

Universidad de Costa Rica

Sistema De Estudios de Posgrado

Revisión Bibliográfica De Enfermedad De Rendu - Osler - Weber

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello para optar al grado y título de
Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Dr. Rodolfo Prestinary Esquivel

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

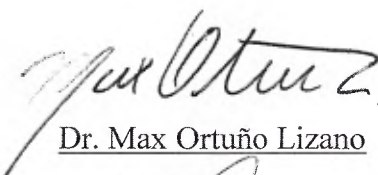
Dedicatoria y Agradecimientos: Este trabajo lo dedico a mis padres quienes me han apoyado a lo largo de estos años incondicionalmente. Agradezco a mis maestros por sus enseñanzas y dedicación.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Universidad de Costa Rica, Como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello”.

Dr. Álvaro Morales Ramírez

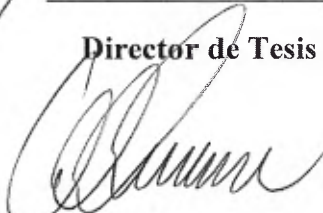
Decano o Representante del Decano

Sistema de Estudios de Posgrado



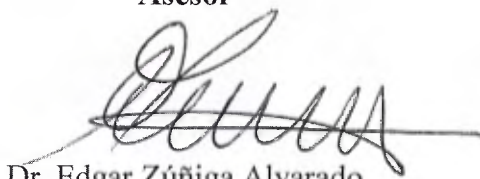
Dr. Max Ortuño Lizano

Director de Tesis



Dr. Carlos Quirós Meléndez

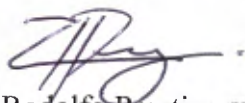
Asesor



Dr. Edgar Zúñiga Alvarado

Director

Programa de Posgrado en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello



Rodolfo Prestinary Esquivel

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Portada	I
Dedicatoria y Agradecimiento	II
Hoja de Aprobación	III
Tabla de Contenidos	IV
Resumen en Español	V
Lista de Tablas	VI
Lista de Figuras	VI
Introducción	1
Historia	2
Epidemiología	2
Genética	2
Diagnóstico	3
Manifestaciones Gastrointestinales	5
Manifestaciones Pulmonares	6
Manifestaciones Hepáticas	6
Manifestaciones Sistema Nervioso Central	7
Manifestaciones Nasaes	9
Conclusión	14
Bibliografía	15

Resumen

Este documento representa una revisión bibliográfica de los últimos artículos sobre la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Esta enfermedad tiene una prevalencia baja y se caracteriza por transmisión autosómica dominante con penetración incompleta. Presenta múltiples manifestaciones en el cuerpo humano debido a las malformaciones en el endotelio capilar. Su síntoma más frecuente y característico es la epistaxis secundaria por la formación de telangiectasias en la mucosa nasal. En este documento se mencionan complicaciones en varios sistemas pero se hace énfasis en la afectación de la mucosa nasal, discutiendo temas de tratamiento según el grado de severidad y basados en evidencia.

Lista de Tablas

Tabla#1. Criterios de Curacao	4
Tabla#2. Tabla2. Traducción al español de “Epistaxis Severity Score”	8

Lista de Imágenes

Imagen#1. Hallazgos Endoscópicos de telangiectasias en cornete medio y septum nasal	4
Imagen#2. Telangiectasias en tracto gastrointestinal de paciente con Rendu-Osler-Weber	5

Introducción

Durante la formación del médico residente especialista éste se enfrenta a casos difíciles que le despiertan un interés especial. Durante la residencia como médico otorrinolaringólogo se tiene que atender en múltiples ocasiones emergencias de pacientes con Enfermedad de Rendu-Osler-Weber; ésta es una patología poco estudiada en Costa Rica, donde no existe un tamizaje y estudio genético formal de los pacientes y de las familias portadoras de esta enfermedad. El objetivo principal de este resumen bibliográfico es recopilar información de la literatura actual disponible, para así tener un entendimiento más claro y actualizado de esta enfermedad potencialmente letal. Se tomó información de los últimos artículos disponibles y se pone a disposición para los médicos interesados en el tratamiento de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber.

