdal A, Dheyauldeen S, Bachmann-Harildstad G, Heimdal K. Quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in Norway: A population based study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012;158A(6):1269-1278.
- 19) Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, Señaris B, Fontalba A, Botella L et al. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017;15(1).
- 20) Hoag J, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo C. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. 2010;120(4):838-843.
- 21) Bergler W, Sadick H, Riedel F, Götte K, Hörmann K. Topical Estrogens Combined with Argon Plasma Coagulation in the Management of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of Otolaryngology & Rhinology & Laryngology*. 2002;111(3):222-228.
- 22) Minami, K. and Haji, T. (2016). Intranasal topical estrogen in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Oto-Laryngologica*, 136(5), pp.528-531
- 23) Colombo, G., Bortolotti, F., Chiapponi, V., Buttini, F., Sonvico, F., Invernizzi, R., Quaglia, F., Danesino, C., Pagella, F., Russo, P., Bettini, R., Colombo, P. and Rossi, A. (2016). Nasal powders of

- thalidomide for local treatment of nose bleeding in persons affected by hereditary hemorrhagic telangiectasia. *International Journal of Pharmaceutics*, 514(1), pp.229-237
- 24) Boyer, H., Fernandes, P., Le, C. and Yueh, B. (2015). Prospective randomized trial of sclerotherapy vs standard treatment for epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(5), pp.435-440
- 25) Bastianelli, M. and Kilty, S. (2015). Technique modifications for septodermoplasty: an illustrative case. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 44(1)
- 26) Sylvester, M., Chung, S., Guinand, L., Govindan, A., Baredes, S. and Eloy, J. (2016). Arterial ligation versus embolization in epistaxis management: Counterintuitive national trends. *The Laryngoscope*, 127(5), pp.1017-1020
- 27) Ahn, S., Soares, G. and Dubel, G. (2013). Transcatheter Embolization in the Management of Epistaxis. *Seminars in Interventional Radiology*, 30(03), pp.249-262.
- 28) Jameson, J. and Cave, D. (2004). Hormonal and Antihormonal Therapy for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Laryngoscope*, 114(4), pp.705-709
- 29) Lebrin, F., Srun, S., Raymond, K., Martin, S., van den Brink, S., Freitas, C., Bréant, C., Mathivet, T., Larrivière, B., Thomas, J., Arthur, H., Westermann, C., Disch, F., Mager, J., Snijder, R., Eichmann, A. and Mummery, C. (2010). Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nature Medicine*, 16(4), pp.420-428.
- 30) Gaillard, S., Dupuis-Girod, S., Boutitie, F., Rivière, S., Morinière, S., Hatron, P., Manfredi, G., Kaminsky, P., Capitaine, A., Roy, P., Gueyffier, F. and Plauchu, H. (2014). Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(9), pp.1494-1502.
- 31) Amann, A., Steiner, N. and Gunsilius, E. (2015). Bevacizumab: an option for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Wiener klinische Wochenschrift*, 127(15-16), pp.631-634.
- 32) Ardelean D, Letarte M. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Frontiers in Genetics*. 2015;6.
- 33) Claerhout I, Buijsrogge M, Delbeke P, Walraedt S, De Schepper S, De Moerloose B et al. The use of propranolol in the treatment of periocular infantile haemangiomas: a review. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;95(9):1199-1202.

- 34) Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, Marchesi M, Cerasoli G, Tehana B et al. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients. *La Pediatria Medica e Chirurgica*. 2016;38(2).
- 35) Sadick H, Riedel F, Naim R, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression.
- 36) Zheng, J., Zhang, L., Mai, H., Chen, Z. and Wang, Y. (2013). Propranolol inhibited angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(10), p.1286
- 37) Mei-Zahav M, Blau H, Bruckheimer E, Zur E, Goldschmidt N. Topical propranolol improves epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia - a preliminary report. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2017;46(1).
- 38) Ficha Técnica Timolol [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2014 [citado 14 Junio 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55237/55237_ft.pdf
- 39) Olitsky S. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *American Journal of Otolaryngology*. 2012;33(3):375-376.
- 40) Ichimura K, Kikuchi H, Imayoshi S, Dias M. Topical application of timolol decreases the severity and frequency of epistaxis in patients who have previously undergone nasal dermoplasty for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(4):429-432.
- 41) Whitehead K, Sautter N, McWilliams J, Chakinala M, Merlo C, Johnson M et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *JAMA*. 2016;316(9):943.
- 42) Weibel L, Barysch M, Scheer H, Königs I, Neuhaus K, Schiestl C et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(2):184-190.
- 43) Epperla N, Brilliant M, Vidaillet H. Topical timolol for treatment of epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with bradycardia: a look at CYP2D6 metabolising variants. *Case Reports*. 2014;2014(feb11 1):bcr2013203056-bcr2013203056.
- 44) Reh D, Yin L, Laaeq K, Merlo C. A new endoscopic staging system for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;4(8):635-639.

