



**VNiVERSiDAD D SALAMANCA**

**TRABAJO FIN DE GRADO/MÁSTER**

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

**FÁRMACOS ANTIANGIÓGENICOS COMO  
TRATAMIENTO EN LA TELANGIECTASIA  
HEMORRÁGICA HEREDITARIA**

**ANTIANGIOGENIC DRUGS AS A TREATMENT FOR  
HEREDITARY HEMORRAGHC TELANGIECTASIA**

Alumna: Paola Castro González

Tutor: Miguel Pericacho Bustos

2025



# ÍNDICE

---

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (HHT) O SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER .....	4
RUTA DE SEÑALIZACIÓN TGF- $\beta$ /BMP .....	6
ANGIOGÉNESIS .....	8
VEGF .....	8
TERAPIAS ANTIANGIOGÉNICAS.....	10
BEVACIZUMAB Y PAZOPANIB .....	10
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
EFECTO DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON HHT .....	16
EFECTO DE PAZOPANIB EN PACIENTES CON HHT .....	22
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>28</b>

# ABREVIATURAS

---

ACVRL1 o ALK1: Receptor similar a la Activina tipo 1 (*Activin Receptor-like Kinase 1*)

Ang: Angiopoyetinas

BMP: Proteínas Morfogénicas Óseas (*Bone Morphogenetic Proteins*)

ENG: Gen de Endoglin

FDA: Agencia Americana del Medicamento (*Food and Drug Administration*)

GDF2: Factor de crecimiento y diferenciación 2 (*Growth Differentiation Factor 2*)

HHT: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*)

HIF: Factor inducible por hipoxia (*Hypoxia-Inducible Factor*)

HTA: Hipertensión arterial

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (*Platelet-derived Growth Factor*)

PKC: Proteína quinasa C (*Protein Kinase C*)

PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinasa (*Phosphoinositide 3-kinase*)

TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta (*Transforming Growth factor beta*)

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth factor*)

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth factor Receptor*)

# RESUMEN

---

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una enfermedad vascular autosómica dominante, caracterizada por epistaxis recurrentes, malformaciones arteriovenosas en órganos internos y telangiectasias en la piel, como resultado de una angiogénesis defectuosa. A día de hoy, no existe un tratamiento curativo; por ello, el tratamiento de estos enfermos consiste en estrategias paliativas para el control de los síntomas, que no siempre resultan efectivas.

Bevacizumab es un fármaco antiangiogénico, cuya diana (VEGF) se encuentra implicada en la ruta de angiogénesis comprometida en la HHT. Además, Pazopanib es un inhibidor de la tirosina-quinasa que actúa sobre su receptor (VEGFR), por lo que también está presente en la ruta patológica. Por este motivo, planteamos la hipótesis de que estos dos fármacos podrían suponer una opción curativa para los enfermos con HHT. Así, el objetivo de este trabajo es comprobar si existen evidencias que apoyen el uso de estos fármacos para reducir las epistaxis de los enfermos de HHT.

Aunque la mayoría de los resultados encontrados sobre Bevacizumab respaldan su uso, tanto sistémico como nasal, con pocos efectos adversos y evidencia estadísticamente significativa, la mayor parte de los estudios son retrospectivos y tan solo contamos con dos metaanálisis y limitados ensayos clínicos. En cuanto a Pazopanib, se encontraron pocos estudios, la mayoría en fases muy iniciales, pero con resultados positivos. Por lo tanto, se necesita ampliar la investigación en ambos fármacos ya que, a pesar de haber obtenido resultados prometedores hasta el momento, se necesitan más estudios en fases más avanzadas antes de su implementación clínica.

# ABSTRACT

---

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant vascular disease characterized by recurrent epistaxis, arteriovenous malformations in various organs, and cutaneous telangiectasias; due to dysfunctional angiogenesis. Currently, there is no curative treatment available; therefore, management focuses on palliative strategies aimed at symptom control, which are not always effective.

Bevacizumab is an antiangiogenic drug, whose target (VEGF) is involved in the angiogenesis pathway affected in HHT. In addition, Pazopanib is a tyrosine kinase inhibitor that acts on its receptor (VEGFR), so it is also present in this signaling cascade. For this reason, we hypothesize that these two drugs could represent a curative option for patients with HHT. Thus, the aim of this study is to determine whether there is evidence supporting the use of these drugs to reduce epistaxis in HHT patients.

Although most of the results found on Bevacizumab support its use, both systemic and nasal, with few adverse effects showing statistically significant evidence, most of the studies are retrospective and there are only two meta-analyses and few clinical trials. Regarding Pazopanib, only a small number of studies were available, most of them in early phases, but with positive results. Consequently, further investigation is needed on both drugs as, despite promising results so far, more advanced-stage studies are necessary before considering their implementation in clinical practice.

# INTRODUCCIÓN

---

## TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (HHT) O SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER

El síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) es una enfermedad vascular con herencia autosómica dominante, caracterizada por sangrados nasales recurrentes (epistaxis), malformaciones arteriovenosas en órganos, dilatación de capilares cutáneos (telangiectasias) e historia familiar de la misma enfermedad. Está considerada una enfermedad rara, con una prevalencia aproximada de 1 caso por cada 5.000 personas a nivel mundial (1).

Las telangiectasias se localizan en zonas como labios, lengua, mucosa oral, rostro y dedos, entre otras localizaciones. Sin embargo, la presencia de estos vasos sanguíneos anómalos también puede hallarse en muchos otros lugares, como en la circulación pulmonar, cerebral o hepática, donde las malformaciones arteriovenosas pueden tener graves consecuencias para el paciente. Estas últimas son más frecuentes en HHT de tipo 1 (HHT-1) y por ello, este tipo de HHT se considera más grave (2).



*Ilustración 1. Telangiectasias en zonas típicas (labios y lengua) en pacientes con HHT (3).*

Tanto la epistaxis como el sangrado gastrointestinal pueden llevar a situaciones de anemia ferropénica, presente hasta en el 50% de adultos con HHT. Los individuos afectados necesitan hierro oral/intravenoso como terapia y en casos graves, un total del 5% de los casos (4), hemotransfusión (5).

La HHT también puede presentar manifestaciones más complejas, como hipertensión arterial pulmonar, poliposis juvenil y fallo cardíaco de alto gasto debido a las malformaciones arteriovenosas hepáticas. Además, se reconoce un estado protrombótico,

con niveles elevados de factor VIII y una posible disfunción inmunológica como parte del espectro de la enfermedad (6).

El diagnóstico clínico se establece mediante los criterios de Curaçao, o bien, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad genética, la identificación de la mutación causativa de la enfermedad (3).

*Tabla 1. Criterios de Curaçao. Diagnóstico definitivo: cumple tres de los criterios. Diagnóstico posible: cumple dos criterios. Diagnóstico improbable: cumple un criterio (7).*

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
Epistaxis	Espontáneas y recurrentes
Telangiectasias	Múltiples, en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos, fosas nasales
Lesiones viscerales	Telangiectasias gastrointestinales (acompañado o no de sangrado), malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales o espinales
Historia familiar	Familiar de primer grado con HHT de acuerdo a estos criterios

El tratamiento de esta enfermedad ha sido, tradicionalmente, sintomático y paliativo, debido a la inexistencia de un tratamiento etiológico curativo, actuando directamente sobre la epistaxis mediante electrocauterización, cirugía laser o embolización endovascular para tratar los vasos anormales de otras localizaciones como el cerebro (8).

En cuanto a las mutaciones causantes, se han descrito varios genes responsables de los diferentes subtipos de la enfermedad, expuestos en la tabla 2. Todos ellos están implicados en la cascada de señalización de TGF- $\beta$ , involucrada en la angiogénesis.

Tabla 2: Fenotipos de HHT: gen mutado, proteína codificada y sus manifestaciones clínicas.

