

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**IMPACTO DE LA CONSULTA DE ENFERMEDADES  
MINORITARIAS SISTÉMICAS SOBRE LA CALIDAD DE  
VIDA Y EL GASTO ECONÓMICO EN LOS PACIENTES  
CON TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA  
HEREDITARIA DEL HCULB.**

**IMPACT OF RARE SYSTEMIC DISEASES'  
CONSULTATION ON THE QUALITY OF LIFE AND  
ECONOMIC EXPENDITURE ON PATIENTS WITH  
HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA  
FROM HCULB.**

**AUTORA  
CLAUDIA GRACIA CRIADO**

**DIRECTOR  
MIGUEL ÁNGEL TORRALBA CABEZA**

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.  
Grado de Medicina.  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Zaragoza 2020.



**Universidad  
Zaragoza**



# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	3
<b>2. ABSTRACT</b>	4
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	5
3.1. Concepto de la HHT	5
3.2. Historia de la HHT	5
3.3. Epidemiología de la HHT	6
3.4. Genética y Herencia en la HHT	6
3.4.1. Correlación genotipo-fenotipo	10
3.5. Historia natural de la HHT	11
3.6. Manifestaciones clínicas de la HHT	12
3.6.1. Epistaxis ante mínimos estímulos	12
3.6.2. Telangiectasias mucocutáneas	12
3.6.3. Afectación pulmonar	13
3.6.4. Afectación Hepática	13
3.6.5. Afectación del Sistema Nervioso Central	14
3.6.6. Afectación Gastrointestinal	14
3.6.7. Embarazo en HHT	15
3.7. Diagnóstico de la HHT	15
3.7.1. Diagnóstico prenatal y asesoramiento genético	16
3.7.2. Cribado de pacientes con HHT	17
3.8. Tratamiento de la HHT	17
3.8.1. Enfermedades minoritarias y fármacos huérfanos	17
3.8.2. Tratamiento médico-quirúrgico	17
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	22
<b>5. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	23
5.1. Objetivos	23
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	24
6.1. Diseño del estudio.	24
6.2. Población y selección de la muestra	24
6.2.1. Selección de la muestra	24
6.2.2. Criterios de inclusión	24
6.2.3. Criterios de exclusión	24
6.3. Recogida de información	25
6.3.1. Encuesta de calidad de vida SF36	25
6.3.2. Intranet: Historia Clínica Electrónica y HP Doctor	26
6.3.3. Fuente y listado de precios.	26
6.4. Análisis estadístico.	27
6.5. Consideraciones éticas.	27
<b>7. RESULTADOS</b>	28
7.1. Datos epidemiológicos	28
7.2. Análisis de los resultados del cuestionario de calidad de vida.	29
7.3. Análisis de los resultados de calidad de vida a través de las variables obtenidas de la HCE.	36
7.3.1. Sangrado promedio al mes (epistaxis)	36
7.3.2. Nº de visitas a urgencias	37
7.3.3. Transfusiones	38

7.3.4. Ingresos por procedimiento.....	40
7.3.5. Intervenciones quirúrgicas por procedimiento. ....	41
<b>8. DISCUSIÓN</b> .....	<b>43</b>
8.1. Utilidad de nuestro estudio .....	43
8.2. Aplicabilidad de la metodología utilizada.....	45
8.3. Consideraciones finales.....	45
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	<b>46</b>
<b>10. ANEXOS</b> .....	<b>47</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>51</b>

## **1. RESUMEN**

**Introducción:** La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una displasia vascular autosómica dominante que conduce a la formación de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas en diferentes órganos del cuerpo. Se trata de una enfermedad monogénica de afectación sistémica perteneciente al grupo de enfermedades minoritarias o raras, dada su baja prevalencia.

**Objetivos:** Valorar el impacto de la consulta de enfermedades minoritarias (E.M.) sistémicas desde el punto de vista subjetivo a partir de la encuesta de calidad de vida SF36 (antes-después del inicio de la consulta), y el impacto objetivo en la calidad de vida de los pacientes al comparar la estimación del gasto económico en determinadas variables tras el inicio de la consulta y previa a esta.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de datos apareados realizado entre los meses de diciembre de 2019 y enero de 2020. Se estudió el impacto de la consulta en una muestra de 18 pacientes diagnosticados de HHT del registro de E.M. del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

En los datos obtenidos en la encuesta de calidad de vida SF36 se realizó la determinación del ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas y fueron analizadas con el test de Wilcoxon realizándose una comparación de medias. El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante los paquetes estadísticos SPSS-PC 22.0 y Stata 15.1.

El resto de datos se analizaron descriptivamente y se calculó la diferencia de cada una de las variables antes y después de la evaluación en la consulta EM, tanto en número como en costes, para valorar el impacto económico de la consulta (y el impacto subjetivo en la calidad de vida de los pacientes).

**Resultados y discusión:** En cuanto a la comparación de las medias de la Encuesta SF36 de calidad de vida, aunque sí se observa una mejoría en los valores absolutos de cada variable, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de cada apartado. Al analizar las variables recogidas de la historia clínica se observa una disminución de la epistaxis en el 81% de los pacientes. Las visitas a urgencias se reducen notablemente tras el inicio de seguimiento en la consulta, al igual que los días de ingreso. Sin embargo las transfusiones se ven incrementadas, al igual que los procedimientos terapéuticos programados en los pacientes desde la consulta. En valores absolutos se observa un ahorro total de 97.580 euros desde el inicio de la consulta.

**Conclusiones:** La consulta de EM del HCULBZ ha mejorado la atención de los pacientes con HHT, tanto en la calidad de vida como en el coste económico.

**Palabras clave:** Telangiectasia hemorrágica hereditaria, variante patogénica, malformación arteriovenosa, calidad de vida, enfermedad minoritaria/rara.

## **2. ABSTRACT**

**Introducción:** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease is an autosomal dominant vascular dysplasia that leads to the formation of telangiectasias and arteriovenous malformations in different organs of the body. It is a monogenic disease of systemic involvement belonging to the group of rare diseases, due to its low prevalence.

**Aim:** To assess the impact of the consultation of systemic rare diseases from a subjective point of view using the SF36-Quality of life survey (before-after the start of the consultation) and to assess the objective impact on patients' quality of life by comparing the estimate of economic expenditure on certain variables after the start of the consultation and prior to it.

**Material y methods:** Descriptive observational study of paired data conducted between December 2019 and January 2020. The impact of the medical consultation was studied on a sample of 18 patients diagnosed with HHT from the Zaragoza University Clinic Hospital "Lozano Blesa" rare disease registry.

The data obtained in the SF36-QL survey was analyzed with the Wilcoxon test performing a comparison of means. Statistical analysis was carried out using the SPSS-PC 22.0 and Stata 15.1 statistical packages.

The rest of the data was analyzed descriptively and the difference of each of the variables before and after the assessment in the rare disease consultation, in both cases, number and costs, was calculated to assess the economic impact of the consultation (and, at the same time, the subjective impact on patients' quality of life).

**Results and discussion:** In terms of comparing the averages of the SF36-QL survey, although there is an improvement in the absolute values of each variable, there were not statistically significant differences that were noticed when we compare the means of each section. When we analyze the variables collected from the medical history, an epistaxis decrease is observed in 81% of patients. Emergency visitations are significantly reduced after the start of follow-up at the medical consultation, as are the days of admission.

However, transfusions are increased, as are scheduled therapeutic procedures in patients since the consultation. Since the start of the consultation it has been observed, in absolute values, a total saving of 97.580 euros

**Conclusion:** "Systemic rare diseases consultation" from Zaragoza University Clinic Hospital "Lozano Blesa" has improved the medical care of patients with HHT, both in quality of life and in economic cost.

**Keywords:** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), pathogenic variant, arteriovenous malformations, quality of life, rare disease.

## **3. INTRODUCCIÓN**

### **3.1. CONCEPTO DE LA HHT.**

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) también conocida como Enfermedad de Rendu-Osler-Weber (CIE10 178.0/ ORPHA774) es una displasia vascular autosómica dominante que conduce a la formación de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas en piel, mucosas y vísceras. La coagulación no está afectada en estos pacientes (1). Se trata de una enfermedad heterogénea con una penetrancia incompleta y una expresividad variable (2). Al ser una enfermedad autosómica dominante que provoca alteración a nivel endotelial, la afectación será sistémica pudiendo afectar cualquier órgano, siendo los más frecuentes hígado y pulmones (3). Los pacientes con HHT presentan una amplia gama de síntomas y una gran variabilidad de manifestaciones clínicas, incluso entre los miembros de la misma familia con la misma variante genética. La epistaxis y el sangrado gastrointestinal son complicaciones frecuentes del compromiso de las mucosas. La afectación visceral incluye malformaciones a nivel pulmonar, hepático, gastrointestinal y del sistema nervioso central (4).

En las dos últimas décadas se han identificado múltiples genes asociados con la HHT y el diagnóstico molecular se ha convertido en un aspecto rutinario del manejo médico, el asesoramiento genético y la evaluación de riesgos en familias con este trastorno (5). Esta afectación sistémica, junto con el hecho de tratarse de una enfermedad minoritaria, hace que el conocimiento, diagnóstico y opciones terapéuticas sea complejo (3).

### **3.2. HISTORIA DE LA HHT.**

Considerada inicialmente una enfermedad benigna, en los primeros casos descritos por Henry Gawen Sutton y Benjamin Guy Babington en 1864 y 1865 fue descrita como un tipo de hemofilia con telangiectasias mucocutáneas (6)(1). Fue Henry Rendu quien la reconoció como una enfermedad con entidad propia en 1896, donde postuló como etiología la existencia de una alteración a nivel de la pared de los capilares. Posteriormente, William Bart Osler en 19017 y Frederick Parkes Weber en 1907 publicaron las primeras series de casos. En 1909, Frederic Hanes, entonces médico residente en el Hospital Johns Hopkins, le dió el nombre de telangiectasia hemorrágica hereditaria.

En el año 2000 se determinaron por consenso de especialistas reunidos en la isla de Curaçao los criterios clínicos de la enfermedad (6) (1).

La secuencia epónima, no cronológicamente precisa, aunque quizás justificada por la contribución a la nosología de la entidad sería: Osler-Rendu-Weber (1) .

<b>Criterios de Curaçao</b>	<b>Descripción</b>
Epistaxis	Espontáneas y recurrentes
Telangiectasias	Múltiples, en sitios característicos (labios, cavidad oral, nariz, dedos)
Lesiones viscerales	Telangiectasias gastrointestinales, MAV pulmonares, MAV hepáticas, MAV cerebrales y MAV espinales
Historia familiar	Primer grado diagnosticado con HHT

**Tabla 1.** Criterios de Curaçao año 2000 (7)(4).

### **3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HHT.**

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber muestra una amplia distribución étnica y geográfica. Su prevalencia es variable, en el mundo se estima entre 12,5-20 casos por 100.000 habitantes y ha sido clasificada como una enfermedad rara (ORPHA: 774), término al que posteriormente se hará referencia en *el apartado de Tratamiento* (4).

Según distintas publicaciones, en Francia sería de 11,9 por 100.000, con áreas de mayor concentración; de 10,6 por 100.000 en Inglaterra; de 19,4 por 100.000 en las Antillas Holandesas; de 15,6 por 100.000 en el condado danés de Fyn; y en Vermont, Estados Unidos, de 3 por 100.000 (8).

En España se asume una prevalencia de HHT de 1/6.000 habitantes (16,8 por 100.000 habitantes), estimándose una base aproximada de unos 7.000 pacientes con HHT. Sin embargo múltiples estudios concluyen que la HHT se trata de una enfermedad muy infra-diagnosticada, con tan solo un 10% de casos diagnosticados (3). Estas cifras se han obtenido de la cohorte de pacientes con HHT estudiados en la unidad de referencia del Hospital de Sierrallana (Cantabria). Sobre esta misma cohorte de 667 pacientes también se ha estimado la tasa de letalidad en un 0,16% anual (8).

Se desconocen los posibles determinantes de esta variabilidad geográfica. En poblaciones con mayor riesgo de aislamiento, como un estudio realizado en Gran Canaria, muestra una prevalencia más alta, de aproximadamente 1: 3000 habitantes, probablemente debido al efecto fundador(9).

En la base de datos internacional, la variante patogénica ENG es más frecuente (61%) que la ACVRL1 (37%) y la SMAD4 (2%) (10). En España se ha descrito la preponderancia de la variante patogénica de ALK1 (HHT2) frente a la de ENG (HHT1). Una posible variabilidad en la distribución de estas variantes genéticas podría explicar las diferencias en cuanto a mortalidad según las regiones del país, ya que es conocida la mayor frecuencia de malformaciones arteriovenosas en los pacientes con HHT1 que en aquellos con HHT2 y, por tanto, el mayor riesgo de mortalidad (8) (10).

### **3.4. GENÉTICA Y HERENCIA EN LA HHT.**

La HHT es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante. Se han reportado más de 800 variantes genéticas en más de 5 genes, pero la mayoría de ellas se

encuentran en el gen ENG, que codifica la endoglina, o el gen ACVRL1, que codifica para la activina A (ALK1). Los genes involucrados en esta patología codifican moléculas que pertenecen a las vías de señalización de la superfamilia “Factor de Crecimiento Tisular” (TGF- $\beta$ ) en el endotelio vascular y que definen las “rutas” vasculares (siendo cruciales para la integridad de los elementos vasculares). Es decir, estas proteínas son receptores involucrados en vías de señalización vascular del TGF- $\beta$ , influyendo en la regulación de la angiogénesis. Por lo tanto, las variantes genéticas en estas proteínas dan lugar a un crecimiento vascular anormal (4) (1).

- **Factor de crecimiento tisular (TGF- $\beta$ ).**

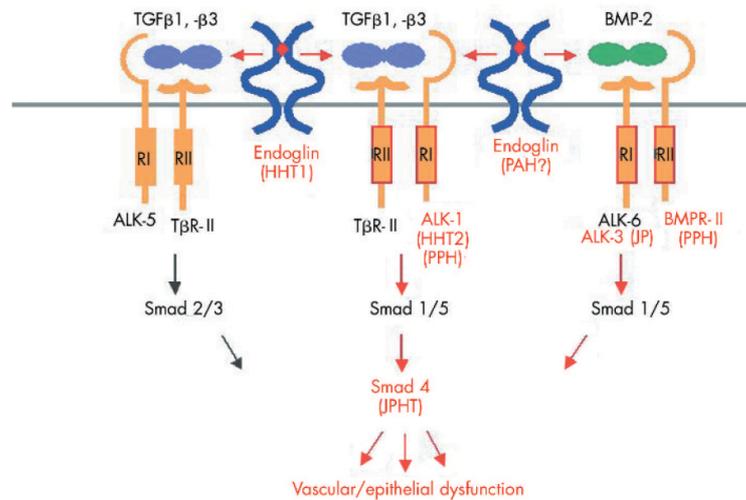
El TGF- $\beta$  es miembro de una gran familia de proteínas que exhiben muchos efectos biológicos, entre los que se incluyen: la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, y migración celular, además de la formación de matriz extracelular, mantenimiento de la homeostasis del tejido y reparación en el adulto. Los componentes de la superfamilia del Factor de Crecimiento Tisular incluyen más de 40 citoquinas (entre ellos tres isoformas: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 y TGF- $\beta$ 3, cinco activinas, 16 proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), la hormona anti Mülleriana y proteínas osteogénicas, nodales y miostatinas. Estos ejercen sus funciones biológicas a través de la unión a complejos heterodiméricos que contienen diferentes quinasas serina/treonina transmembrana (receptor tipo I y II): como la ENG o la ALK1 (que forman parte de ese receptor). El TGF- $\beta$  se une al receptor tipo II, provocando la translocación del receptor tipo I, fusionándose ambos receptores. Posteriormente el co-receptor se une a los receptores fusionados (RI+RII) formando un complejo RI + RII + co-receptor. Este complejo fosforila posteriormente proteínas SMAD (1,2,3,5,8) que finalmente se encargarán de transmitir la señal hasta el núcleo para estimular genes que responderán al estímulo (11) (12).

Mientras que ALK1, ALK2, ALK3 y ALK6 fosforilan SMAD 1, 5 y 8, otros receptores tipo I como ALK5 y ALK4 fosforilan SMAD 2 y 3. En la mayoría de las células, la señalización TGF- $\beta$  se realiza a través de ALK5, pero en las células endoteliales, además lo pueden hacer a través de ALK1.

Si se precisa activar la neovascularización, por ejemplo en el caso de una herida, la señal TGF- $\beta$  se transmitirá al núcleo por la vía ALK1 con ayuda de la endoglina, de este modo aumentan los procesos de división celular y la expresión de genes implicados en la migración celular que promueven la creación de nuevos vasos. Sin embargo cuando el proceso de angiogénesis ha finalizado, entonces predomina la señalización TGF- $\beta$  a través de ALK5, que activa genes implicados en la detención de la migración y de la proliferación celular y favorece la formación de matriz extracelular. Existe de este modo un balance estricto entre la señal ALK1 (mediada por SMAD 1,5 y 8) y la señal ALK5 (mediada por SMAD 2 y 3) (**Figura 1**)(12).

En los pacientes con HHT con variantes genéticas en ENG y ACVRL1 presentan alteración en la señalización del TGF- $\beta$  a través de la vía ALK1 produciéndose un desequilibrio ya que se favorece la vía ALK5. Esta vía promueve finalmente la muerte celular y la apoptosis del endotelio, a través de la inhibición de la proliferación y migración de las células endoteliales, promoviendo la reconstitución de la membrana basal y el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas para finalizar la angiogénesis y estabilizar los vasos

(aunque de manera aberrante: produciendo las telangiectasias y malformaciones vasculares)(12).



