



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



1218 ~ 2018

FACULTAD DE MEDICINA: GRADO EN ODONTOLOGÍA

**ALTERACIONES DE LA
HEMOSTASIA EN PACIENTES CON
TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA
HEREDITARIA (HHT)**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: África García Sánchez

Tutor: Miguel Pericacho Bustos

Junio, 2017

Resumen

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) es una enfermedad rara cuya prevalencia es de 1:5000, aproximadamente, y que se caracteriza por la presencia de epistaxis frecuentes, lesiones telangiectásicas en mucosas, malformaciones arteriovenosas (AVMs) y herencia familiar. A lo largo de los años se ha visto que la enfermedad está causada por la aparición de mutaciones en varios genes, que mayoritariamente participan en la angiogénesis. Sin embargo, hay pocos estudios sobre la base hemostásica de la enfermedad. La siguiente revisión bibliográfica se basó en la búsqueda de artículos en los que se haya estudiado tanto la hemostasia primaria como la secundaria, en pacientes con HHT, a fin de dar una explicación a los sangrados recurrentes y profusos que se presentan en esta enfermedad. Otro de los objetivos de este trabajo era estudiar la importancia desde el punto de vista del odontólogo, ya que muchas veces las lesiones aparecen en la mucosa oral y por tanto se puede diagnosticar de esa forma. Además, es importante conocer las posibles complicaciones derivadas de las malformaciones arteriovenosas, como las fístulas cerebrales y pulmonares o incluso aquellas malformaciones arteriovenosas que se pueden presentar a nivel bucal, a la hora de realizar un procedimiento dental. Por ello, es imprescindible saber cuáles son las condiciones de manejo ideal en estos pacientes para reducir el riesgo de complicaciones.

Palabras clave: *Hemorrhagic telangiectasia, platelets, clotting, coagulation, dentistry, exodontia.*

Abstract

Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia (HHT) is a rare disease which prevalence is about 1:5000 and that is characterized by frequent epistaxis, mucocutaneous telangiectasias, arteriovenous malformations (AVMs) and family heritage. Over the years, it has been described that the disease is related to mutations in a few genes that have been seen to participate in angiogenesis. However, there are very few studies about hemostatic disorders in this disease. The present bibliographic review analyzes primary and secondary hemostasis in HHT to explain the profuse and recurrent bleeding in this disease. Another objective was to investigate the importance from the dentist's point of view because telangiectasias can appear in the oral mucosa and so it can be diagnosed by them. Besides, it is important to know the possible complications of dental procedures derived from AVMs such as brain or pulmonary fistulas, even oral AVMs. So, it is essential for the dentist to know how to handle different situations with these patients to reduce the risk of complications.

Keywords: Hemorrhagic telangiectasia, platelets, clotting, coagulation, dentistry, exodontia.

Índice

1. Introducción

1.1. Historia

1.2. Diagnóstico

1.2.1. Criterios de Curaçao

1.2.2. Epistaxis

1.2.3. Telangiectasias

1.2.4. Malformaciones arteriovenosas

1.2.5. Exploración médica

1.2.6. Mutaciones genéticas

1.3. Tratamiento

1.4. Hemostasia

1.4.1. Hemostasia primaria

1.4.2. Hemostasia secundaria (Coagulación)

1.4.3. Fibrinólisis

2. Justificación

3. Objetivos

4. Material y metodología

5. Resultados

5.1. Alteraciones en la hemostasia primaria en pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

5.2. Alteraciones de la hemostasia secundaria y Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

5.3. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria y Odontología

5.3.1. Riesgo de rotura de telangiectasias o AVMs bucales

5.3.2. Riesgo de absceso cerebral o de infección pulmonar tras la extracción dentaria

6. Discusión

6.1. Alteraciones en la hemostasia primaria en pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

6.2. Alteraciones de la hemostasia secundaria y Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

6.3. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria y Odontología

7. Conclusiones

8. Bibliografía

1. Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), también llamada Síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad de carácter autosómico dominante¹ que causa displasias vasculares^{2,3}.

Es una enfermedad rara, por lo que puede ser poco conocida para algunos médicos y muchas veces el propio paciente no sabe que la padece⁴.

Su prevalencia es aproximadamente de 1:5000^{1,2,5}, sin embargo, está sometida a cierta variabilidad geográfica, siendo la prevalencia más alta en las Antillas holandesas¹.

Histológicamente, se observan colecciones superficiales de vasos dilatados con una capa de células endoteliales en la lámina propia y al microscopio electrónico se nota la falta de fibras elásticas perivasculares y de músculo liso⁶.

1.1 Historia

El primer autor que describió esta enfermedad fue Sutton en 1864, seguido por Babington en 1865, quien la definió como una enfermedad con epistaxis frecuentes⁶.

Es en 1896 cuando Rendu la describe como una pseudo hemofilia relacionada con epistaxis hereditaria en un hombre de 52 años que presentaba múltiples epistaxis y manchas hemangiomatosas en piel (cara y tronco) y en mucosas (oral, labios), además de las posibles telangiectasias nasales que podrían ser responsables de las epistaxis^{6,7}.

Osler en 1901 fue el autor de la primera descripción comprensiva de la HHT en tres pacientes y enfatizó en la naturaleza hereditaria^{6,7}.

Además de estos autores, Weber en 1907 concretó que la HHT es una entidad clínica distinta a la hemofilia hereditaria y reportó series de casos^{6,7}. Y, por último, Hanes en 1909 fue el que le puso el nombre de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT)⁶.

1.2 Diagnóstico

1.2.1 Criterios de Curaçao

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico, basándose en los Criterios de Curaçao:

- Historia familiar de primer grado con HHT
- Epistaxis espontáneas recurrentes
- Telangiectasias mucocutáneas (labios, cavidad oral, dedos, mucosa nasal y gástrica)
- Malformaciones Arterio-venosas (AVMs) en órganos viscerales (Pulmonares, hepáticas, cerebrales, gastrointestinales o espinales).

Si el paciente presenta al menos 2 síntomas, se considera probable que presente la enfermedad. Con 3 o 4 síntomas, se considera seguro el diagnóstico^{1,2}.

1.2.2 Epistaxis

Las epistaxis afectan a un 98% de los pacientes¹ y su grado de severidad depende de la duración y la frecuencia del sangrado. Pueden ser epistaxis de 1 min de duración cada par de meses o incluso hemorragias diarias múltiples que pueden precisar transfusión sanguínea². Estos sangrados suelen causar anemia ferropénica y ocurren como consecuencia de lesiones vasculares en mucosa nasal que se denominan telangiectasias. El aire pasa por la mucosa seca de la nariz y rompe las paredes frágiles de los vasos⁴.

1.2.3 Telangiectasias

Las telangiectasias aparecen en cara, pecho, manos y mucosas nasal, oral y gastrointestinal^{1,2,4}. Se desarrollan aproximadamente en la tercera década de la vida y suelen aumentar con la edad. Pueden ser de color rojo claro o morado y con la presión blanquean⁴. Muchas veces aparecen en la mucosa oral, lingual, palatina y del bermellón labial, por lo que el dentista puede llegar a ser clave para el diagnóstico de HHT⁶.



Figura 1. Telangiectasia en la cabeza del cornete inferior. [Imagen extraída del artículo de Chin et al. (2016)]¹

1.2.4 Malformaciones arteriovenosas

Las malformaciones arterio-venosas son la manifestación más peligrosa para la vida del paciente, sobre todo si se dan de forma asintomática en cerebro y pulmón, o si son sintomáticas gastrointestinales, hepáticas u orales. En estos casos se deberá realizar un seguimiento intenso y los tratamientos necesarios¹. Estas malformaciones también pueden llevar a un sangrado crónico, anemia, infarto y fallo cardíaco⁸.

- **Malformaciones arteriovenosas pulmonares:** se dan en un 15-30% de los pacientes con HHT. La importancia de estas lesiones reside principalmente en que se ve afectado el mecanismo de filtrado de bacterias y otras sustancias como coágulos o émbolos y esto conlleva el riesgo de absceso cerebral y accidente cerebrovascular al pasar de forma directa estas sustancias al corazón izquierdo y posteriormente al cerebro. Por ello, se debe realizar una exploración mediante ecocardiografía de contraste⁴.

Es importante el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones en embarazadas con HHT ya que tienen un alto riesgo de hemorragia durante el embarazo y el parto⁹.

La alta prevalencia de fístulas arteriovenosas pulmonares en pacientes con HHT parece aumentar en caso de extracción dental, debido a que no hay un mecanismo de

barrera que filtre las bacterias, aumentando así el riesgo de trombosis, y por ello es recomendable realizar profilaxis antibiótica previa¹⁰.

- **Malformaciones arteriovenosas cerebrales:** más del 10% de pacientes con HHT. Estas causan dolores de cabeza, ataques y hemorragias. La ruptura de una malformación arteriovenosa cerebral puede ser muy grave llevando a una incapacitación prolongada o incluso a la muerte. Se diagnostican mediante resonancia magnética nuclear⁴.

También se pueden producir abscesos cerebrales por predisposición del paciente que tenga AVMs durante una extracción dentaria. La mortalidad por absceso cerebral en estos pacientes es de un 10%, y por esta razón, es recomendable realizar profilaxis antibiótica⁶.

