Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia

Coordinadora
María Teresa Álvarez Román

Real Fundación VICTORIA EUGENIA



Con el aval científico de

Ministerio de Sanidad · agencia española de medicamentos y productos sanitarios

SEHH Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

SETH Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Con la colaboración de

Fundación ONCE

Guías españolas para el manejo del paciente con **hemofilia**

© Copyright 2022. Real Fundación Victoria Eugenia
© Copyright 2022. María Teresa Álvarez Román
© Copyright 2022. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
http://www.grupoaran.com

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total
o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico,
ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información
sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-18987-48-9
Depósito Legal: M-5310-2022

Impreso en España
Printed in Spain

Real Fundación
VICTORIA EUGENIA

Guías españolas para el manejo del paciente con **hemofilia**

Coordinadora
María Teresa Álvarez Román

ARÁN

Introducción

A finales del año 2020 la Federación Mundial de Hemofilia actualizó las *Guías para el manejo del paciente con hemofilia.*

Los avances en el diagnóstico genético y la aparición de tratamientos innovadores como los concentrados de vida media extendida, los miméticos del FVIII y los rebalanceadores de la hemostasia hicieron indispensable establecer nuevas recomendaciones para el abordaje de la enfermedad.

En este contexto surge la necesidad de la adaptación de estas Guías a las características de nuestro entorno, con el objetivo de mejorar la calidad asistencial, servir de ayuda a los profesionales dedicados al manejo de la hemofilia, así como informar a las asociaciones de pacientes y a los propios pacientes.

Esta actualización ofrece una revisión bibliográfica actualizada con recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia. Ha sido elaborada por un grupo de expertos formado por hematólogos que trabajan en diferentes Comunidades Autónomas, rehabilitadores, traumatólogos, profesionales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, enfermeras, pacientes y sus cuidadores.

Los puntos clave a destacar son cuatro: recomendar la profilaxis (única modalidad de tratamiento que modifica el curso de la enfermedad) para todos los pacientes con fenotipo hemorrágico grave, el cambio en el manejo del paciente con inhibidor tras la aparición de terapias más eficaces, la importancia de las decisiones compartidas y la evaluación estructurada de los resultados.

Estas Guías se han elaborado en el seno del Comité Científico de la Real Fundación Victoria Eugenia y cuentan con el aval de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

María Teresa Álvarez Román
Unidad de Hemostasia. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Autores

María Teresa Álvarez Román
Unidad de Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Ángel Bernardo Gutiérrez
AGC Laboratorio de Medicina/Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, Asturias

Rubén Berrueco Moreno
Unidad Integrada de Hemofilia SJD-HSP - Sede Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

Santiago Bonanad Boix
Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Nora Butta Coll
Laboratorio de Investigación de Coagulopatías y Trastornos de la Hemostasia. Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid

Hortensia de la Corte-Rodríguez
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Alaitz Etxaide Aranbarri
Cuidadora de paciente con hemofilia

María D. Falcón-Rodríguez
Departamento de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Nuria Fernández Mosteirín
Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Sara García Barcenilla
Unidad de Coagulopatías Congénitas y Adquiridas. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid

Antonio Gómez-Outes
División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid

Víctor Jiménez Yuste
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Ana Marco Rico
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

M.ª Fernanda Martínez García
Unidad de Hemofilia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

María Eva Mingot Castellano
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Ramiro Núñez Vázquez
Unidad de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Emérito Carlos Rodríguez-Merchán
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Cristina Sierra Aisa
Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología
y Hemoterapia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya

Francisco Vidal Pérez
Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits (BST).
Barcelona

Roberto O. Trelles-Martínez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Alcorcón, Madrid

Índice

- Red nacional de centros de tratamiento de hemofilia. Registro Nacional de Pacientes con Hemofilia 13
- Diagnóstico y monitorización biológica del tratamiento en hemofilia 23
- Diagnóstico genético. Implicación del genotipo en el fenotipo hemorrágico y el riesgo de desarrollo de inhibidor 49
- Tratamientos disponibles 61
- Portadoras de hemofilia 77
- Profilaxis en el paciente con hemofilia 91
- Manejo del paciente con inhibidor 107
- Manejo de las complicaciones musculoesqueléticas 123
- Comorbilidades en hemofilia y otras coagulopatías 135
- Tratamiento de las hemorragias agudas 145
- Funciones de la enfermería en los equipos multidisciplinares 153
- Participación de los pacientes en las decisiones compartidas y evaluación de resultados 175
- Conclusiones 185

Red nacional de centros de tratamiento de hemofilia. Registro Nacional de Pacientes con Hemofilia

V. Jiménez Yuste, S. Bonanad Boix

Introducción

Dentro de los trastornos poco frecuentes de la coagulación, las hemofilias A y B son los más conocidos y graves y afectan a 1 entre 10.000 y 1 entre 50.000 casos en la población, respectivamente (1,2). Debido a esta prevalencia y a las características derivadas de su clínica hemorrágica, los conocimientos especializados son por esencia escasos. La mejor manera de acelerar el acceso a un diagnóstico correcto y temprano, así como a una atención adecuada, es compartir los conocimientos vinculando a nivel nacional e internacional los centros de tratamiento, los laboratorios de diagnóstico, otros servicios implicados en el abordaje multidisciplinar y las organizaciones de pacientes. De este modo, y a través de los centros de tratamiento, también se pretende y se puede reunir una información adecuada y datos para apoyar y sustentar en el tiempo los registros de pacientes con hemofilia y la investigación clínica.

Red de centros de tratamiento de hemofilia

El manejo integral de las personas con hemofilia es complejo y es esencial que los pacientes tengan acceso a una atención ofrecida por un equipo multidisciplinar de especialistas, que abarca tanto enfermeras como hematólogos, rehabilitadores, traumatólogos, psicólogos, cirujanos y otros profesionales del ámbito sanitario (3).

Ofrecer una asistencia de calidad a las personas con hemofilia requiere cierto grado de experiencia y capacitación. Dicha asistencia se inicia desde el mismo momento del diagnóstico y se prolonga durante toda la vida del paciente.

Existen diferentes aproximaciones y recomendaciones a nivel mundial, europeo y nacional acerca de la organización de los centros de hemofilia.

Recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia

Desde la primera edición de sus guías, siempre ha sido una prioridad de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) promover la creación de centros de tratamiento de hemofilia que fueran capaces de aglutinar conocimiento, experiencia y abordaje integral de los pacientes con hemofilia. En las últimas recomendaciones, publicadas en 2020, se describen los elementos fundamentales de un programa coordinado de atención a los pacientes con hemofilia (4). La existencia de un manejo integral de los pacientes por parte de un equipo multidisciplinar, una red nacional o regional de centros de tratamiento de la hemofilia, un registro nacional de pacientes con hemofilia, procesos consolidados para la adquisición y distribución de terapias seguras y eficaces, acceso equitativo a estos servicios y reconocimiento de las diferencias socioeconómicas y culturales dentro de cualquier comunidad, región o país son los pilares que sustentan el cuidado integral de los pacientes con hemofilia (4).

Asimismo, se especifica que este tratamiento multidisciplinario se debe realizar a través una red de centros de hemofilia capaces de ofrecer esta visión integradora. Las prioridades para garantizar los mejores resultados de salud y calidad de vida deben incluir:

- Prevención de los sangrados y de los daños articulares.
- Atención rápida de los episodios de hemorragia, incluida la fisioterapia y la rehabilitación en el seguimiento.
- Una atención de urgencia adecuada.
- Manejo del dolor.
- Gestión de las complicaciones musculoesqueléticas y de los pacientes que desarrollen inhibidor.
- Manejo de las comorbilidades.
- Evaluación psicosocial periódica y apoyo según las necesidades específicas.
- Educación continua sobre el tratamiento y el autocuidado para las personas y las familias que viven con hemofilia (4).

El modelo europeo: EUHANET/EAHAD

La gran disparidad existente en el acceso a los centros de tratamiento de hemofilia en los diferentes países de Europa sirvió como inicio del proyecto European Haemophilia Network (EUHANET) al amparo del proyecto European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS), creado por la Comisión Europea y la industria farmacéutica con el fin de conocer de forma precisa la frecuencia de aparición de los efectos adversos relacionados con el tratamiento (5).

EUHANET fue liderado por la Universidad de Sheffield con fondos del programa de salud de la Comisión Europea a través de la Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) y cofinanciado por 12 compañías farmacéuticas. Desde hace unos años, el proyecto está incluido como grupo de trabajo y financiado por la European Haemophilia and Allied Disorders Organisation (EAHAD), que certifica la capacitación de los centros de hemofilia (6).

En Europa se conocen 409 centros de hemofilia. El tamaño y los servicios ofrecidos varían enormemente, ya que algunos centros atienden a más de 350 personas con hemofilia grave mientras que otros proporcionan asistencia a menos de cinco (7).

La diferenciación a nivel europeo entre centros de atención integral de hemofilia *(comprehensive care centres,* CCC) y centros de tratamiento de hemofilia *(haemophilia treatment centres,* HTC) se definió en 2008 a través del grupo de trabajo de la EAHAD en su publicación sobre los principios europeos de atención a la hemofilia (European Principles of Haemophilia Care) publicados en 2008 (3). En ellos se definen los pilares sobre los cuales se debe sustentar el correcto cuidado de los pacientes y su mejora en la calidad de vida, que son:

- La prevención de las complicaciones hemorrágicas.
- El manejo integral de la artropatía y las secuelas musculares.
- El manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento, como son los inhibidores y de las complicaciones derivadas de las infecciones virales trasmitidas en el pasado. Este cuidado debe articularse en los referidos CCC y HTC, los cuales quedan definidos en la tabla 1.

Tabla 1

Servicios requeridos para conformar un centro de atención integral de hemofilia (CCC) y un centro de tratamiento de hemofilia (HTC)

CCC	HTC
Ofrecer atención las 24 horas del día con personal experimentado	Ofrecer asistencia hematológica adecuada las 24 horas
Ofrecer atención a pacientes con inhibidor	Atención a inhibidores y tratamientos de inmunotolerancia en cooperación activa con los CCC
Tener acceso a programas de inmunotolerancia	Ofrecer tratamientos con concentrados de factor seguros y efectivos a los pacientes con hemofilia
Ofrecer tratamientos con concentrados de factor seguros y efectivos a los pacientes con hemofilia	Ofrecer apoyo durante las 24 horas al equipo médico a través de un médico con experiencia en el campo de la hemostasia
Ofrecer asistencia médica hospitalaria experimentada las 24 horas, con uno o más médicos dedicados a la hemofilia	Idealmente, podría disponer de técnicas de laboratorio las 24 horas, pero es recomendable al menos que puedan realizarse al día siguiente si no es factible durante el periodo nocturno
Tener un equipo de enfermería especializado en la atención y necesidades de los pacientes con hemofilia	Contar con laboratorio incluido en programas de control de calidad externos
Capacidad para ofrecer atención en la comunidad extrahospitalaria, tanto en el domicilio como en el colegio	Tener acceso a personal de enfermería
Contar con laboratorios que puedan ofrecer test para el manejo de los pacientes las 24 horas, así como test de determinación de inhibidores diarios si se precisa	Tener acceso a trabajadores sociales
Contar con laboratorio incluido en programas de control de calidad externos	Llevar a cabo un manejo efectivo de los datos
Disponer de servicios de Rehabilitación y Fisioterapia adecuados	Tener estrecha relación y facilidad de acceso a los servicios de Reumatología y/o Cirugía Ortopédica de los CCC

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)

Servicios requeridos para conformar un centro de atención integral de hemofilia (CCC) y un centro de tratamiento de hemofilia (HTC)

CCC	HTC
Tener acceso a trabajadores sociales	Tener acceso a los servicios locales de Rehabilitación y Fisioterapia, con conocimientos de la especial patología de los pacientes con hemofilia
Contar con personas dedicadas específicamente al manejo de datos de pacientes o *data manager*	Tener acceso a servicios de Ginecología y Obstetricia
Tener acceso a cirujano ortopeda y/o reumatólogo	Si se tratan niños, contar con acceso a un Servicio de Urgencias Pediátricas y a servicios de Pediatría especializados
Acceso a atención dental	Capacidad para ofrecer un consejo genético preliminar, aunque el paciente sea posteriormente referido a un CCC para atención integral y completa
Tener acceso al Servicio de Ginecología y Obstetricia	Tener acceso al tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o virus de la hepatitis C (VHC), si fuera necesario a través de CCC
Si se trata a niños, tener acceso al Servicio de Urgencias Pediátricas y a servicios de pediatría especializados	Disponer de accesibilidad para personas discapacitadas
Tener acceso a soporte psicológico	Tener capacidad para ofrecer seguimiento periódico y autotratamiento domiciliario en colaboración con CCC
Tener acceso a un laboratorio de genética	Tener capacidad para realizar esquemas de profilaxis, especialmente en niños en colaboración con los CCC
Disponer de consejo genético	Contar con capacidad de mantenimiento de los datos de los pacientes
Tener acceso a diagnóstico prenatal	Realizar auditorías; la interna es esencial y algún tipo de auditoría externa es deseable en colaboración con los CCC

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)

Servicios requeridos para conformar un centro de atención integral de hemofilia (CCC) y un centro de tratamiento de hemofilia (HTC)

CCC	HTC
Disponer de capacidad de tratamiento de pacientes infectados por VIH y/o VHC	Tener capacidad para la realización de formación continuada
Contar con accesibilidad para personas discapacitadas	
Realizar seguimiento regular de los pacientes	
Tener capacidad para que los pacientes desarrollen autotratamiento domiciliario	
Tener capacidad para realizar esquemas de profilaxis, especialmente en niños	
Tener capacidad de mantenimiento de los datos de los pacientes	
Realizar auditorías; la interna es esencial y la externa es deseable	
Contar con capacidad para la realización de formación continuada	
Participar en proyectos de investigación	
Contar con experiencia en el campo de la hemostasia, no solo limitada a la hemofilia	
Seguimiento y adherencia a guías de consenso en hemofilia. Es deseable que cada estado europeo las desarrolle	

El modelo nacional: modelo CSUR

El modelo CSUR se articula en el Real Decreto 1302/2006, de 10 noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional

de Salud. El objetivo es garantizar la equidad en el acceso a una atención sanitaria de calidad, segura y eficiente a las personas con patologías que, por sus características, precisan de cuidados de elevado nivel de especialización que requieren concentrar los casos a tratar en un número reducido de centros, estableciendo las bases del procedimiento para la designación y acreditación, de acuerdo con un enfoque de planificación de conjunto, en desarrollo de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.

El acrónimo CSUR define centros, servicios o unidades de referencia dedicados a patologías cuya prevención, diagnóstico o tratamiento se realice mediante técnicas, tecnologías o procedimientos incluidos en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, que deben dar cobertura a todo el territorio nacional y garantizar a todos los usuarios del sistema que lo precisen su acceso a aquellos en igualdad de condiciones, con independencia de su lugar de residencia, y que deben reunir una o varias de las siguientes características:

- Enfermedades que requieren de un elevado nivel de especialización, para lo que es esencial la experiencia, que solo es posible alcanzar y mantener a través de ciertos volúmenes de actividad.
- Enfermedades que requieren alta tecnología y para las que, atendiendo a su relación coste-efectividad y a los recursos disponibles, se precise la concentración de un número mínimo de casos.
- Enfermedades raras que, por su baja prevalencia, precisan de concentración de los casos para su adecuada atención, lo cual no implica atención continua del paciente, sino que este podría actuar como apoyo para confirmación diagnóstica y definición de las estrategias terapéuticas y de seguimiento y como consultor para las unidades clínicas que habitualmente atienden a estos pacientes.

La designación de los servicios de referencia se acordará en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a través de un procedimiento establecido, y el Ministerio de Sanidad y Consumo es el responsable de su acreditación a través de unos criterios establecidos para cada patología propuestos por un comité de designación de centros, servicios y unidades de referencia y con un posterior proceso de acreditación, revisión de la designación y seguimiento de las obligaciones que implica la citada asignación. En cuanto a la financiación, se establece que el Fondo de Cohesión Sanitaria, establecido en el artículo 4.B) c) de la Ley 21/2001, de 27 de diciembre, financiará la asisten-

cia sanitaria derivada, entre comunidades autónomas, a un centro, servicio o unidad de referencia del Sistema Nacional de Salud. Actualmente, a nivel nacional hay designados tres centros CSUR: Hospital Universitari Vall d'Hebron en Barcelona, Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla y Hospital Universitario La Paz en Madrid.

Registro de pacientes con hemofilia

Las enfermedades raras (ER) como la hemofilia suponen un reto especial para los sistemas sanitarios, debido al escaso conocimiento sobre su historia natural, su cronicidad, la necesidad de un seguimiento a largo plazo y la potencial alta demanda de asistencia (8). Por lo tanto, el término "registro" en el campo de las ER representa algo más que una herramienta epidemiológica común para la recogida de datos secundarios relacionados con los pacientes con un diagnóstico específico de ER. De hecho, los registros de ER representan una forma eficaz de conseguir un tamaño de muestra suficiente para la investigación epidemiológica y clínica.

La importancia de un registro no reside solo en su creación, sino en una adecuada gestión y accesibilidad. En los registros de pacientes se recomienda seguir los estándares fijados por los principios FAIR (del inglés *findable, accessible, interoperable, reusable)* (9). Estos principios se basan en la facilidad de encontrar, a través de herramientas de búsqueda que puedan ser accesibles a los investigadores, estándares abiertos y reutilizables por otros investigadores.

A este respecto existen dos tipos de registros: unos encaminados a obtener conocimiento científico sobre la enfermedad, sobre el efecto y las complicaciones derivadas de la terapia y que puedan facilitar la participación de pacientes en estudios clínicos, intercambio de información etc.; y otros son los registros de los servicios de salud orientados a la gestión farmacéutica.

A nivel europeo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) puso en marcha una iniciativa para hacer un mejor uso de los registros existentes y facilitar la creación de nuevos registros de alta calidad. La iniciativa para los registros de pacientes, lanzada en septiembre de 2015, explora formas de ampliar el uso de los registros de pacientes introduciendo y apoyando un enfoque sistemático y estandarizado para su contribución a la evaluación beneficio-riesgo de los medicamentos en el Espacio Económico Europeo. La iniciativa de la EMA pretende crear un marco a escala de la Unión Europea sobre registros de pacientes que facilite la colaboración entre: los coordinadores de los registros, como las

asociaciones de médicos, las asociaciones de pacientes, las instituciones académicas o las agencias nacionales responsables de supervisar los servicios sanitarios; y los usuarios potenciales de los datos de los registros, como los reguladores de medicamentos y las empresas farmacéuticas. Para apoyar la iniciativa, la EMA creó un grupo de trabajo sobre registros compuesto por representantes de los comités científicos y grupos de trabajo de la EMA y expertos de las autoridades nacionales competentes. La EMA ha publicado la estrategia y el mandato del grupo de trabajo en su página web (10).

A nivel nacional, existen antecedentes de éxito al respecto en iniciativas emprendidas desde la industria farmacéutica en colaboración con grupos de expertos en hemofilia (11-14).

Existe desde la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) una iniciativa al respecto respaldada por un grupo de trabajo que a lo largo de los próximos meses comenzará a trabajar de lleno en la realización de un nuevo registro a nivel nacional.

Consideraciones finales

La baja prevalencia de la hemofilia y la individualización necesaria en el manejo integral de cada paciente hacen que la existencia de una red acreditada y supervisada de centros de tratamiento integral de hemofilia junto con los registros de pacientes sean herramientas básicas para el conocimiento y la evaluación de las terapias y sus complicaciones, así como para la investigación clínica.

Bibliografía

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia. 2010;16(1):20-32.
2. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. Haemophilia. 2012;18(3):e91-4.
3. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008;14:361-74.

