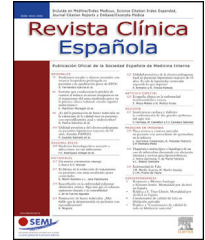




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Evolución de biomarcadores de angiogénesis e inflamación en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria durante el tratamiento con bevacizumab: protocolo de estudio



B. Villanueva^{a,b,c}, A. Figueras^{c,d}, R. Torres-Iglesias^{a,b,c}, M. Muñoz^{a,e}, S. Moreno-Lopes^{a,b,c}, N. Trullén-Malaret^{a,b,c}, A. Martínez^f, F. Viñals^{c,d,g} y A. Riera-Mestre^{id a,b,c,g,h,*}

^a Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^c Instituto de investigación biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España

^d Laboratorio de Señalización Molecular, Programa de Mecanismos Moleculares y Terapia Experimental en Oncología (ONCOBELL), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España

^e Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^f Grupo de Angiogénesis. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, España

^g Facultad de medicina y ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^h Centro de Investigación Biomédica en Red en Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 7 de febrero de 2025; aceptado el 6 de junio de 2025

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2025

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;
Angiogénesis;
Inflamación;
Bevacizumab;
Telangiectasia
hemorrágica
hereditaria

Resumen

Antecedentes: La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una enfermedad minoritaria caracterizada por la presencia de telangiectasias mucocutáneas y malformaciones vasculares (MVs) viscerales. El tratamiento con bevacizumab ha demostrado buenos resultados en los pacientes con insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado (ICGE) por afectación hepática o en la afectación gastrointestinal (GI) grave. Sin embargo, no existe evidencia sobre cómo monitorizar dicho tratamiento mediante el uso de biomarcadores.

Material y métodos: Se trata de un estudio exploratorio, observacional, prospectivo y unicéntrico realizado en una unidad de referencia de HHT. El periodo de inclusión para el inicio de bevacizumab fue de enero de 2022 a mayo de 2023. Se seleccionaron los pacientes con indicación para iniciar bevacizumab y se les practicaron analíticas de sangre basal y durante la fase de inducción (36 semanas) y mantenimiento con el fin de analizar 21 biomarcadores relacionados con angiogénesis e inflamación. Además, se seleccionaron pacientes controles con HHT sin indicación de bevacizumab y controles sanos emparejados 1:1:1 por edad y sexo (y subtipo genético en los pacientes HHT), a los que se les realizó un estudio basal de estos biomarcadores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariera@bellvitgehospital.cat (A. Riera-Mestre).

KEYWORDS

Biomarkers;
Angiogenesis;
Inflammation;
Bevacizumab;
Hereditary
hemorrhagic
telangiectasia

El objetivo principal es analizar la evolución de dichos biomarcadores en los pacientes con HHT tratados con bevacizumab. Como objetivos secundarios se analizarán diferencias basales en la determinación de estos biomarcadores entre los tres grupos y se correlacionarán las concentraciones con las de hemoglobina como parámetro de gravedad de la enfermedad.

Descripción de los grupos: Durante el periodo de estudio se incluyeron nueve pacientes con indicación de bevacizumab, siete por anemia de origen GI y dos por afectación hepática con ICGCE, con una edad media global de 70 años $\pm$ 8,4 años, y posteriormente se seleccionaron los respectivos nueve pacientes con HHT sin bevacizumab y nueve controles sin HHT.

Conclusiones: Los resultados de este estudio exploratorio aportarán nuevo conocimiento respecto a potenciales biomarcadores para la monitorización de la respuesta al tratamiento con bevacizumab. Además, podría generar nuevas hipótesis para estudiar el papel de determinados biomarcadores, tanto a nivel fisiopatológico, diagnóstico como terapéutico.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc/4.0/>).

Evolution of angiogenic and inflammatory biomarkers in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia during treatment with bevacizumab: study protocol

Abstract

Background: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare disease characterized by mucocutaneous telangiectasia and visceral vascular malformations. Treatment with bevacizumab is recommended in patients with liver involvement and high output cardiac failure (HOCF) or those with severe gastrointestinal (GI) involvement. However, there is no evidence on how to monitor such treatment using biomarkers.

