



Nota clínica

Malformaciones arteriovenosas pulmonares y complicaciones embólicas en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria



Federico Angriman^{a,*}, Bruno L. Ferreyro^a, Esteban J. Wainstein^b y Marcelo M. Serra^{a,c}

^a Departamento de Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Medicina Respiratoria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Unidad de THH, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2013

Aceptado el 10 de agosto de 2013

On-line el 12 de marzo de 2014

Palabras clave:

Embolia

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Malformación arteriovenosa pulmonar

Ictus

Keywords:

Embolism

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Pulmonary arteriovenous malformation

Stroke

R E S U M E N

Los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) y malformación arteriovenosa pulmonar (MAVP) afrontan un riesgo más elevado de complicaciones embólicas. No está claro si la mala evolución clínica está relacionada con la gravedad de la MAVP o con los síntomas pulmonares. Además, en la actualidad no disponemos de datos de pacientes con THH en Argentina. Llevamos a cabo un estudio transversal en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina. Describimos aquí las características basales de la THH y comparamos la prevalencia de complicaciones embólicas en pacientes con una MAVP significativa frente a la de los pacientes sin una MAVP significativa. Un total de 108 pacientes consecutivos fueron incluidos en el estudio. La MAVP significativa se definió de la siguiente forma: ecocardiografía con contraste de grado 2 o superior; MAVP bilateral o aferencia de más de 3 mm, o tratamiento previo de la MAVP. La variable de valoración combinada primaria se definió como: accidente cerebrovascular, absceso cerebral o embolia periférica. Un 20% de los participantes presentó complicaciones embólicas, la más frecuente de las cuales fue el ictus. Las complicaciones embólicas se asociaron a una MAVP significativa y síntomas respiratorios.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pulmonary Arteriovenous Malformations and Embolic Complications in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

A B S T R A C T

Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) and pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) face higher risk of embolic complications. It is not clear whether poor outcomes are related to PAVM severity or pulmonary symptoms. Furthermore, there is currently no available data on HHT patients in Argentina. We conducted a cross sectional study in a teaching hospital in Buenos Aires, Argentina. We describe baseline characteristics of HHT and compare the prevalence of embolic complications in patients with significant PAVM compared to patients without significant PAVM. One hundred and eight consecutive patients were included. Significant PAVM was defined as: contrast echocardiography grade 2 or greater; bilateral PAVM or feeding artery bigger than 3 mm; or previous PAVM treatment. Primary composite outcome was defined as: cerebrovascular accident, cerebral abscess or peripheral embolism. 20% of participants had embolic complications, the most frequent one was stroke. Embolic complications were associated with significant PAVM and respiratory symptoms.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una displasia vascular autosómica dominante con una prevalencia estimada

de 1 de cada 5.000¹. Casi un 50% de los pacientes con THH presentan malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP) y se ha descrito ampliamente la aparición de complicaciones embólicas^{1,2}.

No hay datos publicados sobre pacientes con THH en Argentina. Además, no está claro si la mala evolución con complicaciones embólicas está relacionada con la gravedad de la MAVP o con los síntomas respiratorios.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: federico.angrیمان@hospitalitaliano.org.ar (F. Angriman).

Tabla 1
Características basales de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria

	Pacientes con THH (N = 108)	Diagnóstico de MAVP disponible	
		Sí (N = 88)	No (N = 20)
<i>Factor demográfico</i>			
Edad media, años (DE)	45,5 (16,8)	46,4 (15,8)	42 (4,6)
Sexo masculino, N (%)	33 (30,6)	25 (28,4)	8 (40)
Edad de inicio, mediana (RIC), años	12 (6-25)	12 (6,75-25)	10 (1-19)
<i>Criterios de Curacao</i>			
Epistaxis, N (%)	103 (95,4)	83 (94,3)	20 (100)
Telangiectasia, N (%)	107 (99,1)	88 (100)	19 (95)
Antecedentes familiares, N (%)	96 (88,9)	77 (87,5)	19 (95)
MAV, N (%)	104 (96,2)	84 (95,5)	11 (55)
<i>Malformación arteriovenosa</i>			
MAVP, N (%) ^a	67 (62)	67 (76,1)	ND
MAV hepática, N (%)	54 (50)	53 (60,2)	ND
MAV gastrointestinal, N (%)	41 (38)	36 (40,9)	5 (25)
MAV de SNC, N (%)	22 (20,4)	19 (21,6)	3 (15)
<i>Síntomas respiratorios</i>			
Cualquier síntoma, N (%)	28 (25,9)	25 (28,4)	3 (15)
Disnea, N (%)	14 (13)	12 (13,6)	2 (10)
Hemoptisis, N (%)	8 (7,4)	8 (9,1)	0 (0)
Ortodesoxia, N (%)	8 (7,4)	7 (8)	1 (5)
Hipertensión pulmonar, N (%) ^b	4 (3,7)	4 (4,5)	ND
<i>Trastornos sanguíneos</i>			
Anemia, N (%)	66 (61)	55 (62,5)	11 (55)
Tromboembolia venosa, N (%)	8 (7,4)	7 (8%)	1 (5)
<i>Calidad de vida</i>			
EAV, mediana (RIC)	70 (60-80)	70 (60-80)	69,1 (6,7)
Complicaciones embólicas, N (%)	18 (16,7)	17 (19,3)	1 (5)
Ictus/AIT, N (%)	14 (13)	13 (14,8)	1 (5)
Absceso cerebral, N (%)	3 (2,8)	3 (3,4)	0 (0)
Absceso focal, émbolos infecciosos distales o bacteriemia, N (%)	3 (2,8)	3 (3,4)	0 (0)
Émbolos trombóticos periféricos, N (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0)

AIT: accidente isquémico transitorio; DE: desviación estándar; EAV: escala analógica visual; MAV: malformación arteriovenosa; MAVP: MAV pulmonar; N: número absoluto; RIC: rango intercuartiles; SNC: sistema nervioso central; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

^a N = 88.

^b N = 72.

Este estudio transversal describe las características clínicas de los pacientes con THH enviados a nuestro hospital docente en Buenos Aires, Argentina. Evaluamos también la asociación entre la MAVP significativa, los síntomas respiratorios y las complicaciones embólicas.

Métodos

Realizamos un estudio de corte transversal con el empleo de datos procedentes del registro institucional de THH del Hospital Italiano, un hospital docente de nivel terciario de Buenos Aires, Argentina³. Un total de 108 pacientes consecutivos entre 2010 y 2012 fueron evaluados en la unidad de THH e incluidos en el estudio tras obtener su consentimiento informado. Los participantes tenían un diagnóstico clínico definitivo de THH (definido como ≥ 3 criterios de Curacao: epistaxis, telangiectasias, MAV visceral o antecedentes familiares). El estudio fue aprobado por el consejo de revisión interno del Hospital Italiano.

La MAVP significativa (exposición) se definió por la presencia de al menos uno de los siguientes factores: ecocardiografía con contraste de grado 2 o superior⁴; MAVP bilateral o aferencia de más de 3 mm, o tratamiento previo de la MAVP. La variable de valoración combinada primaria incluyó lo siguiente: accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, absceso cerebral o embolia periférica.

Las variables basales se compararon en función de la presencia o ausencia de una MAVP significativa. Se utilizó una prueba de t para datos no emparejados o una prueba de rango de Wilcoxon para las variables continuas, y la χ^2 de Pearson para las variables

discretas. La asociación entre la MAVP significativa (o los síntomas respiratorios) y las complicaciones embólicas se evaluó con la prueba exacta de Fisher. Se utilizó una regresión logística para introducir un ajuste respecto a los efectos de posibles factores de confusión.

Finalmente, para evaluar el posible sesgo derivado de los datos de MAVP no disponibles, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad conservador considerando que todos los pacientes de este grupo excluido tenían una MAVP significativa, y se evaluó el cambio de la prevalencia de la variable de valoración primaria en esa situación hipotética.