Como médico especialista en otorrinolaringología se está en el deber de saber diagnosticar y tratar las complicaciones nasales de esta enfermedad por lo que se considera que esta revisión bibliográfica es importante para los residentes y médicos especialistas.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber también conocida como Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria es una enfermedad importante de estudiar para el médico otorrinolaringólogo ya que una de sus manifestaciones principales es la epistaxis, la cual fue descrita por primera vez por Henry Sutton el cual la caracterizó en conjunto con la hemofilia. Fue en el año 1896 cuando el médico francés Rendu hace la diferenciación y separa ambas enfermedades. Él describe pacientes con episodios de epistaxis recurrentes asociados a telangiectasias en piel y mucosas. Varios años más tarde en el año 1901 y 1907 los médicos Osler y Weber respectivamente reportan casos similares. Hoy en día la enfermedad lleva el nombre de estos tres médicos y se conoce como enfermedad o síndrome de Rendu-Osler-

Weber (Chin, 2016).

La prevalencia de la enfermedad a nivel mundial es de un caso en cinco mil con variabilidad geográfica. La mayor cantidad de casos reportados a nivel mundial están en países con descendientes afro-caribeños de las Antillas Holandesas, con una prevalencia de uno en mil trescientos treinta y uno (Chin, 2016). En Costa Rica actualmente no existe una base de datos con la prevalencia e incidencia de casos, sin embargo se han identificado varias familias y pacientes portadores de esta enfermedad.

La enfermedad de Osler es de características hereditarias con un patrón autosómico dominante con penetración incompleta. No se ha logrado documentar una causa para las mutaciones y actualmente se describe como una enfermedad causada por mutaciones genéticas esporádicas. Se han estudiado múltiples genes y se ha llegado a descubrir que es causada por mutaciones en cinco genes diferentes. Mutaciones en el gen ENG (Endogлина) en el cromosoma número nueve tiene como resultado una Enfermedad de Tipo Uno la cual es la más frecuente, representando un sesenta y uno por ciento; este gen codifica una proteína que forma parte del endotelio vascular unido a factores de crecimiento. Se ha documentado en pruebas con ratones que la deficiencia de la proteína Endogлина codificada por el gen ENG no permite la maduración de los capilares. Las mutaciones en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber tienen como resultado un remodelamiento anormal en el endotelio vascular, lo cual trae como consecuencia la pérdida de elasticidad y dilatación de las comunicaciones arteriola venula. Por este remodelamiento se forman telangiectasias en la cabeza del cornete inferior, pared lateral nasal anterior y el piso de la cavidad nasal anterior (Kühnel, 2018).

Mutaciones en el gen ACVRL1 del cromosoma número doce causa la Enfermedad de Tipo Dos, la cual representa un treinta y siete por ciento. Éste gen codifica proteínas de membrana las cuales modulan el factor de crecimiento (TGF)-Beta (Kühnel, 2018).

Existe una variante de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber la cual se puede ver asociada a la enfermedad Poliposa Juvenil, causada por una mutación en el cromosoma dieciocho. Los casos reportados, con asociación a la Poliposis Juvenil, representan un porcentaje del dos por ciento de la prevalencia mundial reportada (Kühnel, 2018).

Cuando se documenta un caso de esta enfermedad, es importante realizar pruebas genéticas familiares. El diagnóstico temprano de la enfermedad Rendu-Osler-Weber, permite poder tratar a tiempo enfermedades pulmonares y cerebrales silentes pero con probabilidades de sufrir complicaciones mortales. El tamizaje se realiza para genes que codifican para el gen ENG, ACVRL1 y SMAD4 el cual se asocia con poliposas juvenil. Todos estos genes codifican proteínas encargadas de la vía que regula las funciones celulares en la angiogénesis. Las lesiones causadas por las mutaciones en los genes van a causar genotipos variables con síntomas leves a muy serios.

