

Original

# Mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditaria y variabilidad geográfica en España (1981-2016)



Angelica Ortega-Torres<sup>a</sup>, Germán Sánchez-Díaz<sup>b,c,d</sup>, Ana Villaverde-Hueso<sup>b,c</sup>, Manuel Posada de la Paz<sup>b,c</sup> y Verónica Alonso-Ferreira<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), España

<sup>d</sup> Departamento de Geología, Geografía y Medioambiente, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2018

Aceptado el 27 de agosto de 2018

On-line el 29 de diciembre de 2018

### Palabras clave:

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Análisis espacio-temporal

Sistemas de información geográfica

Mortalidad

Salud poblacional

Registros

## R E S U M E N

**Objetivo:** Conocer la mortalidad directamente atribuida a la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) en España, su tendencia temporal y la posible variabilidad geográfica.

**Método:** El total de los fallecidos por THH de base poblacional se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística, seleccionando los códigos 448.0 (CIE 9-MC, 1981-1998) y I78.0 (CIE 10, 1999-2016) como causa básica de defunción. Se calcularon las tasas de mortalidad específicas y ajustadas por edad para cada sexo, las razones de mortalidad estandarizadas (RME) por provincia y comarca, y las RME suavizadas.

**Resultados:** Se identificaron 327 fallecimientos por THH (el 49,5% eran mujeres), siendo la mortalidad más alta a los 80-84 años en los hombres (0,220 por 100.000 habitantes) y a los 75-79 años en las mujeres (0,147 por 100.000 habitantes). No se detectaron cambios temporales entre 1981 y 2016. Las provincias de Navarra, Cantabria, Guipúzcoa, Pontevedra y Las Palmas presentaron un riesgo significativamente superior con respecto a lo esperado para el total nacional, así como las comarcas de Monte Sur (Ciudad Real) y Ripollès (Girona).

**Conclusiones:** Este trabajo ha permitido identificar algunas regiones con mayor riesgo de defunción por THH, si bien se desconoce si estas diferencias se asocian a la distribución de los tipos THH1 y THH2, por lo que son necesarios estudios posteriores para profundizar en las causas de la variabilidad geográfica. Estos hallazgos complementan la información proporcionada por otros estudios y registros, además de ser útiles para la planificación sanitaria.

© 2018 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Mortality attributed to hereditary haemorrhagic telangiectasia and geographical variability in Spain (1981-2016)

### A B S T R A C T

### Keywords:

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Spatio-temporal analysis

Geographic information systems

Mortality

Population health

Registries

**Objective:** To identify the mortality directly attributed to hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) in Spain, and to analyze its time trends and geographic variability.

**Method:** Population-based deaths due to HHT were selected from the Spanish National Statistics Institute: codes 448.0 (ICD-9, 1981-1998) and I78.0 (ICD-10, 1999-2016) as the basic cause of death. Specific and age-adjusted mortality rates were calculated by sex, as well as standardized mortality ratios (SMR) by province and district, and smoothed SMR.

**Results:** We identified 327 deaths attributed to HHT (49.5% women), with the highest mortality at 80-84 years in men (0.220 per 100,000 inhabitants) and at 75-79 years in women (0.147 per 100,000 inhabitants). Age-adjusted mortality rates did not show any significant time trend between 1981 and 2016 in Spain. The provinces of Navarra, Cantabria, Guipúzcoa, Pontevedra and Las Palmas had higher than expected mortality, as well as the regions of Monte Sur (Ciudad Real) and Ripollès (Girona).

**Conclusions:** This study has identified some regions with higher risk of death due to HHT in Spain. It is unknown whether these differences are associated with the distribution of types HHT1 and HHT2, and further studies will be necessary to know the determinants of this geographical variability. These findings are useful to complement the information provided by other studies and registries, and for health planning.

© 2018 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [valonso@isciii.es](mailto:valonso@isciii.es) (V. Alonso-Ferreira).

## Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad rara. Se define como «enfermedad rara» aquella que no afecta a más de cinco personas por 10.000 habitantes en la Unión Europea<sup>1</sup>. La THH tiene base genética y se caracteriza por anomalías en la estructura vascular. Las personas afectadas presentan comunicaciones anómalas entre arteriolas y vénulas, que generan múltiples telangiectasias cutáneo-mucosas y grandes malformaciones específicas de órgano, como pulmonares, gastrointestinales, hepáticas y del sistema nervioso central<sup>2</sup>. Es una enfermedad de carácter autosómico dominante en la cual se han descrito mutaciones en el 85% de los casos en dos genes<sup>2,3</sup>: el gen de la endogлина (ENG) en el cromosoma 9 y el gen ACVRL1 en el cromosoma 12 que codifica la ALK-1 (cinasa similar al receptor de la activina 1). Pueden distinguirse dos tipos según el gen mutado: THH1 y THH2, respectivamente<sup>2</sup>. Menos frecuente es la alteración del factor de transcripción SMAD4, que da como resultado el síndrome de THH asociado a poliposis juvenil<sup>4</sup>. Es una enfermedad de penetrancia variable relacionada con la edad, que afecta por igual a ambos sexos y comienza con más frecuencia durante la pubertad o la edad adulta, entre los 20 y los 40 años, aunque también puede presentarse en niños. Tiene un amplio espectro de presentaciones, desde ser asintomática hasta producir afectación multiorgánica<sup>3</sup>.