- **Malformaciones arteriovenosas hepáticas:** el 30% de pacientes con HHT tiene este tipo de malformaciones. Se diagnostica por un perfil anormal de enzimas hepáticas o por un encuentro accidental al realizar un estudio de imagen abdominal no relacionado con la propia enfermedad. Con estas malformaciones se puede originar hipertensión portal, enfermedad biliar y fallo cardíaco secundario a una derivación arteriovenosa hepática⁴.

Sólo el 5% de los pacientes con afectación hepática son sintomáticos^{11, 12}.

En malformaciones arteriovenosas hepáticas no se deben realizar biopsias hepáticas ya que hay un riesgo potencial de sangrado¹³.

Las personas con HHT o una malformación arteriovenosa pulmonar tienen un mayor riesgo de padecer absceso cerebral que aquellos que tienen predisposición a endocarditis bacteriana. Además, también tienen una mayor susceptibilidad a bacteriemia respecto a las personas que no tienen HHT¹⁴.

1.2.5 Exploración médica

Para completar el diagnóstico con los criterios de Curaçao y asegurarse de la presencia de malformaciones arteriovenosas, se realizan pruebas de imagen como ecocardiografías de contraste y resonancia magnética nuclear⁴.

- Ecocardiografía de contraste, para diagnosticar malformaciones arteriovenosas pulmonares. En caso de que nos diera un resultado negativo, se deberá repetir cada 3-5 años para monitorizar la aparición de estas malformaciones pulmonares.
- Resonancia magnética nuclear cerebral, sobre todo en niños con HHT posible o confirmada en los 6 primeros meses de vida. Si el resultado es positivo se deberá hacer un test más invasivo y tratamiento por un especialista.

En caso de que el paciente tenga hemorragia gastrointestinal, anemia de etiología desconocida o fallo cardiaco o hepático se deberá realizar un examen gastrointestinal y hepático⁴.

1.2.6 Mutaciones genéticas

Existen diferentes tipos de HHT en función de la variación genética. Las más conocidas son⁸:

- HHT 1 (39-59%): mutación en endoglin (ENG)
- HHT 2 (25-57%): mutación en ACVRL1 (ALK1)
- HHT 5 (<1%): mutaciones en genes de SMAD4 o GDF2
- El 15% restante de pacientes con HHT no se sabe realmente cuál es la mutación genética que la produce

Si encontramos una mutación genética causante de HHT en un individuo, se deberá buscar también en más miembros de la familia⁴.

Clínicamente, la HHT 1 y la HHT 2 son diferentes. Así, las epistaxis en HHT 1 aparecen más temprano y HHT 2 parece ser de carácter más progresivo con la edad y con mayor severidad y complicaciones de las mismas, recurriendo a tratamientos más

invasivos². Respecto a las AVMs, en HHT 1 son más frecuentes las cerebrales y pulmonares y en HHT 2, las hepáticas⁸.

1.3 Tratamiento

Debido a la presencia de anemia ferropénica, provocadas por las epistaxis recurrentes principalmente, el tratamiento suele ir acompañado de hierro por vía oral o incluso intravenosa y en los pacientes mayores de 35 se recomienda hacer un recuento de hemoglobina y de niveles de hematocrito. En los casos más graves se pueden necesitar transfusiones sanguíneas⁴.

Los pacientes con epistaxis recurrentes se pueden tratar de manera conservadora y quirúrgica. El tratamiento conservador consiste en medidas locales para mantener hidratada la mucosa nasal con cremas protectoras o suero salino^{1,4}. Además, se está investigando actualmente el control de la epistaxis por medio de aceites de geranio de rosa o sésamo para el control de la epistaxis y parecen ser capaces de controlar la hidratación y formación de una capa protectora duradera, aunque aún se necesitan más estudios¹⁵.

Una opción para aquellos pacientes a los que no les importa la estética, tienen como opción los obturadores nasales, aunque la evidencia es limitada¹⁶.

Entre las terapias médicas podemos encontrar el Bevacizumab (Avastin®) que es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y se usa por vía intranasal tópica o inyectada. Se ha visto que reduce la severidad y frecuencia de la epistaxis y que su eficacia mejora si se combina con láser¹. Otra opción sería la terapia hormonal con estrógenos^{1,4}, aunque también es efectivo el Tamoxifen que es un anti-estrógeno. Existen terapias alternativas como el uso de beta-bloqueantes como el Timolol tópico, el ácido tranexámico, el tetradecil sulfato de sodio que reducen la epistaxis, y la Talidomida que induce a la maduración de los vasos sanguíneos y los hace menos friables, pero aún se necesitan más estudios¹.

En estos pacientes también se pueden realizar tratamientos quirúrgicos, como la electrocoagulación con láser (como el Nd:YAG) para las telangiectasias nasales, en caso de que no funcionen los tratamientos no quirúrgicos. Se ha visto que el uso de láser es efectivo para la epistaxis^{1,4}.

La coablación es otro tratamiento quirúrgico de la HHT y supone un gran avance. Este es un método en el que por radiofrecuencia se destruye el tejido blando a temperaturas relativamente bajas (40-70°) y parece ser una alternativa muy útil¹.

Por otro lado, el empleo de la embolización como método de tratamiento de HHT tiene poca evidencia científica¹, Sin embargo, se habla de su utilidad a corto plazo en epistaxis grandes⁴.

Otro de los tratamientos quirúrgicos para el tratamiento de la epistaxis es la dermoplastia septal o septodermoplastia, que consiste en la resección de mucosa nasal y posterior injerto de dermis, y el procedimiento de Young, en el que se oblitera el vestíbulo nasal de forma uni o bilateral, esta última produce anosmia y respiración oral^{1,4}.

Como ya hemos explicado, aquellos pacientes que tengan malformaciones arteriovenosas o que aún no se les haya explorado se debe realizar una profilaxis antibiótica previa a un tratamiento dental u otros procedimientos médicos en los que se puedan desarrollar infecciones o abscesos cerebrales^{17, 18}.

Las hemorragias gastrointestinales se tratan mediante láser por endoscopia y si hay enfermedad hepática que desarrolla fallo hepático se debe realizar un trasplante de hígado. Las malformaciones arteriovenosas cerebrales se tratan con embolización, radioterapia o cirugía y las pulmonares con embolización⁴.

1.4 Hemostasia

Cuando aparece una lesión vascular, se pone en marcha un mecanismo: la hemostasia. Esta tiene dos fases principales, en la primera se produce una vasoconstricción y se forma un tapón plaquetario

(hemostasia primaria) y de la segunda fase se encarga la coagulación sanguínea (hemostasia secundaria)¹⁹.

1.4.1 Hemostasia primaria

- **Vasoconstricción:** gracias a este mecanismo se puede disminuir el flujo sanguíneo y limitar la extravasación. Al dañarse el endotelio se activan las plaquetas y se liberan sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano A₂, la serotonina y la endotelina 1 (liberado gracias a la trombina)¹⁹.
- **Formación del tapón plaquetario:** la activación de las plaquetas sucede en caso de lesión vascular, es entonces cuando se adhieren al endotelio y entre ellas. Esto sucede gracias a las integrinas que ayudan a la unión al endotelio de las plaquetas y al factor de Von Willebrand a un receptor plaquetario, el cual es liberado por las plaquetas y el endotelio. Durante este proceso, las plaquetas liberan moléculas como el ADP, la serotonina y el Tromboxano A₂ y se amplifica la adhesión y la agregación plaquetaria. Gracias al fibrinógeno se forman puentes intercelulares que generan el tapón plaquetario^{19,20}.

1.4.2 Hemostasia secundaria (Coagulación)

Consiste en la formación de una red de fibrina estable y plaquetas que se denomina trombo. Esto ocurre gracias a la activación secuencial de diferentes factores de la coagulación (Figura 2), culminando en la activación de la trombina, cuyo precursor es la protrombina y se encarga de la conversión del fibrinógeno en monómeros de fibrina que después polimerizan de forma espontánea para dar lugar a un polímero de fibrina. Con la activación del factor de coagulación XIII por la trombina, se dan entrecruzamientos en el polímero y se forma una red estable de fibrina¹⁹.

La formación de la trombina es el final de la vía común de la coagulación. Para la transformación de la protrombina en trombina (Figura 3), se necesita la activación del factor X, que se puede dar por la vía intrínseca o la extrínseca y ambas confluyen en la vía común¹⁹.

