

Resumen Segundas Guías Internacionales para el Diagnóstico y Manejo de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

ATENCIÓN: esta es una traducción reducida para facilitar información general a los pacientes y sus familiares. Para profesionales se recomienda la lectura completa de las guías con los anexos, suplementos y la bibliografía incluidos en la [publicación de Annals of Internal Medicine](#).

Resumen.

Descripción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia estimada de 1 por 5000 habitantes y que se caracteriza por la presencia de malformaciones vasculares. Éstas dan lugar a hemorragias crónicas, hemorragias agudas y complicaciones derivadas de la existencia de malformaciones vasculares. El objetivo del segundo proceso de desarrollo de las nuevas guías internacionales sobre HHT fue elaborar recomendaciones consensuadas sobre pruebas para el diagnóstico y tratamiento de la dolencia y además sobre la prevención de los síntomas y complicaciones relacionados con el HHT.

Métodos

Las directrices se elaboraron utilizando el marco del Acuerdo II (Valoración de las Directrices para la Investigación y la Evaluación II) y la metodología GRADE (Valoración, Desarrollo y Evaluación de la Calificación de las Recomendaciones). En el panel de expertos de las guías participaron médicos expertos (clínicos y genetistas) en HHT de 15 países, metodólogos de las guías, trabajadores de atención de la salud, administradores de atención de la salud, representantes de la defensa de los pacientes y personas con HHT. Durante el proceso previo a la conferencia, el panel de expertos generó preguntas clínicamente relevantes en 6 áreas temáticas prioritarias. En junio de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de literatura y se incluyeron artículos que cumplían con criterios a priori para generar tablas de evidencia, que se utilizaron como base para la elaboración de recomendaciones. Posteriormente, el panel de expertos se reunió durante una conferencia sobre directrices para llevar a cabo un proceso de consenso estructurado, durante el cual se debatieron y aprobaron recomendaciones que alcanzaron al menos un 80% de consenso.

Recomendaciones

El panel de expertos generó y aprobó 6 nuevas recomendaciones para cada una de las siguientes 6 áreas temáticas prioritarias: epistaxis, hemorragia gastrointestinal, anemia y deficiencia de hierro, malformaciones vasculares de hígado, atención pediátrica, y embarazo y parto (36 en total). En las recomendaciones se destacan las nuevas pruebas en los temas existentes de las primeras directrices internacionales sobre el tratamiento de la hemorragia digestiva y se ofrece orientación en tres nuevas esferas: anemia, pediatría y embarazo y parto. Estas recomendaciones deberían facilitar la aplicación de los componentes clave de la atención de la HHT en la práctica clínica.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 por 5000 habitantes. Se caracteriza por malformaciones vasculares clínicamente significativas de la piel y las membranas mucosas de la nariz y el tracto gastrointestinal (GI), así como del cerebro, los pulmones y el hígado. Está infradiagnosticada, y es común un largo retraso en el diagnóstico. El diagnóstico de la HHT permite realizar un examen y un tratamiento preventivo adecuados en un paciente y sus familiares afectados. El síntoma más común de la HHT, la epistaxis, tiene una expresión variable con la edad, al igual que la aparición de las típicas telangiectasias. Los criterios de diagnóstico clínico consensuados, conocidos como los criterios de Curaçao, se publicaron en el año 2000 y se confirmaron en las primeras guías internacionales sobre HHT. En las primeras guías también se recomendaba la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico de la HHT, principalmente para las personas asintomáticas de una familia con HHT conocida. En el 97% de los pacientes con un diagnóstico clínico definitivo de HHT, se identifica una mutación causal en uno de estos genes: endogлина (ENG, HHT tipo 1), cinasa-1 similar a la del receptor de activina (ACVRL1, HHT tipo 2), y madres contra homólogo decapentapléjico 4 (SMAD4, con clínica superpuesta de poliposis juvenil-HHT).

Resumen.

El objetivo de este segundo proceso de guías internacionales sobre HHT fue elaborar directrices de consenso basadas en la evidencia en relación con el diagnóstico de la HHT, la prevención de las complicaciones relacionadas con la HHT y el tratamiento de las enfermedades sintomáticas en esferas no abordadas anteriormente por las guías y en las que se habían publicado nuevas aportaciones importantes. Algunas de las recomendaciones de las primeras guías internacionales sobre HHT no se reevaluaron durante este proceso y siguen siendo recomendadas actualmente.