Fenotipo	Gen mutado	Proteína codificada	Manifestaciones clínicas
HHT1 (9)	<i>Endogлина o ENG</i> (9q33-34)	Endogлина	Malformaciones arteriovenosas principalmente halladas en sistema nervioso central y pulmones
HHT2 (10)	<i>ACVRL1</i> (12q11-14)	ALK1	Afectación principal: hepática y gastrointestinal
HHT5 (11)	<i>BMP9</i> (10q11.22)	BMP9 o GDF2	Epistaxis de inicio más precoz y distribución atípica de telangiectasias, sobre todo en tronco, cabeza y extremidades superiores
JP-HHT (12)	<i>MADH4</i> (18q21.2)	SMAD4	HHT+poliposis juvenil hereditaria

## RUTA DE SEÑALIZACIÓN TGF- $\beta$ /BMP

El sistema de receptores TGF- $\beta$  está compuesto por los receptores para TGF- $\beta$ , tipos I y II, involucrados en la transducción de la señal por vía de las SMADS, y los denominados receptores tipo III, betaglicano y endogлина, como receptores no señalizantes (13).

En la génesis de vasos sanguíneos están implicados los genes *ENG* y *ACVRL1/ALK1*, genes expresados en las células endoteliales e implicados en la estabilidad de los conductos, que forman parte del complejo receptor de TGF- $\beta$ . Mutaciones en estos genes dan lugar a desregulación angiogénica, formación de telangiectasias en superficies cutáneas, hiperfibrinólisis local y malformaciones arteriovenosas en órganos (14).

La endoglina promueve la señalización BMP9/10 o GDF2 a través de ALK1 en las células endoteliales: se forma un complejo BMP9/10-Endoglina-ALK1 y después, la endoglina se libera para permitir la formación del complejo de señalización con el receptor BMPR2: BMP9/10-ALK1-BMPR2. BMPR2 fosforila ALK1, que fosforila SMAD1/5, así pueden unirse a SMAD4 y llegar al núcleo para regular la expresión génica. Además, la señalización BMP9/10 mantiene activado PTEN, que inhibe PI3K y, por tanto, AKT. En caso de ausencia de señal BMP9/10, se inactiva PTEN y habrá un aumento de la actividad (15).

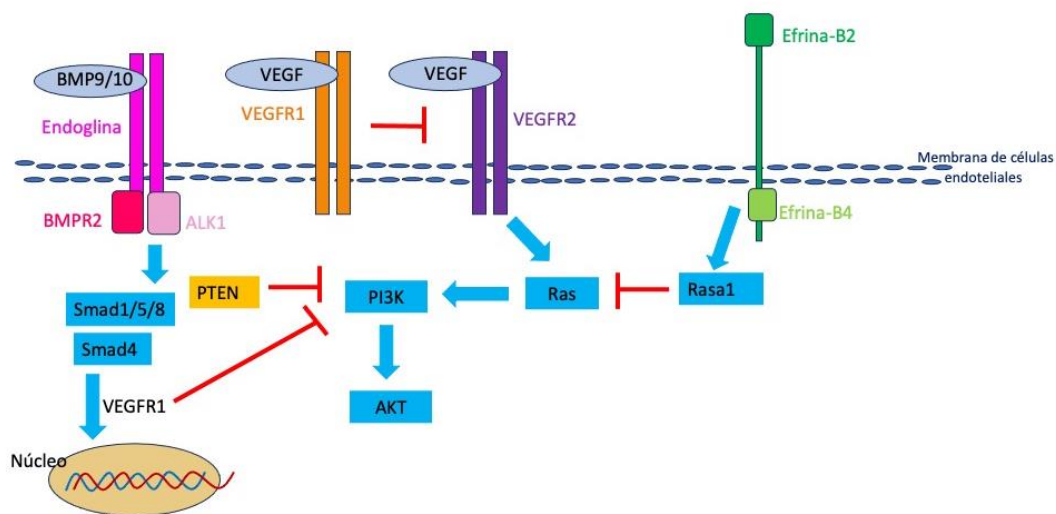


Figura 1: Ruta de la Endoglina en condiciones fisiológicas.

En condiciones fisiológicas, la vía BMP9/10-Endoglina-ALK1 es esencial para mantener la estructura normal de los vasos sanguíneos. Además, esta misma ruta regula la vía VEGF, contrarrestando una proliferación de vasos sanguíneos descontrolada. En condiciones patológicas, como la HHT, este control mediante inhibición se pierde, aumentando la señalización a través de VEGFR y dando lugar a malformaciones arteriovenosas (15).

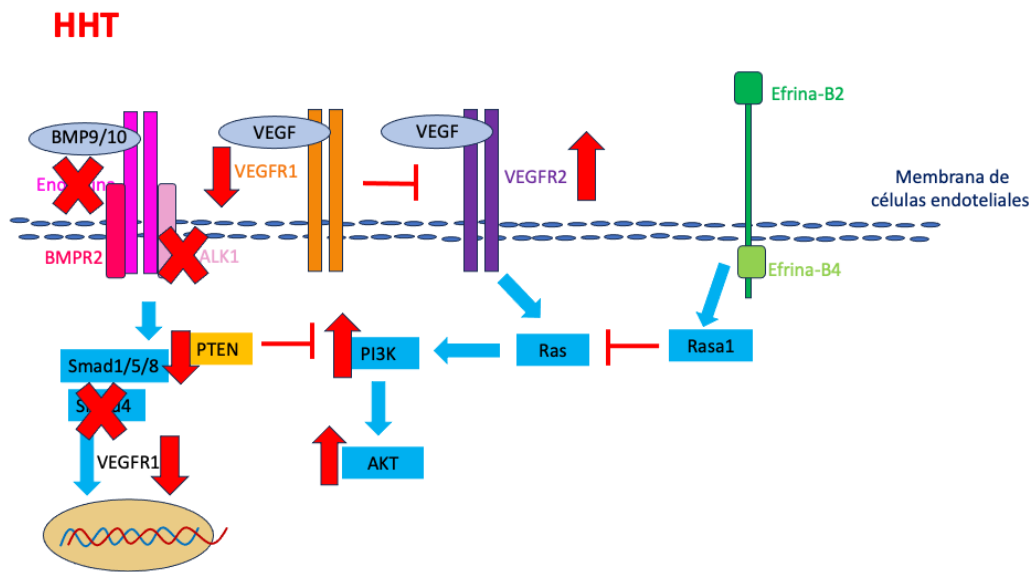


Figura 2: Ruta de la Endoglina en la HHT.

## ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es el proceso de formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de la remodelación y expansión de otros preexistentes. Este desarrollo puede ser fisiológico, como en el desarrollo fetal, por necesidad de aporte sanguíneo a tejidos desprovistos, o, en algunos casos, patológico como en tumores o síndromes como HHT (16). Entre los factores que regulan la angiogénesis encontramos: Notch y sus ligandos Delta-like (DII) y Jagged, semaforinas y neuropilinas, PDGF, Ang-1, Ang-2 y, por último, HIF-1 $\alpha$ , que regula la expresión de VEGF y otros factores como respuesta a la hipoxia (17).

## VEGF

De todos los factores con un papel esencial en la angiogénesis, el VEGF es el más importante (17). Es una molécula que cuenta con una importante actividad pro-angiogénica, con efecto mitogénico y anti-apoptótico de las células endoteliales, incrementando la permeabilidad vascular y favoreciendo, por tanto, la migración vascular, entre otros efectos. VEGF es secretado como respuesta a la hipoxia, el estrés oxidativo y mecánico, la privación de glucosa y la mutación de oncogenes (18), aunque otros posibles factores desencadenantes son el estrés mecánico, inflamación crónica, hipertensión, etc. (19).

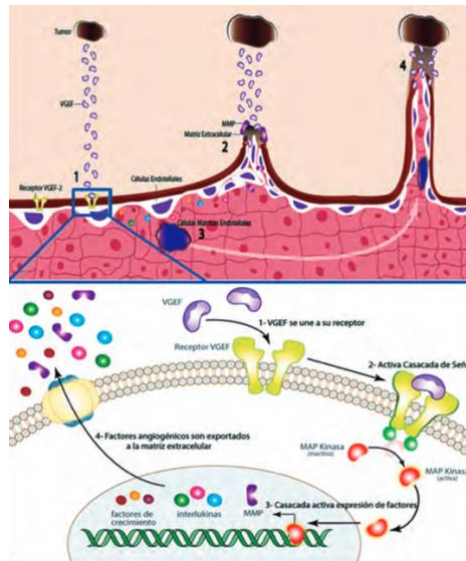


Ilustración 2. Componentes de una cascada de señalización típica de VEGF (20).

