

ORIGINAL

Recibido: 1/6/2023
 Aceptado: 20/9/2023
 Publicado: 15/11/2023

e202311096

el-e11

Prevalence of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: a population-based study in the Valencian region (Spain)

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

Laia Barrachina-Bonet
 Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana-Universitat de València (FISABIO-UVEG). Avenida Cataluña, 21. CP 46020. Valencia. España.
 barrachina_lai@gva.es

CITA SUGERIDA

De la Natividad Palomares M, Barrachina-Bonet L, García-Villodre L, Guardiola-Villarrog S, Zurriaga Llorens O, Caverro-Carbonell C. Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España). Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: 15 de noviembre e202311096.

Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)

AUTORES

Miriam de la Natividad Palomares (1) [ORCID: 0009-0003-2448-082X]
 Laia Barrachina-Bonet (1) [ORCID: 0000-0002-5272-265X]
 Laura García-Villodre (1) [ORCID: 0000-0001-9094-7107]
 Sandra Guardiola-Villarrog (1,2) [ORCID: 0000-0001-7807-3283]
 Oscar Zurriaga Llorens (1,2,3,4) [ORCID: 0000-0001-7279-432X]
 Clara Caverro-Carbonell (1) [ORCID: 0000-0002-4858-6456]

FILIACIONES

- (1) Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras; Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana-Universitat de València (FISABIO-UVEG). Valencia. España.
- (2) Dirección General de Salud Pública y Adicciones; Conselleria de Sanitat; Comunitat Valenciana. Valencia. España.
- (3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública; Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.
- (4) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública; Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal; Universitat de València. Valencia. España.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

CONCEPTUALIZACIÓN S Guardiola-Villarrog
 O Zurriaga Llorens
SOFTWARE S Guardiola-Villarrog
CONSERVACIÓN DE DATOS M de la Natividad Palomares
 S Guardiola-Villarrog
ANÁLISIS FORMAL M de la Natividad Palomares
 L Barrachina-Bonet
 L Barrachina-Bonet
 L García-Villodre
 C Caverro-Carbonell
INVESTIGACIÓN M de la Natividad Palomares
 L Barrachina-Bonet
 L García-Villodre
METODOLOGÍA M de la Natividad Palomares
 L Barrachina-Bonet
 L García-Villodre
 C Caverro-Carbonell
ADMINISTRACIÓN DE PROYECTO C Caverro-Carbonell
 S Guardiola-Villarrog
 O Zurriaga Llorens
RECURSOS M de la Natividad Palomares
SUPERVISIÓN L Barrachina-Bonet
 L García-Villodre
 C Caverro-Carbonell
 S Guardiola-Villarrog
 O Zurriaga Llorens
VALIDACIÓN M de la Natividad Palomares
 L Barrachina-Bonet
 L García-Villodre
 C Caverro-Carbonell
 S Guardiola-Villarrog
 O Zurriaga Llorens
REDACCIÓN (BORRADOR ORIGINAL) M de la Natividad Palomares
 L Barrachina-Bonet
 L García-Villodre
REDACCIÓN (REVISIÓN Y EDICIÓN) C Caverro-Carbonell
 S Guardiola-Villarrog
 O Zurriaga Llorens

RESUMEN

FUNDAMENTOS // La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) es una enfermedad de baja prevalencia, que se presenta con signos y síntomas muy heterogéneos y de la que apenas se dispone de estudios epidemiológicos de base poblacional. Los objetivos de este estudio fueron describir las características sociodemográficas de las personas afectadas por THH en la Comunitat Valenciana (CV), determinar su prevalencia y mortalidad, y analizar las fuentes de captación y pruebas de verificación utilizadas por el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la CV (SIER-CV).

MÉTODOS // Se realizó un estudio epidemiológico observacional transversal de casos prevalentes de THH durante 2010-2019 en el SIER-CV. Se determinó la distribución de las características sociodemográficas y clínicas, la prevalencia y mortalidad, y se analizaron las fuentes de captación y pruebas de verificación utilizadas por SIER-CV. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa *Stata* (versión 16.1) y *Microsoft Excel Office*.

RESULTADOS // Durante 2010-2019 se identificaron doscientos casos, de los que el 55,5% eran mujeres. Las edades medias fueron: de captación 56,8 años, y de diagnóstico 50,9 años. El 48,4% fueron diagnosticados entre los treinta y seis, y los sesenta y cuatro años. Fallecieron el 25,5%, con 76,6 años de edad media, identificándose diferencias estadísticamente significativas en mayores de sesenta y cuatro años. La prevalencia fue 39,6 por cada millón de habitantes y la tasa cruda de mortalidad de 10,1 por cada millón de habitantes. El 95,5% se captaron por el Conjunto Mínimo Básico de Datos y la prueba de verificación más frecuente fue la base clínica (45,7%).

CONCLUSIONES // La tendencia ascendente de la prevalencia coincide con un mejor conocimiento de la THH, que facilita la detección de casos, y también con fallecimientos en edades avanzadas. Describir la situación de la THH en la CV facilita su manejo sanitario y contribuye al establecimiento de las políticas sanitarias correspondientes. Se muestra la necesidad de favorecer el diagnóstico genético e incorporar la Historia de Atención Primaria como fuente de captación en los registros poblacionales.

