



ISSN: 2550-2550



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

# Estudio epidemiológico de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria en Uruguay 2015-2023

## Grupo 56

Br. Germán Losada

Br. Bruno Marsiglia

Br. Leandro Matta

Br. Renata Nogara

Br. Hernán Pereira

Br. Sebastián Rodríguez

Orientadora: Prof. Adj. Dra. Zélika Criscuolo.

Co-orientadores: Dra. Rossana Mezzano, Dr. Santiago Ruiz.

## Índice de contenido

<b>Abstract</b>	<b>1</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>6</b>
<b>Justificación y antecedentes</b>	<b>9</b>
<b>Metodología</b>	<b>11</b>
<b>Aspectos éticos de la investigación</b>	<b>12</b>
<b>Resultados</b>	<b>12</b>
<b>Discusión</b>	<b>17</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>19</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>19</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>20</b>
<b>Anexos</b>	<b>22</b>

## Índice de figuras

<b>Tabla 1. Criterios de Curaçao</b>	<b>5</b>
<b>Tabla 2. Subtipo de HHT según mutación genética.</b>	<b>6</b>
<b>Algoritmo 1. Screening del paciente con HHT.</b>	<b>10</b>
<b>Tabla 3. Datos demográficos de la población estudiada.</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 4. Epistaxis en la población estudiada.</b>	<b>14</b>
<b>Gráfico 1. Distribución según severidad de epistaxis (ESS) en la población estudiada.</b>	<b>14</b>
<b>Tabla 5. Último valor y nivel más bajo de Hb en la población estudiada.</b>	<b>15</b>
<b>Gráfico 2. Porcentaje de manifestaciones en la población estudiada.</b>	<b>15</b>
<b>Gráfico 3. Porcentaje de complicaciones de MAVs pulmonares en la población estudiada.</b>	<b>16</b>
<b>Tabla 6. Frecuencia de estudios de screening realizados.</b>	<b>16</b>
<b>Tabla 7. Frecuencia de tratamiento recibido en la población estudiada.</b>	<b>17</b>
<b>Tabla 8. Score ESS.</b>	<b>22</b>

## Abstract

### Relevance

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) is a rare genetic vascular dysplasia, inherited and autosomal dominant, with a global prevalence of 1 case per 5,000 to 8,000 people. In Uruguay, it is estimated that there are 700 to 800 people affected, but only 100 patients have been registered until the beginning of the study, which indicates underdiagnosis and underregistration.

Its main manifestations include frequent nosebleeds, telangiectasias in the skin and mucous membranes, as well as arteriovenous malformations in organs such as the lung, liver, digestive tract and brain. There is no single proven treatment, leading to high morbidity and mortality, affecting quality of life and requiring constant medical attention.

### Objectives

The main objective of this study is to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients with HHT who were part of the registry of the reference team in Uruguay.

### Materials and Methods

An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out in patients diagnosed with HHT according to Curaçao criteria, which are part of the current registry of the Uruguayan reference team. Patients with HHT are defined as those who meet at least three of four Curaçao criteria. Information on the variables of interest was collected through telephone surveys and review of patient records. The data was processed and the analysis was carried out according to the stated objectives. The prevalence of the disease in Uruguay was estimated, and the characteristics of the population were described in terms of its demographic, clinical and paraclinical variables according to the normality of the data.

### Results

With a total of 134 patients diagnosed with HHT in the registry, 89 patients were surveyed. The prevalence of HHT in Uruguay was estimated at 1 every 26,000 inhabitants. The average age of the population was 49 years (SD 18). 95% of patients over 20 years of age have epistaxis, more than 50% had a moderate to severe severity score. The median lowest Hb stratified by ESS score was 6.7 mg/dl for moderate ESS and 5.5 mg/dl for severe ESS. There were 24 events secondary to complications of pulmonary AVMs (TIA, stroke and brain abscesses). An average diagnostic delay of 5.7 years (SD 10.6) was calculated, and 22% of patients had the complete screening recommended by international HHT guidelines.

### Discussion

HHT is a rare disease and continues to be underestimated in Uruguay. The percentage of patients without basic screening recommended by international guidelines make evident the need to centralize the care in a reference team recognized within the framework of the law that protects patients' rights to health access. The diagnostic delay, the low percentage of studies and recommended treatments that can prevent complications in an average young and

socio-economically active population, reflect the gap in knowledge of the disease and its implications by the medical community and health personnel who are in contact with patients at different levels of care.

studies

*Key words*

HHT, Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Rendu Osler Weber, Epistaxis, Arteriovenous Malformation.

## Resumen

### Introducción

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) es una displasia vascular genética rara, hereditaria y autosómica dominante, con una prevalencia global de 1 caso por cada 5.000 a 8.000 personas. En Uruguay, se estima que hay 700 a 800 personas afectadas, pero solo se han registrado hasta el inicio del estudio 100 pacientes, lo que indica un subdiagnóstico y subregistro.

Sus principales manifestaciones incluyen sangrado nasal frecuente, telangiectasias en la piel y mucosas, así como malformaciones arteriovenosas en órganos como pulmón, hígado, tubo digestivo y cerebro. No hay un tratamiento único probado, lo que lleva a una alta morbilidad y mortalidad, afectando la calidad de vida y requiriendo atención médica constante.

### Objetivos

El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de HHT y describir las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con HHT del registro del equipo de referencia de Uruguay en el periodo 2015-2023.

### Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo de tipo corte transversal en pacientes con diagnóstico de HHT según criterios de Curaçao, que forman parte del registro actual del equipo de referencia de Uruguay. Se define pacientes con HHT a quienes cumplen al menos tres de cuatro criterios de Curaçao. Se recabó información sobre las variables de interés mediante encuestas telefónicas y revisión de registros de pacientes. Se procesaron los datos y se realizó el análisis acorde a los objetivos planteados. Se estimó la prevalencia de la enfermedad en Uruguay, y se describieron las características de la población en cuanto a sus variables demográficas, clínicas y paraclínicas según la normalidad de los datos.