Resultados

En la **tabla 1** se resumen las características basales de los pacientes. Treinta y cinco pacientes (39,8%) presentaban una MAVP significativa. En 17 participantes (19,3%) hubo complicaciones embólicas; la complicación más frecuente fue el ictus.

En la **tabla 2** se indican las características de los pacientes con o sin MAVP significativa. Los pacientes con MAVP tenían una edad significativamente inferior ($p=0,01$), presentaron más síntomas respiratorios (60 frente a 11%, $p < 0,001$) y sufrieron más complicaciones embólicas (34,3 frente a 9,4%, $p=0,006$). Esta diferencia continuó siendo significativa en el análisis de sensibilidad. Además, los pacientes con síntomas respiratorios presentaron una prevalencia significativamente superior de eventos embólicos en comparación con los pacientes sin estos síntomas (91,7 frente a 8,3%, $p=0,003$).

Tabla 2
Características basales y clínicas de los pacientes con o sin malformación arteriovenosa pulmonar significativa

	MAVP significativa (N = 35)	Sin MAVP significativa (N = 53)	Valor de p
<i>Factor demográfico</i>			
Edad media, años (DE) ^a	40,1 (14,7)	51,8 (14,4)	0,01
Sexo masculino, N (%)	8 (22,9)	17 (32,1)	0,35
Edad de inicio, años ^b	8 (5-14)	13 (8-25)	0,12
<i>Criterios de Curacao</i>			
Epistaxis, N (%)	35 (100)	48 (90,6)	0,15
Telangiectasia, N (%)	35 (100)	53 (100)	
Antecedentes familiares, N (%)	29 (82,9)	48 (90,6)	0,33
MAV, N (%)	35 (100)	49 (92,5)	0,15
<i>Malformación arteriovenosa (sin MAVP)</i>			
MAV hepática, N (%)	24 (68,6)	29 (54,7)	0,27
MAV gastrointestinal, N (%)	16 (45,7)	20 (37,7)	0,51
MAV de SNC, N (%)	12 (34,3)	7 (13,2)	0,03
<i>Síntomas respiratorios</i>			
Cualquier síntoma, N (%)	20 (54,1)	5 (9,4)	< 0,001
Disnea, N (%)	10 (28,6)	2 (3,8)	< 0,001
Hemoptisis, N (%)	6 (17,1)	2 (3,8)	0,05
Ortodesoxia, N (%)	6 (17,1)	1 (1,9)	0,02
Hipertensión pulmonar, N (%)	1 (2,9)	3 (5,7)	0,30
<i>Trastornos sanguíneos</i>			
Anemia, N (%)	16 (45,7)	39 (73,6)	0,01
Evento trombotico, N (%)	4 (11,4)	3 (5,7)	0,43
<i>Calidad de vida</i>			
Escala analógica visual ^b	70 (57-80)	60 (60-80)	0,29
<i>Eventos clínicos</i>			
Complicaciones embólicas, N (%)	12 (34,3)	5 (9,4)	0,01
Ictus/AIT, N (%)	9 (25,7)	4 (7,5)	0,03
Absceso cerebral, N (%)	2 (5,7)	1 (1,9)	0,56
Absceso focal, émbolos infecciosos distales o bacteriemia, N (%)	3 (8,6)	0 (0)	0,06
Émbolos periféricos, N (%)	1 (2,9)	0 (0)	0,40

AIT: accidente isquémico transitorio; DE: desviación estándar; MAV: malformación arteriovenosa; MAVP: MAV pulmonar; N: número absoluto; RIC: rango intercuartiles; SNC: sistema nervioso central; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Prueba de hipótesis (alfa bilateral de 0,05): prueba exacta de Fisher;

^a Prueba de t para 2 muestras con varianzas desiguales;

^b Prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

En el análisis sin ajustar, el OR para las complicaciones embólicas en pacientes con una MAVP significativa fue de 6,3 (IC del 95% 1,8-21,8). El modelo final (que incluía la edad, el sexo, la edad de inicio y la anemia) aumentó el OR a 7 (IC del 95% 1,8-27,3).