PALABRAS CLAVE // Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria; Sistemas de información; Enfermedades raras; Epidemiología; Prevalencia; Mortalidad.

ABSTRACT

BACKGROUND // The Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) is a low prevalence disease which presents heterogeneous signs and symptoms and just few population-based epidemiological studies are available. The aims of this paper were to describe the sociodemographic characteristics of people affected by HHT in the Valencian Region (VR), to determine its prevalence and mortality rate, and to analyse the sources of recruitment and verification tests used by the Rare Diseases Information System of the VR (SIER-CV).

METHODS // Cross-sectional observational epidemiological study of HHT prevalent cases between 2010-2019 in SIER-CV was performed. The distribution of sociodemographic and clinical characteristics were determined, the prevalence and mortality rates, and the sources of recruitment and verification tests used by SIER-CV were analysed. Statistical analysis was performed using *Stata* (version 16.1) and *Microsoft Excel Office*.

RESULTS // During 2010-2019, two hundred cases were identified, 55.5% were female. The mean ages were: 56.8 years at recruitment and 50.9 years at diagnosis. 48.4% of cases were diagnosed between thirty-six/sixty-four years of age. 25.5% died, with a mean age of 76.6 years, identifying statistically significant differences above the age of 64. The prevalence was 39.6/1,000,000 inhabitants and the crude mortality rate was 10.1/1,000,000 inhabitants. 95.5% of cases were recruited from the Hospital discharges database and the most frequent verification test was the clinical basis (45.7%).

CONCLUSIONS // The increasing trend in prevalence coincides with a better knowledge of HHT, which favours its detection, and also with the relevant at older ages. To describe the situation of HHT in the VR facilitates its health management and contributes to the establishment of the different health policies for the HHT. The need to promote genetic diagnosis and to incorporate the Primary Care Clinical History as a source of recruitment in the population-based registries has been shown.

KEYWORDS // Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia; Information systems; Rare diseases; Epidemiology; Prevalence; Mortality.

INTRODUCCIÓN

LA UNIÓN EUROPEA DEFINE A LAS ENFERMEDADES Raras (EERR) como aquellas que afectan a cinco personas, o menos, por cada diez mil habitantes y que conllevan un elevado peligro de muerte o discapacidad crónica (1). Por lo general, se caracterizan por ser enfermedades complejas, con dificultades para establecer un diagnóstico y que, además, evolucionan hacia la cronicidad, generando una importante morbilidad y mortalidad. La escasa información e investigación de la que se dispone genera una demora diagnóstica que complica aún más la situación de las personas afectadas por EERR y de su entorno (1,2).

El *Plan de Salud Pública* de la Unión Europea contempla a las EERR como objetivo prioritario; por ello, en España se puso en marcha en 2009, la *Estrategia de EERR del Sistema Nacional de Salud*. En ella se recogen diversas líneas de actuación, destacando la necesidad de conocer la situación de las EERR en España, considerando a los registros de EERR instrumentos clave para el avance en la investigación (3). Con esa finalidad, en 2015 se creó el Registro Estatal de EERR (ReeR), siendo el órgano responsable de la organización, elaboración y coordinación de los sistemas de información y registros autonómicos de EERR (4,5).

La *Comunitat Valenciana* (CV) es una de las diecisiete comunidades autónomas que conforman España, con una población de más de cinco millones de habitantes. En la CV existe desde 2012 el Sistema de Información de EERR de la CV (SIER-CV), integrado con el resto de registros autonómicos en el ReeR. Tiene como objetivo abordar las necesidades de información epidemiológica de las EERR, incluyendo las anomalías congénitas, con la finalidad de proporcionar información contrastada y de validez sobre EERR para permitir la comparación con otros territorios y establecer políticas sanitarias (6).

Actualmente, el SIER-CV recoge 8.667 casos de 384 EERR diferentes, de las cuales

veintisiete son vigiladas sistemáticamente, siguiendo los estándares de proceso y calidad que emplea el ReeR (7). Una de las EERR vigiladas sistemáticamente es la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) o síndrome de Rendu-Osler-Weber (8).

La THH es una ER de carácter genético con herencia autosómica dominante no ligada al sexo. Según el portal de referencia *Orphanet*, su prevalencia se estima entre uno y cinco casos por cada 10.000 habitantes (9). Hasta el momento se han descrito diversas mutaciones, la mayoría localizadas en los genes ENG del cromosoma 9 y ACVRL1 del cromosoma 12, relacionados con las proteínas endoglin y activina respectivamente, que influyen en la regulación de la angiogénesis vascular. Sus alteraciones provocan un crecimiento anómalo y excesivo de los vasos sanguíneos, generando comunicaciones directas entre los vasos arteriales y los venosos, eludiendo los capilares, que se conocen como telangiectasias (9,10). Estas comunicaciones suelen localizarse en las cavidades bucales o nasales, palmas de las manos, pabellones auriculares, lecho ungueal y en la cara (11). No obstante, más del 90% de personas afectadas presentan lesiones en la cavidad nasal, siendo la epistaxis el signo más frecuente en THH, que suelen aparecer a edades tempranas y suponen una alta morbilidad asociada (12).