### Resultados

Con un total de 134 pacientes con diagnóstico de HHT en el registro, se encuestaron 89 pacientes. Se estimó la prevalencia de HHT en Uruguay en 1 cada 26.000 habitantes. La media de edad de la población fue de 49 años (DE 18). El 95% de los pacientes mayores de 20 años tienen epistaxis, más del 50% presentaban un score de severidad moderado a severo. Las medianas de Hb más baja estratificadas según el score ESS fueron de 6.7 mg/dl para ESS moderada y 5.5 mg/dl para ESS severa. Se evidenciaron 24 eventos secundarios a complicaciones de MAVs pulmonares (AIT, ACV y abscesos cerebrales). Se calculó una media de retraso de diagnóstico de 5,7 años (DE 10,6), y el 22% de los pacientes tienen el screening completo que recomiendan las guías internacionales de HHT.

### *Discusión*

La HHT es una enfermedad poco prevalente y continúa subdiagnosticada en Uruguay. El porcentaje de pacientes sin rastreos básicos recomendados por las guías internacionales hacen evidente la necesidad de centralizar la atención de estos pacientes en un equipo de referencia reconocido en el marco de la ley que ampare los derechos al acceso de salud de los pacientes. El retraso diagnóstico, el bajo porcentaje de estudios y tratamientos recomendados que pueden prevenir complicaciones en una población promedio joven y activa socio-económicamente, reflejan la brecha de conocimiento de la enfermedad y sus implicancias por la comunidad médica y personal de salud que están en contacto con los pacientes en distintos niveles de atención.

### *Palabras clave*

HHT, Telangiectasia hemorrágica hereditaria, Rendu Osler Weber, Epistaxis, Malformación Arteriovenosa.

## Introducción

### Concepto y epidemiología

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT, por sus siglas en inglés) o síndrome de Rendu-Osler-Weber es una displasia vascular genética poco frecuente de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta (1). Es la segunda enfermedad hemorrágica no adquirida más frecuente luego de la enfermedad de Von Willebrand (EVW) (2). Según los estudios internacionales realizados en los últimos años sobre la enfermedad, la prevalencia es de 1 cada 5.000 - 8.000 habitantes (3,4). En Uruguay se estiman aproximadamente 700 a 800 personas afectadas, y no existen estudios de prevalencia hasta el momento. El registro de HHT del equipo de referencia en Uruguay cuenta con 100 pacientes, lo que supone un importante subdiagnóstico y subregistro de la enfermedad.

Constituye una enfermedad sistémica y sus principales manifestaciones clínicas son la epistaxis, telangiectasias cutaneomucosas y malformaciones arteriovenosas (MAVs) en pulmón, hígado, tubo digestivo y cerebro, estando estas últimas asociadas a una alta morbimortalidad (5). Su forma de presentación principal es la epistaxis espontánea y recurrente, que puede ir desde cuadros leves a severos con requerimiento de suplemento de hierro y/o transfusión sanguínea (1,2,6).

Es una patología de diagnóstico clínico utilizando los criterios de Curaçao (*Tabla 1*). La presencia de 3 criterios definen a un paciente con HHT mientras que 2 criterios indican alta sospecha. En casos donde exista sospecha diagnóstica y se disponga del mismo, se prosigue al diagnóstico por test genético que es la prueba de referencia (1,7).

*Tabla 1. Criterios de Curaçao*

Criterios de Curaçao	Diagnóstico de HHT
<b>Telangiectasias</b>	Múltiples, en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos y nariz
<b>Epistaxis</b>	Sangrado nasal recurrente y espontáneo
<b>Compromiso visceral</b>	Telangiectasias gastrointestinales MAV cerebral MAV espinal MAV pulmonar MAV hepática
<b>Historia familiar</b>	Familiar de primer grado con HHT conocida

A la fecha se han identificado varios genes mutados que codifican para proteínas involucradas en una de las vías de señalización celular de la superfamilia factor de crecimiento transformador beta (*TGF-B*)(8). Estos genes son ACVRL1, Endogлина, MADH4 y GDF2 (9). La mayoría de los pacientes (90%) portan mutaciones con pérdida de función en los genes ACVRL1 (codificando ALK1) y Endogлина (codificando ENG), siendo estas mutaciones las que definen los subtipos mayoritarios HHT1 y HHT2, respectivamente un bajo porcentaje de pacientes (2%) porta mutaciones en el gen SMAD4 (codificando SMAD4) que causa un síndrome combinado de poliposis juvenil y HHT, y menos aún (<1%) en el gen GDF2 (codificando BMP9) causando un síndrome tipo HHT (9).

Recientemente, además se ha planteado la existencia de otros subtipos y asociaciones. De forma tal, la enfermedad se ha subdividido en distintos tipos de HHT (*Tabla 2*). Según datos epidemiológicos y estudios genéticos se ha establecido el tipo II de HHT como el más prevalente en nuestro medio, con mayor compromiso hepático.

**Tabla 2.** Subtipo de HHT según mutación genética.

Subtipo de HHT	Mutación genética
HHT tipo I	Gen ENG - endogлина
HHT tipo II	Gen ACVTL1/ALK - activina 1
HHT tipo III	-
HHT tipo IV	-
HHT asociado a poliposis juvenil idiopática.	Gen SAMD4/MADH4
HHT asociado a hipertensión pulmonar primaria	Gen BMPRII

Todos estos genes codifican proteínas que median la misma cascada de señalización en las células endoteliales (EC). El gen ALK1 (receptor BMP tipo I), BMPR2 (receptor BMP tipo II) y ENG forman un complejo receptor que es activado específicamente por los ligandos circulantes BMP9 y BMP10 (10,11). Activado el receptor, ALK1 fosforila los transductores de señal Smad1, 5 y 8, y junto con Smad4 forman un complejo Samd1/5/8-Smad4 que transloca al núcleo para controlar la expresión génica en el desarrollo y mantenimiento vascular (12).

## Manifestaciones clínicas

### Epistaxis

La epistaxis es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, la presentan el 50% de los pacientes en la adolescencia, alcanzando hasta el 95% en la etapa adulta de la vida (6,7,13). La presencia de telangiectasias en la mucosa nasal, de extrema fragilidad debido a su anormal formación, tienden a sangrar de forma espontánea; existen otros estímulos que facilitan y potencian el sangrado, como los traumatismos, el clima seco y la ingesta de alcohol, entre otros. El tipo y tiempo de sangrado puede variar entre cada paciente, incluso entre familiares, desde cuadros leves

en forma de gotas autolimitada hasta hemorragia en chorro de difícil cohibición (4,6,7).