4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug 3;26(S6):1-158.
5. Makris M, Calizzani G, Fischer K, Gilman EA, Hay CRM, Lassila R, et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. Thromb Res. 2011;127:S22-5.
6. Makris M, Calizzani G, Fischer K, Gatt A, Gilman E, Hollingsworth R, et al. The European Haemophilia Network (EUHANET). Blood Transfus. 2014 Apr;12 (Suppl 3):s515-8.
7. Hermans C. Haemophilia centre certification system across Europe: the Belgian experience. Blood Transfus. 2014 Apr;12(Suppl 3):s497-500.
8. Taruscio D, Gentile AE, Evangelista T, Frazzica RG, Bushby K, Montserrat AM. Centres of Expertise and European Reference Networks: key issues in the field of rare diseases. The EUCERD Recommendations. Blood Transfus. 2014 Apr;12 (Suppl 3):s621-5.
9. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IjJ, Appleton G, Axton M, Baak A, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. Sci Data. 2016;3(1):160018.
10. European Medicines Agency (EMA). Patient Registry Inititative – Strategy and Mandate of the Cross-Committee Task Force. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/patient-registry-initiative-strategy-mandate-cross-committee-task-force_en.pdf
11. Aznar JA, Yuste VJ, Lucía JF, Abad-Franch L, Rubio R, Pérez R, et al. Focusing on haemophilia B: prophylaxis in Spanish patients. Haemophilia. 2011 May;17(3):542-3.
12. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia. 2009;15(3):665-75.
13. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: an epidemiological update. Haemophilia. 2018;24(3):e136-9.
14. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. Haemophilia. 2009 Nov;15(6):1327-30.

Diagnóstico y monitorización biológica del tratamiento en hemofilia

Á. Bernardo Gutiérrez, N. Butta Coll

Introducción al diagnóstico de laboratorio en pacientes con hemofilia

La importancia del diagnóstico biológico en el laboratorio clínico resulta capital en muchos aspectos de la medicina clínica y la hemofilia no es una excepción. Dependiendo de los resultados obtenidos, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes pueden verse muy influenciados, de ahí la importancia de emitir resultados exactos, precisos, fiables y reproducibles en los laboratorios de hemostasia.

Dentro del espectro de las enfermedades hemorrágicas, la mayoría comparten signos y síntomas clínicos con la hemofilia, por lo que disponer de un diagnóstico de laboratorio fiable resulta de vital importancia. Esto último solo se puede lograr a través de un proceso de diagnóstico biológico que integre y garantice los distintos periodos analíticos (preanalítica, analítica y posanalítica), con un sistema de gestión de la calidad robusto y un personal de laboratorio formado y, a la vez, comprometido.

El conocimiento profundo del aseguramiento de la calidad analítica; del manejo preanalítico de las muestras, los reactivos y los autoanalizadores; y de los procesos diagnósticos es altamente recomendable para los laboratorios de hemostasia que enfrenten el reto diagnóstico y de monitorización de los pacientes con hemofilia (1).

Es altamente recomendable que el diagnóstico de hemofilia lo lleve a cabo personal con cocimientos específicos y experiencia en los laboratorios de hemostasia.

Los autoanalizadores y reactivos usados para el diagnóstico y la monitorización de esta patología deben haber sido validados de forma independiente para su uso específico en esta.

Aspectos técnicos analíticos y aseguramiento de la calidad en los laboratorios de hemostasia

Variables preanalíticas y obtención/transporte de las muestras

La fase preanalítica resulta fundamental en el laboratorio de hemostasia y, concretamente, en el diagnóstico de hemofilia. Las alteraciones o errores en esta fase pueden conllevar errores diagnósticos de gran trascendencia.

Por ello, en esta fase deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones (2-5):

- Técnica aséptica y no traumática usando jeringa y tubo de plástico.
- Anticoagulante: citrato trisódico dihidratado con concentración 0,105-0,109 M (c3,2 %).
- El volumen actual de los tubos para estudios de hemostasia no debe superar los 3,5 ml para mantener la estabilidad del citrato. Adecuada proporción sangre/anticoagulante (9:1).
- Ideal: agujas de 19-21 G (0,8-1,0 mm).
- Centrifugación: a 3.500 rpm durante 10 minutos a 4 °C.
- Estudio en las *primeras 4 horas.* Posterior a este tiempo, las muestras deben conservarse a una temperatura de -35 °C o inferior (se pueden conservar hasta 3 meses) o -70 °C (se pueden conservar hasta 6 meses). La conservación refrigerada entre -2-10 °C se desaconseja debido a que se producen activaciones del sistema proteolítico que pueden disminuir falsamente las actividades factoriales del factor VIII (FVIII), factor IX (FIX) y factor de Von Willebrand (FvW). A la hora de descongelar estas muestras para su análisis, hay que tener en cuenta que debe hacerse a 37 °C al baño maría entre 4-5 minutos y no más tiempo para evitar la formación de crioprecipitado.
- El ejercicio, el estrés, la inflamación, el embarazo y el tratamiento hormonal elevan de forma artificial los niveles de FVIII/FvW.

- En pacientes con hematocrito (Htco) superior al 55 %, el plasma en la muestra se reduce y no se cumple la correcta proporción 9:1, con lo que se pueden obtener tiempos de tromboplastina parcial activado (TTPa) o tiempos de protrombina (TP) prolongados.
- La presencia de *ictericia, hemólisis y hematocrito < 20 %* puede acortar o alargar falsamente los tiempos de coagulación. Siempre se debe realizar una nueva extracción de muestras en ayunas, de forma menos traumática o cuando haya mejorado la anemia. Si la hemólisis es *in vivo,* puede considerarse analizar las muestras y valorar los resultados con precaución.
- Las muestras deben tener un volumen correcto de al menos el 80 % del llenado del tubo. De lo contrario, pueden alargarse los tiempos de coagulación (TTPa) de forma falsa por alterar el equilibrio del volumen de plasma-anticoagulante a favor de este último.
- La presencia de una concentración de triglicéridos > 750-1.000 mg/dl puede interferir en la medición de los tiempos de hemostasia, impidiendo una correcta medición por métodos ópticos. En estos casos debe repetirse la determinación tras ayuno de al menos 12 horas.
- La coagulación de la muestra por una mala extracción o transporte puede producir el alargamiento o acortamiento de tiempos por consumo de factores e inhibidores en el coágulo formado espuriamente en la muestra.

La identificación correcta de las muestras biológicas es de máxima importancia. Tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la hemofilia A y B, las muestras de sangre se deben etiquetar de inmediato con al menos los siguientes datos: nombre y apellidos, número de identificación de la muestra, número de identificación del paciente, fecha y hora de la extracción. Este acto debe realizarse en el mismo momento de la extracción y antes de retirarse del lado del paciente.

Los tubos de extracción deben usar el anticoagulante citrato trisódico dihidratado con concentración 0,105-0,109 M (c3,2 %).

Debe evitarse realizar los estudios de hemofilia en pacientes tras ejercicio, en situación de estrés agudo, bajo tratamiento hormonal o con elevados índices de lipemia.

La extracción debe realizarse tras un periodo de reposo del paciente de unos 5-10 minutos.

El manejo preanalítico correcto de las muestras es fundamental para obtener diagnósticos y resultados fiables en hemofilia. Variables como volumen inadecuado, hemólisis, muestras coaguladas y lipemia deben ser detectadas y corregidas como proceda para asegurar la calidad de los resultados

Técnicas diagnósticas y reactivos en el diagnóstico biológico de la hemofilia

Un laboratorio de hemostasia en cuya actividad se incluya el diagnóstico de coagulopatías congénitas o adquiridas debe contar con autoanalizadores automáticos o semiautomáticos, un baño de agua a 37 °C ± 0,5 °C para descongelar rápidamente muestras congeladas, múltiples fungibles de plástico o cristal que no deben ser reutilizados y una fase preanalítica automatizada en lo posible.

Los autoanalizadores y reactivos usados para el diagnóstico de hemofilia deben cumplir una serie de características que los definan como idóneos para su uso en los laboratorios de diagnóstico clínico (6):

- Buena reproductibilidad de resultados (cv < 5-10 %).
- Adecuado rendimiento para el volumen de trabajo.
- Servicio técnico de respaldo disponible para mantenimientos correctivos o preventivos.
- Comparabilidad y transferibilidad entre sus resultados y el método de referencia.
- Seguridad comprobada y plasmada en documentación técnica adecuada.
- Desempeño correcto del sistema verificado por evaluaciones independientes.

Asimismo, los reactivos deben cumplir una serie de requisitos mínimos que se detallan a continuación:

- Los reactivos tienen distintas sensibilidades, por lo que sus resultados no son intercambiables entre sí si previamente no se han realizado estudios de validación y verificación analítica.

- Es aconsejable que los lotes de reactivos no varíen en periodos cortos (lo ideal es mantener el mismo lote entre 6 y 12 meses), lo cual debe negociarse con las empresas encargadas del suministro.
- Todos los reactivos deben ser estudiados y validados respecto a la población normal de referencia. Esta valoración se debe realizar al menos con 20-40 plasmas de sujetos normales. Los rangos de referencia definidos para estos reactivos deben provenir de las recomendaciones de las guías de laboratorio de hemostasia de la World Federation of Haemophilia (WFH) y de los estudios realizados con los sujetos de la población normal (7).

Los laboratorios de hemostasia deben contar con autoanalizadores y materiales de diagnóstico adecuados que reúnan unas características técnicas específicas.

Los reactivos para el diagnóstico biológico de la hemofilia deben ser evaluados y validados para cada autoanalizador y para la población normal de referencia. Se requiere una estabilidad de lotes de reactivo para poder asegurar la calidad analítica.

Aseguramiento de la calidad del proceso de diagnóstico biológico

La calidad es un pilar indispensable para poder garantizar que los resultados del diagnóstico biológico sean fiables, reproducibles y extrapolables a la clínica que presenta el paciente con hemofilia.

El aseguramiento de la calidad abarca todas las fases del proceso diagnóstico: desde la toma de muestras, identificación, análisis y control de calidad internos/externos hasta la notificación del resultado y la garantía de que llega al peticionario apropiado dentro de un tiempo conveniente.

Respecto a los controles de calidad, el interno se usa para medir la consistencia de la técnica y asegurar la fiabilidad de los resultados y debe ser visualizado dentro de gráficas como las de Levey-Jennings, que facilitan la movilización de tendencias. La evaluación de calidad mediante controles externos es también de máxima importancia, dado que permite identificar el grado de acuerdo entre el laboratorio local y otros laboratorios clínicos, así como el grado de reproductibilidad y exactitud sobre muestras ciegas. Existen numerosos contro-

les de calidad externos que permiten realizar una adecuada evaluación. Cabe mencionar el programa de evaluación externa de la calidad en hematología de la SEHH y el esquema internacional de evaluación externa de la calidad (IEQAS).

Es muy recomendable que los laboratorios de diagnóstico en hemofilia estén acreditados por la norma ISO 15189 a través de la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

El aseguramiento de la calidad de los laboratorios de hemostasia es fundamental para que los resultados analíticos sean fiables para el diagnóstico de alteraciones hemostáticas, ayudar a la toma de decisiones clínicas y monitorizar la terapia administrada. Los controles de calidad internos (de dos niveles: normal y anormal) diarios y externos son necesarios para poder emitir resultados confiables.

La acreditación de los laboratorios mediante la norma UNE-EN ISO 15189 es altamente recomendable.

Formación específica del personal de laboratorio y uso correcto de los equipamientos

La formación específica del personal técnico en el campo de la hemostasia y de la hemofilia resulta indispensable para obtener resultados precisos.

Este personal debe tener un conocimiento fisiopatológico y técnico de las pruebas a realizar. Es recomendable que el personal sea lo más estable posible en su puesto de trabajo. La formación del nuevo personal en laboratorios de hemostasia de centros especializados en hemofilia es de gran interés.

En el mismo sentido, los laboratorios de hemostasia precisan de hematólogos con amplios conocimientos en esta área, así como con formación específica y experiencia en laboratorios de diagnóstico clínico.

El personal técnico y los hematólogos que se dedican al diagnóstico de laboratorio de la hemofilia deben tener formación específica en este campo, así como una elevada cualificación técnica, experiencia y profundos conocimientos sobre las técnicas de laboratorio a desarrollar.

Métodos de diagnóstico biológico en la hemofilia

Papel del estudio básico de coagulación

El estudio básico de coagulación es una prueba al alcance de todos los laboratorios de hemostasia y que se solicita frecuentemente en distintos ámbitos (Atención Primaria, hospitalaria, medicina preventiva, estudios preoperatorios, chequeos de salud laboral, etc.), por lo que sus alteraciones no deben ser pasadas por alto y se deben investigar de forma sistemática en pacientes sin trastornos hemostáticos conocidos o cuyos cambios dinámicos nos pueden informar de la evolución de patologías hemostáticas y no hemostáticas.

Para el despistaje de coagulopatías congénitas siempre se debe informar el TP, el TTPa y el fibrinógeno (preferentemente fibrinógeno Clauss si los niveles de derivado son inferiores a 150 mg/dl). El reactivo del TP debe contener factor tisular humano, dado que en ocasiones se descarta la hemofilia con un estudio básico de coagulación normal y puede existir, por ejemplo, un déficit de FVII (que comparte en ocasiones sintomatología con la hemofilia A leve) que se descarte por obtener un resultado de TP normal cuyo reactivo se base en factor tisular no humano.

En este sentido, tampoco se pueden descartar hemofilia A y B con un resultado de TTPa normal, sobre todo en sus formas leves. Asimismo, debe recordarse que un estudio básico de coagulación normal no detecta alteraciones de la función plaquetaria, formas leves-moderadas de enfermedad de Von Willebrand, trastornos de la fibrinólisis o déficit de FXIII.

Los tiempos alargados se deben analizar mediante estudios de mezclas para diferenciar si estamos ante un defecto factorial puro o la presencia de inhibidores circulantes. Las pruebas de mezclas inmediatas no se recomiendan para el diagnóstico, sino que deben ser incubadas 1-2 horas a 37 °C para determinar los tiempos de la muestra problema, muestra control y mezcla (volumen 1:1 plasma normal/plasma del paciente). Esto es necesario para detectar los inhibidores tiempo y temperatura dependientes, como en el caso de la hemofilia adquirida o la hemofilia con inhibidor, dado que la prueba de mezclas inmediata puede no detectarlos (8).

El laboratorio debe informar todos los parámetros del estudio básico de coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno) en el *screening* de las coagulopatías congénitas.

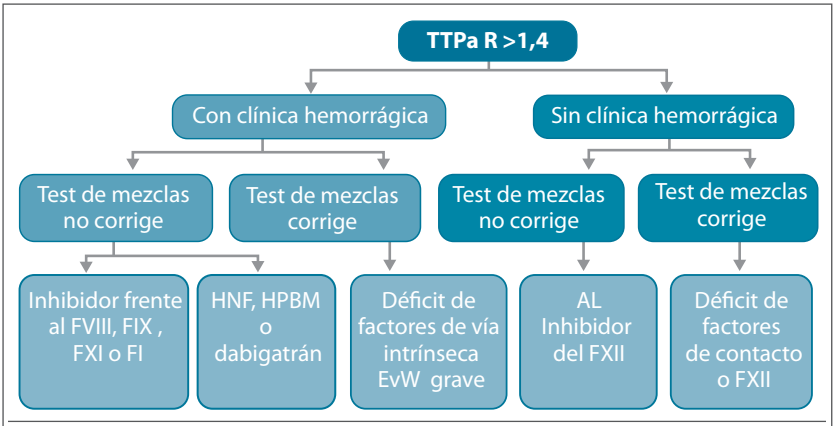
El reactivo del TP debe contener factor tisular humano para no omitir diagnósticos de déficit de FVII con TP normal.

Un resultado del TTPa dentro de los límites de la normalidad no descarta el diagnóstico de hemofilia A y B, sobre todo en sus formas leves.

Ante un TTPa alargado, si no se conoce su causa, se deben realizar pruebas de mezclas con incubación a 37 °C al menos 1-2 horas.

Algoritmo diagnóstico en pacientes con hemofilia

Para el estudio de laboratorio de un TTPa alargado se recomienda seguir el esquema que muestra la figura 1.



TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; FVII: factor VII; FXI: factor XI; FI: factor FI.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para seguir ante un TTPa alargado (9).

Dosificación factorial por método coagulométrico y cromogénicos

La dosificación factorial del FVIII o FIX es el método de diagnóstico de la hemofilia A o B. En el diagnóstico de hemofilia A, debe usarse tanto el método coagulométrico de una etapa como el método cromogénico, incluso si con uno de los métodos obtenemos un resultado normal.

En el caso del diagnóstico de hemofilia B, debe usarse el método coagulométrico de una etapa (10).

No existe evidencia suficiente para recomendar el método cromogénico del FIX en este caso.

Debe tenerse en cuenta que el reactivo usado para la detección del FVIII (C [FVIII coagulante] o FIX: C [FIX coagulante]) en una etapa debe contener niveles de FVIII o FIX inferiores al 1 % y en torno al 100 % del resto de factores que influyen en el TTPa. El TTPa usado para la determinación factorial debe ser insensible al anticoagulante lúpico (11).

El plasma estándar utilizado para la calibración, ya sea comercial o preparado localmente, debe ser trazable a un estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los resultados deben notificarse en unidades internacionales (UI/ml o UI/dl).

En el diagnóstico de hemofilia con FVIII: C o FIX: C deben compararse mediante paralelismo en al menos tres muestras. Esto se realiza calculando el coeficiente de variación (CV) de tres resultados mediante la ecuación: CV = ([desviación estándar/media] × 100). Si el CV es inferior al 15 %, se debe informar el promedio de los tres resultados; si es superior, debe evaluarse la presencia de causas de interferencia como inhibidores, heparina en la muestra, fármacos antitrombóticos, etc. (12).

Para informar resultados bajos de FVIII o FXI con cualquiera de los métodos se precisa de una curva de calibración adicional o extendida. No es aceptable emitir resultados por extrapolación de la curva estándar (13,14).

Se debe determinar un control interno antes de cada tanda de muestras a analizar. Dicho control interno debe tener un coeficiente de variación intraensayo menor del 10 % (15-17).

Para el diagnóstico de hemofilia A se debe usar tanto el FVIII: C como el FVIII: Cro (FVIII cromogénico), aunque uno de ellos esté dentro de límites normales.

Los reactivos para medir la actividad del FVIII: C y FIX: C deben contener < 1 % del factor que se pretende dosificar (18).

Se recomienda realizar el paralelismo de factores con al menos tres muestras para el diagnóstico de hemofilia A o B (19,20).

Los resultados del FVIII o FIX deben expresarse en UI/dl o UI/ml.

Detección de inhibidores

Existen tres tipos principales de inhibidores en el laboratorio de hemostasia (21):

- Anticoagulante lúpico inhibidor tiempo y temperatura independientes, que no corrige ni en la prueba de mezclas inmediata ni en la incubada a 37 °C tras 1-2 horas.
- Inhibidor de tipo autoanticuerpo en la hemofilia adquirida, que puede tener una corrección parcial/total en la prueba inmediata y no corregir tras la incubación.
- Inhibidores de tipo aloanticuerpo, desarrollados en pacientes con hemofilia A o B, que suelen presentar una falta de corrección o corrección parcial en la prueba de mezclas inmediata para potenciar la no corrección tras la incubación en estos casos.

Para confirmar la presencia de un inhibidor contra un factor específico y cuantificarlo, se precisa de la realización del test Bethesda con la modificación de Nijmegen (22).

Si el paciente presenta niveles de FVIII o FIX superiores al 5 %, se precisa de un pretratamiento de la muestra para que no haya interferencia en los cálculos del título del inhibidor. Este pretratamiento consiste en calentar la muestra a 56 °C durante 30 minutos y centrifugarla a temperatura ambiente a 1.700 rpm durante al menos 5 minutos (23,24).

Se pueden usar diferentes tipos de ensayos de laboratorio para el FVIII durante la realización del test de Bethesda. No obstante, es recomendable usar el FVIII por método cromogénico para evitar interferencias positivas (detectar inhibidor cuando realmente no está presente en la muestra) por la presencia de anticoagulante lúpico, heparina, inhibidores directos de la trombina y del FX o en pacientes que reciben emicizumab (25). El test de Bethesda detecta los inhibidores con capacidad neutralizante. Existe una pequeña proporción de inhibidores no neutralizantes que disminuyen la vida media del FVIII y no son detectados por este método (aunque sí pueden ser detectados mediante ELISA).