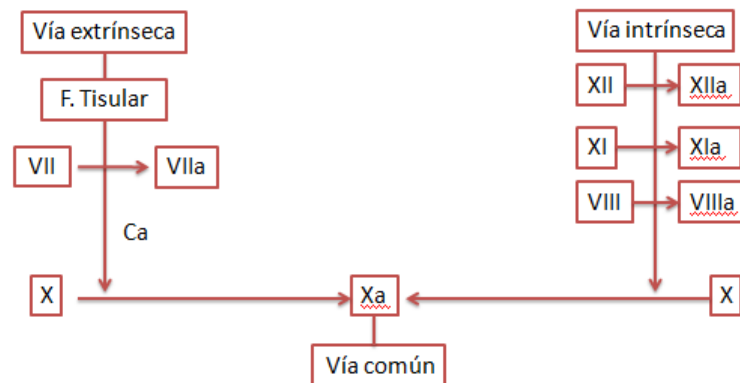


Figura 2. Vía extrínseca e intrínseca de la cascada de la coagulación. (Elaboración propia)

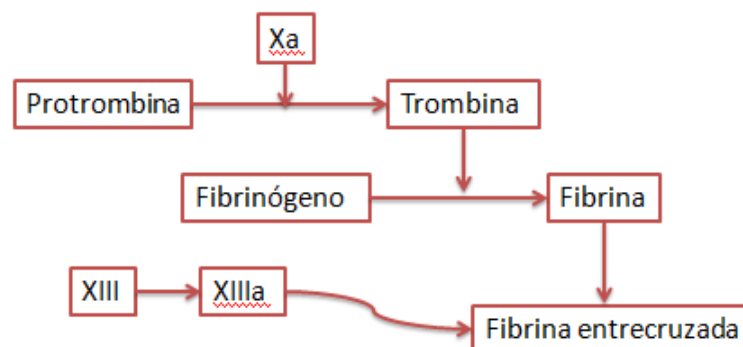


Figura 3. Activación de la trombina y formación de red de fibrina. (Elaboración propia)

1.4.3 Fibrinólisis

Cuando ya se ha formado el coágulo, éste puede ser invadido por los fibroblastos o puede disolverse. Este mecanismo hace que se mantenga la sangre en estado fluido y no se forme fibrina esporádicamente en los vasos. La plasmina es la encargada de disolver el coágulo y su precursor es el plasminógeno que se activa mediante el activador tisular del plasminógeno. Los niveles del

activador son aumentados por las catecolaminas y la bradicinina. La presencia de fibrina acelera la conversión del plasminógeno en plasmina^{19,21}.

2. Justificación

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad rara poco estudiada y por ello su etiopatogenia no es conocida por completo. Se ha visto que es una enfermedad de carácter genético, pero, sin embargo, existen muchos interrogantes sobre esta enfermedad.

La clínica característica de esta enfermedad es la presencia de hemorragias recurrentes, frecuentes y prolongadas. En algunas ocasiones los sangrados de estos pacientes son muy profusos y ponen en riesgo la vida del paciente, por lo que requieren transfusiones sanguíneas. Se ha descrito que su origen es una angiogénesis deficitaria, la cual hace que las paredes de los vasos sanguíneos sean frágiles y se rompan con facilidad. Esta teoría explica que los sangrados sean recurrentes y frecuentes pero, ¿por qué son intensos?

Por esta razón, se ha realizado esta revisión bibliográfica con el fin de comprobar si se ha estudiado con anterioridad que, además de la angiogénesis, algún mecanismo de la hemostasia esté alterado en la HHT.

La mayor parte de las veces se pueden encontrar las lesiones vasculares en los tejidos orales. De ahí se deriva la importancia de estudiar esta enfermedad en el ámbito de la odontología, ya que los odontólogos pueden ser los primeros en diagnosticarla y deben saber cómo tratar a estos pacientes de una manera correcta.

3. Objetivos

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es analizar los estudios realizados sobre las afectaciones en los mecanismos de la hemostasia en pacientes con HHT para determinar si la hemorragia prolongada se debe sólo a la angiogénesis defectuosa o si otro mecanismo relacionado con la hemostasia está alterado.

Los objetivos específicos son:

1. Analizar si se han descrito posibles alteraciones en la hemostasia primaria relacionadas con la HHT.
2. Comprobar si hay estudios sobre la afectación de la hemostasia secundaria en HHT.
3. Revisar las pautas que debe seguir un odontólogo al tratar con un paciente que padezca HHT.

4. Material y Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica de 43 artículos en la base de datos electrónica *PubMed* y 2 libros de la biblioteca de la *Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca*.

El sistema de búsqueda *Pubmed*, permite el acceso a bases de datos bibliográficas de índole científica recopilados por la National Library of Medicine (NLM) y desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) en Estados Unidos.

Para la selección de los artículos se usaron como criterios de inclusión y exclusión:

- Artículos en inglés (se excluyeron artículos en japonés o alemán)
- Artículos a texto completo o *abstract* (debido a la escasez de artículos)

Las palabras clave utilizadas fueron: *Hemorrhagic telangiectasia, platelets, clotting, coagulation, dentistry, exodontia*.

De este modo, se realizaron distintas búsquedas en *Pubmed* siguiendo las pautas que se recogen en la tabla 1 y 2.

Palabras clave	HHT + Primary Hemostasis	HHT + Secondary Hemostasis	HHT + Coagulation	HHT + Etiology
Resultados totales	5	4	137	2187

Tabla 1. Historial de búsqueda de artículos en Pubmed

Palabras clave	Platelets + Hemorrhagic Telangiectasia	Hemorrhagic Telangiectasia + Dentistry	Hemorrhagic Telangiectasia + Exodontia	Hemorrhagic Telangiectasia + Clotting
Resultados totales	20	28	4	136

Tabla 2. Historial de búsqueda de artículos en Pubmed

La realización del escrito se realizó con un ordenador personal Asus, con un paquete Office 2010.

Debido a la falta de artículos se seleccionaron sin un límite de antigüedad. Por lo tanto se han utilizado artículos de 2016 a 1964.

5. Resultados

La búsqueda inicial se realizó el día 20/12/2016 a modo de guía pero sin selección de artículos, excepto para “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia + Etiology”:

- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia + Primary hemostasis: 5 artículos
- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia + Secondary hemostasis: 4 artículos
- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia + Coagulation: 137 artículos
- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia + Etiology: 2187 artículos de los que se seleccionaron 16 para la introducción.

La búsqueda definitiva se realizó en dos días, cambiando las palabras clave para conseguir una mayor cantidad de artículos:

12/02/2017:

- Platelets + Hemorrhagic Telangiectasia: 20 artículos de los cuales se eligieron 8
- Hemorrhagic Telangiectasia + Dentistry: 28 artículos de los que se seleccionaron 8 (3 de los 28 no tenían *abstract*)
- Hemorrhagic Telangiectasia + Exodontia: 4 artículos (ya elegidos al aparecer en la búsqueda con el descriptor “Dentistry”)

27/02/2017:

- Hemorrhagic Telangiectasia + Clotting: 136 artículos de los que se consiguieron 12 y se seleccionaron 11, ya que uno no hacía referencia a lo que se requería.

A continuación, se presentan los diferentes apartados en los que se ha dividido esta revisión, ordenando de manera cronológica los artículos que aparecen en cada uno de ellos.

5.1 Alteraciones en la hemostasia primaria en pacientes con Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Shovlin *et al.* estudiaron el riesgo de infarto isquémico en pacientes con HHT y PAVMs, formulando la hipótesis de que el déficit de hierro en estos pacientes probablemente mejora la agregación plaquetaria. El déficit de hierro en HHT se debe a las hemorragias frecuentes. También este artículo hace referencia a la mayor presencia de PAVMs en pacientes con HHT1, de las cuales puede provenir un émbolo, aumentándose el riesgo de infarto en función de la severidad de las mismas.

Además, en este estudio, casi la mitad de los pacientes tenían factores de riesgo neurovasculares asociados a infarto (fumadores, hipertensión, diabetes,...) y la mayoría estaba recibiendo tratamiento por el déficit de hierro. Se vio que los infartos eran más frecuentes en pacientes con al menos un infarto previo y en pacientes con déficit de hierro sérico (6 $\mu\text{mol/L}$ de hierro sérico implica un riesgo doble de sufrir infarto isquémico respecto a la norma). En aquellos pacientes que se trató la anemia, se corrigió la agregación plaquetaria, confirmándose así que la respuesta alterada de la agregación plaquetaria en estos pacientes se debe a las plaquetas y que hay una agregación plaquetaria más rápida en pacientes con déficit de hierro²².

McCaughan *et al.* describieron un caso clínico de terapia fotodinámica (PDT) en un paciente con hemorragias recurrentes amenazantes de su vida. Esta técnica se usa para destruir tumores malignos gracias a la aplicación de un fotosensibilizador que absorbe energía lumínica causando trombosis de células tumorales y daño a pared celular y mitocondrias. Del mismo modo, disminuye las hemorragias y hace que desaparezcan las telangiectasias en pacientes con HHT, permitiendo su uso en las hemorragias pulmonares. El paciente del caso clínico tenía 42 años con PAVMs, HHT y EPOC y había requerido varias veces tratamiento con emboloterapia de urgencia además de transfusiones de sangre y plaquetas. Se le realizó la PDT en 7 regiones distintas de los bronquios con 630 nm de un sistema de láser de Argón con una punta difusora para activar el fotosensibilizador (dihematoporfirinetor) inyectado previamente (4h después de la inyección hubo exudado de sangre no coagulada de los vasos

bronquiales que requirió succión). Tras el tratamiento con PDT, disminuyó tanto la hemorragia que no se necesitó succión. A pesar de que se le tuvo que repetir a los 26 meses, se mejoró la calidad de vida del paciente, requiriendo ventilación asistida sólo por la noche²³. La importancia de esto respecto a las plaquetas, aunque este artículo no nos habla de si está afectada la hemostasia primaria es que la PDT hace que se forme un trombo y se controle el sangrado de los vasos independientemente de la causa y la localización, y que es una posible opción de tratamiento para las epistaxis incontroladas de estos pacientes²³.