El sangrado nasal reiterado conlleva la aparición de anemia ferropénica, manifestación que aparece en el 50% de los pacientes con la enfermedad. En casos severos se puede presentar una descompensación hemodinámica y/o necesidad de transfusión sanguínea (7).

Existe un score de severidad de epistaxis (ESS, por sus siglas en inglés Epistaxis Severity Score. *Tabla 8 de Anexos*) ampliamente difundida y utilizada en pacientes con HHT. Valora la frecuencia del sangrado, duración, intensidad, presencia de anemia, requerimiento transfusional y necesidad de atención médica. Un valor comprendido entre 0-3 corresponde a un sangrado leve, de 4-6 moderado y de 7-10 severo. Cada categoría se corresponde con un manejo terapéutico específico (14). El score puede ser calculado a través de la página cureHHT (<https://curehht.org/resource/epistaxis-severity-score/>); se recomienda realizar en cada consulta del paciente (1).

El manejo terapéutico de la epistaxis es complejo dada la variabilidad interpersonal. Las últimas guías internacionales recomiendan un tratamiento escalonado, desde medidas de higiene y humidificación nasal, tratamiento tópico con distintos fármacos como estrógenos o tacrolimus, hasta el uso de fármacos sistémicos como ácido tranexámico o propranolol vía oral (15–17). Sangrados de intensidad moderada a severa son plausibles de procedimientos otorrinolaringológicos como coagulación con láser o escleroterapia. Para casos seleccionados se puede realizar la embolización vascular selectiva, septodermoplastia nasal o clausura u oclusión de cavidad nasal (terapia de Young) (2,6,7).

En los últimos años, se han estudiado nuevos tratamientos sistémicos que han demostraron eficacia en disminuir el sangrado nasal como el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad del VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular) que actuando como anti-angiogénico demostró reducir la epistaxis, mejorar los niveles de hemoglobina y la falla cardiaca por hiperflujo secundaria a MAVs hepáticas, así como la hipertensión pulmonar (8). El Tacrolimus, inhibidor de la calcineurina, ha demostrado disminuir la epistaxis y el sangrado gastrointestinal, con lo cual disminuye la anemia y la necesidad de transfusión sanguínea (18). Mientras que el Tamoxifeno y similares, modulador hormonal estrogénico, mostró disminuir la frecuencia y severidad del sangrado nasal (19). Nuevos fármacos como Pazopanib se encuentran en estudio con evidencia creciente (20).

Durante el seguimiento del paciente con HHT se recomienda valorar con hemograma y perfil férrico a todos los pacientes con sangrado recurrente y/o síndrome funcional anémico; el intervalo de tiempo debe ser valorado en cada caso (21).

### *MAVs cerebrales o espinales*

Las malformaciones arteriovenosas en el cerebro afectan a un bajo porcentaje de pacientes (10-25%) de los cuales 2% sufren complicaciones con sangrados, sin embargo, constituyen manifestaciones graves de la enfermedad. Cuando se manifiesta puede presentarse en forma de cefaleas refractarias a tratamiento, crisis epiléptica, ataque isquémico transitorio (AIT), ataque cerebrovascular (ACV), hemorragia espinal o parkinsonismo por depósito de manganeso. Se debe realizar screening a todos los pacientes con diagnóstico de la enfermedad y a los que presentan clínica compatible. Las técnicas imagenológicas recomendadas son la angio- tomografía computada (angio-TC) y angio- resonancia magnética (angio-RM), esta última de elección (1,6,13,22).

El manejo terapéutico debe adecuarse al paciente, entre las opciones se encuentra la embolización, la microcirugía y la radiocirugía (6).

### *MAVs pulmonares*

Las MAVs pulmonares son frecuentes en los pacientes con HHT (hasta en un 50%) y el 50% pueden sufrir complicaciones, porcentaje que aumenta durante el embarazo (7,23).

Puede manifestarse como hipoxemia, embolias sépticas o trombóticas, o hemoptisis en un bajo porcentaje. Las embolias trombóticas pueden provocar AIT o ACV, mientras que las embolias sépticas provocan abscesos cerebrales. El primer estudio diagnóstico y utilizado como screening es el ecocardiograma transtorácico contrastado con burbujas, con alto valor predictivo negativo (6). Un valor positivo obliga a estudiar para confirmar la presencia de MAVs con una angio-TC o TC contrastada de tórax. Es importante no sólo determinar su presencia sino el tamaño de la arteriola aferente, que define el tratamiento, y caracterizarlas para ver si son simples o complejas. Tanto para edad pediátrica como para adultos se recomienda realizar cada 5-10 años el screening si el estudio inicial fue negativo. El método terapéutico de elección consiste en el cierre con embolización con coil y/o amplatzer de las MAVs mediante angiografía (1,6,7,23).

### *Telangiectasias gastrointestinales*

El 30% de los pacientes presentan compromiso del tubo digestivo en forma de telangiectasias que pueden ocasionar anemia potencialmente severa y amenazante para la vida (6). La mayoría se encuentra en el estómago seguido del intestino delgado; menos frecuentemente hay compromiso del intestino grueso (1). Los métodos de estudio fundamentales son la videogastroscofia, cápsula endoscópica y la videocolonoscopia, indicados cuando el valor de hemoglobina no se correlaciona con la severidad de la epistaxis (7). El manejo terapéutico depende de la severidad, definido según refractariedad al tratamiento de la anemia, y la cantidad de telangiectasias presentes, definiendo la

enfermedad localizada cuando existen menos de 15 telangiectasias o difusa cuando es mayor. Se recomienda el tratamiento local con Gas Argón por vía endoscópica o tratamiento sistémico (ácido tranexámico y bevacizumab) respectivamente (1,7,24). En algunos casos seleccionados puede considerarse el tratamiento con octreotide subcutáneo (25).

