

Uso de bevacizumab en la telangiectasia hemorrágica hereditaria: reporte de caso

Use of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia: case report

Darío González Viñas^{1*} Faragó Esteban Martín²

Tayli Eumiliana Medrano Baque³ André Alessandro De Mori Gómez⁴

Holger Herald Murillo Alava⁵ Ingrid Mariela Toapanta Rea⁶

Resumen

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es un trastorno autosómico dominante que conduce a la formación de vasos sanguíneos displásicos en las superficies mucocutáneas, también pueden desarrollarse dentro de los órganos internos, como los pulmones, cerebro, hígado y tracto gastrointestinal. No existe tratamiento médico específico, sin embargo, estudios off label utilizan anticuerpos monoclonales como el bevacizumab para inhibir la angiogénesis. Con el objetivo de demostrar la eficacia del bevacizumab en la reducción y desaparición de las telangiectasias en los diferentes órganos, se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años con diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria desde diciembre del 2019, al presentar heces con estrías de sangre roja rutilante, melena y epistaxis de moderada a severa intensidad. Al examen físico se constatan múltiples telangiectasias en piel, mucosa bucal, en ambas áreas de Kiesselbach de las fosas nasales, mucosa gástrica, colon y malformaciones arteriovenosas hepáticas. Se inicia tratamiento con bevacizumab demostrándose una mejoría evidente de la epistaxis, mantenimiento de la hemoglobina sin necesidad de suplementos de hierro o transfusiones, así como disminución del número de telangiectasias en el tracto gastrointestinal superior e inferior. Las malformaciones vasculares hepáticas disminuyen en tamaño e incluso una de ellas desaparece. Existe recaída al sexto mes sin el tratamiento. Se propone tratamiento continuo a bajas dosis y seguimiento estricto de la paciente.

Palabras clave: telangiectasia hemorrágica hereditaria; bevacizumab; malformación arteriovenosa.

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, is an autosomal dominant disorder that leads to the formation of dysplastic blood vessels on mucocutaneous surfaces, it can also develop within internal organs, such as the lungs, brain, liver, and gastrointestinal tract. There is no specific medical treatment, however, off-label studies use monoclonal antibodies such as bevacizumab to inhibit angiogenesis. In order to demonstrate the efficacy of bevacizumab in the reduction and disappearance of telangiectasias in different organs, we report a 46-year-old female patient diagnosed with hereditary hemorrhagic telangiectasia since December 2019. She complains of bloody stools, melena and epistaxis of moderate to severe intensity. Physical examination revealed multiple telangiectasias in the skin, buccal mucosa, in both Kiesselbach's areas of the nostrils, gastric mucosa, colon, and hepatic arteriovenous malformations. Treatment with bevacizumab was started, showing an evident improvement in epistaxis, maintenance of hemoglobin without the need for iron supplements or transfusions, as well as a decrease in the number of telangiectasias in the upper and lower gastrointestinal tract. Hepatic vascular malformations decrease in size and even one of them disappears. There is relapse at the sixth month without treatment. Continuous treatment at low doses and strict follow-up of the patient is proposed.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia; bevacizumab; arteriovenous malformation.

*Dirección para correspondencia: dariogonzalezvinas@gmail.com

Artículo recibido el 26-02-2022. Artículo aceptado el 30-04-2022. Artículo publicado el 28-06-2022

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹Depto. de Medicina Interna, Hospital Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador, dariogonzalezvinas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4542-9615>

²Depto. de Otorrinolaringología, Hospital Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador, emfarago@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1421-0020>

³Depto. de Gastroenterología, Hospital Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador, taylimedrano@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8437-3282>

⁴Depto. de Imagenología, Hospital Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador, drandredemori@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7495-2432>

⁵Depto. de Hematología, Hospital Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador, holger.hemato2018@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-5737-5426>

⁶Depto. de Genética, Hospital Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador, ingrid.mtr@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5823-9239>