A pesar de ser una enfermedad genética en la que están identificados los genes implicados, su diagnóstico se realiza habitualmente a través de las manifestaciones clínicas. Por ello, en el año 2000 se publicaron los criterios de Curaçao (13), proporcionando un sistema diagnóstico estandarizado y específico de la enfermedad, que actualmente siguen en vigor. Además, el análisis genético puede permitir la confirmación del diagnóstico cuando las manifestaciones clínicas no son concluyentes (14).

Dada la baja prevalencia de la enfermedad y la variabilidad en los patrones de presen-

Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)
MIRIAM DE LA NATIVIDAD PALOMARES et al.

tación clínica, además de la escasez de estudios epidemiológicos de base poblacional de la THH en la CV, el objetivo del presente estudio fue describir las características sociodemográficas de las personas afectadas por THH en la CV y determinar su prevalencia y mortalidad durante el periodo 2010-2019, así como analizar las fuentes de captación y las pruebas de verificación utilizadas por el SIER-CV en la THH.

MATERIAL Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO observacional transversal con los casos confirmados de THH incluidos en SIER-CV para el periodo 2010-2019.

Se utilizó el SIER-CV como fuente de información, que a su vez emplea como fuentes de captación para la THH el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que contiene los informes de las altas hospitalarias, mediante el código 448.0 de la 9ª revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) modificación clínica y el código I78.0 de la 10ª revisión de la CIE versión española, así como el Registro de Mortalidad de la CV (RMCV) mediante el código I78.0 de la 10ª revisión de la CIE. Se incluyeron los casos captados por el SIER-CV desde 2004 a 2019, excluyendo a los no residentes en la CV, a los fallecidos antes del 1 de enero de 2010 y a todos aquellos con diagnóstico de THH no confirmado tras el proceso de verificación realizado mediante la revisión de la documentación clínica disponible.

Para cada caso confirmado, las variables analizadas fueron: sexo; país de nacimiento; fecha de nacimiento; fecha de captación (fecha de inclusión en SIER-CV); fecha de diagnóstico; fecha de defunción; provincia de residencia; fuentes de captación (CMBD y RMCV); y el criterio de verificación que emplea SIER-CV, siguiendo con lo establecido en la metodología del ReeR (5) para validar los casos de THH, en concreto, a través de la identificación en la historia clínica disponi-

ble de al menos uno de los siguientes criterios: descriptor o literal de la enfermedad, prueba hematológica, prueba de imagen, prueba bioquímica, prueba genética, prueba histológica, entre otras.

Para el análisis de las características sociodemográficas se calculó la distribución porcentual según sexo, provincia de residencia y país de nacimiento. Se obtuvo la edad media de captación y la edad media de diagnóstico, y para cada sexo. Se distribuyeron por grupos de edad de captación y de diagnóstico, y según sexo. Además, se identificó la proporción de casos fallecidos y para cada sexo, así como la edad media de defunción y su distribución por grupos de edad, y según sexo. Los intervalos de confianza al 95% (IC95%) se determinaron según el método de Wilson y los grupos de edad fueron distribuidos en: menor de un año, de uno a catorce, de quince a treinta y cinco, de treinta y seis a sesenta y cuatro, y mayor de sesenta y cuatro años.

Se calculó la prevalencia de THH por cada millón de habitantes, cruda y ajustada según la población estándar europea en 2013, con sus IC95%, para cada año y para el periodo 2010-2019 en la CV, por provincia de residencia y según sexo. La prevalencia se calculó según el año de diagnóstico, y si este era desconocido, siguiendo la metodología establecida por el ReeR (5), se utilizó el año de captación. Además, se obtuvo la tasa de mortalidad de la THH por cada millón de habitantes, cruda y ajustada según la población estándar europea en 2013, con sus IC95%, para el periodo 2010-2019 en la CV, por provincia de residencia y por sexo.

Para el cálculo de las tasas crudas se utilizaron los datos de población del Instituto Nacional de Estadística, asignándose a cada año la población a 1 de enero del año siguiente. Para los cálculos de periodo se utilizó el promedio de población anual. Para la prevalencia y tasa de mortalidad ajustadas por población estándar europea en 2013 se utilizó la información

Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)
MIRIAM DE LA NATIVIDAD PALOMARES et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
15/11/2023
e202311096

Además, se distribuyeron los casos según la fuente de captación y el criterio de verificación utilizado por SIER-CV. El análisis fue realizado mediante el programa estadístico *Stata* (versión 16.1) y *Microsoft Excel Office*.