Métodos

Las segundas directrices internacionales sobre HHT se elaboraron utilizando el marco AGREE II (valoración de las directrices para la investigación y la evaluación II) y la metodología GRADE (valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones). La comunidad internacional de HHT proporcionó temas prioritarios para ser actualizados sobre la base de nuevas pruebas o añadidos porque no se habían tratado anteriormente. Se designaron grupos de temas para cada una de las 6 áreas seleccionadas para la actualización o nueva revisión. Se identificaron preguntas clave para guiar la estrategia de búsqueda sistemática de la literatura. Un bibliotecario médico desarrolló y ejecutó 6 grupos de estrategias de búsqueda entre mayo y junio de 2019 en Ovid MEDLINE con el aporte del presidente del grupo de trabajo de las guías. A través de una serie de pasos predeterminados, incluyendo la doble revisión tanto de los resúmenes como de los artículos de texto completo, se resumieron 221 artículos en tablas de evidencia. Se evaluó la calidad de los ensayos controlados aleatorios incluidos utilizando el marco estructurado de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. En los meses anteriores a la conferencia, los 6 grupos temáticos generaron proyectos de recomendación basados en las preguntas clave y las tablas de evidencia y que eran coherentes con el formato del GRADE para los niveles de evidencia y la fuerza de la recomendación. Los proyectos de recomendación se distribuyeron a todos los miembros de los grupos temáticos dos semanas antes de la reunión de consenso.

El grupo de expertos se reunió en la conferencia sobre las guías en noviembre de 2019 en Toronto (Canadá) para participar en un proceso de consenso estructurado. Este grupo incluyó a expertos clínicos y genetistas en todos los aspectos de la HHT de 15 países, metodólogos de directrices, trabajadores de atención de la salud, administradores de atención de la salud, personal de clínicas de HHT, médicos en formación, representantes de defensa del paciente y pacientes con HHT. El grupo de expertos completó las revelaciones individuales de conflictos de interés, y el presidente revisó los conflictos potenciales. Al grupo se le presentó un borrador de recomendaciones con calidad de evidencia de apoyo, votó anónimamente sobre la redacción y la calidad de la evidencia, se le presentó el borrador de la fuerza de la recomendación con justificación por la metodología de GRADE, y luego votó sobre la fuerza de la recomendación. Se requirió un consenso del 80% para que la recomendación se incluyera en las guías. Se utilizó un proceso estructurado para identificar las fuentes de desacuerdo para los votos con menos del 80% de acuerdo. Las recomendaciones se enviaron para su revisión externa a los expertos y organizaciones de HHT; sus comentarios fueron cotejados y abordados. Las fuentes de financiación no desempeñaron ningún papel en el diseño, la realización o la presentación de informes de las directrices ni en la decisión de presentarlas para su publicación. Aunque las fuentes de financiación no participaron directamente en la elaboración de las recomendaciones, algunos participantes en el proceso de elaboración de las directrices fueron también miembros de la junta directiva, funcionarios o miembros del comité de Cure HHT.



**Manejo de las
epistaxis.**

Manejo de las epistaxis.

Recomendación A1

El panel de expertos recomienda que los pacientes con epistaxis relacionada con la HHT utilicen terapias tópicas hidratantes que humidifiquen la mucosa nasal para reducir la epistaxis. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 98%]).

Se ha demostrado que la solución salina tópica reduce la puntuación de la gravedad de la epistaxis en comparación con la pacientes no tratados en un ensayo de terapias tópicas. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 100%]).

Consideraciones clínicas: La solución salina tópica (aerosol o gel) se utiliza normalmente dos veces al día.

Recomendación A2

El grupo de expertos recomienda que los clínicos consideren la posibilidad de utilizar el ácido tranexámico oral para el tratamiento de la epistaxis que no responde a las terapias tópicas hidratantes. (Calidad de la evidencia: alta [acuerdo, 92%]).

Dos ensayos con ácido tranexámico oral mostraron una disminución significativa de la gravedad de la epistaxis con mínimos eventos adversos. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 94%]).

Recomendación A3

El grupo de expertos recomienda que los médicos consideren la posibilidad de aplicar terapias ablativas para las telangiectasias nasales, incluidos el tratamiento con láser, la ablación por radiofrecuencia, la electrocirugía y la escleroterapia, en los pacientes que no han respondido a las terapias tópicas humectantes. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 83%]).

Un ensayo mostró una reducción en la puntuación de la gravedad de la epistaxis con la escleroterapia. Múltiples series no controladas demostraron que varias terapias ablativas redujeron temporalmente la epistaxis. (Fuerza de la recomendación: débil [acuerdo, 94%]).

Recomendación A4

El grupo de expertos recomienda que los médicos consideren la posibilidad de utilizar agentes antiangiogénicos sistémicos para el tratamiento de la epistaxis que no haya respondido a las terapias tópicas humectantes, las terapias ablativas y/o el ácido tranexámico. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 92%]).

Múltiples series no controladas demostraron que el bevacizumab intravenoso (IV) redujo la epistaxis, mejoró la anemia, redujo las necesidades de transfusión o mejoró la calidad de vida (QOL). (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 82%]).

Recomendación A5

El grupo de expertos recomienda que los clínicos consideren la posibilidad de realizar una septodermoplastia en los pacientes cuya epistaxis no haya respondido suficientemente a las terapias tópicas hidratantes, las terapias ablativas y/o el ácido tranexámico. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 92%]).