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o síndrome de Rendú Osler Weber es un trastorno autosómico dominante que conduce a la formación de vasos sanguíneos displásicos en las superficies mucocutáneas. Las telangiectasias displásicas y las malformaciones arteriovenosas (MAV) también pueden desarrollarse con frecuencia dentro de los órganos internos, como los pulmones, cerebro, hígado y tracto gastrointestinal^{1,2}. Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia de 1/5000 o 1/10 000 nacimientos con diferencias según el área geográfica. No parece haber discriminación por raza, edad o sexo entre las personas afectadas³. Hasta ahora se han identificado 5 supuestos genes causantes de la enfermedad de HHT, pero el cribado genético está disponible clínicamente para solo 3 de estos: ENG que codifica a la endogлина (HHT tipo 1), codificación ACVRL1 ALK-1 (HHT tipo 2) y MADH4 que codifica SMAD4 (síndrome combinado de HHT y síndrome de poliposis juvenil), que predispone a los pacientes tanto a HHT como a pólipos juveniles del tracto gastrointestinal, especialmente el colon y el estómago, con un alto riesgo de transformación maligna⁴⁻⁶. Otro factor que puede contribuir a la gravedad de los sangrados es explicado por un endotelio anormal capaz de provocar una síntesis defectuosa del Factor Von Willebrand (VWF) favoreciendo una hemorragia prolongada. Existen informes de familias afectadas tanto por la enfermedad de Von Willebrand (EvW) como por HHT, presumiendo la posible relación entre las dos enfermedades, que se ha estudiado en informes de casos publicados. Se ha identificado una posible mutación de la EvW de tipo IIA (Ile865 a Thr) en las familias afectadas⁷.

La epistaxis es el síntoma más común de HHT y la telangiectasia mucocutánea el signo clave. Desafortunadamente, la HHT a menudo no se diagnostica y, por lo tanto, familias enteras desconocen las pruebas de detección y el tratamiento disponible, y los niños y adultos desarrollan innecesariamente un accidente cerebrovascular o una hemorragia que amenaza la vida⁸. El diagnóstico es clínico basado en los criterios de Curazao⁹ (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Curazao para el diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria⁹

Criterios
• Epistaxis espontánea y recurrente. • Telangiectasias en sitios característicos (labios, cavidad oral, dedos, nariz). • Lesiones viscerales, telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado) o MAV (pulmonares, hepáticas, cerebrales). • Historia familiar de primer grado con diagnóstico de THH.
Clasificación de la enfermedad
• Definitiva: si existen al menos tres criterios presentes. • Probable: si existen dos criterios presentes. • Poco probable: si existen menos de dos criterios presentes.

MAV: malformaciones arteriovenosas; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Las pruebas genéticas en HHT se utilizan para facilitar el diagnóstico en familiares no afectados (a menudo niños y adultos jóvenes) que no pueden ser excluidos clínicamente y en pacientes con posible HHT en quienes una prueba genética positiva sería confirmatoria permitiendo aclarar la mutación específica en una familia. Las técnicas genéticas actualmente disponibles tienen una tasa de detección de mutaciones de aproximadamente el 85 %. Por lo anterior comentado, se plantea que la incapacidad de detectar una mutación causal en una familia no excluye la enfermedad porque es posible que no se encuentren mutaciones en aproximadamente el 15 % de los pacientes^{10,11}. Existen medios de apoyo diagnóstico como la ecsonografía Doppler abdominal, angio-tomografía axial computarizada (angio-TAC) o angio-resonancia magnética hepática contrastada para las alteraciones hepáticas, así como de angio-TAC cerebral y pulmonar para las MAV en dichos órganos específicos. Las

alteraciones digestivas se visualizan mediante estudio endoscópico tanto superior como inferior y para las porciones más distales del intestino delgado la cápsula endoscópica o la enteroscopia.

Las opciones de tratamiento son individualizadas y es mejor agruparlas por medidas locales (neurocirugía, radio intervención, cirugías en la rama otorrinolaringológica) y sistémicas. No existen tratamientos médicos específicos para estos pacientes dado los pocos ensayos aleatorizados en esta área. En su mayoría continúan siendo valorados según los reportes de caso o serie de casos en la literatura. El sangrado crónico es principalmente de la nariz y el tracto gastrointestinal, con anemia por deficiencia de hierro observándose en casi el 30 % de los pacientes, lo que requiere transfusiones de hierro y/o sangre para mantenerse al día con las pérdidas continuas.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de este a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, por lo tanto, inhibe la proliferación de células endoteliales y su crecimiento provocando la regresión de los vasos existentes y aumentando la muerte de dichas células^{12,13}. Es considerado agente biológico diana específico e inicialmente fue concebido para el tratamiento de enfermedades oncológicas reconociendo las características específicas de las células tumorales, actuando directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento de las células tumorales¹⁴. Las principales neoplasias tratadas son el carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario.

Actualmente aprobado por la *Food and Drug Administration* en combinación con otros fármacos como el atezolizumab para el tratamiento del hepatocarcinoma. Las recomendaciones de la ficha técnica es continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable en casos de tumoraciones^{15,16}.