Conforme las directrices establecidas por la *Declaración de Helsinki*, y siguiendo con lo establecido en el apartado 2, letra d, de la Disposición adicional decimoséptima, de la *Ley Orgánica 3/25018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantías de los derechos digitales*: los autores declaran que se abstuvieron de obtener el consentimiento informado para la experimentación con sujetos humanos, ya que se trata de un estudio observacional en el que no participaron sujetos humanos y no se manejaron datos de carácter personal identificativos. Además, siguiendo con el procedimiento establecido para la solicitud de datos de información al SIER-CV (6), su propio personal seleccionó la población de interés siguiendo la metodología del estudio y proporcionó los datos seudonimizados al equipo investigador. De esta forma, no fue posible por ningún medio conocer la identidad de los sujetos por parte de los investigadores que analizaron los datos.

RESULTADOS

DURANTE EL PERIODO 2010-2019 SE IDENTIFICARON DOSCIENTOS CASOS CONFIRMADOS DE THH en el SIER-CV, de los que el 55,5% eran mujeres y el 44,5% eran hombres, siendo el 89% de nacionalidad española. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de casos ni entre sexos ni por provincia de residencia.

La edad media de captación fue de 56,8 años (IC95%: 54,2-59,5), 57,7 años (IC95%: 54,1-61,3) en mujeres y 55,8 años (IC95%: 51,9-59,7) en hombres, no encontrándose diferencias. Según grupos de edad, el 2,5% (IC95%:

1,1-5,7) tenían entre uno y catorce años, el 12% (IC95%: 8,2-17,2) entre quince y treinta y cinco años, el 49% (IC95%: 42,2-55,9) entre treinta y seis y sesenta y cuatro años y el 36,5% (IC95%: 30,1-43,4) eran mayores de sesenta y cuatro años; no fue captado ningún caso menor de un año. Además, en la distribución según grupos de edad de captación, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos [Figura 1].

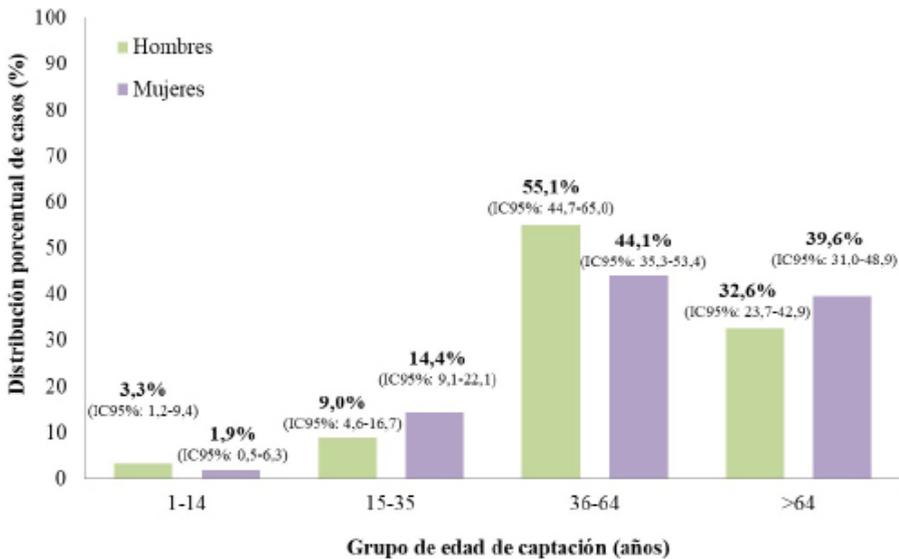
En el 61% de los casos se disponía de fecha de diagnóstico, siendo la edad media de diagnóstico de 50,9 años (IC95%: 47,2-54,5), 51,6 años (IC95%: 46,8-56,4) en mujeres y 49,9 años (IC95%: 44,1-55,7) en hombres. Por grupos de edad, el 6,5% (IC95%: 3,4-12,4) de los casos tenían entre uno y catorce años, el 16,4% (IC95%: 10,9-24,0) entre quince y treinta y cinco años, el 48,4% (IC95%: 39,7-57,1) entre treinta y seis y sesenta y cuatro años y el 28,7% (IC95%: 21,4-37,3) eran mayores de sesenta y cuatro años; no se identificó ningún caso diagnosticado antes del primer año de vida. Tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por grupos de edad de diagnóstico según el sexo [Figura 2].

Entre 2010 y 2019, el 25,5% de los casos fallecieron, el 51% mujeres y el 49% hombres. La edad media de defunción fue de 76,6 años (IC95%: 73,1-80,2), 80,4 años (IC95%: 76,8-84,1) en mujeres y 72,7 años (IC95%: 66,6-78,7) en hombres. De los casos fallecidos, se obtuvo que la mayoría tenían una edad superior a sesenta y cuatro años cuando fallecieron (86,3% [IC95%: 74,3-93,2]), identificándose diferencias estadísticamente significativas con el resto de grupos de edad. Ninguno de los casos falleció antes de los quince años. En la distribución por grupos de edad de defunción y sexo no se identificaron diferencias estadísticamente significativas [Figura 3].