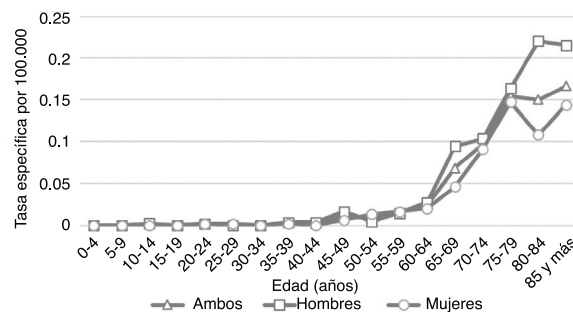
La THH muestra una amplia distribución étnica y geográfica, y su prevalencia es variable. En todo el mundo se estima una prevalencia de 12,5-20 casos por 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Según distintas publicaciones, en Francia sería de 11,9 por 100.000, con áreas de mayor concentración<sup>6</sup>; de 10,6 por 100.000 en Inglaterra<sup>7</sup>; de 19,4 por 100.000 en las Antillas Holandesas<sup>8</sup>; de 15,6 por 100.000 en el condado danés de Fyn<sup>9</sup>; y en Vermont, Estados Unidos, de 3 por 100.000<sup>10</sup>. En España, la prevalencia se ha estimado en 16,8 por 100.000 habitantes a partir de la cohorte de pacientes con THH estudiados en la unidad de referencia del Hospital de Sierrallana (Cantabria)<sup>11</sup>. Sobre esta misma cohorte de 667 pacientes también se han descrito otras características epidemiológicas y genotípicas, y se ha estimado la tasa de letalidad en un 0,16% anual<sup>11</sup>.

Es conocida la disminución de la esperanza de vida en las personas afectadas por THH<sup>12</sup> debido a un aumento de la mortalidad temprana<sup>9,13</sup>. En cuanto a la causa de defunción, algunos estudios reflejan complicaciones asociadas, como infecciones o fallo cardíaco<sup>13,14</sup>, pero se desconoce la mortalidad directamente relacionada con la THH<sup>11</sup>. En este sentido, los registros oficiales de mortalidad son útiles para la vigilancia epidemiológica, ya que permiten conocer la mortalidad directamente atribuida a una enfermedad. Además, reportan el número total de fallecimientos en una región (base poblacional) y siguen una metodología estandarizada a lo largo del tiempo. En el caso concreto de las enfermedades raras, como es la THH, los datos poblacionales son especialmente interesantes para poder disponer de una serie de casos lo suficientemente amplia que permita su análisis temporal y geográfico detallado<sup>15</sup>. A pesar de las limitaciones de los estudios de mortalidad, sigue siendo interesante utilizar este tipo de fuentes de información para obtener indicadores epidemiológicos de base poblacional<sup>15,16</sup>.

El objetivo de este estudio es ampliar la información disponible sobre THH con el análisis poblacional de la mortalidad atribuida a esta enfermedad rara entre 1981 y 2016, y detectar posibles diferencias geográficas en el riesgo de defunción en España.

## Método

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo. A partir de la información oficial proporcionada por el Instituto



**Figura 1.** Tasa específica de mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditaria por grupo de edad, en ambos sexos.

Nacional de Estadística (INE), se seleccionaron los fallecimientos registrados anualmente con THH como causa básica de defunción: código 448.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades novena revisión modificación clínica (CIE 9-MC) para los años 1981 a 1998, y código 178.0 de la décima revisión (CIE 10) de 1999 a 2016. De cada fallecido se consideró el sexo, el año de nacimiento, el año de defunción y el lugar de residencia (provincia y municipio). Los datos de la población anual española estratificada por sexo, grupos de edad y lugar de residencia se obtuvieron también del INE.

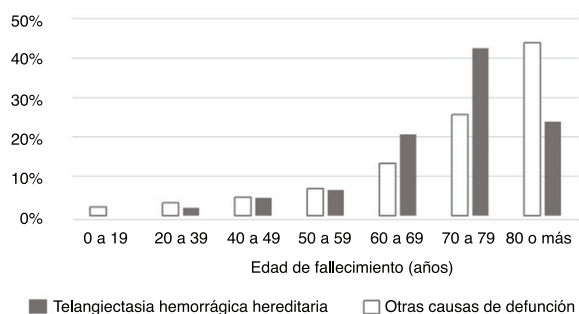
Se calcularon las tasas de mortalidad específicas por edad, y para el estudio temporal se estimaron las tasas anuales y quinquenales ajustadas por edad, tomando como referencia la población estándar europea. Las fluctuaciones anuales se suavizaron mediante el procedimiento no paramétrico T4253H, disponible en SPSS y basado en el uso de medianas para adecuar segmentos superpuestos<sup>17</sup>. Además, la tendencia temporal se evaluó mediante el modelo de regresión de *joinpoint*, incluyendo hasta tres posibles puntos de inflexión.