En la angiogénesis patológica, el VEGF promueve y mantiene el proceso inflamatorio local, dirigiendo las células inflamatorias al lugar lesionado e induciendo la síntesis de factores proangiogénicos por células endoteliales, células musculares lisas, plaquetas, fibroblastos y células tumorales (19). Todo esto lleva a la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Existen diferentes isoformas de VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, VEGF-B y PlGF) (17), como resultado del *splicing* alternativo de un único gen de VEGF (21). Estas isoformas se unen a los receptores tirosina-quinasa VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, activando diferentes cascadas de señalización (22). Las más importantes serían:

- Vía de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/AKT/mTOR: activada en la mayoría de casos de cáncer. Esta vía tiene un papel clave en proliferación, adhesión, migración, invasión, metabolismo, supervivencia y angiogénesis (23).
- Vía de MAP/ERK: la inhibición de la actividad de p38 MAPK aumenta la angiogénesis inducida por VEGF. Sin embargo, la inhibición de esta vía elimina la permeabilidad vascular inducida por VEGF (24).
- Vía de la proteína quinasa C (PKC): vía activada por VEGFR2, involucrada en migración celular y formación de nuevos vasos (25).

## **TERAPIAS ANTIANGIOGÉNICAS**

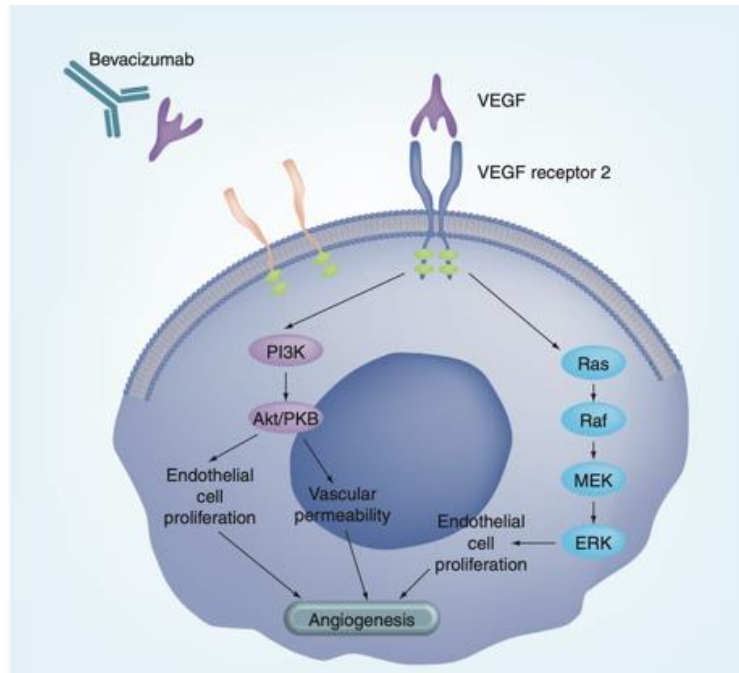
Los fármacos antiangiogénicos ejercen su acción antitumoral de forma indirecta mediante la inhibición de la vascularización del tumor e impidiendo de esta forma que se aporten los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo (26).

Estos fármacos presentan ventajas respecto a otras terapias:

1. Estos agentes pueden acceder fácilmente a las células endoteliales del tumor.
2. No producen citopenias ni toxicidad medular y gastrointestinal, por lo que evitan muchas toxicidades asociadas a la quimioterapia convencional.
3. Pueden ser muy específicos, ya que pueden actuar contra dianas como, por ejemplo, los receptores de VEGF (26).

## **BEVACIZUMAB Y PAZOPANIB**

Bevacizumab fue el primer fármaco antiangiogénico utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de tumores sólidos. Es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante humanizado, cuya diana es el VEGF, al que se une y neutraliza, inhibiendo la unión con su receptor, VEGFR (27). De esta manera, se induce la regresión de la vasculatura recién formada, se inhibe la formación de futuros vasos, etc. Tiene, por ende, un papel importante en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, como el cáncer de colon, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de mama y glioblastoma multiforme (18).



*Ilustración 3. Bevacizumab inactiva la actividad de VEGF-A mediante la prevención de la interacción con el receptor transmembrana, VEGF tirosina quinasa, inhibiendo así la angiogénesis y, por tanto, la proliferación y crecimiento tumoral. Modificado de (27).*

Pazopanib es un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación, con diversas dianas entre las que se incluyen VEGFR-1, -2 y -3. Este fármaco fue aprobado en 2009 por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado (28). Estudios preclínicos han demostrado una gran actividad antitumoral y antiangiogénica (29).

# JUSTIFICACIÓN

---

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria provoca síntomas condicionantes para la vida de los pacientes, como la epistaxis recurrente o el sangrado en diferentes órganos. Esto, junto a la inexistencia de un tratamiento curativo y la ineficacia, en muchos casos, del tratamiento sintomático, suponen un deterioro en la salud de los enfermos.

El éxito de fármacos dirigidos en otras áreas de la medicina con resultados prometedores, además con dianas involucradas en la ruta implicada en la etiopatogenia de la enfermedad, hace que Bevacizumab y Pazopanib pudieran suponer un posible tratamiento curativo de la HHT.

# OBJETIVOS

---

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo de este trabajo es analizar los estudios existentes en la literatura sobre el efecto que tiene el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis sobre los sangrados de pacientes con HHT.

Para ello, planteamos los siguientes objetivos específicos:

- Analizar si existen datos publicados que describan el efecto de Bevacizumab intravenoso sobre los sangrados de pacientes con HHT.
- Estudiar los artículos donde se exponga el efecto de Bevacizumab nasal (en spray/tópico o submucoso) sobre las epistaxis en pacientes con HHT.
- Investigar si existen estudios que analicen el efecto de Pazopanib sobre las hemorragias de pacientes con HHT.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

La búsqueda de artículos se realizó durante el mes de diciembre de 2024, exclusivamente en la base de datos PubMed. Se realizaron seis búsquedas para Bevacizumab con las combinaciones “HHT” AND “Bevacizumab”, “HHT” AND “Systemic Bevacizumab”, “Rendu Osler Weber” AND “Bevacizumab”, “Rendu Osler Weber” AND “Systemic Bevacizumab”, “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia” AND “Bevacizumab” y “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia” AND “Systemic Bevacizumab”. Del mismo modo, se hicieron seis búsquedas para Pazopanib: “HHT” AND “Pazopanib”, “HHT” AND “Systemic Pazopanib”, “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia” AND “Pazopanib”, “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia” AND “Systemic Pazopanib” “Rendu Osler Weber” AND “Pazopanib” y “Rendu Osler Weber” AND “Systemic Pazopanib”

## ANÁLISIS CUANTITATIVO

- Criterios de exclusión:
  - Artículos no disponibles
  - Artículos duplicados
  - Artículos publicados posteriormente a diciembre de 2024
  - Artículos con tema diferente al estudiado (*off-topic*)
  - Idioma diferente al español o inglés
  - Artículos que no cuenten con abstract
  - Revisiones bibliográficas
  - Series de casos con  $N < 10$
  - Cartas al editor
- Criterios de inclusión en el análisis de Bevacizumab:
  - Artículos publicados disponibles hasta diciembre de 2024
  - Metaanálisis
  - Ensayos clínicos
  - Estudios prospectivos
  - Estudios retrospectivos
  - Series de casos con  $N > 10$

- Criterios de inclusión en el análisis de Pazopanib:
  - Artículos publicados disponibles hasta diciembre de 2024
  - Metaanálisis
  - Ensayos clínicos
  - Estudios prospectivos
  - Estudios retrospectivos
  - Estudios de casos con cualquier N
  - Estudios en modelos ratones