**Figura 1.** Modelos de enfermedad asociados a variantes genéticas: *ENG*, *ACVRL1* y *MADH4*.

- **Variantes genéticas en la HHT.**

La HHT tiene una variabilidad fenotípica y una heterogeneidad genética significativas. Variantes patogénicas en el gen de la endogлина (9q34.11; OMIM 187300) definen la HHT tipo I, con una tasa más alta de fístulas arteriovenosas pulmonares, mientras que las variantes genéticas en el gen *ACVRL1* (12q13; OMIM 600376) definen la HHT tipo II, con una mayor prevalencia de afectación hepática (4).

**La HHT tipo 1** se produce por una variante genética en el gen *ENG* que codifica la endogлина. La endogлина es una glicoproteína transmembrana tipo I asociada principalmente al endotelio vascular humano. Se trata de un componente que forma parte del complejo receptor del factor de crecimiento tisular beta ( $TGF-\beta$ ) y se une a  $TGF-\beta 1$  con alta afinidad, demostrando participar en la señalización de la  $TGF-\beta$  en diferentes ensayos in vitro (1)(13). Esta proteína aparece sobre todo en las células endoteliales, durante la angiogénesis, también en las células musculares y en los fibroblastos. Esta fue la primera enfermedad humana descrita a una variante patogénica en un miembro del complejo receptor de  $TGF-\beta$  (1).

**La HHT tipo 2** se produce por una variante genética en el gen *ACVRL1* que codifica el receptor de activina A (la proteína ALK1), un receptor de membrana tipo I serina/treonina quinasa para la superfamilia de ligandos  $TGF-\beta$  (13). La expresión de ALK1 es abundante en las células endoteliales y otros tejidos altamente vascularizados como el pulmón o la placenta. Existe una cierta similitud con la endogлина, ya que ALK1 es un receptor de membrana tipo I que puede unirse al  $TGF-\beta$  o a una activina cuando se coexpresa con el correspondiente receptor de activina tipo II, posteriormente transmiten señal al núcleo a través de fosforilación de las proteínas SMAD 1,5 y 8.

Dado que la señalización de  $TGF-\beta$  en las células endoteliales modula la remodelación vascular al inducir cambios en la matriz extracelular, la pérdida de la señalización de

ALK1 (al estar afectada: variante patogénica, haploinsuficiencias...) puede inducir la remodelación del lecho vascular, en lugar de afectar directamente la tasa de proliferación de células endoteliales, apareciendo las telangiectasias y las malformaciones arteriovenosas características de la enfermedad (1)(11).

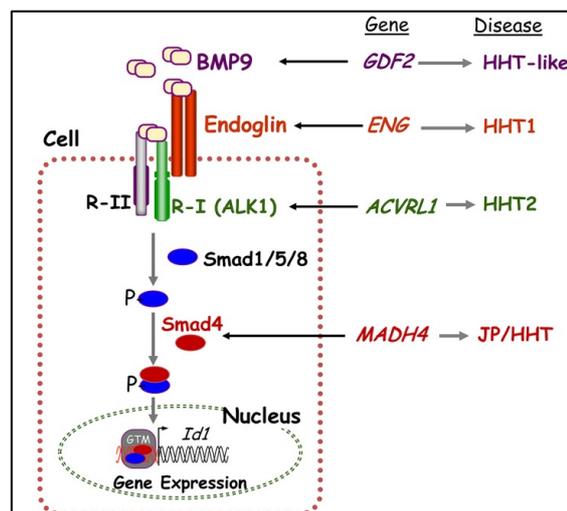
También se ha descrito una forma de HHT asociada a Poliposis juvenil relacionada a una variante patogénica heterocigótica en el gen MADH4, que codifica SMAD4 (OMIM 175050) en el cromosoma 18q21. SMAD4, es el componente mas importante implicado en la vía de señalización de la TGF-β (como se observa en la **Figura 1**) y está presente en todas las células (14). El síndrome de poliposis juvenil se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos que ocurren en todo el tracto gastrointestinal, lo que supone un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal (1). Aunque ambas enfermedades hereditarias son poco frecuentes, hay casos de pacientes y familias con ambos trastornos. Esta asociación repetida en diferentes pacientes ha supuesto que se establezca como un síndrome distinto descrito como *Juvenile Polyposis and HHT (JPHT)*. Los dos trastornos se superponen genética y clínicamente (14).

Sin embargo se han descrito casos con características clínicas compatibles con la HHT (aproximadamente 15%) en los que el análisis de variantes genéticas no logró mostrar afectación en las regiones codificantes de estos genes (ENG, ACVRL1 y MADH4), lo que sugiere que existen variantes patogénicas no descubiertas en otros genes y posiblemente trastornos vasculares con fenotipos superpuestos. (15) (16):

**HHT tipo 3** variante genética en el cromosoma 5q31.3-q32 (OMIM 601101). Se trata de una forma de HHT no vinculada al cromosoma 9 (HHT1), ni al 12 (HHT2). La frecuencia de fístulas arteriovenosas es intermedia. Alta frecuencia de afectación hepática angiodisplásica.

**HHT tipo 4** variante genética en el cromosoma 7p14 (OMIM 601655). En estudio.

**HHT tipo 5** variante genética en el cromosoma 10q11.22 (OMIM 615506). Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome (*síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas*) con fenotipo familiar al de la HHT (descrito como HHT5 en OMIM). Causados por variantes genéticas en el gen que codifica la BMP9 también conocida como GDF2 o factor de crecimiento tipo 2, (factor de crecimiento de la familia TGF-beta que se fija directamente a ALK1 y endogлина manteniendo la estabilidad del endotelio) (1)(6)(16).



**Figura 2.** Variantes patogénicas relacionadas con los principales tipos de HHT descritos

### 3.4.1. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

Los individuos enfermos presentan la variante genética en heterocigosis. La presencia de la variante patogénica en homocigosis es inviable tal como se ha demostrado en ratones ENG -/- (ratones Knock Out o modificados para no expresar endogлина) ó ACVRL1 -/- (ratones Knock Out para ALK1) que mueren durante el desarrollo embrionario (12).

El análisis de los niveles de endogлина y proteína ALK1 en pacientes afectados de HHT apoyan fuertemente la haploinsuficiencia (niveles reducidos de proteína funcional) como la causa subyacente de HHT1 y HHT2. Independientemente del tipo de variante genética, el alelo afectado no dará lugar a una proteína funcional y la cantidad de proteína producida por una sola copia del gen, no es suficiente (12). De hecho en las células de estos pacientes encontramos concentraciones de ENG y ALK1 cercanas a la mitad de las que podemos encontrar en una persona que no padece la enfermedad. Sin embargo no se expresa con la misma intensidad en todos los pacientes, existe una innegable variabilidad interindividual, incluso entre personas con la misma variante genética (en asociaciones familiares) (12).

El hecho de que la HHT1 y la HHT2 compartan la mayoría de características fenotípicas sugiere que la endogлина y ALK1 comparten una vía de señalización común en la célula endotelial (TGF- $\beta$ ). De hecho la interacción de la endogлина con la ALK1 se ha demostrado in vitro. No obstante, una mayor gravedad de la HHT1 puede sugerir que la endogлина tiene una función de señalización adicional además de la vía que comparte con la ALK1. Es posible que la presencia de otros receptores de serina-treonina quinasa tipo I en la célula endotelial sean capaces de señalar a través de SMAD1/SMAD5 y puedan compensar la deficiencia de ALK1 conduciendo a un fenotipo menos severo de HHT2 (12) (1).

Una de las principales diferencias encontradas en diversos estudios fue el hecho de que sujetos con HHT1 tuvieron un inicio de epistaxis y telangiectasias significativamente más temprano que los sujetos con HHT2. Concluyendo, en general HHT1 tiene un fenotipo más grave que HHT2 (13).

La HHT muestra una penetrancia relacionada con la edad y la edad promedio de inicio varía con la manifestación (5). El 95% desarrollan eventualmente epistaxis recurrentes, que pueden empeorar gradualmente o mantenerse estables durante largos periodos de tiempo. Pero la gravedad de estas varía enormemente e incluye hemorragias nasales de 3 a 6 veces al año de menos de un minuto de duración, hasta múltiples hemorragias nasales que brotan diariamente. El porcentaje de individuos con telangiectasias de las manos, labios, cara y cavidad oral se acerca al 100% en la edad adulta, pero a menudo no son aparentes hasta la segunda o tercera década de vida. Sin embargo las malformaciones cerebrales y pulmonares son en gran medida lesiones congénitas (17) (18).

La variabilidad significativa intrafamiliar e interfamiliar es la regla, tanto en términos del sitio como del número de telangiectasias o malformaciones arteriovenosas (MAV) y la gravedad de los síntomas relacionados (5).

Las características clásicas comunes de la HHT: telangiectasia mucocutánea en ubicaciones similares (agrupamiento en labios, boca, manos e intestino), epistaxis resultante de telangiectasias nasales y MAV pulmonares, cerebrales y hepáticas, se encuentran en HHT1, HHT2 y JPHT. Sin embargo, se observa que la tasa de MAV de órganos sólidos es diferente entre los subtipos. En particular, se ha demostrado que las MAV pulmonares y cerebrales son algo más comunes en pacientes con HHT1 que con HHT2; Por otro lado, las manifestaciones hepáticas de HHT son más comunes en pacientes

con HHT2 que HHT1. La tasa de MAV en órganos sólidos es menos conocida en pacientes con JPHT (Síndrome de poliposis juvenil y HHT), pero las pequeñas series informadas hasta la fecha sugieren que no es menor que en HHT1 y HHT2 (5) (19) (20).

Como se ha comentado la HHT tiene una variabilidad fenotípica significativa, en la que el número y la ubicación de las telangiectasias y las MAV varían ampliamente entre los individuos, incluso dentro de la misma familia. La heterogeneidad genética de la HHT no explica los síntomas y manifestaciones clínicas tan variables que se observan habitualmente en las familias. La variación intrafamiliar significativa en el fenotipo sugiere efectos de modificadores genéticos en el fenotipo de la HHT. Recientemente se identificaron dos genes, PTPN14 y ADAM17, como modificadores genéticos de la angiogénesis y la HHT (21)(22). Se ha demostrado que las variantes de PTPN14 influyen en la gravedad clínica de la HHT al asociarse con el desarrollo de MAV pulmonares en estos pacientes. Las variantes de ADAM17 se han asociado con la presencia de MAV pulmonares en HHT1, pero no en HHT2 y pueden potenciar una alteración de la vía de señalización de la TGF- $\beta$  provocando anomalías angiogénicas. Existe la posibilidad de que haya modificadores genéticos adicionales aún no descubiertos que desempeñen un papel en el desarrollo de lesiones vasculares observadas en la HHT (5).

### **3.5. HISTORIA NATURAL DE LA HHT**

Es una enfermedad monogénica de penetrancia variable relacionada con la edad, que afecta por igual a ambos sexos y comienza con más frecuencia durante la pubertad o la edad adulta, entre los 20 y los 40 años, aunque también puede presentarse en niños. Tiene un amplio espectro de presentaciones, desde ser asintomática hasta producir afectación multiorgánica (8).

La afectación vascular puede ocurrir en cualquier órgano, aunque principalmente involucra pulmones e hígado. La participación se ubica tanto en los microvasos, en forma de telangiectasias, como en forma de malformaciones vasculares en vasos más grandes. La telangiectasia es la lesión característica de la HHT y es una conexión aberrante del lecho capilar. Las telangiectasias predominan en la pulpa de los dedos y en las mucosas, particularmente en la mucosa nasal causando epistaxis recurrentes, este es el síntoma principal de la enfermedad (4).

En cuanto al curso de la enfermedad, las manifestaciones iniciales en ocasiones pasan desapercibidas, como las telangiectasias mucocutáneas, o bien son de características leves, como las epistaxis nasales frecuentes en el 90% de individuos, en las edades tempranas de la vida. La gravedad y la frecuencia de las hemorragias nasales por lo general aumenta con la edad, y con ellas se hacen evidentes sus complicaciones mayores, como las malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas o cerebrales, muchas de ellas mortales (8).

La mortalidad directamente atribuida a la HHT se ha mantenido estable entre 1981 y 2016. Al tratarse de una enfermedad de poca prevalencia, el bajo número de fallecimientos por año puede potenciar que las tasas sean muy variables anualmente. No obstante, la agrupación en periodos quinquenales ha aumentado la estabilidad de las tasas, y se mantienen sin variación temporal significativa (8). Es conocida la disminución de la esperanza de vida en las personas afectadas por HHT debido a un aumento de la mortalidad temprana. En cuanto a la causa de defunción, algunos estudios reflejan

complicaciones asociadas, como infecciones o fallo cardiaco, pero se desconoce la mortalidad directamente relacionada con la HHT (8).

### 3.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HHT.

#### 3.6.1. EPISTAXIS ANTE MÍNIMOS ESTÍMULOS .

Es el síntoma más frecuente, referido por más del 90% de los pacientes. Suelen aumentar en frecuencia e intensidad con la edad, también relacionadas con la pubertad y el embarazo. Los episodios de epistaxis pueden ser muy recurrentes e importantes y llegar a producir anemias ferropénicas graves. Muchos pacientes requieren suplementos de hierro para mejorar la anemia crónica secundaria al recurrente sangrado de la cavidad nasal y otros pacientes requerirán transfusiones con elevada frecuencia. La zona más afectada por las malformaciones vasculares a nivel nasal suele ser el área de Kiesselbach, y se ha relacionado la intensidad de los sangrados nasales con la morfología de las telangiectasias y su localización en áreas posteriores de las fosas.

Existen escalas para estimar la gravedad de las epistaxis; las más difundidas son la HHT-ESS (HHT epistaxis severity score), desarrollada por la Universidad de Drexel para la HHT Foundation International y la de Bergler Sadick (6) (7) .

#### 3.6.2. TELANGIECTASIAS MUCOCUTÁNEAS.

Afectan a un 75% de los pacientes con HHT. Suelen aparecer a partir de la segunda década de vida y tienden a aumentar en número con la edad. Se trata de lesiones sobreelevadas, redondeadas, de milímetros de diámetro y que desaparecen con la vitropresión. Las localizaciones más frecuentes son los labios, palmas de las manos, pabellones auriculares, lecho ungueal, paladar, lengua y cara (**Figura 3**). Deben existir al menos tres de estas lesiones para que se puedan contabilizar como criterio clínico para el diagnóstico. Se han descrito casos de alteraciones microscópicas en la capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes HHT sin telangiectasias visibles (**Figura 4**), lo que puede suponer una herramienta de ayuda, sobre todo en niños, para el diagnóstico clínico (6) (12).



**Figura 3.** Telangiectasias mucocutáneas en paciente con HHT.



**Figura 4.** Capilaroscopia de lecho ungueal; a la izquierda capilares normales “en empalizada”, a la derecha “megacapilares” o capilares aberrantes en un paciente con HHT.

### 3.6.3. AFECTACIÓN PULMONAR.

Se calcula que un 15-45% de pacientes con HHT presentan malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAV pulmonares), mientras que hasta un 90% de pacientes con MAV pulmonares son enfermos con HHT. Por ello ante una MAV pulmonar tendríamos que descartar que el paciente tenga HHT, ya que las malformaciones arteriovenosas esporádicas aparecen en un porcentaje menor al 10% en la población general. Como se ha mencionado, son más frecuentes en HHT tipo 1 (ENG). Pueden ser únicas o múltiples, son más frecuentes en las bases, y se dividen según su morfología en simples (solo existe una arteriola aferente) o complejas (más de una arteriola aferente). Estas lesiones provocan una comunicación directa entre la circulación pulmonar y la sistémica y de este modo pueden condicionar hipoxemia, rotura con hemotórax secundario (rara pero más habitual en mujeres con HHT durante el embarazo), ictus paradójicos por el shunt derecha-izquierda, e infecciones del SNC en el contexto de bacteriemias con embolias sépticas paradójicas. También se ha descrito la potencial relación de la migraña con la presencia de MAV pulmonares. Únicamente la tercera parte de los pacientes con MAV pulmonares presenta sintomatología (cianosis, platipnea o acropaquias) incluso a pesar de padecer hipoxemia crónica. Se ha descrito la asociación de la hipertensión pulmonar primaria en pacientes con mutaciones en ACVRL1 y BMP9. Por este motivo, es conveniente estimar la presión pulmonar cuando se realice el ecocardiograma en pacientes HHT como prueba de detección (6)(23).

### 3.6.4. AFECTACIÓN HEPTÁTICA.

Hasta el 84% (entre el 41-84% cuando se estudia el hígado con ecografía Doppler o TC) de los pacientes con HHT presentarán afectación hepática, normalmente asintomática y caracterizada por la presencia de telangiectasias o masas vasculares confluentes (MAV hepáticas). Se ha descrito más frecuentemente en HHT2, forma más frecuente en España. En casos de compromiso hepático importante (8%) se pueden presentar complicaciones secundarias al desarrollo de distintos tipos de comunicaciones arteriovenosas o venoportales. Debido a la doble circulación hepática pueden ocurrir 3 patrones diferentes que justificaran una clínica característica: comunicaciones entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas, entre la arteria hepática y la vena porta o entre la vena porta y las

venas suprahepáticas. Estos 3 tipos de fístulas pueden provocar insuficiencia cardíaca (IC) con gasto cardíaco elevado o por hiperaflujo y/o colangitis isquémica, hipertensión portal (HTP) o encefalopatía hepática, respectivamente. Los subtipos de malformaciones arteriovenosas hepáticas no son excluyentes, por lo que no es infrecuente que coexistan las distintas manifestaciones clínicas. La insuficiencia cardíaca por hiperaflujo es la manifestación clínica más frecuente y se presenta en más de la mitad de los casos sintomáticos (6)(7).