Para el análisis geográfico se calculó la razón de mortalidad estandarizada (RME) por provincias tomando como referencia la población española. A partir de los intervalos de confianza del 95% (IC95%) de cada RME se identificaron las regiones que muestran valores significativamente por encima o por debajo de lo esperado para el total nacional (RME: 1,00). El estudio espacial se completó con la desagregación de esta unidad geográfica en comarcas para el periodo 1999-2016. Para ello, se obtuvieron del INE las poblaciones de cada municipio, por sexo y grupo de edad, y posteriormente se agregaron por comarcas y se calcularon las RME para cada una. Con el fin de reducir la inestabilidad y la variabilidad de las tasas de cada región, las RME se suavizaron siguiendo el método condicional y autorregresivo propuesto por Besag et al.<sup>18</sup>, que tiene en cuenta la contigüidad espacial y la heterogeneidad de cada unidad. Se obtuvo también el valor de la probabilidad *a posteriori* (PP) asociado a cada RME suavizado. Los valores de PP por debajo de 0,20 o por encima de 0,80 indican que el riesgo de defunción es menor o mayor de lo esperado, respectivamente.

Se utilizaron los programas estadísticos SPSS 21, Epidat 3.1, Joinpoint 4.6.0.0 y el paquete INLA del *software* R 3.3.1. Para la representación cartográfica se utilizó el programa ArcGIS 9.3.

## Resultados

Se identificaron 327 fallecimientos atribuidos a THH entre 1981 y 2016. No se encontraron diferencias en la distribución por sexo, correspondiendo 165 de ellos a varones (50,5%). La edad media de defunción por THH fue de  $72,5 \pm 12,4$  años (rango: 11-95 años) y no hubo diferencias significativas por sexo ( $p = 0,053$ ). En la [figura 1](#) se muestra la variación de la tasa específica de mortalidad por edad. Las tasas específicas más altas se observan a los 80-84 años para los hombres (0,220 por 100.000 habitantes) y a los 75-79 años para las mujeres (0,147 por 100.000 habitantes). La mortalidad por esta



**Figura 2.** Distribución por edad de los fallecimientos atribuidos a telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) en comparación con los asignados a otras causas de muerte en la población general (resto de causas de defunción diferentes a THH).

causa fue muy baja en personas jóvenes y adultas, y aumentó en los mayores de 60 años. Al comparar la edad de las personas fallecidas por THH con la correspondiente a otras causas de muerte (resto de causas básicas de defunción diferentes a THH), las principales diferencias se encontraron en las edades tempranas y tardías (fig. 2). La edad a la que se concentró el mayor porcentaje de muertes se adelantó un decenio en el caso de la THH (70-79 años), frente a las demás causas de muerte en la población general (80 años o más).

La tasa de mortalidad ajustada por edad en el periodo estudiado presentó valores anuales que oscilaron entre 0,007 (IC95%: 0,001-0,024) por 100.000 habitantes-año en 1984 y 0,027 (IC95%: 0,014-0,051) por 100.000 habitantes-año en 1992 (tabla 1). Esta variabilidad observada en las tasas anuales no fue significativa, por lo que no puede afirmarse que exista una tendencia temporal ( $p=0,700$ ). En la figura 3 A se muestran los valores anuales suavizados por sexo, siendo evidente la inestabilidad de las tasas anuales, a pesar de la suavización, y observándose un aparente exceso de mortalidad masculina entre 1990 y 1993. Las tasas ajustadas quinquenales fueron más estables y concordantes con los datos anuales: se observa una supuesta mayor mortalidad en el quinquenio 1991-1995 en los hombres, sin que esta variación temporal sea significativa (fig. 3 B).

En cuanto al análisis geográfico, la figura 4 A muestra la RME por THH en España. Se observa que la RME es significativamente superior con respecto a lo esperado en las provincias de Navarra y Las Palmas, mientras que en Madrid es significativamente menor (fig. 4 B). El análisis espacial por sexos (véanse figuras I y II en el Apéndice online) ofreció resultados similares en los varones: menor mortalidad en Madrid (RME: 0,488; IC95%: 0,222-0,926) y mayor en Navarra (RME: 4,143; IC95%: 1,983-7,620) y Las Palmas (RME: 3,402; IC95%: 1,552-6,458). Solo se observaron diferencias al analizar las mujeres por separado, ya que únicamente se mantuvo significativa la menor mortalidad de Madrid (RME: 0,513; IC95%: 0,246-0,944). Cuando se tuvo en cuenta la información de las provincias vecinas (fig. 4 C), los resultados fueron concordantes en cuanto al mayor riesgo de defunción por THH en Navarra y Las Palmas, además de detectarse también un aumento en Cantabria, Guipúzcoa y Pontevedra (fig. 4 D). Tal como reflejan las RME suavizadas y las PP, el riesgo fue significativamente menor en Madrid, Cádiz y Alicante (fig. 4 D). La suavización de hombres y mujeres por separado no aportó ningún resultado significativo. Finalmente, con la desagregación de la unidad geográfica en comarcas se identificaron cinco regiones con mayor riesgo de mortalidad por THH con respecto a lo esperado para el total nacional (fig. 5). Además de las comarcas ubicadas en Navarra (Cuenca de Pamplona y Navarra Media) y Gran Canaria (Las Palmas), se detectaron dos nuevas localizaciones: Monte Sur en Ciudad Real y Ripollès en Girona.