La prevalencia de THH en la CV fue de 30,8 por cada millón de habitantes (IC95%: 26,4-36,1) en 2019, y de 39,6 por cada millón

Figura 1

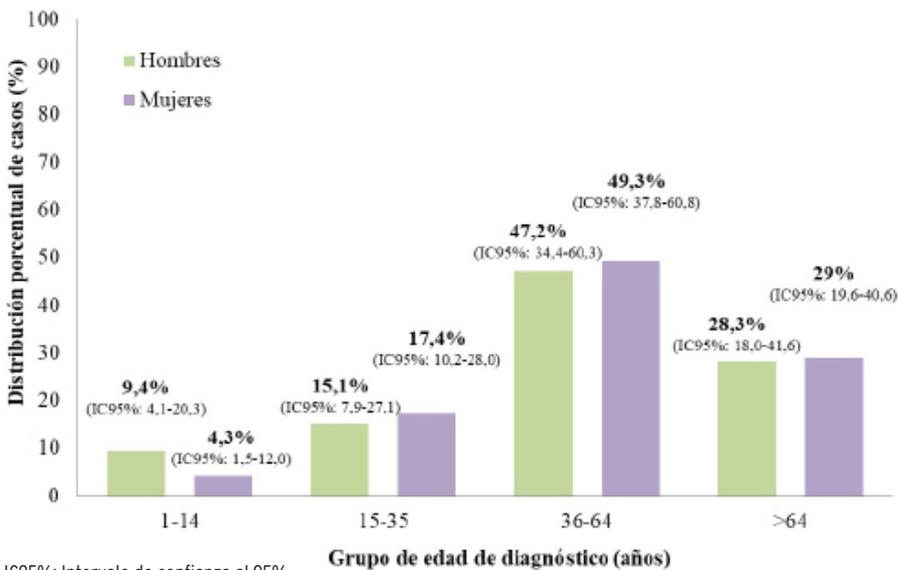
Distribución porcentual del número de casos de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, y sus intervalos de confianza al 95%, según sexo y grupo de edad de captación, en la Comunitat Valenciana, período 2010-2019.



IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Figura 2

Distribución porcentual del número de casos de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, y sus intervalos de confianza al 95%, según sexo y grupo de edad de diagnóstico, en la Comunitat Valenciana, período 2010-2019.

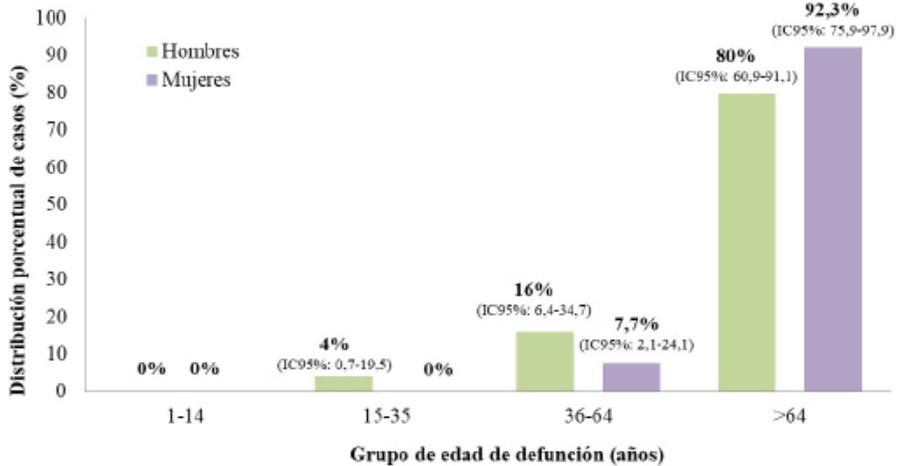


IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)
MIRIAM DE LA NATIVIDAD PALOMARES et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
15/11/2023
e202311096

Distribución porcentual del número de casos de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, y sus intervalos de confianza al 95%, según sexo y grupo de edad de defunción, en la Comunitat Valenciana, período 2010-2019.



IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

(IC95%: 34,5-45,5) en el periodo 2010-2019. Por provincia de residencia, la prevalencia de periodo fue 41 por cada millón de habitantes (IC95%: 32,8-51,2) en Alicante, 41 por cada millón (IC95%: 33,9-49,6) en Valencia y 28,9 por cada millón (IC95%: 18,1-46,3) en Castellón, no identificándose diferencias estadísticamente significativas. La prevalencia estandarizada por población europea para el 2019 fue de 31,4 por cada millón de habitantes (IC95%: 26,8-36,7) y para el periodo 2010-2019 fue de 40,1 por cada millón (IC95%: 34,9-46,0).