Independientemente del fenotipo de la enfermedad, las telangiectasias en la mucosa nasal son un hallazgo común. La visualización de estas lesiones mediante endoscopia es esencial para el diagnóstico de esta enfermedad.

El diagnóstico se basa principalmente en hallazgos clínicos que permiten establecer los criterios diagnósticos conocidos como los Criterios de Curaçao; éstos se basan en hallazgos clínicos como epistaxis, telangiectasias en mucosa nasal, oral y en los dedos. Los criterios establecen que el diagnóstico es definitivo cuando se cumplen tres o más de ellos (Kühnel, 2018). Cuando se cumplen dos criterios se habla de sospecha de enfermedad de Rendu-Osler-Weber. No existen estudios disponibles para validar la sensibilidad y especificidad de los Criterios de Curaçao. En el caso de sospecha en la población pediátrica, se recomienda pruebas genéticas ya que los niños pueden no haber desarrollado todos los síntomas (Kühnel, 2018).

Tabla#1. Criterios de Curaçao para diagnóstico de Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	
Síntomas Clínicos	Descripción
Epistaxis	Espontánea y recurrente
Telangiectasias mucocutáneas	Múltiples en labios, cavidad oral, nasales y dedos de manos.
Compromiso de órganos	Telangiectasias gastrointestinales, malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas y en sistema nervioso central.
Historia familiar de enfermedad	Un familiar de primer grado con enfermedad de Rendu- Osler-Weber.

Tabla1. Criterios de Curaçao para diagnóstico de enfermedad de Rendu-Osler-Weber.



Imagen #1. Hallazgos Endoscópicos de telangiectasias en cornete medio y septum nasal.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad sistémica con afectación de la mucosa del tracto gastrointestinal en un ochenta por ciento de los casos. Estas lesiones corresponden a telangiectasias y tienen un riesgo de sangrado de un 15 a 30% alcanzando su pico en la sexta década de la vida (Kühnel, 2018). Los pacientes con síntomas gastrointestinales asociados a síntomas de epistaxis son sometidos a múltiples transfusiones durante su vida. Si se realiza una endoscopia y se documentan lesiones gástricas y en el duodeno, es muy probable que existan lesiones en el resto del tracto gastrointestinal. Estas lesiones son fácilmente accesibles y se tratan por medio de coagulación con láser argón. Pacientes con Poliposis Intestinal Asociada deben de ser sometidos a revisiones endoscópicas frecuentes por su alto riesgo de degeneración polipoidea a enfermedad maligna. Los anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab es una opción terapéutica para los pacientes con sangrados frecuentes y anemias refractarias a transfusión (Chin, 2016).



Imagen #2. Telangiectasias en tracto gastrointestinal de paciente con Rendu-Osler-Weber

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber puede presentar afectación pulmonar con malformaciones arteriovenosas en un quince a un cincuenta por ciento. La disnea es el síntoma predominante y se manifiesta en un tercio de los pacientes (Kuhnel, 2018). La explicación fisiopatológica para la disnea es la formación de un shunt de derecha a izquierda en el pulmón, por las malformaciones arteriovenosas. El shunt formado por las malformaciones arteriovenosas causa que no exista un adecuado paso por el filtro de los capilares, esto trae como consecuencia la formación de émbolos y partículas sépticas que pueden causar abscesos cerebrales. Debido al alto riesgo de complicaciones intracerebrales, las malformaciones deben de ser tratadas por medio de embolización. Los pacientes con enfermedad de Rendu-Osler-Weber son más propensos a sufrir de hipertensión pulmonar debido a las malformaciones arteriovenosas pulmonares por lo cual deben de ser sometidos a un ecocardiograma de rutina.