Material and methods: This is an exploratory, observational, prospective, single-center study carried out in an HHT referral unit. The inclusion period for the start of bevacizumab was from January 2022 to May 2023. Patients with an indication for starting bevacizumab were selected and underwent blood tests at baseline and during the induction (36 weeks) and maintenance phase in order to analyze 21 biomarkers related to angiogenesis and inflammation. In addition, control HHT patients without indication for bevacizumab and healthy controls matched 1:1:1 by age, sex, and genetic subtype (for HHT patients) underwent a baseline biomarker study. The main objective is to analyze the evolution of these biomarkers in patients with HHT treated with bevacizumab. As secondary objectives, baseline differences in the concentration of these biomarkers between the three groups and correlation with the hemoglobin levels will be analyzed.

Groups description: During the study period, nine patients with an indication for bevacizumab were included, seven due to anemia of GI origin and two due to liver involvement with HOCF, with an overall mean age of 70 $\pm$ 8.4 years, and subsequently the respective nine patients with HHT without bevacizumab and nine controls without HHT were selected.

Conclusions: The results of this exploratory study will provide new knowledge regarding potential biomarkers for monitoring the response to treatment with bevacizumab. Furthermore, it could generate new hypotheses about the role of certain biomarkers at the pathophysiological, diagnostic, and therapeutic levels.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad minoritaria (ORPHA 774) con herencia autosómica dominante¹. Tiene una prevalencia de una cada 6.000 personas y se caracteriza por la presencia de telangiectasias mucocutáneas y malformaciones vasculares (MV) viscerales^{2,3}. Su diagnóstico clínico se basa en los criterios de Curaçao (epistaxis recurrentes, telangiectasias mucocutáneas, afectación visceral y la existencia de al menos un

familiar de primer grado afecto de la enfermedad)^{4,5}. En más del 85% de los casos está causada por variantes patogénicas con pérdida de función en los genes *ENG* (que codifica para la proteína endoglina - ENG -) o *ACVRL1* (que codifica para la proteína tirosina cinasa tipo 1 del receptor de la activina - ALK1-)^{6,7}. Ambas proteínas son correceptores en la superficie de la célula endotelial y forman parte de la vía BMP9/10-ENG-ALK1-Smads, que es fundamental en el proceso de la angiogénesis⁸. En el desarrollo de las MVs también se ha involucrado la inflamación, como parte de la teoría del *second hit*^{9,10}.

La afectación hepática en la HHT está presente en un 41-84% de los pacientes. Debido a la doble circulación hepática, existen tres tipos de MVs hepáticas: fístulas arterio-venosas (entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas), arterio-portales (entre la arteria hepática y el sistema portal) o porto-venosas (entre las venas suprahepáticas y las venas portales)^{3,11}. Aunque la mayoría de estos pacientes están asintomáticos, los tres tipos de fístulas hepáticas pueden causar insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado (ICGCE), hipertensión portal o encefalopatía hepática, respectivamente. De las manifestaciones clínicas¹¹, la ICGCE es la más frecuente y se presenta en más de la mitad de los casos sintomáticos^{3,4}. Existe evidencia del uso de bevacizumab, un fármaco inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en pacientes con ICGCE por sus resultados positivos en cuanto a mejoría clínica y reducción del índice cardíaco¹²⁻¹⁴.

La afectación gastrointestinal (GI) en la HHT está presente en un 13-30% de los pacientes y se caracteriza por la presencia de telangiectasias a nivel de todo el tracto digestivo ocasionando un sangrado GI de bajo débito que ocasiona anemia ferropénica crónica^{15,16}. Esta afectación, generalmente, se vuelve sintomática en la quinta o sexta década de la vida y puede ocasionar anemia grave que requiere un elevado soporte transfusional^{4,16,17}. Dada su localización diseminada por el tracto digestivo, el tratamiento local con técnicas como la coagulación con argón plasma tiene una eficacia limitada, siendo más recomendables los tratamientos farmacológicos sistémicos para los casos graves^{4,18,19}. En este escenario, el tratamiento con bevacizumab también ha demostrado mejoría de la anemia y del requerimiento transfusional^{4,12,20}.