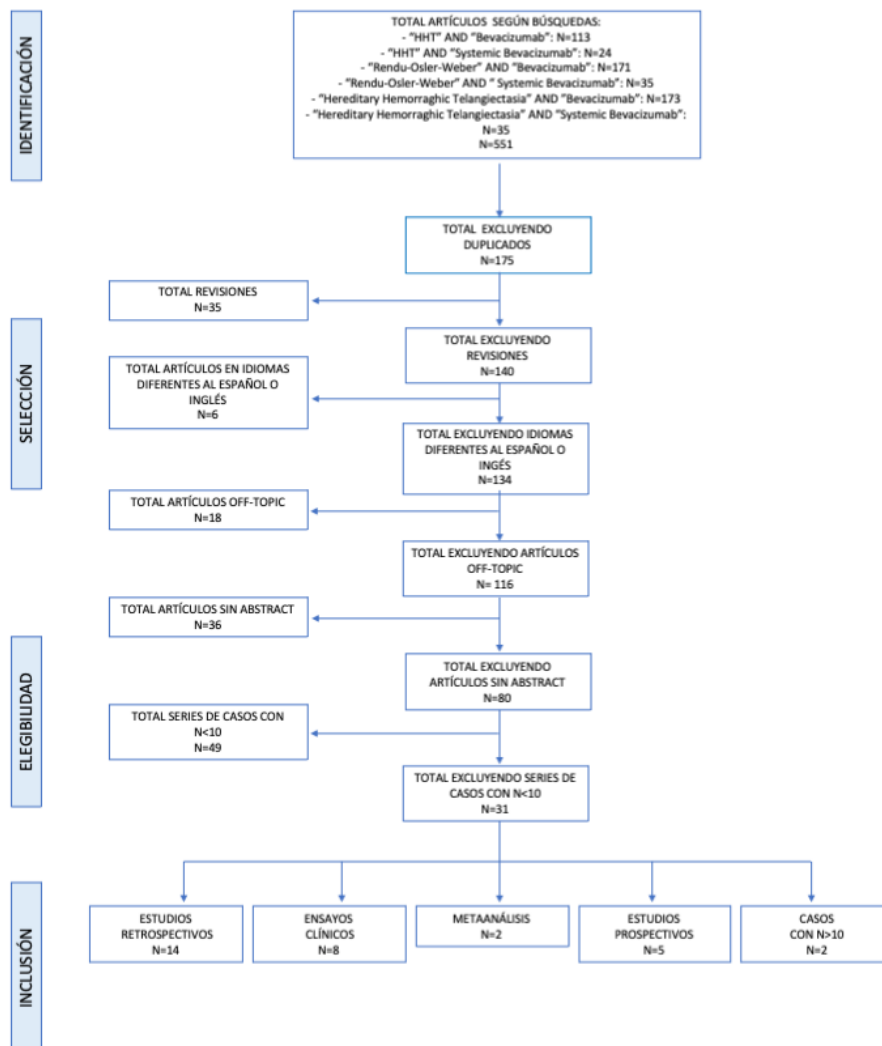
Los criterios seguidos para el estudio de la bibliografía de cada uno de los fármacos son diferentes, ya que el número de artículos disponibles Bevacizumab es mucho mayor que para Pazopanib, por lo que, en este último caso, hemos decidido ser un poco más flexibles a la hora de seleccionar.

# RESULTADOS

## EFFECTO DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON HHT

Nuestro primer objetivo fue analizar si en la literatura existían artículos que respaldasen el uso de Bevacizumab en pacientes con HHT. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, finalmente se tuvieron en cuenta 31 artículos.

Sin embargo, pronto observamos que los artículos se dividían en 2 categorías (Gráfico 2): los que se referían a la administración sistémica, por vía intravenosa, o los que se referían a la administración intranasal, ya sea mediante inyección local o spray. Por esa razón, a continuación, hemos dividido estos resultados en 2 bloques.



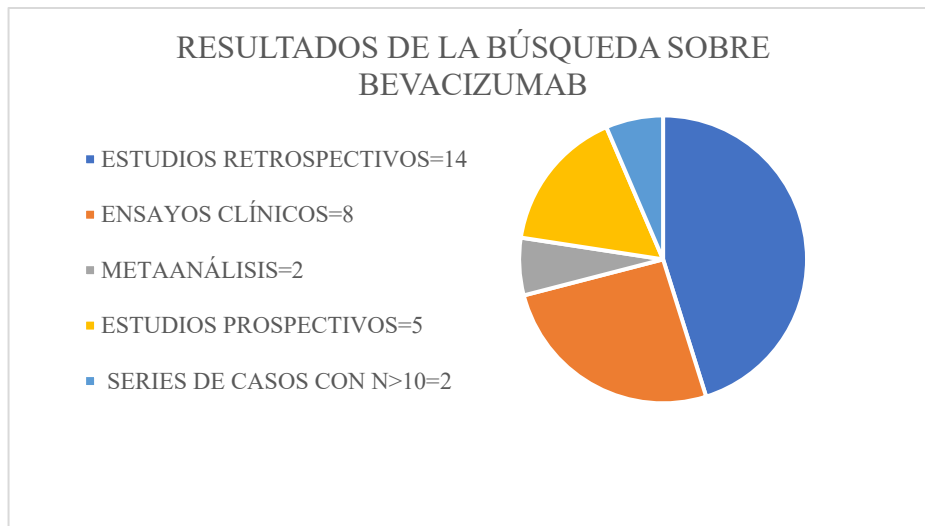


Gráfico 1: Resultados incluidos en la búsqueda de Bevacizumab tanto intravenoso como nasal en HHT

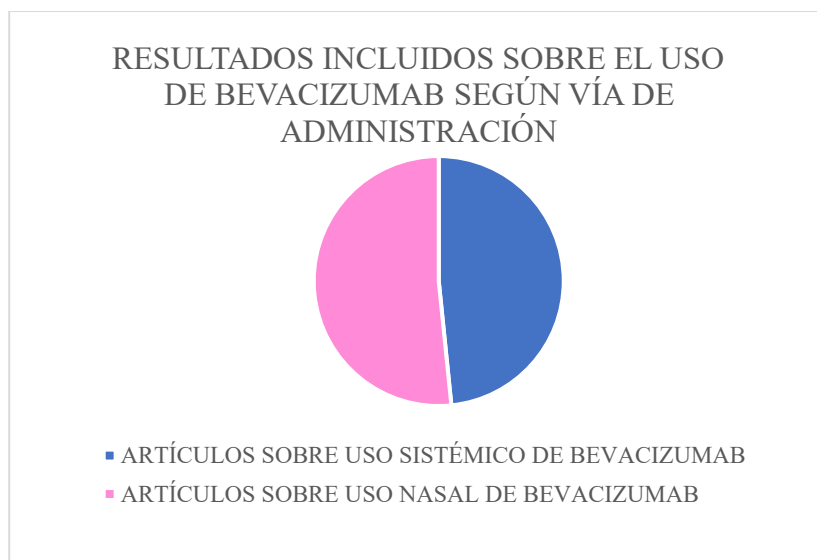
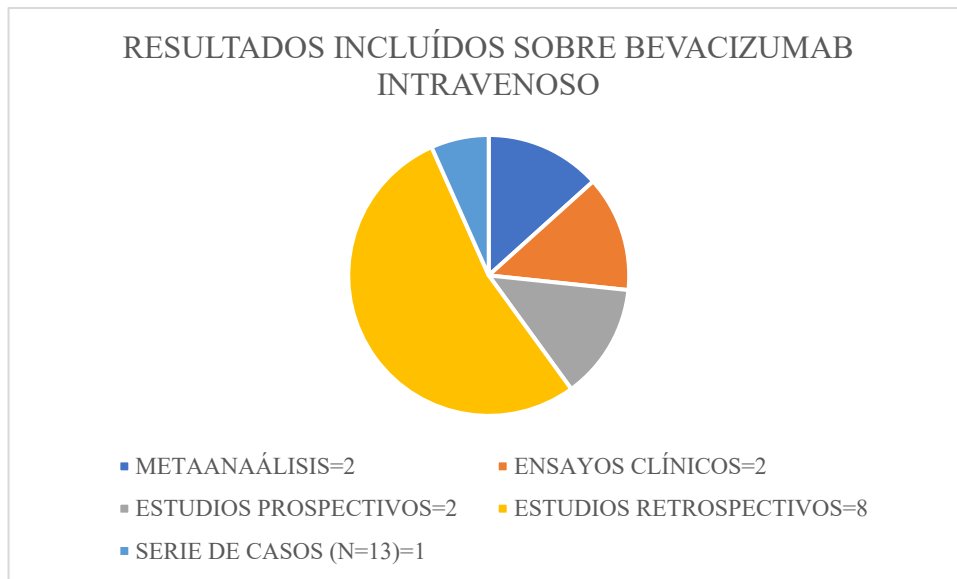


Gráfico 2: Resultados incluidos en la búsqueda de Bevacizumab según su vía de administración en HHT

## EFFECTO DE BEVACIZUMAB SISTÉMICO EN PACIENTES CON HHT

Se obtuvieron 15 artículos sobre el uso sistémico de Bevacizumab, de los cuales: 2 fueron metaanálisis, 2 ensayos clínicos, 2 estudios prospectivos, 8 estudios retrospectivos, y una serie de casos (N=13). A continuación, vamos a describir los resultados más relevantes de estos estudios en orden inverso a la importancia que consideramos que tiene cada tipo de estudio.