Con el paso del tiempo este fármaco se ha empleado en otras afecciones no tumorales como uso *off-label*, siendo igualmente efectiva según su mecanismo de acción. Se han realizado reportes en la literatura de su utilización y mejoría en la retinopatía del prematuro¹⁷ y en la HHT en sus inicios con efecto local mediante infiltración directa en la submucosa sangrante¹⁸. Hasta el día de hoy no existe un tratamiento ideal que permita controlar completamente las epistaxis, sin recurrir a procedimientos quirúrgicos invasivos que alteren la anatomía y fisiología nasal¹⁹. De igual manera, se reporta el uso terapéutico sistémico en la HHT con efectos favorables. Se considera que es un fármaco que continuará en investigación por varios años y sin duda alguna se demostrará el beneficio en diferentes patologías no tumorales.

Por lo anteriormente expuesto, se plantea la utilidad de dicho fármaco en la patología en cuestión demostrando la reversión de las malformaciones vasculares y el control de los síntomas. Es sin duda una molécula novedosa y prometedora que permite realizar una acción directa en los individuos con afectación orgánica de la enfermedad, brindando la oportunidad a esta paciente de prevenir el trasplante hepático a corto plazo y que tampoco es solución definitiva. Para la publicación de este caso se contó con el consentimiento informado de la paciente, basado en los principios del respeto a los derechos humanos, privacidad y confidencialidad.

Presentación de caso

Paciente de 46 años a quien se realizó diagnóstico HHT en diciembre del año 2019 tras su ingreso al Hospital Especialidades de Portoviejo por presentar heces con estrías de sangre roja rutilante, melena y epistaxis de moderada a severa intensidad. La epistaxis comenzó desde los 12 años de forma aislada, pero fue aumentando en intensidad y frecuencia hasta alcanzar los 36 años cuando empezó a acudir en varias ocasiones al área de emergencia para poder detener el sangrado. Refería menstruación abundante y lesiones en piel como puntos rojos que fueron desarrollándose a lo largo de su vida.

Recibió tratamiento con hierro parenteral u oral durante varios meses y de forma intermitente, así como transfusiones de sangre en múltiples ocasiones.

Al examen físico se detectaron múltiples telangiectasias en piel diseminadas en la región de la cara, los miembros superiores e inferiores, tronco, mucosa oral (lengua y labios) y nasal (Figura 1).



Figura 1. Telangiectasias en piel y mucosa diseminadas.

Fue intervenida por otorrinolaringología en dos ocasiones distintas. En el seguimiento en consulta externa, continuaban los sangrados a pesar del tratamiento con apoyo de fibrinolítico (ácido tranexámico). Por este motivo y bajo los criterios del colectivo médico en atención a la paciente, se decidió comenzar tratamiento con bevacizumab. Se utilizó una dosis inicial de 2,5 mg/kg cada 15 días las primeras cuatro dosis para luego continuar con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 21 días durante tres meses (4 dosis). Durante el tratamiento se administraron suplementos de hierro y ácido fólico los dos primeros meses. Fue disminuyendo la cuantía del sangrado y la frecuencia en el primer mes. La gingivorragia se eliminó y el sangrado ginecológico se normalizó. No requirió ingreso, aplicación de hemoderivados o transfusión. Los valores de laboratorios no mostraron diferencias durante el tratamiento, pero fue necesario la utilización de hierro parenteral a los 6 meses de terminado el bevacizumab (Tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento de la biometría hemática desde el inicio del tratamiento con bevacizumab

Análisis de laboratorio/Fecha	4/12/2020	18/01/2021	22/02/2021	13/08/2021	21/10/2021
Hematíes ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,08	5,26	5,47	5,21	5,81
HB (g/dL)	10,7	11,0	11,3	10,4	13,3
VCM (fL)	69,3	67,5	67,4	64,1	72,5
HCM (pg)	21,1	20,0	20,7	19,9	22,9
Observación	Con tratamiento férrico vía oral.	Con tratamiento férrico vía oral.	Sin tratamiento férrico vía oral.	Cuatro meses después del término del bevacizumab.	Luego de la aplicación de hierro sérico parenteral.

No tuvo eventos adversos durante o posterior a la administración del fármaco. La paciente al segundo mes de la suspensión del fármaco comenzó con los sangrados y aumentó de frecuencia e intensidad con los meses siendo el pico máximo al quinto mes. Requirió las primeras dosis de hierro parenteral al sexto mes de abandono del fármaco.

Valoración por otorrinolaringología

Asistida por primera ocasión el 23 de noviembre de 2018 por presentar epistaxis de cuantiosa cantidad a repetición. Al examen físico se constató múltiples telangiectasias en ambas áreas de Kiesselbach de las fosas nasales. Se realizó rinofibrolaringoscopia diagnóstica constatando lesiones vasculares en mucosa septal, se procedió a biopsiar, el resultado reportó mucosa respiratoria con revestimiento metaplásico escamoso inmaduro y maduro con cambios regenerativos con células atípicas y mitosis a nivel del estrato medio y basal, con aspecto de exocitosis neutrofílica, ausencia de inflamación granulomatosa; papiloma sinonasal, inflamación crónica activa inespecífica asociada.