Múltiples series no controladas demostraron que la septodermoplastia redujo la epistaxis, mejoró la anemia, redujo la reintervención quirúrgica o mejoró la QOL. (Fuerza de la recomendación: débil [acuerdo, 88%]).

Manejo de las epistaxis.

Consideraciones clínicas: Los médicos y los pacientes deben considerar la septodermoplastia cuando la epistaxis afecta a la calidad de vida o amenaza la vida; deben considerar los riesgos y los beneficios, así como las alternativas, como el cierre de la nariz y los medicamentos antiangiogénicos.

Recomendación A6

El panel de expertos recomienda que los médicos consideren la posibilidad de realizar un cierre nasal en los pacientes cuya epistaxis no haya respondido suficientemente a las terapias tópicas hidratantes, las terapias ablativas y/o el ácido tranexámico. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 86%]).

Múltiples series no controladas demostraron que el cierre nasal reducía la epistaxis. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 82%]).

Consideraciones clínicas: Los médicos y los pacientes deben considerar el cierre nasal cuando la epistaxis afecta a la calidad de vida o amenaza la vida; deben considerar los riesgos y beneficios, así como las alternativas, como la septodermoplastia y los medicamentos antiangiogénicos.

B.

**Control del
sangrado
gastrointestinal.**

Control del sangrado gastrointestinal.

Recomendación B1

El panel de expertos recomienda la esofagogastroduodenoscopia como prueba diagnóstica de primera línea para la sospecha de hemorragias relacionadas con el HHT. Los pacientes que cumplen con los criterios de detección de cáncer colorrectal y los pacientes con SMAD4-HHT (genéticamente probado o sospechado) también deben someterse a una colonoscopia. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 82%]).

Varios estudios transversales de rendimiento diagnóstico demostraron un alto rendimiento de la esofagogastroduodenoscopia (EGD) para las telangiectasias del tracto gastrointestinal superior en pacientes con HHT y sospecha de hemorragia gastrointestinal. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 94%]).

Consideraciones clínicas: Los clínicos deben considerar la posibilidad de realizar la EGD en un centro con experiencia, dadas las posibles complicaciones inusuales durante el procedimiento (como la epistaxis masiva) y también deben tener en cuenta las precauciones necesarias para los pacientes con HHT y malformaciones arteriovenosas pulmonares.

En los casos en que se sospeche o se demuestre la existencia de SMAD4-HHT, se recomienda realizar una colonoscopia de detección a partir de los 15 años de edad y repetirla cada 3 años si no se encuentran pólipos o cada año junto con una EGD si se encuentran pólipos colónicos. Otros pacientes con HHT (no SMAD4) deben ser examinados para detectar cáncer de colon siguiendo las pautas de la población general.

Recomendación B2

El panel de expertos recomienda considerar una endoscopia por videocápsula para la sospecha de hemorragias relacionadas con el HHT cuando la esofagogastroduodenoscopia no revele telangiectasias significativas relacionadas con el HHT. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 92%]).

Varios estudios transversales de rendimiento diagnóstico demostraron un alto rendimiento de la endoscopia por videocápsula, con un excelente perfil de seguridad, para las telangiectasias gastrointestinales de intestino delgado en pacientes con HHT y sospecha de hemorragia gastrointestinal. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 88%]).

Consideraciones clínicas: La endoscopia por videocápsula sigue siendo complementaria a la EGD cuando la anemia no se explica por la gravedad de la epistaxis y la afectación gástrica o cuando los resultados de la EGD son negativos.

Recomendación B3

El panel de expertos recomienda que los clínicos clasifiquen la gravedad de la hemorragia gastrointestinal relacionada con el HHT y propone el siguiente marco:

- Hemorragia digestiva leve relacionada con el HHT: paciente que cumple con sus objetivos de hemoglobina* con reemplazo de hierro oral.
- Hemorragia gastrointestinal moderada relacionada con el HHT: paciente que cumple sus objetivos de hemoglobina* con tratamiento de hierro intravenoso.
- Hemorragias gastrointestinales graves relacionadas con el HHT: paciente que no alcanza sus objetivos de hemoglobina* a pesar de un adecuado reemplazo de hierro o que requiere transfusiones de sangre.

* Los objetivos de la hemoglobina deben reflejar la edad, el sexo, los síntomas y las comorbilidades). (Calidad de la evidencia: baja [consenso de los expertos] [acuerdo, 96%]).

Control del sangrado gastrointestinal.

En las series de casos se describe un rango de gravedad para las hemorragias gastrointestinales relacionadas con el HHT, con anemia secundaria, reducción de la calidad de vida, necesidades de transfusión de sangre, hospitalización, morbilidad y mortalidad. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 96%]).