*Gráfico 3: Resultados incluidos sobre la búsqueda de Bevacizumab sistémico en HHT*

La serie de casos se posiciona a favor del uso de Bevacizumab intravenoso, ya que supuso una disminución significativa de la necesidad de transfusiones y hierro y se controlaron las epistaxis en un 85% de los 13 casos. En cuanto a efectos adversos, 2 pacientes experimentaron HTA grado 3, que necesitó tratamiento médico (30).

De manera similar, los estudios retrospectivos (27,31,32) observaron una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) en la severidad de la epistaxis y en la necesidad de transfusiones. Además, se demostró una disminución en la necesidad de hierro intravenoso (27,32). Sin embargo, estos tres estudios determinaron que el efecto secundario más frecuente es HTA (teniendo, además, un paciente del primer estudio una crisis hipertensiva), seguido de fatiga, proteinuria y dificultad en la cicatrización de heridas. Continuando con efectos adversos, se observaron 33 de ellos en 69 pacientes seguidos durante 11 meses, entre los que se incluían: 7 pacientes con dolores articulares, 3 pacientes con cefalea y 2 con proteinuria (33). Por otro lado, se afirmó que Bevacizumab intravenoso administrado en dosis de mantenimiento “según necesidad”, parece ser una estrategia efectiva para el manejo de hemorragias y/o insuficiencia cardíaca de alto gasto secundarias a HHT (34). Así lo apoyan otras publicaciones en las que ningún paciente experimentó efectos adversos (30,35).

Continuando con los estudios prospectivos de la búsqueda: Bevacizumab, 5 mg/kg cada 14 días, redujo el índice cardíaco y la duración de las epistaxis de los pacientes con disnea

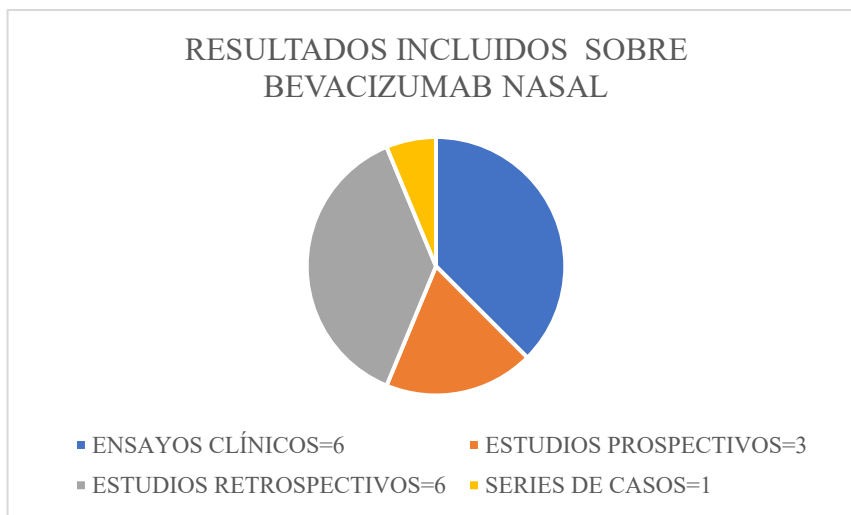
e índice cardíaco elevado que lo recibieron (36). Por otro lado, Thompson siguió a 6 pacientes con epistaxis refractaria a tratamiento médico, que habían sido tratados con 6 inyecciones de Bevacizumab intravenoso a muy baja dosis (0,125 mg/kg) con cuestionarios sobre su calidad de vida, en los que se constató una mejora de la misma, con una reducción significativa de la gravedad, duración, frecuencia de epistaxis junto a una alta satisfacción con el tratamiento y ningún efecto adverso (37).

En cuanto a ensayos clínicos: Uno de ellos, randomizado, doble ciego en fase II, obtuvo que los 12 pacientes que recibieron Bevacizumab sistémico (6 inyecciones de 5 mg/kg en un periodo de 14 días) aumentaron sus niveles de hemoglobina significativamente y redujeron en un 50% la necesidad de transfusiones, respecto al grupo control (38). Además, los mismos autores ya demostraron que los 24 pacientes con HHT y alto índice cardíaco tratados con Bevacizumab intravenoso, 6 inyecciones de 5 mg/kg durante 2,5 meses, disminuyeron el índice cardíaco medio significativamente, de 5,05L/min/m<sup>2</sup> al inicio a 4,2 L/min/m<sup>2</sup> a los 3 meses ( $p < 0,001$ ), y se mantuvo en 4,1 L/min/m<sup>2</sup> a los 6 meses (39).

Concluyendo con los metaanálisis (40,41), ambos concluyeron que Bevacizumab es efectivo reduciendo la epistaxis, sin contar con reacciones adversas. El primer metaanálisis tuvo en cuenta todos los artículos publicados en las bases de datos, PubMed y Web of Science, que, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, analizó 7 documentos de casos y controles randomizados, con un total de 359 pacientes: Bevacizumab tanto nasal como sistémico reduce la gravedad de la epistaxis, pero no el número de ellas ni la duración. Mientras que el segundo, identificó finalmente 8 estudios, tras búsquedas en PubMed, EMBASE, Scopus y Cochrane Library, que defendían que Bevacizumab sistémico reducía la frecuencia de los sangrados nasales.

#### EFECTO DE BEVACIZUMAB NASAL EN PACIENTES CON HHT

Como hemos explicado anteriormente, encontramos un total de 16 artículos sobre el uso nasal, submucoso o en spray (tópico). Entre ellos: 6 ensayos clínicos, 3 estudios prospectivos, 6 estudios retrospectivos y 1 serie de casos (N=33).



*Gráfico 4: Resultados incluidos en la búsqueda de Bevacizumab nasal en HHT*

En la serie de casos, se observó que las inyecciones de Bevacizumab submucoso mejoraron significativamente ( $p < 0,05$ ) la calidad de vida y el malestar psicológico de los pacientes con HHT, medido con el cuestionario SF-36 (42).

En la misma línea, los estudios retrospectivos (43-45), evaluaron registros de pacientes en los que se había utilizado Bevacizumab vía intranasal, tanto tópico como en inyección submucosa, en 1, 32 y 52 pacientes, respectivamente. Mientras que, en el primer artículo, no se proporcionan datos sobre si Bevacizumab redujo la frecuencia y gravedad de las epistaxis en el paciente tratado, en los dos últimos sí fue efectivo. Por otro lado, mientras que en el segundo artículo no se reportaron efectos adversos, en el último se produjeron perforaciones del tabique cartilaginoso nasal en un total de 5 pacientes. También encontramos estudios retrospectivos en los que se utiliza Bevacizumab junto a otras técnicas, como el láser KTP (45), en el que 19 pacientes experimentaron una disminución significativa en la frecuencia de epistaxis y en la necesidad de transfusiones y, por tanto, una mejora significativa en la calidad de vida. Otra combinación testada ha sido la de Bevacizumab junto a láser nd:YAG (46): se utilizó Bevacizumab submucoso a baja dosis ( $< 7,5$  mg) junto a este tipo de láser en 11 pacientes, y se consiguió disminuir la severidad, frecuencia y duración de las epistaxis, así como de la necesidad del tratamiento médico agudo y transfusiones, además de aumentar los niveles de hemoglobina. Sin embargo, en un reciente estudio en el que se utilizó Bevacizumab intranasal junto a coablación, no se consiguió aumentar la duración del efecto de la coablación por sí sola (47).