Para la cuantificación de inhibidores de FVIII y FIX, se recomienda que la actividad residual (AR) de FVIII/FIX se sitúe entre el 25 % y el 75 % del FVIII/FIX en la mezcla de control para calcular concentraciones de inhibidor. Los resultados de inhibidores más precisos se obtienen cuando la actividad residual de FVIII/FIX está cerca del 50 % del nivel en la mezcla de control.

El punto de corte para considerar positivo el test Bethesda es > 0,6 unidades Bethesda (UB).

Los distintos grados de corrección o no corrección en las pruebas de mezclas inmediatas y tras la incubación nos pueden orientar sobre el tipo de inhibidor presente en la muestra.

El método específico recomendado para la detección y cuantificación del título del inhibidor es el test Bethesda con la modificación de Nijmegen.

Las muestras con niveles de FVIII o FIX > 5 % deben ser pretratadas para inactivar esta actividad residual mediante calor y evitar falsos positivos en estos casos.

Las determinaciones del FVIII en el test de Bethesda deben realizarse por método cromogénico para evitar resultados espurios por múltiples interferencias.

La AR para cuantificar las concentraciones del inhibidor deben estar entre 25-75 %; la AR más cercana al 50 % es óptima para estas determinaciones.

El punto de corte para considerar positivo el test Bethesda es > 0,6 UB.

Nuevos métodos diagnósticos

Las técnicas globales de la hemostasia, a diferencia de las técnicas clásicas, las cuales evalúan el punto final de las reacciones, dan la posibilidad de evaluar el desarrollo de estas respuestas desde el inicio hasta el final. Estas técnicas se aplican para evaluar la cinética de formación del coágulo teniendo en cuenta sus propiedades viscoelastométricas y la generación de trombina.

Test de generación de trombina

El test de generación de trombina evalúa la formación de trombina total de la muestra en estudio. Los métodos más conocidos son el de Varadi (26) y el de Hemker (27). Este último es el más usado, por lo que nos centraremos en él.

Test de generación de trombina en pacientes con hemofilia

Este método es útil para evaluar la capacidad procoagulante de los pacientes con hemofilia y la respuesta a los tratamientos, ya que la generación de trombina es proporcional a los niveles de FVIII y FIX (28). También se ha utilizado para predecir el riesgo de sangrado (17,29), la respuesta hemostática a FVIII y la individualización de la profilaxis (30,31), la respuesta a los agentes *bypass* de la coagulación como el FVII recombinante activado (rFVIIa) y el concentrado de complejo protrombínico activado (32-35), el estudio de las discrepancias entre los métodos coagulativo y cromogénico en la determinación de los niveles de FVIII (15) y para valorar la potencia de los concentrados (36).

La guía menciona que, si bien las pruebas de generación de trombina se han utilizado para caracterizar el potencial coagulativo de los tratamientos para la hemofilia (factores de reemplazo, agentes *bypass* y nuevas terapias no de reemplazo) (37-39), su uso no está generalizado.

Monitorización del efecto hemostático de nuevas moléculas con actividad antihemofílica con el test de generación de trombina

La trombinografía automática calibrada (CAT) se ha utilizado en el estudio de la capacidad procoagulante de los factores de reemplazo y de las nuevas moléculas con actividad antihemofílica como el emicizumab (anticuerpo biespecífico con afinidad hacia el FIXa y FX) (40), el concizumab (un anticuerpo inhibidor del TFPI o inhibidor de la vía del FT) (41) y el fitusiran (un ARN de interferencia inhibidor de la síntesis de antitrombina) (42). De hecho, se menciona en la nueva guía (43), pero también se aclara que su uso no está extendido.

La CAT está influenciada por la activación de la vía de contacto en plasma rico y pobre en plaquetas. Esta influencia disminuye con el aumento de las concentraciones de factor tisular (TF) y es inhibida por el inhibidor de la tripsina del maíz (CTI). El CTI es caro y no está claro a qué concentración de TF su influencia se vuelve irrelevante. No obstante, se recomienda su uso cuando se utiliza una concentración baja de TF (1pM) para iniciar la coagulación (44).

Se han propuesto diferentes reactivos para iniciar la coagulación en la CAT (Elg/TF [0,2 µM/0,5 pM], FXIa [5,21 pM] o TF [PPP-Reagent LOW®: 1 pM TF y 4 µM fosfolípidos]) (45).

La correlación entre las manifestaciones clínicas y la generación de trombina podría ser valiosa en la era de la terapia de reemplazo sin factor.

Técnicas viscoelastométricas: tromboelastografía y tromboelastometría rotacional

La tromboelastografía es una técnica que evalúa la formación del coágulo, de manera global y continua, en una muestra de sangre completa anticoagulada con citrato de sodio mediante el análisis de las propiedades viscoelásticas de la sangre durante la formación y la lisis del coágulo. En la actualidad, se utilizan dos equipos para su determinación, dando lugar a dos técnicas tromboelastográficas: la tromboelastografía (TEG®) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM®).

Técnicas viscoelásticas en pacientes con hemofilia

Estudios recientes han demostrado que el ROTEM® tiene un gran potencial para monitorizar la respuesta clínica de los agentes *bypass* en el manejo de episodios hemorrágicos (46,47) y la evaluación sistemática de pacientes con hemofilia durante el periodo perioperatorio (48). No obstante, la experiencia hasta ahora se basa en estudios con cohortes de tamaño pequeño y de casos aislados, por lo que faltan estudios aleatorizados más grandes. Por otra parte, existen controversias en cuanto a la elección de los activadores viscoelásticos (activación extrínseca *vs.* intrínseca) y la fuente y concentración de FT (49).

La estandarización y garantía de calidad de las pruebas viscoelásticas es un desafío debido a la variabilidad entre operadores y entre laboratorios. Un estudio con siete operadores distintos obtuvo coeficientes de variación de 2,6-11,2 % para el ROTEM® delta y 7,4-19 % para el TEG® 5000 (50). Se espera que el desarrollo de nuevos equipos más fáciles de usar y más independientes del factor humano ayuden a reducir esa variabilidad y, con ello, aumente la calidad de las mediciones.

En resumen, la utilización del test de generación de trombina y de la tromboelastografía para evaluar el potencial coagulativo de los factores de coagulación y de las nuevas terapias figura en las guías, pero no están disponibles en la mayoría de los laboratorios y requieren estandarización (43,51).

Métodos de monitorización de los distintos agentes terapéuticos

De los métodos diagnósticos hasta aquí expuestos, dependiendo del producto hemostático profiláctico o terapéutico que reciba el paciente con hemofilia,

los métodos de monitorización biológica recomendados son distintos. Actualmente no existe un consenso sobre el grado de diferencia en los resultados para un mismo producto entre los distintos ensayos, ni tampoco del resultado con lo que marca la ficha técnica del productor. Se deben evitar técnicas diagnósticas que se desvíen más de un 25-30 % en sus resultados respecto a lo reportado en las fichas técnicas de los productos hemostáticos.

A continuación se detallan las recomendaciones existentes en este sentido (tabla 1).

Tabla 1

Distintos productos hemostáticos y ensayos de laboratorio recomendados para su monitorización*

Productos hemostáticos	Método de laboratorio de monitorización (1.ª opción)	Método de laboratorio de monitorización (2.ª opción)
Derivados plasmáticos	Método coagulante y cromogénico del FVIII/FIX de forma indistinta	
Factores recombinantes no modificados (Advate®, Kogenate® FS, BeneFIX®)	▪ FVIII coagulante o cromogénico ▪ FIX coagulante	
Factores recombinantes modificados en hemofilia A:		
▪ rFVIII Fc - efmoroctocog alfa (Elocta®)	▪ FVIII por método cromogénico	▪ Los métodos coagulativos no son una opción dado que infraestiman los resultados
▪ rFVIIIPEG BDD - turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	▪ FVIII por método cromogénico	▪ FVIII: C con reactivos de TTPa Actin®, Actin® FS, SynthAFax®, DG Synth®
▪ rFVIIIPEG BDD - damoctocog alfa pegol (Jivi®)	▪ FVIII por método cromogénico	

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)

Distintos productos hemostáticos y ensayos de laboratorio recomendados para su monitorización*

Productos hemostáticos	Método de laboratorio de monitorización (1.ª opción)	Método de laboratorio de monitorización (2.ª opción)
Factores recombinantes modificados en hemofilia A:		
▪ rFVIIIPEG - rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	▪ No hay evidencias suficientes para recomendar un ensayo de laboratorio sobre otro	▪ FVIII: C con reactivos de TTPa: Actin® FSL, Pathromtin® SL, SynthASil™
▪ r-FVIII de cadena simple - lonoctocog alfa (Afstyla®)	▪ FVIII por método cromogénico	▪ El FVIII: C no se recomienda por infraestimar los resultados en torno al 50 %
▪ r-FVIII porcino (Obizur®) - susoctocog alfa	▪ FVIII: C	
Factores recombinantes modificados en hemofilia B:		
▪ r-FIXI-FC - eftrenonacog alfa (Alprolix®)	▪ FIX cromogénico	▪ FIX: C basado en TTPa con ácido elágico (Actin®, Actin ® FS, Actin® FSL), sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™) o con polifenoles (Cephascreen®)
▪ r-FIX-albúmina - albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	▪ FIX: C basado en TTPa de los reactivos basados en sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™)	▪ El resto de las técnicas emiten resultados discrepantes con este producto
▪ r-FIX-PEG - nonacog beta pegol (Refixia®)	▪ FIX cromogénico	▪ FIX coagulante basado en TTPa con sílica (SynthAFax™) con polifenoles (Cephascreen®)

**Para conocer los productos autorizados en España, véanse las tablas del capítulo "Tratamientos disponibles". BBD: depleción de dominio B; FVIII: factor VIII; FIX: factor IX; r-FVIII: factor VIII recombinante; FVIII-PEG: factor VIII recombinante pegilado; r-FVIII-FC: factor VIII recombinante fusionado con la región Fc de inmunoglobulina humana G1; r-FIX-PEG: factor IX pegilado; r-FIX-FC: factor IX recombinante fusionado con la región Fc de inmunoglobulina humana G1.*

Monitorización de factores derivados plasmáticos

En el caso de los factores de derivados plasmáticos para hemofilia A o B se recomienda el uso del FVIII: C o FIX: C en una etapa o del FVIII o FIX cromogénico de forma indistinta.

Monitorización de factores recombinantes no modificados

Para los factores recombinantes completos no modificados, en el caso de la hemofilia A se recomienda el FVIII: C de una etapa o el FVIII cromogénico para su monitorización.

En el caso de la hemofilia B, en pacientes tratados con FIX recombinante no modificado la técnica de elección será el FIX por método coagulante.

Monitorización de factores recombinantes modificados

Hemofilia A (52)

Para el efmoroctocog alfa (FVIII recombinante fusionado con inmunoglobulina humana G1 [rFVIIIFc]; Elocta®), debe monitorizarse con el FVIII por método cromogénico.

En el caso de turoctocog alfa pegol (FVIII-dominio B truncado con un grupo polietilenglicol de 40-kDa [N8-GP], Esperoct®; y FVIII recombinante damoctocog alfa pegol con dominio B delecionado con un sitio específico de 60 kDa grupo polietilenglicol ramificado [BDD-rFVIII], Jivi®) deben usarse el factor VIII cromogénico o el FVIII coagulante basado en los siguientes TTPa en el caso de turoctocog alfa: Actin®, Actin® FS, SynthAFax®, DG Synth®; para el damoctocog alfa pegol, el FVIII: C basado en los TTPa con Actin® FSL, Pathromtin® SL, SynthASil™. El resto de los reactivos de FVIII coagulante basados en otros tipos de TTPa infraestiman sus niveles (53,54).

En el caso de la monitorización del rurioctocog alfa pegol (FVIII recombinante de longitud completa con 20 kDa de polietilenglicol; Adynovate®/Adynovi®) no se puede recomendar un ensayo de laboratorio sobre otro a la luz de las evidencias actuales. Se han reportado datos contradictorios usando el FVIII: C y FVIII: Cro en estos casos (55,56).

Los pacientes tratados con lonoctocog alfa (FVIII recombinante de cadena simple Afstyla®) deben ser monitorizados con FVIII por método cromogénico,

dado que el FVIII coagulante infraestima los resultados en torno a un 50 % con este producto (57-59).

Hemofilia B (51,60)

Para la monitorización del tratamiento sustitutivo con eftrenonacog alfa (FIX recombinante fusionado con inmunoglobulina humana G1 [rFIXFc], Alprolix®), se recomienda el uso de FIX por método cromogénico o FIX coagulante con TTPa con los siguientes reactivos que contienen ácido elágico (Actin®, Actin® FS, Actin® FSL), sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™) o con activador de polifenoles (Cephascreen®). El resto de los reactivos usados para medir el FIX: C infraestiman los niveles de este producto.

En el caso de pacientes tratados con albutrepenonacog alfa (FIX recombinante fusionado con albúmina humana recombinante [rafia-RFP]; Idelvion®), se recomienda la monitorización con FIX: C basado en TTPa con reactivos activadores con símica (Pathromtin® SL, SynthASil™). El resto de los reactivos para el FIX pueden subestimar o sobrestimar los resultados. Tampoco se recomienda el FIX cromogénico por sobrestimar los resultados de forma artificial.

En pacientes tratados con nonacog beta pegol (FIX recombinante polietilenglicol de 40 kDa [N9-GP], Refixia®/Rebinyn®) se recomienda el uso de FIX cromogénico o FIX coagulante basado en reactivos de TTPA con sílica (SynthAFax™) con activador de polifenoles (Cephascreen®).

Cada tipo de concentrado de factor en hemofilia A o B precisa de un ensayo específico del FVIII o FIX para su monitorización.

Todos los ensayos de FVIII o FIX deben ser calibrados con un estándar de plasma trazable según la OMS.

Monitorización de tratamientos no sustitutivos en hemofilia

El tratamiento por excelencia de este grupo en la actualidad es el emicizumab, un anticuerpo biespecífico diseñado que se une tanto al FIX/FIXa como al FX/FXa y que no se rige por los mecanismos que regulan el FVIII pero actúa como un FVIII mimético (61).

El TTPa y todos los ensayos derivados del mismo se ven falsamente acortados o sobrestimados por este anticuerpo, por lo que no son útiles para su monitorización (62).

Emicizumab interfiere significativamente en los ensayos cromogénicos del FVIII que utilizan FIXa y FX humanos, pero no en los que utilizan FIXa y FX de origen bovino.

Para determinar la actividad de FVIII endógeno en pacientes en tratamiento con emicizumab se recomienda usar FVIII cromogénico que contenga FX de origen bovino. Los ensayos de FVIII cromogénico que contienen FIX y/o FX humanos medirán en parte la actividad de emicizumab como FVIII propio del paciente artefactando los resultados. En este sentido, para tipificar y cuantificar los inhibidores en pacientes con hemofilia A tratada con emicizumab, se debe usar en el ensayo Bethesda el FVIII: Cro de origen bovino (63).

Cuando se precisa determinar la concentración de emicizumab, se deben usar ensayos de factor VIII cromogénico humano, que incluye un paso adicional de predilución del plasma de prueba y calibración del ensayo con calibradores y controles específicos de emicizumab. La medición de las concentraciones esperadas de emicizumab puede ser necesaria para descartar la presencia de anticuerpos neutralizantes antiemicizumab. Para esta detección pueden usarse test específicos si están disponibles y si están validados para este propósito (64).

El TTPa estará falsamente acortado o normalizado en pacientes en tratamiento con emicizumab aun cuando sus niveles plasmáticos sean subterapéuticos.

Para medir el FVIII endógeno del paciente o detectar inhibidores mediante el test de Bethesda debe usarse el FVIII cromogénico con reactivos de origen bovino.

Se pueden medir concentraciones esperadas de emicizumab o actividad equivalente del FVIII mediante el ensayo de factor cromogénico humano con controles y calibradores específicos de emicizumab en estos casos.

Monitorización de pacientes sometidos a terapia génica

En la actualidad no existe evidencia científica sólida ni de consenso sobre qué ensayos de laboratorio son de elección para monitorizar los resultados de las diferentes estrategias de terapia génica en hemofilia A o B.

Se ha reportado que los niveles de FVIII medidos por el método coagulante son 1,65 veces más elevados que los obtenidos por el método cromogénico en pacientes con hemofilia A sometidos a terapia génica con depleción del dominio B, de forma inversa a lo que ocurre en pacientes tratados con FVIII recombinante con depleción de este dominio (65).

En el caso de la hemofilia B, los resultados del FIX coagulante son más elevados (aproximadamente 1,6 veces) a los obtenidos por el método cromogénico en pacientes que han recibido terapia génica con alta actividad del FIX debido a la variante Padua (66).

Para la cuantificación de la actividad del FVIII o FIX en receptores de terapia génica, se necesitan más estudios que determinen la precisión y fiabilidad de los ensayos cromogénicos y coagulantes de una etapa.

Se recomienda explorar las correlaciones de los ensayos de laboratorio con la respuesta clínica en cada paciente.

Conclusiones y perspectivas de futuro

La hemofilia está sufriendo una auténtica revolución en su abordaje diagnóstico y terapéutico que conlleva una necesaria evolución de los laboratorios de hemostasia para poder satisfacer las nuevas necesidades de médicos y pacientes.

La implementación de nuevas técnicas, el aseguramiento de la calidad, el equipamiento técnico y humano solvente, así como la integración de datos clínicos y biológicos abocan a un nuevo concepto de laboratorios en hemostasia capaces de responder a estos retos que se plantean.

La aproximación del diagnóstico biológico en el paciente con hemofilia está en constante evolución y conlleva un desarrollo técnico para el que debemos estar correctamente formados.

El futuro en esta área pasa por la modernización y la estandarización de acuerdo a la evidencia científica disponible, así como a la normativa aplicable en materia de calidad analítica.

Bibliografía

1. Wayne PCaLSI. CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. 5th ed. Vol. 28, no. 5. 2008. Available from: https://clsi.org/standards/products/hematology/documents/h21/ [Fecha de acceso: 12 de mayo de 2021].
2. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. Scand J Clin Lab Invest. 2019;79(8):584-9.
3. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. Semin Thromb Hemost. 2013;39(3):258-66.
4. Soto Ortega IAM, Altisent Roca C. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. Ergon; 2018.
5. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. Int J Lab Hematol. 2016;38(4):375-88.
6. Wayne PCaLSI. CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test. 2nd ed. Vol. 28, no. 20. 2008. Available from: https://clsi.org/standards/products/hematology/documents/h47/. [Fecha de acceso: 10 de mayo 2021].
7. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. Int J Lab Hematol. 2019;41(5):679-83.
8. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. Clin Lab. 2016;62(7):1363-5.
9. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT. Different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. Int J Lab Hematol. 2013;35(2):177-82.

10. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, Hart DP, Ko RH, Perry D, et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. J Thromb Haemost. 2016;14(4):757-64.
11. Al-Samkari, H, Croteau, SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: Implications for current clinical laboratory coagulation assays. Am J Hematol. 2018;93: 1082-90.
12. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, Ahuja M, Pasalic L, Sioufi J, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. Pathology. 2016;48(1):60-71.
13. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII:C assays. Semin Thromb Hemost. 2013;39(3):272-82.
14. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. Am J Hematol. 2014;89(7):781-4.
15. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. Thromb Haemost. 2014;111(5):851-61.
16. Stufano FBL, Peyvandi F. Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization. Treatment of Hemophilia Monograph no. 55. Montreal, Canadá: World Federation of Hemophilia; 2017. Available from: https://elear ningwfhorg/ resou rce/diagnosisvon-wille brand-disea se-pheno typic-characterization [Fecha de acceso: 3 de mayo de 2021].
17. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, Fretigny M, Sigaud M, Meunier S, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. Haemophilia. 2014;20(4):550-8.
18. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. J Thromb Haemost. 2016;14(7):1428-35.
19. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. Haemophilia. 2018;24(3):492-501.
20. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. Haemophilia. 2017;23(4):620-7.
21. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and Factor IX replacement therapies. Semin Thromb Hemost. 2017;43(3):331-7.
22. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(1):114-20.

23. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: implications for postadministration monitoring. Haemophilia. 2020;26(1):156-63.
24. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Staufer B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. Acta Haematol. 2020;143(5):504-8.
25. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhoft R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2019;25(5):893-901.
26. Varadi K, Turecek PL, Schwarz HP. Thrombin generation assay and other universal tests for monitoring haemophilia therapy. Haemophilia. 2004;10 (Suppl 2):17-21.
27. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(1):4-15.
28. Chantarangkul V, Clerici M, Bressi C, Giesen PL, Tripodi A. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. Haematologica. 2003;88(5):547-54.
29. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Garagiola I, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. J Thromb Haemost. 2010;8(4):737-43.
30. Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A, Al Dieri R, Trzeciak C, Bordet JC, et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. Thromb Haemost. 2005;93(3):475-80.
31. Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. Haemophilia. 2018;24(Suppl 2):3-17.
32. Barg AA, Levy-Mendelovich S, Avishai E, Dardik R, Misgav M, Kenet G, et al. Alternative treatment options for pediatric hemophilia B patients with high-responding inhibitors: a thrombin generation-guided study. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(12):e27381.
33. Livnat T, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Avishai E, Misgav M, Barg AA, et al. Combination of hemostatic therapies for treatment of patients with hemophilia A and inhibitors. Blood Cells Mol Dis. 2017;66:1-5.
34. Livnat T, Sehgal A, Qian K, Van Nguyen H, Madigan K, Sorensen B, et al. Thrombin generation in plasma of patients with haemophilia A and B with inhibitors: effects of bypassing agents and antithrombin reduction. Blood Cells Mol Dis. 2020;82:102416.
35. Turecek PL, Varadi K, Keil B, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(1):16-22.

36. Jha NK, Shestopal SA, Gourley MJ, Woodle SA, Liang Y, Sarafanov AG, et al. Optimization of the thrombin generation test components to measure potency of factor VIII concentrates. Haemophilia. 2016;22(5):780-9.
37. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, Hamulyak K, Schutgens RE, Santagostino E, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. Br J Haematol. 2013;162(6):827-35.
38. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. Haemophilia. 2010;16(4):671-4.
39. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. Haemophilia. 2014;20(2):287-93.
40. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Barazani TB, Kenet G, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors. A single-center cohort. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(11):e27886.
41. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sorensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. Haemophilia. 2017;23(5):769-76.
42. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran - Results of the phase 1 inhibitor cohort. J Thromb Haemost. 2021;19(6):1436-46.
43. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
44. Van Veen JJ, Gatt A, Cooper PC, Kitchen S, Bowyer AE, Makris M. Corn trypsin inhibitor in fluorogenic thrombin-generation measurements is only necessary at low tissue factor concentrations and influences the relationship between factor VIII coagulant activity and thrombogram parameters. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008;19(3):183-9.
45. Ogiwara K, Nogami K, Matsumoto N, Noguchi-Sasaki M, Hirata M, Soeda T, et al. A modified thrombin generation assay to evaluate the plasma coagulation potential in the presence of emicizumab, the bispecific antibody to factors IXa/X. Int J Hematol. 2020;112(5):621-30.
46. Shima M, Matsumoto T, Ogiwara K. New assays for monitoring haemophilia treatment. Haemophilia. 2008;14(Suppl 3):83-92.
47. Tran HT, Sorensen B, Bjornsen S, Pripp AH, Tjonnfjord GE, Andre Holme P. Monitoring bypassing agent therapy - A prospective crossover study comparing thromboelastometry and thrombin generation assay. Haemophilia. 2015;21(2):275-83.

48. Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Minami H, Shima M. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1279-84.
49. Ramiz S, Hartmann J, Young G, Escobar MA, Chitlur M. Clinical utility of viscoelastic testing (TEG and ROTEM analyzers) in the management of old and new therapies for hemophilia. Am J Hematol. 2019;94(2):249-56.
50. Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assurance and quality control of thrombelastography and rotational thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. Semin Thromb Hemost. 2010;36(7):757-63.
51. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. Clin Chem. 2019;65(2):254-62.
52. Bulla O, Poncet A, Alberio L, Asmis LM, Gahler A, Graf L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. Haemophilia. 2017;23(4):e335-e9.
53. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. Haemophilia. 2018;24(2):e70-e4.
54. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. J Pharm Biomed Anal. 2017;132:207-14.
55. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. Int J Lab Hematol. 2019;41(2):e46-e9.
56. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia®; Rebinyn®). Haemophilia. 2019;25(1):154-61.
57. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated Factor VIII cofactor function, on coagulation assays. Thromb Haemost. 2019;119(7):1084-93.
58. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. Drugs. 2019;79(15):1697-707.
59. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, Gray E, Kitchen S, Murphy P, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. Haemophilia. 2020;26(1):151-5.
60. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. Methods Mol Biol. 2017;1646:295-304.
61. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. Haemophilia. 2018;24(2):186-97.
62. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. Int J Lab Hematol. 2018;40(5):561-8.

63. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. Haemophilia. 2018;24(3):487-91.

64. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. Thromb Res. 2018;172:29-35.

65. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, Harrington T, Leavitt AD, Arkin S, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. Blood. 2019;134(Suppl 1):2060.

66. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, Arruda VR, High KA, Carr ME, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. Blood. 2018;132(Suppl 1):2198.

Diagnóstico genético. Implicación del genotipo en el fenotipo hemorrágico y el riesgo de desarrollo de inhibidor

F. Vidal Pérez

Introducción

El diagnóstico genético de la hemofilia se ha transformado significativamente en las últimas dos décadas desde un punto de vista tecnológico. Sin embargo, la aproximación conceptual y los objetivos perseguidos continúan siendo esencialmente los mismos, esto es, la identificación precoz de los miembros de una familia con probabilidad de padecer o transmitir la enfermedad de cara a orientar correctamente el tratamiento y las intervenciones, para evitar las manifestaciones de la enfermedad o minimizar su gravedad. El asesoramiento genético también debe proporcionar información y recomendaciones sobre el diagnóstico prenatal (DPN), el manejo del embarazo y el parto en portadoras de hemofilia y el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Estudio genético y diagnóstico molecular de la hemofilia

Aunque muchas veces se usan como sinónimos, no se deben confundir los conceptos estudio genético y diagnóstico molecular, ya que este último es únicamente una parte del primero. Como primer paso para un correcto estudio y asesoramiento genético es necesario elaborar un historial familiar detallado (árbol genealógico o pedigrí) para evaluar el tipo de herencia de la patología, relacionándolo con la sintomatología (historia médica personal y familiar) y las determinaciones del laboratorio de coagulación. La hemofilia presenta una herencia recesiva ligada al sexo, ya que los genes donde se producen las mutaciones responsables *(F8* para la hemofilia A [HA] y *F9* para la hemofilia B [HB]) se encuentran situados en el brazo largo del cromosoma X. Una vez corroborado el origen genético e identificado el probable trastorno, es el momento

de proceder con el diagnóstico molecular. Como se verá más adelante en este apartado, el diagnóstico se puede abordar de diferentes maneras en función de los medios disponibles. En el mejor de los casos, se tratará de identificar la mutación o mutaciones responsables de la coagulopatía.

Aproximación al diagnóstico molecular de la hemofilia

El diagnóstico molecular nos permite orientar el diagnóstico clínico y/o confirmar la enfermedad, identificando mutaciones en los genes implicados. Durante los últimos años, el estudio genético de la hemofilia se ha realizado fundamentalmente mediante la secuenciación tradicional de los genes correspondientes. Cabe destacar que la hemofilia se ha estudiado en profundidad, siendo un paradigma entre los trastornos hereditarios ligados al cromosoma X, y a menudo muestra el camino para el estudio molecular de otras coagulopatías.

Técnicas de diagnóstico indirecto o de ligamiento genético

Estas técnicas se basan en la peculiaridad de que el ADN genómico contiene ciertos marcadores polimórficos (polimorfismos de nucleótido único [SNP], repeticiones simples en tándem [STR], número variable de repeticiones en tándem [VNTR], polimorfismo en el tamaño de los fragmentos de restricción [RFLP], etc.). Estos marcadores son secuencias con una posición identificable en un cromosoma, cuya herencia puede ser determinada mediante técnicas de biología molecular y que permiten un seguimiento del cromosoma portador del gen defectuoso, pese a no ofrecer información respecto a la mutación causante en sí misma. Tienen importantes limitaciones como: los polimorfismos no informativos, la posibilidad de recombinación entre el marcador y el gen afecto, no disponer de familiares del propósito con la mutación y los casos de mutación esporádica. Por todo ello, esta aproximación, todavía muy utilizada en los primeros años del siglo, está actualmente en desuso en los países más avanzados como el nuestro.

Técnicas de diagnóstico directo mediante cribado de mutaciones y/o secuenciación

Estas técnicas tratan de identificar el defecto genético responsable de la patología en la familia. Se puede llevar a cabo a través de dos aproximaciones:

a) realizando un filtrado inicial mediante procedimientos de cribado de mutaciones; y b) mediante la secuenciación directa del *F8* o *F9*.

Debido a su complejidad, las técnicas de cribado de mutaciones también han caído en desuso y han sido sustituidas paulatinamente por la secuenciación tradicional de Sanger y, más recientemente, la secuenciación mediante técnicas de nueva generación o NGS (del inglés *next generation sequencing)*. Las técnicas NGS son extraordinariamente más rápidas y económicas que la secuenciación de Sanger y su potencial se ha puesto de manifiesto durante los últimos años (1). Por ejemplo, las posibilidades que brindan actualmente la NGS y las herramientas de análisis masivo nos permiten plantear el estudio simultáneo de decenas o miles de genes *(paneles de genes)* a un coste inferior del estudio individual de cada uno de ellos mediante la tecnología tradicional. Este nuevo paradigma tiene dos consecuencias directas: por una parte, permite mejorar la respuesta desde el punto de vista asistencial a las coagulopatías más frecuentes, pero también a las muy minoritarias, cuyo diagnóstico molecular y consejo genético no estaba resuelto para muchas de ellas en España. Por otra parte, la detección de mutaciones mediante secuenciación ha supuesto una mejora espectacular de cara al consejo genético y diagnóstico prenatal con respecto a los análisis de marcadores polimórficos o en base a las pruebas de coagulación.

Técnicas específicas para la detección de inversiones, grandes deleciones y duplicaciones

No todas las mutaciones responsables de la hemofilia pueden ser detectadas mediante secuenciación. Este es el caso de las grandes inversiones, deleciones y duplicaciones de *F8* y *F9*.

La inversión del intrón 22 en el *F8* (responsable del 40-50 % de los casos graves de HA) se comenzó detectando mediante la técnica de *Southern blot*, aunque en el año 1998 se describió una alternativa más rápida y sencilla basada en *Long-range* PCR que rápidamente se impuso como técnica de referencia. Igualmente, la inversión del intrón 1 del *F8* también se detecta mediante una PCR específica (2).

Por otra parte, los cambios en la dosis (deleciones y/o duplicaciones) de uno o varios exones de un gen o de regiones específicas se evalúan mediante la técnica MLPA *(multiple ligation-dependant probe amplification)*. Este es un método cuantitativo muy fiable que se basa en la hibridación de sondas específicas a una región de interés del ADN y su posterior ligación y amplificación (3).

Estado actual y perspectivas futuras del diagnóstico genético en hemofilia

La variante causante permanece sin identificar en el 0,6-5 % de los pacientes con HA a pesar de una secuenciación exhaustiva de la secuencia codificante del *F8,* las secuencias intrónicas flanqueantes, regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR) y el análisis de la variación del número de copias (CNV). En el caso de la HB, la detección de la mutación causante se acerca al 100 %: solo en el 1,1 % de los pacientes moderados o leves no se detecta la mutación con las técnicas actuales. La NGS proporciona la oportunidad de analizar los genes completos (incluidos intrones) para identificar variantes fuera de estas regiones estudiadas actualmente de manera rutinaria. Estos análisis, combinados con los ensayos funcionales para confirmar el efecto patogénico, se convertirán en herramientas muy valiosas para el estudio de variantes de significado incierto que se podrán detectar cada vez más frecuentemente.

Por otra parte, la continua evolución de las técnicas moleculares nos está encaminando inexorablemente hacia un diagnóstico molecular universal de las enfermedades monogénicas basado en el estudio de exomas (WES) o genomas (WGS). Esto significa que, probablemente en un futuro próximo, el diagnóstico de rutina de la hemofilia (y de cualquier otra enfermedad genética) se llevará a cabo a partir del análisis de una única secuenciación, que incluirá todos los genes del individuo.

Cualquier prueba genética que involucre la secuenciación de múltiples genes, como los paneles de genes, WES o WGS, detectará parte de los tres millones de diferencias en el ADN que existen entre dos individuos. La mayoría de ellas no tienen efecto patogénico, pero algunas pueden tener una clara asociación con alguna enfermedad. Las variantes detectadas no relacionadas con el problema clínico que se está investigando se denominan *hallazgos incidentales*[1]. Consecuentemente, cuantos más genes se incluyan en una prueba genética, mayor será la probabilidad de desvelar un hallazgo incidental. En este nuevo escenario, a la hora de solicitar un estudio genético se debe conocer en qué medida existe la probabilidad de que la prueba pueda revelar un hallazgo incidental y discutirlo con el paciente para que el consentimiento informado sea firmado con todo conocimiento.

---

[1]*Hallazgo incidental: a) una variante que no está involucrada en la causa directa del fenotipo bajo investigación ni modifica la gravedad de ese fenotipo, pero que podría tener otras consecuencias clínicas para esa persona o sus familiares; b) un hallazgo que contradice las relaciones biológicas declaradas entre miembros de la familia; y c) un hallazgo que pueda desafiar la supuesta identidad de una persona en relación con una característica mediada genéticamente, como la etnia o el género.*

Bases moleculares de la hemofilia

Defectos genéticos causantes de hemofilia A

En esta coagulopatía cabe destacar la recurrencia de la mutación denominada inversión del intrón 22, responsable del 40-50 % de los casos de HA grave. Otra inversión que implica al intrón 1 del *F8* también se ha demostrado recurrente, pero con mucha menor frecuencia (~5 %). Aparte de esto, alrededor del 70 % son mutaciones puntuales y destaca en la HA el gran número de grandes deleciones (~20 %) descritas en la literatura, probablemente debidas a que el gen *F8*, situado en el cromosoma X, tiene un tamaño relativamente grande y contiene un gran número de secuencias repetitivas (fundamentalmente de tipo *SINE)* en regiones intrónicas. Se sabe que la presencia de estas secuencias favorece los procesos de recombinación que dan lugar a grandes deleciones (4).

Defectos genéticos causantes de hemofilia B

En el caso de la HB, el gen responsable *(F9)* tiene un tamaño considerablemente menor y no se ha descrito ninguna mutación con una recurrencia poblacional tan elevada como para ser remarcada específicamente. Se han identificado mutaciones en todos los dominios del FIX. Destaca el elevado porcentaje de mutaciones puntuales de tipo *missense* (~70 %). Las inserciones y deleciones cortas constituyen aproximadamente el 1,5 % de las mutaciones, mientras que las grandes deleciones representan más del 15 % de las mutaciones. Una singularidad de la etiología molecular de la HB son las mutaciones en *F9* responsables de la HB Leyden, caracterizada por una corrección de los niveles plasmáticos del FIX tras el inicio de la pubertad. Este fenotipo se debe a mutaciones en el promotor del *F9* que afectan a una región de respuesta a andrógenos. Con el incremento de estas hormonas durante la pubertad se corrige parcialmente la enfermedad.

Interpretación clínica de las pruebas moleculares en hemofilia

Un reto fundamental en el diagnóstico molecular es determinar la relevancia biológica de las variaciones halladas tras la secuenciación de los genes correspondientes, es decir, demostrar o tener suficientes evidencias de que son responsables de la patología y, por tanto, que se pueden considerar mutaciones. En primer lugar, se deben tener en cuenta la literatura y las bases de datos (cada vez más completas y complejas) de mutaciones específicas de locus o bases de datos que recopilan mutaciones de todas las enfermedades heredita-

rias humanas, como la Human Gene Mutation Database, que reportan descripciones en pacientes con una clínica similar. Asimismo, en muchos casos es necesario llevar a cabo una investigación en mayor profundidad de las mutaciones detectadas para valorar el impacto funcional a través de: estudios *in silico,* estudios funcionales sobre el mRNA de los pacientes, modelos celulares y modelos animales.

Clasificación y descripción de las variantes genéticas

Los diagnósticos genéticos dependen fundamentalmente de descripciones precisas y estandarizadas y del intercambio de variantes genéticas. La Human Genome Variation Society (HGVS) mantiene un sistema de nomenclatura de variantes de secuencia para este propósito (http://www.HGVS.org/varnomen). Las variantes genéticas en hemofilia se deben describir de acuerdo con esta nomenclatura tanto en el nivel de ADN como de proteína, nombrado el gen correspondiente de forma correcta. En este sentido, la nomenclatura y numeración utilizadas históricamente pueden ser específicas y diferentes a las actualmente consideradas correctas. De hecho, la numeración empleada para *F8* y *F9* difiere de la recomendada en la actualidad. Por ello, sin prescindir de la nomenclatura tradicional (puede ser útil para el médico a fin de compararla con pacientes anteriores o informes clínicos familiares), es altamente recomendable ofrecer los resultados del análisis utilizando ambas nomenclaturas y reflejar claramente cuál es la actual y cuál la heredada.

Otro aspecto fundamental al informar de las variantes genéticas es ofrecer la información acerca de su implicación funcional, es decir, si se trata de variantes con efecto patogénico (mutación), si son benignas (polimorfismos) o si se desconoce su efecto. La American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha establecido una serie de pautas para proporcionar un enfoque y una terminología estandarizados para la clasificación de variantes genéticas (5). Se trata de una clasificación de la patogenicidad de las variantes en un sistema de cinco niveles que incluye: patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto (VUS), probablemente benigna y benigna. Cuando se aplican de manera sistemática por parte de los laboratorios de análisis genético, proporcionan a los médicos información útil sobre la probabilidad de que la variante afecte a la función. En este sentido, es recomendable utilizar términos neutros como "variante", "cambio" o "alteración" en lugar de "mutación" o "polimorfismo" al describir las diferencias entre la secuencia de un paciente y la secuencia de referencia hasta que quede demostrado que se trata de uno u otro tipo.

Correlación genotipo-fenotipo en hemofilia

En la práctica clínica, la identificación de mutaciones se usa con tres propósitos principales: el diagnóstico molecular inequívoco del paciente, la determinación definitiva del estado de las mujeres potencialmente portadoras y el diagnóstico prenatal de la enfermedad. Sin embargo, ofrece también una información muy valiosa en el pronóstico del fenotipo hemorrágico del paciente y en la estimación del riesgo de desarrollar anticuerpos inhibidores. La relación existente entre los diferentes tipos de mutaciones identificadas en *F8* y *F9* y las manifestaciones clínicas derivadas se conoce como correlación genotipo-fenotipo. Este conocimiento es de gran utilidad en el manejo del paciente con hemofilia ya que, una vez identificada una mutación en la familia, la correlación genotipo-fenotipo observada previamente para dicha mutación predice el curso clínico esperable.

Correlación de la mutación responsable con el fenotipo hemorrágico

La hemofilia presenta una penetrancia completa en la mayoría de los casos, es decir, los varones con variantes patogénicas en *F8* o *F9* están destinados a padecer hemofilia. Esto es cierto particularmente en el caso de *F8*. Los pacientes de la misma familia manifiestan aproximadamente idéntica gravedad en cuanto al fenotipo hemorrágico. No obstante, existen ejemplos menos frecuentes de individuos con las mismas mutaciones que exhiben diferentes niveles de actividad del factor de coagulación. Esta expresividad variable para un genotipo específico es el resultado, como luego se detallará, de factores que incluyen alteraciones genéticas o polimorfismos en otros genes (especialmente los relacionados con la hemostasia, la inflamación y la respuesta inmune), pero también con factores ambientales.