Según la clasificación realizada por García- Tsao, pueden ser:

- **Tipo 1:** la más habitual (63%), con shunts arteriosistémicos/ arteriohepáticos entre arteria hepática y venas suprahepáticas que condicionan insuficiencia cardíaca de alto gasto
- **Tipo 2:** shunts arterioportales entre arteria hepática y vena porta, con cirrosis hepática e hipertensión portal o bien hipertensión portal secundaria a hiperplasia nodular regenerativa.
- **Tipo 3:** shunt arteriosistémico o arterioportal grave se puede producir isquemia biliar con estenosis de conductos biliares y necrosis con formación de biliomas, colestasis y ocasionalmente colangitis (24).

### 3.6.5. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Un 10-20% de pacientes presenta malformaciones arteriovenosas cerebrales o en la médula espinal. El pronóstico depende del tipo y localización de la lesión. La prevalencia parece mayor en pacientes con HHT1. Las manifestaciones clínicas son varias: cefalea, epilepsia y accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos. A nivel espinal, las lesiones tienen sobre todo origen en el componente venoso de la malformación; los sangrados más habituales son en edad pediátrica y de tipo hemorragia subaracnoidea, salvo cuando se afecta la vena espinal anterior, que es de localización subpial, lo que provoca en este caso hematomielia. La clínica depende de la existencia de afectación medular, y puede llegar a cursar con cuadros graves de paraplejia aguda (6)(7).

### 3.6.6. AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL.

La afectación gastrointestinal secundaria a la HHT se diagnostica por la presencia de anemia ferropénica no justificada por la cuantía de las epistaxis (ausentes o moderadas), junto a la visualización de telangiectasias en el tracto digestivo. Aproximadamente del 13% al 33% de los pacientes con HHT presentan hemorragia digestiva, la más habitual es el sangrado crónico. Las telangiectasias se localizan en cualquier parte del tubo digestivo aunque con más frecuencia en estómago y duodeno, y suelen ser múltiples. La intensidad de la anemia guarda relación con el número de estas malformaciones (6)(5). En los pacientes con mutaciones en el gen de SMAD4 y síndrome combinado HHT/Poliposis juvenil familiar, además de los sangrados gastrointestinales, el riesgo de malignización precoz de las lesiones polipoideas asociadas obliga a un screening endoscópico digestivo precoz y periódico (12).

### 3.6.7. EMBARAZO EN HHT.

El embarazo en la paciente con HHT debe considerarse de alto riesgo, ya que supone un período de riesgo para el crecimiento de las MAV pulmonares y complicaciones asociadas. Debido a la situación de circulación hiperdinámica se ha observado riesgo de sangrado por MAV pulmonar con hemoptisis, hemotórax, riesgo de ictus y de muerte materna, con una tasa de abortos importante por lo que es recomendable tener realizado un cribado pulmonar y cerebral previo a la gestación y en caso de precisar tratamiento específico de MAV pulmonares o del SNC proceder a ello, ya que disminuye la tasa de morbilidad. Si no se dispone de un estudio basal, se recomienda manejar el embarazo como de alto riesgo con precaución ante sintomatología respiratoria o neurológica. También puede aumentar la probabilidad de sangrados nasales y orales debido a condicionantes hormonales y a la hiperplasia gingival.

El expulsivo puede ser por vía vaginal, aunque se recomienda que el trabajo de parto no sea prolongado. La tasa de afectación vaginal/uterina por telangiectasias es muy escasa, por lo que los sangrados no tienen por qué ser más abundantes de lo habitual. A la hora del parto es deseable tomar una muestra sanguínea del cordón umbilical para proceder al análisis genético de los neonatos, que no presentan una mayor tasa de anomalías que en la población general, excluyendo la herencia de HHT. En las parejas con un miembro afectado de HHT se puede hacer consejo genético e informar de posibilidades y alternativas como se explicará posteriormente.

Aunque la presencia de malformaciones vasculares espinales en mujeres con HHT embarazadas pudiera hacer necesario tomar precauciones en el momento de plantear una anestesia epidural, parece que las series refieren ausencia de complicaciones en estos casos, por lo que la necesidad de cribado con resonancia magnética espinal es discutible (6)(25)(7).

## 3.7. DIAGNÓSTICO DE LA HHT.

A pesar de ser un trastorno genético autosómico dominante, su diagnóstico es clínico, de acuerdo con los criterios de Curaçao, como se ha mencionado previamente (4).

Los criterios de Curaçao son cuatro (26):

- Presencia de epistaxis recurrente, ante mínimos estímulos.
- Presencia de telangiectasias mucocutáneas (al menos tres lesiones).
- Malformaciones arteriovenosas viscerales.
- Antecedente familiar diagnosticado.

El diagnóstico definitivo se establece si cumple tres criterios, mientras que con dos criterios se cataloga de caso sospechoso, y con uno de caso poco probable (8). A pesar de los criterios clínicos, es posible realizar un diagnóstico genético. Las razones para realizar el diagnóstico genético son: la determinación de la variante genética responsable de la enfermedad, la confirmación del diagnóstico clínico (si este es sospechoso o poco probable) y para poder realizar asesoramiento familiar. La identificación de una variante patogénica heterocigótica en ACVRL1 (gen OMIM 601284), ENG (gen OMIM 131195), GDF2 (gen OMIM 605120) o SMAD4 (gen OMIM 600993) puede ayudar a establecer el diagnóstico (2) (1).

Si se realiza el estudio genético mediante técnicas de secuenciación clásica (amplificación del ADN de exones y zonas de intrones flanqueantes mediante técnicas de PCR), alrededor del 85% de los pacientes con criterios clínicos de Curaçao presentan una variante patogénica en ENG o ACVRL1. La secuenciación Sanger también se utiliza para estudios de segregación familiar (2)(12). Si además de la secuenciación clásica se emplean métodos adicionales como: *Multiplex Ligation Probe Amplification* (MLPA) se pueden detectar inserciones y eliminaciones de gran tamaño que aumentan el porcentaje a un 90% (2)(12).

Los resultados genéticos pueden ser (2):

- **Variante patógena:** identificación de variante genética con evidencia suficiente para indicar un trastorno genético dado.
- **Variante de significado incierto:** una nueva variación sin ningún significado patogénico evidente o una variación conocida con evidencia insuficiente o con evidencia contradictoria para indicar un trastorno genético dado.
- **Variante no encontrada:** La ausencia de variaciones en las regiones genómicas investigadas no excluye el diagnóstico clínico pero sugiere la posibilidad de:
  - Alteraciones que no pueden identificarse mediante secuenciación, como grandes reordenamientos que causan pérdida (eliminación) o ganancia (duplicación) de fragmentos de genes extendidos;
  - Variaciones de secuencia en regiones genéticas no investigadas por este prueba, como regiones reguladoras (5' y 3' UTR) y profunda regiones intrónicas;
  - Variaciones en otros genes no investigados por el presente prueba.

### 3.7.1. DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ASESORAMIENTO GENÉTICO.

El diagnóstico genético se realiza para identificar la presencia de una variante genética asociada a la clínica presentada por el paciente, siendo particularmente importante al evaluar a la descendencia de las personas afectadas por su característica de enfermedad autosómica dominante (8). En enfermedades autosómicas dominantes, la probabilidad de que el portador afectado (heterocigoto) transmite la variante a sus hijos es del 50% en cualquier embarazo, independientemente del sexo del niño concebido (2).

Por lo tanto conocer la variante genética es importante para el asesoramiento genético preciso de sujetos con HHT. La diferencia en frecuencia y edad de inicio de las diferentes complicaciones de HHT sugiere que futuros estudios clínicos de la enfermedad solo serán válidos si tienen en cuenta el locus involucrados (13). Dentro del asesoramiento genético, en las parejas con un miembro afectado de HHT se debe informar de la posibilidad de realizar técnicas de selección embrionaria preimplantacional para minimizar el riesgo de transmisión de la enfermedad (25). Un aspecto a considerar es la mayor complejidad y la posible ambigüedad de los resultados obtenidos en las pruebas genéticas. El riesgo de detectar variantes genéticas de importancia clínica incierta existe para la secuenciación de genes utilizando cualquier tecnología. La posibilidad de detectar una variante de importancia desconocida puede provocar incertidumbre y ansiedad tanto en el paciente como en el médico (5).

### 3.7.2. CRIBADO DE PACIENTES CON HHT.

Se recomienda una detección temprana y un tratamiento adecuado, además de un seguimiento. Dada su implicación sistémica se recomiendan su enfoque desde unidades multidisciplinarias (4). Las guías internacionales de Toronto para el diagnóstico y manejo de la enfermedad, publicadas en 2011, recomiendan la realización de un protocolo de cribado para la detección de malformaciones arteriovenosas en órganos internos (6).

## 3.8. TRATAMIENTO DE LA HHT

### 3.8.1. ENFERMEDADES MINORITARIAS Y FÁRMACOS HUÉRFANOS.

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la enfermedad, sino varias estrategias para intentar controlar la sintomatología. Por su prevalencia reducida en la población la HHT es considerada una enfermedad de las llamadas minoritarias o enfermedades raras (ER). La prevalencia es el criterio epidemiológico que se utiliza para delimitarlas, y en la Unión Europea la proporción de individuos que debe presentar una enfermedad concreta para ser considerada rara tiene que ser inferior a los cinco casos cada 10.000 habitantes (*Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products*) (27)(12).

Los medicamentos destinados a tratar enfermedades raras son conocidos como medicamentos huérfanos debido a la falta de estímulos que tradicionalmente venían existiendo para investigar y desarrollar terapias farmacológicas para este conjunto de enfermedades. La contribución de diferentes entidades privadas, públicas, académicas e industriales de nuestro país en impulsar la investigación básica y traslacional en medicamentos huérfanos ha sido notable y creciente, igual que ha sucedido en los principales países de la Unión Europea. No obstante para la HHT la mayoría de medicamentos utilizados son fármacos huérfanos con indicaciones diferentes a las autorizadas en la ficha de dichos fármacos (28) (12) (29).

### 3.8.2. TRATAMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO.

Actualmente, se contemplan varios medicamentos que se han utilizado, con cierto grado de éxito, para controlar el sangrado de los pacientes con HHT. Estos fármacos actúan por al menos una de las siguientes estrategias:

- 1- Disminución de la hemorragia potenciando el sistema de coagulación, atenuando la cascada de degradación de la barrera de fibrina (antifibrinolíticos).
- 2- Incrementar la expresión de ALK1 o ENG para compensar la haploinsuficiencia: como el tratamiento hormonal, o los inmunosupresores FK506 (tacrolimus y sirolimus).
- 3- Intentar disminuir la proliferación vascular aberrante del endotelio en los pacientes con HHT: talidomida, bevacizumab y beta-bloqueantes.

Como la HHT se debe a un desequilibrio del proceso angiogénico, provocando malformaciones vasculares, los inhibidores de la angiogénesis podrían ser una opción para disminuir la vascularización anormal (antiangiogénesis) (30).

• En la **EPISTAXIS**:

Las epistaxis recurrentes han sido asociadas a una mala calidad de vida. El tratamiento puede ser difícil y frustrante, tanto para el paciente como para el médico. El tratamiento debe ser gradual, incluida la corrección de la anemia y la deficiencia de hierro. No existe un algoritmo unificado para el tratamiento de las epistaxis aunque generalmente se suele comenzar con tratamiento médico aislado o combinado con cirugía menor y si no es efectivo se realiza cirugía mayor (1)(27).

» **Prevención** (7)(27):

- Medidas de higiene nasal básicas: se recomienda la **humidificación** para mantener la integridad de la mucosa nasal. De esta manera se evita la formación de costras endonasales y el daño en las telangiectasias que provoca el flujo aéreo a su paso.

- Se ha relacionado la toma de ciertos **ingredientes dietéticos** con la tendencia (o mayor facilidad) a exacerbar las hemorragias nasales: como alimentos con alto contenido en salicilatos (vino tinto, especias, chocolate y café), alimentos con actividad antiplaquetaria natural (como jengibre, ajo) y comidas con altos niveles de ácidos omega-3 (como el salmón).

- En caso de epistaxis aguda y requerimiento de **taponamiento**, hay que evitar el uso de materiales no reabsorbibles, dada la recurrencia del sangrado al retirar el taponamiento

» **Tratamiento médico**:

- El **ácido tranexámico vía oral**, un agente antifibrinolítico, inhibe la fibrinólisis a nivel sistémico bloqueando la formación de plasmina, inhibiendo a los activadores de plasminógenos. A nivel local, en las telangiectasias, también ayuda a estabilizar el coágulo. Parece reducir la duración de las epistaxis aunque no su frecuencia. Aumenta los niveles de endoglina así como la inducción de la transcripción de mRNA de ENG y ALK1 (observado en estudios in vitro). Se puede usar tanto vía sistémica como vía tópica (12)(31).

- Los **tratamientos hormonales** con estrógenos tópicos (como el estriol al 0,1%) o sistémicos (como los anticonceptivos orales o los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos), han demostrado cierta mejoría en distintos aspectos de las epistaxis. Los estrógenos inducen una metaplasia reversible del epitelio columnar ciliado de la mucosa nasal a un epitelio escamoso queratinizante, con mayor capacidad de protección de las telangiectasias. La clínica de epistaxis nasales parece agravarse en mujeres menopaúsicas debido a los cambios hormonales, observándose adicionalmente una disminución de receptores de estrógenos. La terapia combinada de estrógenos-progestágenos a las dosis utilizadas para la anticoncepción oral puede eliminar el sangrado en la HHT sintomática y podría representar una opción razonable para las mujeres en edad fértil. Del mismo modo, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos como el tamoxifeno y el raloxifeno pueden tener un papel en el tratamiento de la epistaxis en mujeres postmenopáusicas. El danazol, parece también útil en caso de población masculina con la ventaja de la ausencia de efectos feminizantes. Entre los beneficios del tamoxifeno se incluyen la prevención de la pérdida ósea, mejora del perfil lipídico y la prevención del cáncer de mama. No obstante existe un efecto adverso preocupante: el incremento del cáncer de útero. A pesar de ello, el raloxifeno ha sido decretado fármaco huérfano para la HHT (EMA/OD/138/09, EU/3/10/730, FDA/10/3099), al igual que el Bazedoxifeno (en 2014) (32) consiguiendo efectos similares al tamoxifeno y demostrando su acción mediante la unión al promotor de la ENG. y ALK1, aumentando su expresión (33)(27)(12).

- **Beta-bloqueantes**: De entre este grupo de fármacos el más utilizado es el propanolol, presenta una actividad antiangiogénica basada en su efecto antiVEGF y en

la disminución de niveles de ENG y ALK1 así como de la expresión de sus promotores tal como se ha demostrado in vitro sobre cultivos de células endoteliales. Junto a estos hallazgos se descubrió que tiene un efecto apoptótico y, paradójicamente, ligeramente profibrinolítico. También se describió la utilidad en la aplicación tópica de betabloqueantes (propranolol o timolol) sobre pacientes HHT. A pesar de la baja absorción sistémica de estos fármacos usados tópicamente, se han comunicado casos de bradicardia e hipotensión en metabolizadores lentos de timolol por lo que es interesante considerar la viabilidad de estudiar la farmacogenómica individual (30)(12)(6).

- **Antiangiogénicos:** Se dispone de evidencia con el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal antiangiogénico que inhibe la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El factor de crecimiento endotelial (VEGF) son mitógenos específicos para las células endoteliales en los procesos de angiogénesis y linfangiogénesis en la mayoría de procesos fisiológicos y patológicos. Puede administrarse de forma local o sistémica. Es dosis dependiente. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición reversible del VEGF, de esa manera se inhibe la angiogénesis aberrante dependiente de este factor (característica de esta enfermedad) (12)(27).

- **Los antioxidantes:** como la N-acetilcisteína (NAC). Reportado en un estudio observacional holandés en el que se concluyó que la NAC disminuía la frecuencia y la duración de las hemorragias nasales gracias a la disminución del efecto de los radicales libres sobre los capilares (12) (34).

- La **talidomida** vía oral a dosis 50 a 150 mg/día disminuye la gravedad de las epistaxis de acuerdo a la *Epistaxis severity score (ESS)* y la necesidad de transfusiones a los 6 meses. La talidomida inhibe la proliferación y migración de las células endoteliales (supresora de varias citoquinas y factores angiogénicos como VEGF, TNF-alfa e IL-6), estabilizando los vasos sanguíneos, lo que previene las hemorragias. A pesar de ello su evidencia es muy limitada, con escaso número de pacientes y no está exenta de efectos adversos (1).

- **Inmunosupresores:** Recientemente, en telangiectasias de pacientes con HHT tipo 2 se ha detectado un incremento de la actividad de la enzima fosfoinositol 3-cinasa, confirmándose beneficio de los inhibidores de la *mammalian target of rapamycin* (mTOR) en un modelo de ratón. El posible beneficio de los fármacos inhibidores de la mTOR (sirolimus o everolimus) en el tratamiento de las epistaxis o de malformaciones arteriovenosas de mayor tamaño en pacientes con HHT está por confirmar (27)(12).