### *MAVs hepáticas*

El compromiso hepático es frecuente (41-78%) y la mayoría de los pacientes son asintomáticos y tiene un curso benigno sin complicaciones (6). Las lesiones más prevalentes son pequeñas y difusas, seguidas de las MAVs con distintos tipos de shunts entre la circulación portal y sistémica. El 8% de los pacientes son sintomáticos al diagnóstico y pueden presentarse con hipertensión portal, encefalopatía hepática, falla cardíaca por hiperflujo o necrosis biliar o mesentérica (1,26). Se recomienda realizar un ecografía doppler hepática como método de screening (1). El tratamiento está enfocado en el manejo fisiopatológico de las manifestaciones que incluyan a los betabloqueantes no selectivos. Existe evidencia creciente en el uso de bevacizumab que ha demostrado mejorar la clínica y los parámetros de los pacientes y puede ser utilizado también como puente al trasplante hepático, tratamiento definitivo en pacientes seleccionados (7). Se encuentra contraindicada la embolización por complicaciones potencialmente graves y alta morbimortalidad demostrada (27).

### *Telangiectasias*

Las telangiectasias en piel y mucosas, pequeñas lesiones rojas no dolorosas que desaparecen a la digitopresión, constituyen uno de los criterios clínicos diagnósticos. Están presentes en un 90% de los pacientes, no son patognomónicos de la enfermedad y se encuentran en sitios característicos como labios, lengua, cavidad bucal, nariz, orejas y boca. Un bajo porcentaje presenta sangrado, en los cuales puede realizarse la ablación con láser o escleroterapia (1,13).

### *Justificación y antecedentes*

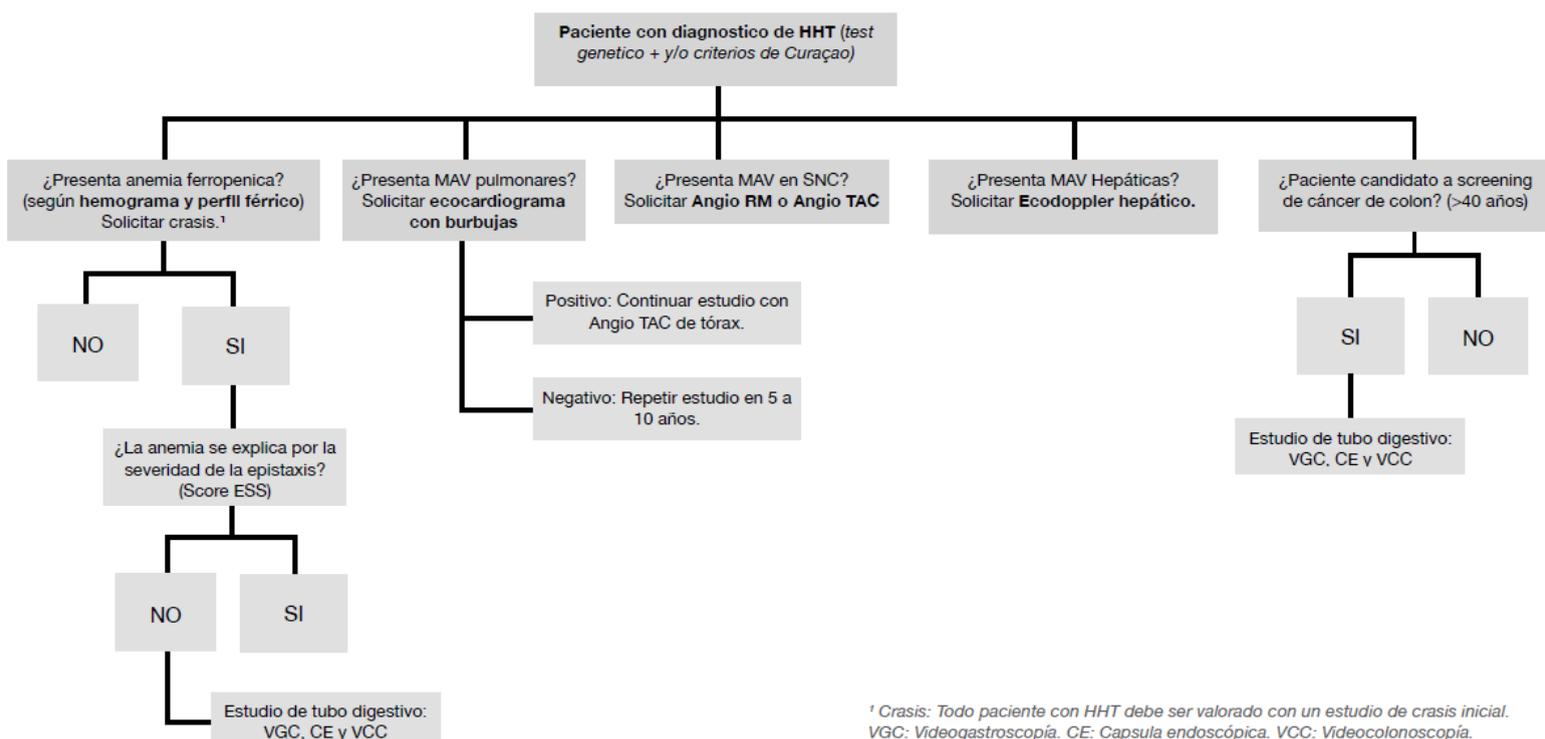
Las enfermedades raras, como es el caso de la HHT, constituyen un problema por el desconocimiento general, lo que implica un subdiagnóstico, un subregistro y una falta de pautas de tratamiento adecuado seguros y eficaces para los pacientes; además la falta de reconocimiento de la enfermedad por los médicos generales y especialistas conllevan un importante retraso en el diagnóstico, pautas de tratamientos adecuados y rastreos necesarios, y potencial aumento en las complicaciones características e invalidantes de la enfermedad (1,28). Además, las pruebas complementarias de

valoración deben ser realizadas por médicos especialistas entrenados en la patología para aumentar su rendimiento diagnóstico.

El último antecedente que aborda el tema en Uruguay corresponde a un estudio publicado en 2017 donde se evaluó el uso de timolol intranasal como tratamiento de la epistaxis, en ese momento el equipo de referencia tenía alrededor de 40 pacientes registrados (29). Actualmente este equipo a través del registro de pacientes que utiliza una plataforma REDCAP (Research Electronic Data Capture) cuenta con alrededor de 100 pacientes, que fueron incluidos en forma consecutiva por efecto bola de nieve.