Las lesiones hepáticas solo afectan a un pequeño porcentaje de la población con la enfermedad de Rendu- Osler-Weber, pero tienen una repercusión importante sobre la salud de estos pacientes. Se manifiestan por medio de malformaciones arteriovenosas las cuales afectan ambos lóbulos hepáticos. La manifestación de estas malformaciones es lentamente progresiva y el síntoma inicial es el dolor postprandial en el hipocondrio derecho. Las complicaciones tardías inician entre los cuarenta y cincuenta años e incluyen la isquemia biliar y la hipertensión portal (Kühnel, 2018). Se recomienda el ultrasonido de rutina y la monitorización de la función hepática para detectar signos tempranos de compromiso hepático. En caso de que sea necesario la confirmación de las malformaciones arteriovenosas se recomienda ordenar una angiografía. El tratamiento de elección, al igual que en las malformaciones pulmonares, consiste en la embolización y en casos de falla hepática se

considera el trasplante hepático.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad sistémica y como tal presenta manifestaciones a nivel del sistema nervioso central. Cerebralmente se puede manifestar como telangiectasias, malformaciones arteriovenosas y como malformaciones cavernosas. Es más frecuente la afectación en los pacientes con Enfermedad Tipo Uno con una prevalencia en total de uno a diez por ciento (Kühnel, 2018). Las malformaciones arteriovenosas son más frecuentes en la población pediátrica y tienen un riesgo de sangrado muy alto.

Como parte de los estudios que se deben de realizar en pacientes portadores o con sospecha de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber se recomienda una resonancia magnética del sistema nervioso central. Esta enfermedad no solo produce afectación endocraneal sino que también puede afectar la médula espinal con la formación de fistulas arteriovenosas. El paciente puede presentar como consecuencia de estas fistulas, déficits neurológicos como paresias y parapléjias. Se recomienda el tratamiento endovascular (Chin, 2016).

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber tiene afectación sistémica, por esta razón es importante realizar un abordaje multidisciplinario para detectar todos los órganos afectados y prever complicaciones serias. La manifestación más frecuente es la epistaxis con las telangiectasias nasales. La epistaxis es el síntoma que aparece más temprano, se reportan casos de inicio previo a la pubertad pero casi siempre antes de los cuarenta años (Lupa, 2017). Las telangiectasias se incrementan a partir de la tercera década. Su diagnóstico se realiza mediante observación directa por medio de una rinoscopía anterior y por medio de la endoscopía nasal rígida o flexible.

El tratamiento de la epistaxis va a variar de la severidad y recurrencia de los síntomas. Es recomendable solicitarle al paciente que documente los episodios de sangrado basado en el índice de severidad de epistaxis creado por Hoag y colegas (Kühnel, 2018). Este diario nos

permite adecuar el tratamiento óptimo para el paciente y está disponible en varios sitios y se le debe de entregar al paciente. Se puede acceder al mismo en la página web de la Fundación Americana Para La Cura De La Enfermedad de Rendu-Osler-Weber: <http://curehht.org>.

Pregunta	Resultado
Frecuencia de sangrados nasales	
- Menos de un episodio al mes	0
- Un episodio por mes	1
- Un episodio por semana	2
- Varios episodios por semana	3
- Un episodio al día	4
- Varios episodios por día	5
Duración de sangrados	
- Menos de 1 minuto	0
- De 1 a 5 minutos	1
- De 6 a 15 minutos	2
- De 16 a 30 minutos	3
- Más de 30 minutos	4
Intensidad de sangrados nasales	
- No sangrado con chorro activo	0
- Típicamente con chorro activo	1
Atención medica para sangrados	
- No	0
- Si	1
Anemia	
- No	0
- Si	1
-No se	2
Transfusiones Sanguínea	
- No	0
- Si	1

Tabla2. Traducción al español de “Epistaxis Severity Score”. El total de puntos se divide en 2.81 y se multiplica por 10. El resultado va a ser: 1-4 leve, 4-7 intermedio y 7-10 severo.