» **Tratamiento invasivo** (12)(27)(7)(35):

- **Inyección transmucosa local de etoxiesclerol**, agente esclerosante utilizado en flebología, parece aportar una mejora en la gravedad de las epistaxis sin efectos secundarios significativos.

- La **coagulación con láser** se considera una intervención de bajo riesgo para el manejo de la epistaxis leve-moderada. Esta opción se considera previa a la cauterización química y eléctrica, ya que causa menos daño a la mucosa.

- La **dermoplastia septal** ha demostrado ser eficaz reduciendo las necesidades de transfusión y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

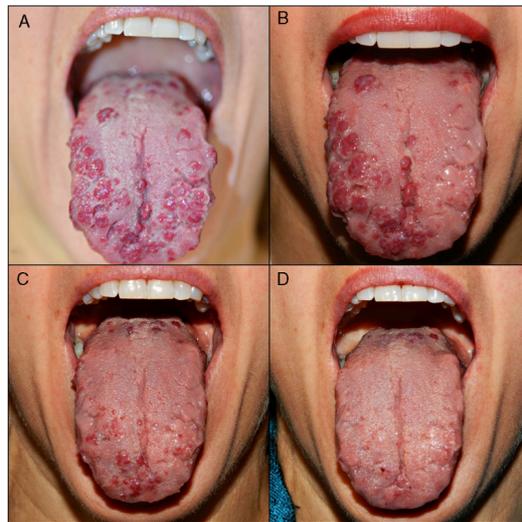
- La **embolización arterial** solo ofrece un efecto a corto plazo (reservado para emergencias) y no sirve para controlar la epistaxis crónica, ya que los vasos sanguíneos circundantes se agrandan y provocan la recurrencia de la hemorragia.

- Se han descrito otras técnicas más agresivas como la **técnica de Young** (36): cierre de las cavidades nasales produce un cese del flujo de aire, con la consecuente eliminación del flujo turbulento sobre las friables telangiectasias. Con este procedimiento se ha descrito remisión de las epistaxis, con mejoría de la anemia y de la calidad de vida, aunque implica efectos secundarios como xerostomía, anosmia y disgeusia, incluso apnea del sueño.

- La **radiofrecuencia submucosa** ha demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento de la epistaxis en HHT, aunque esta en seguimiento para determinar sus efectos a largo plazo.

- En las **MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS:**

El tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas en la telangiectasia hemorrágica hereditaria con láser pulsado Nd: YAG (1.064 nm) ha demostrado ser una buena alternativa de tratamiento cuando las manifestaciones interfieren en la calidad de vida (37).



**Figura 5:** A) Múltiples telangiectasias con sangrado espontáneo en la lengua del paciente. B) Resultado de una sesión de tratamiento con láser Nd:YAG (1064 nm) en la que se trató el dorso y la superficie lateral izquierdos de la lengua. En la imagen se puede apreciar la diferencia con el lado derecho no tratado. C) Resultado después de 2 sesiones, con tratamiento de toda la superficie de la lengua. D) Resultado después de 3 sesiones de tratamiento. Se puede apreciar la mejoría conseguida.



**Figura 6:** A) Telangiectasia mucocutánea en la nariz, mejillas y labios de la paciente. B) Aclaramiento de las lesiones después de 4 sesiones.

- En la **AFECTACIÓN VASCULAR PULMONAR:**

Debe recomendarse profilaxis antibiótica antes de procedimientos con riesgo de bacteriemia (especialmente dentales, endoscopia digestiva o genitourinarios) a todos los pacientes con paso de contraste salino en el ecografía transtorácica (ETT), para prevenir el desarrollo de abscesos cerebrales, tanto si las malformaciones arteriovenosas (MAV) están embolizadas como si no.

Se recomienda el tratamiento mediante embolización de todas las fístulas arteriovenosas pulmonares en las que el procedimiento sea técnicamente posible, independientemente de la existencia o no de síntomas. La embolización disminuye el riesgo de complicaciones neurológicas y mejora la calidad de vida. En casos muy seleccionados, donde haya fracasado la embolización o ésta no sea factible (como en la forma difusa de MAV pulmonar), podría plantearse la resección quirúrgica. La necesidad de trasplante pulmonar en los pacientes con fístula arteriovenosa pulmonar es anecdótica y raramente considerada. Tras la embolización de las fístulas arteriovenosas pulmonares debe planificarse el seguimiento para valorar si aparece su reperfusión. Por ello, debe considerarse también la TAC torácica con contraste en el seguimiento, aconsejándose su realización a los 6-12 meses de la embolización y con posterioridad a los 3 años (7)(23) (27).

- En la **AFECTACIÓN HEPÁTICA:**

Inicialmente, en la insuficiencia cardíaca por hiperaflujo y en la hipertensión portal debe instaurarse el tratamiento clásico de estos procesos. En la colangitis isquémica leve con afectación escasa de la vía biliar puede ser útil el ácido ursodeoxicólico (aunque sin datos científicos que lo sustenten). Se han realizado estudios con bevacizumab con aparentes resultados.

Como tratamientos invasivos, en la insuficiencia cardíaca por hiperaflujo se han probado técnicas de reducción del *shunt* mediante embolización o ligadura quirúrgica de la arteria hepática. En general comportan mejorías transitorias, pero se asocian a una elevada morbimortalidad. Recientemente se ha descrito una técnica quirúrgica que consiste en el *banding* de la arteria hepática y ligadura de alguna de sus ramas, con resultados prometedores, sin mortalidad y con morbilidad aceptable.

Finalmente, el trasplante hepático es el tratamiento curativo de las complicaciones hepáticas de la HHT. La insuficiencia cardíaca por hiperaflujo representa su principal indicación. La enfermedad puede recidivar en el injerto, aunque la incidencia de esta complicación es muy baja (7)(24).

- Afectación **GASTROINTESTINAL:**

El manejo de estos pacientes generalmente se basa en la detección y control de la anemia ferropénica secundaria al sangrado intestinal (telangiectasias en la mucosa del tracto digestivo). El manejo es conservador, muchos responden a la toma de hierro a largo plazo minimizando la necesidad de transfusiones, sin embargo en algunos pacientes las transfusiones son reiteradamente necesarias. Deben intentarse los suplementos orales de hierro antes de cambiar a preparaciones intravenosas. La evaluación endoscópica solamente debe realizarse ante anemia persistente o que sea desproporcionada con la cantidad del sangrado. La prueba de sangre oculta en heces puede ser falsamente positiva debido a la sangre tragada durante las hemorragias nasales y su utilidad es disminuida.

En la HHT asociada a Poliposis Juvenil existe un aumento del riesgo de aparición de tumores malignos, por lo que se recomiendan colonoscopias a partir de los 18 años o 5 años antes de la edad más joven a la que se desarrolló cáncer de colon en un miembro de la familia de primer grado.

Se han realizado estudios que evidencian la utilidad de diferentes terapias médicas para reducir el sangrado gastrointestinal crónico. A parte de las ya mencionadas en el apartado anterior, añadir la posibilidad de usar análogos de la somatostatina como octreótido o lanreótido que presentan una actividad antiangiogénica además de disminuir el flujo local por las lesiones y favorecer la agregación plaquetaria en la epistaxis. El tratamiento endoscópico repetido con electrocoagulación de telangiectasias solamente está indicado en casos de sangrado activo, que puede llegar a precisar cirugía en caso de resultar incoercible. La embolización de malformaciones de pared gastrointestinal puede ser una opción en algunos casos (27) (12).

- En **AFECTACION DEL SNC:**

Las alternativas de tratamiento consisten en la radiocirugía, la cirugía convencional y la embolización mediante coils. Prefiriéndose las terapias intervencionistas, por asociar menores riesgos. Aunque en muchos casos se opta por actitud conservadora y de control periódico (27)(12).

## **4. JUSTIFICACIÓN**

La HHT es una enfermedad minoritaria con un gran impacto personal, social y familiar (ya que al ser un trastorno autosómico dominante existe un elevado riesgo de transmisión a la descendencia). En múltiples ocasiones supone un empeoramiento notable de la calidad de vida de las personas.

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza estos pacientes, y muchos otros con diversas enfermedades “raras”, están en seguimiento a través de las Consultas Externas de Enfermedades Minoritarias Sistémicas desde su apertura en 2007, a cargo del Servicio de Medicina Interna de dicho Hospital.

Como se ha hecho referencia en la *Introducción*, la enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad sistémica con graves manifestaciones en diversos órganos por lo que la existencia de un abordaje multidisciplinar es altamente aconsejable. Estas unidades ayudan a centralizar la información clínica de los diferentes servicios a los que acude el paciente (Otorrinolaringología, Unidad de Aparato Digestivo, Hematología...) y realizar un seguimiento global más especializado, convirtiéndose en un punto de referencia para el paciente.

Por esa razón el objetivo del estudio es valorar el cambio en cuanto a calidad de vida experimentado por los pacientes con HHT desde su seguimiento en la consulta.

También se procederá a valorar el impacto económico de la atención médica recibida por los pacientes antes y después de su inclusión en dicha consulta.

De esta manera se puede obtener información objetiva (con el gasto) y subjetiva sobre los cambios en la calidad de vida experimentados por los pacientes en relación con el seguimiento en consulta.

## **5. HIPÓTESIS DE TRABAJO .**

La consulta de Enfermedades Minoritarias sistémicas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza ha tenido un impacto favorable en la calidad de vida y en el gasto económico de los pacientes afectados por Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.

### **5.1. OBJETIVOS.**

#### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Valorar si existe mejoría **en la calidad de vida subjetiva** percibida por los pacientes con HHT tras su inclusión en la Consulta de Enfermedades minoritarias sistémicas del HCULB.

#### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

- Evaluar el **impacto económico del tratamiento** que reciben los pacientes una vez incluidos en el programa de la Consulta de Enfermedades Minoritarias Sistémicas frente a los costes económicos previos a su inclusión .

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente trabajo se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo de datos apareados realizado entre los meses de diciembre de 2019 y mayo de 2020, sobre una muestra de pacientes diagnosticados de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria que se encuentran en seguimiento en Consultas Externas de Enfermedades Minoritarias Sistémicas del HCULBZ.

### **6.2. POBLACIÓN Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **6.2.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Sobre el registro de pacientes de la Consulta de Enfermedades Minoritarias sistémicas del HCULB, se seleccionó a 28 pacientes diagnosticados de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT).

En conformidad con la normativa del HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza se utilizó el “Procedimiento de solicitud y autorización de estudios de investigación en el sector III” (anexo 2). El presente estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de ética e Investigación de Aragón (CEICA) (anexo 1). Tras la firma del Consentimiento Informado aprobado para este trabajo a estos pacientes se les envió por correo ordinario dos encuestas SF-36 para que las rellenaran. Una de ellas correspondiente a cómo percibían su estado de salud y calidad de vida antes de la inclusión en la consulta y otra para que valoraran cómo se encontraban en el momento actual (año 2019). Junto con las encuestas se envió una carta explicativa.

Una vez cumplimentadas las encuestas y el consentimiento informado, éstas eran enviadas de vuelta al servicio de Medicina Interna del HCULB, donde fueron procesadas.

#### **6.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Entre los criterios de inclusión se encuentran:

- Todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de HHT pertenecientes al Sector Sanitario Zaragoza III, que se encontraban en seguimiento en la consulta de Enfermedades Minoritarias sistémicas del HCULB y que firmaron el consentimiento informado.

#### **6.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Entre los criterios de exclusión se encuentran:

- Aquellos pacientes que no rellenaran correctamente las encuestas.
- Aquellos pacientes que no contestaron las encuestas.
- Aquellos pacientes figurantes en los registros que fallecieron previamente al envío de las encuestas.
- Aquellos pacientes que ya no residían en Zaragoza y por lo tanto no acudían a la mencionada consulta.

## 6.3. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

### 6.3.1. ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA SF-36

La encuesta utilizada fue el Cuestionario de Salud SF-36 (Versión española de SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000 adaptada por J. Alonso y cols 2003).

La Organización Mundial de la Salud en los años noventa inició un proyecto (*Medical Outcomes Study, MOS*) para desarrollar un cuestionario que permitiera evaluar la calidad de vida de manera comparable a nivel internacional. Se remarcó la importancia de considerar la calidad de vida de los pacientes en las decisiones terapéuticas que se tomaban, en la aprobación de nuevos productos farmacéuticos y en la investigación de políticas y programas sanitarios (44). El objetivo era desarrollar una encuesta que fuera válida en diferentes entornos culturales y pudiera ser comparativa. Posteriormente surgieron diversas versiones de la encuesta SF-36, desde una versión corta de 12-20 ítems a una versión más amplia de 42 ítems.

El cuestionario de calidad de vida SF-36 fue constituido para representar ocho de los conceptos de salud más importantes incluidos en el *MOS* y otras encuestas de salud ampliamente utilizadas. El cuestionario SF-36 da como resultado un perfil de escalas multi-ítem conteniendo de dos a diez ítems cada una (**Tabla 2**), y una medida compuesta de un solo ítem de transición de salud declarada (38)(39).

Áreas	Nº de Ítems	Significado de los resultados	
		Baja puntuación	Alta puntuación
Función Física	10	Mucha limitación para realizar todas las actividades físicas incluyendo bañarse o vestirse debido a la salud	Realiza todo tipo de actividades físicas, incluyendo las más vigorosas, sin gran limitación
Rol Físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de su salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la salud física
Dolor	2	Dolor muy severo y altamente limitante	Ausencia de dolor o limitaciones debidas al mismo
Salud General	5	El sujeto evalúa su salud como mala y cree que probablemente empeorará	Evalúa su salud personal como buena / excelente
Vitalidad	4	Cansancio y agotamiento todo el tiempo	Lleno de entusiasmo y energía todo el tiempo
Función Social	2	Interferencia frecuente y extrema con las actividades normales debido a problemas físicos y emocionales	Realiza actividades sociales normales sin interferencia debidas a problemas físicos o emocionales
Rol Emocional	3	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales
Salud Mental	5	Sensación de nerviosismo y depresión todo el tiempo	Sensación de paz, felicidad y calma todo el tiempo
Transición de Salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año	Cree que su salud es mucho mejor ahora que hace un año

Adaptada de Ware y Sherbourne (1992)

**Tabla 2:** Subescalas del índice de salud SF-36 e interpretación de los resultados.

La traducción al castellano del cuestionario siguió un protocolo común a todos los países que participaron en el proyecto. Se basó en el método de traducción y retrotraducción por profesionales y la realización de estudios pilotos con pacientes. La estandarización del contenido y puntuación son esenciales para la interpretación del SF-36 y hace posibles las comparaciones significativas de los resultados entre los estudios (38). La encuesta de calidad de vida SF-36 es una de las más ampliamente utilizadas en el ámbito de la investigación y evaluación de resultados clínicos (38). Por ello se ha considerado la opción más adecuada para utilizar en este estudio.

### 6.3.2. INTRANET: HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA Y HP DOCTOR.

Para valorar el segundo objetivo del trabajo fue necesario revisar algunos aspectos de la Historia Clínica Electrónica.

En concreto:

- Se valoró el cumplimiento de los objetivos terapéuticos y otras variables necesarias en dos momentos temporales:
  - Los 10 años antes de la inclusión en la consulta
  - Desde el momento de inclusión en la consulta hasta diciembre de 2019.
- Las variables analizadas fueron cinco:
  - Sangrado promedio al año (Epistaxis).
  - Número de visitas a urgencias relacionadas con la HHT.
  - Transfusiones requeridas.
  - Número de días de ingreso relacionados con la HHT.
  - Procedimientos terapéuticos recibidos relacionados con la HHT.

De esta manera se procedió a valorar cómo una atención especializada desde las consultas habría conseguido, con una optimización del tratamiento, mejorar o no la calidad de vida de los pacientes objetivamente (observando o no una disminución en las visitas a urgencias, en los días de ingreso, en las transfusiones, en las epistaxis o en los procedimientos terapéuticos requeridos).

### 6.3.3. FUENTE Y LISTADO DE PRECIOS

Una vez obtenidas las variables seleccionadas de la Historia Clínica Electrónica se calculó a partir de los precios consultados en el BOA Orden SAN/928/2019 y diversos Boletines Oficiales (40) (45) (46) el impacto económico de la atención médica recibida por estos pacientes en relación con su enfermedad en los dos momentos temporales antes descritos (los 10 años previos a la inclusión en la consulta y el tiempo transcurrido desde su inclusión hasta diciembre 2019).

Los precios consultados hacen referencia a los precios finales por procedimiento:

- **Hospitalización:**
  - Otros procedimientos quirúrgicos sobre oído, nariz, boca y garganta: 4.370,28 euros.
- **Asistencia ambulatoria:**
  - Gastroscopia con esclerosis de úlcera/gastroduodenal: 235,10 euros.
  - Gastroscopia + Fulguración con argón: 104,37 + 455,69 = 560,06 euros.
  - Colonoscopia: 351,32 euros.
- **Urgencias no ingresadas:** 258,33 euros.
- **Intervenciones CMA:** Donde incluiré las infiltraciones e inyecciones de etoxiesclerol recibidas por la mayoría de los pacientes.
  - Otra reparación sobre la nariz: 960,65 euros.
- **Transfusiones:**
  - Transfusión sanguínea : 112 euros.
- **Embolización pulmonar:**
  - Embolización Pulmonar: 3.620,39 euros.
- **Ingreso:** Estancia/Día unidad de hospitalización normal: 601,22 euros.