**Tabla 1**

Distribución anual de los fallecimientos atribuidos a telangiectasia hemorrágica hereditaria y tasa de mortalidad ajustada por edad, por 100.000 habitantes, de 1981 a 2016

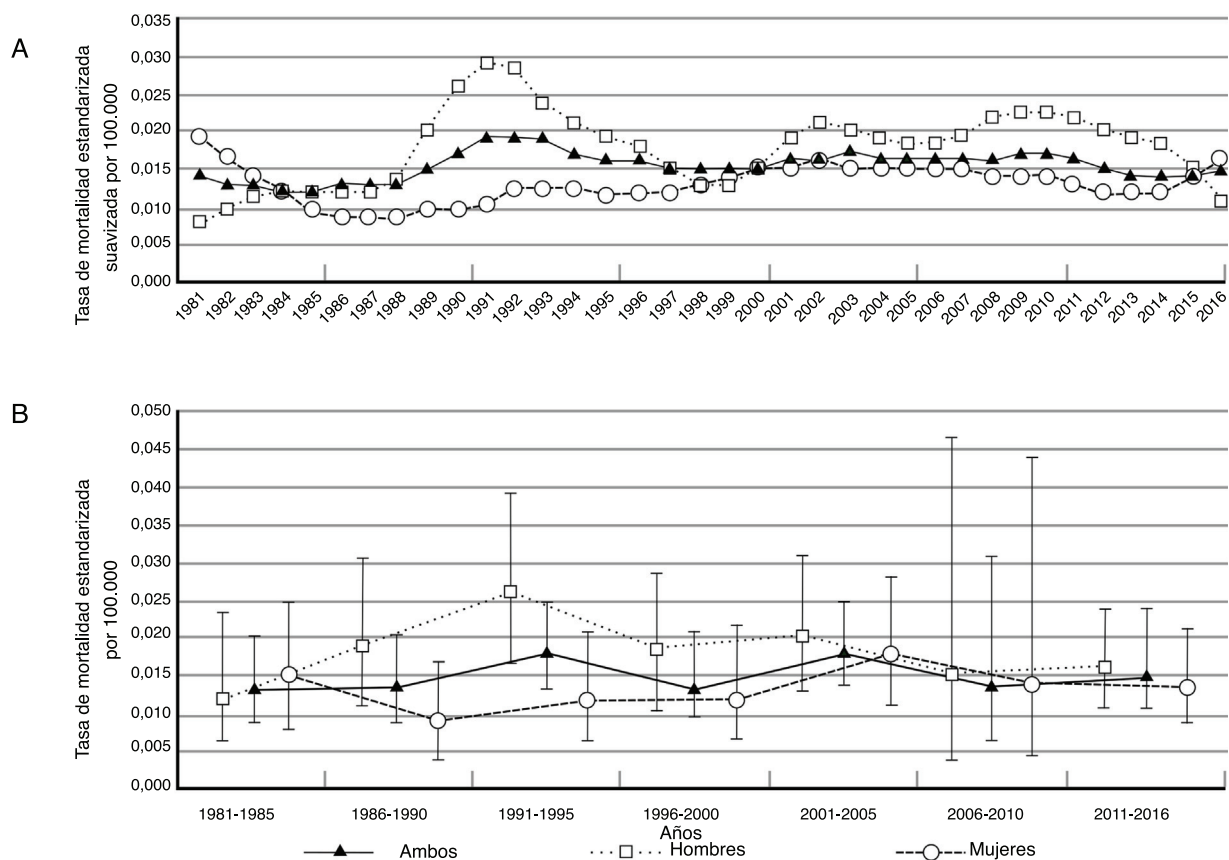
Año	n	TAE	(IC95%)
1981	6	0,016	(0,006-0,037)
1982	4	0,012	(0,003-0,032)
1983	8	0,020	(0,009-0,042)
1984	3	0,007	(0,001-0,024)
1985	5	0,013	(0,004-0,032)
1986	6	0,016	(0,006-0,037)
1987	2	0,007	(0,001-0,025)
1988	6	0,014	(0,005-0,033)
1989	6	0,013	(0,005-0,032)
1990	10	0,021	(0,010-0,043)
1991	7	0,017	(0,006-0,038)
1992	13	0,027	(0,014-0,051)
1993	7	0,015	(0,006-0,036)
1994	9	0,020	(0,009-0,044)
1995	8	0,015	(0,006-0,035)
1996	4	0,009	(0,002-0,029)
1997	14	0,024	(0,013-0,045)
1998	7	0,013	(0,005-0,033)
1999	7	0,016	(0,006-0,041)
2000	9	0,015	(0,007-0,036)
2001	7	0,012	(0,005-0,032)
2002	14	0,024	(0,013-0,047)
2003	10	0,016	(0,008-0,036)
2004	11	0,017	(0,008-0,036)
2005	15	0,022	(0,012-0,041)
2006	10	0,014	(0,007-0,031)
2007	10	0,014	(0,006-0,031)
2008	12	0,016	(0,008-0,032)
2009	17	0,023	(0,013-0,041)
2010	15	0,019	(0,010-0,036)
2011	9	0,015	(0,007-0,032)
2012	12	0,015	(0,007-0,031)
2013	13	0,015	(0,007-0,030)
2014	8	0,013	(0,006-0,031)
2015	11	0,013	(0,006-0,030)
2016	12	0,016	(0,008-0,034)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAE: tasa de mortalidad ajustada por edad, por 100.000 habitantes.