En el artículo escrito por Kawamura *et al.*, en japonés, del cual sólo se encontró el *abstract*, se hizo un estudio de 87 casos de HHT con fístula arteriovenosa pulmonar de los cuales, a pesar de que no era el objeto del estudio, en uno se vio la agregación plaquetaria disminuida²⁴.

Según el estudio realizado a una familia caucásica por Hanna *et al.*, en el que se asociaba la enfermedad de Von Willebrand y la telangiectasia vascular con una hemoglobinopatía caracterizada por la presencia de hemoglobina S. Sin embargo, se vio que el patrón de herencia de las enfermedades no estaba relacionado y que la presencia de hemoglobina S no interfiere con la agregación de las plaquetas en respuesta a la ristocetina (cofactor de ristocetina o factor de Von Willebrand)²⁵.

Bick en su estudio sobre la Coagulación Intravascular Diseminada (DIC) asociada a HHT, describe la presencia de alta incidencia de alteraciones de la hemostasia en pacientes con HHT siendo la más frecuente la DIC en un 51% de los pacientes estudiados. La DIC se da en los estadios iniciales de la HHT y puede deberse a una alteración en la cascada de la coagulación o a una reacción de liberación de plaquetas. La mayoría de las DIC que se encontraron fueron agudas y en algunos pacientes se manifestó como una hemorragia fulminante. Todos los pacientes respondieron a pequeñas dosis de heparina o antiplaquetarios y los que tenían DIC crónica se trataron con agentes antiplaquetarios. Además algunos sufrieron trombosis venosas recurrentes y difusas o embolia pulmonar²⁶.

En otro artículo, el de Muntean *et al.*, el cual está en alemán y sólo se pudo sacar información del *abstract*, se estudió a una niña de 8 años con HHT que presentaba una alteración en la hemostasia primaria. La adhesividad plaquetaria y la vida plaquetaria estaban disminuidas, y por lo tanto el tiempo de sangrado estaba al límite de lo normal. Sin embargo, la agregación plaquetaria y la coagulación plasmática estaban normales, al igual que el contenido de ADP²⁷.

Larsson estudió a una mujer de 37 años con HHT, la cual presentaba un tiempo de sangrado aumentado (método de Ivy), adhesión plaquetaria disminuida y agregación plaquetaria también disminuida tras la adición de ADP. Este autor defiende que hay que tener en cuenta la posibilidad de defectos funcionales de las plaquetas en pacientes con HHT y que las AVMs a veces se acompañan de desórdenes sistémicos de la hemostasia con diátesis hemorrágica. A la paciente se le realizaron estudios de la coagulación en los que se encontró: factores de la coagulación normales excepto por una disminución de la actividad del factor V, actividad fibrinolítica normal, recuento de plaquetas ligeramente reducido en primer lugar y normal en la segunda examinación, adhesión y agregación plaquetaria disminuidas y con sensibilidad disminuida a ADP. El defecto en la adhesión y agregación plaquetaria se vió que fueron los responsables de la prolongación del tiempo de sangrado, además de que esto incrementa considerablemente el riesgo de sangrado asociado a AVMs. Por lo tanto, el autor deduce que en los pacientes con HHT están contraindicados aquellos fármacos que reducen la actividad plaquetaria y en caso de pérdida severa de sangre e hipovolemia deberán administrarse expansores del plasma o transfusión sanguínea considerándose la transfusión de plaquetas concentradas si es posible. La fase de coagulación parece estar menos dañada a no ser que haya daño hepático²⁸.

Según el estudio de Muckle *et al.* se establece que muchos de los pacientes de HHT tienen también un defecto generalizado en la hemostasia primaria que consiste en una inusual disminución de los niveles de adhesión plaquetaria, lo que hace que haya una diátesis hemorrágica característica en estos pacientes. En este estudio, los recuentos de

“plaquetas adherentes in-vivo” (I.V.A.P.) en pacientes con HHT y enfermedad de Von Willebrand estaban por debajo de la norma. Los pacientes del estudio habían sido tratados con hierro por vía oral al menos cuatro semanas antes del recuento y se debe hacer alusión a que los recuentos totales de plaquetas fueron normales. Estos resultados indican una posible correlación entre la disminución del recuento de I.V.A.P. con las manifestaciones hemorrágicas de HHT, aunque a pesar de esto, no es tan cercana la correlación entre el recuento de I.V.A.P. y la frecuencia y severidad del sangrado. Además se vió que el recuento de plaquetas en sangre procedente de una telangiectasia no se diferencia significativamente de la sangre venosa. En aquellos pacientes que tienen menos problemas de sangrado suelen darse unos valores más altos de I.V.A.P. que los que tienen una mayor severidad del sangrado. Sin embargo, en este estudio se determinó que la anemia resultante de los sangrados no es la explicación de los niveles bajos de I.V.A.P. y que la diátesis hemorrágica no está directamente asociada a las telangiectasias en aquellos pacientes con niveles bajos de I.V.A.P., siendo muy bajos estos niveles en algunos pacientes con sangrado severo²⁹.

Se presenta a continuación la Tabla 3, referente a los diferentes 8 artículos ordenados cronológicamente, encontrados en la búsqueda con los descriptores *platelets+Hemorrhagic telangiectasia*.

Autores	Tipo de estudio	Resultados y Conclusiones
Shovlin et al.²² (2014)	-Estudio de cohortes (497 pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> -Déficit de hierro por hemorragias + PAVMs (más en HHT1) -Agregación plaquetaria más rápida con déficit de hierro -Tto anemia → corrige agregación plaquetaria -Rpta. Alt. agregación plaquetaria -Riesgo de infarto > con severidad de la PAVM.
McCaughan et al.²³ (1996)	-Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> -Mejora calidad de vida de pacientes con hemorragias profusas frecuentes -Exitoso -Posible opción de tto epistaxis incontroladas -No habla sobre afectación de la hemostasia primaria en HHT

Kawamura et al.²⁴ (1994)	-7 casos de pacientes con fístula arteriovenosa pulmonar en HHT -Resumen de 80 casos reportados	-Pacientes con fístulas bilaterales y múltiples más frecuentes en pacientes con HHT que sin ella. -Agregación ↓ sólo en un caso. -HHT → varios alotipos de HLA
Hanna et al.²⁵ (1984)	-Estudio de una familia con múltiples desórdenes hematológicos (Enfermedad de Von Willebrand tipo IIA, telangiectasia vascular y hemoglobinopatía).	-Hb S no interfiere con la agregación plaquetaria en rpta. a ristocetina -Patrón genético no relacionado
Bick RL.²⁶ (1981)	-Estudio clínicos sobre 47 pacientes	-DIC en pacientes con HHT (51%) -DIC → alt. cascada de coagulación + liberación de plaquetas -Mayoría de DIC agudas -Trombosis venosas recurrentes y difusas en 3% pacientes con DIC y HHT y en 1.5% embolia pulmonar.
Muntean et al.²⁷ (1978)	-Estudio de hemostasia en HHT en una niña de 8 años (Caso clínico)	-Anormalidad hemostasia primaria: ↓ adhesividad y vida plaquetaria. -Tiempo de sangrado al límite de lo normal -Agregación plaquetaria, contenido de ADP plaquetario y coagulación plasmática normales
Larsson SO²⁸ (1974)	-Estudio de hemostasia en HHT en mujer de 37 años (Caso Clínico)	-Adhesión y agregación plaquetaria disminuidas → prolongación del tiempo de sangrado → ↑Riesgo de sangrado asociado a AVMS -Fase de coagulación menos dañada excepto daño hepático.
Muckle et al.²⁹ (1964)	-Estudio sobre la I.V.A.P. en 22 pacientes con HHT. (Cohortes)	-↓ I.V.A.P. en pacientes con HHT → Diátesis hemorrágica -Recuentos totales de plaquetas normales -Posible correlación entre ↓ recuento I.V.A.P. con manif. Hemorrágicas -↓problemas de sangrado=↑I.V.A.P. -Anemia por sangrado no explica ↓I.V.A.P. -Diátesis hemorrágica no asociada a telangiectasia en ↓I.V.A.P. -Sangrado severo → ↓↓ I.V.A.P.

Tabla 3. Estudios que hacen referencia a alteraciones en la hemostasia primaria en HHT

Dos de los artículos revisados para el apartado siguiente, también hacen referencia a alteraciones en la coagulación primaria. Uno es el de Sureda *et al.*, que concluye que existen alteraciones en parámetros de la agregación plaquetaria³⁰ y el otro es Ahr *et al.*, que argumenta que no hay evidencias científicas respecto a la afectación de la hemostasia primaria en pacientes con HHT³¹.

5.2 Alteraciones de la hemostasia secundaria y Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Finsterer *et al.* en su estudio sobre la hipercoagulabilidad en HHT asociada a epilepsia, partían de la relación de ambas enfermedades debido a la existencia de AVMs cerebrales. También se estudió la relación de la HHT con hipercoagulabilidad, que podría originarse por anemia ferropénica tras una hemorragia al aumentar los niveles de factor VIII en plasma y, consecuentemente, el riesgo de tromboembolismo venoso. Por ello, las trombosis recurrentes en este tipo de pacientes se atribuyen a la elevación del factor de coagulación VIII en plasma. En el caso que fue estudiado en este artículo, la trombosis se originó a pesar de la anticoagulación oral, lo cual es inusual y la epilepsia está presente a pesar de la ausencia de AVMs cerebrales. Estos autores defienden que para prevenir accidentes cerebrovasculares isquémicos se deben controlar los niveles de hierro en suero correctos, proporcionando el tratamiento antitrombótico si está indicado, aunque el uso de anticoagulantes es cuestionable en estos pacientes debido al riesgo de sangrado³².