## **6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Dadas las características del estudio, se llevó a cabo un análisis estadístico de resultados de tipo descriptivo, siendo que para las variables cuantitativas se calcularon la media, la mediana, la moda, la desviación estándar, el mínimo, el máximo y el rango. En caso de variables cualitativas se calcularon los porcentajes.

En el apartado “7.2. Análisis de resultados del cuestionario de calidad vida” se realizó la determinación del ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas (Kolmogorov-Smirnoff, Shapiro-Wilk, Shapiro-Francia), y dado el pequeño tamaño muestral comprobación visual posterior con histograma. Mediante el test de Wilcoxon, dada la ausencia de ajuste a la distribución normal, se realizó comparación de medias, considerándose una relación estadísticamente significativa  $p < 0.05$ . El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante los paquetes estadísticos SPSS-PC 22.0 y Stata 15.1.

## **6.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

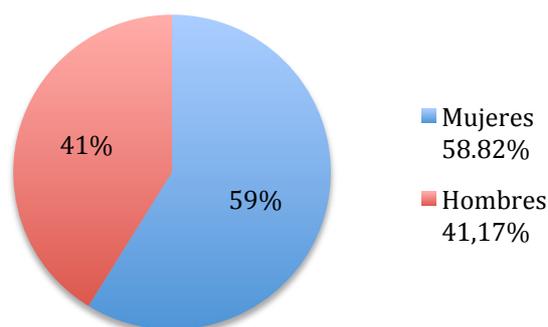
Todos los individuos que han participado en el estudio lo han hecho de manera voluntaria, mediante la firma del consentimiento informado. Se comunicó la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y se facilitó un teléfono de contacto para resolver cualquier pregunta que surgiera.

En conformidad con la normativa del HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza se utilizó el “Procedimiento de solicitud y autorización de estudios de investigación en el sector III” (anexo 2). El presente estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de ética e Investigación de Aragón (CEICA) (Anexo 1).

## 7. RESULTADOS.

### 7.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

De un total de 28 pacientes figurantes en el Registro de HHT de la Consulta de E.M. Sistémicas del HCULBZ respondieron a la encuesta y firmaron el consentimiento informado 18 pacientes. De los cuales se pudo obtener la información precisa en 17 casos. Del total de esos 17 pacientes 10 eran mujeres (59%) y 7 eran hombres (41%). La edad media fue de 52 años (+/-19 DE). La mediana fue de 53 años, siendo un valor muy semejante a la media con un mínimo de 18 y un de máximo 80.



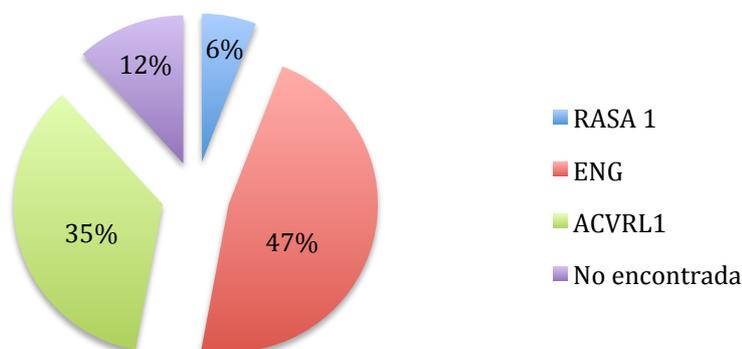
**Figura 7:** Diagrama sectorial de la distribución por sexos en los pacientes con HHT de la consulta.

Otra variable que se analizó fue el porcentaje de variantes patogénicas diagnosticadas en el grupo de pacientes:

Nº Pacientes	ESTUDIO GENÉTICO
<b>Paciente 1</b>	Variante genética en el gen RASA1.
<b>Paciente 2</b>	Variante patogénica familiar ENG C1134G>A (Ala378=):+.
<b>Paciente 3</b>	Variante patogénica en GEN ALK1 A49fs (c.145delG).
<b>Paciente 4</b>	Variante patogénica GEN ALK1 A49fs (c145delG).
<b>Paciente 5</b>	Variante patogénica GEN ALK1 A49fs (c145delG).
<b>Paciente 6</b>	Variante patogénica IVS1-2A>T(c.68-2A>T) en el gen ENG.
<b>Paciente 7</b>	Variante patogénica ENGc.1134G>A →> p.Ala378.
<b>Paciente 8</b>	Variante patogénica c.145delG en el exón 3 del gen ALK-1.
<b>Paciente 9</b>	Variante patogénica c.145delG en el exón 3 del gen ALK-1.
<b>Paciente 10</b>	Variante patogénica gen ENG Cys363Tyr en estado de heterocigosis.
<b>Paciente 11</b>	No encontrada, fenotipo positivo.
<b>Paciente 12</b>	Variante patogénica en gen ENG (intrón 1) ISV1-2 A>T (c.68-2A>T).
<b>Paciente 13</b>	Variante patogénica en gen ALK1: exón 10 (c.1427C>T) (Pro476Leu).
<b>Paciente 14</b>	Variante patogénica en ENGc.1134G>A; Ala378=.
<b>Paciente 15</b>	No encontradas, fenotipo positivo.
<b>Paciente 16</b>	Variante en el Gen ENG c.68-2A>T en Heterocigosis.
<b>Paciente 17</b>	Variante patogénica en ENGc.1134G>A → p.Ala378.

**Tabla 3:** Variantes genéticas de los pacientes con HHT de la consulta.

Entre las variantes patógenas encontradas con el análisis genético: 8 fueron correspondientes al gen ENG (47%), siendo la mayoritaria en los pacientes de la consulta. En segundo lugar se detectaron 6 variantes patogénicas en el gen ACVRL1 (35%), una variante en el gen RASA1 de significado incierto (6%) y no se encontraron variantes patógenas en dos pacientes (12%).



**Figura 8:** Diagrama sectorial de las variantes patógenas diagnosticadas en el grupo de pacientes con HHT de la consulta.

## 7.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD VIDA.

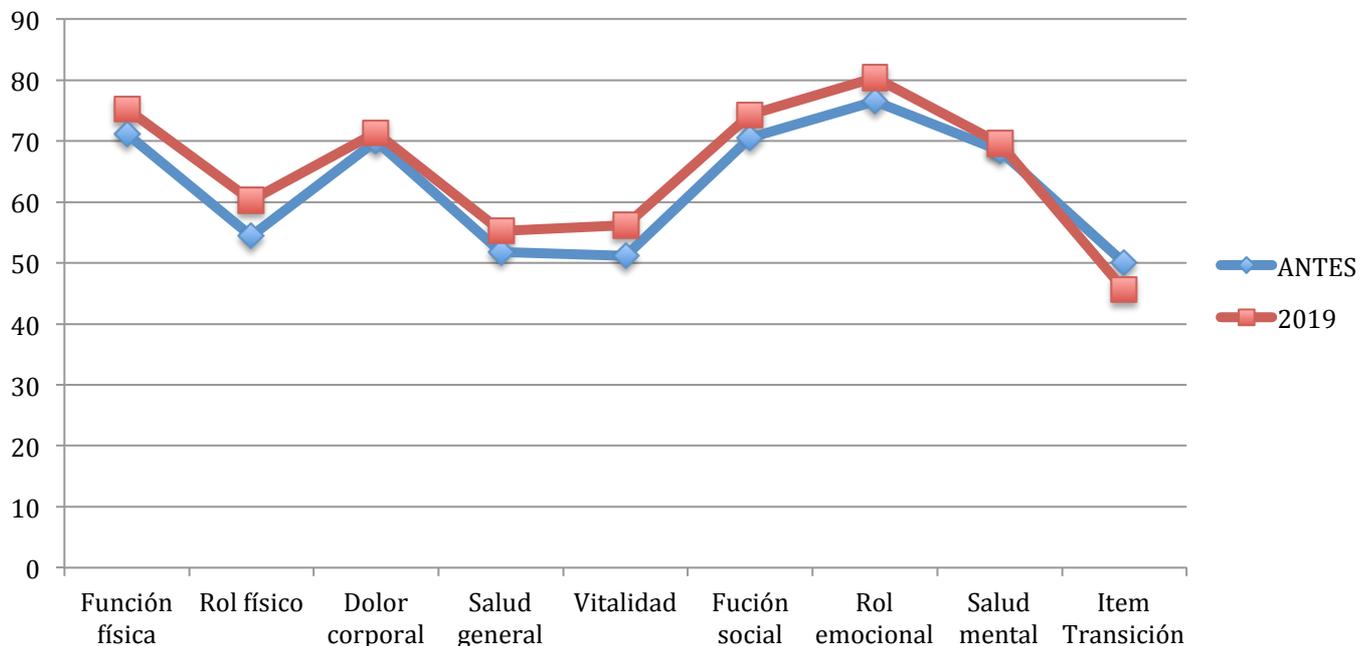
En la siguiente tabla se muestran los valores medios obtenidos para las variables del cuestionario SF-36 en este grupo de pacientes. La primera columna corresponde a cómo percibían su salud los pacientes antes de comenzar el seguimiento en la consulta y la segunda columna hace referencia a cómo valoran su calidad de vida una vez incluidos y bajo seguimiento clínico en 2019.

En general se observa un aumento generalizado de los valores medios, lo que indica una mejora en la calidad de vida percibida. En todos podemos encontrar resultados en 2019 ligeramente elevados, excepto en el ítem de transición en el que los pacientes valoran que su salud ha empeorado con respecto al año anterior, a pesar de ser discordante con el resto de resultados de la encuesta.

Ítem SF36	ANTES	2019
Función física	71 (+/-34)	75 (+/-30)
Rol físico	54 (+/-46)	60 (+/-48)
Dolor corporal	70 (+/-37)	71 (+/-31)
Salud general	52 (+/-28)	55 (+/-24)
Vitalidad	51 (+/-27)	56 (+/-25)
Función social	71 (+/35)	74 (+/-31)
Rol emocional	76 (+/-44)	80 (+/-39)
Salud mental	68 (+/-24)	70 (+/-21)
Ítem Transición	50 (+/-18)	46 (+/-18)

**Tabla 4:** Valores medios y sus desviaciones típicas obtenidas de las 9 variables estudiadas por la encuesta.

Mediante el test de Wilcoxon, dada la ausencia de ajuste a la distribución normal, se realizó comparación de medias, considerándose una relación estadísticamente significativa  $p < 0.05$ . A pesar de la mejoría en casi la totalidad de los valores absolutos de cada ítem, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de cada apartado ( $p > 0,05$ ).



**Figura 9:** Representación gráfica de los valores medios obtenidos de cada una de las variables de la encuesta SF-36 en el grupo de pacientes estudiado.

Para cada una de las variables de la encuesta se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para poder realizar un estudio descriptivo. Además se calculó la tasa de cambio, para comparar la diferencia entre los valores antes y después de cada variable. Ahora se comentan cada uno de las variables de la encuesta SF-36 completadas por los 17 pacientes con HHT del estudio en los dos momentos temporales:

- **En cuanto a la variable: FUNCIÓN FÍSICA:**

En este caso una puntuación baja hace referencia a una limitación para realizar todas las actividades físicas incluyendo bañarse o vestirse debido a la salud, mientras que una puntuación alta supone realizar todo tipo de actividades físicas, incluyendo las más vigorosas, sin gran limitación (tabla del apartado 6.3.1. Encuesta de calidad de vida SF-36). La media de los ítems de la variable “función física” antes del inicio de la consulta se situó en 71 (sobre 100, como se puede ver en la tabla adjunta sobre la escala SF-36 en el apartado Material y métodos) frente a 75 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 6% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una ligera disminución de las limitaciones físicas de estos pacientes con respecto a su situación previa.

El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 85 y 90 respectivamente, siendo 100 el máximo en ambos casos y 15 y 10 los mínimos respectivamente. No obstante, a pesar, de que las respuestas de los pacientes parecen muy dispersas puesto que el rango es amplio y la desviación típica es grande, la mediana en 85 puntos nos señala que el 50% de los pacientes encuestados contestaron que

valoraban su función física por encima de los 85 puntos, algo que reforzaba la moda calculada con valor 100 para ambos momentos temporales (el valor más repetido). Todas estas medidas confirman la tendencia de la muestra a valores altos de la escala. Al comparar la media con la mediana de cada momento temporal se observan diferencias considerables. Cuanto más difieran los valores de la media y la mediana más heterogeneidad hay en los datos de la muestra y sugiere una distribución más asimétrica.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
<b>Función física antes</b>	71 (+/-34)	85	100	15	85	100
<b>Función física 2019</b>	75 (+/-30)	85	100	10	90	100

**Tabla 5:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Función física en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable: ROL FÍSICO:**

Aunque esta variable parece semejante a la anterior, en el “Rol físico” se valora las interferencias que la salud pueda tener en el día a día del paciente (como problemas en el trabajo o con otras actividades diarias).

La media de los ítems de la variable “rol físico” antes del inicio de la consulta se situó en 54 puntos frente al 60 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 11% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una disminución de las interferencias que la salud pueda tener en las actividades diarias de estos pacientes con respecto a su situación previa.

El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 100 puntos, siendo 100 el máximo y 0 el mínimo en ambos casos. Las respuestas de los pacientes parecen muy dispares puesto que el rango es amplio en ambos casos. Algo que también sugiere las desviaciones típicas tan amplias que aparecen en los dos momentos temporales. En los resultados previos a la consulta la mediana es de 50 puntos, muy similar a la media, lo que sugiere una mayor homogeneidad y simetría en esta distribución de datos. Sin embargo, en los resultados obtenidos en 2019 para esta variable la mediana se sitúa en 100 puntos, muy alejada de la media. Lo que sugiere que se trata de una distribución asimétrica y heterogénea.

A destacar estaría el hecho de que la mediana nos revela que, al menos, la mitad de los pacientes afirmaban no presentar ningún problema (puntuación 100, máxima puntuación) en el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la afectación de la salud física, en las respuestas obtenidas en 2019. La moda fue la misma para ambos casos.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
<b>Rol físico antes</b>	54 (+/-46)	50	100	0	100	100
<b>Rol físico 2019</b>	60 (+/-48)	100	100	0	100	100

**Tabla 6:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Rol físico en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable DOLOR CORPORAL:**

En este caso una puntuación baja refiere dolor muy severo y altamente limitante, mientras que una puntuación alta supone una ausencia de dolor o limitaciones debidas al mismo.

La media de los ítems de la variable “Dolor corporal” antes del inicio de la consulta se situó en 70 puntos frente a 71 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 1% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una ligera disminución del dolor percibido por estos pacientes o una disminución de las limitaciones debidas al mismo.

El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 100 puntos y 88 puntos respectivamente, siendo 100 el máximo en ambos casos, y 0 y 12 los mínimos respectivamente.

De esta información merece la pena comentar que antes de iniciar el seguimiento en la consulta había al menos un paciente que valoró esta variable con 0 puntos, lo que se traduce en un dolor muy severo y altamente limitante, sin embargo en 2019 nos encontramos un mínimo de 12 y un estrechamiento del rango. El hecho de que la mediana sea de 100 puntos en las respuestas analizadas previamente a la consulta y la media de 70 puntos nos plantea la asimetría de la distribución y la heterogeneidad de los datos en esta variable. Algo que también se puede intuir con las desviaciones estándar amplias en ambos casos.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
<b>Dolor corporal antes</b>	70 (+/-37)	100	100	0	100	100
<b>Dolor corporal 2019</b>	71 (+/-31)	84	100	12	88	100

**Tabla 7:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Dolor corporal en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable SALUD GENERAL:**

En este caso una puntuación baja hace referencia a una mala percepción de la salud individual y un probable empeoramiento de la misma, mientras que una puntuación alta supone una buena percepción de la salud por los pacientes.

La media de los ítems de la variable “salud general” antes del inicio de la consulta se situó en 52 puntos, frente a 55 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 6% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una mejoría en la percepción de salud por parte de los pacientes con HHT del estudio.

El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 87 y 67 respectivamente, siendo 92 el máximo en ambos casos y 5 y 25 los mínimos respectivamente. En las respuestas obtenidos en 2019 el rango disminuye de manera que se intuyen unos datos menos dispersos, lo que confirma la mediana al ser la misma que la media, algo que ocurre cuando la distribución de los datos son simétricos y homogéneos, por lo tanto no hay valores tan extremos (como sí los había en otras variables comentadas). Además la desviación típica en ambos casos aunque todavía es amplia es de las más estrechas del estudio.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
Salud general antes	52 (+/-28)	45	92	5	87	92
Salud general 2019	55 (+/-24)	55	92	25	67	77

**Tabla 8:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Salud general en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable VITALIDAD:**

En este caso una puntuación baja hace referencia a una sensación de cansancio y agotamiento continuo, mientras que una puntuación alta supone sentirse lleno de entusiasmo y energía.

La media de los ítems de la variable “vitalidad” antes del inicio de la consulta se situó en 51 puntos, frente a 56 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 10% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una mejoría en la percepción de vitalidad individual de cada paciente del grupo del estudio. El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 90 y 85 respectivamente, siendo 90 el máximo en ambos casos y, 0 y 5 los mínimos respectivamente.