Los biomarcadores se definen como indicadores cuantificables de un proceso fisiológico, patológico o de la respuesta a una intervención terapéutica²¹. Son herramientas encuadradas dentro del concepto de medicina personalizada y de precisión siendo estudiados y utilizados para el diagnóstico, seguimiento y monitorización de múltiples enfermedades y tratamientos^{21,22}. El conocimiento de las vías patogénicas implicadas en la HHT ha permitido la identificación de diferentes biomarcadores potencialmente útiles en esta enfermedad, aunque ninguno de ellos está aprobado actualmente para la práctica clínica²³⁻²⁸. El biomarcador que clásicamente ha despertado más interés es el VEGF debido a los resultados clínicos obtenidos con bevacizumab, aunque hasta el momento no se ha estudiado una correlación entre sus concentraciones durante el tratamiento con este ni con otros fármacos antiangiogénicos^{10,23,27,28}. Por este motivo, se propone el presente estudio exploratorio con la finalidad de describir la evolución de diferentes biomarcadores relacionados con la angiogénesis y la inflamación durante el tratamiento con bevacizumab para identificar aquellos que puedan ser útiles para monitorizar la respuesta a dicho tratamiento.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio exploratorio, observacional, prospectivo y unicéntrico realizado en una unidad de referencia

de HHT en un hospital universitario de tercer nivel. Se incluyeron pacientes con HHT definida por criterios clínicos (cumpliendo ≥ 3 criterios de Curaçao) y/o estudio molecular positivo para HHT que tengan indicación de tratamiento con bevacizumab. De acuerdo con el funcionamiento de nuestra Unidad, dicho tratamiento debe ser aprobado por los distintos miembros durante las reuniones mensuales periódicas. El periodo de inclusión para el inicio de bevacizumab fue de enero de 2022 a mayo de 2023. El objetivo principal del estudio es analizar la evolución de biomarcadores angiogénicos y relacionados con la inflamación en pacientes con HHT tratados con bevacizumab. Como objetivos secundarios: 1) se analizarán las diferencias basales en la determinación de biomarcadores entre estos pacientes, los pacientes con HHT sin indicación para bevacizumab y los controles sanos, y 2) se correlacionarán las concentraciones de biomarcadores con las concentraciones de hemoglobina como marcador de gravedad de la enfermedad.

De acuerdo con el comité de ética de investigación clínica local, todos los pacientes deberán autorizar su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Los datos personales, demográficos, clínicos y de exploraciones complementarias recogidos para el estudio, están según la Ley Española de Protección de Datos (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital (número de referencia: PR061/23).

Población a estudio

Para el inicio del tratamiento con bevacizumab se consideran aquellos pacientes con: i) afectación GI con anemia grave y elevado requerimiento de hierro endovenoso y transfusiones repetidas, sin respuesta a análogos de somatostatina, ó ii) afectación hepática con ICGCE sintomática (sin indicación de trasplante hepático) a pesar de tratamiento habitual para la insuficiencia cardíaca^{4,19,29}. Respecto al tratamiento con bevacizumab, se siguió el protocolo de nuestra Unidad. Este protocolo consiste en la administración de 5 miligramos de bevacizumab por kilogramo de peso en dos fases, una de inducción y una de mantenimiento. En la fase de inducción se administran tres ciclos con cuatro dosis cada uno en frecuencia descendente: un ciclo 1 (C1) en que se administra cuatro dosis de bevacizumab bisemanal, un ciclo 2 (C2) con cuatro dosis cada tres semanas y un ciclo 3 (C3) con cuatro dosis cada cuatro semanas. Después de esta fase de inducción de tres ciclos (36 semanas), se sigue con una fase de mantenimiento con una administración variable cada 4-8 semanas, en función de la respuesta clínica. Estos pacientes fueron incluidos en el grupo A. Por cada paciente incluido en este grupo, se seleccionaron con una ratio 1:1:1, pacientes con HHT, pero sin indicación de bevacizumab, emparejados por edad (± 10 años), sexo y subtipo de HHT (HHT1 o HHT2) (grupo B) y controles sin HHT, también emparejados por edad (± 10 años) y sexo (grupo C).

Variables clínicas

Se recopilaron datos demográficos basales de los pacientes incluyendo antecedentes patológicos y la hemoglobina

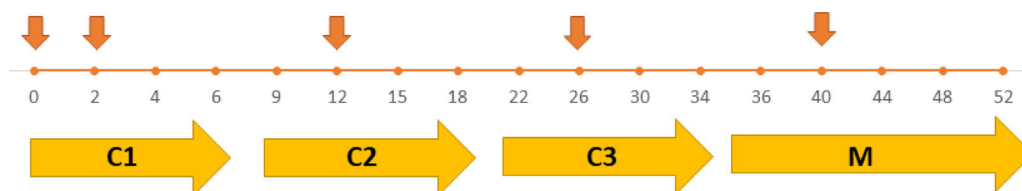


Figura 1 Esquema del protocolo posológico de administración de bevacizumab y de la obtención de muestras (flechas verticales) en los distintos ciclos y fase de mantenimiento.