En otro caso clínico presentado por Dittus *et al.*, la paciente con HHT presentaba epistaxis muy recurrentes y AVMs pulmonares. Los autores hacen referencia al uso de antitrombóticos en HHT debido a la presencia de eventos de coagulación y al consecuente aumento del riesgo de sangrado, por ello añaden que los anticoagulantes que se usen, deberán ser aquellos que conlleven un menor riesgo de sangrado: bajas dosis de warfarina, bajas dosis de aspirina y apixaban. Además, revisaron un estudio en pacientes con HHT tratados con antiplaquetarios o anticoagulantes en el que se vio que no había cambios en la epistaxis ni se registraron más eventos hemorrágicos relacionados con los tratamientos

antitrombóticos, que la epistaxis severa es la complicación más frecuente³³.

Estudios como el de Livesey *et al.* avalan que el déficit de hierro en suero está relacionado con la elevación del factor VIII de la coagulación en plasma y que esto está asociado a un aumento del riesgo de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda (TVP). En HHT hay una alta tasa de embolismo pulmonar posiblemente debida al aumento del factor VIII. Además, en el estudio se vió que estaban asociados los elevados niveles de factor VIII y factor de Von Willebrand. Existe una alta proporción de pacientes con HHT que tienen déficit férrico y elevados niveles de factor VIII plasmático asociados a riesgo de tromboembolismo venoso. Por lo tanto, la elevación de los niveles de factor VIII son los mayores predictores de riesgo de tromboembolismo venoso, siendo más frecuentes los pulmonares en pacientes con HHT hospitalizados durante un largo periodo de tiempo con períodos inflamatorios o de inmovilización, y particularmente siguiendo abscesos cerebrales inducidos por PAVMs³⁴.

Otro de los estudios, el de Shovlin *et al.*, del que sólo pudimos obtener el *abstract*, se vió que estaba aumentado el factor VIII y los antígenos del factor de Von Willebrand en gran parte de los pacientes con HHT estudiados. De todo ello se deduce que hay cierta relación entre HHT y la elevación del antígeno del factor VIII que puede influir en el riesgo trombótico y que por ello deben tomarse ciertas consideraciones individuales sobre el riesgo-beneficio en el manejo de estos pacientes³⁵.

En una carta al editor del European Journal of Haematology en el año 2000 que se revisó, se hacía referencia a la deficiencia de proteína S en una familia con HHT. La deficiencia de la proteína S es una alteración protrombótica heredada en la que se presenta trombosis venosa recurrente y/o embolia pulmonar. Se añade la posibilidad de tratamiento anticoagulante en estos pacientes y que esta alteración protrombótica combinada con HHT podría ser una ventaja a la hora de disminuir la severidad de los problemas hemorrágicos en estos pacientes³⁶.

Es posible la afectación local de las células endoteliales al no encontrarse alteraciones significantes de parámetros de agregación plaquetaria y del sistema fibrinolítico en un estudio de 7 pacientes con

HHT, realizado por Sureda *et al.*, del que sólo se pudo extraer el *abstract*, y no hace referencia a la fase de hemostasia secundaria³⁰.

Una revisión de la literatura realizada en 1991 por Sugiura *et al.* sobre la coexistencia de la enfermedad de von Willebrand y HHT reveló que es inevitable que se asocien estas dos enfermedades debido a la alteración de las células endoteliales, en las que se sintetiza también factor de von Willebrand. Estos pacientes presentan disminución de antígenos de los factores VIII y Von Willebrand, junto a alteraciones de la función plaquetaria y tiempos de sangrado aumentados³⁷.

Iannuzzi *et al.* realizaron un estudio sobre la posible relación genética entre la enfermedad de Von Willebrand y HHT (previa al estudio genético de HHT, el cual no se conocía). De todas formas, concluyeron que entre ambas enfermedades no hay una relación genética a pesar de que coexisten en algunas familias. Y dedujeron que es posible que en estos casos, la HHT sea leve y al exacerbarse la disminución del factor de von Willebrand, se hace aparente la clínica de HHT³⁸.

Otro artículo más, trata sobre la enfermedad de Von Willebrand y la HHT. Ahr *et al.* realizaron un estudio en 10 pacientes con HHT, en los que no se pudo detectar ningún defecto de la hemostasia, aunque dos de ellos presentaron un aumento del factor VIII y del tiempo de hemorragia. Se revisaron otros estudios, concluyendo que hay poca evidencia de que esté afectada la hemostasia primaria, sin embargo hay estudios que postulan la presencia de un defecto secundario en la hemostasia, pero no fue completamente apreciado el papel de las plaquetas y del factor VIII. En la mayoría de los casos de asociación de las dos enfermedades no se podían confirmar porque no existía suficiente información diagnóstica³¹.

El primer artículo encontrado que habla sobre la posible deficiencia de factor VIII en HHT fue escrito por Esham *et al.* en 1974 y de este, sólo está disponible el *abstract*³⁹.

A pesar de que la fibrinólisis se considera una fase aparte de la hemostasia secundaria, parece interesante resaltar el *abstract* estudio encontrado en este apartado, realizado por Kwaan *et al.* en el que se realizó una biopsia de las lesiones telangiectásicas de pacientes con HHT y el posterior examen histoquímico que mostró un aumento del activador del

plasminógeno y, por tanto, los autores sugieren un papel de la fibrinólisis en estos pacientes. Además la aplicación tópica de ácido aminocaproico detiene de forma efectiva la epistaxis⁴⁰.

En la siguiente tabla (*Tabla 4*) aparecen los resultados encontrados respecto a los descriptores: *Clotting + Hemorrhagic Telangiectasia*.

Autores	Tipo de estudio	Resultados y conclusiones
Finsterer et al.³² (2015)	-Caso clínico	-Hipercoagulabilidad y anemia ferropénica → ↑f.VIII en plasma → ↑tromboembolismo venoso -Epilepsia asociada a HHT sin AVMs cerebrales
Dittus et al.³³ (2015)	-Caso clínico: mujer mayor con epistaxis muy recurrentes (5 al día) y AVMs pulmonares.	-Tto con antiplaquetarios o anticoagulantes sin cambios en eventos hemorrágicos relacionados con el tratamiento antitrombótico en HHT. -Epistaxis severa → complicación más frecuente de tto antitrombótico.
Livesey et al.³⁴ (2012)	-Estudio retrospectivo de 609 pacientes	-Relación déficit de hierro en suero y ↑f. VIII en plasma. -↑ riesgo de tromboembolismo venoso. -↑ f. VIII → Mejor predictor de riesgo de tromboembolismo venoso. -↑Riesgo tromboembolismo pulmonar, mayor en hospitalizados durante un largo periodo de tiempo y de abscesos cerebrales inducidos por PAVMs.
Shovlin et al.³⁵ (2007)	-Estudio de casos y controles (309 pacientes)	-↑Ag f. de Von Willebrand y f. VIII en HHT. -Relación HHT y ↑ del antígeno de f. VIII puede influir en el riesgo trombótico.
Carta al editor (Eur J Haematol) ³⁶ (2000)	-Carta al editor	-Alt. protrombóticas debidas al déficit de proteína S podrían ser ventajosas para disminuir la severidad de las hemorragias en pacientes con HHT.
Sureda et al.³⁰ (1991)	-Estudio retrospectivo (7 pacientes)	-No hace referencia a la fase de hemostasia secundaria -Posible afectación de las células endoteliales al no encontrarse alteraciones significantes de parámetros de agregación plaquetaria y sistema fibrinolítico.
Sugiura et al.³⁷ (1991)	-Revisión bibliográfica (asociación de enf. de Von Willebrand y HHT)	-↓Ag f. de Von Willebrand y f. VIII en sangre y función plaquetaria:↑ tiempo de sangrado

Iannuzzi et al.³⁸ (1991)	-Estudio retrospectivo: dos familias sobre la relación genética entre enfermedad de Von Willebrand y HHT (previa al estudio genético de HHT)	-No relación genética -Coexistencia en algunas familias si tienen la misma mutación genética
Ahr et al.³¹ (1977)	-10 casos clínicos de HHT con posible enfermedad de Von Willebrand. -Revisión bibliográfica	-No defectos en hemostasia en ninguno de los pacientes -2 pacientes ↑ de f. VIII y tiempo de hemorragia -↓Evidencia de afectación de hemostasia primaria y posible afectación de la secundaria.
Esham et al.³⁹ (1974)	-Caso clínico	-Posible deficiencia de f. VIII en HHT
Kwaan et al.⁴⁰ (1973)	-No específica	-↑ activador del plasminógeno en lesiones telangiectásicas → posible afectación de la fibrinólisis. -Aplicación tópica de ácido aminocaproico detiene de forma efectiva las epistaxis.