En los últimos años se ha demostrado que los centros de referencia de enfermedades minoritarias mejoran la calidad asistencial de los pacientes, en cuanto a procesos diagnósticos y terapéuticos individualizados, así como en la prevención de complicaciones con métodos de screening oportunos (En *algoritmo 1* se esquematiza el screening y estudios en pacientes con HHT según las últimas guías internacionales actualizadas). Además mejora la investigación de la enfermedad, el registro de datos y la posibilidad de potenciar esfuerzos para crecer en el conocimiento sobre la misma. Por lo anteriormente descrito consideramos importante estudiar epidemiológicamente a la población afectada en Uruguay, puerta a futuras investigaciones y mejora de la calidad asistencial a los pacientes con HHT.

Algoritmo 1. Screening del paciente con HHT.



## Metodología

### *Diseño, población, ámbito.*

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de tipo corte transversal en pacientes con diagnóstico de HHT según criterios de Curaçao (ver *Tabla 1*) o la confirmación diagnóstica por estudio genético que forman parte del registro del equipo de referencia Uruguayo en HHT.

Se creó un formulario de Google con las variables consideradas de interés para el estudio según los objetivos. El mismo fue anonimizado para cumplir con las normas de protección de datos de los pacientes. También se extrajeron datos de la plataforma REDCAP del equipo de referencia de HHT del Uruguay.

La policlínica de referencia de la patología, ámbito en donde se desarrolló el estudio, está situada en el Hospital Maciel.

Previo al recabado de datos de la encuesta, se solicitó el consentimiento informado oral por vía telefónica. En el caso de los pacientes menores de edad que participaron del estudio, se tomó en cuenta la autonomía progresiva previo el aval del tutor responsable.

Una vez completados todos los formularios se creó una tabla en la plataforma excel, con los datos recabados para su posterior análisis estadístico, previo re-chequeo de consistencia de datos. Se procesaron los datos y se realizó el análisis acorde a los objetivos con el programa estadístico IBM - SPSS versión 29.0.1.0.

### *Variables*

Se recabaron por medio de la encuesta variables demográficas: edad, sexo, localidad montevideo/interior, antecedente familiar. Inicio de síntomas y edad del diagnóstico. Clínicas: epistaxis y sus características según el acorde al score ESS. Nivel de hemoglobina más bajo y actual, presencia de telangiectasias cutaneomucosas, presencia de MAVs pulmonares, cerebrales, hepáticas y telangiectasias digestivas. Estudios de screening: ecocardiograma con burbujas, angiotomografía de tórax, angio RMN de cráneo, estudios endoscópicos, eco doppler hepático. Y variables terapéuticas farmacológicas como tratamiento con hierro, ácido tranexámico, propranolol u otros. Tratamientos o intervenciones como embolizaciones.

### *Muestreo y cálculo muestral*

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes que formaban parte del registro del equipo de referencia de HHT y cumplían los criterios de inclusión (diagnóstico de la enfermedad y consentimiento).

### *Análisis estadístico*

Para estimar la prevalencia de la enfermedad se obtuvo el numerador del registro del equipo de referencia de HHT y el denominador fue la población total de Uruguay según el último censo 2011.

En el caso de las variables continuas se evaluó las medidas de tendencia central y de dispersión según su distribución. La normalidad de los datos se verificó mediante el test Shapiro-Wilk. Los resultados con distribución normal se presentan con media y desvío estándar, mientras que en caso de distribución no normal se presentan con mediana y rango intercuartil.

Se crearon nuevas variables para realizar estratificación en categorías según el índice de severidad de epistaxis (ESS). Se creó una nueva variable para analizar la diferencia entre la edad de primera consulta por la enfermedad y su diagnóstico con el objetivo de obtener una media de retraso diagnóstico, con su respectivo desvío estándar.

Los datos se almacenaron en la base de datos Excel y se procesaron con el programa software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

### Aspectos éticos de la investigación

Los autores declaran no tener conflictos de interés. La información obtenida se utilizó únicamente para los fines de esta investigación. La misma fue aprobada por el comité de ética del Hospital Maciel.

### Resultados

El registro de pacientes con HHT del equipo de referencia de Uruguay tenía al inicio del estudio 100 pacientes. Durante la realización de la encuesta telefónica, se generó un aumento en las consultas de familiares que ampliaron el registro a un total de 134 pacientes. Se estimó la prevalencia de la enfermedad en Uruguay en 1 en 26.000 habitantes.

La encuesta fue realizada a 89 pacientes del registro. Se describieron las características basales de la población (*Tabla 3*) donde se evidenció un mayor número de pacientes de sexo biológico femenino (ratio femenino/masculino de 1.78:1) y del interior del país con respecto a Montevideo. La mayoría de los pacientes encuestados (94,4%) presentaban historia familiar de la enfermedad; de los casos restantes 2 tienen confirmada mutación *de novo* y el resto no fueron estudiados genéticamente.

La media de edad de la población fue de 49 años (DE 18), la media de primera consulta por la enfermedad fue de 30 años (DE 28), mientras que la media de diagnóstico fue de 34 años (DE 18). Se calculó una media de retraso de diagnóstico de 5,7 años (DE 10,6).

Tabla 3. Datos demográficos de la población estudiada.

Variables	Media (DE) y Frecuencia % (n)
<b>EDAD</b>	48,69 (18,17)
Primera consulta	30,35 (27,95)
Diagnostico	34,42 (18,12)
<b>SEXO</b>	
Femenino	64% (57)
Masculino	36% (32)
<b>LOCALIDAD</b>	
Interior	53% (48)
Montevideo	46,1% (41)
<b>Antecedentes familiares (AF)</b>	
Sin AF	5,6% (5)
Con AF	94,4% (84)

El 95% de los pacientes mayores de 20 años encuestados tienen epistaxis; y la media de edad de inicio fue estimada en 17,7 años (DE 12). Se estratificó el porcentaje de los pacientes según la edad y se evidenció un aumento progresivo; la prevalencia en menores de 20 años fue estimada en 62% (Tabla 4).