Consideraciones clínicas: Los objetivos de hemoglobina (no los niveles) se especifican para reflejar las necesidades fisiológicas individuales del paciente. Esta clasificación se aplica a los pacientes que han tenido al menos 3 meses de terapia de hierro.

Recomendación B4

El panel de expertos recomienda que la electrocoagulación endoscópica con plasma de argón sólo se utilice con moderación durante la endoscopia. (Calidad de la evidencia: baja [consenso de los expertos] [acuerdo, 88%]).

El consenso de los expertos en HHT y las series de casos en pacientes sin HHT muestran algún beneficio de la electrocoagulación endoscópica con plasma de argón (42, 43). (Fuerza de la recomendación: débil [acuerdo, 81%]).

Consideraciones clínicas: La electrocoagulación con plasma de argón es mejor administrada junto con la evaluación endoscópica inicial para lesiones sangrantes y lesiones significativas (1 a 3 mm) no sangrantes. Se desaconseja repetir las sesiones para evitar lesiones iatrogénicas repetidas en la mucosa intestinal.

Recomendación B5

El panel de expertos recomienda que los clínicos consideren el tratamiento de hemorragias gastrointestinales leves relacionadas con el HHT con antifibrinolíticos orales. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 94%]).

En una serie de casos se informó de la reducción de la necesidad de tratamiento endoscópico en pacientes tratados con ácido tranexámico oral con un buen perfil de seguridad. (Fuerza de la recomendación: débil [acuerdo, 90%]).

Recomendación B6

El panel de expertos recomienda que los clínicos consideren el tratamiento de las hemorragias gastrointestinales relacionadas con el HHT de moderadas a graves con bevacizumab intravenoso u otra terapia antiangiogénica sistémica. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 94%]).

Pequeñas series no controladas mostraron que las terapias antiangiogénicas sistémicas aliviaban la anemia, reducían los requerimientos de transfusión o mejoraban la calidad de. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 98%]).



**Anemia y
anticoagulación.**

Anemia y anticoagulación.

Recomendación C1

El grupo de expertos recomienda que los siguientes pacientes con HHT se sometan a pruebas para descartar déficit de hierro y anemia:

- Todos los adultos, independientemente de los síntomas
- Todos los niños con hemorragias recurrentes y/o síntomas de anemia (Calidad de la evidencia: alta [acuerdo, 98%])

En tres series de casos se informó de que la anemia por deficiencia de hierro era una complicación común del HHT, típicamente en adultos. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 96%])

Consideraciones clínicas: Las pruebas suelen incluir un recuento sanguíneo completo y la medición de ferritina. Si un paciente está anémico pero la ferritina no se reduce, se debe medir el hierro sérico, la capacidad total de fijación del hierro y la saturación de la transferrina, y se debe considerar una consulta con el especialista de hematología.

Recomendación C2

El grupo de expertos recomienda la reposición del hierro para el tratamiento de la deficiencia de hierro y la anemia de la siguiente manera:

- Terapia inicial con suplementos de hierro por vía oral.
- Reposición de hierro por vía intravenosa para pacientes en los que la vía oral no es efectiva, no se absorbe o no se tolera, o que presentan anemia severa (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 88%])

Las pruebas de reposición de hierro y la dosis inicial se basan en series de casos en la anemia por deficiencia de hierro HHT y no HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 100%]).

Consideraciones clínicas: La reposición del hierro suele comenzar con una dosis oral diaria de 35 a 65 mg de hierro elemental, 2 horas antes o 1 hora después de las comidas. Un aumento de la hemoglobina a menos de 10 g/l se considera inadecuado en los pacientes anémicos, por lo que se debe intentar una dosis diaria o una preparación alternativa de hierro oral. En la anemia refractaria o en las hemorragias crónicas graves, pueden ser necesarias infusiones de hierro programadas regularmente. Se puede calcular la dosis inicial de hierro por vía intravenosa, o se puede proporcionar una dosis inicial total de 1 g de hierro por vía intravenosa, en una sola infusión o en dosis divididas.

Recomendación C3

El panel de expertos recomienda las transfusiones de glóbulos rojos en los siguientes contextos:

- Inestabilidad hemodinámica/choque
- Comorbilidades que requieren un objetivo de hemoglobina más alto
- Necesidad de aumentar la hemoglobina de forma aguda, como antes de la cirugía o durante el embarazo
- Incapacidad de mantener una hemoglobina adecuada a pesar de las frecuentes infusiones de hierro (Calidad de las pruebas: baja [acuerdo, 92%]).

Consenso de expertos en HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 96%]).

Consideraciones clínicas: Los objetivos y umbrales de hemoglobina para la transfusión de glóbulos rojos deben ser individualizados en el HHT, dependiendo de los síntomas del paciente, la gravedad de la hemorragia continua relacionada con el HHT, la respuesta a otras terapias y a la suplementación con hierro, la presencia de condiciones comórbidas y la agudeza.