## Discusión

En el presente estudio se ha analizado la variación temporal y espacial de la mortalidad directamente atribuida a THH, lo que ha permitido detectar las regiones españolas que presentan mayor y menor riesgo de fallecimiento asociado a esta enfermedad. Por primera vez se ofrece esta información de base poblacional sobre THH en España, lo que permitirá aplicar estos resultados a políticas de planificación sanitaria y complementar la información disponible del seguimiento de la cohorte con THH atendida en la unidad de referencia<sup>11</sup>.

La distribución de las muertes por THH fue similar en ambos sexos, en relación con los datos sobre afectación por la enfermedad entre hombres y mujeres<sup>19</sup>. El marcado incremento de las muertes por THH con respecto a otras causas de muerte entre los 60 y los 79 años de edad concuerda con la literatura<sup>13</sup>. La evolución natural de esta enfermedad rara hace que sea poco probable fallecer por esta causa antes de los 40 años, y que haya un adelanto en la edad de fallecimiento con respecto a la población general. En cuanto al curso de la enfermedad, las manifestaciones iniciales en ocasiones pasan desapercibidas, como las telangiectasias mucocutáneas<sup>20</sup>, o bien son de características leves, como las epistaxis nasales frecuentes en el 90% de individuos, en las edades tempranas de la vida<sup>9,21</sup>. La gravedad y la frecuencia de las hemorragias nasales por lo general aumenta con la



**Figura 3.** Tasa de mortalidad ajustada por edad debida a telangiectasia hemorrágica hereditaria de 1981 a 2016 en España. A) Anual en ambos sexos (valores suavizados). B) Por quinquenios en ambos sexos.

edad<sup>22</sup>, y con ellas se hacen evidentes sus complicaciones mayores, como las malformaciones arteriovenosas pulmonares y las malformaciones arteriovenosas cerebrales, muchas de ellas mortales<sup>9</sup>. Por otro lado, existen estudios que refieren una mayor supervivencia de los pacientes con THH a determinados cánceres<sup>23,24</sup>, así como otros que observan una disminución de la incidencia de ciertos cánceres en las personas con THH<sup>25</sup>.