Tabla 4. Estudios que hacen referencia a alteraciones en la hemostasia secundaria en HHT

Hay artículos del primer apartado sobre la hemostasia primaria como el de Bick, que también hablan sobre la afectación como el de Bick *et al.* que indica que hay DIC en los pacientes con HHT²⁶, y el de Larsson, quien defiende que la coagulación está menos dañada que la hemostasia primaria excepto en los casos en los que haya patología hepática²⁸.

5.3 Telangiectasia hemorrágica hereditaria y odontología

5.3.1 Riesgo de rotura de telangiectasias o AVMs bucales

En un caso clínico presentado por Hopp *et al.*, el paciente con HHT presentaba una lesión gingival sangrante entre canino y primer premolar izquierdos (Figura 4). Los dientes habían sido tratados periodontalmente y con antibióticos sin éxito durante 10 años. Además de epistaxis recurrentes y anemia, el paciente presentaba una historia de hemorragia post-extracción dental (la última en el mes previo a la actual queja). Como se observa en la imagen, se trata de un nódulo intraoral que envuelve la encía

vestibular y lingual y provoca discomfort, sangra a la palpación, al comer y al cepillarse, con corticales preservadas. La lesión era pulsátil y a la palpación se estrechaba la mucosa. Para realizar el diagnóstico diferencial con granuloma piogénico o una lesión de células gigantes periféricas, se realizó un test sanguíneo y la aspiración de la lesión con aguja, en la que se observó una proporción normal de células sanguíneas, lo que dio lugar a un diagnóstico de AVM. Posteriormente, se trató la malformación con escleroterapia con 1 ml de ethamolin (agente esclerosante) que se inyectó directamente en la lesión y esta remitió por completo en 14 días. Un año después no había señales de recurrencia de la AVM⁴¹.

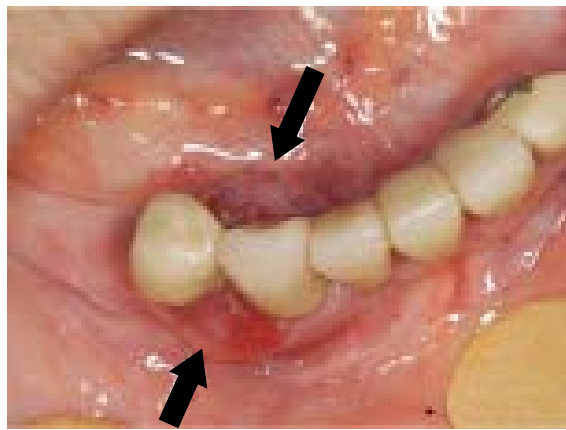


Figura 4. Malformación arteriovenosa en mucosa entre 33 y 34. [Imagen extraída del artículo de Hopp *et al.* (2012)]⁴¹

En un caso clínico de Edwards *et al.* se describe en su *abstract* la presencia de reabsorción radicular externa en un paciente con HHT asociada a un hematoma central en el hueso relacionado con un proceso vascular en tejido gingival adyacente⁴².

El abstract de un caso clínico presentado por Lozano *et al.* hace referencia al uso de gingivectomía eléctrica para el tratamiento de una hiperplasia gingival en un paciente con HHT. Además indican que es importante la monitorización cuidadosa de la hemorragia durante la cirugía para distinguir de otros tipos de hiperplasias gingivales⁴³.

El abstract del artículo escrito por Russi *et al.* describe la presencia de una embolia pulmonar séptica en un paciente con HHT que sólo curó tras el tratamiento de los múltiples abscesos periodontales. Los autores especulan que podrían existir AVMs gingivales involucrados en periodontitis que pudieran ser la causa de la pequeña embolia séptica⁴⁴.

5.3.2 Riesgo de absceso cerebral o de infección pulmonar tras la extracción dentaria

Corre *et al.* en su artículo, del cual sólo fue posible conseguir el *abstract*, hacen referencia a las complicaciones severas de las extracciones dentales en pacientes con HHT, ya que en ellos existe una alta prevalencia de fístulas arteriovenosas pulmonares. De este modo, recomiendan realizar una profilaxis antibiótica con la misma pauta que en la endocarditis bacteriana cuando haya que realizar algún tipo de cirugía oral en estos pacientes, a pesar de que no hay protocolos basados en la evidencia para estos casos¹⁰.

Otro caso clínico realizado por Da Silva Santos *et al.* una mujer de 74 años acudió a un centro de atención odontológica para un tratamiento dental. La paciente presentaba historia familiar de telangiectasias y epistaxis, además de epistaxis frecuentes y telangiectasias en piel, cara, extremidades superiores y mucosa oral. Se le realizaron diferentes test de laboratorio cuyo diagnóstico final fue HHT y se le derivó a medicina interna para monitorizar la presencia posible de AVMs. Los autores administraron profilaxis antibiótica previa al tratamiento dental, pero distinta a la profilaxis de la endocarditis bacteriana (500 mg de amoxicilina cada 8 horas, empezando a las 12 horas antes del procedimiento y siguiendo 7 días después). La profilaxis se realizó a fin de evitar el riesgo de absceso cerebral o infección pulmonar debido a AVMs en estos pacientes. Además, proponen otras medidas para el tratamiento dental: uso de sillón en posición vertical para reducir el sangrado nasal o pulmonar, medir la presión arterial previamente al

procedimiento, pedir análisis de laboratorio y evaluación de la situación clínica previa al tratamiento dental debido a posible fallo renal y enfermedad hepática. También hacen alusión a la falta de evidencia científica en el uso de profilaxis antibiótica en procedimientos dentales invasivos en pacientes con HHT, sin embargo sí hay evidencia respecto al riesgo de abscesos cerebrales debido a AVMs tras tratamientos dentales invasivos en un 5-9% de los pacientes con HHT y hay un riesgo del 10% de mortalidad. Las AVMs pulmonares ocurren en más de un tercio de los pacientes y causan hipoxia, hemorragias pulmonares y embolismo cerebral, por ello se debe trabajar con el sillón dental vertical y tener oxígeno en la clínica. Concluyen que es necesario saber que existe y conocer la HHT para una buena monitorización del tratamiento dental⁶.

Shovlin *et al.*, también aluden a la existencia de riesgo de absceso cerebral debido a bacteriemias odontógenas en pacientes con HHT. Se ha visto que las AVMs pulmonares están asociadas a bacterias orales y a absceso cerebral. También abogan por la recomendación de profilaxis antibiótica basada en el paradigma de la endocarditis bacteriana. En contraste con los pacientes cardiacos, con endocarditis infecciosa, una alta proporción de abscesos cerebrales han experimentado eventos identificables previos asociados a bacteriemia en las semanas previas. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy and Dental Formulary Sub-Committee realizó una carta específica para AVMs pulmonares en el año 2000. Sin embargo, el comité del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la American Heart Association (AHA) no consideraron a las personas con AVMs pulmonares con riesgo de absceso cerebral. Los autores de este estudio defienden que las personas con HHT y AVMs pulmonares tienen un mayor riesgo de absceso cerebral que los pacientes cardiacos de endocarditis bacteriana y que además tienen una mayor susceptibilidad a bacteriemia que las personas que no sufren HHT. Por todo ello, sugieren que hay que proporcionar profilaxis

antibiótica con amoxicilina + ácido clavulánico (cubre frente a mayoría de estreptococos, gram negativos y anaerobios) y en alérgicos clindamicina, y que además deben mejorar la higiene dental para reducir el riesgo de bacteriemia odontógena. Parece un argumento sólido realizar la profilaxis antibiótica protectora en estos pacientes hasta que se estudie más la naturaleza y susceptibilidad de bacteriemia asociada a manipulaciones dentales en estos pacientes⁴⁵.

La siguiente tabla (Tabla 5) establece los resultados adquiridos con los descriptores: *Dentistry + Hemorrhagic Telangiectasia*.

Autores	Tipo de estudio	Resultados y conclusiones
Hopp et al.⁴¹ (2012)	-Caso clínico	-Lesión nodular gingival sangrante -Diagnóstico: aspiración de la lesión con aguja (AVM gingival) -Tto: escleroterapia inyectado en lesión -Remisión por completo en 14 días -No recidiva tras 1 año
Corre et al.¹⁰ (2011)	-Caso clínico	-Alta prevalencia de PAVMs -Profilaxis antibiótica (Igual que Endocarditis infecciosa, E.I) -No existen protocolos basados en la evidencia para la profilaxis
Da Silva Santos et al.⁶ (2009)	-Caso clínico -Revisión bibliográfica de complicaciones dentales	-Diagnóstico -Profilaxis antibiótica (distinta a E.I) -Recomendaciones -Tto dental → Riesgo de abscesos cerebrales por AVMs (5-9%) -Riesgo de mortalidad por absceso cerebral (10%) -AVMs pulmonares (>1/3): hipoxia, hemorragias pulmonares y embolismo cerebral
Lozano et al.⁴³ (2008)	-Caso clínico	-Gingivectomía con electrobisturí. -Monitorizar la hemorragia para un correcto diagnóstico diferencial.