Tras una nueva consulta en febrero de 2019, se requirió electrocauterización de las lesiones nasales activas. Se combina terapéutica con ácido tranexámico. Se reevaluó en octubre y diciembre del 2019 por persistencia del cuadro clínico donde se efectuó otra electrocauterización y se discutió en colectivo definiendo el diagnóstico planteado de HHT. La paciente no requirió otro tratamiento tópico invasivo durante el tratamiento con bevacizumab.

Valoración por gastroenterología

Durante el ingreso en diciembre 2019 como parte del estudio de hemorragia digestiva (melena y hematoquecia) asociada a anemia con antecedentes de ectasias vasculares a nivel nasal, se realizó un estudio videoendoscópico superior e inferior. En la gastroduodenoscopia se identificó múltiples ectasias vasculares de 5 mm en todas las porciones de estómago, gastropatía inflamatoria y en área de bulbo duodenal se observaron 3 ectasias vasculares una de ellas con sangrado activo. La colonoscopia evidenció múltiples ectasias vasculares en colon descendente y sigmoide. Se aplicó terapéutica con argón plasma (APC) de ectasias vasculares, en estómago, bulbo y duodeno sin complicaciones. Posteriormente se procedió a realizar estudio con cápsula endoscópica para visualizar el resto del intestino y se encontró ectasia vascular en íleon proximal inactiva y pólipo pediculado en yeyuno distal.

Al cuarto mes de la aplicación del tratamiento con bevacizumab se realizó una reevaluación endoscópica, evidenciándose en cuerpo gástrico, dos ectasias vasculares de 5 mm de diámetro aproximadamente (Figura 2), úlcera en salami en antro gástrico FORREST III, lesión plana de aspecto polipoideo en fundus; bulbo y segunda porción duodenal con dos ectasias vasculares que midieron 3 mm de diámetro aproximadamente.



Figura 2. Ectasias vasculares de 5 mm de diámetro aproximadamente en el cuerpo gástrico (flecha negra).

En la colonoscopia se aprecia una ectasia vascular en colon sigmoide de 5 mm de diámetro y mantiene hemorroides grado II. La mucosa visualmente pálida en ambos estudios. Se observó una

evidente mejoría clínica y endoscópica ya que no volvió a presentar signos de hemorragia digestiva, el número de ectasias vasculares disminuyó en relación a los estudios realizados de forma inicial y no presentó sangrado activo.

Valoración por imagenología

El resultado de la ecasonografía Doppler abdominal en febrero 2020 se muestra en la Figura 3. Se realizó una resonancia magnética hepática contrastada en el mes de febrero del año 2020 que es comparada con su homóloga realizada en el mes de mayo del año 2021, un mes después de terminado el tratamiento con el bevacizumab (Figura 4).

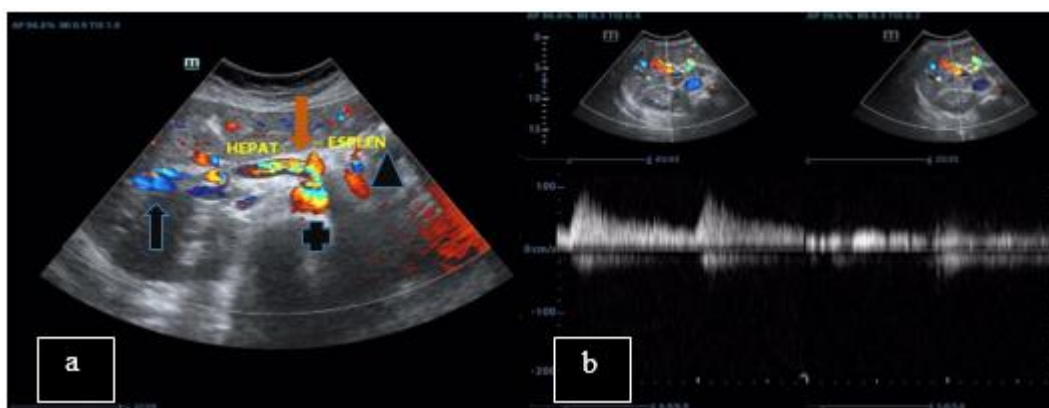


Figura 3. En (a) se aprecia dilatación del tronco celíaco (cruz negra), de la arteria intrahepática y extrahepática (flecha color café) y la arteria esplénica con un diámetro de 8 mm (triángulo negro). Hacia el segmento 7 se observa lesión nodular hipocogénica, constituida por vasos sanguíneos tortuosos con forma de ovillo que al estudio espectral presentan un flujo turbulento, con un patrón intermedio entre el arterial y el venoso que recuerda las fístulas arteriovenosas (flecha negra). Los flujos son de alta resistencia y altas velocidades, las cuales superan los 90 cm/s (b).