En este caso, nos encontramos con un rango amplio en los resultados obtenidos en ambos momentos temporales, y aunque esto sugiere valores más dispersos nos fijamos en que la media y la mediana en cada momento temporal son muy similares entre ellas lo que sugiere distribuciones homogéneas y más simétricas. La desviación estándar al no ser tan amplia como en otras variables sugiere una menor dispersión de los datos.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
Vitalidad antes	51 (+/-27)	50	90	0	90	80
Vitalidad 2019	56 (+/-25)	60	90	5	85	80

**Tabla 9:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Vitalidad en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable FUNCIÓN SOCIAL:**

En este caso una puntuación baja hace mención a una interferencia frecuente y extrema en las actividades normales debido a problemas físicos y emocionales, mientras que una puntuación alta supone ser capaz de realizar actividades sociales normales sin ser alteradas por problemas físicos o emocionales.

La media de los ítems de la variable “función social” antes del inicio de la consulta se situó en 71 puntos, frente a 74 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 4% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una disminución de las interferencias en las actividades sociales normales debidas a problemas físicos y emocionales. El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 100 y 87,5 respectivamente, siendo 100 el máximo en ambos casos y, 0 y 12,5 los mínimos respectivamente.

En este caso puede ser interesante comentar que el mínimo pasa de ser 0 puntos, lo que supondría no poder tener una función social mínima, a 12,5 puntos y de esa manera, suponer al menos una ligera mejoraría en los datos recopilados en 2019.

En la respuestas obtenidas antes del inicio de la consulta la media y la mediana son próximas lo que sugiere que la distribución de datos podría ser más simétrica y homogénea, al contrario de lo que parece tener lugar en los datos obtenidos en 2019 donde la media difiere de la mediana. En ambos casos las desviación típicas son amplias, con lo que parece existir una dispersión mayor de los datos.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
<b>Función social antes</b>	71 (+/35)	75	100	0	100	100
<b>Función social 2019</b>	74 (+/-31)	87,5	100	12,5	87,5	100

**Tabla 10:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Función social en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable ROL EMOCIONAL:**

En este caso una puntuación baja hace referencia a la existencia en mayor o menor grado de dificultades en el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales, mientras que una puntuación alta no supone ninguna dificultad con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales.

La media de los ítems de la variable “Rol emocional” antes del inicio de la consulta se situó en 76 puntos, frente a 80 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 5% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una disminución de problemas en el trabajo u en otras actividades diarias debidas a problemas emocionales. El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 100 puntos en los dos casos, siendo 100 el máximo y, 0 el mínimos en ambos casos. El hecho de que la mediana sea de 100 puntos en las respuestas analizadas en ambos momentos temporales y la media de 76 y 80 puntos antes de la consulta y en 2019 respectivamente, puede sugerir la asimetría de la distribución y la heterogeneidad de los datos en esta variable. Además las desviaciones típicas son muy amplias y sugieren valores más dispersos.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
<b>Rol emocional antes</b>	76 (+/-43)	100	100	0	100	100
<b>Rol emocional 2019</b>	80 (+/-39)	100	100	0	100	100

**Tabla 11:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Rol emocional en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto a la variable SALUD MENTAL**

En este caso una puntuación baja hace referencia a una sensación de nerviosismo y depresión en mayor o menor grado, mientras que una puntuación alta supone una sensación de paz, felicidad y calma continua.

La media de los ítems de la variable “Salud mental” antes del inicio de la consulta se situó en 68 puntos, frente a 70 puntos que se registró en 2019. Ello supone un aumento de un 3% respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una ligera mejoría en cuanto a la salud mental general de los pacientes de la muestra, en definitiva mayor tranquilidad y sensación de felicidad. El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 96 y 88 respectivamente, siendo 100 el máximo en ambos casos y, 4 y 12 los mínimos respectivamente.

Las medias y medianas altas confirman la tendencia de los datos de esta variable a valores altos. Lo suscribe también el hecho de que la moda sea de 80 puntos en cada caso por separado. Como vemos, la media y la mediana en cada momento temporal respectivamente, difieren entre ellas (mayor en 2019) de manera que los datos en ambos casos sugieren distribuciones asimétricas. La medida de dispersión en este caso no es tan amplia como en otras variables analizadas.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
Salud mental antes	68 (+/-24)	76	100	4	96	80
Salud mental 2019	70 (+/-21)	80	100	12	88	80

**Tabla 12:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Salud mental en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

- **En cuanto al ÍTEM DE TRANSICIÓN:**

En este caso una puntuación baja hace referencia a una percepción de empeoramiento de la salud con respecto al año anterior, mientras que una puntuación alta hace referencia a una percepción de mejora en la salud con respecto al año previo.

El ítem de transición antes del inicio de la consulta se situó en 50 puntos, frente a 46 puntos que se registró en 2019. Ello supone una disminución del 8% (valor absoluto) respecto a la percepción inicial. Lo que se podría interpretar de forma descriptiva como una percepción de empeoramiento de la salud con respecto al año anterior.

El rango en los datos obtenidos antes de la consulta y los obtenidos en 2019 fue de 75 puntos en ambos casos, siendo el máximo 100 y 75 puntos respectivamente y, 25 y 0 puntos los mínimos respectivamente. Las medias no difieren apenas de sus respectivas medianas, lo que indica que es una distribución con tendencia simétrica y datos más homogéneos. Además la desviación estándar es de las más estrechas de las variables estudiadas, mostrando una menor dispersión de datos.

Ítem SF36	MEDIA Y DE	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MODA
Ítem Transición antes	50 (+/-18)	50	100	25	75	50
Ítem Transición 2019	46 (+/-18)	50	75	0	75	50

**Tabla 13:** Tabla comparativa de las medidas estadísticas calculadas para la variable Ítem de transición en los dos momentos temporales (la primera fila antes del inicio del seguimiento en la consulta y la segunda fila en 2019).

### 7.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA A TRAVÉS DE LAS VARIABLES OBTENIDAS DE LA HCE

En este apartado se expone el análisis de cada una de las variables consultadas en la Historia Clínica Electrónica (HCE) con la intención de valorar la existencia de cambios objetivos en la calidad de vida de los pacientes con HHT tras su inclusión en la consulta de E.M sistémicas del HCULBZ.

#### 7.3.1. SANGRADO PROMEDIO AL MES (EPISTAXIS)

	Sangrados/año los 10 años antes de consulta	Sangrados/año después de inicio consulta	DIFERENCIA
Paciente 1	144	0	No sangra
Paciente 2	1440	1080	Mejora
Paciente 3	Epistaxis recurrente	Epistaxis recurrente	Sin cambios
Paciente 4	350	36	Mejora
Paciente 5	192	144	Mejora
Paciente 6	48	0	No sangra
Paciente 7	12	0	No sangra
paciente 8	Epistaxis recurrente	Epistaxis recurrente	Sin cambios
Paciente 9	96	84	Mejora
Paciente 10	360	360	Sin cambios
Paciente 11	48	24	Mejora
Paciente 12	360	0	No sangra
Paciente 13	144	84	Mejora
Paciente 14	360	0	No sangra
Paciente 15	1080	720	Mejora
Paciente 16	96	24	Mejora

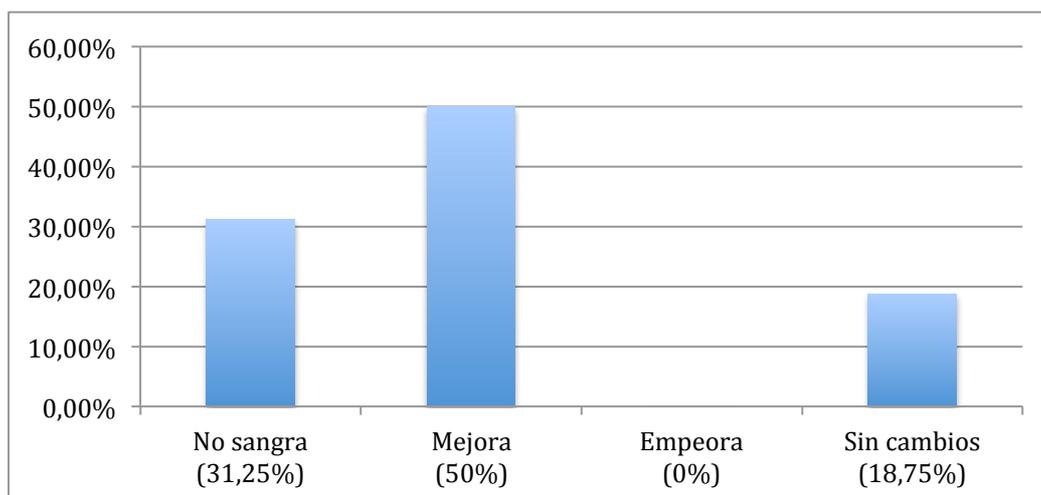
**Tabla 14:** En la tabla se recogen los sangrados/año de los pacientes.

La primera columna hace referencia al promedio calculado de sangrados/año en los 10 años previos a la primera cita en la Consulta de EM. La segunda al promedio de sangrados anuales en la actualidad.

Por último en la columna final se establece la diferencia existente entre ambos momentos temporales, agrupando los resultados en 4 grupos: Mejoría, sin cambios, no sangra y empeora.

Los resultados definitivos son:

- El **50%** de los pacientes **mejora** (8 pacientes). Es decir, disminuye el número de epistaxis/año, sin llegar a dejar de sangrar.
- El **31%** de los pacientes **no sangra** (5 pacientes). Es decir, casi un tercio de los pacientes de la muestra dejó de sangrar durante el seguimiento gracias a las medidas implementadas.
- En el **19%** de los pacientes **no hubo cambios** (3 pacientes). Es decir, no se describió ninguna variación en las epistaxis/año, a pesar del seguimiento.
- Sin embargo no se encontró **ningún** paciente que **empeorara** con respecto a su estado inicial.



**Figura 10:** Diagrama de barras de la diferencia en el sangrado/ año por grupos.

Simplificando los 4 grupos, se observa una mejoría en el 81% de los pacientes y una ausencia de mejoría en el 19%.

### 7.3.2. NÚMERO DE VISITAS A URGENCIAS

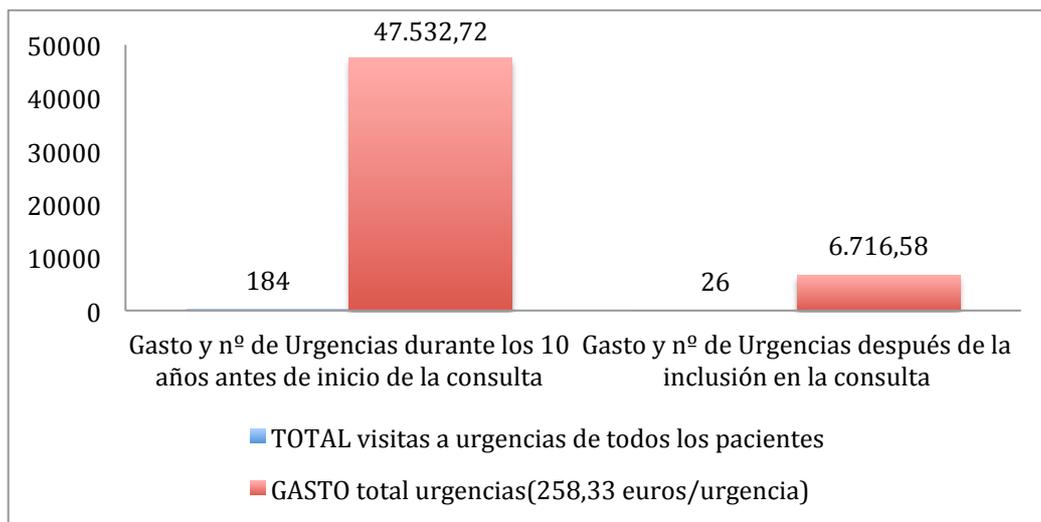
En este apartado se analiza el número de visitas a urgencias de cada paciente por motivos relacionados con la HHT. Además de valorar el impacto económico antes y después del seguimiento en consultas, a partir de los precios reflejados en material y métodos.

	<b>Nº y gasto de Urgencias durante los 10 años antes de inicio de la consulta</b>	<b>Nº y gasto de Urgencias después de la inclusión en la consulta</b>
<b>TOTAL</b> visitas a urgencias de todos los pacientes	184	26
<b>GASTO total</b> urgencias (258,33 euros/urgencia)	47.532,72	6.716,58
<b>Diferencia</b>	<b>+ 40.816,14 euros (-158 visitas a urgencias)</b>	

**Tabla 15:** En la tabla se exponen el número y gasto total de las visitas a urgencias en los dos momentos temporales. En la última fila se calcula la diferencia entre ambos.

En la primera columna se obtuvieron de la HCE todas las visitas a urgencias relacionadas con la HHT de los pacientes durante los 10 años previos a su inclusión en la consulta y en la segunda columna se recopilaban todas las visitas a urgencias de cada paciente tras su inclusión en la consulta de Enfermedades minoritarias sistémicas del HCULBZ hasta diciembre de 2019.

Se observa una notable disminución en la frecuencia de visitas a urgencias relacionadas con la enfermedad. Si bien la mayoría de las visitas se relacionan con un paciente con un fenotipo muy agresivo de la enfermedad, el cual recibió desde la consulta amplio tratamiento médico y quirúrgico. En el estudio se detectaron 158 urgencias menos, lo que supone un análisis total de 40.816,14 euros ahorrados.



**Figura 11:** Diagrama de barras sobre el número y el gasto total en las visitas a urgencias por motivos relacionados con la HHT de los pacientes de la consulta (antes-después de la consulta).

Otros datos que se calcularon fueron el gasto promedio anual por paciente en cuanto a las visitas a urgencias en los dos momentos temporales. De esta manera se tiene en cuenta el tiempo de seguimiento de cada paciente en la consulta (para hacer la media anual de cada uno de ellos) y en el apartado de antes de la consulta el promedio anual de los 10 años consultados por paciente. Los resultados fueron:

- Cada paciente visitó urgencias 1,15 veces al año durante los 10 años previos al inicio de la consulta, lo que supuso un gasto de 297,08 euros anuales por paciente.
- Mientras que las visitas se redujeron a 0,25 veces al año por cada paciente desde que se inició el seguimiento. Ello supuso un gasto de 65,07 euros anuales por paciente.
- Resultando un ahorro de 232,01 euros/anuales por paciente en cuanto a visitas a urgencias desde el inicio de la consulta. Es decir un 78% menos de gasto anual por paciente.

### 7.3.3. TRANSFUSIONES

En este apartado se analiza el número de transfusiones recibidas por cada paciente como consecuencia de su enfermedad (la HHT). Además de valorar el impacto económico antes y después del seguimiento en consultas, a partir de los precios reflejados en material y método.

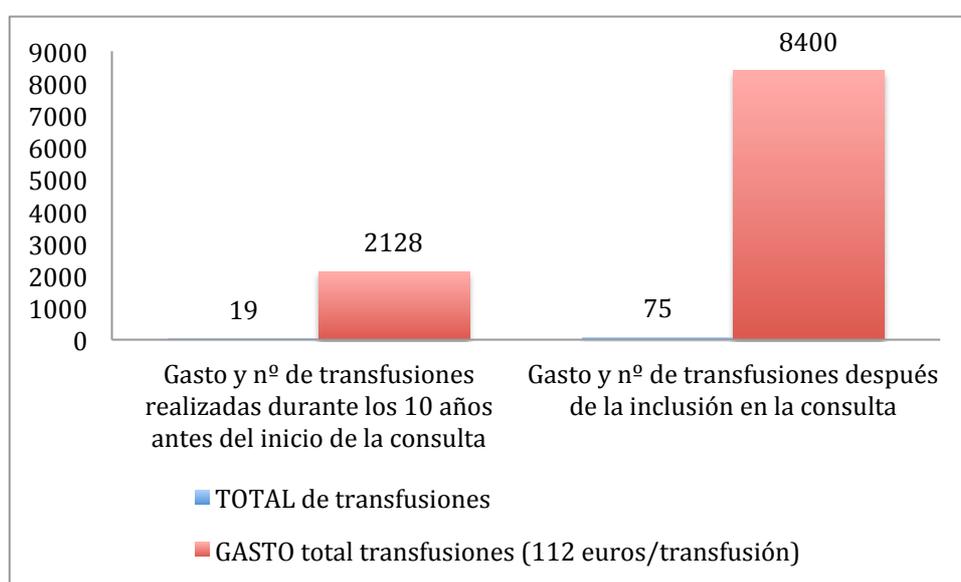
	Gasto y nº de transfusiones realizadas durante los 10 años antes del inicio de la consulta	Gasto y nº de transfusiones después de la inclusión en la consulta
<b>TOTAL</b> de transfusiones	19	75
<b>GASTO total transfusiones (112 euros/transfusión)</b>	2128	8400
<b>DIFERENCIA</b>	<b>-6.272 euros (+56 transfusiones)</b>	

**Tabla 16:** En la tabla se exponen el número y gasto total en transfusiones en los dos momentos temporales. En la última fila se calcula la diferencia entre ambos.

En la primera columna se obtuvieron de la HCE todas las transfusiones relacionadas con la HHT de los pacientes durante los 10 años previos a su inclusión en la consulta y en la segunda columna se recopilieron todas las transfusiones recibidas por cada paciente tras su inclusión en la consulta de Enfermedades Minoritarias Sistémicas del HCULB.

Se observa una aumento en la frecuencia de transfusiones requeridas. De nuevo la mayoría de las transfusiones se relacionan con dos pacientes con un fenotipo muy agresivo de la enfermedad y negativa persistente a recibir cualquier tipo de tratamiento, que desde hace pocos meses se encuentran en tratamiento con Bevacizumab con aparente respuesta.