Shovlin et al.⁴⁵ (2008)	-Revisión bibliográfica	-Profilaxis antibiótica basada en EI -Amoxicilina+clav/clindamicina -Riesgo de absceso cerebral en HHT > Riesgo de EI en cardiópatas -Reducción del riesgo de bacteriemia odontógena con higiene dental -Realizar más estudios sobre la naturaleza y susceptibilidad de bacteriemia asociada a manejo odontológico en HHT.
Te Veldhuis et al.¹⁸ (2008)	-Revisión bibliográfica	-Diagnóstico oral de HHT -Importante el papel del odontólogo reconocer HHT en la mucosa oral
Edwards et al.⁴² (2005)	-Caso clínico	-RR asociada a hematoma central óseo relacionada con proceso vascular en tejido gingival adyacente asociada a HHT.
Russi et al.⁴⁴ (1996)	-Caso clínico	-Embolia pulmonar séptica en paciente con HHT -Sólo curó tras el tto de abscesos periodontales múltiples. -Posible existencia de AVMs gingivales causantes de la embolia.

Tabla 5. Estudios que hacen referencia al manejo y complicaciones odontológicas en pacientes con HHT

6. Discusión

A continuación se redacta la discusión en base a los mismos criterios previamente utilizados en el apartado *Resultados*.

6.1. Alteraciones en la hemostasia primaria en pacientes con Telangiectasia hemorrágica hereditaria

La mayoría de los autores revisados respecto a la posible alteración de la hemostasia primaria en pacientes con HHT, están de acuerdo en que puede haber una alteración en la hemostasia primaria. En el estudio más reciente que se revisó, de Shovlin *et al.* (publicado en el año 2014, indicamos entre paréntesis el año de publicación para reflejar si se trata de estudios demasiado antiguos o más recientes) se indica que es posible la existencia de una alteración en agregación plaquetaria y esto hace que los pacientes tengan más riesgo de infarto isquémico²². Sin embargo, en un artículo anterior realizado por Kawamura *et al.* (1994), sólo uno de los 87 pacientes estudiados presentó una agregación plaquetaria disminuida²⁴, y otro de los autores, Sureda *et al.* (1991), habla sobre que no hay alteraciones significantes en los parámetros de agregación plaquetaria³⁵. Por otra parte, en dos casos clínicos más antiguos, como el de Muntean *et al.* (1978) y el de Larsson (1974), se vió que la adhesividad plaquetaria estaba disminuida y la establecieron como responsable del sangrado, aunque en el caso de Larsson, también habla de la disminución de la agregación plaquetaria y de la contraindicación de fármacos antiplaquetarios en estos pacientes^{27, 28}. Según Muckle *et al.* (1964), en el estudio a 22 pacientes que padecían la enfermedad, en los que se analizó el I.V.A.P, se vió que era posible la correlación entre la disminución de la adhesión plaquetaria y el sangrado de los pacientes²⁹. A pesar de que no era objetivo de la revisión de Sugiura *et al.* (1991), se concluyó que la función plaquetaria está disminuida³⁷.

Existe cierta discrepancia entre los estudios de Shovlin *et al.* (2014) y el de Muckle *et al.* (1964) respecto a la relación entre la alteración de la función plaquetaria y el déficit de hierro en sangre. El primero de los

autores defiende que existe relación y el último, lo contrario. Se debe añadir que en el estudio de Shovlin *et al.* se estudió la agregación plaquetaria y en el de Muckle la adhesión^{22, 29}.

6.2. Alteraciones de la hemostasia secundaria y Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

En cuanto a la presencia de DIC en pacientes con HHT, el único artículo en el que se hace referencia es el de Bick (1981), y en él se relata la posible afectación de la cascada de la coagulación y la reacción de liberación de plaquetas relacionada²⁶.

La mayoría de los autores coinciden en que existe un aumento del factor de la coagulación VIII relacionado con anemia ferropénica en plasma en HHT y que esto está asociado a una hipercoagulabilidad^{32,34,35,31} aumentando así el riesgo de tromboembolismo venoso, siendo el principal predictor del mismo^{32,34,35}. Sin embargo, Esham *et al.* (1974) demostró la posible deficiencia de factor VIII como causa de la enfermedad cuando aún no se conocía su etiopatogenia genética³⁹.

Otro de los parámetros estudiados es la coexistencia de enfermedad de Von Willebrand y HHT. En el estudio de Shovlin *et al.* (2007) se vio que junto al factor VIII también se elevó el factor de Von Willebrand³⁵, lo que lleva a una discordancia con Sugiura *et al.* (1991), donde se encontró una disminución de los antígenos de ambos factores³⁶. Existe discrepancia entre los autores al establecer la relación entre ambas enfermedades, puesto que algunos como Sugiura *et al.* (1991) reflejan que es inevitable la coexistencia de ambas³⁷, Iannuzzi *et al.* (1991) que no existe relación genética pero que aun así coexisten y Ahr *et al.* (1977) que no se puede confirmar la asociación por escasa información diagnóstica^{31,28}.

El uso de tratamiento anticoagulante en pacientes con HHT supone cierta controversia. La mayoría de los autores concluye que lo más importante es valorar el riesgo de sangrado frente a las situaciones de riesgo trombótico y sus indicaciones adecuadas en estos pacientes. Según Finsterer *et al.* (2015) el uso de estos fármacos es cuestionable en estos pacientes pero se debe realizar si está indicado³² y Dittus *et al.* (2015)

recomienda el uso de aquellos anticoagulantes que conlleven un menor riesgo de sangrado si existen eventos de coagulación, defiende que no hay cambios en los eventos hemorrágicos en pacientes con HHT bajo tratamiento antitrombótico y que la complicación más frecuente es una epistaxis severa³³.

Uno de los autores habla de posibles alteraciones protrombóticas por déficit de proteína S en una familia con HHT, siendo ventajosa para la disminución de la severidad de la misma³⁶.

Los dos autores que aluden a la fibrinólisis están en discordancia, puesto que uno defiende que no hay alteraciones significantes en sistema fibrinolítico³⁰, y el otro, que mediante biopsia y examen histoquímico de las telangiectasias se encontró con un aumento del activador del plasminógeno y con que la aplicación tópica de ácido aminocaproico detuvo la epistaxis efectivamente, aboga por la posible afectación de la fibrinólisis en HHT⁴⁰.

6.3. Telangiectasia hemorrágica hereditaria y odontología

La importancia de estudiar esta enfermedad desde el punto de vista odontológico es que muchas veces se diagnostica por manifestaciones en mucosa oral^{6,18} como la presencia de telangiectasias junto a otros signos como las epistaxis frecuentes y la presencia familiar de telangiectasias en piel y mucosas⁶. Esto puede alertar al odontólogo si conoce la enfermedad, como en el caso clínico de Da Silva Santos *et al.* (2009) quien cree probable la existencia de la enfermedad en una paciente a la que se le iba a realizar un tratamiento dental, ayudando así a la monitorización de posibles AVMs⁶.

Varios de los autores resaltan la presencia de AVMs en estos pacientes, los cuales son responsables de las complicaciones más graves al realizar un tratamiento de cirugía oral. En primer lugar según Corre *et al.* (2011) expone que existe una alta prevalencia de fístulas arteriovenosas en estos pacientes y que por ello se debe realizar una profilaxis antibiótica¹⁰. Del mismo modo, Da Silva Santos *et al.* (2009) indica que hay 1/3 más de

probabilidad de que ocurran PAVMs en pacientes con HHT, y que además estos son responsables de ciertas complicaciones como: hipoxia, hemorragias pulmonares y embolia cerebral. Por ello recomienda unas pautas para reducir el riesgo de estas complicaciones además de la profilaxis antibiótica: trabajar con el sillón vertical y tener oxígeno en la clínica⁶. Shovlin *et al.* (2008) afirma que las PAVMs están asociadas a bacterias orales y a absceso cerebral⁴⁵.

Otra de las complicaciones a la que hacen referencia Corre *et al.* (2011), Da Silva Santos *et al.* (2009), Shovlin *et al.* (2008) es el riesgo de absceso cerebral por bacteriemias de origen odontogénico^{6,45}. Según la revisión de Da Silva Santos *et al.* (2009), defiende que hay evidencia científica suficiente respecto al riesgo de abscesos cerebrales por AVMs tras tratamientos dentales invasivos en un 5-9% de los pacientes con HHT y que además esto es una complicación muy grave, ya que aumenta en un 10% el riesgo de mortalidad⁶. Shovlin *et al.* (2008) añade que existe un mayor riesgo de que exista un absceso cerebral tras el tratamiento odontológico en pacientes con HHT y AVMs que en pacientes cardiopatas de padecer Endocarditis Infecciosa⁴⁵.

Parece que pueden darse complicaciones de la enfermedad también en la propia cavidad oral. Hopp *et al.* (2008), describe una lesión nodular gingival sangrante por lingual y vestibular de 33 y 34, la cual diagnosticó como AVM⁴¹. Otro de los autores, Lozano *et al.* (2008), trató una hiperplasia gingival cuyo origen se barajaba que era la HHT⁴³. Por otro lado, Edwards *et al.* (2005), observó una reabsorción radicular asociada a un hematoma central de hueso relacionada con un proceso vascular en el tejido gingival adyacente⁴². Ha sido descrito un caso de embolia pulmonar séptica asociada a abscesos periodontales múltiples en un paciente con HHT, la cual se deduce que está causada por AVMs gingivales por Russi *et al.* (1996)⁴⁴.