Otros estudios imagenológicos realizados fueron Rx de tórax, TAC de cráneo y de tórax simple y contrastado, así como procedimientos de broncoscopia que no demostraron alteraciones vasculares a esos niveles.

Valoración clínica-hematológica

Evolución muy favorable con el bevacizumab referente a la disminución de la frecuencia e intensidad del sangrado gingival y nasal. No se reportaron variantes de sangrado digestivo, requerimiento de transfusión sanguínea o suplemento de hierro luego del tratamiento con el fármaco hasta la recaída a los 6 meses cuando de forma paulatina inicia nuevamente su cuadro clínico florido. La paciente nunca desarrolló fenómenos trombóticos ni en sus antecedentes familiares se ha constatado. No tuvo efectos adversos a la medicación como hipertensión, cardiotoxicidad o sangrado paradójico durante su utilización. Se realizó la cuantificación de la actividad del VWF el cual fue del 125 % (rango de referencia para grupo sanguíneo "O" entre 40,6-122,0) lo cual indica que más que un déficit o trastorno en su síntesis, existe un ligero aumento posiblemente relacionado con la actividad de los sangrados de las fosas nasales que presentó la paciente.

Valoración genética

Actualmente se considera difícil poder realizar pruebas genéticas para este tipo de patologías y definir mutaciones específicas. Sin embargo, se tiene como respaldo que es una de las pocas

enfermedades mutacionales que no necesariamente necesita estudios del adenoma o moleculares para definir el diagnóstico ya que, con los criterios de Curazao, con los cuales la paciente cumplió, son confirmatorios del diagnóstico planteado.