El primer paso consiste en que el paciente entienda su enfermedad y la necesidad fundamental del cuidado de su mucosa nasal. Es importante que el paciente aprenda a mantener su mucosa hidratada, ya que la causa más frecuente de epistaxis en estos pacientes es por resequeidad de la mucosa. Esto se puede realizar mediante la aplicación tópica diaria de cremas, geles e irrigaciones. El paciente debe de ser cuidadoso en el momento de la aplicación ya que las telangiectasias son muy friables.

En el 2013 se realizó un estudio en el hospital de Johns Hopkins en donde se puso a prueba la colocación de aceite de geranio para el control de la epistaxis. Se logró documentar una disminución en la cantidad y severidad de epistaxis, pero el grupo menciona que todavía falta más investigación para poder establecer el mecanismo de acción y un verdadero valor terapéutico (Chin, 2016).

La epistaxis se le atribuye al trauma sobre las telangiectasias. Se dice que el factor de trauma más importante es dado por la turbulencia del aire al entrar en las fosas nasales. Se han descrito obturadores nasales para los pacientes con síndrome de Osler, éstos tienen como función, simular el procedimiento quirúrgico de Young. Son obturadores removibles los cuales el paciente coloca en sus fosas nasales para así evitar la entrada del aire turbulento en la nariz.

Hoy en día existen opciones de tratamiento farmacológicas para la epistaxis causada por el síndrome de Osler. Se documentó una reducción en los episodios de epistaxis en un estudio a doble ciego dirigido por Geisthoff *y colegas*. Ellos probaron la eficacia de un fármaco con propiedad antifibrinolíticas llamado ácido tranexámico a dosis de un gramo, tres veces por día. Actualmente el ácido tranexámico es el único medicamento aprobado para el tratamiento del Rendu-Osler-Weber (Sautter, 2016).

Uno de los avances más recientes es la utilización del anticuerpo monoclonal Bevacizumab conocido como Avastin. Este medicamento actúa como inhibidor del factor de estimulación del crecimiento endotelial. Su uso ha sido aprobado para el tratamiento en cáncer colorectal, para la degeneración macular y en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber se ha utilizado de manera intranasal, produciendo reportes de efectividad para la disminución de la cantidad de episodios de epistaxis (Sautter, 2016). Este medicamento se puede utilizar de manera tópica o inyectado submucoso. Se han reportado casos de perforaciones septales posterior a la inyección submucosa de Avastin. En ciertos centros se ha utilizado el tratamiento tópico con Avastin en conjunto con láser KTP en donde se documentó una reducción de un veinticuatro por ciento más en episodios de epistaxis que con el uso de láser solamente. Existe evidencia que el uso de Avastin reduce el número de episodios y severidad de epistaxis con un nivel de evidencia 1b.

Como terapias medicamentosas alternativas se ha descrito la utilización del beta bloqueador Timolol. Se han descrito dos casos de su utilización con bradicardia como efecto secundario. Actualmente hay poca evidencia para la utilización de Timolol tópico y debe de ser utilizado con precaución por sus efectos secundarios (Sautter, 2016).

La utilización del láser como herramienta quirúrgica ha venido en aumento en los últimos años. Conforme avanza la tecnología y la investigación, cada día tenemos a nuestra disposición más herramientas para trabajar con la tecnología Láser. Para la enfermedad de Rendu-Osler-Weber se ha utilizado para la coagulación de las telangiectasias a nivel de la mucosa nasal. Es importante mencionar que el láser con propiedades cortantes como es el de Co2 no se recomienda para el tratamiento de las telangiectasias. Los láseres de Nd:Yag pulsado y de diodo, han demostrado ser beneficiosos para el tratamiento de las telangiectasias en mucosa nasal. La desventaja de los láseres de diodo es que éstos no se pueden utilizar en

modo pulsado por lo cual se prefiere la utilización del Nd:Yag. Si se sospecha que la lesión en la nariz es más extensa que una telangiectasia el uso del láser no está recomendado, ya que difícilmente se logrará una hemostasia adecuada (Sautter, 2016). Para estos casos se recomienda utilizar cauterización con radiofrecuencia o cirugía. Si el paciente tiene riesgo de sufrir una importante pérdida sanguínea, se recomienda no someterlo al procedimiento y optar por el uso de un tratamiento médico conservador como la utilización de Bevacizumab.