El eje horizontal representa el tiempo indicando las semanas desde el inicio del tratamiento; las flechas verticales representan las analíticas cursadas en la segunda dosis de cada ciclo en el grupo A.

C1: ciclo 1; C2: ciclo 2; C3: ciclo 3; M: fase de mantenimiento.

en todos los pacientes y datos específicos de la enfermedad en los pacientes con HHT incluyendo: la variante genética, datos de la afectación visceral y de la presencia de epistaxis incluyendo el *Epistaxis Severity Score* (ESS), una herramienta que cuantifica la gravedad de las epistaxis considerando diferentes parámetros durante los tres meses previos³⁰.

El cribado de la afectación visceral relacionada con la HHT se ha descrito previamente y se realiza de acuerdo a las principales recomendaciones^{4,29,31,32}. Para el cribado de la afectación pulmonar, se realiza una ecocardiografía transtorácica con contraste a todos los pacientes y, si el resultado es positivo, se practica una tomografía torácica con contraste para confirmar la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares^{4,29,32}. También se realiza una tomografía abdominal inicial a todos los pacientes para definir el subtipo de fístulas hepáticas y el consecuente seguimiento posterior^{3,11,31,33}. El cribado de la afectación del sistema nervioso central mediante tomografía computarizada o resonancia magnética se recomienda en aquellos pacientes con antecedentes familiares de malformaciones vasculares (MVs) cerebrales y/o síntomas neurológicos^{4,29}. La evaluación GI se realiza mediante esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia o cápsula endoscópica en pacientes con anemia desproporcionada en relación con la gravedad de las epistaxis^{4,29,34}.

Obtención y análisis de muestras

En los pacientes del grupo A se obtendrá una muestra sanguínea basal antes del inicio del tratamiento con bevacizumab y posteriormente se obtendrán analíticas periódicas durante dicho tratamiento. Estas analíticas se realizarán de forma estructurada de acuerdo con el tratamiento protocolizado de nuestra Unidad. Así, la determinación de biomarcadores en estos pacientes se obtendrá justo antes de la administración de la segunda dosis de al menos cada ciclo de la fase de inducción (C1, C2 y C3) y, además, antes de una de las dosis de la fase de mantenimiento en la que el paciente se encuentre en estabilidad clínica (fig. 1).

En el grupo B (pacientes con HHT sin indicación de bevacizumab), se tomarán dos muestras de sangre con un intervalo mínimo de tres meses. En el grupo C (controles sanos), por razones éticas, se obtendrá una sola muestra.

Se obtendrá plasma de todas las muestras recogidas y se analizarán 21 biomarcadores relacionados con la inflamación y la angiogénesis: 17 biomarcadores serán selec-

cionados de los paneles *Human Angiogenesis / Growth Factor Panel 1* y *Human Angiogenesis Panel 2* comercializados por Merck Millipore®: *angiopoietin 2* (ANGPT2), *bone morphogenic protein 9* (BMP-9), ENG soluble o sENG (ENG soluble), *fibroblast growth factor 2* (FGF-2), *hepatocyte growth factor* (HGF), *placental growth factor* (PlGF), VEGF-C, VEGF-D, *soluble HGF receptor* (sHGFR/c-Met), *soluble neuropilin-1* (sNRP-1), *soluble VEGF receptor 1-3* (sVEGFR1-3), *platelet-derived growth factor AB/BB* (PDGF-AB/BB), *soluble platelet endothelial cell adhesion molecule 1* (sPECAM-1), sVEGFR2, sVEGFR3, *thrombospondin 2* (TSP-2) y *soluble interleukin 6 receptor* (sIL-6Rα). Además, se incluirán y analizarán cuatro biomarcadores específicamente seleccionados por los investigadores por su posible relevancia en la HHT, mediante pruebas ELISA independientes: IL-6, *stromal cell derived factor 1* (SDF-1), TSP-1 y adrenomedulina^{24,28}.

Las muestras de los pacientes se procesaron y custodiaron en el Biobanco HUB-ICO-IDIBELL de nuestro centro, integrado en la Plataforma de Biobancos y Biomodelos del Instituto de Salud Carlos III y fueron procesadas siguiendo los procedimientos operativos estándar con la correspondiente aprobación de los comités ético y científico.