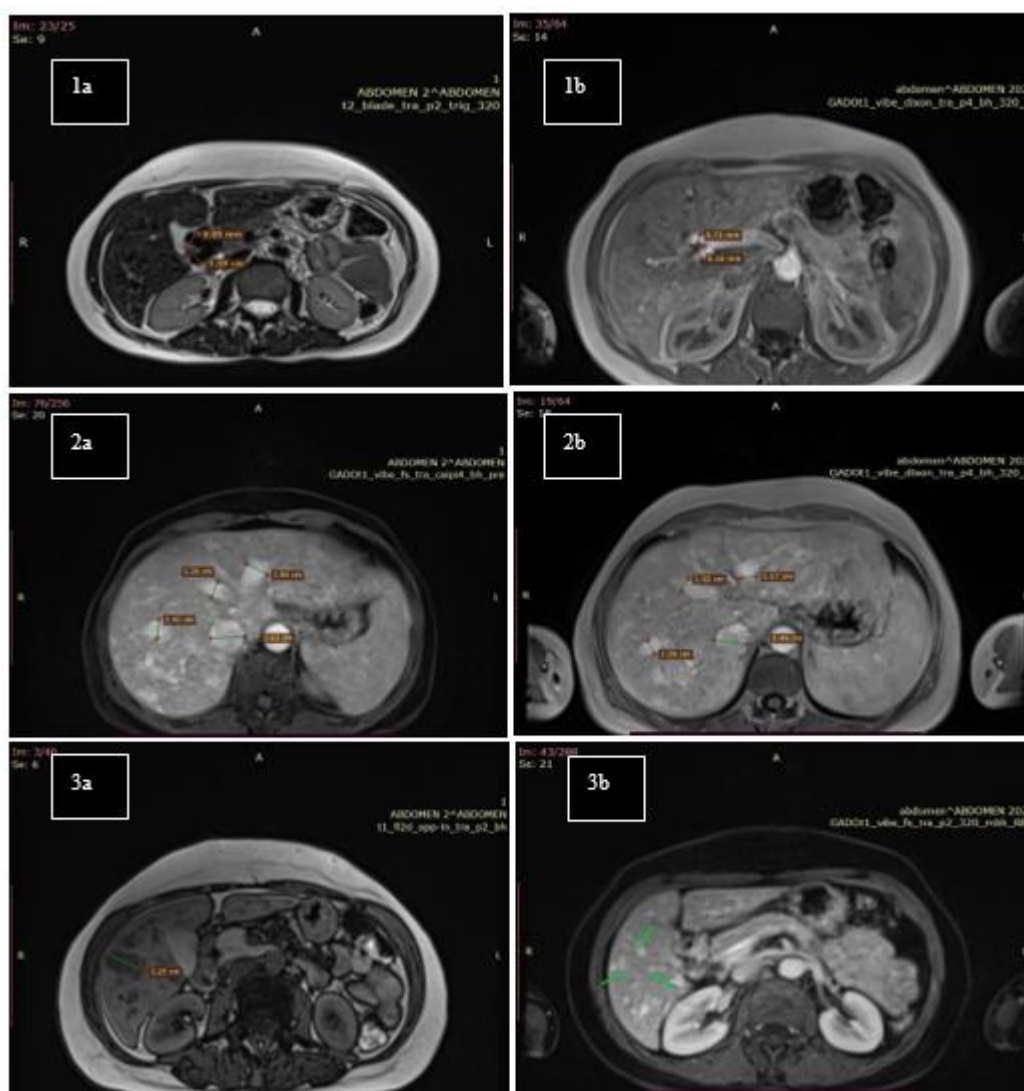


Figura 4. Comparación entre las resonancias magnéticas hepáticas contrastadas en secuencias T1 con gadolinio y T2 con técnica de vuelo antes (a) y después del tratamiento (b). En el sistema arterial, la arteria hepática derecha tiene un diámetro de 9,95 mm y la izquierda 10,9 mm de diámetro (1a), mientras que en 1b las mismas miden 5,72 y 6,18 mm de diámetro, respectivamente. El sistema venoso muestra las venas suprahepáticas derecha, media e izquierda, con medidas de 14,2; 13,0 y 18,0 mm; respectivamente (2a), mientras que después del tratamiento las medidas son 10,9; 10,2 y 11,7 mm; respectivamente (2b). En el segmento hepático 7 se observa hallazgo sugestivo de MAV (3a) la cual no se observa posteriormente (3b). En base a lo anterior se puede apreciar la excelente evolución imagenológica.

Luego del diagnóstico, a la paciente se decidió valorar al resto de los 3 hijos en consulta externa. Se identificó que dos de ellos presentan epistaxis desde la adolescencia y las mismas lesiones de piel y mucosa que la madre. Se clasificó así en el mismo complejo sintomático y diagnóstico de la madre. La hija mayor, afectada durante su embarazo, desarrolló más lesiones en piel y mucosa. Su sangrado nasal empeoró cercano al último trimestre, pero en lo referente al parto fue eutócico.

Discusión

Es evidente la mejoría que tuvo el paciente con el bevacizumab tanto en los aspectos clínicos, imagenológicos y estabilización de los parámetros de laboratorios, siendo una terapéutica indiscutible en este tipo de pacientes. Al ser esta enfermedad una entidad rara, la *Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*, elaborada mediante un panel de expertos, recomienda considerar bevacizumab intravenoso para pacientes con insuficiencia cardíaca de gasto elevado sintomática debido a MAVs hepáticas que no han respondido suficientemente al tratamiento de primera línea²⁰. Sin embargo, aún existen muchos puntos abiertos y diferencias de opiniones tanto en la dosis como la duración del tratamiento.

En este caso no se demostró síntomas o signos de afectación cardíaca y la decisión de esperar a tener una afectación hepática acentuada, asociada a daño en otros órganos permite cuestionar si realmente es oportuno esperar a una enfermedad avanzada o comenzar precozmente un tratamiento efectivo cuando ya se presentan malformaciones desarrolladas en uno o más de dos órganos. Arizmendez et al.²¹ documentaron el beneficio del tratamiento con bevacizumab para la epistaxis en 18 pacientes e informaron mejoras en el sangrado nasal en 14 de ellos y la mejoría en los niveles de hemoglobina en 11 pacientes. La falta de uniformidad en la presentación de los datos impidió un metanálisis.

Un estudio observacional²² realizado según una búsqueda bibliográfica que incluyó otros estudios observacionales con tamaños de muestra mayor a 10 y que investigaran el bevacizumab sistemático en HHT, identificó cuatro estudios de un solo brazo publicados entre 2012 y 2018, con tamaños muestrales variables entre 13 y 46 pacientes, con una media de edad de 57,4 a 68,0 años. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con anemia refractaria relacionada con epistaxis o sangrado gastrointestinal. La mitad excluyó a los pacientes con insuficiencia cardíaca de alto gasto. La proporción de malformación arteriovenosa gastrointestinal se informó en tres estudios con un rango de 56 a 91 %. En todos se emplearon dosis bajas de bevacizumab intravenoso, sin embargo, el período de tratamiento varió al igual que el seguimiento de los pacientes entre 6 a 17,6 meses y los resultados de interés fueron heterogéneos.