Anemia y anticoagulación.

Recomendación C4

El grupo de expertos recomienda que se considere la posibilidad de evaluar las causas adicionales de la anemia en el marco de una respuesta inadecuada a la sustitución del hierro. (Calidad de las pruebas: baja [acuerdo, 100%]).

En una serie de casos se informó de la deficiencia de folato y la hemólisis como causas adicionales de anemia en pacientes con HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 100%]).

Consideraciones clínicas: La evaluación debe incluir la medición del folato, la vitamina B12, el volumen corpuscular medio y la hormona estimulante de la tiroides; el frotis; el recuento de reticulocitos; y la evaluación de la hemólisis, con remisión a consulta de hematología en los casos no resueltos.

Recomendación C5

El grupo de expertos recomienda que los pacientes con HHT reciban tratamiento anticoagulante (profiláctico o terapéutico) o antiplaquetario cuando exista una indicación, teniendo en cuenta sus riesgos de hemorragia individualizados; la hemorragia en el HHT no es una contraindicación absoluta para estos tratamientos. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 98%]).

El consenso de los expertos en el HHT y en dos series de casos demostró que la anticoagulación o el tratamiento antiplaquetario es bien tolerado por la mayoría de los pacientes con HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 98%]).

Consideraciones clínicas: Cuando se persigue la anticoagulación, se prefiere la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina K a los anticoagulantes orales de acción directa, que son menos tolerados en la HHT. En los casos de fibrilación auricular, si no se tolera la anticoagulación, se pueden considerar enfoques alternativos, como el cierre de la orejuela izquierda.

Recomendación C6

El panel recomienda evitar el uso de la terapia antiplaquetaria dual y/o la combinación de terapia antiplaquetaria y anticoagulación, cuando sea posible, en pacientes con HHT. (Calidad de la evidencia: baja (consenso de los expertos) [acuerdo, 83%]).

Consenso de expertos en HHT. (Fuerza de la recomendación: débil [acuerdo, 92%]).

Consideraciones clínicas: Si se requieren terapias duales o combinadas, la duración de la terapia debe reducirse al mínimo y los pacientes deben ser vigilados de cerca.

D.

**Malformaciones
vasculares del
hígado en la HHT.**

Malformaciones vasculares del hígado en la HHT.

Recomendación D1

El panel de expertos recomienda que se ofrezca la posibilidad de realizar pruebas de detección de malformaciones vasculares en el hígado a los adultos con HHT definitivos o sospechosos. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 84%]).

Varios estudios de diagnóstico transversal demostraron el alto rendimiento y la precisión de la ecografía Doppler, la tomografía computarizada (TC) con contraste multifásico y la resonancia magnética (RM) para la detección de malformaciones vasculares en el hígado; la clasificación de la gravedad de la ecografía Doppler era predictiva de los resultados. La colestasis anictérica, de la que se informó en un tercio de los pacientes con VM hepáticos, se correlacionó con la gravedad de los VM hepáticos y las complicaciones. (Fuerza de la recomendación: débil [acuerdo, 93%]).

Consideraciones clínicas: El fundamento de la evaluación es que el conocimiento de las malformaciones vasculares del hígado podría mejorar el manejo posterior del paciente o ayudar a confirmar el diagnóstico de HHT. La prueba de imagen elegida es la ecografía Doppler por su precisión, seguridad, tolerabilidad, bajos costos y características operativas. Sin embargo, dependiendo de la disponibilidad local y de la experiencia en la ecografía Doppler, así como de la preferencia del paciente, los pacientes pueden ser examinados clínicamente (historia, examen físico y análisis de sangre) o se puede considerar la posibilidad de realizar otras pruebas de imagen, como la TC o la RM con contraste multifásico.

Recomendación D2

El panel de expertos recomienda la realización de pruebas diagnósticas para detectar la presencia de malformaciones vasculares en el hígado en pacientes con HHT con síntomas y/o signos que sugieran la existencia de malformaciones vasculares complicadas en el hígado (incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, biomarcadores cardíacos anormales, pruebas de función hepática anormales, dolor abdominal, hipertensión portal o encefalopatía), mediante la utilización de la ecografía Doppler, la tomografía computarizada multifásica con contraste o la resonancia magnética abdominal con contraste para la evaluación diagnóstica de malformaciones vasculares en el hígado. (Calidad de las pruebas: alta [acuerdo, 98%]).

Varios estudios de diagnóstico transversal demostraron el alto rendimiento y la precisión de la ecografía Doppler, la TC con contraste multifásico y la resonancia magnética para el diagnóstico de las malformaciones vasculares del hígado. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 100%]).

Consideraciones clínicas: La elección del método de obtención de imágenes debe basarse en la relación riesgo-beneficio, la experiencia local y la disponibilidad o el costo. Deben evitarse los estudios de contraste (TC y RM) si hay una disfunción renal. La ecocardiografía proporciona información adicional sobre el efecto hemodinámico de las malformaciones vasculares hepáticas. Estas pruebas serán más informativas cuando se hagan en el contexto de una evaluación clínica en un centro de excelencia de HHT.