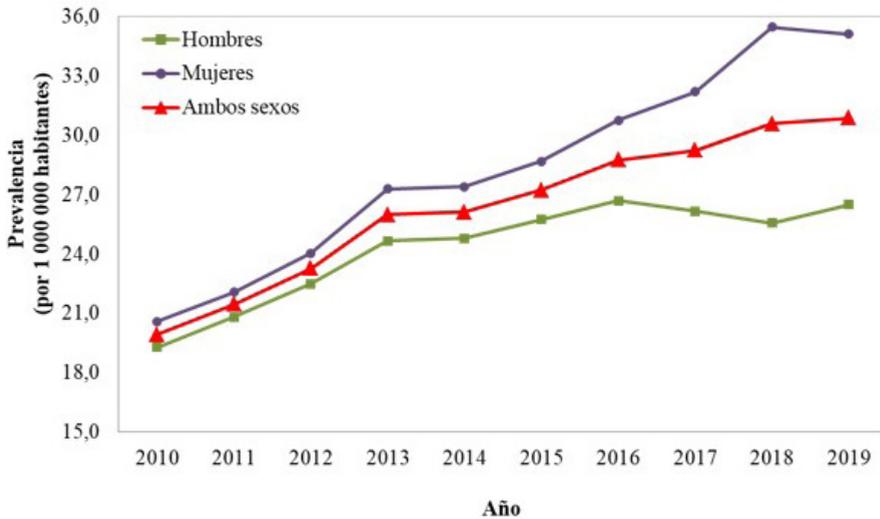
Por sexos, la prevalencia de periodo fue superior en mujeres (43,7 por cada millón de habitantes [IC95%: 36,3-52,6]) que en hombres (35,4 por cada millón [IC95%: 28,7-43,6]), pero sin diferencias. En ambos sexos, se identificó una tendencia ascendente a lo largo del periodo de estudio, manteniéndose siempre por encima la prevalencia en mujeres e intensificándose la diferencia al final del periodo de estudio, pero sin diferencias estadísticamente significativas **[FIGURA 4]**.

La tasa cruda de mortalidad fue de 10,1 por cada millón de habitantes (IC95%: 7,7-13,3), 10,2 por cada millón (IC95%: 7,0-15,0) en mujeres y 10,1 por cada millón (IC95%: 6,8-14,9) en hombres, sin diferencias entre sexos. Por provincia de residencia, la tasa de mortalidad del periodo fue 12,8 por cada millón de habitantes (IC95%: 8,6-19,0) en Alicante, 11,9 por cada millón (IC95%: 5,8-24,6) en Castellón y 7,8 por cada millón (IC95%: 5,1-12,1) en Valencia, no identificándose diferencias estadísticamente significativas. En el periodo 2010-2019 la tasa de mortalidad estandarizada por población europea fue de 10,3 por cada millón de habitantes (IC95%: 7,8-13,5).

La captación de casos de THH por el SIER-CV fue mayoritariamente a través del CMBD (96%) y en menor medida por el RMCV (0,5%). El resto (3,5%) fueron captados por más de una fuente, en concreto por el CMBD y el RMCV.

Por último, los criterios de verificación que se emplearon por el SIER-CV permitieron con-

Figura 4
Evolución anual de la prevalencia por millón de habitantes de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria en la *Comunitat Valenciana*, y según el sexo, período 2010-2019.



firmar doscientos casos de THH. Cada caso de enfermedad pudo confirmarse con uno o más criterios de verificación. Entre los criterios utilizados, la identificación del descriptor de la enfermedad se empleó con una frecuencia del 45,7%, la prueba hematológica del 14,3%, la prueba de imagen del 13,1%, la prueba bioquímica del 12,4%, la prueba genética del 8%, la prueba histológica del 1,4%, y en el 5,1% se empleó el criterio *otras pruebas no especificadas*.

DISCUSIÓN

A NUESTRO CONOCIMIENTO, SE HA REALIZADO el primer estudio epidemiológico de la THH en la CV que permite identificar la situación de esta enfermedad durante el periodo 2010-2019 a partir de un registro poblacional.

La distribución de la THH en la CV, en relación con el sexo, la provincia de residencia y la nacionalidad, resulta ser homogénea a pesar de tratarse de una enfermedad de transmisión genética con herencia autosómica dominante.

El proceso de captación por el SIER-CV parece adecuado para esta enfermedad, ya que la diferencia entre la edad media de diagnóstico y de captación está sobre los seis años, y no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellas, situándose mayoritariamente entre los treinta y seis y cuarenta y cinco años. Además, en otros registros de pacientes existentes en España, como el RiHHTa (15), un registro clínico no poblacional, los pacientes son incluidos a una edad media de 51,2 años y su diagnóstico se produce a los 42,1 años de media, edades similares a las identificadas en la CV mediante el registro poblacional.

También se observa, tanto en la CV como en RiHHTa, que el diagnóstico se produce a partir de la 4^o década de vida y se diagnostican más casos en mujeres, posiblemente debido a que suelen desarrollar manifestaciones clínicas más graves que requieren mayor asistencia sanitaria (16). Además, en la CV no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre sexos, tal vez debido al número de casos incluidos en este estudio,

Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)
MIRIAM DE LA NATIVIDAD PALOMARES et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
15/11/2023
e202311096

◀ limitado por tratarse de una enfermedad de baja prevalencia.

La prevalencia de la THH identificada en la CV es inferior al rango estimado por *Orphanet* (9). La comparación de la prevalencia con otros territorios, tanto a nivel nacional como internacional, es desafiante, ya que existen diferencias en el diseño o en los criterios de inclusión, principalmente debido a que son estudios desarrollados en geografías muy concretas (17), o con casos captados a través de unidades hospitalarias de referencia (18), o por el uso de criterios diagnósticos menos específicos que los de Curaçao, aplicados en estudios anteriores al año 2000 (19).