Análisis estadístico

Dado que se trata de un estudio exploratorio, no se ha calculado el tamaño muestral que se ha basado en la disponibilidad de pacientes con esta enfermedad minoritaria y además en esta infrecuente situación. Se compararán las características clínicas generales, las características demográficas y las concentraciones de los biomarcadores basales entre los tres grupos, así como las características relacionadas con la HHT entre los dos grupos de pacientes con HHT. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias y proporciones, mientras que las variables continuas se expresarán como medias y desviaciones estándar (SD) o medianas y rango intercuartílico (IQR), según su distribución.

Se evaluará la normalidad de la distribución de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o la de Shapiro-Wilk. La normalidad de los residuos se comprobará mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de las varianzas con la prueba de Levene. Para comparar variables continuas con distribución normal entre los tres grupos, se aplicará ANOVA y se realizarán comparaciones *post hoc* por pares con la prueba de Tukey. Si no se cumplen los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas,

se utilizará la prueba de Kruskal-Wallis y, para las comparaciones post hoc, la prueba de Wilcoxon por pares. En ambos casos, se aplicará la corrección por comparaciones múltiples mediante el método *False Discovery Rate* (FDR).

Las variables categóricas se compararán utilizando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas son menores de 5. Cuando solo se comparen dos grupos, las variables cuantitativas se analizarán con la prueba *t* de Student para muestras independientes si la distribución es normal, y con la prueba *U* de Mann-Whitney en caso contrario.

Para definir el ESS y las cifras de hemoglobina se seleccionará el valor más cercano posible a la fecha de la analítica inicial. Para las concentraciones de biomarcadores por debajo del límite de detección, se asignará un valor igual a la concentración del límite de detección para el análisis estadístico. Este enfoque se utiliza comúnmente para reducir el sesgo y mantener la coherencia en el conjunto de datos cuando la concentración real es indetectable. Al emplear este método, se busca evitar que los resultados se desvíen hacia cero, lo que podría reducir artificialmente la media y la varianza generales. Este método es ampliamente aceptado en la investigación de biomarcadores para manejar datos censurados por debajo del umbral de detección³⁵.

Con el objetivo de analizar si los biomarcadores identificados pueden ser útiles para evaluar el pronóstico de la enfermedad se evaluará la correlación de los biomarcadores que muestren diferencias estadísticamente significativas entre grupos con los valores de hemoglobina, utilizando la correlación de Pearson si se cumplen los supuestos de normalidad, o la correlación de Spearman en caso contrario.

Se considerará significación estadística cuando $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizará utilizando el software estadístico R e *IBM SPSS Statistics*, versión 29.0 para PC (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Descripción de los grupos a estudio

Durante el periodo de inclusión se inició tratamiento con bevacizumab a nueve pacientes, los cuales han finalizado al menos tres ciclos de tratamiento (fase de inducción -36 semanas-) (grupo A). La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue de $70 \pm 8,4$ años; cuatro (44,4%) eran mujeres y cuatro (44,4%) presentaban una variante patogénica en el gen *ENG*. Todos los pacientes presentaban epistaxis, todos tenían afectación GI en mayor o menor grado y siete de los pacientes (77,8%) tenían afectación hepática en diferentes grados y de diferentes tipos. A pesar de ello, la indicación de tratamiento con bevacizumab fue por clínica refractaria de ICGCE debida a afectación hepática (sin colangitis isquémica y sin indicación de trasplante hepático) en dos pacientes (22,2%) mientras que el resto tenían indicación por anemia grave por afectación GI. Ambos pacientes con clínica de ICGCE tenían afectación hepática con fístulas arteriovenosas de forma predominante, hipertrofia de la arteria hepática y presentaban unos IC de 4,5 y 5,3 (L/min/m²). De la misma cohorte, se obtuvieron los nueve controles con HHT sin indicación de tratamiento con bevacizumab emparejados según lo descrito (grupo B). Igualmente se seleccionaron nueve controles sin HHT (grupo C) emparejados por edad y sexo. En la [tabla 1](#) se deta-

llan las características clínicas basales y tratamientos de los tres grupos de pacientes. Se han detectado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de hemoglobina entre el grupo A y los grupos B y C, pero no entre estos últimos. También se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación del ESS entre el grupo A y B.