En el estudio se detectaron 56 transfusiones más, lo que supone un total de 6.272 euros más de gasto.



**Figura 12:** Diagrama de barras sobre el número y el gasto total de las transfusiones, consecuencia de la HHT en los pacientes de la consulta.

Otros datos que se calcularon fueron el gasto promedio anual por paciente en cuanto a las transfusiones recibidas en los dos momentos temporales. De esta manera se tiene en cuenta el tiempo de seguimiento de cada paciente en la consulta (para hacer la media anual de cada uno de ellos) y en el apartado de antes de la consulta el promedio anual de los 10 años consultados por paciente. Los resultados fueron:

- Cada paciente recibió 0,12 transfusiones al año durante los 10 años previos al inicio de la consulta, lo que supuso un gasto de 13,30 euros anuales por paciente.
- Mientras que desde el inicio de seguimiento en la consulta cada paciente recibió 0,92 transfusiones anuales lo que supuso un gasto de 103,18 euros/año por paciente.
- Resultando 90 euros/anuales más de gasto por cada paciente en cuanto a transfusiones desde el inicio de la consulta (con 0,8 transfusiones/año más por cada paciente). Lo que supone un aumento de 7 veces el gasto anual por paciente después del inicio de la consulta.

### 7.3.4. INGRESOS POR PROCEDIMIENTO

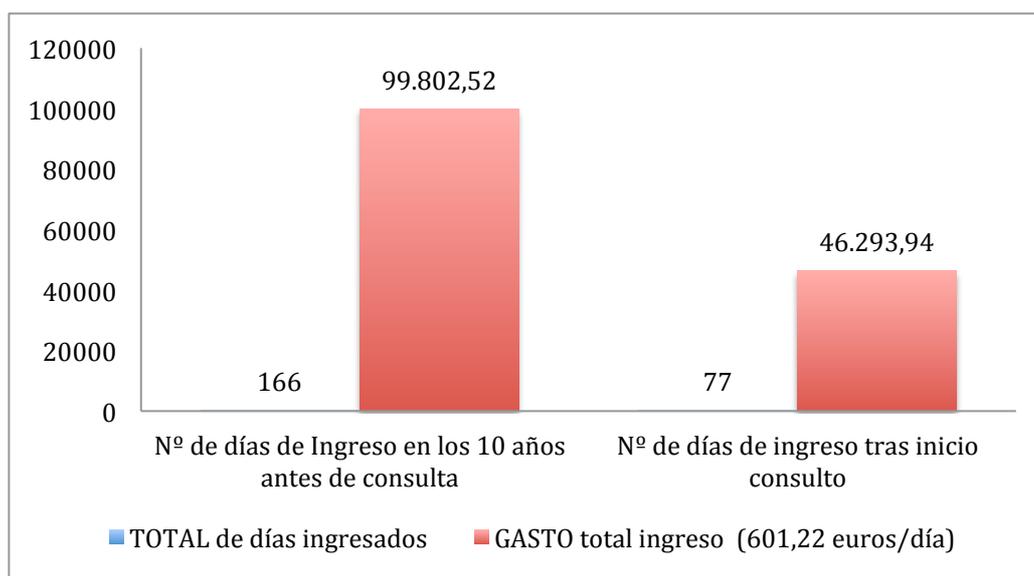
En este apartado se analiza el número de días de ingreso de cada paciente por motivos relacionados con la HHT. Además de valorar el impacto económico antes y después del seguimiento en consultas, a partir de los precios reflejados en material y métodos.

	Nº de días de Ingreso en los 10 años antes de consulta	Nº de días de ingreso tras inicio consulta
<b>TOTAL</b> de días ingresados	166	77
<b>GASTO total</b> ingreso (601,22 euros)	99.802,52	46.293,94
<b>DIFERENCIA</b>	<b>+ 53.508,58 euros (-89 días de ingreso)</b>	

**Tabla 17:** En la tabla se exponen el número y gasto en cuanto a días de ingreso en los dos momentos temporales. En la última fila se calcula la diferencia entre ambos.

En la primera columna se obtuvieron de la HCE todos los días de ingreso relacionadas con la HHT de los pacientes durante los 10 años previos a su inclusión en la consulta y en la segunda columna se recopilaron todos los días de ingreso relacionados con la HHT de cada paciente tras su inclusión en la consulta de Enfermedades minoritarias sistémicas del HCULBZ.

Se observa una disminución en el número de días ingresados. Concretamente se disminuyen los días de ingreso en 89 días, suponiendo una disminución del gasto económica de 53.508 euros.



**Figura 13:** Diagrama de barras sobre el número y el gasto total de los días de ingreso por motivos relacionados con la HHT en los pacientes de la consulta.

Otros datos que se calcularon fueron el gasto promedio anual por paciente en cuanto a los días de ingreso en los dos momentos temporales. De esta manera se tiene en cuenta el tiempo de seguimiento de cada paciente en la consulta (para hacer la media anual de cada

uno de ellos) y en el apartado de antes de la consulta el promedio anual de los 10 años consultados por paciente. Los resultados fueron:

- Cada paciente estuvo 1,04 días ingresado al año durante los últimos 10 años previos al inicio de la consulta, lo que supuso un gasto medio de 623,76 euros anuales por paciente.
- Mientras que tras el inicio en la consulta se registraron 0,96 días de ingreso/año por paciente y un gasto de 579,05 euros/año por paciente.
- Ahorrándose una media de 44,72 euros anuales por paciente desde el inicio de la consulta. Lo que supone un 7% menos de gasto anual por paciente.

### 7.3.5. PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS

En este apartado se analiza el número de procedimientos realizados en cada paciente. Además de valorar el impacto económico antes y después, a partir de los precios reflejados en material y métodos.

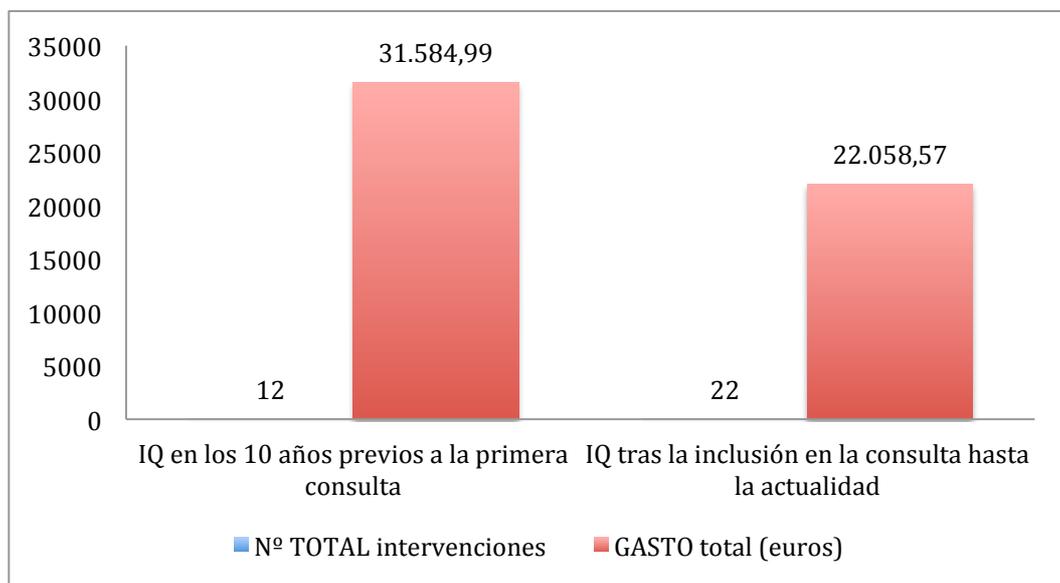
	<b>IQ en los 10 años previos a la primera consulta</b>	<b>IQ tras la inclusión en la consulta hasta la actualidad</b>
<b>Paciente 1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 2</b>	<b>0</b>	<b>- 1 Inyección etoxiesclerol (x960,65euros)</b>
<b>Paciente 3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 4</b>	<b>0</b>	En total 3: - 1 Infiltración etoxiesclerol en FND (x960,65euros) - 1 Infiltración etoxiesclerol en FNI (x960,65 euros). - 1 Gastroscopia: fotocoagulación con argón de lesión vascular (x560,06euros)
<b>Paciente 5</b>	<b>0</b>	<b>1 Inyección de etoxiesclerol (x960,65 euros)</b>
<b>Paciente 6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 9</b>	<b>0</b>	<b>1 Inyección de etoxiesclerol (x960,65 euros)</b>
<b>Paciente 10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 11</b>	<b>-1 Gastroscopia con láser argón (x 560,06 euros)</b>	Total 4: - 1 Embolización fístula arteriovenosa pulmonar (x3.620,39 euros) - 1Gastroscopia con esclerosis de angiodisplasias gástricas duodenales (x235,10 euros) - 1 Colonoscopia: láser con argón. (x351,32 euros) - 1 Infiltración con etoxiesclerol fosa nasal. (x960,65 euros)
<b>Paciente 12</b>	<b>0</b>	<b>8 inyecciones de etoxiesclerol: (8x960,65euros)</b>
<b>Paciente 13</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 14</b>	Total 11: -1. Embolización	Total 4: - 1 Infiltracion con propanolol de la mucosa,

	endoscopica nasal, <b>(x4.370,28 euros)</b>	<b>(x960,65 euros)</b>
	-3 Embolizaciones de art. Esfenopalatinas <b>(3 x4.370,28 euros)</b>	- 1 Inyección de etoxiesclerol. <b>(x960,65 euros)</b>
	-1 Septoplastia y turbinoplastia, <b>(x4.370,28 euros)</b>	- 1 esclerosis nasal con láser CO2, <b>(x960,65 euros)</b>
	-1 Embolización selectiva de la primera rama de la carótida derecha <b>(x4.370,28 euros)</b>	- 1 esclerosis angiomas nasales <b>(x960,65 euros)</b>
	- 4 Infiltración de la fosa nasal con etoxiesclerol <b>(4x960,65euros)</b>	
	-1 Cauterización de la mucosa <b>(x960,65euros)</b>	
<b>Paciente 15</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paciente 16</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>22</b>
<b>GASTO total</b>	<b>31.584,99</b>	<b>22.058,57</b>
<b>DIFERENCIA</b>	<b>+ 9.526,42 (+10 Intervenciones quirúrgicas)</b>	

**Tabla 18:** En la tabla se exponen el número y gasto en cuanto a procedimientos terapéuticos recibidos por los pacientes en los dos momentos temporales. En la última fila se calcula la diferencia entre ambos momentos temporales.

En la primera columna se obtuvieron de la HCE todos los procedimientos terapéuticos relacionados con la HHT de los pacientes durante los 10 años previos a su inclusión en la consulta y en la segunda columna se recopilaron todos los relacionados con la HHT de cada paciente tras su inclusión en la consulta de Enfermedades minoritarias sistémicas del HCULBZ.

Se observa un aumento en el número de intervenciones quirúrgicas realizadas. No obstante, se registra un ahorro de 9.526,42 euros.



**Figura 14:** Diagrama de barras sobre el número y el gasto total de las intervenciones quirúrgicas realizadas por motivos relacionados con la HHT en los pacientes de la consulta.

## **8. DISCUSIÓN**

### **8.1. UTILIDAD DE NUESTRO ESTUDIO**

En nuestro conocimiento no hemos encontrado otro estudio que se centre en valorar el impacto de una consulta multidisciplinar, en concreto en pacientes diagnosticados de HHT, en la calidad de vida subjetivamente (a partir de la encuesta SF-36) y objetivamente (mediante la cuantificación de las epistaxis, las visitas a urgencias, los días de ingreso, las transfusiones y las procedimientos quirúrgicos). Sí que existen estudios en los que se valora la calidad de vida de los pacientes con HHT en un momento determinado, pero no una comparación en diferentes momentos temporales que permita conocer el impacto de la consulta en la calidad de vida percibida por los pacientes (41).

Además tampoco se han encontrado otros estudios en los que se evalúe el impacto económico de la consulta en el manejo de la enfermedad, pero sí que se han encontrado otros trabajos en los que se comparan las diferencias económicas en cuanto al cribado clínico y genético en familias con HHT, por ejemplo (42). La mayoría de los trabajos se centran en averiguar datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con HHT de una determinada región (12).

Los resultados obtenidos con respecto al porcentaje de las variantes patogénicas de los pacientes de la consulta (47% en el gen ENG y 35% en el gen ACVRL1) se asemeja a los resultados internacionales, donde la variante genética predominante es en el gen ENG (61%) con respecto a la de gen ACVRL1 (37%). Curiosamente, en el Mediterráneo la bibliografía muestra lo contrario, haciendo referencia a una mayor número de variantes patogénicas en el gen ACVRL1 (HHT2) (9).

La única malformación arteriovenosa detectada en el grupo de pacientes fue una MAV pulmonar en un paciente con HHT1, lo que concuerda con la literatura ya que son más frecuentes en este subtipo de HHT (5).

Como se ha mencionado a lo largo de la introducción esta enfermedad tiene una penetrancia variable que incrementa con la edad alcanzando el 90% a los 45 años (6)(9). Lo que también se refleja en la muestra de pacientes de la consulta en los que la media de edad fue 52 años (la mediana 53).

Si bien al llevar a cabo el análisis estadístico no se han encontrado diferencias significativas, sí parece obvio que los pacientes, al menos en valores absolutos, han mostrado una mejoría subjetiva. Esto queda especialmente plasmado en el apartado de resultados “7.3. Análisis de los resultados de calidad de vida a través de las variables obtenidas de la HCE”, cuyo objetivo fue valorar como con una optimización del tratamiento y un seguimiento especializado desde la consulta de E.M. sistémicas, se había conseguido disminuir o no las epistaxis, las visitas a urgencias, las transfusiones, los días de ingreso o los procedimientos terapéuticos relacionadas con la HHT.

Un aspecto muy interesante a resaltar es el porcentaje de pacientes en los que ha mejorado la epistaxis, situándose en un 81%, frente a un 19% que no ha mejorado. No obstante, de este último porcentaje merece la pena mencionar que ningún paciente refirió empeoramiento de su estado inicial, sino ausencia de cambios. Este dato puede asociarse con el mayor número de procedimientos programados indicadas desde la consulta (22 frente a 12). El número de intervenciones menores incrementa tras comenzar su seguimiento en la consulta pero el número de intervenciones mayores disminuye (por ello la diferencia del gasto supone un ahorro de 9.526 euros). Como se ha comentado

anteriormente, la HHT es una enfermedad para la que no hay un tratamiento médico curativo (12), por lo que la realización de técnicas quirúrgicas menores como tratamiento adyuvante al tratamiento médico es muchas veces necesario y la manera más eficiente de paliar el sangrado (lo que se aprecia en la variable sangrado/año del estudio), principal signo clínico de estos pacientes (8).

Objetivamente está mejoría es concordante con los resultados obtenidos en el número de días de ingreso que requieren los pacientes con motivo de su enfermedad (disminución de 89 días de ingreso), del mismo modo que las visitas a urgencias han disminuido de manera importante tras el inicio de la consulta (valorada una disminución de 158 visitas a urgencias desde el inicio de la consulta).

Todos estos resultados parecen coherentes entre sí, excepto los datos obtenidos con respecto a las transfusiones que se ven incrementadas tras el inicio del seguimiento de los pacientes en la consulta (un aumento de 56 transfusiones). La mayoría de ellas se relacionen con dos hermanas con un fenotipo grave que se negaron a recibir tratamiento durante un periodo amplio de su seguimiento en la consulta. En la actualidad estas dos pacientes están en tratamiento desde hace pocos meses con el anticuerpo monoclonal anti VEGF (Bevacizumab) con aparente respuesta.

Finalmente al evaluar el impacto económico que la intervención de la consulta de E.M. ha tenido en la enfermedad hemos encontrado un ahorro total de 97.580 euros. Esto hace referencia a la disminución de las visitas a urgencias, transfusiones, días de ingreso e intervenciones quirúrgicas en los pacientes con HHT desde que iniciaron su seguimiento en la consulta de E.M. sistémicas del HCULBZ.

Sin embargo es complicado realizar una estimación que compare dos periodos de tiempo diferentes ya que aunque la consulta de E.M. sistémicas comenzara su funcionamiento en 2007, no todos los pacientes se incorporaron a ella en el mismo momento ya que, como se menciona anteriormente, el diagnóstico de HHT es tardío en la mayor parte de los pacientes, de manera que los enfermos tardan en ser remitidos a esta consulta (43).

Ello supone que el tiempo de seguimiento entre los pacientes de la consulta sea diferente. Dados los prometedores datos obtenidos en valores absolutos (que acabamos de comentar), podría ser interesante realizar un nuevo estudio pasado un tiempo más extenso de seguimiento en la consulta, para que los datos fueran más equiparables o, incluso exportar este trabajo fin de grado al grupo de trabajo en HHT de la Sociedad Española de Medicina Interna para poder disponer de una muestra de pacientes mayor.

En cuanto a las visitas a urgencias, los datos obtenidos permiten calcular un ahorro de 232,01 euros/anuales por paciente desde el inicio de la consulta. Es decir un 78% menos de gasto anual por paciente. Este ahorro también se detecta en los días de ingreso con un 7% menos de gasto anual por paciente.

En lo concerniente a las transfusiones, ya se ha mencionado previamente que los resultados presentan el sesgo de dos pacientes que se han negado a recibir tratamiento hasta la fecha y que serían muy favorables de excluirse a las mismas.