Como idea general, existe una elevada correlación de la mutación responsable de la patología con el fenotipo hemorrágico. Así, los grandes cambios estructurales en el *F8* o *F9* provocados por inversiones, grandes deleciones o inserciones dan lugar a un fenotipo hemorrágico grave. Asimismo, las mutaciones nulas (mutaciones *frameshift*, de *splicing* y *nonsense)* que dan lugar a la producción de proteínas truncadas o a un mRNA inestable están habitualmente asociadas con unos niveles de factor plasmático muy bajos o indetectables y manifestaciones clínicas graves. Sin embargo, el efecto de las mutaciones *missense* (cambio de un aminoácido por otro) es menos homogéneo: mientras que en algunos casos conducen a una deficiencia grave del factor, en otros se asocian con deficiencias parciales y manifestaciones clínicas moderadas o leves.

Diferentes estudios han demostrado que el tipo de mutación correlaciona con las diferencias en el fenotipo de la enfermedad en pacientes muy jóvenes con HA grave. Sin embargo, a edades muy tempranas las diferencias entre los grupos de mutaciones son modestas, pero estas diferencias se acentúan con la edad y conducen a una mayor divergencia en la gravedad de la enfermedad entre los pacientes con mutaciones nulas frente a los que tienen mutaciones no nulas (6).

Independientemente del tipo de mutación, pero especialmente en las mutaciones *missense*, de las que no hay descripciones previas en la literatura, una vez identificada una variante en el paciente resulta fundamental corroborar la cosegregación coherente con la enfermedad en múltiples miembros de la familia afectados. Es decir, probar la existencia de una buena correlación del genotipo detectado con el fenotipo manifestado. En el caso de la hemofilia, esto es relativamente sencillo ya que habitualmente solo se encuentra una variante susceptible de ser considerada mutación tras la secuenciación completa del gen.

Otros modificadores genéticos del fenotipo hemorrágico

Las mutaciones causantes en *F8* y *F9* no explican todos los casos de variación fenotípica en la hemofilia grave. La existencia de una tendencia hemorrágica diferente entre individuos que comparten el mismo defecto molecular sugiere la existencia de otros factores que podrían desempeñar un papel importante (7).

Se ha analizado la influencia de algunas mutaciones protrombóticas en el fenotipo clínico de la hemofilia grave. Por ejemplo, se sabe que hemofílicos graves portadores del factor V Leiden presentan un fenotipo hemorrágico menos grave que aquellos con mutaciones idénticas en *F8* pero sin factor V Leiden. Asimismo, se ha probado que los portadores del factor V Leiden tienen un menor consumo de factor y menos episodios hemorrágicos, lo que sugiere un efecto mitigante de esta mutación protrombótica sobre el fenotipo clínico de la HA grave. Otros estudios han demostrado que el inicio del primer episodio hemorrágico sintomático se producía significativamente más tarde en niños con HA grave portadores del factor V Leiden y de la mutación G20201A en protrombina que en niños no portadores.

Algunos estudios han mostrado que pacientes con deficiencia plasmática grave de FVIII y manifestaciones clínicas más leves tenían uno o más de los siguientes factores protrombóticos: deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina, heterocigosidad para el factor V Leiden, antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular, activador del plasminógeno tisular y polimorfismos en el receptor de proteína C endotelial (7).

Correlación genotipo-fenotipo en la mujer portadora y en la mujer hemofílica

La hemofilia se ha considerado históricamente una enfermedad masculina, ya que es el resultado de mutaciones en *F8* o *F9,* localizadas en el cromosoma X. Además, hasta hace poco se suponía que las mujeres portadoras estaban protegidas debido a la síntesis normal del factor del alelo no afectado. Sin embargo, se pueden producir casos de hemofilia leve y, en algunos supuestos muy raros, formas más graves de hemofilia en mujeres. Estos últimos se producen por haber heredado mutaciones de ambos progenitores debido a un mosaicismo, a una lionización extrema del cromosoma X o a algún tipo de anomalía cromosómica.

Para la identificación de variantes en una mujer, el fenómeno de inactivación del cromosoma X no causa problemas técnicos a la hora de detectar la mutación en portadoras. Sin embargo, esto puede afectar a la correlación genotipo-fenotipo, dado que la lionización extrema del cromosoma X sin mutación dará como resultado un fenotipo más grave de lo esperado en una mujer portadora.

Como ya se ha comentado, a medio plazo el análisis genómico está destinado a ser adoptado como un método universal de diagnóstico/cribado molecular para los recién nacidos y prenatal. Ello supondrá un impacto obvio en los estudios de portadoras, ya que tanto los casos familiares como muchos casos esporádicos podrían ser diagnosticados antes de presentar signos hemorrágicos, incluso se podrá conocer el estado de portadora en casos esporádicos realizando el estudio genético mediante aproximaciones genómicas (WES o WGS) en mujeres antes de quedar embarazadas.

Correlación del defecto genético en F8 *y* F9 *con el desarrollo de inhibidores*

Existen diversos factores de riesgo de desarrollo de inhibidor, tanto en HA como en HB, que incluyen causas genéticas y no genéticas (8). El tipo de mutación en *F8* o *F9* es fundamental en el desarrollo de inhibidor (Tabla 1). Las mutaciones nulas (grandes deleciones/inserciones; mutaciones *nonsense, frameshift* o de *splicing;* o inversiones) se han relacionado con mayor riesgo de inhibidor. Estas alteraciones son más frecuentes en HA. Otras alteraciones genéticas, como mutaciones *missense* o pequeñas deleciones, implican pérdida de función en vez de ausencia completa del factor de la coagulación, por lo que el riesgo de inhibidor es menor. En HB existe una mayor frecuencia de mutaciones *missense* que de otras

Tabla 1

Sinopsis del riesgo de desarrollo de inhibidor en función del tipo de mutación

	Riesgo alto	Riesgo medio	Riesgo bajo
Hemofilia A grave	Mutaciones nulas, grandes deleciones y mutaciones *nonsense*	Inversión del intrón 1 y 22, mutaciones de *splicing*	Pequeña deleción/ inserción y mutación *missense*
Hemofilia A leve/moderada	Mutaciones *missense* específicas asociadas con aumento del riesgo		Generalmente causada por mutaciones *missense* de bajo riesgo
Hemofilia B grave	Deleciones y mutaciones nulas		Mutaciones puntuales *(missense)*

mutaciones de alto riesgo, lo que puede justificar en parte la menor incidencia de inhibidor. Además, se ha descrito que la presencia de mutaciones *missense* se relaciona con mayor prevalencia de inhibidor en HA que en HB. Es altamente recomendable verificar todas las mutaciones halladas, sobre todo en hemofilia leve y moderada, en las bases de datos específicas de locus (https://f8-db.eahad.org; https://f9-db.eahad.org) para comprobar si se ha observado previamente su asociación con el desarrollo de inhibidores.

Otros factores genéticos que intervienen en el desarrollo de inhibidores

Está bien establecido que los defectos en los genes que conducen a una función alterada de las citoquinas o sus receptores pueden causar un desequilibrio de la respuesta inmune. En este sentido, diversos estudios han descrito una fuerte asociación entre los polimorfismos en regiones promotoras de los genes de la interleuquina-10 (IL10), el factor de necrosis tisular alfa (TNF-α) y del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA4) y el desarrollo de inhibidores frente a FVIII.

El locus HLA se ha propuesto como otro determinante genético capaz de influir en la aparición de inhibidores en HA. Aunque algunos estudios han mostrado una asociación significativa entre HLA de clase II y el desarrollo de inhi-

bidores, la fuerza de esta asociación varía en todo el mundo y depende de los antecedentes genéticos de los diferentes grupos de población investigados (9).

Finalmente, el origen o ascendencia es otro factor genético relacionado con el desarrollo de inhibidores. En pacientes con HA grave de ascendencia hispana y africana el riesgo de desarrollar inhibidores es de 2 a 5 veces mayor que en caucásicos. Se ha sugerido que las diferencias entre el FVIII utilizado en la terapia de reemplazo (con haplotipos H1 y H2) y el de los pacientes de ascendencia africana/hispana (comúnmente portadores de haplotipos H3 y H4) explicarían esta asociación. Sin embargo, otros estudios han demostrado que pacientes de ascendencia africana/hispana con el haplotipo H1 también presentaban frecuencias de inhibidores significativamente más altas que los caucásicos, lo que indica que los mecanismos que explican estas diferencias étnicas siguen sin estar claros (9).

Conclusiones

El estudio genético de la hemofilia es primordial para definir la biología de la enfermedad, establecer el diagnóstico de certeza, predecir el riesgo de desarrollo de inhibidores, identificar mujeres portadoras y proporcionar un diagnóstico prenatal, en caso de que sea necesario. La continua evolución tecnológica y las crecientes posibilidades que ofrecen los estudios genéticos obligan a una estrecha colaboración entre el laboratorio, que puede proporcionar información sobre los efectos de una variante en la funcionalidad, y los clínicos que pueden interpretar el fenotipo en asociación con toda la información familiar conocida. Nunca antes había resultado tan transcendental y necesaria una estrecha comunicación y trabajo en equipo.

Bibliografía

1. Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K. Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. Br J Haematol. 2017;179(3):363-76.
2. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. Haemophilia. 2016;22(Suppl 5):79-83.
3. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. Haemophilia. 2017;23(2):e124-e32.

4. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, Lienhart A, Negrier C, Bozon D, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia a causes Alu exonization. Am J Hum Genet. 2018;102(2):199-206.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.
6. Carcao MD, van den Berg HM, Ljung R, Mancuso ME, for the PedNet and the Rodin Study Group. Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A. Blood. 2013;121(19):3946-52.
7. Franchini M, Mannucci PM. Modifiers of clinical phenotype in severe congenital hemophilia. Thromb Res. 2017;156:60-4.
8. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013;160(2):153-70.
9. Margaglione M, Intrieri M. Genetic risk factors and inhibitor development in hemophilia: what is known and searching for the unknown. Semin Thromb Hemost. 2018;44(6):509-1.

Tratamientos disponibles

A. Gómez-Outes, M.ª D. Falcón-Rodríguez

Introducción

El tratamiento de la hemofilia en los últimos 60 años ha consistido en el uso de concentrados de factores de la coagulación (CFC) para terapia de reemplazo (1-3). Hay dos tipos de CFC: productos derivados del plasma obtenidos de donantes y sometidos a un proceso de inactivación viral y productos recombinantes obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética en cultivos celulares (1-3). Los desarrollos más recientes en CFC se han centrado en obtener factores recombinantes con vidas medias más prolongadas mediante la introducción de cambios estructurales, en particular, los factores IX recombinantes (rFIX) de vida media extendida para hemofilia B, que facilitan la ampliación del intervalo posológico a 1 o 2 semanas.

La terapia de reemplazo con CFC ha mejorado sustancialmente el cuidado de los pacientes con hemofilia. No obstante, el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a los CFC es relativamente frecuente y ocurre en el 20-40 % de los pacientes con hemofilia A (frente al factor VIII [FVIII]) y en el 3-13 % de los pacientes con hemofilia B (frente al factor IX [FIX]) (1). Dichos pacientes presentan falta de eficacia del tratamiento, con aumento de episodios hemorrágicos, empeoramiento de su calidad de vida y peor pronóstico. Los agentes *bypass* (concentrados de complejo protrombínico activado [CCPa] y factor VII recombinante activado [rFVIIa]) están disponibles desde hace años, aunque son menos eficaces que los CFC y más costosos (2). El desarrollo de anticuerpos biespecíficos miméticos del FVIII (emicizumab) ha proporcionado una opción de profilaxis subcutánea para pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores (1-3).

Actualmente están en desarrollo la terapia génica y otras terapias no sustitutivas (inhibidores de la producción de antitrombina, anticuerpos frente al inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI], etc.) (1-4). En el presente capítulo se describirán las terapias existentes en la actualidad, haciendo especial mención a los CFC pero también a los agentes biespecíficos (por ejemplo, emicizumab), agentes *bypass* (CCPa, rFVIIa) y otros tratamientos disponibles (desmopresina y antifibrinolíticos).

Concentrados de factores de coagulación

Concentrados de FVIII (hemofilia A)

La tabla 1 muestra los diferentes concentrados de FVIII autorizados en España. Hay siete concentrados de FVIII plasmáticos (pFVIII) y once FVIII recombinantes (rFVIII) autorizados. Algunos de los pFVIII (Haemate P®, Wilate® y Fanhdi®) contienen cantidades terapéuticas de factor de Von Willebrand (FvW), por lo que se utilizan tanto en hemofilia A como en el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (EvW).

Entre los rFVIII, tres de ellos (Kogenate Bayer®, Advate® y Kovaltry®) comparten un mismo principio activo (octocog alfa), pero se producen en diferentes líneas celulares, con diferente contenido proteico en el medio de cultivo, con distinta actividad específica o bien presentan otras características diferenciales en su proceso de producción. Los ocho rFVIII restantes tienen todos principios activos diferentes (Tabla 1).

Tabla 1

Medicamentos con factor VIII humano autorizados en España

Medicamento/ año de autorización	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/ células cultivo	Vida media FVIII (h)[1]	Intervalo posológico, profilaxis
FVIII plasmáticos sin FvW					
Beriate®/2000	CSL Behring GmbH	FVIII	PH	12	2 a 3 días
Haemoctin®/2008	Biotest Pharma GmbH	FVIII	PH	12	2 a 3 días

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)
Medicamentos con factor VIII humano autorizados en España

Medicamento/ año de autorización	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/ células cultivo	Vida media FVIII (h)[1]	Intervalo posológico, profilaxis
FVIII plasmáticos sin FvW					
Octanate LV®/2015	Octapharma S.A.	FVIII	PH	12	2 a 3 días
Factor VIII Octapharma®/2019	Octapharma S.A.	FVIII	PH	12	2 a 3 días
FVIII plasmáticos con FvW					
Haemate P®/1986	CSL Behring, S.A.	FVIII + FvW	PH	12	2 a 3 días
Fanhdi®/1994	Instituto Grifols, S.A.	FVIII + FvW	PH	14	2 a 3 días
Wilate®/2012	Octapharma S.A.	FVIII + FvW	PH	15	2 a 3 días
FVIII recombinantes					
Sin modificaciones estructurales					
Kogenate Bayer®/2000	Bayer Schering Pharma Ag y Bayer Ag	Octocog alfa	BHK	15[2]	2 a 3 días
Advate®/2004	Takeda Manufacturing Austria Ag	Octocog alfa	CHO	12,9	2 a 3 días
Kovaltry®/2016	Bayer Ag	Octocog alfa	BHK	14,8[4]	2 a 3 días
Con dominio B truncado					
ReFacto AF®/1999	Pfizer Europe MA EEIG	Moroctocog alfa	CHO	14,8	2 a 3 días
Nuwiq®/2014	Octapharma Ab	Simoctocog alfa	HEK	12,5	2 a 3 días
NovoEight®/2015	Novo Nordisk A/S	Turoctocog alfa	CHO	11,2	2 a 3 días
Afstyla®/2017	CSL Behring GMBH	Lonoctocog alfa	CHO	14,2	2 a 3 días
Con otras modificaciones					
Elocta®/2016	Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ)	Efmoroctocog alfa	HEK	20,9[3]	3 a 5 días

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)

Medicamentos con factor VIII humano autorizados en España

Medicamento/ año de autorización	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/ células cultivo	Vida media FVIII (h)[1]	Intervalo posológico, profilaxis
rFVIII pegilados					
Adynovi®/2018	Baxalta Innovations Gmbh	Rurioctocog alfa pegol	CHO	14,7	3 a 4 días
Jivi®/2019	Bayer AG	Damoctocog alfa pegol	BHK	17	3 a 7 días
Esperoct®/2019	Novo Nordisk A/S	Turoctocog alfa pegol	CHO	14-20	4 días

Fuente: Centro de Información online *de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Consultado en enero de 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html*

Las dosis a utilizar están descritas en el texto. No todos los medicamentos de la tabla están indicados en niños. Para más información, consultar las respectivas fichas técnicas en CIMA y los capítulos dedicados a profilaxis y tratamiento.

A fecha de enero de 2022 todos están comercializados, salvo el Factor VIII Octapharma® y el Kogenate Bayer®. El estatus de financiación está disponible en BIFIMED: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do.

[1]Los datos farmacocinéticos no son necesariamente comparables entre distintos ensayos clínicos.

[2]Datos obtenidos en pacientes de 12 años o más.

[3]Datos del ensayo cromogénico.

[4]Datos de farmacocinética poblacional.

BHK: células de riñón de crías de hámster; CHO: células de ovario de hámster chino; FVIII: factor VIII; FvW: factor de Von Willebrand; HEK: línea celular embrionaria de riñón humano; PH: plasma humano (de donantes).

Los concentrados de FVIII autorizados en España están disponibles en diferentes presentaciones con una potencia del producto expresada en UI, que oscila aproximadamente entre 250 y 2.400 UI por vial. En ausencia de inhibidores, cada UI de FVIII/kg de peso administrada por vía intravenosa elevará el nivel de FVIII en plasma aproximadamente en 2 UI/dl. Para el cálculo de la dosis se multiplica el peso del paciente en kg por el nivel de FVIII deseado en UI/dl y por 0,5 (por ejemplo, 60 kg x 40 [UI/dl de nivel deseado] x 0,5 = 1.200 UI) (1). Las posologías específicas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico, por lo cual se deben consultar las respectivas fichas técnicas autorizadas (5).

La comparabilidad entre productos biológicos es un proceso complejo, que se aborda teniendo en cuenta las comparaciones disponibles en cuanto a la estructura de la molécula, el proceso de fabricación y los datos preclínicos y datos clínicos.

Todos estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica/terapéutica y su intervalo posológico. Los datos farmacocinéticos no son necesariamente comparables entre distintos ensayos clínicos realizados con diversas moléculas debido a diferencias metodológicas y en el perfil de pacientes estudiados. El efmoroctocog alfa, obtenido por tecnología de fusión con la región Fc (fragmento cristalizable) de la inmunoglobulina humana y los rFVIII pegilados rurioctocog alfa pegol, damactocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol presentan características estructurales y farmacocinéticas que permitirían definirlos como productos de vida media extendida (6), aunque esto se traduce solo en una mejora marginal en cuanto a ampliación del intervalo de administración (Tabla 1) en la mayoría de los pacientes.

Actualmente, no existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los CFC plasmáticos y los recombinantes) (7). Tampoco se puede descartar que, dada la inmunogenicidad de estas moléculas, cualquier cambio de tratamiento que se realice en pacientes previamente tratados aumente el riesgo de desarrollar esos inhibidores. Asimismo, la mayoría de los rFVIII se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) o células de riñón de crías de hámster (BHK) (Tabla 1), por lo que pueden aparecer efectos adversos en pacientes alérgicos a proteínas de origen murino cuando se instaura el tratamiento.

La elección entre los diferentes CFC plasmáticos o recombinantes se realizará de acuerdo a las condiciones autorizadas en su ficha técnica, disponibilidad, coste y preferencias de los pacientes, sin que exista preferencia de uso de unos sobre otros (1). Cualquier cambio de CFC debe ser indicado y monitorizado por un profesional médico. Dado que existe una gran variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta a diferentes tipos de CFC, se recomienda una evaluación farmacocinética tras la infusión del nuevo producto, lo cual permite la comparación entre el nuevo tratamiento y el anterior (8).

De manera general, se recomienda almacenar los CFC protegidos de la luz, por lo que es importante mantener los viales/jeringas en el embalaje original. La temperatura de almacenamiento es la que se indique en las respectivas fichas técnicas de los productos que necesitan almacenamiento en nevera (entre 2 y 8 ºC), mientras que otros pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 ºC o < 30 ºC) (5). Asimismo, se trata de productos liofilizados que se han de reconstruir antes de usar. En este sentido, el producto reconstituido debe usarse inmediatamente. Se recomienda consultar con el Servicio de Farmacia del hospital las condiciones de conservación de cada medicamento y/o revisar su ficha técnica autorizada (5).

Concentrados de FIX (hemofilia B)

Los FIX autorizados en España se detallan en la tabla 2. De acuerdo con su proceso de producción, se distinguen dos tipos de FIX: los concentrados de FIX plasmático humano (pFIX), obtenidos a partir del plasma humano de donantes, y los rFIX, que se producen mediante un proceso de recombinación genética y cultivo celular.