Los taponamientos nasales son indispensables en un episodio agudo de epistaxis que no cede en un corto tiempo o que sea muy copioso. El taponamiento nasal debe de ser evitado a menos que el sangrado sea violento o prolongado, de ser utilizado es importante escoger un material para el mismo que traumatice lo menos posible la mucosa nasal y las telangiectasias. En el mercado existen una gran cantidad de taponamientos nasales con diferentes formas y materiales. Se deben de utilizar los taponamientos con los materiales más suaves o con algún material hemostático impregnado en él mismo. Los que tienen balones inflables funcionan muy bien ya que traumatizan poco y el balón se adapta a la forma de la cavidad nasal (Sautter, 2016).

Si el paciente reporta múltiples sangrados y de difícil manejo, se puede escalar el tratamiento de un manejo conservador a medidas invasivas. Se han descrito múltiples técnicas para la coagulación de telangiectasias. La coagulación con bipolar se ha utilizado por Ghaderi *y colaboradores* con buenos resultados. El uso de la coablación es uno de los avances más recientes descritos para el tratamiento de la enfermedad de Osler. La coablación funciona mediante la ruptura de los enlaces moleculares a temperaturas bajas. Actualmente hay tres estudios en los cuales se reportan el uso de la coablación para el tratamiento de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber en los cuales se ha descrito como beneficioso (Kühnel, 2018). Se describen como parte de sus beneficios: el menor daño a la mucosa nasal, menor formación

de costras y la temperatura más baja necesaria para realizar la hemostasia. Con los pocos estudios disponibles se concluye que el uso de la coablación es una alternativa viable y puede ser una alternativa al láser y a la coagulación.

La septodermoplastia de Saunders es un método quirúrgico invasivo para el tratamiento de las telangiectasias en la mucosa nasal, éste consiste en remover partes de la mucosa del septum nasal en las cuales se documenten gran cantidad de lesiones y reemplazarlas con injertos libres de espesor parcial o completo de epidermis. Este procedimiento se puede realizar también en la pared lateral de la nariz y en el piso de las fosas nasales. Las desventajas de este procedimiento incluyen la formación de costras y no previenen el crecimiento de las telangiectasias en los injertos. El procedimiento de la septodermoplastia afecta el movimiento y el tejido mucociliar por lo cual se incrementa la formación de costras. Los pacientes describen una mejoría en la cantidad de episodios de epistaxis pero con recurrencia cercano a los dos años debido a la neovascularización (Sautter, 2016).

El procedimiento de Young consiste en una medida quirúrgica más agresiva para casos con episodios de epistaxis más frecuentes. Este procedimiento consiste en realizar un cierre de los vestíbulos nasales. Fue utilizado por primera vez para el tratamiento de la rinitis atrófica en 1967 y para el tratamiento de el Rendu-Osler-Weber en 1994. El procedimiento consiste en realizar una incisión circunferencial en la epidermis del vestíbulo. Se deben de crear tres colgajos: uno del piso de la nariz, otro de la pared lateral y uno de la columna. Estos tres colgajos se rotan de adentro hacia afuera y se suturan con material absorbible. Se han reportado variantes de la técnica con dos colgajos y procedimientos unilaterales. Se realizó un estudio de casos retrospectivos en 36 pacientes que habían sido sometidos al procedimiento de Young, de los cuales 30 no presentaron episodios de epistaxis con un