Haciendo referencia a los procedimientos terapéuticos hemos encontrado un incremento del 91% del gasto anual por paciente, pero siempre han sido programados y de modo preventivo (en su mayor parte prevención primaria), sin haberse producido complicaciones en ningún caso. Esto supone un ahorro incalculable para el Hospital y permite especular con que en el futuro existirá una disminución de eventos hemorrágicos graves para los pacientes. El tratamiento médico, muchas veces es insuficiente en esta enfermedad y se tiene que acompañar de tratamiento quirúrgico menor. En el estudio, la intervención más efectuada fue la inyección de etoxieclerol en las fosas nasales. Estos procedimientos ayudan a controlar el sangrado y mejorar la calidad de vida, por eso desde la consulta se indican con frecuencia de forma programada, lo que justifica el incremento en el número de intervenciones indicadas tras el inicio de la consulta (0,08

intervenciones anuales por paciente antes de la consulta frente a 0,35 intervenciones quirúrgicas anuales por cada paciente tras el inicio de la consulta).

## 8.2 APLICABILIDAD DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA.

Se presenta aquí un exhaustivo trabajo de búsqueda de resultados objetivos y subjetivos en los pacientes con HHT que acuden a la consulta de E.M. del HCULBZ. Nuestro estudio ha concluido con la identificación de una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, así como un fuerte impacto económico en términos de ahorro. No queda duda de la importancia de éste, ya que cuando se consultan las bases de datos no se encuentran trabajos publicados sobre los aspectos mencionados específicamente en esta entidad nosológica.

En lo concerniente a nuestra estrategia, creemos que ésta es la más lógica y efectiva aunque queda mucho por realizar ya que el tamaño de la muestra es pequeño y se debería llevar a cabo un estudio con una población mucho más amplia de aspecto prospectivo. En este sentido, una vez conocidos nuestros resultados, se prevé llevar a cabo un trabajo similar a nivel de todas las Unidades de EM de los principales hospitales de España con la inclusión de más de 400 pacientes.

Este trabajo es sencillo, original, barato y aporta gran cantidad de información de un modo muy veraz, además de reproducible en cualquier Hospital de la red española.

## 8.3 CONSIDERACIONES FINALES.

La HHT pertenece al grupo de las denominadas enfermedades minoritarias. En este sentido, la definición contempla a éstas como un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar cada una de ellas a un número reducido de personas, ser crónicos y discapacitantes, presentar una elevada tasa de morbi-mortalidad y para los cuales los recursos terapéuticos son, en general, limitados (29). A lo largo de los últimos años ha ido aumentando la conciencia social acerca de los problemas que presentan las personas afectadas por estos trastornos, en gran medida debido a la acción mantenida por estas mismas y las asociaciones y organizaciones de pacientes y familiares. En este contexto, las enfermedades minoritarias se convierten en un desafío para los sistemas de salud al conformar un conglomerado, en el que se entremezclan enfermedades bien conocidas y con posibilidad de tratamiento, con otras que son grandes desconocidas y en consecuencia de difícil abordaje (29).

A pesar de ser un tema controvertido, ya que son de sobra conocidas las limitaciones existentes en cuanto a la investigación y el tratamiento de las enfermedades minoritarias, este estudio muestra cómo los pacientes refieren mejoría en la calidad de vida, aunque con resultados no estadísticamente significativos. Todo ello puede estar relacionado con la falta un tratamiento específico para la enfermedad.

Cada vez son más los estudios relacionados con el descubrimiento de nuevas variantes patogénicas y nuevos modificadores genéticos de la angiogénesis y de la HHT (como PTPN14 y ADAM17) (21)(22). Éste es un tema en continuo estudio siendo un reto actualmente para cualquier profesional que se enfrente a su manejo.

Dados los resultados del estudio merece la pena realizar mayores investigaciones para valorar si los datos obtenidos pueden confirmarse tras un mayor periodo de seguimiento de estos pacientes en la consulta o realizar estudios con un número de pacientes mayor que permita obtener resultados estadísticamente significativos.

Por último he de comentar que, un elemento clave para mejorar el diagnóstico y la atención de las enfermedades minoritarias es proporcionar y difundir información exacta

en un formato adaptado a las necesidades de profesionales, personas afectadas y sus familias. En este aspecto las unidades multidisciplinares de enfermedades minoritarias hacen una importante labor de difusión y enseñanza mediante charlas, conversaciones entre facultativos, clases en facultades de medicina...que contribuyen a aumentar el conocimiento y la visibilización de estas enfermedades de tan baja prevalencia.

En las últimas décadas ha existido una verdadera explosión de conocimiento en el ámbito de las enfermedades minoritarias, pero con frecuencia es difícil acceder a ciertos aspectos de la información relacionada con alguna de estas enfermedades. Esto lleva a la paradoja del desconocimiento que rodea a muchas de estas entidades y que aparece como una necesidad no sólo de pacientes y familiares sino también de profesionales y administraciones (29).

## **9. CONCLUSIONES**

PRIMERA. Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas, todos los pacientes han mejorado su calidad de vida medida a través de los 9 ítems estudiados en las encuestas SF-36.

SEGUNDA. Hemos demostrado que los pacientes que acuden a la consulta específica para HHT han presentado:

- Una disminución del número de epistaxis.

- Una disminución del número de visitas a urgencias.

- Una disminución del número de días de ingreso.

- Un incremento del número de procedimientos terapéuticos preventivos.

TERCERA. El ahorro directo estimado en esta entidad supone un montante total de unos 98.000 euros.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI19/529

5 de febrero de 2020

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### **CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/02/2020, Acta Nº 03/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Impacto de la consulta de las enfermedades minoritarias en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.**

**Alumna: Claudia Gracia Criado  
Director: Miguel Ángel Torralba Cabeza.**

**Versión protocolo: 31/01/2020  
Versión documento de información y consentimiento: 31/01/2020**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento informado, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

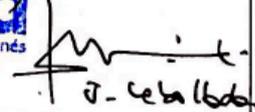
3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

695

<b>SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III</b>									
<p>El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.</p>									
<p><b>Título del Proyecto:</b> IMPACTO DE LA CONSULTA DE ENFERMEDADES MINORITARIAS EN LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (HHT) DEL HCULB.</p>									
<p><b>Nombre del Responsable:</b> MIGUEL ÁNGEL TORRALBA CABEZA</p>		<p><b>Categoría profesional:</b> F.E.A. <input type="checkbox"/> Medicina interna</p>							
<p><b>Dirección:</b> Planta 12. Av. San Juan Bosco 15 50009 ZARAGOZA.</p>	<p><b>Teléfono de contacto:</b> 619 77 3127</p>	<p><b>E-mail de contacto:</b> mantoralba@gmail.com.</p>							
<p><b>Tutor del Proyecto:</b> (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) MIGUEL ÁNGEL TORRALBA CABEZA</p>									
<p><b>Tipo de Proyecto:</b></p> <table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Tesis doctoral</td> <td><input type="checkbox"/> Tesina</td> <td><input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Comunicación</td> <td><input type="checkbox"/> Trabajo de campo</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Otros</td> </tr> </table>				<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar	<input type="checkbox"/> Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar							
<input type="checkbox"/> Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros							
<p><b>Resumen: (máximo 300 palabras)</b></p> <p><b>1.- Justificación:</b> La HHT es una enfermedad minoritaria con gran impacto social, económico y familiar. Desde el año 2007 los pacientes con HHT son valorados en la Consulta de Enf. minoritarias del HCULB. El planteamiento del trabajo se basa en valorar el impacto y la influencia de esta consulta en la calidad de vida de los pacientes, además de comparar el gasto económico previo y posterior a la inclusión en la consulta.</p> <p><b>2.- Objetivos:</b> Valorar la calidad de vida de los pacientes tras su inclusión en la consulta de enfermedades minoritarias sistémicas comparándola con su situación previa. Valorar el gasto económico de los pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria antes y después de su inclusión en la Consulta de Enfermedades minoritarias sistémicas.</p> <p><b>3.- Metodología:</b> Utilización de la encuesta de calidad de vida SF-36. Consulta de la Historia Clínica de donde se obtendrá información acerca de la situación y calidad de vida de estos pacientes, así como de los recursos sanitarios consumidos por estos tanto previamente como posteriormente a su inclusión (sangrados/semana, cantidad, nº de visitas a urgencias, transfusiones, días ingresos por procedimiento e intervenciones quirúrgicas necesitadas en relación con la enfermedad).</p> <p><b>4.- Aspectos Éticos:</b> Se cumplirá la normativa para proyectos de investigación del sector III y CEICA Aragón.</p> <p><b>5.- Conflicto de intereses:</b> No existen conflictos de intereses.</p>									
<p>Anverso del <b>Anexo I</b>: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.</p>									

Recursos solicitados:			
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos
<input checked="" type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas	<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos
<input type="checkbox"/>			* Otros
<p><i>*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.</i></p>			
<p><b>Duración y cronograma de actividades:</b></p> <p>- La extracción de datos de la Historia Clínica se realizará entre los meses de enero - abril.</p> <p>- Las encuestas de calidad de vida (SF-36) serán enviadas a lo largo del mes de enero.</p>			
<p><b>Análisis de costes:</b> (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)</p> <p>-</p>			
<b>Firma del Solicitante:</b>	<b>Firma del Tutor:</b>	<b>Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:</b>	
		 	
<p><b>Lugar y Fecha</b> <b>MEDICINA INTERNA</b></p> <p>ZARAGOZA 20 DICIEMBRE En, ..... a ..... de ..... de 20..19</p>			

Reverso del **Anexo I:** PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

**ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO  
EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**

MIGUEL ÁNGEL TORRALBA CABEZA (DNI: 251529305)

D/ Dña: , con DNI , domiciliado en , dependiente de la Institución , con título de proyecto , asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

**Primera:** El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

**Segunda:** Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

**Tercera:** En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

**Cuarta:** El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

**Quinta:** El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 19 de 16 de 20

Firma de la Dirección:

Firma del Solicitante:

Fdo.: JOAQUIN COSTAN GALICIA

Fdo.: Miguel A. Torralba Cabeza

**Anexo II:** PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Acuerdo de Confidencialidad.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. OMIM Entry - # 187300 - TELANGIECTASIA, HEREDITARY HEMORRHAGIC, TYPE 1; HHT1 [Internet]. [citado 8 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://omim.org/entry/187300>
2. Rakhmanov Y, Enrico Maltese P, Paolacci S, Marinelli C. Genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *EuroBiotech J*. 2018;2(1):32-4.
3. Riera-Mestre A, Zarrabeitia R. Registro informatizado sobre la telangiectasia hemorrágica hereditaria (Registro RiTHHa). 2016.
4. Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J. Medical management of haemorrhagic hereditary telangiectasia in adult patients. *Med Clin (Barc)*.2019; Vol. 152.
5. 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;5(JAN):1-8.
6. Robaina Cabrera DM, Verde González MP, Tarazona Chocano B, Amado Fernández C, Zarrabeitia Puente R. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria* [Internet]. 2016;23(8):446-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2016.01.011>
7. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): A view from the 21st century. *Postgrad Med J*. 2003;79(927):18-24.
8. Ortega-Torres A, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Mortality attributed to hereditary haemorrhagic telangiectasia and geographical variability in Spain (1981-2016). *Gac Sanit*. [Internet]. 2018. [citado 8 diciembre 2019] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.08.004>
9. Puente RZ, Bueno J, Salcedo M, Cuesta JM, Marqués S. Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. *Hered Genet* [Internet]. 2016 [citado 2 de mayo de 2020];5:173. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/312500358>
10. Fontalba A, Fernandez-L A, García-Alegria E, Albiñana V, Garrido-Martin EM, Blanco FJ, et al. Mutation study of Spanish patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *BMC Med Genet* [Internet]. 1 de diciembre de 2008 [citado 19 de diciembre de 2019];9(1):75. Disponible en: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-9-75>
11. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006;43(2):97-110.
12. Puente RZ. Epidemiología de la Telangiectasia hemorrágica hereditaria en España : experiencia de la unidad especializada del hospital Sierrallana (2003-2013). 2015.
13. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet*. 2003;40(8):585-90.
14. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 13 de marzo de 2004;363(9412):852-9.
15. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N TR, Calderon F, Tuncali T, Tang , 1 Franklin Miller, 7 and Rong Mao1 2. A Fourth Locus for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Maps to Chromosome 7. *Am J Hum Genet*. 2006;221(3):212-21.
16. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, et al. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet*. 2013;93(3):530-7.
17. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, et al. Intracranial

- hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002;109(1).
18. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genetics in Medicina*. 2011;13(7): 607-16.
  19. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(2):333-9.
  20. Wain K, Ellingson M, McDonald J, Gammon A, Roberts M, Pichurin P, et al. Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multi-center chart review. *Genet Med*. 2014;16(8):588-93.
  21. Benzinou M, Clermont FF, Letteboer TGW, Kim J-H, Espejel S, Harradine KA, et al. Mouse and human strategies identify PTPN14 as a modifier of angiogenesis and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Nature communications*. [Internet]. 12 de JAN de 2012 [citado 21 de diciembre de 2019];3:616. Disponible en: [DOI: 10.1038/ncomms1633](https://doi.org/10.1038/ncomms1633)
  22. Kawasaki K, Freimuth J, Meyer DS, Lee MM, Tochimoto-Okamoto A, Benzinou M, et al. Genetic variants of Adam17 differentially regulate TGFβ signaling to modify vascular pathology in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 27 de mayo de 2014;111(21):7723-8.
  23. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1186-94.
  24. Garcia-Tsao, Guadalupe, MD; Korzenik, Joshua R, MD; Young, Lawrence, MD; Henderson, Katharine J, MS; Jain, Dhanpat M et al. . Liver disease in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med*. 2000;Tomo 343:931-6.
  25. Bari O, Cohen PR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: Potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2017;9:373-8.
  26. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, Hammill A, White A, Henderson K, et al. Applicability of the Curaçao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr* [Internet]. 2018;197:207-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.079>
  27. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med*. 2014;5:191-206.
  28. Manuel J, Sacristán F, Torrent-farnell J. Medicamentos huérfanos ; Orphan drugs. 2018;194.
  29. SANIDAD 2009. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud . 2009. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
  30. Albiñana V, Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM. Propranolol as antiangiogenic candidate for the therapy of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost*. 2012;108(1):41-53.
  31. Morales-Angulo C, Del Molino AP, Zarrabeitia R, Fernández Á, Sanz-Rodríguez F, Botella LM. Tratamiento de las epistaxis en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber) con ácido tranexámico. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2007;58(4):129-32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(07\)74897-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(07)74897-5)
  32. James Gossage C, W Hughes CC, Clancy MS, Sabine Bailly M, Faughnan ME, Mager H-J, et al. 11th International HHT Scientific Conference. *Angiogenesis* (2015) 18:525–575. Disponible en: DOI 10.1007/s10456-015-9480-7
  33. El CSIC consigue un medicamento huérfano para la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. [Internet]. Madrid. Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC. 19 diciembre, 2018 [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/el-csic-consigue-un-medicamento->

- huerfano-para-la-telangiectasia-hemorragica
34. Halderman AA, Ryan MW, Clark C, Sindwani R, Reh DD, Poetker DM, et al. Medical treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(6):713-28.
  35. Ruiz MM, Llull GH, Brunet CG, Compta XG. Tratamiento de la epistaxis en atención primaria. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria*. 2019;26(5):283-7.
  36. Sena Esteves S, Cardoso C, Silva A, Abrunhosa J, Almeida e Sousa C. Cierre nasal para el tratamiento de la epistaxis secundaria a Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. *Acta Otorrinolaringol Esp [Internet]*. 2016;67(6):345-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2015.12.002>
  37. de Quintana-Sancho A, Díaz-Ramón JL, Acebo-Mariñas E, Cánovas-Fernández A. Treatment of the Mucocutaneous Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Using the Nd:YAG Laser (1064 nm). *Actas Dermo-Sifiliográficas, English Ed*. 2016;107(2):171-3.
  38. Alonso J. Versión española de SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000 adaptada por J. Alonso y cols 2003. *Heal Surv [Internet]*. 2003;1-8. Disponible en: [http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/SF36\\_CUESTIONARIO.pdf](http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/SF36_CUESTIONARIO.pdf)
  39. Iraurgi I, Póo M, Márkez Alonso I. Valoración del índice de salud SF36 aplicado a usuarios de programas de metadona. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(5):609-21.
  40. Precios públicos BORM nº48, 28-febrero-2017. 2017. p. 9540-687.
  41. Pasculli G, Resta F, Guastamacchia E, Gennaro L Di, Suppressa P, Sabbà C. Health-related quality of life in a rare disease: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber Disease. *Quality of Life Research*. 2004;13:1715-1723.
  42. Cohen JH, Faughnan ME, Letarte M, Vandezande K, Kennedy SJ, Krahn MD. Cost comparison of genetic and clinical screening in families with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet*. 2005;137 A(2):153-60.
  43. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study [Internet]. 2012 [citado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/7/1/33>
  44. WHOQOL Group (1995). The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization, *Soc.Sci.Med.*, 1995;41(10):403-1409.
  45. BOE núm.293, de 4 de diciembre de 2014, páginas 99.932-99.959 (BOE-A-2014-12614)
  46. BOA núm.165, de 29 de agosto de 2017, páginas 21.859-21.932 (BOA-2017-0829001)