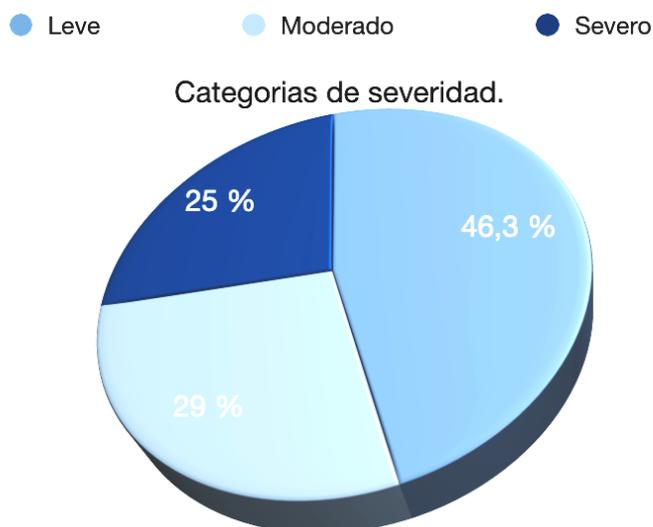
Se agruparon los pacientes según la categoría de severidad correspondiente al score ESS; se evidencio que más del 50% de los pacientes encuestados presentaban epistaxis moderada o severa (Gráfico 1).

En cuanto al tratamiento con hierro vía oral o intravenoso y ácido tranexámico según la categoría del score ESS, el 95% de los pacientes con epistaxis severa habían recibido hierro vía oral, el 85% habían recibido hierro por vía intravenoso, mientras que el 55% habían recibido ácido tranexámico alguna vez (Tabla 4).

Tabla 4. Epistaxis en la población estudiada.

Epistaxis	Frecuencias (N) y media (DE)
<b>Presente</b>	<b>91 % (81)</b>
<b>Edad de inicio</b>	<b>17,73 (12)</b>
<b>Edad</b>	
<20	<b>62 % (5)</b>
20-40	<b>95 % (20)</b>
>40	<b>93 % (57)</b>
<b>EES</b>	<b>Tratamiento %</b>
Leve	Fe v/o - 48.6 Fe i/v - 18.9 Ác TRX - 8.1
Moderado	Fe v/o - 69.6 Fe i/v - 52.2 Ác TRX - 34.8
Severo	Fe v/o - 95 Fe i/v - 85 Ác TRX - 55

Gráfico 1. Distribución según severidad de epistaxis (ESS) en la población estudiada.



La mediana de hemoglobina (Hb) más baja de la población fue de 8 g/dl, y la mediana del último nivel obtenido en un control médico en 12 g/dl. Las medianas de Hb más baja estratificadas según el score ESS fueron: 12 g/dl para ESS leve; 6.7 g/dl para ESS moderada y 5.5 g/dl para ESS severa. En

cuanto a la mediana del valor más actualizado de Hb estratificado por ESS fueron de 13 g/dl en ESS leve; 10.5 g/dl para el moderado y 11 g/dl para ESS severa (Tabla 5).

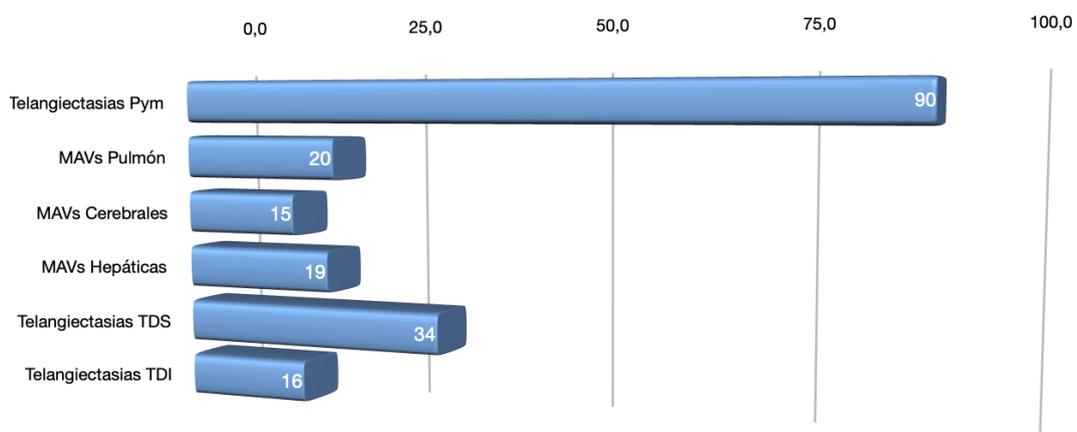
Tabla 5. Último valor y nivel más bajo de Hb en la población estudiada.

Hemoglobina (Hb)	Mediana (RI)
Mas baja	8 g/dl (6-12)
Último nivel	12 g/dl (11-13)
<b>ESS</b>	
Leve	Hb mas baja - 12 g/dl (7-13) Última Hb - 13 g/dl (12-13)
Moderado	Hb mas baja - 6.7 g/dl (6-8) Última Hb - 10.5 g/dl (10-13)
Severo	Hb mas baja - 5.5 g/dl (4.15-7.25) Última Hb - 11 g/dl (9- 13.5)

El 90% (n: 80) de los pacientes presentaron telangiectasias en sitios característicos (nariz, labio, lengua, dedos), un 20% (n:17) presentaron MAVs pulmonares, 15% (n: 13) MAVs cerebrales, 19% (n:17) presentaron MAVs hepáticas. En relación al compromiso gastrointestinal, un 34% (n:30) de los pacientes presentaron telangiectasias en el tracto digestivo superior y un 16% (n: 14) telangiectasias en el tracto digestivo inferior (Gráfico 2).