Los concentrados de FIX autorizados en España están disponibles en viales identificados con la potencia del producto, que oscila aproximadamente entre 250-1.500 UI por vial. En ausencia de inhibidor, cada UI de FIX administrado por vía intravenosa elevará el nivel de FIX en plasma en aproximadamente 1 UI/dl. Para calcular la dosis, se multiplica el peso del paciente en kg por el nivel de FIX deseado en UI/dl (por ejemplo, 60 kg de peso x 40 [UI/dl de nivel deseado] = 2.400 UI de FIX) (1). Las posologías específicas recomendadas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico, por lo cual se deben consultar las respectivas fichas técnicas autorizadas (5).

Dentro de los medicamentos con pFIX como sustancia activa, se distinguen los "puros", que solo contienen pFIX (Tabla 2) y los concentrados de complejo protrombínico (PCC), que además del FIX también incluyen los factores II, VII y X (1,5). Es preferible el uso de CFC puros para el tratamiento de la hemofilia B, dado que se asocian a un menor riesgo de trombosis y coagulación intravascular diseminada (1). El uso de los PCC (Beriplex®, Octaplex® y Prothomplex®) en hemofilia B se limita a situaciones en los que no se disponga de productos de FIX "puros".

Dentro de los rFIX, se distinguen los de vida media estándar (nonacog alfa y nonacog gamma) y los de vida media extendida (eftrenonacog alfa, albutrepenonacog alfa y nonacog beta pegol). Tanto los pFIX (estructura química no modificada) como los rFIX nonacog alfa y nonacog gamma (estructura química con modificaciones menores) tienen una vida media estándar de entre 15-30 horas, por lo que es necesario administrarlos cada 3 o 4 días, mientras que los rFIX de vida media extendida presentan una vida media de hasta 70-105 horas, lo cual permite prolongar los intervalos de administración a 1 o incluso 2 semanas (Tabla 2).

Las modificaciones estructurales necesarias para prolongar de manera importante la vida media se consiguen utilizando tecnologías de fusión o glicopegilación (1,9). En el abordaje de fusión se produce la fusión genética del ADN de la región constante de la inmunoglobulina humana (fragmento cristalizable, Fc), o del ADN de la albúmina humana, con el ADN del FIX de coagula-

Tabla 2
Factores IX autorizados en España

Medicamento/ año de autorización	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/ células cultivo	Vida media (h)[1]	Intervalo posológico, profilaxis
Factores plasmáticos					
Factor IX Grifols®/2004	Instituto Grifols, S.A.	Factor IX humano	PH	27	3 a 4 días
Novix Grifols®/2004	Instituto Grifols, S.A.	Factor IX humano	PH	33	3 a 4 días
Immunine®/2008	Shire Pharma. Ireland Ltd	Factor IX humano	PH	17	3 a 4 días
Octanine®/2010	Octapharma, S.A.	Factor IX humano	PH	29	3 a 4 días
Betafact®/2012	Lfb Biomedicaments	Factor IX humano	PH	33	3 a 4 días
Factores recombinantes de vida media estándar (rFIX SHL)					
BeneFIX®/2007	Pfizer Europe Ma Eeig	Nonacog alfa	CHO	22	3 a 4 días
Rixubis®/2016	Baxalta Innovations Gmbh	Nonacog gamma	CHO	25-27	3 a 4 días
Factores recombinantes de vida media prolongada (rFIX EHL)					
Alprolix®/2016	Swedish Orphan Biovitrum Ab Publ	Eftrenonacog alfa (rIXFc)	HEK	82	7 a 10 días
Idelvion®/2016	Csl Behring Gmbh	Albutrepenonacog alfa (rIX-FP)	CHO	105	7 a 14 días
Refixia®/2016	Novo Nordisk A/S	Nonacog beta pegol (N9-GP)	CHO	70-89[2] 103-115[3]	7 días

Fuente: Centro de Información online *de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Consultado en enero de 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html*

Las dosis a utilizar están descritas en el texto. No todos los medicamentos de la tabla están indicados en niños. Para más información, consultar las respectivas fichas técnicas en CIMA y los capítulos dedicados a profilaxis y tratamiento. A fecha de enero de 2022 todos están comercializados, salvo Novix® y el Factor IX Octapharma®. El estatus de financiación está disponible en BIFIMED: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do

[1]*Los datos farmacocinéticos no son necesariamente comparables entre distintos ensayos clínicos.*

[2]*Tras dosis única.*

[3]*En estado estacionario.*

CHO: línea celular de ovario de hámster chino; EHL: vida media extendida (del inglés extended half-life); *FIX-FP: factor IX recombinante con proteína de fusión de albúmina; h: horas; HEK: línea celular embrionaria de riñón humano; N9-GP: nonacog beta pegilado; rFIX: factor IX recombinante;* rIXFc: *factor IX recombinante con fracción/fragmento constante/cristalizable de inmunoglobulina G1;* PH: *plasma humano (de donantes); SHL: vida media estándar (del inglés* standard half-life).

ción humano, lo cual permite producir la proteína como una única proteína recombinante. Dichos procesos de fusión con la Fc o albúmina humana son los utilizados en la obtención del eftrenonacog alfa (rFIX-Fc; Alprolix®) y el albutrepenonacog alfa (rIX-FP; Idelvion®), respectivamente. En el abordaje de glicopegilación se une una molécula de polietilenglicol (PEG) de 40.000 Da al rFIX. Este es el proceso utilizado en la obtención del nonacog beta pegol (N9-GP; Refixia®). En pacientes con hemofilia B no hay evidencia suficiente para recomendar de manera preferente un producto sobre otros dependiendo del proceso utilizado para prolongar la vida media (pegilación, fusión con la Fc o con la albúmina) (1). Si bien las diferencias pronunciadas en el perfil farmacocinético de los rFIX de vida media extendida frente al resto son de relevancia clínica, particularmente en el régimen de profilaxis, la eficacia hemostática en el tratamiento a demanda entre los diversos FIX parece ser similar (10).

Respecto a la seguridad, los datos disponibles sugieren que el potencial de aparición de reacciones alérgicas de hipersensibilidad, desarrollo de anticuerpos inhibidores y eventos trombóticos es bajo, y no se ha demostrado que existan diferencias entre los diversos FIX (9,10). No obstante, existen peculiaridades derivadas del proceso de fabricación que pueden ser de relevancia para la seguridad. Por ejemplo, los rFIX que se producen en CHO (nonacog alfa, nonacog gamma, nonacog beta pegol y albutrepenonacog) están contraindicados en pacientes alérgicos a proteínas de hámster. Asimismo, los productos pegilados presentan el inconveniente de no poder recomendarse en niños menores de 12 años, dado el riesgo potencial de alteraciones en el desarrollo neurológico observadas en estudios en animales (5).

Las recomendaciones en cuanto a elección entre los diferentes CFC, supervisión del cambio de tipo de producto y condiciones de conservación detalladas en el subapartado anterior para los concentrados de FVIII son también aplicables a los concentrados de FIX. Los pacientes con hemofilia B que cambien de productos de vida media estándar a un producto de vida media extendida requerirán un mayor intervalo entre dosis, pero estos productos también pueden utilizarse para mantener valores valle más altos con el fin de optimizar la profilaxis (1).

Otros agentes hemostáticos

Emicizumab

El emicizumab (Hemlibra®) (Tabla 3) es un anticuerpo biespecífico quimérico que se une a los FIXa y FX, mimetizando la función de cofactor del

Tabla 3
Otros agentes hemostáticos

Medicamento/año de autorización	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/ células cultivo	Vida media	Intervalo posológico[1]
Anticuerpos biespecíficos FIXa-FX					
Hemlibra®/2018	Roche Registration GmbH	Emicizumab	CHO	27 d	*Profilaxis:* 1 vez a la semana, cada 2 semanas o 1 vez al mes
Agentes *bypass*					
FEIBA®/1983	Baxalta Innovations GmbH	Complejo coagulante antiinhibidor: factores II, VIIa, IX, X	PH	ND	*Profilaxis:* días alternos *Tratamiento:* cada 6-12 h
NovoSeven®/2008	Novo Nordisk A/S	Eptacog alfa activado (rFVIIa)	BHK	2-6 h	*Profilaxis:* 2 a 3 días *Tratamiento:* cada 2-3 h hasta hemostasia efectiva
Análogos de vasopresina (con indicación en hemofilia A)					
Minurin® 4 µg/ml solución inyectable/1997	Ferring S.A.U.	Desmopresina	SQ	3-4 h	*Tratamiento:* máximo de 3 dosis, cada 6-12 h
Octostim® 1,5 mg/ml solución para pulverización nasal/1999	Ferring S.A.U.	Desmopresina	SQ	3-4 h	*Tratamiento:* cada 12-24 h
Antifibrinolíticos					
Amchafibrin® 500 mg solución inyectable/1980	Meda Pharma SL	Ácido tranexámico	SQ	3 h	Tratamiento: cada 6 a 8 h
Ácido tranexámico Aurovitas® 100 mg/ml solución inyectable EFG/2018	Aurovitas Spain, S.A.U.	Ácido tranexámico	SQ	3 h	Tratamiento: cada 6 a 8 h
Ácido tranexámico Baxter® 100 mg/ml solución inyectable EFG/2020	Baxter Holding B.V.	Ácido tranexámico	SQ	3 h	Tratamiento: cada 6 a 8 h

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 3 (cont.)
Otros agentes hemostáticos

Medicamento/año de autorización	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/ células cultivo	Vida media	Intervalo posológico[1]
Antifibrinolíticos					
Amchafibrin® 500 mg comprimidos/1978	Meda Pharma SL	Ácido tranexámico	SQ	3 h	Tratamiento: cada 8 h
Ácido tranexámico Tillomed 500 mg comprimidos EFG®/2017	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.	Ácido tranexámico	SQ	3 h	Tratamiento: cada 8 h

Fuente: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Consultado en enero de 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

A fecha de enero de 2022 todos están comercializados, salvo los ácidos tranexámicos de Aurovitas® y Baxter®. [1]Las dosis a utilizar están descritas en el texto. Para más información, consultar las respectivas fichas técnicas en CIMA y en los capítulos dedicados a profilaxis y tratamiento.

BHK: células de riñón de crías de hámster; CHO: células de ovario de hámster chino; d: días; h: horas; ND: no disponible; PH: plasma humano (de donantes); SQ: síntesis química.

FVIII en paciente con hemofilia A, con o sin inhibidores, lo cual resulta en la activación del FX (producción de FXa) sin necesidad de la intervención del FVIII, iniciando así la vía final común que da lugar a la generación de trombina (5,11). Esto es lo que se ha dado en llamar la terapia de sustitución en hemofilia, en la cual el agente hemostático alternativo sustituye la función del factor de coagulación deficitario, en contraposición a la terapia de reemplazo en la que se administra el factor de coagulación deficitario (1).

El emicizumab está indicado para la profilaxis de sangrados en pacientes con hemofilia A grave con o sin inhibidores, siendo en pacientes con inhibidores donde existen más necesidades terapéuticas no satisfechas (1). La posología autorizada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas, o 6 mg/kg cada 4 semanas. Los principales beneficios del emicizumab son su vía de administración subcutánea; vida media prolongada, que permite una posología de mantenimiento de hasta cada 4 semanas; y alta eficacia en la prevención de sangrados en pacientes con hemofilia A (1,12,13).

Agentes bypass

Los agentes *bypass* (de puente, de desvío o circunvaladores) generan trombina en ausencia de FVIII/FIX y se utilizan principalmente en pacientes con hemofilia A o B con inhibidor que requieran profilaxis o tratamiento de sangrado agudo o cirugía (13).

Los agentes *bypass* autorizados en nuestro país son el complejo coagulante antiinhibidor (concentrado de complejo protrombínico activado; CCPa) (FEIBA®), que se obtiene del plasma de donantes, y el eptacog alfa activado (factor VII recombinante activado; rFVIIa) (Novoseven®), que se produce en células de riñón de crías de hámster mediante tecnología del ADN recombinante (5) (Tabla 3).

El FEIBA® contiene las proenzimas de los factores del complejo de protrombina, pero contiene solo cantidades muy pequeñas de sus productos de activación; el FVIIa es el que se encuentra en mayor cantidad, mientras que el NovoSeven® contiene exclusivamente el rFVIIa. El mecanismo de acción del FEIBA® no está completamente dilucidado. El mecanismo de acción de NovoSeven® incluye la unión del FVIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el FIX a FIXa y el FX a FXa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina (1,5).

El tratamiento de los sangrados con agentes *bypass* consiste habitualmente en la administración de FEIBA® 50-100 U/kg (sin sobrepasar una dosis única de 100 U/kg ni una dosis máxima diaria de 200 U/kg, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores), o NovoSeven® 90 µg/kg en bolo intravenoso seguido de inyecciones adicionales cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia (en caso de hemorragias leves-moderadas también se puede utilizar una única inyección de 270 µg/kg) (5). En la profilaxis de hemorragias en pacientes con título alto de inhibidor y hemorragias frecuentes, la dosis de CCPa es de 70-100 UI/kg en días alternos (máximo de 100 UI/kg/día) (5). Algunos pacientes pueden responder mejor a un agente que al otro. Si no se consigue una hemostasia adecuada con uno de ellos, se pueden alternar cada 6 horas (1).

Se han descrito casos de microangiopatía trombótica cuando FEIBA® se administró para el tratamiento de sangrados en pacientes en profilaxis con emicizumab. Se requiere realizar una evaluación del beneficio/riesgo de administrar FEIBA® a pacientes expuestos a emicizumab. La alternativa en estos pacientes sería la utilización del rFVIIa (NovoSeven®) (1).

Análogos de la vasopresina: desmopresina

La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina, también conocida como DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que libera el FVIII y el FvW de su lugar de depósito, elevando los niveles plasmáticos de tres a cinco veces el nivel basal (1,5).

En España, los medicamentos que contienen desmopresina como principio activo con indicación para hemofilia A (hay productos con desmopresina autorizados en otras indicaciones) son el Minurin® intravenoso y Octostim® intranasal (Tabla 3). Estos dos medicamentos están indicados para el tratamiento y la prevención de sangrados en pacientes con hemofilia A leve o moderada cuando el paciente responde al tratamiento y el FVIII se puede elevar a un nivel terapéutico apropiado, dado que evita el gasto y los peligros potenciales de usar CFC, incluido el riesgo de desarrollo de inhibidores frente al FVIII. También están indicados en el tratamiento de la EvW y en el tratamiento y la prevención de hemorragias en portadoras de hemofilia A. Al contrario que en la hemofilia A, la desmopresina no tiene ninguna utilidad terapéutica en la hemofilia B, dado que no afecta (aumenta) los niveles de FIX (1,14-16).

La posología por vía intravenosa o subcutánea (esta última no incluida en la ficha técnica, pero sí en las guías de práctica clínica) (1) es de 0,3 µg/kg y se puede repetir hasta un máximo de tres veces con un intervalo de 6-12 horas entre dosis. Por vía intranasal, se administran 300 µg (una pulsación en cada orificio nasal) durante la hemorragia y se puede repetir cada 12 horas (5). En niños y adultos < 50 kg se recomienda una dosis de 150 µg (una sola pulsación) cada 24 horas (máximo cada 12 horas) (17). El tratamiento no debe prolongarse más de 3 días consecutivos por el riesgo de taquifilaxia (disminución del efecto) y aparición de efectos adversos, de los cuales los más frecuentes son taquicardia, enrojecimiento y cefalea, especialmente durante perfusión rápida, hipotensión e hiponatremia (1,5). No se recomienda utilizar la desmopresina en niños menores de 2 años debido a un mayor riesgo de convulsiones como consecuencia de edema cerebral por retención hídrica/hiponatremia (1). La decisión de utilizar la desmopresina en hemofilia A debe basarse en la actividad de FVIII basal del paciente, el incremento observado y la duración del tratamiento que se requiera (1).

Antifibrinolíticos: ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que inhibe competitivamente la conversión del plasminógeno a plasmina, lo cual estabiliza el coágulo.

Está indicado para la prevención y el tratamiento de hemorragias debidas a un aumento de la fibrinólisis local o general, y también como terapia complementaria en el tratamiento de hemorragias mucosas (por ejemplo, epistaxis, menorragia, hemorragia poscirugía bucal o extracción dental) en pacientes con hemofilia A o B (1,5).

En España disponemos del ácido tranexámico por vía intravenosa (Amchafibrin® solución inyectable y sus genéricos) y oral (Amchafibrin comprimidos® y su genérico) (Tabla 3). La posología por vía intravenosa es de 10 mg/kg, 3-4 veces al día, mientras que por vía oral es de 25 mg/kg (2-3 comprimidos), tres veces al día (5).

El ácido tranexámico se puede utilizar en combinación con CFC y agentes *bypass* (18,19). No obstante, debido al aumento del riesgo de aparición de acontecimientos tromboembólicos, no se debe administrar el ácido tranexámico hasta aproximadamente 6-12 horas después de la administración de FEIBA® (5). El ácido tranexámico no es útil en la prevención o el tratamiento de las hemartrosis y no se debe utilizar para tratar la hematuria por el riesgo de provocar una uropatía obstructiva (1).

Conclusiones

Disponemos de un amplio arsenal terapéutico de medicaciones para prevenir y tratar los sangrados en pacientes con hemofilia, incluidos los CFC para terapia de reemplazo, el emicizumab para terapia de sustitución en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores, los agentes *bypass* para prevención y tratamiento de los sangrados en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores, la desmopresina para tratamiento de formas leves-moderadas de hemofilia A y los antifibrinolíticos para tratamiento coadyuvante de sangrados mucosos en hemofilia A o B. Los CFC de vida media extendida, así como el emicizumab (en hemofilia A), están ayudando a aumentar el número de pacientes en profilaxis y a disminuir las hemorragias con una administración más cómoda y espaciada en el tiempo, aunque se necesitan más datos sobre sus efectos a largo plazo. Estas terapias se complementarán en un futuro próximo con algunas de las que están actualmente en investigación, con el objetivo último de disminuir la carga de la enfermedad (morbilidad y mortalidad) y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Trinchero A, Sholzberg M, Matino D. The evolution of hemophilia care: clinical and laboratory advances, opportunities, and challenges. Hamostaseologie. 2020;40:311-21.
3. Swiech K, Picanço-Castro V, Covas DT. Production of recombinant coagulation factors: are humans the best host cells? Bioengineered. 2017;8:462-70.
4. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: innovations in hemophilia therapy. Am J Hematol. 2021;96:128-44.
5. Centro de información *online* de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Fichas técnicas autorizadas. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html [Fecha de consulta: 16 de mayo de 2021].
6. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII - A critical review of the evidence. Haemophilia. 2018;24:348-58.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Factor VIII de la coagulación: la evidencia científica disponible no permite establecer diferencias en el desarrollo de inhibidores según el tipo de medicamento. Nota informativa: MUH (FV), 4/2017, 10 de mayo de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2017/nimuh_fv_04-2017-factor-viii/
8. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, Cnossen MH, Iorio A, for the Subcommittee on Factor VIII, Factor IX, and Rare Bleeding Disorders. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16:1437-41.
9. Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. Ther Adv Hematol. 2018;9:335-46.
10. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. J Clin Med. 2017;6:39-53.
11. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. Drugs. 2019;79:1697-707.
12. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137:2231-42.
13. López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Álvarez-Román MT, Canaro-Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost. 2016;115:872-95.

14. Loomans JI, Kruip M, Carcao M, Jackson S, van Velzen AS, Peters M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. Haematologica. 2018;103:550-7.
15. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2016;22:39-45.
16. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. Haemophilia. 2014;20:158-67.
17. CSL Behring. Stimate® (desmopressin acetate) Nasal Spray, 1.5 mg/ml. Available from: http://labeling.cslbehring.com/PI/US/Stimate/EN/Stimate-Prescribing-Information.pdf [Fecha de consulta: 24 de mayo de 2021].
18. Tran HT, Sørensen B, Rea CJ, Bjørnsen S, Ueland T, Pripp AH, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia. 2014;20:369-75.
19. Holmström M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with CCPa (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A - A two-centre experience. Haemophilia. 2012;18:544-9.