Dicha variabilidad también se refleja en el informe provisional que el ReeR publicó en 2022 sobre la situación de las EERR en 2010-2019 (20), mostrando cifras heterogéneas entre comunidades autónomas a pesar de aplicar la misma definición de caso. Esto podría explicarse por las distintas fuentes y periodos de captación disponibles en cada registro autonómico, como se puede apreciar en los datos de la CV, donde la prevalencia es inferior a la obtenida en este estudio por tener un periodo de captación más corto. Así lo reflejan también otras publicaciones; por ejemplo: en Asturias (21) se obtuvo una prevalencia de 39,1 por cada millón de habitantes en el periodo 1996-2013, a través de las mismas fuentes de captación que SIER-CV; y en Castilla y León (22) se obtuvo una prevalencia superior (49,2 por cada millón de habitantes) posiblemente debido a la inclusión de la Historia Clínica de Atención Primaria como fuente de captación.

La tendencia de la prevalencia en la CV es ascendente en todo el periodo, pero sin diferencias estadísticamente significativas, aunque cabe destacar que se observa un incremento de la diferencia de prevalencia entre sexos en los últimos años del periodo. Dicho aumento podría deberse a un mayor conocimiento de la THH por parte del personal sani-

tario y a las mejoras en las técnicas diagnósticas, que a su vez permiten un incremento en la detección de los casos y que también se ha identificado en otros estudios (23).

Los resultados relativos a la mortalidad en la CV muestran que los fallecimientos se producen de forma significativa a partir de los sesenta y cuatro años. También, de forma no significativa, parece indicar que los hombres, aunque son diagnosticados a edades más tempranas, fallecen antes. Sin embargo, un estudio sobre la mortalidad atribuida a THH en España (24) afirma que la evolución natural de la enfermedad hace poco probable tanto fallecer por THH antes de los cuarenta años como que la edad de fallecimiento por THH sea más temprana que en la población general. También identifican que a nivel nacional el riesgo de muerte por THH no es diferente según sexo. Aunque sí identifican un menor riesgo de muerte atribuida a THH en la provincia de Alicante, que no se confirma en los resultados del presente estudio.

El CMBD es la principal fuente de captación, coincidiendo con el hecho de que la THH se diagnostica cuando aparecen manifestaciones de mayor gravedad y, por tanto, precisan asistencia sanitaria hospitalaria (12). Además, la captación de un pequeño porcentaje de casos exclusivamente a través del RMCV muestra que la mayoría son captados en vida. Aun así, debido a la naturaleza de la enfermedad, podría ser que algunas personas que no requieran atención hospitalaria durante el transcurso de la enfermedad no sean captadas por el SIER-CV con las actuales fuentes disponibles.

Por otro lado, la utilización de la base clínica en la verificación de la THH en casi la mitad de los casos demuestra que a pesar de que las manifestaciones clínicas iniciales puedan confundirse con procesos cotidianos de otras enfermedades (25), el conocimiento de la THH entre los profesionales sanitarios permite su diagnóstico. Como reflejo de

la idiosincrasia del proceso diagnóstico de la THH, se podría destacar que, a pesar de ser una enfermedad de transmisión genética, la prueba genética no parece ser la prueba diagnóstica más empleada para verificar los casos.

Por lo mencionado anteriormente, una limitación del presente estudio podría ser el hecho de que el SIER-CV no disponga de la Historia Clínica de Atención Primaria como fuente de captación, ya que como muestra un estudio de las fuentes de captación usadas por los registros de EERR en España (26), la inclusión de la Historia Clínica de Atención Primaria permitiría un incremento cuantitativo y cualitativo en la captación de casos de EERR. Por otro lado, la escasez de publicaciones de estudios epidemiológicos a través de registros poblacionales hasta la fecha dificulta la comparación de resultados, pero refuerza la necesidad y utilidad del presente estudio. Y, aún más, cuando se ha realizado con casos verificados (tras la revisión exhaustiva de la documentación clínica disponible) y siguiendo la

metodología establecida por el ReeR, por lo que permitirá comparar los resultados presentados con futuras publicaciones del ReeR o de otros registros autonómicos.

En conclusión, a través de este trabajo se presenta la situación de la THH en la CV y se destaca la importancia de la vigilancia sistemática de las enfermedades con baja prevalencia a través de registros poblacionales. También se muestra que disponer de información sobre las características sociodemográficas y la situación epidemiológica de la THH contribuirá a la mejora de protocolos diagnósticos y actuaciones sanitarias, con el fin de reducir la morbilidad y aumentar la eficiencia de los recursos del sistema sanitario para esta enfermedad. En definitiva, este estudio proporciona información de validez de la THH en la CV, con el objetivo de aumentar el conocimiento de la THH entre los profesionales sanitarios, mejorar las políticas sanitarias establecidas y contribuir a la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas y sus familiares. 📄



1. Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. *Las enfermedades raras: un reto para Europa*. Bruselas; 11 de noviembre de 2008; Bruselas, COM(2008) 679 final, {SEC(2008)2713}{SEC(2008)2712}, 12 págs. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf

2. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. *Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España*. Anales Sis San Navarra. 2008 31:9-20. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272008000400002>

3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud*; 11 de junio de 2014. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf

4. Boletín Oficial del Estado. *Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras*. BOE núm. 307, sec. 1. pág. 121965-121970, de 24-12-2015.

5. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Información del Registro Estatal de Enfermedades Raras. *Manual de procedimientos del ReeR 2020*. Disponible en: https://reer.isciii.es/Documentacion/Download?IdDocumento=13&NombreCompletoDocumento=ManualProcedimientos_ReeR_2020.pdf [consultado mayo de 2023]

6. Diari Oficial de la Generalitat Valenciana. *ORDEN 4/2012, de 7 de marzo, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana* [2012/3283]. DOGV núm. 6748, de 04-04-2012.

7. Direcció General de Salut Pública i Adiccions. *Resumen de la situación de las enfermedades raras en la Comunitat Valenciana. Día mundial 2023*. Disponible en: https://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/2023/EERR_Informe_DM_cas.pdf [consultado abril de 2023].

8. Direcció General de Salut Pública i Adiccions. *En-*

fermedades raras vigiladas sistemáticamente por el SIER-CV. Informe 2020. Disponible en: https://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/2020_Infografia_SIER_27-EERR_vigiladas_cas.pdf. [Consultado abril de 2023]

9. Orphanet: *Telangiectasia hemorrágica hereditaria*. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=236&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Rendu-Osler&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Telangiectasia-hemorr-gica-hereditaria&title=Telangiecta](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=236&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Rendu-Osler&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Telangiectasia-hemorr-gica-hereditaria&title=Telangiecta). [Consultado marzo de 2023].

10. Fernandez-L A, Sanz-Rodriguez F, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Morales C, Restrepo CM *et al*. *Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1*. Hum Mutat. 2006; 27:295. <https://doi.org/10.1002/humu.9413>

11. Aassar OS, Friedman CD, White RI Jr. *The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Laryngoscope. 1991; 101:977-980. <https://doi.org/10.1288/00005537-199109000-00008>

12. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. *Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population*. Am J Med Genet. 1989; 32:291-297. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320320302>

13. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ *et al*. *Diagnostic Criteria for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome)*. Am J Med Genet. 2000; 91:66-67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p)

14. McDonald J, Stevenson DA. *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*. 26 de Junio de 2000 [Actualizado el 24 de noviembre de 2021]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA *et al.*, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>

15. Riera-Mestre A, Mora Luján JM, Sanchez Martínez R, Torralba Cabeza MA, Patier de la Peña JL, Juyol Rodri-

Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)

MIRIAM

DE LA NATIVIDAD PALOMARES *et al.*

go MC et al. Registro informatizado de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (Registro RiHHTa) en España: objetivos, métodos y resultados preliminares. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018; 218:468-476. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.07.002>

16. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MA, Cerdà P, Cruellas F et al. Gender differences in hereditary hemorrhagic telangiectasia severity. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1337-5>

17. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, De Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: A family screening. *Am J Med Genet A*. 2002; 116A:324-328. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10002>

18. Zarrabeitia Puente R, Bueno J, Salcedo M, Cuesta JM, Marqués S, Menéndez C et al. Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. *Hereditary Genet*. 2016; 5:1-7. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.1000173>

19. Morales Angulo C, Megía López R, del Valle Zapico A, Mazón Gutiérrez A, García Mantilla J, Rama Quintela JJ. [Enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria). Informe de 30 casos]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1997; 48:625-629. PMID: 9528135.

20. Grupo del Registro Estatal de Enfermedades Raras. Informe ReeR 2022. Situación de las Enfermedades Raras en España. Ministerio de Sanidad, 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_Epidemiologico_Anual_2022_ReeR_ACCESIBLE.pdf [consultado abril de 2023]

21. García Fernández E, Pruneda González L, Margolles Martins M. La enfermedad de Rendu-Osler-Weber

en Asturias, 1996-2013. Asturias: Consejería de Sanidad. Disponible en: <https://ria.asturias.es/RIA/bits-tream/123456789/5178/1/Archivo.pdf>

22. Grupo de la Unidad Central y Periféricas del Registro de enfermedades raras de Castilla y León. Registro de enfermedades raras de Castilla y León (año 2020). Dirección General de Salud Pública: Consejería de Sanidad, 2021. [Internet]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-enfermedades-raras-recyl.ficheros/1820964-Registro%20Enfermedades%20Raras%20CyL%20Informe%202020.pdf>

23. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 2001; 245:31-39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00398.x>

24. Ortega-Torres A, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira A. Mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditaria y variabilidad geográfica en España (1981-2016). *Gac Sanit*. 2020; 34:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.08.004>

25. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 7:1-13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-33>

26. Moreno-Marro S, Barrachina-Bonet L, Páramo-Rodríguez L, Alonso-Ferreira V, Guardiola-Villarrog S, Vicente E et al. Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras. *Gac Sanit*. 2021; 35:551-558. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.07.011>