Recomendación D3

El panel de expertos recomienda un tratamiento intensivo de primera línea sólo para pacientes con malformaciones vasculares hepáticas complicadas y/o sintomáticos, adaptado al tipo de complicación(es).

El panel de expertos recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca de alto flujo e hipertensión pulmonar sean manejados idealmente por un centro con experiencia en HHT y un cardiólogo así mismo con experiencia en la dolencia o una clínica especializada en hipertensión pulmonar. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 88%]).

Una gran serie mostró una respuesta moderada a la terapia de primera línea adaptada a la complicación de las malformaciones vasculares del hígado. El consenso de los expertos apoyó la recomendación de la gestión en centros con experiencia. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 88%]).

Malformaciones vasculares del hígado en la HHT.

Consideraciones clínicas: Los pacientes con malformaciones hepáticas y sintomáticos deben ser manejados idealmente por un equipo de expertos en un centro de con experiencia en HHT, recibiendo al menos un seguimiento anual.

Recomendación D4

El panel de expertos recomienda que los clínicos estimen el pronóstico de las malformaciones vasculares hepáticas usando los predictores disponibles, para identificar a los pacientes que necesitan un seguimiento más cercano. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 89%]).

Tres estudios de observación identificaron predictores clínicos de complicaciones de las malformaciones vasculares del hígado. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 82%]).

Consideraciones clínicas: Los clínicos deben planificar la monitorización de los pacientes con malformaciones vasculares en el hígado en base a un pronóstico estimado.

Recomendación D5

El grupo de expertos recomienda que se considere la posibilidad de administrar bevacizumab intravenoso a los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática de alto flujo debido a la existencia de malformaciones vasculares hepáticas que no han respondido suficientemente al tratamiento de primera línea. (Calidad de las pruebas: moderada [acuerdo, 98%]).

Pequeñas series no controladas mostraron que el bevacizumab intravenoso mejoraba el gasto cardíaco o los síntomas clínicos en el 80% de los pacientes con malformaciones vasculares hepáticas graves, principalmente en aquellos con insuficiencia cardíaca de alto flujo. Se informó de que la tasa de acontecimientos adversos era de 50 por cada 100 personas-año, incluido un acontecimiento fatal probablemente relacionado con el bevacizumab. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 98%]).

Recomendación D6

El grupo de expertos recomienda que se considere la posibilidad de un trasplante de hígado para los pacientes con complicaciones sintomáticas de las malformaciones vasculares hepáticas, concretamente insuficiencia cardíaca refractaria de alto flujo, isquemia biliar o hipertensión portal complicada. (Calidad de las pruebas: moderada [acuerdo, 83%]).

Pequeñas series no controladas de trasplantes de hígado ortotópico para HHT demostraron una excelente supervivencia de 5 a 10 años (82% a 92%) con una recurrencia asintomática, rara y tardía, de las malformaciones vasculares hepáticas después del trasplante de hígado. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 92%]).

Consideraciones clínicas: El momento de incluir a un paciente sintomático en la lista de trasplantes hepáticos ortotópicos debe basarse en los factores de predicción del pronóstico y en la gravedad de las complicaciones de las malformaciones vasculares hepáticas, incluida la hipertensión pulmonar. El trasplante de hígado puede realizarse en presencia de hipertensión pulmonar si la resistencia vascular pulmonar, estimada mediante el cateterismo cardíaco derecho, es inferior a 3 unidades de Woods.

E.

**Atención
pediátrica.**

Atención pediátrica.

Recomendación E1

El grupo de expertos aconseja que se ofrezcan pruebas genéticas de diagnóstico para los hijos asintomáticos de un padre con HHT. (Calidad de las pruebas: alta [acuerdo, 96%]).

Dos estudios de diagnóstico transversal demostraron que las pruebas genéticas pueden identificar enfermedades subclínicas o presintomáticas en niños de familias con HHT con mutación conocida. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 94%]).

Consideraciones clínicas: Se debe examinar primero a un familiar afectado para determinar la mutación causal antes de examinar a un niño asintomático que no cumpla los criterios de diagnóstico clínico para la HHT (criterios de Curaçao). Los beneficios de las pruebas, las alternativas, los pros y los contras deben discutirse con los niños o, según proceda, con sus padres o tutores legales.

Recomendación E2

El grupo de expertos recomienda la realización de pruebas de detección de MAV pulmonares en niños asintomáticos con HHT o en riesgo de padecerla en el momento de la presentación/diagnóstico. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 94%]).

Varias series de casos pediátricos demostraron una prevalencia de las MAV pulmonares similar a la de los adultos y un riesgo de complicaciones que amenazan la vida con buenos resultados de la embolización. Varias series han informado de 2 protocolos de detección sensibles en niños. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 94%]).