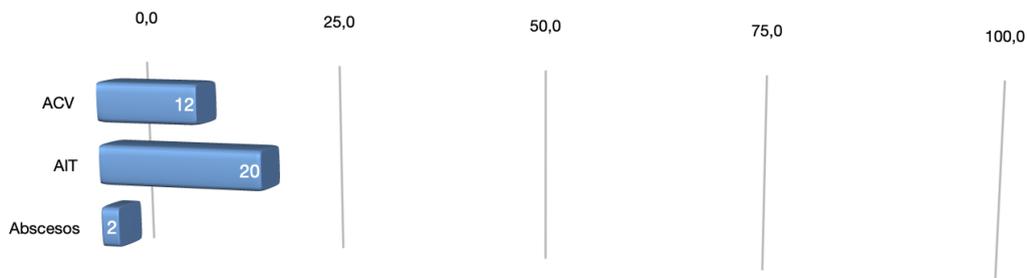
De los pacientes con hemoglobina menor a 10 g/dl y compromiso gastrointestinal el 57,5% tenían telangiectasias en tracto digestivo superior y el 32,5% en el tracto digestivo inferior.

Gráfico 2. Porcentaje de manifestaciones en la población estudiada.



El porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones por MAVs pulmonares como AIT, ACV o absceso cerebral fue de 12%, 20% y 2% respectivamente, con una frecuencia absoluta de eventos totales de 24 (Gráfico 3).

**Gráfico 3.** Porcentaje de complicaciones de MAVs pulmonares en la población estudiada.



El 22% (n:20) tenían realizado el screening completo (ecocardiograma con burbujas, Angio-RM o Angio TC de cráneo, y eco doppler hepático); mientras que 41% (n:36) tenían sólo ETT con burbujas y estudio de screening de MAV cerebral.

El estudio de valoración más frecuente fue el estudio de MAVs cerebrales con angio RM/ Angio TC de cráneo en un 52.8% de los pacientes. Le siguió en frecuencia el estudio de Angio TC de tórax con 41.6% y MAVs pulmonares mediante ecocardiograma con burbujas con 41.4%. El estudio del tracto gastrointestinal mediante videogastroscofia y videocolonoscofia se había realizado en 41.6% y 42.7% de los pacientes respectivamente. El eco doppler hepático se realizó en el 37% de los pacientes (Tabla 6).

**Tabla 6.** Frecuencia de estudios de screening realizados.

Estudio realizado	Frecuencia % (N)
Ecocardiograma con burbujas	41.4 (36)
Angio TC tórax	41.6 (36)
Angio RM / Angio TC cráneo	52.8 (47)
Videogastroscofia	41.6 (37)
Videocolonoscofia	42.7 (38)
Ecodoppler hepático	37 (33)

El 73% (n:63) había recibido algún tipo de tratamiento médico y/o terapéutico alguna vez. El más frecuente fue el hierro en el 60.7% de los pacientes de forma oral y un 41.6% de forma intravenosa.

Un 24.7% habían recibido ácido tranexámico mientras que 11.2% habían recibido propranolol. Del total de pacientes que presentaban MAVs hepáticas, 52.9% de los mismos habían recibido tratamiento con propranolol.

Dentro de los procedimientos terapéuticos el más frecuente fue la cauterización en 15,73% de los pacientes, mientras que la embolización se realizó en 7,86% de los pacientes.

Otros tratamientos recibidos fueron el ácido fólico en 4 pacientes y tamoxifeno en 2 pacientes (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencia de tratamiento recibido en la población estudiada.

TRATAMIENTO	Frecuencia % (N)
<b>Hierro</b>	
Via oral	60,7 (54)
Intravenoso	41,6 (37)
<b>Ác. Tranexámico</b>	24,7 (22)
<b>Propranolol</b>	11,2 (10)
<b>Cauterización</b>	15,73 (15)
<b>Embolización</b>	7,86 (5)
<b>Ác. Fólico</b>	4,49 (4)
<b>Tamoxifeno</b>	2,24 (2)

## Discusión

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad poco conocida tanto para el personal médico como para la población general, de ahí su notorio subdiagnóstico y subregistro que queda demostrado en las cifras de prevalencia calculadas para nuestro país en comparación con las cifras estimadas a nivel regional y mundial (1 en 26.000 habitantes vs 1 en 5.000 a nivel regional). No existen estudios epidemiológicos sobre la enfermedad en nuestro medio que den cuenta de la morbilidad que implica esta patología para los pacientes hasta el momento.

Los resultados obtenidos evidencian diferencia a favor del sexo biológico femenino, contradictorio a las diferentes series publicadas que no evidencia diferencia, lo que puede corresponder a un sesgo.

Destacamos la ausencia de antecedentes familiares en 2 pacientes, que remarca la importancia de reconocer que existen casos *de novo*, como el que se descubrió por primera vez en Uruguay mediante estudio genético con técnica MLPA la mutación del exón 6 del gen ALK1, lo que corresponde a un HHT tipo 2.

Destacamos el importante retraso diagnóstico de alrededor de 6 años, que implica retraso en screening, prevención de complicaciones y acceso a tratamientos eficaces y oportunos; todos derechos del paciente a la salud.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad tienen un manejo especial que se detallan en las guías internacionales; el mismo es distinto a otras patologías con presentaciones similares que pueden determinar errores en el manejo con sus consecuencias.

Más de la mitad de los pacientes del registro tienen un score ESS moderado o severo lo que refleja la importancia de garantizar el tratamiento local otorrinolaringológico y médico recomendado; esto implica entrenamiento específico, curva de aprendizaje y disponibilidad de tratamientos que han sido demostrados efectivos para el tratamiento.

Si bien la mediana de hemoglobina impresiona en valores normales, destacamos que un alto porcentaje de pacientes se encontraban en tratamiento con hierro V/O, I/V, o había recibido transfusión de glóbulos rojos; lo que debe ser interpretado como pacientes con anemia en tratamiento.

El aumento de manifestaciones digestivas estimamos se debe a la mayor prevalencia de afección del gen ACVRL1 en la región. Las frecuencias de afecciones discordantes a series publicadas regionales y mundiales creemos son consecuencia del bajo porcentaje de pacientes con el screening básico recomendado.

Los tratamientos médicos más habituales de los pacientes fueron el hierro, y los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico. Por su efectos antiangiogénicos, el propranolol se encuentra indicado en pacientes con compromiso hepático y sólo la mitad lo recibía. No se encuestaron pacientes con tratamientos antiangiogénicos como bevacizumab, ya que todavía no se han aprobado en el país para su uso.