Portadoras de hemofilia

N. Fernández Mosteirín, M.ª E. Mingot Castellano

Introducción

La hemofilia es una patología hereditaria de patrón recesivo ligado al cromosoma X; las mujeres afectas son portadoras de la enfermedad. Se desconoce la prevalencia de mujeres portadoras de hemofilia A o B. Tan solo existe en la literatura un estudio aproximativo que establece que por cada 100 sujetos varones con hemofilia existen 277 posibles portadoras (1).

Diagnosticar con certeza la condición de portadora de hemofilia A de una mujer es básico, ya que de ello depende el poder realizar un consejo genético y una planificación familiar adecuados. Además de esto, y no menos importante, una vez confirmado el diagnóstico de portadora, se deben valorar los niveles de factor VIII (FVIII) y el fenotipo hemorrágico de estas mujeres, ya que pueden presentar niveles de FVIII inferiores al 40 %, cifra considerada mínima para una correcta hemostasia.

Patrón de herencia y definición de portadora

Según la herencia clásica mendeliana, un varón hemofílico no tendrá hijos varones afectos, ya que heredan el cromosoma Y sano de su padre. Por el contrario, todas sus hijas serán portadoras, ya que heredarán el cromosoma X afecto del padre, transmisor de la mutación responsable de la hemofilia A. Una mujer portadora de hemofilia A tendrá en cada embarazo un riesgo del 25 % de concebir un hijo varón afecto (hemofílico), otro 25 % de tener una hija afecta (portadora) y el 50 % de probabilidades de tener un hijo o hija no afectos (Figura 1). Aunque es prácticamente anecdótico, una mujer puede ser

"hemofílica" si su padre padece hemofilia y su madre es portadora. Existen varias familias registradas en el mundo en esta situación (2).

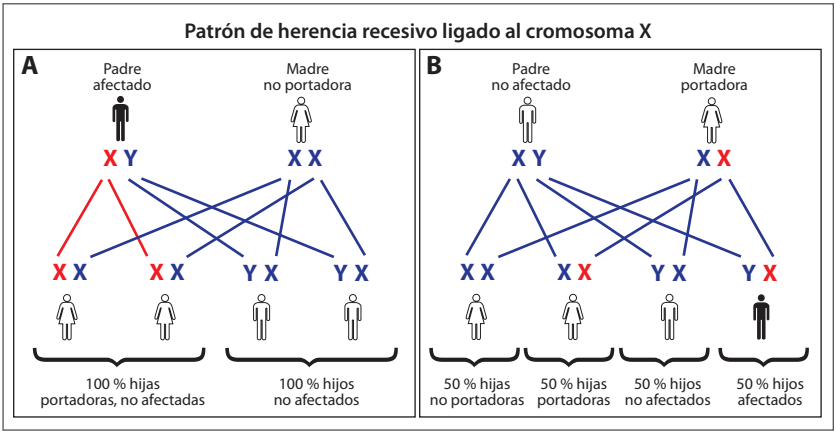


Figura 1. Patrón de herencia en hemofilia A. Se trata de una herencia recesiva ligada al cromosoma X: A. Patrón de herencia en caso de padre hemofílico y madre no portadora. B. Patrón de herencia en caso de madre portadora y padre no hemofílico.

Según la relación de parentesco familiar, podemos clasificar a las mujeres en relación con la hemofilia como:

- *Portadoras obligadas:* mujeres que son portadoras con seguridad sin necesidad de realizar estudio genético confirmatorio en ellas. Conociendo la alteración genética inductora de la hemofilia en el varón afecto, podemos inferir la alteración genética de la paciente. Este grupo lo forman:
  - Las hijas de un varón afecto de hemofilia.
  - Las mujeres con más de un hijo hemofílico, excepto por embarazo gemelar.
  - Las mujeres con un hijo hemofílico y antecedentes de otros varones hemofílicos por vía materna, como hermanos, tíos, etc.

- *Posibles portadoras:* son aquellas mujeres que pueden ser portadoras de hemofilia por historia familiar y en las que no se cumplen los anteriores criterios. En ellas, el diagnóstico de certeza vendrá dado por la identificación de la alteración genética de los hemofílicos afectos de su familia. En este grupo se encuadran:
  - Las mujeres con un solo hijo hemofílico y sin antecedentes familiares.
  - Todas las hijas de una mujer portadora obligada.
  - Todas las mujeres con antecedentes familiares de hemofilia por vía materna.

Aproximadamente, en un 30 % de los nuevos diagnósticos de varones con hemofilia no existen antecedentes familiares. Estos casos se denominan esporádicos y constituyen un grupo de especial interés diagnóstico por la trascendencia de realizar un consejo genético adecuado. En la mayoría de estos casos esporádicos, la mujer es portadora silente (sin varones afectos previos). En otras ocasiones la mutación se produjo solo en el gameto del padre de la portadora dando origen a una mutación *de novo* pero sin varón hemofílico sintomático conocido en la familia. Esto se conoce como "mosaicismo en línea germinal". Finalmente, es posible que la madre del caso esporádico presente la mutación *de novo* únicamente en el óvulo que es origen del paciente hemofílico. Este mecanismo también se denomina mosaicismo germinal. El riesgo residual de recurrencia en estos últimos casos se sitúa en el 10 %, por lo que se recomienda siempre ofrecer un diagnóstico prenatal en futuros embarazos (1).

Diagnóstico de laboratorio

El único estudio de confirmación del estado de portadora de hemofilia es la identificación de la alteración genética del cromosoma X que condiciona la aparición de una hemofilia (3). Pese a ello, el primer paso en el estudio de posibles portadoras es la correcta elaboración del "árbol genealógico" (3,4) (Figura 2).

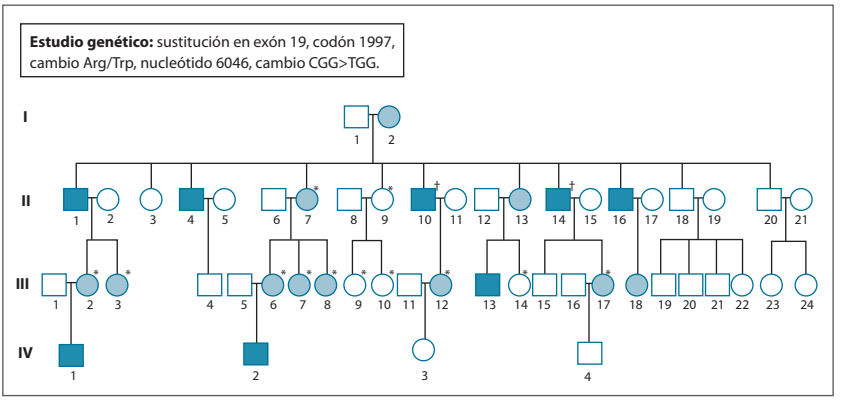


Figura 2. Ejemplo de árbol genealógico en hemofilia A. En el árbol, los cuadrados implican sexo masculino (azul oscuro: varón afecto de hemofilia; blanco: varón sin hemofilia) y los círculos son mujeres (azul claro: portadoras; blanco: no portadoras). Los círculos blancos sin asterisco son mujeres no estudiadas. Los números romanos a la izquierda indican generaciones: el I es la generación con el primer hemofílico o portadora conocida en la familia.

El diagnóstico genético de la hemofilia se basa en dos tipos de estudios:

- *Directos:* identificación de la mutación responsable en el gen del FVIII de la mujer portadora a través de la secuenciación completa del gen.
- *Indirectos:* estudio de las variantes normales o polimorfismos del gen del FVIII en una familia para intentar averiguar cuál es el cromosoma X que se asocia a la hemofilia en ella. Los estudios indirectos cobran importancia en los casos en que el estudio del gen no consiga detectar ninguna alteración que justifique la enfermedad. Siempre complementan el estudio directo. Los estudios indirectos tienen como inconveniente el hecho de necesitar muestras de al menos un varón hemofílico vivo en la familia, para poder comparar su cromosoma X con los de la mujer a estudio con el fin de definir si es portadora del mismo X que el varón afecto. Además, son estudios con una menor capacidad de detección y de información. Ello se debe a que un intercambio de material genético entre los dos cromosomas X en las mujeres (recombinación genética homóloga) estudiadas puede dificultar la identificación del cromosoma X afecto y dar por no portadora a una mujer que sí lo sea. Se realizan con enzimas de restricción, por lo que también se conoce como estudio de polimorfismos de restricción (RFLP). Asimismo, pueden realizarse por detección de repetición de dinucleótidos en tándem (NTR), o microsatélites, en ciertas zonas del gen.

En general, en el estudio de portadora de hemofilia A grave se comienza por descartar la presencia de inversiones de los intrones 1 y 22. Si el estudio resulta negativo o la hemofilia A no es grave, se pasa directamente a la secuenciación del gen del FVIII (4). Todos los estudios genéticos se realizan habitualmente en el ADN extraído de los leucocitos de la sangre periférica de la portadora a estudio. En consecuencia, la prueba solo supone una extracción de sangre. También es posible analizar células bucales o raíz pilosa. Los mosaicismos germinales son difíciles de filiar dada la necesidad del estudio de óvulos individuales. En estos casos, el consejo genético y el cribado de hemofilia en fase de preimplantación o prenatal son básicos para conocer el carácter de hemofílico de un feto varón.

Dada la subjetividad de la clínica hemorrágica, en mujeres portadoras de hemofilia el uso de escores clínicos predictivos de posible patología hemorrágica resulta del máximo interés. El ISTH-BAT (5) es uno de los más utilizados. Para la evaluación de metrorragia, el Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) (6) es el más utilizado. Una puntuación mayor de 100 indica menorragia, es decir, pérdidas superiores a 80 ml por ciclo.

Los niveles de FVIII de una portadora no están relacionados con la gravedad de la hemofilia que porten, pudiendo ser bajos en hemofilia leve o bien, elevados y portar una grave. Los niveles de FVIII dependen sobre todo del fenómeno de lionización. Las mujeres portadoras de hemofilia presentarían un mosaicismo para dos líneas celulares: una con el gen X mutado y otra con el sano. En mujeres en las que predominen las primeras, los niveles de FVIII o factor IX (FIX) serán menores y en las segundas serán equiparables a la normalidad. Factores como el tabaquismo, la terapia hormonal o la presencia de factores de riesgo vascular se asocian a niveles más elevados de FVIII.

No hay que olvidar evaluar la hemostasia de la portadora para conocer los niveles de FVIII o FIX que presente y actuar en consecuencia en caso de sangrado o cirugía. Igualmente, si se produce un fenotipo de sangrado anormal no justificado por el descenso a niveles de factor inferiores al 40 % deben descartarse otros trastornos hemorragíparos de la hemostasia. El estudio inicial debería incluir tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno, factor de Von Willebrand antigénico (FvW:Ag), cofactor de ristocetina (FvW:RCo), estudio de función plaquetaria básico y hemograma.

Clínica

Es poco frecuente encontrar portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII equiparables a los varones con hemofilia grave o moderada, si bien la clínica en estos casos es equiparable. En el resto de portadoras, la clínica hemorrágica es más leve y se describe una mayor frecuencia de equimosis y sangrados tras intervenciones quirúrgicas y en el posparto (7). Como vemos, se trata de signos clínicos muy inespecíficos que distan de definir un fenotipo específico que caracterice a este colectivo. Se describen sangrados anormales en portadoras con niveles de FVIII inferiores al 40 %. Aunque niveles de FVIII:C entre el 40 % y el 60 % se pueden considerar hemostáticamente suficientes, en el global de las series encontramos una mayor incidencia de sangrados en este grupo de portadoras. Esto último no deja de resultar llamativo ya que en la literatura científica, en las Guías del Subcomité de la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y la World Federation of Hemophilia (WFH), se define la hemofilia como una entidad clínica con niveles de FVIII o FIX en plasma inferiores al 40 % (4). Una posible justificación podría ser que en ninguna de las series analizadas describen la realización de estudios de laboratorio para excluir la presencia de otras coagulopatías o trastornos de la hemostasia primaria en las portadoras analizadas.

Aspectos psicológicos y emocionales

En general, la concienciación y formación de las mujeres portadoras de hemofilia giran en torno a sus cualidades de transmisoras y cuidadoras de los pacientes varones afectos de hemofilia. Dunn y cols. (8) pusieron de manifiesto que la gran mayoría de las portadoras eran estudiadas con el objeto de definir su faceta de futura madre que transmite una enfermedad, y no para detectar trastornos de la hemostasia que pudieran generar problemas de salud a ellas mismas. Otro dato interesante es que la razón para acudir al hematólogo o al hospital era la de integrarse en el mundo de la hemofilia como colaboradoras en el manejo del tratamiento de sus hijos o hermanos, pero no como pacientes de una patología en primera persona.

El sentimiento de culpa es el gran protagonista de la mayoría de las relaciones de las portadoras con sus hijos, al que se suma el estrés de la cuidadora crónica, un aspecto muy reconocido en otras patologías y con pacientes adultos y niños desde hace años (9).

Con respecto a la calidad de vida, se produce una disminución sobre todo en aspectos relacionados con el dolor y la salud en general (10). Se describe una pérdida de calidad de vida de 2 años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) por cada 100.000 mujeres portadoras (11).

El papel de las asociaciones de hemofilia puede ser crucial. En este entorno en el que no hay que dar explicaciones a terceros sobre la hemofilia o sus consecuencias, la mujer puede relajarse y compartir con otras personas de su mismo sexo y con problemas similares sus inquietudes y encontrar una manera de encauzarlas.

Asesoramiento genético y opciones reproductivas

El estudio genético es una herramienta fundamental en el asesoramiento en portadoras de hemofilia previo a la gestación y supone el punto de partida para llevar a cabo una adecuada planificación familiar. Su objetivo es facilitar la información adecuada sobre los métodos anticonceptivos disponibles y capacitar a los futuros progenitores para tomar decisiones acerca de las distintas opciones reproductivas: diagnóstico prenatal o preimplantacional (3,12). El diagnóstico prenatal se realiza una vez que la gestación se ha producido de manera natural e incluye la determinación de sexo fetal en sangre materna a partir de la semana 9 de gestación o la biopsia de vellosidades coriónicas en torno a la semana 12-14, lo cual permite la determinación del sexo fetal y

el estudio de la alteración genética familiar (7,13). El diagnóstico preimplantacional, que debe ser ofrecido a toda portadora de hemofilia grave, conlleva un procedimiento de reproducción asistida y el estudio genético se realiza previamente a la implantación embrionaria (13). Independientemente de la opción reproductiva, debe realizarse determinación de sexo fetal, ecográfico o mediante determinación de sexo fetal en sangre materna, ya que permite orientar en el manejo de la gestación y el parto (12,13).

Las portadoras pueden ejercer la opción de:

- Rechazar el estudio prenatal y aceptar el riesgo de tener un hijo varón hemofílico.
- Llevar a cabo la concepción de manera natural y disponer de un diagnóstico prenatal con la opción de finalización de la gestación en caso de feto afecto.
- Considerar la gestación mediante técnicas de reproducción asistida llevando a cabo diagnóstico genético preimplantacional y selección embrionaria (12,13).

La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo regulan la aplicación de estas técnicas en la prevención y el tratamiento de enfermedades graves de origen genético. Su objeto es permitir llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos, así como regular las condiciones de la interrupción voluntaria del embarazo hasta la semana 14 y hasta la semana 22 en caso de riesgo vital materno o en caso de anomalías fetales graves (14,15).

Manejo terapéutico

Las mujeres portadoras sintomáticas de hemofilia pueden presentar una mayor tendencia hemorrágica. Sin embargo, los niveles de factor no son un buen predictor del riesgo de sangrado en estas pacientes, puesto que pueden presentar eventos hemorrágicos incluso con niveles en límite inferior de normalidad. La clínica hemorrágica con frecuencia pasa desapercibida debido a que los síntomas hemorrágicos se superponen a los presentes en mujeres no portadoras, como el sangrado menstrual abundante (SMA), la hemorragia posparto y el sangrado posquirúrgico (16). Otras manifestaciones hemorrágicas incluyen la presencia de equimosis cutáneas, sangrado posextracción dentaria y epistaxis (16,17).

En la actualidad no se dispone de guías de manejo específicas en mujeres portadoras sintomáticas de hemofilia y el tratamiento de elección dependerá del tipo, la localización y la gravedad del episodio hemorrágico. El abordaje multidisciplinar es un pilar fundamental en el manejo de estas pacientes (16,17).

Medidas terapéuticas generales

El tratamiento a demanda o profiláctico en el contexto de clínica hemorrágica aguda o en situaciones de riesgo de sangrado se basa en el empleo de antifibrinolíticos, desmopresina (DDAVP) o tratamiento sustitutivo con el factor deficitario (13):

- *Antifibrinolíticos:* el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico son dos análogos de la lisina que bloquean de manera reversible la conversión de plasminógeno en plasmina y representan el primer escalón terapéutico. Pueden ser empleados en monoterapia en el contexto de hemorragias leves (principalmente a nivel de mucosas) y como tratamiento coadyuvante en el caso de cirugía menor, procedimientos dentarios o SMA (17-20).
- *Desmopresina (DDVAP):* este análogo sintético de la vasopresina actúa produciendo una rápida liberación del FvW contenido en las células endoteliales e incrementa los niveles de FVIII. Debido a su respuesta interindividual variable, se recomienda realizar test de respuesta previo a su uso. No es efectiva en portadoras de hemofilia B. Puede emplearse en portadoras sintomáticas de hemofilia A en combinación con antifibrinolíticos en el contexto del SMA agudo o crónico si falla o está contraindicado el tratamiento anticonceptivo hormonal (17-20).
- *Concentrados de factor:* indicado en portadoras en las que el uso de DDAVP está contraindicado o no es efectivo, o en situaciones de alto riesgo hemorrágico (cirugía o parto) con objeto de mantener niveles de factor ≥ 50 % (17-20). Recientemente se han publicado experiencias con el uso de FIX de vida media extendida en diferentes escenarios con buenos resultados, por lo que puede tratarse de una alternativa eficaz frente a los factores de vida media estándar. No obstante, son necesarios estudios más amplios para determinar los esquemas de dosis adecuados (21).

Un escenario especial debido al impacto físico, psicosocial y psicosexual es el que representa el SMA en estas mujeres. Las opciones terapéuticas dependerán de la edad, las características de la menstruación, la necesidad de contracepción y la preferencia de las pacientes (Tabla 1).

Tabla 1
Abordaje terapéutico del SMA en portadoras de hemofilia

	Efectos adversos	Eficacia	Dosis/vía de administración
Tratamiento hemostático			
■ Ácido tranexámico	Gastrointestinales (náuseas[1] y diarrea)	Reducción significativa de las pérdidas menstruales (no de la duración). No regula el ciclo menstrual	1 g 3-4 veces al día, v.o.
■ DDAVP	Palpitaciones, cefalea, enrojecimiento facial, retención hídrica e hipernatremia (necesaria restricción hídrica postratamiento)	Efectivo en portadoras de hemofilia A	0,3 µg/kg i.v. o 300 µg intranasal (150 µg en cada fosa nasal)
■ Concentrados de factor	Desarrollo de inhibidores (muy infrecuente)	Si fracaso de otras medidas hemostáticas y tratamiento hormonal. En portadoras de hemofilia A si ausencia de respuesta a DDAVP	Dosis necesaria para niveles de FVIII o FIX > 30-40 %
Tratamiento hormonal			
■ Anticonceptivos hormonales combinados	Cefalea, náuseas[1], retención hídrica. Episodios hemorrágicos intermitentes	Regulan el ciclo menstrual y reducen el número, cuantía y duración de la menstruación. Previenen el sangrado asociado a la ovulación y mejoran el dolor menstrual	Oral, parche y anillo vaginal
■ DIU levonorgestrel	Tras su inserción *spotting* irregular, efectos adversos hormonales (aumento de peso, acné y náuseas). En adolescentes no sexualmente activas dificultad en la inserción. Ocasionales sangrados en el contexto de la ovulación (puede ser necesario asociar anticonceptivos orales)	Suprime el crecimiento endometrial. Reduce las pérdidas menstruales y aumenta los niveles de hemoglobina. Produce amenorrea en el 60 % de los caso tras 12 meses de su uso	Sistema de liberación intrauterina

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)
Abordaje terapéutico del SMA en portadoras de hemofilia

	Efectos adversos	Eficacia	Dosis/vía de administración
Tratamiento hormonal			
■ Progestágenos orales	Difícil adherencia debido a efectos adversos (cefalea, náuseas, depresión)	Reducción de las pérdidas menstruales	Ciclos de 21 días
■ Progesterona	Episodios hemorrágicos intermitentes. Alteraciones del estado de ánimo	Reducción de las pérdidas menstruales al producir amenorrea	Oral, subcutánea o intramuscular
Otras medidas terapéuticas			
■ Cirugía: en mujeres que no manifiestan deseo gestacional con patología pélvica y/o fracaso de otras medidas terapéuticas (necesaria valoración hemostática previa)			
■ Suplementos de hierro: administración oral o i.v. con objeto de evitar la ferropenia y la anemia, y mejorar la calidad de vida			

DDAVP: desmopresina; DIU: dispositivo intrauterino.