Consideraciones clínicas: La exploración puede realizarse con radiografía de tórax y oximetría de pulso o ecocardiografía de contraste transtorácica. No se recomienda la exploración con TC, aunque la TC de tórax sigue siendo la prueba diagnóstica de confirmación cuando las pruebas de exploración tienen resultados positivos.

Recomendación E3

El panel de expertos recomienda que las grandes MAV pulmonares y las MAV pulmonares asociadas con la reducción de la saturación de oxígeno sean tratadas en los niños para evitar complicaciones graves. (Calidad de las pruebas: moderada [acuerdo, 98%]).

Las series de casos demostraron que los niños corren el riesgo de sufrir complicaciones graves por los grandes MAV pulmonares (o MAV que causan hipoxemia) y que la embolización es segura y eficaz. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 98%]).

Consideraciones clínicas: Las MAV pulmonares con arterias aferentes de al menos 3 mm. de diámetro son adecuadas para la emboloterapia. El seguimiento está indicado para detectar la recanalización y la reperfusión de las MAV tratados y el crecimiento de pequeños MAV no tratados. Los protocolos específicos varían entre los centros (TAC, oximetría o ecocardiografía de contraste transtorácica), así como los intervalos.

Recomendación E4

El panel de expertos recomienda repetir la evaluación de la MAV pulmonar en niños asintomáticos con HHT o con riesgo de HHT, típicamente en intervalos de 5 años. (Calidad de la evidencia: baja [acuerdo, 92%]).

Una serie de casos mostró el crecimiento de las MAV pulmonares durante la infancia. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 86%]).

Atención pediátrica.

Consideraciones clínicas: Las pruebas de detección se repiten normalmente cada 5 años después de los hallazgos negativos. En los niños con resultados indeterminados o dudosos basados en la imagen o la oximetría, la prueba debe repetirse antes.

Recomendación E5

El panel de expertos recomienda la detección de la MV cerebral en niños asintomáticos con HHT o en riesgo de padecerla, en el momento de la presentación/diagnóstico. (Calidad de las pruebas: baja [acuerdo, 86%]).

Las series de casos demostraron el riesgo de hemorragia intracraneal de las VM cerebrales en los niños; la resonancia magnética como prueba de detección sensible y los beneficios del tratamiento quirúrgico y endovascular, también con un riesgo significativo. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 86%]).

Consideraciones clínicas: La primera línea de evaluación es la resonancia magnética (el contraste es más sensible) para identificar las VM del cerebro y determinar el subtipo y los factores de riesgo de hemorragia. Esto típicamente requiere sedación o anestesia en niños pequeños. La decisión de tratar versus observar se basa en el riesgo del tratamiento versus el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la decisión de examinar al niño debe compartirse entre los médicos, los cuidadores y el niño (cuando sea posible). La práctica clínica difiere de un país a otro, desde el examen de niños asintomáticos con resonancia magnética en la infancia hasta la ausencia de un examen de rutina de niños asintomáticos para detectar la presencia de VM en el cerebro. Los representantes de los pacientes tenían la firme convicción de que los niños debían ser examinados para detectar la presencia de VM cerebral y citaron pruebas anecdóticas de resultados desastrosos en pacientes no examinados.

Recomendación E6

El grupo de expertos recomienda que se trate a los niños con características de alto riesgo. (Calidad de las pruebas: baja [acuerdo, 100%]).

Las series de casos demostraron el riesgo de hemorragia intracraneal de los VM del cerebro; identificaron características de alto riesgo y mostraron los beneficios del tratamiento quirúrgico y endovascular, también con un riesgo significativo. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 98%]).

Consideraciones clínicas: Dada la necesidad de equilibrar el riesgo de la historia natural con el riesgo del tratamiento, los niños con HHT que tienen VMs en el cerebro deben ser referidos a un centro con experiencia multidisciplinaria en el manejo de enfermedades neurovasculares. Las VMs cerebrales tratadas requieren un seguimiento cercano; el seguimiento de las VMs cerebrales pequeños (no tratados) no está bien definido.

F.

**Embarazo
y parto.**

Embarazo y parto.

Recomendación F1

El grupo de expertos recomienda que los médicos examinen las opciones de diagnóstico prenatal y preconcepción, incluido el diagnóstico genético previo a la implantación, con los individuos afectados por HHT. (Calidad de la evidencia: muy baja [acuerdo, 86%]).

Consenso de expertos en HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 83%]).

Consideraciones clínicas: Una vez que se identifica la mutación familiar causal en un progenitor afectado, puede ser examinada para su futura descendencia. Las opciones disponibles, incluidas las pruebas previas a la implantación, posteriores a la concepción y posteriores al nacimiento, varían internacionalmente. En el debate influirá la legislación local relativa al diagnóstico previo a la implantación y la terminación del embarazo.