Discusión

Este es el primer estudio que busca definir el papel de diversos biomarcadores angiogénicos e inflamatorios durante el tratamiento con bevacizumab en pacientes con HHT. Su detección aportaría datos objetivos y reproducibles que permitirían guiar el tratamiento antiangiogénico con bevacizumab, con un nuevo enfoque de especial utilidad durante la fase de mantenimiento. Se han seleccionado biomarcadores con mayor evidencia o potencial relevancia en la HHT y otras enfermedades vasculares, que además pueden analizarse fácilmente en plasma o suero²³. Asimismo, permitirá comparar la situación basal de estos biomarcadores en pacientes con HHT con y sin indicación de bevacizumab, proporcionando información pronóstica sobre posibles diferencias entre ambos grupos. Por último, también se podrán comparar las concentraciones de estos biomarcadores en pacientes con y sin HHT, con un potencial papel de ayuda al diagnóstico en los pacientes con sospecha de HHT. Todo ello con el objetivo de avanzar en línea con la consolidación de la Medicina Personalizada o de Precisión, para maximizar la probabilidad de la eficacia terapéutica y reducir al mínimo el riesgo de toxicidad del tratamiento instaurado, de una manera más individualizada²¹⁻²³. Además, los resultados obtenidos permitirán generar hipótesis para su aplicación en otros escenarios, como por ejemplo en la anemia por sangrado. Al disponer datos clínicos y analíticos en los tres grupos, podremos analizar también la correlación de estos biomarcadores con una determinada enfermedad de base o afectación orgánica por la HHT, o en función de las cifras de hemoglobina. Para ello, será de utilidad las menores cifras de hemoglobina y mayor puntuación en el ESS que presentan los pacientes con HHT que reciben tratamiento con bevacizumab (grupo A), respecto los otros dos grupos.

La evaluación de biomarcadores entre pacientes con HHT y relacionado con su gravedad ha sido estudiada en el contexto del VEGF y la adrenomedulina. Respecto al VEGF, inicialmente Cirulli et al. observaron concentraciones elevadas de este biomarcador en pacientes con HHT respecto a controles sanos, aunque resultados posteriores no encontraron dichas diferencias^{26,36,37}. En el caso de la adrenomedulina, se encontraron concentraciones superiores en sangre y mayor expresión tisular en biopsias de telangiectasias cutáneas en pacientes con HHT respecto a los controles sanos²⁴. También se observaron concentraciones menores de ANGPT2 y sENG y concentraciones mayores de pentraxina 3 y el SDF-1 en pacientes HHT respecto a los controles^{27,28,38}. Se desconocen diferencias en el resto de los biomarcadores estudiados y en la mayoría, nunca se ha descrito dicha comparación²³.

Una de las limitaciones de este estudio es que la selección de los biomarcadores ha sido arbitraria. A pesar de ello, dicha selección ha sido muy amplia, abarcando gran canti-

Tabla 1 Características clínicas de los tres grupos a estudio

	Grupo A (n = 9)	Grupo B (n = 9)	Grupo C (n = 9)
Edad, media (SD)	70 (8,4)	72,1 (8,6)	69,8 (8,2)
Tabaquismo, n (%)			
Sí	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
No	6 (66,7)	5 (55,6)	8 (88,9)
Extabaquismo	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)
Hipertensión arterial, n (%)	7 (77,8)	5 (55,6)	4 (44,4)
Tratamiento farmacológico	7 (77,8)	5 (55,6)	4 (44,4)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	3 (33,3)	4 (44,4)	1 (11,1)
Tratamiento farmacológico	3 (33,3)	4 (44,4)	1 (11,1)
Dislipidemia, n (%)	2 (22,2)	1 (11,1)	5 (55,6)
Estatinas	2 (22,2)	1 (11,1)	4 (44,4)
Fibrilación auricular, n (%)	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (11,1)
Betabloqueador	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (11,1)
Anticoagulación	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
Cardiopatía isquémica, n (%)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
EPOC, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Hemoglobina basal, mediana [IQR]	87 [79-103]*	135 [115-152]*	145 [141-164]*
Afectación por HHT			
Estudio genético positivo, n (%)	9 (100)	9 (100)	
Variante en <i>ENG</i> , n (%)	4 (44,4)	4 (44,4)	
Variante en <i>ACVRL1</i> , n (%)	5 (55,6)	5 (55,6)	
Epistaxis, n(%)	9 (100)	9 (100)	
ESS, mediana [IQR]	5,7 [4,6-7,6]*	1,5 [1-2,9]*	
Afectación pulmonar, n (%)	3 (33,3)	2 (22,2)	
Afectación GI, n (%)	9 (100,0)	4 (44,4)	
Afectación del SNC, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Afectación hepática, n (%)	7 (77,8)	5 (55,6)	
Telangiectasias hepáticas, n (%)	7 (77,7)	4 (44,4)	
Fístulas arterio-venosas, n (%)	3 (33,3)	3 (33,3)	
Fístulas arterio-portales, n (%)	3 (33,3)	1 (11,1)	
Fístulas porto-sistémicas, n (%)	2 (22,2)	1 (11,1)	
IC (L/min/m ²), media (SD)	3,3 (1,1)	3,2 (0,74)	

ACVRL1: activin A receptor type II-like 1; AH: arteria hepática; ESS: *Epistaxis Severity Score*; ENG: endoglin; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI: gastrointestinal; HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria; IC: índice cardiaco; IQR: rango intercuartílico; SD: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central.