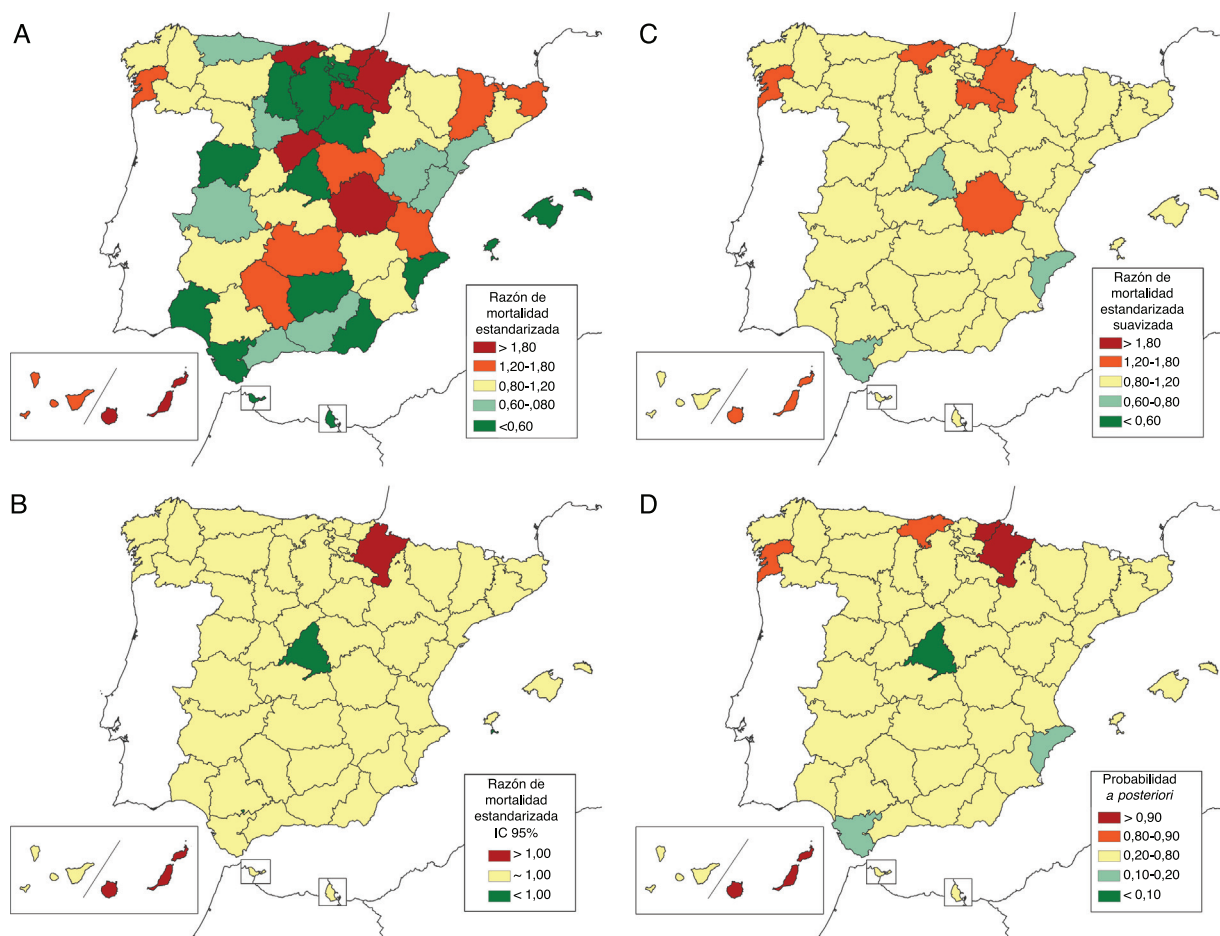
La mortalidad directamente atribuida a la THH se ha mantenido estable entre 1981 y 2016. Al tratarse de una enfermedad de poca prevalencia, el bajo número de fallecimientos por año puede potenciar que las tasas sean muy variables anualmente. No obstante, la agrupación en periodos quinquenales ha aumentado la estabilidad de las tasas, y se mantienen sin variación temporal significativa.

La prevalencia de la THH se ha reportado muy variable dependiendo del grupo étnico y de la distribución geográfica<sup>6-9,11</sup>. Los resultados del análisis espacial han permitido identificar tres provincias con menor riesgo de mortalidad por esta enfermedad: Cádiz en el sur, Alicante al sureste y Madrid en el centro. Por el contrario, las provincias que registraron mayor riesgo de defunción por THH fueron Navarra, Cantabria, Pontevedra y Guipúzcoa, situadas al norte, y Las Palmas. Los resultados de esta provincia, que forma parte del archipiélago Canario, están en concordancia con un estudio realizado anteriormente que muestra una prevalencia de THH de 1:3000 habitantes, y cuya hipótesis se atribuye a un efecto fundador<sup>26</sup>. Además, en el análisis por comarcas se detectan dos nuevas localizaciones con mayor mortalidad: Monte Sur en la provincia de Ciudad Real y Ripollès en Girona.

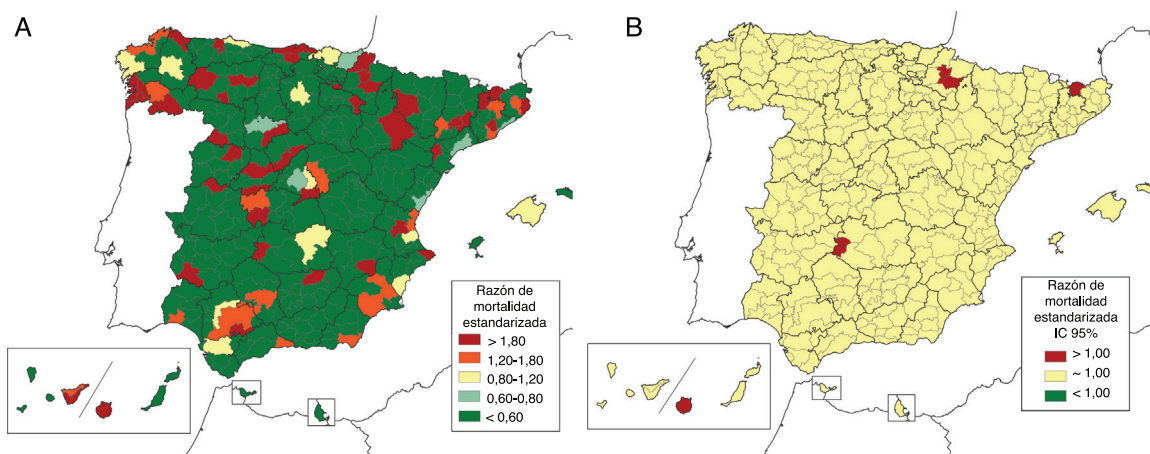
Se desconocen los posibles determinantes de esta variabilidad geográfica. En España se ha descrito la preponderancia de la mutación de ALK1 (THH2) frente a la de ENG (THH1)<sup>3,11</sup>. Una posible variabilidad en la distribución de estas variantes podría explicar