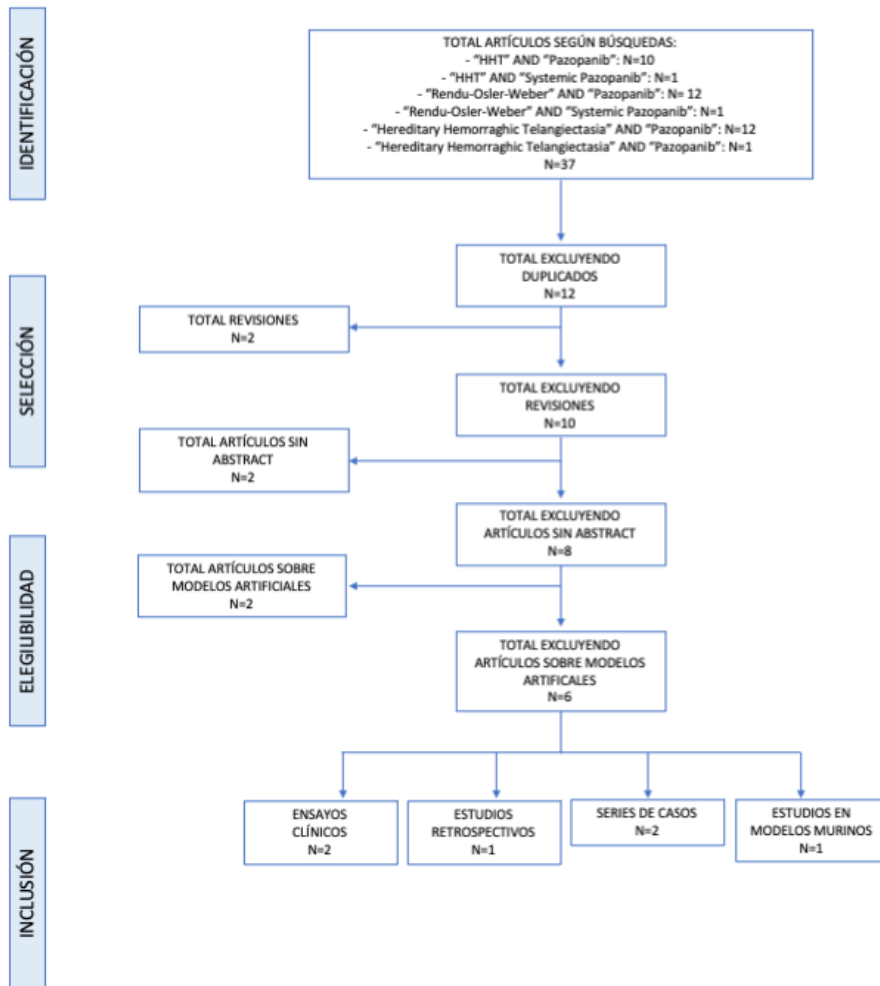
En cuanto a los 3 estudios prospectivos hallados (49-51), comprobaron la eficacia y seguridad de Bevacizumab intranasal submucoso. En el primer caso, respondieron 29 de 33 pacientes a la terapia consistente en una media de 6,2 inyecciones (la primera de 100 mg y las siguientes de 200 mg), como efectos adversos se detectó 1 caso de osteonecrosis bilateral de rodillas. En el segundo, se trató a 10 pacientes con epistaxis refractaria. En 8 de ellos se consiguió una reducción significativa de frecuencia y gravedad de los sangrados nasales junto a una alta satisfacción por el tratamiento, sin ningún efecto adverso grave. En el último estudio prospectivo, se valoró el uso de Bevacizumab en spray con 50 mg de concentración durante 10 ciclos en 6 pacientes. El tratamiento produjo una disminución significativa en la gravedad de la epistaxis sin efectos adversos y satisfacción por parte de los enfermos (49).

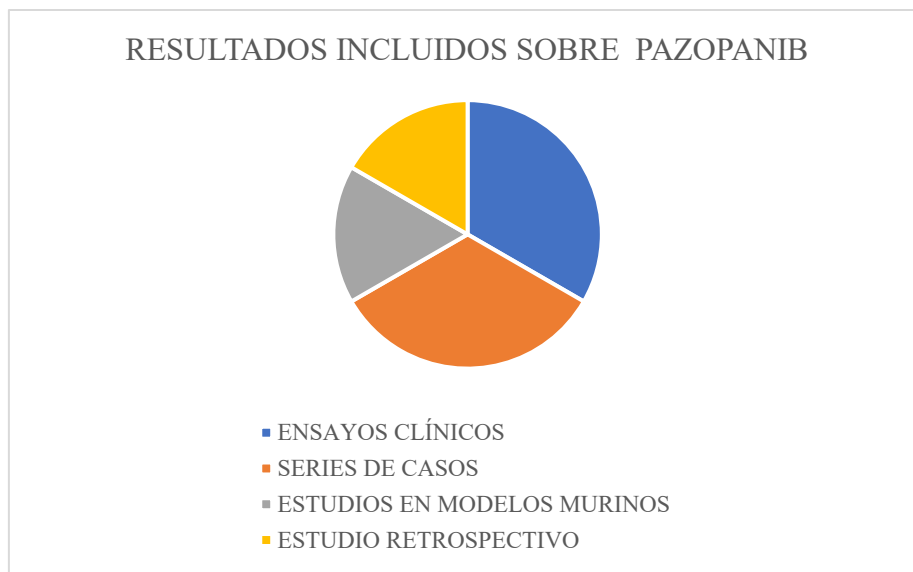
Con respecto a los ensayos clínicos, también encontramos diferencias en cuanto a la eficacia del Bevacizumab. Por una parte, los ensayos clínicos aleatorizados fase II, doble ciego, controlados por placebo, comprobaron la eficacia de inyecciones submucosas de Bevacizumab, con 15 y 80 pacientes cada uno, a diferentes dosis en el segundo caso (25 mg, 50 mg y 75 mg). Ninguno de los dos estudios demostró una reducción significativa de la epistaxis (52,53). De la misma manera, el ensayo clínico, aleatorizado controlado por placebo en fase II de Bevacizumab intranasal tópico al 1% (4 mg/día) tampoco demostró una disminución significativa de la duración de las epistaxis (52). En cambio, en un estudio clínico más reciente, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre el uso Bevacizumab submucoso en una única inyección durante la electrocauterización, sí resultó en una reducción significativa en la gravedad de la epistaxis según el EES durante 4 meses (53).

Por último, en cuanto a la seguridad de la modalidad de terapia en spray los ensayos ELLIPSE (54) y EROSB (55), ambos ensayos en fase I. El primero probó 5 dosis crecientes de Bevacizumab (12, 5 mg, 25 mg, 50 mg y 75 mg) y el segundo no logró determinar la dosis mínima eficaz, pero a pesar de esto, en ninguno de ellos se encontró fármaco en suero, lo que se considera una nula absorción sistémica y, por tanto, un uso intranasal sin efectos a este nivel.

## EFEECTO DE PAZOPANIB EN PACIENTES CON HHT

La selección final de artículos que cumplían los criterios fue un recuento total de 6: 2 ensayos clínicos, 1 estudio retrospectivo, 2 descripciones de casos y 1 estudio hecho sobre un modelo murino.





*Gráfico 5: Resultados de la búsqueda de Pazopanib en HHT*

El primer trabajo es un modelo murino de HHT creado para evaluar la eficacia de inhibidores de la tirosina quinasa, entre los que se encontraba un análogo de Pazopanib (GW771806). En el modelo, tanto sorafenib como GW771806 aumentaron significativamente los niveles de hemoglobina y redujeron las hemorragias digestivas, sin embargo, no se vio efecto sobre la formación de malformaciones arteriovenosas en la piel, inducidas por heridas (56).