* p < 0,05.

dad de biomarcadores. También que, dado que se trata de un estudio exploratorio, se desconoce la magnitud de las potenciales diferencias de los biomarcadores entre los tres grupos, imposibilitando el cálculo de un tamaño muestral. Como en otros estudios exploratorios, este se ha basado más en la viabilidad de la prueba de concepto que en el poder estadístico. Otro aspecto sería la técnica y el momento de obtención de las muestras. Sin embargo, el hecho de repetir las determinaciones en los tres ciclos de la fase de inducción y en la de mantenimiento en los pacientes del grupo A, y en dos ocasiones en los pacientes del grupo B asegura un reflejo más real de la dinámica de las concentraciones de estos biomarcadores y contribuye a evitar potenciales variaciones intrapersonales durante el curso de la enfermedad. Por otro lado, al tratarse de un estudio unicéntrico, la selección de pacientes puede haber estado condicionada por las características propias del centro. Por todo ello, los resultados deberán interpretarse con cautela y considerarse

como generadores de hipótesis. Estos resultados requerirán ser validados en futuros estudios multicéntricos específicamente diseñados para ello y con mayor tamaño muestral.

Existe una necesidad de optimizar e individualizar la monitorización del tratamiento con bevacizumab en los pacientes con HHT. La incorporación en la práctica clínica habitual de la determinación de biomarcadores relacionados con la angiogénesis y la inflamación podría responder a esta necesidad. Los datos obtenidos mediante este estudio podrían contribuir a generar nuevas hipótesis para estudiar el beneficio clínico de determinados biomarcadores tanto a nivel fisiopatológico como terapéutico.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado mediante el proyecto de «Ayudas a la investigación FEMI» otorgado por la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI). También mediante los

proyectos PI20/00592 y PI23/00164 otorgados por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciado por la Unión Europea.

Consideraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación sobre Proyectos de Investigación Biomédica del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona, España; número de registro: PR061/23).

Consentimiento para la publicación de datos clínicos

Los pacientes implicados en este estudio han firmado un consentimiento informado para la distribución de datos clínicos y estos han sido anonimizados por un código de identificación alfanumérico. El modelo de consentimiento para la información al paciente con HHT y cesión de muestras biológicas y datos clínicos ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación sobre Proyectos de Investigación Biomédica del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona, España; número de registro: 2023/1377).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que soportan los hallazgos de este estudio están disponibles previa solicitud razonable al autor de correspondencia.

Agradecimientos

Queremos agradecer particularmente a los pacientes incluidos en el estudio y especialmente la colaboración del Biobanco HUB-ICO-IDIBELL (PT20/00171) integrado en la plataforma de Biobancos y Biomodelos del Instituto de Salud Carlos III y la *Xarxa de Bancs de Tumors de Catalunya* (XBTC). También queremos agradecer al Comité de Investigación del Hospital Universitari de Bellvitge por habernos otorgado una «Beca de investigación posresidencia del Hospital Universitari de Bellvitge (2022-2024)» imprescindible para llevar a cabo este proyecto. Con el apoyo institucional de CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Bibliografía