seguimiento de treinta y cuatro meses (Kühnel, 2018). El procedimiento de Young debe de ser considerado como último recurso para el control de epistaxis ya que el paciente va a presentar de manera definitiva anosmia y cambios en el gusto. Se reportó un caso en el 2013 de un paciente con enfermedad de Osler el cual presentó un episodio de epistaxis refractaria al tratamiento con presión, por lo cual tuvo que ser llevado a sala de operaciones para revertirle el procedimiento de Young para colocar un taponamiento nasal (Kühnel,2018). El procedimiento es efectivo pero debe de ser utilizado como último recurso y se debe valorar con el paciente la posibilidad de anosmia, cambios en el gusto y la posibilidad de que frente a una emergencia, no se pueda colocar un taponamiento nasal.

La evidencia reportada para embolización en casos de enfermedad de Rendu-Osler-Weber es escasa. En el año 2012 un estudio realizado por Trojonowski *y colaboradores* reportaron un éxito de un 85% inicial para la disminución en los episodios de epistaxis, sin embargo una recurrencia del 43% en los primeros seis a veinticuatro meses. Otro estudio publicado en el 2007 comparó un grupo de 10 pacientes con epistaxis idiopática versus 12 pacientes con enfermedad de Osler. El estudio reportó que los paciente con enfermedad de Osler presentaron múltiples episodios de reembolización y cirugías para el control del sangrado. Debido al riesgo de ceguera y complicaciones cerebrales, la embolización no se recomienda en esta población de pacientes (Chin, 2016).

Conclusión

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber tiene una prevalencia baja a nivel mundial, sin embargo los médicos especialistas se enfrentan a las complicaciones de esta enfermedad frecuentemente. Los otorrinolaringólogos ven con frecuencia a estos pacientes por sus episodios a repetición de epistaxis. Los pacientes con Rendu-Osler-Weber van a formar parte de la consulta médica de estos especialistas por muchos años, por esta razón es importante conocer su fisiopatología y como controlar los sangrados. Se debe de conocer las diferentes opciones de tratamiento según la severidad y el nivel de evidencia de cada una de las modalidades de esta enfermedad, para de esta manera darle a los pacientes el mejor tratamiento posible. Esta revisión bibliográfica reúne la última evidencia en cuanto a tratamiento de las complicaciones nasales para la enfermedad de Rendu-Osler-Weber y esperamos que sea utilizada para el tratamiento y mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

- Bayrak- Toydemir, P., McDonald, J., Akarsu, N., *et al.* (2006) A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *American Journal of Medical Genetics*, 140: 2155. Recuperado el 24 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969873>

- Chin, C., Rotenberg, B. y Whitterick, I. (2016). Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 45:3. Recuperado el 25 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709944/>

- Hernández, F., Huether, R., Carter, L., *et al.*(2015). Mutation in RASA 1 and GDF 2 Identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Human Genome Variation*, 2:15040. Recuperado el 24 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785548>

- Kjeldsen AD., Møller TR., Brusgaard K., *et al.* (2005). Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Internal Medicine*, 258: 349-355. Recuperado el 21 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164574>

- Kühnel, T., Wirsching, K., Wohlgemuth W. *et al.* (2018). Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otoralyngologic Clinics*, 51,1: 237-234. Recuperado el 25 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426390/>

- Letteboer, TG., Mager, JJ., Snijder, RJ., *et al.* (2006).Genotype – phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Medical Genetics*, 43:371. Recuperado el 22 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155196>

- Lupa, M., Wise, S. (2017). Comprehensive management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 25, 1: 64-68. Recuperado el 25 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841771>

- Sautter, N. y Smith, T. (2016). Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis. *Otoralyngologic Clinics*, 49, 3: 639-654. Recuperado el 25 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27267016>

- Wooderchack–Donahue, WL., McDonald, J., O’Fallon, B., *et al.* (2013). BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *American Journal of Human Genetics*, 93, 3: 530-537. Recuperado el 21 de septiembre del 2018 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769931/>