las diferencias en mortalidad según las regiones del país, ya que es conocida la mayor frecuencia de malformaciones arteriovenosas en los pacientes con THH1 que en aquellos con THH2<sup>27,28</sup> y, por tanto, el mayor riesgo de mortalidad. Las malformaciones arteriovenosas hepáticas son más frecuentes en los pacientes con THH2, que corresponden al 72,2% de los pacientes de la cohorte española con THH<sup>11</sup>. Esta afectación hepática puede provocar una insuficiencia cardíaca de alto gasto o una hipertensión arterial portal por derivación arteriovenosa, arterioportal y portovenosa, solas o en combinación. También puede producir afectación de las vías biliares y derivar en una enfermedad hepática en etapa terminal que requiera un trasplante de hígado. A pesar de que la afectación hepática es frecuente en las personas con THH y aumenta el riesgo de mortalidad, su afectación es asintomática en la mayoría de los casos<sup>29</sup>.

Cabe mencionar que el diagnóstico clínico de THH se realiza en función de los cuatro criterios de Curaçao, basados en la presencia de epistaxis, telangiectasias, lesiones viscerales y antecedentes familiares compatibles. El diagnóstico definitivo se establece si cumple tres criterios, mientras que con dos criterios se cataloga de caso sospechoso, y con uno es poco probable<sup>30</sup>. El diagnóstico genético se realiza para identificar la presencia de una mutación, siendo esta particularmente importante al evaluar a la descendencia de las personas afectadas por su característica de enfermedad autosómica dominante<sup>31,32</sup>. Sin embargo, es conocido su infradiagnóstico tanto nacional<sup>33</sup> como internacional<sup>34,35</sup>, originado por las características propias de la enfermedad que dificultan su identificación temprana<sup>36</sup>. Este hecho afecta al registro oficial de la enfermedad y, por tanto, es esperable que la mortalidad reportada debida a THH también esté infraestimada. A pesar de esta limitación, el presente estudio ofrece, por primera vez, información



**Figura 4.** Variabilidad provincial de la mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditaria en España para ambos sexos (1981-2016). A) Razón de mortalidad estandarizada (RME). B) Intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la RME, valores significativamente por encima o por debajo de lo esperado para el total nacional. C) RME suavizadas. D) Probabilidad *a posteriori* (PP) de las RME suavizadas.



**Figura 5.** Variabilidad comarcal de la mortalidad por telangiectasia hemorrágica hereditaria en España para ambos sexos (1999-2016). A) Razón de mortalidad estandarizada (RME). B) Intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la RME, valores significativamente por encima o por debajo de lo esperado para el total nacional. Nota: no se muestran los mapas de RME suavizados por comarcas por no aportar resultados significativos.

de base poblacional sobre la mortalidad directamente atribuida a esta enfermedad rara en España a lo largo de 36 años. Estos resultados sobre la THH se ofrecen para contextualizar y complementar la información disponible en algunos registros poblacionales, como los registros de enfermedades raras de las comunidades autónomas, y la que se espera del Registro Estatal de Enfermedades Raras cuando incorpore esta enfermedad.

En conclusión, la edad media de defunción por THH se adelanta con respecto a otras causas de muerte. Aunque no se ha detectado una tendencia temporal de las tasas de mortalidad en el periodo de 1981 a 2016, este trabajo sí ha permitido identificar algunas regiones con mayor riesgo de defunción por THH en España. Tales resultados son relevantes para complementar la información proporcionada por otros registros de enfermedades raras en general o

de THH en particular, tener un mayor conocimiento de esta enfermedad, monitorizar su mortalidad, apoyar la planificación sanitaria y ser la base de estudios posteriores que identifiquen los determinantes de la variabilidad geográfica detectada.

### Editora responsable del artículo

María-Victoria Zunzunegui.

### Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

#### ¿Qué se sabe sobre el tema?

La telangiectasia hemorrágica hereditaria presenta anomalías vasculares que disminuyen la esperanza de vida. En España se desconoce la mortalidad poblacional atribuida a ella, y los datos epidemiológicos proceden principalmente de la unidad de referencia del Hospital Sierrallana (Cantabria), con una prevalencia estimada de 16,8 por 100.000 habitantes y una tasa de letalidad del 0,16% anual.

#### ¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Se analiza por primera vez en España la mortalidad directamente atribuida a la telangiectasia hemorrágica hereditaria. En los 36 años estudiados no se detecta una tendencia temporal, pero sí una variabilidad geográfica, y se identifican las regiones con riesgo de defunción por encima de lo esperado. Estos resultados poblacionales complementan la información de estudios hospitalarios y de otros registros de telangiectasia hemorrágica hereditaria, aumentan la visibilidad de esta enfermedad rara, contribuyen a monitorizar el riesgo de defunción y son útiles para la planificación sanitaria.