El bevacizumab con aplicación parenteral redujo el número de transfusiones de sangre en dos estudios y disminuyó los requisitos de infusión de hierro en un 74 %. Se mejoró la hemoglobina media en 4,0 g/dL en un estudio; sin embargo, un estudio informó que la hemoglobina media no mejoró. Parte de la discrepancia se atribuyó a los diferentes valores iniciales de hemoglobina media en esos estudios. Dos estudios informaron que el bevacizumab con aplicación sistémica mejoró la calidad de vida. Los eventos adversos en estos estudios fueron homogéneos; la incidencia aproximada de hipertensión fue de 8 a 15 % y no se observó trombo embolismo venoso²². En el presente caso no se determinó ninguna reacción adversa mientras se utilizó dicho fármaco, se mantuvo estable el nivel de hemoglobina durante el tratamiento, pero volvió a recaer en la utilización de hierro parenteral y transfusión 6 meses después de terminado el fármaco. Es importante mencionar que la mucosa gastrointestinal se apreciaba más pálida sin desarrollar síntomas en la paciente.

Otro estudio²³ importante a destacar es el ensayo fase 2 de un solo centro con reclutamiento nacional de la Red HHT francesa publicado en el año 2012, donde los pacientes tenían entre 18 y 70 años y presentaban compromiso hepático severo y un índice cardíaco alto relacionado con HHT. Su objetivo precisó evaluar la mejoría o no del gasto cardíaco alto en estos pacientes con malformaciones vasculares hepáticas graves y secundariamente evaluar la duración de la epistaxis y la calidad de vida a los 3 y 6 meses. Se utilizó dosis de bevacizumab de 5 mg/kg cada 14 días para un total de 6 aplicaciones. La duración total del tratamiento fue de 2,5 meses. Como resultado se obtuvo que, de los 23 pacientes con datos disponibles a los 6 meses, 5 casos tuvieron respuesta completa de mejoría del índice cardíaco, 15 casos respuesta parcial y ninguna respuesta en tres casos. La duración media de la epistaxis que fue de 221 minutos por mes (rango, 0-947) en el momento de la inclusión, disminuyó significativamente a los 3 meses (134 minutos; rango, 0-656) y a los 6 meses (43 minutos;

rango, 0-310) ($p = 0,008$). La calidad de vida había mejorado significativamente. Los eventos adversos más graves fueron dos casos de hipertensión sistémica de grado III, que fueron tratados con éxito²³.

Un caso trascendental reportado en la literatura en el año 2008 es el que describe una mujer de 47 años remitida para consideración de trasplante hepático debido a HHT hepática que condujo a insuficiencia cardíaca de alto gasto, ascitis resistente a los diuréticos, colestasis y desnutrición. Como se la consideraba candidata de alto riesgo para trasplante, se sometió a seis ciclos de bevacizumab (5 mg/kg) durante 12 semanas. Se observó una mejoría evidente en su estado clínico después de 3 meses con reversión de la colestasis, resolución de la insuficiencia cardíaca y ascitis, y mejora en el estado nutricional con un aumento del 10 % en el peso seco. El tratamiento indujo una marcada reducción en la vascularización y la mitad del volumen de su hígado de 4807 a 2269 mL durante 6 meses. Esto se asoció con la normalización de su gasto cardíaco de 10,2 a 5,1 L/min. En consecuencia, dejó de tomar diuréticos, volvió a trabajar a tiempo completo y fue eliminada de la lista como candidata a trasplante. Ella se mantiene bien 6 meses después de completar el tratamiento²⁴.

Es importante remarcar que, en todos los estudios sobre este tipo de enfermedad, los seguimientos son a corto plazo, por lo que se genera la duda de si estos pacientes vuelven a su estado original de daño vascular en los meses siguientes al cese de la medicación, requiriendo tratamiento cíclico o continuo a bajas dosis. Esta idea es fomentada por el conocimiento generado en estudios experimentales donde los niveles del VEGF en la HHT han sido 10 veces mayores que los controles sanos (330 pg/mL vs. 20 pg/mL)²⁵, por lo que es comprensible que al dejar de utilizar dicho anticuerpo monoclonal (bevacizumab) y continuar con el trastorno genético, vuelvan a surgir nuevas malformaciones arteriovenosas.

Conclusiones

Se conoce que esta enfermedad es hereditaria y hasta la actualidad no existe una cura, pero los avances en la industria farmacéutica permiten alcanzar metas terapéuticas que mejoran la calidad de vida del paciente. El presente caso es un ejemplo de ello, siendo evidente la mejoría clínica e imagenológica con el fármaco bevacizumab, no solo en controlar el sangrado y disminuir la progresión de la enfermedad, objetivo terapéutico principal, sino también se demostró visualmente y mediante mensuraciones la mejoría del número y tamaño de los vasos tanto hepáticos como gastrointestinales; así como la disminución de los requerimientos de transfusión y utilización de hierro parenteral u oral luego del segundo mes de tratamiento. La recaída a los 5 meses posteriores a la retirada del fármaco, plantea la opción de que es necesario mantener la terapéutica a largo plazo. El equipo de trabajo propone utilizar bajas dosis del medicamento de forma continua y mensual por el tiempo de vida de la paciente y analizar a largo plazo si existe aparición de eventos adversos graves que justifiquen su retirada o elementos de intoxicación orgánica.