Recomendación F2

El grupo de expertos recomienda que se realicen pruebas con resonancia magnética sin contraste en las mujeres embarazadas con síntomas que sugieran la existencia de una MV cerebral. (Calidad de las pruebas: muy baja [acuerdo, 98%]).

Consenso de expertos en HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 92%]).

Consideraciones clínicas: Para pacientes sintomáticos, incluyendo aquellos con hemorragia cerebral previa, se debe planear una resonancia magnética sin gadolinio en el segundo trimestre. Los pacientes asintomáticos no requieren exámenes de rutina durante el embarazo.

Recomendación F3

El grupo de expertos recomienda que las mujeres embarazadas con HHT que no hayan sido recientemente examinadas y/o tratadas para la MAV pulmonar sean abordadas de la siguiente manera:

- En los pacientes asintomáticos, la evaluación inicial de la MAV pulmonar debe realizarse mediante una ecocardiografía transtorácica con contraste de solución salina agitada (TTCE) o una TC torácica sin contraste en dosis bajas, dependiendo de la experiencia local. La TC de tórax, cuando se realiza, debe hacerse a principios del segundo trimestre.
- En pacientes con síntomas que sugieren una MAV pulmonar, las pruebas de diagnóstico deben realizarse mediante una TC torácica de baja dosis sin contraste. Estas pruebas se pueden realizar a cualquier edad gestacional, según esté clínicamente indicado.
- Las MAV pulmonares deben tratarse a partir del segundo trimestre, a menos que se indique clínicamente lo contrario. (Calidad de las pruebas: moderada [acuerdo, 88%]).

Las series de casos demostraron un elevado riesgo de complicaciones de las MAV pulmonares durante el embarazo y un bajo riesgo por realización de pruebas de imagen y/o embolización en el segundo trimestre. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 83%])

Consideraciones clínicas: La técnica para la embolización en pacientes embarazadas debe incluir medidas para reducir la exposición del feto a la radiación, incluyendo la evitación de la fluoroscopia sobre el abdomen y la pelvis, el uso de la fluoroscopia pulsada o de baja dosis, la minimización de las ejecuciones de angiografía y el uso de colimación atenuada. Tanto para la tomografía computerizada como para la angiografía, el blindaje abdominal no es útil y puede, de hecho, aumentar la radiación dispersa hacia el feto.

Embarazo y parto.

Recomendación F4

El panel de expertos recomienda que las mujeres embarazadas con HHT sean tratadas en un centro de atención terciaria por un equipo multidisciplinario si tienen MAV pulmonares y/o MAV cerebrales no tratadas o no han sido recientemente examinadas para detectar MAV pulmonares. (Calidad de la evidencia: muy baja [acuerdo, 94%]).

Consenso de expertos en HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 85%]).

Consideraciones clínicas: Las mujeres embarazadas con MAV pulmonar o cerebral no tratadas, así como las que no han sido examinadas, deben considerarse de alto riesgo de complicaciones hemorrágicas y neurológicas y ser tratadas en consecuencia por un equipo de alto riesgo con experiencia en HHT.

Recomendación F5

El grupo de expertos recomienda que no se contraindique la administración de anestesia epidural por un diagnóstico de HHT y que no se requiera un examen para detectar malformaciones vasculares de la columna vertebral. (Calidad de las pruebas: baja [acuerdo, 98%]).

Dos series de casos no mostraron evidencia de complicaciones hemorrágicas por la anestesia epidural o espinal. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 92%]).

Consideraciones clínicas: Los pacientes deben reunirse con un anestesista durante el tercer trimestre para discutir las opciones de anestesia. Los riesgos de complicaciones de las malformaciones vasculares espinales durante la anestesia epidural no están documentados y son sólo teóricos.

Recomendación F6

El panel de expertos recomienda que las mujeres con VM cerebral conocida y no de alto riesgo puedan dar a luz y proceder con el parto vaginal. Las pacientes pueden requerir una segunda etapa asistida dependiendo del caso. (Calidad de la evidencia: moderada [acuerdo, 94%]).

Dos series de casos no mostraron hemorragia intracraneal durante el parto de VM cerebral en pacientes con HHT. (Fuerza de la recomendación: fuerte [acuerdo, 94%]).

Consideraciones clínicas: Si una VM cerebral no se ha roto previamente, las pacientes pueden proceder con el método de parto basado en las indicaciones obstétricas y la discusión con su proveedor de atención obstétrica. El parto vaginal no está contraindicado. Las pacientes con VM cerebral de "alto riesgo" deben ser consideradas para una cesárea o una epidural para permitir el descenso pasivo de la parte que se presenta, con la consideración de una segunda etapa asistida. El manejo diligente de la presión sanguínea es imperativo en estos casos de alto riesgo, y es prudente obtener la opinión de un equipo neurovascular multidisciplinario.



www.asociacionhht.org