Discusión

Los pacientes con THH atendidos en nuestro hospital son relativamente jóvenes, tienen una edad de inicio temprana y presentan una afectación moderada de la calidad de vida. Casi un 25% de los pacientes con MAVP presentan síntomas respiratorios y hasta un 20% afrontan complicaciones embólicas. En comparación con otros estudios previos de otras áreas geográficas, los pacientes atendidos en nuestro hospital tienen una edad de inicio más temprana y una mayor prevalencia de MAV, pero muestran también varias características en común.

Nuestro estudio pone de manifiesto que los pacientes con una MAVP significativa pueden afrontar un riesgo de sufrir complicaciones embólicas superior al de los pacientes sin una MAVP significativa. Las covariables de edad, sexo, anemia y edad de inicio tienen una influencia marginal en la asociación. Mientras que Shovlin et al. señalaron que los síntomas no se asocian a las complicaciones embólicas⁵, en nuestro estudio los síntomas respiratorios mostraron una elevada asociación con dichas complicaciones. Sin embargo, existe un posible sesgo de información, puesto que los pacientes con MAVP y complicaciones embólicas pueden tener una mayor probabilidad de declarar los síntomas respiratorios.

Las fortalezas del estudio radican en el hecho de que se trata del primer estudio que aborda la cuestión de los pacientes con THH de

Argentina y en la intensa asociación detectada entre la MAVP significativa, los síntomas respiratorios y las complicaciones embólicas, que se suma a la evidencia indicativa de la importancia de la MAVP respecto a la mala evolución clínica de los pacientes. Por otro lado, este estudio tiene varias posibles limitaciones. En primer lugar, el uso de historias clínicas electrónicas implica que las variables pueden medirse y considerarse de maneras distintas en los 2 grupos, lo cual hace que no sean comparables. Además, los datos no disponibles en cuanto al factor de exposición pueden llevar a la exclusión de pacientes que difieran en algún modo de los finalmente incluidos. Sin embargo, la muestra total y la de incluidos en el análisis de MAVP tienen características basales similares. Otra posible limitación es el hecho de que los pacientes con una ecocardiografía de grado 2 fueran clasificados como casos de MAVP significativa aun cuando parecen constituir un grupo heterogéneo que incluye a pacientes con MAVP significativa o sin ella. Por último, la selección inicial de los pacientes puede reducir la validez externa de nuestro estudio, puesto que los pacientes enviados a nuestro hospital pueden tener una mayor probabilidad de presentar una enfermedad grave.

En conclusión, la MAVP significativa y los síntomas respiratorios pueden asociarse a una mala evolución en cuanto a las complicaciones embólicas. Ello justifica una mayor evaluación de forma prospectiva.

Autoría

FA: diseño del estudio, adquisición y análisis de los datos. Redacción de la versión preliminar del manuscrito.

BLF: diseño del estudio, adquisición y análisis de los datos. Redacción de la versión preliminar del manuscrito.

EJW: diseño del estudio, interpretación de los datos. Revisión del manuscrito.

MMS: diseño del estudio, evaluación basal de los pacientes e interpretación de los datos. Revisión del manuscrito.

Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al curso de formación Métodos en Investigación Epidemiológica, Clínica y de Operaciones (American Thoracic Society-MECOR course).

Bibliografía

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Gen.* 2011;48:73-87.
2. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: Issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax.* 1999;54:714-29.
3. Serra M. Institutional Registry of Haemorrhagic Hereditary Telangiectasia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01761981 [consultado 24 Oct 201]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761981?term=hospital+italiano-&rank=15>
4. van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Swaans MJ, Plokker HW, Westermann CJ, et al. Grading of pulmonary right-to-left shunt with transthoracic contrast echocardiography: Does it predict the indication for embolotherapy? *Chest.* 2009;135:1288-92.
5. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008;63:259-66.