Agradecimientos

Agradecimiento especial al Dr. Javier González Robles, quien contribuyó a la publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Parambil JG, Martin III C. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arteriovenous malformations, and pregnancy. ConsultQD, Cleveland Clinic [Internet].

- <https://consultqd.clevelandclinic.org/case-study-hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-pulmonary-arteriovenous-malformations-pregnancy/> 2016 [consultada 2021.09.12].
2. Vargas MP. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (enfermedad de Osler Weber Rendu). Revisión bibliográfica. Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual [Internet]. 2016;33(1). ISSN 1409-0015. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/2215-5287-mlcr-33-01-00254.pdf>
 3. Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Br J Haematol [Internet]. 2015;171(4):443-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13606>
 4. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet [Internet]. 1994;8(4):345-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng1294-345>
 5. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. Nat Genet [Internet]. 1996;13(2):189-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng0696-189>
 6. Williams JCB, Hamilton JK, Shiller M, Fischer L, Deprisco G, Boland CR. Combined Juvenile Polyposis and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Bayl Univ Med Cent Proc [Internet]. 2012;25(4):360-4. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08998280.2012.11928877>
 7. Iannuzzi MC, Hidaka N, Boehnke M, et al. Analysis of the relationship of von Willebrand disease (vWD) and hereditary hemorrhagic telangiectasia and identification of a potential type IIA vWD mutation (Ile865 to Thr). Am J Hum Genet [Internet]. 1991;48(4):757- 763. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1673047/>
 8. Henao-Estrada RF, Jaramillo-Bedoya D, Castro-Sánchez S, Vizcaino-Carruyo J, Restrepo-Gutiérrez JC. Síndrome de Osler-Weber-Rendu: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Hepatología [Internet]. 2020;1:176-85. <https://doi.org/10.52784/27112330.125>
 9. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet [Internet]. 2000;91(1):66-7. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P)
 10. Prigoda NL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. J Med Genet [Internet]. 2006;43(9):722-8. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2006.042606>
 11. 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 Genet [Internet]. 2011;48(2):73-87. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2009.069013>
 12. Bevacizumab | Asociación Española de Pediatría [Internet]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/bevacizumab> 2020 [consultada 2021.09.12].
 13. Ospina FE, Echeverri A, Posso-Osorio I, Jaimes L, Gutierrez J, Tobón GJ. Bevacizumab as a treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: a case report. Colomb Médica CM [Internet]. 2017;48(2):88-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625558/>
 14. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © [Internet]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1> 2019 [consultada 2021.09.12].
 15. Ficha técnica Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT_04300001.html [consultada 2021.09.12].
 16. Instituto Nacional de Cáncer. Se aprobó la combinación de atezolizumab y bevacizumab para tratar el cáncer de hígado [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/fda-atezolizumab-bevacizumab-cancer-higado> 2020 [consultada 2021.09.12].
 17. Bancalari MA, Schade YR, Peña ZR, Pavez PN. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo. Rev Chil Pediatría [Internet]. 2013;84(3):300-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062013000300008>
 18. Merino V, Bernalte A, Milara J. Uso de bevacizumab para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria: a propósito de un caso. Farm Hosp [Internet]. 2017;41(5):651-3. Disponible en: <https://doi.org/10.7399/fh.10867>

19. Alvo A, Alzérrecas E. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: Aspectos otorrinolaringológicos. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [Internet]. 2012;72:297-305. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162012000300014>
20. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med [Internet]. 2020;173(12):989-1001. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1443>
21. Arizmendez NP, Rudmik L, Poetker DM. Intravenous bevacizumab for complications of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review of the literature: IV bevacizumab for HHT. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2015;5(11):1042-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21587>
22. Hsu YP, Hsu CW, Chen C. Response to “Systemic Bevacizumab for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Considerations from Observational Studies”. Otolaryngol Neck Surg [Internet]. 2019;160(2):369-70. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599818813522>
23. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Severe Hepatic Vascular Malformations and High Cardiac Output. JAMA [Internet]. 2012;307(9). Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.250>
24. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, Tibballs J, vanden Driesen R, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Liver Transpl [Internet]. 2008;14(2):210-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.21417>
25. Thompson AB, Ross DA, Berard P, Figueroa-Bodine J, Livada N, Richer SL. Very Low Dose Bevacizumab for the Treatment of Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Allergy Rhinol [Internet]. 2014;5(2):2014.5.0091. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ar.2014.5.0091>