Los estudios de casos detallan dos pacientes con epistaxis graves con necesidad de transfusiones y refractarios a Bevacizumab, que respondieron a Pazopanib, incluso a dosis bajas en el segundo caso: tuvieron una mejoría significativa en su calidad de vida tras disminuir la gravedad y la frecuencia de hemorragias, así como una normalización de los niveles de hemoglobina a 11,27 g/dL y una mejora en el segundo, que hizo que dejara de necesitar transfusiones (57,58).

En cuanto al estudio retrospectivo, se tuvieron en cuenta a 6 pacientes de un solo centro, tratados entre 2019 y 2022. Todos ellos, refractarios a otros tratamientos como Bevacizumab, tras ser tratados con Pazopanib, mostraron una mejora en los niveles de hemoglobina y una reducción en la necesidad de transfusiones e infusiones de hierro. Se documentaron algunos efectos adversos leves: fatiga, diarrea y elevación de enzimas hepáticas que requirieron monitorización (59).

Finalmente, los ensayos clínicos tenían como objetivo demostrar la eficacia y seguridad de Pazopanib en HHT (60,61)

Parambil estudió a 13 pacientes, con una mediana de 150 mg diarios durante una media de 22 meses: la hemoglobina media aumentó en 4,8 g/dL ( $p < 0,0001$ ), a los 3 meses se redujeron en un 93% las transfusiones y en un 92% las infusiones de hierro. A los 12 meses disminuyó en 4 puntos la gravedad de la epistaxis, medida según el EES. Como efectos adversos se observaron HTA, linfocitopenia (leve o moderada) y fatiga (60).

El segundo caso se trata de un ensayo clínico, multicéntrico y abierto que evaluaba, como se ha comentado, la eficacia y seguridad mediante dosis escalonadas de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg diarios: los 8 pacientes incluidos en el estudio mejoraron sus cifras de hemoglobina y/o la gravedad de la epistaxis, aumentando así también, su calidad de vida (mejoras en todos los dominios del cuestionario SF-36, excepto en salud general). Se describieron 19 efectos adversos en total, incluyendo una elevación de transaminasas hepáticas grave, que llevó a la interrupción del tratamiento a los 43 días (61).

# DISCUSIÓN

---

La HHT es una enfermedad rara, caracterizada por la presencia de telangiectasias, epistaxis y malformaciones arteriovenosas presentes en diferentes órganos (1). Todos estos síntomas derivan de una angiogénesis defectuosa, debida a la mutación de diferentes genes implicados en la vía TGF- $\beta$  y VEGF (8). Teniendo en cuenta que las dianas sobre las que actúan los fármacos antiangiogénicos, Bevacizumab y Pazopanib, están presentes en estas vías, VEGF y VEGFR, respectivamente, parece razonable considerar que estos fármacos podrían inhibir estas rutas defectuosas y, por tanto, ser un tratamiento para esta enfermedad.

Para llevar a cabo el trabajo, se realizaron búsquedas sobre Bevacizumab y Pazopanib, separando la literatura encontrada según niveles de evidencia. Con respecto a Bevacizumab, se observó que había dos grandes grupos: sistémico y nasal, por lo que se decidió analizarlos por separado. Se han encontrado múltiples artículos sobre el uso de Bevacizumab en ambas vías, con diferente calidad científica y, por lo que, finalmente, hemos estudiado un número similar de cada una de las administraciones.

Sobre Bevacizumab sistémico, tanto la serie de casos (30) como los estudios retrospectivos (27,30–32,35) obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la disminución de la gravedad de epistaxis y de la necesidad de transfusiones. Aunque el uso sistémico tampoco está libre de efectos adversos, como HTA (el más frecuente), dolores articulares, o proteinuria, entre otros, como también objetivaron otros autores (33,34). Resultados parecidos se obtuvieron en los estudios prospectivos (36,37) con disminución del índice cardiaco, disnea y epistaxis refractarias a otros tratamientos. Los ensayos clínicos aleatorizados apoyan estos datos con resultados estadísticamente significativos en cuanto a disminución de transfusiones, índice cardíaco y aumento de los niveles de hemoglobina (38,39). Toda esta evidencia es concordante con los metaanálisis, los estudios de mayor calidad científica, estudiados (40,41) en los que Bevacizumab fue efectivo minimizando la epistaxis, sin contar con reacciones adversas. Por lo tanto, Bevacizumab, parece ser un fármaco eficaz en HHT, aunque habría que ampliar los estudios sobre seguridad.

En cuanto al uso de Bevacizumab nasal, tanto la serie de casos (42), como estudios retrospectivos (44–46,62), en los que se usó Bevacizumab, tanto en spray como en inyección submucosa, en monoterapia o combinado con otras técnicas como láser KTP o nd:YAG, se redujo la epistaxis en cuanto a gravedad, frecuencia y duración, aunque se reportaron efectos adversos como la perforación del tabique nasal. Sin embargo, dos de estos estudios (43,47) no se obtuvieron datos de mejoría. Los estudios prospectivos obtuvieron resultados en la misma línea, con un solo caso de osteonecrosis bilateral de rodillas (49-51). Solo encontramos discrepancias entre los resultados de los ensayos clínicos, ya que, mientras dos de ellos no obtuvieron resultados estadísticamente significativos (50,51), uno sí lo hizo (53). Por otro lado, los dos ensayos enfocados en la seguridad (54,55) no encontraron niveles del fármaco a nivel sistémico, lo que sugiere que su uso en esta vía es seguro, aunque hacen falta más estudios para determinar las dosis y la eficacia.

La evidencia sobre Pazopanib, aunque la mayoría se posiciona a favor de uso, es escasa y de poca calidad, pero teniendo en cuenta los estudios clínicos, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, en cuanto a aumento de niveles de hemoglobina y disminución de epistaxis, no exentos de efecto adversos como HTA, linfocitopenia y fatiga (60). De la misma manera, otros autores también obtuvieron resultados positivos pero contando con efectos adversos como elevación de transaminasas (61).

Por tanto, Bevacizumab parece ser una opción prometedora a considerar en pacientes con HHT refractario a tratamientos sintomáticos, eligiendo, de forma individualizada, la vía de administración según las manifestaciones de cada paciente. En cuanto a Pazopanib, a pesar de resultados positivos, se necesita ampliar la investigación para poder llegar a conclusiones reales sobre su posible uso.

## CONCLUSIONES

---

- Bevacizumab intravenoso parece tener efectos beneficiosos sobre los sangrados de los pacientes con HHT, a costa de pocos efectos adversos.
- Bevacizumab intranasal parece disminuir las epistaxis de los pacientes con HHT con un buen perfil de seguridad, aunque hay que tomar precauciones respecto a la zona de administración y ampliar estudios sobre las dosis.
- Se necesita ampliar la investigación sobre Pazopanib con más estudios de mayor evidencia, ya que la disponible hasta el momento es insuficiente, aunque con resultados positivos.

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 7 de enero de 2020;15:4.
2. Abdalla S, Geisthoff U, Bonneau D, Plauchu H, McDonald J, Kennedy S, et al. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet.* julio de 2003;40(7):494-502.
3. Robaina Cabrera DM, Verde González M a P, Tarazona Chocano B, Amado Fernández C, Zarrabeitia Puente R. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria.* octubre de 2016;23(8):446-58.
4. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica.* septiembre de 2018;103(9):1433-43.
5. Kasthuri RS, Montifar M, Nelson J, Kim H, Lawton MT, Faughnan ME. Prevalence and Predictors of Anemia in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Hematol.* 22 de junio de 2017;10.1002/ajh.24832.
6. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews.* 1 de noviembre de 2010;24(6):203-19.
7. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *American Journal of Medical Genetics.* 2000;91(1):66-7.
8. Hammill AM, Wusik K, Kasthuri RS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a practical guide to management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 10 de diciembre de 2021;2021(1):469-77.
9. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesecker BB, Helmbold EA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to

chromosome 9q33–34. *Nat Genet.* febrero de 1994;6(2):197-204.

10. Yuan J, Wu X, Zhao J, Ding Q, Dai J, Wang X, et al. Molecular mechanisms and clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thrombosis Research.* 1 de septiembre de 2024;241:109117.

11. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O’Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, et al. BMP9 Mutations Cause a Vascular-Anomaly Syndrome with Phenotypic Overlap with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 5 de septiembre de 2013;93(3):530-7.

12. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *The Lancet.* 13 de marzo de 2004;363(9412):852-9.

13. Bernabeu C, Blanco FJ, Lozano RM. Endogлина, un componente del complejo de receptores de TGF- $\beta$ , es un regulador de la estructura y función vascular [Internet]. *Nefrología.* 2002;22(5):439-46. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X021169950202789X>

14. Harrison L, Kundra A, Jervis P. The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology.* octubre de 2018;132(10):866-71.

15. Arthur HM, Roman BL. An update on preclinical models of hereditary haemorrhagic telangiectasia: Insights into disease mechanisms. *Front Med* [Internet]. 29 de septiembre de 2022;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.973964/full>

16. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* junio de 2007;8(6):464-78.

17. Patel-Hett S, D’Amore PA. Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4-5):353-63.

18. Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Bevacizumab: overview of the literature.

Expert Review of Anticancer Therapy. 1 de mayo de 2012;12(5):567-80.

19. Melincovici CS, Bo AB, Mihiu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis.

20. Torres JSS, Cerón LFZ, Bernal SIF, Ordoñez GWM, Salguero C. El rol de VEGF en la Angiogénesis fisiológica y tumoral. Medicina. 22 de septiembre de 2017;39(3):190-209.

21. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999 Jan;13(1):9-22. Disponible en: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.13.1.9>

22. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene.* 20 de noviembre de 2000;19(49):5598-605.

23. Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud.* agosto de 2009;7(2):47-66.

24. Issbrücker K, Martin HH, Hippenstiel S, Springmann G, Voswinckel R, Gaumann A, et al. p38 MAP Kinase—a molecular switch between VEGF-induced angiogenesis and vascular hyperpermeability. *The FASEB Journal.* 2003;17(2):262-4.

25. Singh AJ, Meyer RD, Band H, Rahimi N. The Carboxyl Terminus of VEGFR-2 Is Required for PKC-mediated Down-Regulation. *MBoC.* abril de 2005;16(4):2106-18.

26. Mauriz JL, Linares P, González P, Culebras JM. Tratamiento antiangiogénico del cáncer. *Cirugía Española.* julio de 2005;78(1):3-11.

27. 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.* 16 de julio de 2020;106(8):2161-9.

28. Pazopanib.: Biblioteca UPSA - EDS Multidisciplinar' [Internet]. Disponible en: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=9435cc16-698f-48b1->

29. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: A novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep.* 1 de enero de 2007;9(2):115-9.
30. Al-Samkari H, Albitar HA, Olitsky SE, Clancy MS, Iyer VN. Systemic bevacizumab for high-output cardiac failure in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an international survey of HHT centers. *Orphanet J Rare Dis.* 14 de noviembre de 2019;14:256.
31. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clin Proc.* febrero de 2018;93(2):155-66.
32. Guilhem A, Fargeton AE, Simon AC, Duffau P, Harle JR, Lavigne C, et al. Intravenous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188943.
33. Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, Kjeldsen AD, Mager HJ, Pagella F, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 4 de febrero de 2019;14(1):28.
34. Albitar HAH, Almodallal Y, Gallo De Moraes A, O'Brien E, Choby GW, Pruthi RK, et al. Intravenous Bevacizumab in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Bleeding and High-Output Cardiac Failure: Significant Inter-Individual Variability in the Need for Maintenance Therapy. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2020;95(8):1604-12.
35. 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(2):e0228486.
36. Azzopardi N, Dupuis-Girod S, Ternant D, Fargeton AE, Ginon I, Faure F, et al. Dose – response relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs.* 9 de marzo de 2015;7(3):630-7.
37. Thompson AB, Ross DA, Berard P, Figueroa-Bodine J, Livada N, Richer SL.

Very low dose bevacizumab for the treatment of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Allergy Rhinol (Providence)*. julio de 2014;5(2):91-5.

38. Dupuis-Girod S, Rivière S, Lavigne C, Fargeton AE, Gilbert-Dussardier B, Grobost V, et al. Efficacy and safety of intravenous bevacizumab on severe bleeding associated with hemorrhagic hereditary telangiectasia: A national, randomized multicenter trial. *J Intern Med*. diciembre de 2023;294(6):761-74.

39. 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*. 7 de marzo de 2012;307(9):948-55.

40. Chen H, Zhang Z, Chen X, Wang C, Chen M, Liao H, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia epistaxis. *Front Pharmacol*. 12 de diciembre de 2023;14:1089847.

41. Hsu YP, Hsu CW, Bai CH, Cheng SW, Chen C. Medical Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2019;160(1):22-35.

42. Steineger J, Geirdal AØ, Osnes T, Heimdal KR, Dheyauldeen S. Intranasal bevacizumab injections improve quality of life in HHT patients. *Laryngoscope*. mayo de 2020;130(5):E284-8.

43. Dür C, Anschuetz L, Negoias S, Bulut OC, Angelillo-Scherrer A, Caversaccio M. Long-term efficacy assessment of current treatment options for epistaxis in HHT. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. noviembre de 2021;278(11):4321-8.

44. Chen S, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope*. marzo de 2011;121(3):644-6.

45. Simonds J, Miller F, Mandel J, Davidson TM. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. mayo de 2009;119(5):988-92.

46. Rohrmeier C, Sachs HG, Kuehnel TS. A retrospective analysis of low dose, intranasal injected bevacizumab (Avastin) in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* febrero de 2012;269(2):531-6.
47. Feller CN, Adams JA, Friedland DR, Poetker DM. Duration of effectiveness of coblation for recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(3):103409.
48. Steineger J, Osnes T, Heimdal K, Dheyauldeen S. Long-term experience with intranasal bevacizumab therapy. *Laryngoscope.* octubre de 2018;128(10):2237-44.
49. Guldmann R, Dupret A, Nivoix Y, Schultz P, Debry C. Bevacizumab nasal spray: Noninvasive treatment of epistaxis in patients with Rendu-Osler disease. *Laryngoscope.* mayo de 2012;122(5):953-5.
50. Riss D, Burian M, Wolf A, Kranebitter V, Kaider A, Arnoldner C. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck.* junio de 2015;37(6):783-7.
51. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton AE, Roux A, Bréant V, et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 de septiembre de 2016;316(9):934-42.
52. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, Chakinala MM, Merlo CA, Johnson MH, et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 de septiembre de 2016;316(9):943-51.
53. Khanwalkar AR, Rathor A, Read AK, Paknezhad H, Ma Y, Hwang PH. Randomized, controlled, double-blinded clinical trial of effect of bevacizumab injection in management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients undergoing surgical cauterization. *Int Forum Allergy Rhinol.* agosto de 2022;12(8):1034-42.
54. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Samson G, Roux A, Fargeton AE, et al. ELLIPSE Study: a Phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in

the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs*. 2014;6(3):794-9.

55. Vincent L, Robard L, Creveuil C, Babin E, Perreard M, Humbert M. Treatment of epistaxis in Osler-Weber-Rendu disease by bevacizumab nasal spray. The EROSB study: Determining the effective dose. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 6 de noviembre de 2024;S1879-7296(24)00139-X.

56. Kim YH, Kim MJ, Choe S woon, Sprecher D, Lee YJ, Oh SP. Selective effects of oral anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors on an animal model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost*. junio de 2017;15(6):1095-102.

57. Al-Samkari H, Eng W. A precision medicine approach to hereditary hemorrhagic telangiectasia and complex vascular anomalies. *J Thromb Haemost*. mayo de 2022;20(5):1077-88.

58. Parambil JG, Woodard TD, Koc ON. Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. 2018;128(10):2234-6.

59. Lewandowska MD, Gordon S, Betbadal A, Shapiro AD. Pazopanib in treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis and gastrointestinal bleeding. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 de febrero de 2025;23(2):525-30.

60. Parambil JG, Gossage JR, McCrae KR, Woodard TD, Menon KVN, Timmerman KL, et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2022;25(1):87-97.

61. Faughnan ME, Gossage JR, Chakinala MM, Oh SP, Kasthuri R, Hughes CCW, et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2019;22(1):145-55.

62. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope*. marzo de 2011;121(3):636-8.