Este estudio resalta algunas necesidades respecto a esta población de pacientes como: la necesidad de difusión y conocimiento en el ambiente médico, científico y poblacional en general. La necesidad de que los pacientes con enfermedades poco prevalentes, como la HHT, se concentren en un equipo especializado y entrenado para poder ofrecerles una atención de calidad y acceso a tratamientos, que es parte del derecho a la salud. Este equipo, por las características de la enfermedad y complejidad, es necesariamente multidisciplinaria. Sin dudas esto generaría un impacto positivo en calidad de atención del paciente y su familia, gastos en salud (internaciones por anemia, transfusiones reiteradas, eventos graves vasculares prevenibles, etc.), disminución de errores médicos y de la morbimortalidad e impacto en aspectos socio-económicos de una población joven activa.

## Conclusiones

La HHT es una enfermedad poco prevalente que aún está subdiagnosticada e inadecuadamente tratada en Uruguay. Tiene un importante retraso diagnóstico, que traduce la falta de reconocimiento por el personal de salud y la población en general sobre la enfermedad. Si bien existe un equipo de referencia Uruguayo reconocido internacionalmente, la falta de marco asistencial como centro de referencia bajo la ley que ampare los derechos de salud de los pacientes con HHT, refleja en este estudio los bajos estándares de atención de calidad de los mismos como; el bajo porcentaje de pacientes con rastreos básicos recomendados tratamientos efectivos y el potencial riesgo de complicaciones que esto implica. Este primer estudio epidemiológico implica un importante avance en el conocimiento de la población afectada en Uruguay con HHT y sus puertas a avances futuros en términos de investigación y conocimiento que permitan mejorar la calidad de atención de los pacientes.

## Agradecimientos

Pacientes que aceptaron participar de este estudio e hicieron posible su desarrollo.

Dra. Rossana Mezzano y Dr. Santiago Ruiz por sus contribuciones en el estudio.

Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Especialmente al Profesor Dr. Jorge Facal.

Dr. Marcelo Serra experto en HHT en la región.

Por mas informacion comunicarse a [zlcriscuolo@gmail.com](mailto:zlcriscuolo@gmail.com)

## Bibliografía

1. Hammill AM, Wusik K, Kasthuri RS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a practical guide to management. *Hematology*. 2021 Dec 10;2021(1):469–77.
2. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010 Nov;24(6):203–19.
3. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 1999;245(1):31–9.
4. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat*. 2002 Feb;19(2):140–8.
5. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med*. 1995;333(14).
6. Serra MM. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber). 2014;34.
7. 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 Dec 15;173(12):989–1001.
8. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 7;15(1):4.
9. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1.
10. David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige JJ, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1953–61.
11. Scharpfenecker M, van Dinther M, Liu Z, van Bezooijen RL, Zhao Q, Pukac L, et al. BMP-9 signals via ALK1 and inhibits bFGF-induced endothelial cell proliferation and VEGF-stimulated angiogenesis. *J Cell Sci*. 2007 Mar 15;120(Pt 6):964–72.
12. Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Oct;13(10):616–30.
13. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica*. 2018 Sep;103(9):1433–43.
14. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Epistaxis Severity Score for HHT. *The Laryngoscope*. 2010 Apr;120(4):838–43.
15. Albarki H, Rimmer J. The Use of Beta-Blockers in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis: A Systematic Review. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Nov 1;36(6):890–6.
16. 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. *The Laryngoscope*. 2019;129(10):2216–23.
17. Fujimori S. Tranexamic acid may be a useful pharmacotherapy for endoscopically resistant small bowel angiodysplasia. *World J Gastroenterol*. 2023 Feb 21;29(7):1131–8.
18. Hessels J, Kroon S, Boerman S, Nelissen RC, Grutters JC, Snijder RJ, et al. Efficacy

- and Safety of Tacrolimus as Treatment for Bleeding Caused by Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: An Open-Label, Pilot Study. *J Clin Med*. 2022 Sep 7;11(18):5280.
19. Hsu YP, Hsu CW, Bai CH, Cheng SW, Chen C. Medical Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2019 Jan;160(1):22–35.
  20. Parambil JG, Gossage JR, McCrae KR, Woodard TD, Menon KVN, Timmerman KL, et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2022 Feb;25(1):87–97.
  21. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):888–95.
  22. the Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group, Thompson KP, Nelson J, Kim H, Pawlikowska L, Marchuk DA, et al. Predictors of mortality in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec;16(1):12.
  23. Raptis DA, Short R, Robb C, Marlow J, Naeem M, McWilliams S, et al. CT Appearance of Pulmonary Arteriovenous Malformations and Mimics. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2022;42(1):56–68.
  24. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2623–30.
  25. Torres-Iglesias R, Mora-Luján JM, Iriarte A, Cerdà P, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, et al. Long-term use of somatostatin analogs for chronic gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Med*. 2023 May 12;10:1146080.
  26. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol*. 2007 Mar 1;46(3):499–507.
  27. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016 Jan 1;64(1):179–202.
  28. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1886–93.
  29. Arralde, M, Castelgrande, L, Elmallian, I, Fernández Talice, L, Gazzaneo, S, Salveraglio, R Epistaxis en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria en Uruguay: un desafío terapéutico. [Monografía. Internet] Montevideo: 2017. [citado: 2023, octubre] 22 p.

## Anexos

Tabla 8. Score ESS.

SCORE ESS - EPISTAXIS. DENTRO DE LOS ÚLTIMOS 3 MESES.	
¿Con qué frecuencia le sangra la nariz TÍPICAMENTE?	-Menos de una vez al mes -Una vez al mes -Una vez por semana -Varios por semana -Una vez al día -Varios por día
¿Cuánto dura el sangrado nasal TÍPICO?	< 1 minuto -1-5 minutos -6-15 minutos -16-30 minutos -> 30 minutos
¿Cómo describiría la intensidad TÍPICA del sangrado nasal?	-Normalmente no brota ni vierte -Normalmente brota o vierte
¿Ha buscado atención médica por su sangrado nasal?	-SI -NO
¿Está actualmente anémico (recuentos sanguíneos bajos)?	-SI -NO -NO SÉ
¿Ha recibido una transfusión de glóbulos rojos ESPECÍFICAMENTE por sangrado nasal?	-SI -NO