1. The portal for rare diseases and orphan drugs. [consultado 22 Jul 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net>.
2. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010;24:203–19.
3. Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J. Medical management of hereditary hereditary telangiectasia in adult patients. *Med Clínica*. 2019;152:274–80.
4. 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*. 2020;173:989–1001.
5. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91:66–7.
6. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, et al. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:138.
7. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;5:1–9.
8. Medina-Jover F, Riera-Mestre A, Viñals F. Rethinking growth factors: the case of BMP9 during vessel maturation. *Vasc Biol*. 2022;4:R1–14.
9. Meurer SK, Weiskirchen R. Endoglin: An 'Accessory' Receptor Regulating Blood Cell Development and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9247.
10. Al Tabosh T, Al Tarrass M, Tourvieille L, Guilhem A, Dupuis-Girod S, Bailly S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances. *J Clin Invest*. 2024;134:e176379.
11. Khalid SK, Garcia-Tsao G. Hepatic Vascular Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Semin. Liver Dis*. 2008;28:247–58.
12. Vázquez C, Gonzalez ML, Ferraris A, Bandi JC, Serra MM. Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia. *PLoS One*. 2020;15:e0228486.
13. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Schmuck B, Oltmer F, Geisthoff U, Hoppe F, et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Hematol*. 2017;92:E641–4.
14. 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*. 2012;307:948–55.
15. Riera-Mestre A, Mora Luján JM, Sanchez Martínez R, Torralba Cabeza MA, Patier de la Peña JL, Juyol Rodrigo MC, et al. Computerized registry of patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia (RiHHTa registry) in Spain: objectives, methods, and preliminary results. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018;218:468–76.
16. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet Med*. 2014;16:3–10.
17. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, Berrozpe A, Cerdà P, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: risk factors and endoscopic findings. *J Clin Med*. 2019;9:82.
18. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI Jr, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:59–65.
19. Torres-Iglesias R, Mora-Luján JM, Iriarte A, Cerdà P, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, et al. Long-term use of somatostatin analogs for chronic gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Med (Lausanne)*. 2023;12:1146080.
20. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021;106:2161–9.
21. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113:2335–62.

22. Riera-Mestre A, Cerdà P, Iriarte A, Graupera, Viñals M. Translational medicine in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Intern Med.* 2022;95:32–7.
23. Villanueva B, Cerdà P, Torres-Iglesias R, Rocamora JL, Figueras A, Viñals F, et al. Potential angiogenic biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia and other vascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2023;115:10–7.
24. Iriarte A, Ochoa-Callejero L, García-Sanmartín J, Cerdà P, Garrido P, Narro-Íñiguez J, et al. Adrenomedullin as a potential biomarker involved in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Intern Med.* 2021;88:89–95.
25. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:4.
26. Cirulli A, Liso A, D'Ovidio F, Mestice A, Pasculli G, Gallitelli M, et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol.* 2003;110:29–32.
27. Steineger J, Ueland T, Aukrust P, Michelsen A, Osnes T, Heimdal K, et al. Pentraxin 3 level is elevated in hereditary hemorrhagic telangiectasia and reflects the severity of disease-associated epistaxis. *Laryngoscope.* 2019;129:E44–9.
28. Wetzel-Strong SE, Weinsheimer S, Nelson J, Pawlikowska L, Clark D, Starr MD, et al. Pilot investigation of circulating angiogenic and inflammatory biomarkers associated with vascular malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:372.
29. 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.* 2011;48:73–87.
30. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2010;120:838–43.
31. Villanueva B, Cañabate A, Torres-Iglesias R, Cerdà P, Gamundí E, Ordi Q, et al. Minimal encephalopathy in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with portosystemic vascular malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19:484.
32. Villanueva B, Sánchez-Corral MÁ, Alba E, Ordi Q, Ruiz Y, Torres-Iglesias R, et al. Long-term follow-up of hereditary hemorrhagic telangiectasia patients without significant pulmonary right-to-left shunt at screening. *Eur J Intern Med.* 2024;132:106–12.
33. Riera-Mestre A, Cerdà P, Guzmán YC, Iriarte A, Torroella A, Mora-Luján JM, et al. Perioperative Complications and Long-Term Follow-Up of Liver Transplantation in Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia: Report of Three Cases and Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11:5624.
34. Torres-Iglesias R, Mora-Luján JM, Iriarte A, Cerdà P, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, et al. Long-term use of somatostatin analogs for chronic gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1146080.
35. Herbers J, Miller R, Walther A, Schindler L, Schmidt K, Gao W, et al. How to deal with non-detectable and outlying values in biomarker research: Best practices and recommendations for univariate imputation approaches. *Compr Psychoneuroendocrinol.* 2021;7:100052.
36. Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hörmann K, Hafner M, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica.* 2005;90:818–28.
37. Sadick H, Hage J, Goessler U, Bran G, Riedel F, Bugert P, et al. Does the genotype of HHT patients with mutations of the ENG and ACVRL1 gene correlate to different expression levels of the angiogenic factor VEGF? *Int J Mol Med.* 2008;22:575–80.
38. Ojeda-Fernandez L, Barrios L, Rodriguez-Barbero A, Recio-Poveda L, Bernabeu C, Botella LM. Reduced plasma levels of Ang-2 and sEng as novel biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Clin Chim Acta.* 2010;411:494–9.