A pesar de que existen pocos artículos sobre el manejo odontológico de estos pacientes, el tema más tratado al respecto es el de la profilaxis antibiótica en estos pacientes, ya que parece no existir un protocolo

concreto con las evidencias científicas correspondientes. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, tres de los autores revisados defienden que es necesaria una profilaxis antibiótica a pesar de que no existen estos protocolos basados en la evidencia científica debido a los riesgos de infecciones sépticas al realizar un tratamiento dental^{6,10,45}. Sin embargo hay cierta discrepancia entre ellos, ya que Corre *et al.* (2011) y Shovlin *et al.* (2008) abogan por un abordaje profiláctico previo a cirugía oral con las mismas pautas que en la endocarditis bacteriana^{10,45}. El segundo incluso especifica que los antibióticos recomendados (basados en los protocolos de Endocarditis Bacteriana) son: Amoxicilina + ácido clavulánico o Clindamicina en el caso de individuos alérgicos, ya que estos son los antibióticos con mayor cobertura frente a los microorganismos causantes de abscesos cerebrales. Este autor también reivindica que es preciso realizar más estudios sobre la naturaleza y la susceptibilidad de la bacteriemia asociada a tratamientos de índole odontológica en pacientes con HHT⁴⁵. Por el contrario, Da Silva Santos *et al.* (2009) propugna por una profilaxis antibiótica distinta a la de la endocarditis bacteriana pero también sin evidencias científicas siendo 500mg de amoxicilina cada 8 horas, empezando a las 12 horas antes del procedimiento y siguiendo 7 días después⁶.

Otras recomendaciones para estos pacientes han sido descritas por Da Silva Santos *et al.* (2009) y Shovlin *et al.* (2008) como: trabajar con el sillón vertical a fin de reducir las epistaxis y sangrados pulmonares, medir la presión arterial previamente al tratamiento, evaluar bien la situación clínica antes para evitar fallos renales y enfermedad hepática⁶ y mejorar la higiene oral de estos pacientes para reducir el riesgo de bacteriemia odontógena⁴⁵.

7. Conclusiones

1. Parece posible la afectación de la hemostasia primaria por alteración en las funciones plaquetarias, sobretodo por la disminución de la adhesión y la agregación plaquetarias.
2. Es probable la existencia de un aumento del factor VIII asociado a anemia ferropénica y esto parece causar una hipercoagulabilidad en pacientes con HHT, pero no se han visto alteraciones que aumenten el riesgo de hemorragia según los artículos revisados.
3. La actuación del odontólogo es importante para el diagnóstico de la enfermedad y debe tener ciertas consideraciones en cuenta como la existencia de riesgo de PAVMs y fístulas cerebrales por el tratamiento dental y la posible necesidad de profilaxis antibiótica.

8. Bibliografía

1. Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *J Otolaryngol-Head N.* 2016; 45:3
2. Hunter BN, Timmins BH, McDonald J, Whitehead KJ, Ward PD, Wilson KF. An evaluation of the severity and progression of epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia 1 versus Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia 2. *Laryngoscope.* 2015; 126:786-90
3. Plauchu H, Dupuis-Girod S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rev Prat.* 2009; 59(7):899-903
4. Scott E, Olitsky MD. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2010; 82(7)
5. Ojeda-Fernández L, Recio-Poveda L, Aristorena M, Lastres P, Blanco FJ, Sanz-Rodríguez F. Mice lacking endoglin in macrophages show an impaired immune response. *PLOS Genet.* 2016; 12(3)
6. Da Silva Santos PS, Fernandes SK, Magalhães MH. Osler-Weber-rendu Syndrome-Dental implications. *JCDA.* 2009; 75 (7)
7. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 15 Osler-Rendu-Weber disease (Hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Oral Dis.* 2011; 17: 125-7
8. Heimdal K, Dalhus B, Rodningen OK, Kroken M, Eiklid K, Dheyauldeen S. Mutation analysis in Norwegian families with hereditary hemorrhagic telangiectasia: founder mutations in ACVRL1. *Clin Genet.* 2015; 89(2): 182-6
9. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, SheppardMN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG.* 2008;115(9):1108-15
10. Corre P, Perret C, Isidor B, Khonsari RH. A brain abscess following dental extractions in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 49(5):e9-11

11. Wu JS, Saluja S, Garcia-Tsao G, Chong A, Henderson KJ, White RI Jr. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT and clinical findings do not correlate in symptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(4):W399-405.
12. Khalid SK, Garcia-Tsao G. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(3):247-258
13. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-1046.
14. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Brit Dent J.* 2008; 205 (10): 531-3
15. Reh DD, Hur K, Merlo CA. Efficacy of a topical sesame/rose geranium oil compound in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia associated epistaxis. *Laryngoscope.* 2013;123:820–2
16. Woolford TJ, Loke D, Bateman ND. The use of a nasal obturator in hereditary haemorrhagic telangiectasia: an alternative to Young's procedure. *J Laryngol Otol.* 2002; 116: 455–6.
17. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia [published online ahead of print June 29, 2009]. *J Med Genet.*
18. te Veldhuis EC, te Veldhuis AH, van Dijk FS, et al. Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(2):38-41.
19. Mezquita Pla C, Mezquita Pla J, Mezquita Mas B, Mezquita Mas P. *Fisiología Médica. Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; c2011. 14-18
20. Löwenberg E., Meijers J., Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *J Med.* 2010; 68(6): 242-51
21. Guyton A, Hall J. *Tratado de fisiología médica.* Barcelona: Elsevier; c2016. 483-486

22. Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, Livesey JA, Angus G, Manning R. Ischaemic Strokes in Patients with Pulmonary Arteriovenous Malformations and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Associations with Iron Deficiency and Platelets. *PloS ONE*. 2014; 9(2): e88812
23. McCaughan JS, Hawley PC, LaRosa JC, Thomas JH, Hicks WJ. Photodynamic Therapy to Control Life-Threatening Hemorrhage From Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Laser Surg Med*. 1996; 19: 492-4
24. Kawamura M, Takahashi Y, Sakata Y, Okubo T, Hoshino R, Kaneko K, Goko C. Pulmonary arteriovenous fistula with Rendu-Osler-Weber disease and its HLA typing—a review and report of 87 cases of fistula. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994; 42(4): 492-8.
25. Hanna W, McCarroll D, Lin D, Chua W, McDonald TP, Chen J. A study of a Caucasian family with variant von Willebrand's disease in association with vascular telangiectasia and haemoglobinopathy. *Thromb Haemost*. 1984; 51(2):275-8.
26. Bick RL. Hereditary hemorrhagic Telangiectasia and disseminated intravascular coagulation: a new clinical syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1981; 851-4
27. Muntean W, Kaspar G, Stöffler G, Petek W. Hemostasis in hereditary hemorrhagic telangiectasia (author's transl). *Pediatr Padol*. 1978; 13(2):205-10
28. Larsson SO. Osler's Disease with impaired adhesion and aggregation of platelets. *Acta med. Scand*. 1974; 196:133-6
29. Muckle TJ, Durh MB. Low in-vivo adhesive-platelet count in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Lancet*. 1964; 880-2
30. Sureda A, César J, García Frade LJ, García Avello A, Fernández Fuertes I, Navarro JL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: analysis of platelet aggregation and fibrinolytic system in seven patients. *Acta Haematol*. 1991; 85(3):119-23
31. Ahr DJ, Rickles FR, Hoyer LW, O'Leary DS, Conrad ME. Von Willebrand's Disease and Hemorrhagic Telangiectasia. Association of Two Complex Disorders of Hemostasis Resulting in Life-Threatening Hemorrhage. *Am J Med*. 1977; 62: 452-8

32. Finsterer J, Sehnal E. Hypercoagulability in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Epilepsy. *J Neurosci Rural Pract.* 2015; 6(3): 407-9
33. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Clin Cases.* 2015; 3(4):330-7
34. Livesey JA, Manning RA, Meek J, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, Shovlin CL. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2012; 67:328-33
35. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007; 98(5):1031-9
36. Carta al editor. Hereditary haemorrhagic telangiectasia with protein S deficiency in a family: a case report. *Eur J Haematol.* 2000; 64: 59-60
37. Sugiura Y, Kawashima Y, Watanabe K. Hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with von Willebrand's disease; literature review. *Rinsho Ketsueki.* 1991; 32(9): 958-63.
38. Iannuzzi MC, Hidaka N, Boehnke M, Bruck ME, Hanna WT, Collins FS, Ginsburg D. 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.* 1991; 48:757-63
39. Esham RH, Skilling Jr FC, Dodson WH, Hammack WJ. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Factor VIII deficiency. *Arch Intern Med.* 1974; 134(2):327-9
40. Kwaan HC, Silverman S. Fibrinolytic activity in lesions of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Arch Dermatol.* 1973; 107(4):571-3
41. Hopp RN, de Siqueira DC, Sena-Filho M, Jorge J. Oral vascular malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report. *Spec Care Dentist.* 2012; 32(1):11-4
42. Edwards PC, McVaney T. External cervical root resorption involving multiple maxillary teeth in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(5): 585-91

43. Lozano FJ, Pérez AS, Villaescusa MJ. Use of an eletrosurgical scalpel in gingival overgrowth associated with Rendu-Osler-Weber syndrome. *J Craniofac Surg.* 2008; 19(6): 1648-9
44. Russi EW, Dazzi H, Gäumann N. Septic pulmonary embolism due to periodontal disease in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Respiration.* 1996; 63(2): 117-9
45. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J.* 2008; 205(10): 531-3