### Contribuciones de autoría

M. Posada y V. Alonso son responsables de la concepción y del diseño del trabajo. A. Ortega, G. Sánchez, A. Villaverde y V. Alonso han participado en el análisis y la interpretación de los datos. A. Ortega ha redactado la primera versión del artículo, que ha sido revisada por V. Alonso. Todas las personas firmantes han contribuido intelectualmente con su revisión crítica y han aprobado esta versión final para su publicación.

### Agradecimientos

Al Dr. Jesús López Alcalde, director del Centro Cochrane Asociado de la Comunidad de Madrid, y a la Dra. Greta Arias Merino, especialista en medicina preventiva, por su asesoramiento científico.

### Financiación

Proyecto TPY 1238/15 financiado por la Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III (AESI).

### Conflictos de intereses

Ninguno.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.gaceta.2018.08.004.

### Bibliografía

- Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_overview/previous\\_programme/rare\\_diseases/raredis\\_wpgm99.en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/raredis_wpgm99.en.pdf).
- Giordano P, Nigro A, Lenato GM, et al. Screening for children from families with Rendu-Osler-Weber disease: from geneticist to clinician. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1237-45.
- Fontalba A, Fernández A, García E, et al. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Med Genet*. 2008;9:75.
- Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363:852-9.
- Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:860-71.
- Bideau A, Plauchu H, Brunet G, et al. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul*. 1989;44:3-22.
- Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. *Thorax*. 2014;69:161-7.
- Jessurun GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH, et al. Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*. 1993;95:193-8.
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 1999;245:31-9.
- Grosse SD, Boulet SL, Grant AM, et al. The use of US health insurance data for surveillance of rare disorders: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*. 2014;16:33-9.
- Zarrabeitia Puente R, Bueno J, Salcedo M, et al. Epidemiology of hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) in Spain. *Hereditary Genet*. 2016;5:3.
- Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE, et al. Life expectancy of parents with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:46.
- Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, et al. Life expectancy and comorbidities in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Vasc Med*. 2018;23:377-83.
- Musso M, Capone A, Chinello P, et al. Extra-cerebral severe infections associated with haemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease): five cases and a review of the literature. *Infez Med*. 2014;22:50-6.
- Arias Merino G, Sánchez Díaz G, Villaverde-Hueso A, et al. Mortality statistics and their contribution to improving the knowledge of rare diseases epidemiology: the example of hereditary ataxia in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:521-33.
- Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens M, et al. Public health research on rare diseases. *Georgian Med News*. 2011;11-6.
- Velleman PF. Definition and comparison of robust nonlinear data smoothing algorithms. *J Am Stat Assoc*. 1980;75:609-15.
- Besag J, York JC, Mollié A. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math*. 1991;43:1-59.
- Molgó M, Salomone C, Musalem A, et al. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber): a propósito de un caso. *Dermatol Pediatr Lat*. 2004;2:130-8.
- Pérez del Molino A, Zarrabeitia R, Fernández A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:583-7.
- González CD, McDonald J, Stevenson DA, et al. Epistaxis in children and adolescents with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2018;128:1714-9.
- Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006;43:97-110.
- Duarte CW, Murray K, Lucas FL, et al. Improved survival outcomes in cancer patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:117-25.
- Yoshioka Y, Nozawa H, Tanaka J, et al. Small bowel adenocarcinoma arising in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report. *Oncol Lett*. 2016;11:2137-9.
- Hosman AE, Devlin HL, Silva B, et al. Specific cancer rates may differ in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia compared to controls. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:195.

26. Vázquez C, Santana A, Recio L, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia in Las Palmas (Canary Islands), Spain. *Haematol Meet Rep.* 2013;5:51.
27. Lee ST, Kim JA, Jang SY, et al. Clinical features and mutations in the ENG, ACVRL1, and SMAD4 genes in Korean patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Korean Med Sci.* 2009;24:69–76.
28. Seo J, Chu H, Lee JS, et al. Mucocutaneous telangiectasia as a diagnostic clue of hereditary hemorrhagic telangiectasia?: an activin receptor-like kinase-1 mutation in a Korean patient. *Ann Dermatol.* 2016;28:890–2.
29. Brenard R, Chapaux X, Deltenre P, et al. Large spectrum of liver vascular lesions including high prevalence of focal nodular hyperplasia in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: the Belgian Registry based on 30 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1253–9.
30. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66–7.
31. Sacco KM, Barkley TW Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a primer for critical care nurses. *Crit Care Nurse.* 2016;36:36–49.
32. Lücke E, Schreiber J, Zencker M, et al. Rendu-Osler-Weber disease: more than just a nosebleed. *Internist (Berl).* 2016;57:610–5.
33. Zarrabeitia R. Informe de la VIII Asamblea de la Asociación HHT España. Madrid. En: España; noviembre de 2015. Madrid: Asociación de HHT en España; 2015.
34. Garg N, Khunger M, Gupta A, et al. Optimal management of hereditary-hemorrhagic-telangiectasia. *J Blood Med.* 2014;5:191–206.
35. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, et al. A long diagnostic delay in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:33.
36. Woodall MN, McGettigan M, Figueroa R, et al. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2014;120:87–92.