Manejo de la gestación, el parto y el puerperio

El manejo de la gestación en mujeres portadoras de hemofilia requiere especial atención respecto al riesgo hemorrágico materno y fetal en el momento del parto. Los niveles de FVIII habitualmente se incrementan durante la gestación de manera fisiológica, algo que no sucede con los niveles de FIX (19). El modo de finalización de la gestación sigue siendo objeto de debate debido al riesgo de sangrado en el recién nacido. El riesgo de sangrado intracraneal y extracraneal es superior en el contexto de parto instrumentado y/o traumático. Debe realizarse una adecuada valoración de las ventajas y desventajas de las distintas opciones, teniendo en cuenta factores obstétricos, riesgo hemorrágico materno, preferencia de la paciente y expectativas reproductivas (12,13,16) (Tabla 2).

Tras la finalización del embarazo, los niveles de factor descienden rápidamente y alcanzan valores basales previos en torno a los 7 y los 21 días, lo que incrementa el riesgo de hemorragia posparto (HPP) primaria o secundaria. La HPP sigue siendo la primera causa de mortalidad materna, por lo que se recomienda el abordaje multidisciplinar de estas pacientes (hematología, obstetricia, anestesiología, neonatología) y disponer de un plan de parto individualizado para la finalización de la gestación (7,13,17).

Tabla 2

Riesgo hemorrágico y manejo de portadoras durante la gestación

Riesgo hemorrágico

1.er trimestre	2.º-3.º trimestre	Final de la gestación	Puerperio
▪ Abortos, legrados ▪ Diagnóstico prenatal (amniocentesis, biopsia vellosidades)	▪ Placenta previa ▪ Desprendimiento de placenta ▪ Cordocentesis	▪ Tipo de anestesia: – Neuroaxial – General ▪ Vía de finalización: – Vaginal – Cesárea	▪ Hemorragia posparto cuando los niveles revierten a valores basales

Recomendaciones generales

- Documentar durante la pubertad la condición de portadora
- Documentar los niveles de FVIII y FIX al realizar el estudio de condición de portadora
- Documentar la historia hemorrágica previa
- Ofrecer asesoramiento genético antes de la gestación

Recomendaciones específicas

- Abordaje multidisciplinar durante la gestación
- Determinación de sexo fetal prenatal o preimplantacional*:
  - *Diagnóstico preimplantacional* (estudio de células embrionarias tras fecundación *in vitro)*
  - *Diagnóstico prenatal:*
    - Sexo fetal en sangre materna (semana 9)
    - Biopsia de vellosidades coriales (semana 11-14)
    - Amniocentesis (semana 15 o > 34 semanas para manejo clínico en fetos varones)
- Determinación de niveles de factor en el 1.er trimestre, semanas 28 y 34, previo a procedimientos invasivos
- Mantener niveles de FVIII/FIX > 50 % ante *procedimientos invasivos* o *pérdidas fetales espontáneas:*
  - *DDAVP* 0,3 µg/kg i.v. cada 12-24 h para incrementar niveles de FVIII (vigilar hiponatremia y taquifilaxia)
  - *FVIII recombinante* si ausencia de respuesta conocida a DDAVP o niveles de FVIII insuficientes
  - *FIX recombinante* si niveles < 50 %
  - *Ácido tranexámico* coadyuvante o en monoterapia si niveles de factor > 50 %
- Mantener niveles objetivo de FVIII/FIX en torno al 100 % durante el trabajo de parto
- Elaborar un plan de parto conjunto (obstetras, anestesistas y neonatólogos) disponible a partir de la semana 37
- No contraindicación para anestesia neuroaxial garantizando niveles de factor > 50 %

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 2 (cont.)

Riesgo hemorrágico y manejo de portadoras durante la gestación

Recomendaciones específicas
▪ Cesárea si indicación obstétrica, evitando trabajo de parto prolongado
▪ Evitar monitorización fetal invasiva y parto instrumentado
▪ Mantener durante el *puerperio* niveles de FVIII/FIX > 50 % un mínimo de 3 días tras parto por vía vaginal o 5 días si parto instrumentado o cesárea. Asociar *ácido tranexámico* hasta disminución de loquios
**Se ofrecerá la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal/preimplantacional principalmente en portadoras de hemofilia grave. Desde el punto de vista del manejo neonatal, si el feto es un varón no estudiado, se actuará como si se tratase de varón afecto hasta confirmación.*

En lo que respecta al recién nacido, en varones se recomienda disponer de una muestra de sangre de cordón con el objeto de determinar los niveles de FVIII/FIX, así como realizar estudio genético (3,12,22). En caso de niveles descendidos, la administración de vitamina K se realizará por vía oral y la prueba del talón se llevará a cabo realizando una adecuada compresión local. Asimismo, en caso de trabajo de parto prolongado y/o traumático en neonatos con diagnóstico de hemofilia moderada o grave, se deberá valorar la realización de ecografía transfontanelar (13,22).

Conclusiones

- El estudio y asesoramiento genético, así como el diagnóstico prenatal o preimplantacional, suponen un pilar fundamental en la planificación familiar de las mujeres portadoras de hemofilia.
- Ante un sangrado anormal en una portadora de hemofilia con niveles de factor superiores al 40 % hay que realizar un estudio de hemostasia para descartar cualquier otro trastorno que no lo justifique.
- El tratamiento hemostático en estas pacientes dependerá del tipo, la localización y la gravedad de la clínica hemorrágica.

- Durante la gestación es necesaria una monitorización clínica y analítica estrecha, así como una adecuada estadificación del riesgo hemorrágico materno y neonatal.
- Es necesario llevar a cabo un abordaje multidisciplinar (hematólogo, obstetra, anestesiólogo, etc.) de la gestación en estas pacientes para elaborar un plan de parto y un manejo terapéutico más adecuado.

Bibliografía

1. Kasper C, Lin J. How many carriers are there? Haemophilia. 2010;16:840-2.
2. Radic C, Rossetti L, Abelleyro M, Tetzlaff T, Candela M, Neme D. Phenotype-genotype correlations in haemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. J Thromb Haemost. 2015;13(4):530-9.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
4. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. Haemophilia. 2005;11:387-97.
5. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, Mingot-Castellano ME, Chitlur M, Fogarty PF, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. Haemophilia. 2016;22(6):912-8.
6. Hald K, Lieng M. Assessment of periodic blood loss: interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. J Minim Invasive Gynaecol. 2014;21(4):662-8.
7. D'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: lessons learned. Haemophilia. 2021;27(Suppl 3):75-81.
8. Dunn N, Miller R, Griffioen A, Lee C. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers and their partners experiences and their views on the testing of young females. Haemophilia. 2008;14:584-92.
9. Cousino M, Hazen R. Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. J Ped Psychol. 2013;38(8):809-28.
10. Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun MR, Sidonio MR. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. Haemophilia. 2015;21(6):761-5.
11. Siddiqi A, Ebrahim S, Soucie J, Parker C, Atrash H. Burden of disease resulting from hemophilia in the U.S. Am J Prev Med. 2010;38(Suppl 4):482-8.

12. Streif W, Knöfler R. Perinatal management of haemophilia. Hämostaseologie. 2020;40:226-32.
13. Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gyneaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top Guideline No. 71. BJOG. 2017;124:e193-263.
14. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/l/2006/05/26/14/con
15. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/lo/2010/03/03/2/con
16. Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders. Eur J Haematol. 2015;95(Suppl 81):2-10.
17. Chaudhury A, Sidonio Jr S, Jain N, Tsao E, Tymoszczuk J, Oviedo Ovando M, et al. Women and girls with haemophilia and bleeding tendencies: outcomes related to menstruation, pregnancy, surgery and other bleeding episodes from a retrospective chart review. Haemophilia. 2021;27:293-304.
18. Ray S, Ra A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(11):CD010338.
19. Mauser-Bunschoten EP, Kadir R, Laan ETM, Elfvinge P, Lotte Haverman L, Teela L, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. Haemophilia. 2020;00:1-7. DOI: 10.1111/hae.14221
20. Staber J, Croteau SE, Davis J, Grabowski EF, Kouides P, Sidonio RF Jr. The spectrum of bleeding in women and girls with haemophilia B. Haemophilia. 2018;24:180-5.
21. Marlière C, Mainidaux L, Lambert C, Hermans C. EHL-FIX in haemophilia B carriers with FIX deficiency. Haemophilia. 2020;26:e38-e40.
22. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Med J Aust. 2019;210(7):326-32.

Profilaxis en el paciente con hemofilia

M.ª T. Álvarez Román, R. Berrueco Moreno

Introducción

La profilaxis en el paciente con hemofilia se define como la administración regular de productos terapéuticos (ya sean concentrados de factor deficitario o tratamientos no sustitutivos) con el objetivo de mantener la hemostasia, prevenir el sangrado (especialmente a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia (1,2).

El tratamiento profiláctico está indicado en todo paciente con hemofilia A o B que presente un fenotipo hemorrágico grave, sin tener en cuenta el nivel basal de factor, pero ha de ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente (véase apartado "Beneficios del uso de la profilaxis") (1,3). Su objetivo ha sido mantener un nivel de actividad de los factores VIII y IX (FVIII/FIX) de al menos un 1 % con la idea de convertir a un paciente grave en moderado. Sin embargo, cada vez existe más evidencia de que un nivel de entre 1-3 % todavía es insuficiente para prevenir sangrados subclínicos, que también pueden evolucionar de manera progresiva hacia el daño articular (2,3). Por este motivo, actualmente sería recomendable conseguir un nivel valle de, al menos, un 3-5 % (1).

Tipos de tratamientos

Existen diferentes tipos de tratamiento profiláctico en la hemofilia A y B. La tabla 1 resume sus características principales. Los factores de vida media estándar (SHL, del inglés *standard half life),* tanto plasmáticos como recombinantes, siguen siendo una opción válida para la profilaxis en hemofilia.

Tabla 1

Características de los factores de vida media estándar, extendida y tratamientos no sustitutivos

	Vida media estándar (SHL)	Vida media extendida (EHL)	Tratamientos no sustitutivos (emicizumab)*
Vía de administración	Endovenosa	Endovenosa	Subcutánea
Origen	Plasmático o recombinante	Recombinante	Recombinante
Administración	▪ FVIII 3-4 veces/ semana ▪ FIX 2-3 veces/ semana	▪ FVIII 2 veces/semana y, en casos seleccionados, cada 5 o 7 días ▪ FIX 1 vez/semana, cada 2 semanas o cada 21 días	Semanal, cada 2 semanas, mensual
Momento de la administración	Preferiblemente a primera hora de la mañana	No es tan necesario administrarlo a primera hora de la mañana en casos seleccionados	Indistinto
Ventajas	▪ Mucha experiencia ▪ Buen perfil de seguridad ▪ Efectivos en profilaxis, tratamiento de sangrados y cirugía	▪ Mejor perfil de PK, mayor protección frente a sangrados ▪ Menos sangrados subclínicos, menos dolor ▪ Más actividad física ▪ Menor número de infusiones ▪ Buen perfil de seguridad ▪ Efectivos en profilaxis, tratamiento sangrados y cirugía ▪ Los EHL FIX permiten mantener FIX > 40 % una parte sustancial del tiempo	▪ Fácil administración ▪ Menos tedioso para el paciente ▪ Probable mayor adherencia ▪ Mayor protección frente al sangrado ▪ Niveles constantes en plasma ▪ Baja tasa de desarrollo de anticuerpos neutralizantes

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)

Características de los factores de vida media estándar, extendida y tratamientos no sustitutivos

	Vida media estándar (SHL)	Vida media extendida (EHL)	Tratamientos no sustitutivos (emicizumab)*
Desventajas	▪ Carga de tratamiento ▪ Difícil mantener factor > 1 % ▪ Inhibidores ▪ Coste	▪ Carga de tratamiento (algo menor que SHL) ▪ Riesgo de desarrollo de inhibidor (parece similar a SHL)** ▪ Coste (mayor SHL)	▪ Mucha menor experiencia (sobre todo en < 2 años) ▪ No hay datos de salud articular a largo plazo ▪ Difícil monitorización ▪ Coste ▪ Acceso limitado ▪ Solo útil en hemofilia A ▪ Se desconoce si aumentará el riesgo de inhibidor de FVIII
Comentarios	Los factores derivados de plasma parecen tener menor riesgo de inhibidor***	▪ El avance en parámetros de PK ha sido mucho mayor en EHL FIX que en los EHL FVIII ▪ En el caso del FVIII, se ha prolongado la $t_{1/2}$ 1,4-1,6 veces más que los SHL y en los EHL FIX, de 3 a 5 veces más	Efectivo en pacientes con y sin inhibidor

**Emicizumab es el único tratamiento no sustitutivo aprobado y comercializado.*

***Los datos finales de los ensayos clínicos que incluyen pacientes previamente no tratados aún no se han publicado.*

****Aunque no existe evidencia científica que avale recomendar el uso preferente de factores plasmáticos o recombinantes (véase la referencia 7 del capítulo "Tratamientos disponibles").*

$t_{1/2}$: semivida plasmática; PK: farmacocinética.

Los factores de vida media extendida (EHL, del inglés *extended half life)* con un mejor perfil de farmacocinética (PK) permiten aumentar la protección frente al sangrado con regímenes de tratamiento menos intensivos (1). Existen diferentes maneras prolongar la vida media ($t_{1/2}$) de los factores de coagulación (unión a la albúmina, a la fracción constante [Fc] de la inmunoglobulina o a polietilenglicol [PEG]). Hay que destacar que los productos pegilados no están autorizados en menores de 12 años en nuestro país. Entre los trata-

mientos no sustitutivos, el único autorizado es el emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de mimetizar la actividad del FVIII y, por tanto, solo útil para pacientes con hemofilia A con o sin inhibidor (4). Hay que mencionar que otros tratamientos no sustitutivos, como un RNAi de la antitrombina (fitusiran) y los anticuerpos contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI, por su sigla en inglés) están en fases avanzadas de desarrollo.

Un tema controvertido es el producto con el que se recomienda iniciar la profilaxis, es decir, si utilizar un tratamiento no sustitutivo o concentrados del factor deficitario (SHL o EHL). En este último caso, en los últimos años se ha debatido si el origen del concentrado, recombinante o plasmático, podría condicionar el riesgo de desarrollo de inhibidor frente al FVIII/FIX (especialmente alto en los pacientes con hemofilia A) (5,6). Existen múltiples estudios prospectivos y retrospectivos al respecto, pero la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha concluido que no hay un nivel de evidencia que permita recomendar el uso de productos plasmáticos frente a recombinantes para disminuir este riesgo. En esta misma línea, las recomendaciones de las últimas guías publicadas al respecto indican que para la elección del producto se debe involucrar a la familia de cara a tomar una decisión compartida (1,3).

Si un paciente presenta hemorragias intercurrentes a pesar de un régimen profiláctico concreto, se recomienda escalar el tratamiento, aumentando la dosis o frecuencia del producto administrado con el objetivo de aumentar los niveles valle (1). Se recomienda que cualquier cambio de factor se lleve a cabo una vez que el paciente haya recibido más de 150 exposiciones y sin antecedente de inhibidor (3).

Tipos de profilaxis

Podemos definir la profilaxis de acuerdo con el momento de iniciarla (Tabla 2) o de su intensidad (Tabla 3).

El inicio de la profilaxis con un régimen menos intensivo, consistente en comenzar con una infusión a la semana y realizar un aumento progresivo de la frecuencia a dos o tres veces por semana, permite que los niños de corta edad y sus familias se adapten a la carga que supone la infusión endovenosa del factor (5). Esto, no obstante, no es posible en todas las situaciones: aquellos pacientes que hayan presentado una hemorragia grave (por ejemplo, en el sistema nervioso central) deberán comenzar profilaxis con dosis altas de factor de manera inmediata una vez finalicen el tratamiento de dicha complicación. Por otra parte, en aquellos niños en los que no sea posible administrar el tratamiento por vía periférica

Tabla 2

Tipos de profilaxis según el momento de inicio (7)

Tipo	Definición
Profilaxis primaria	Administración regular del factor deficitario (o de un tratamiento no sustitutivo) en ausencia de enfermedad articular documentada por la exploración física y/o estudios de imagen, antes de los 3 años y/o antes del segundo hemartros clínicamente evidente
Profilaxis secundaria	Administración regular del factor deficitario (o de un tratamiento no sustitutivo) después de 2 o más hemartros pero antes del inicio de artropatía (> 3 años de vida)
Profilaxis terciaria	Administración regular del factor deficitario (o de un tratamiento no sustitutivo) después del inicio de una artropatía establecida. Generalmente se aplica a pacientes de edad adulta

Tabla 3

Regímenes de profilaxis en hemofilia A y B

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Dosis altas	25-40 UI/kg cada 48 h	40-60 UI/kg 2 veces por semana
El paciente mantiene nivel de factor > 1 % y mejora la tasa de sangrado articular, pero se asocia a mayor carga de tratamiento, peor adherencia y mayor coste		
Dosis intermedias	15-25 UI/kg 3 días por semana	20-40 UI/kg 2 veces por semana
Se ha relacionado con una disminución de la tasa anual de sangrados y es menos costosa, pero puede no ser suficiente en algunos pacientes		
Dosis bajas (con escalado de dosis según evolución)*	10-15 UI/kg 2-3 días por semana	10-15 UI/kg 2 días por semana
Es el más barato y reduce la tasa anual de sangrado (no tanto como los otros). Los resultados a largo plazo serán probablemente peores		
**Es importante tener en cuenta que debe realizarse una monitorización muy estrecha de estos pacientes, escalando en la frecuencia de administración según la evolución clínica y la aparición de hemorragias intercurrentes.*		

se recomienda la colocación de un acceso venoso central, aunque otra opción terapéutica podría consistir en iniciar tratamiento con una terapia no sustitutiva de administración subcutánea (1).

Tratamiento profiláctico individualizado

El tratamiento profiláctico individualizado y ajustado a las necesidades del paciente ha demostrado mejorar su coste-eficacia, además de generar un mayor beneficio clínico para el paciente (1,3). Para ello, además de tener en cuenta aspectos como si estamos frente a un paciente tratado o no tratado previamente (lo que puede afectar al tipo/régimen de tratamiento escogido) (8), debemos valorar el fenotipo hemorrágico y la farmacocinética del tratamiento que estamos administrando para realizar la profilaxis.

Las guías de la Federación Mundial de Hemofilia recomiendan realizar un estudio farmacocinético individualizado, ya que la $t_{1/2}$ del factor infundido presenta variaciones importantes interindividuales e intraindividuales (1,9). Existen herramientas de farmacocinética poblacional como MacMaster PopPK® (disponible en https://www.mcmasterpoppk.org) o MyPK FIT® (disponible en https://www.myPKFIT.com) que mediante un algoritmo bayesiano, y conociendo la edad y el peso del paciente, permiten obtener sus parámetros de PK con solo 2-3 muestras (10).

Con la PK y el fenotipo hemorrágico podemos fijar el nivel valle óptimo para proteger al paciente del sangrado, así como ajustar la dosis y la frecuencia del tratamiento administrado.

El fenotipo hemorrágico también depende de otros factores. Por ejemplo, la edad en la que el paciente presenta su primer hemartros ayuda a predecir su fenotipo hemorrágico en los años posteriores (11). Así, se deben tener en cuenta factores genéticos (mutación causante de la hemofilia, niveles de otras proteínas procoagulantes o anticoagulantes, tipo de respuesta inflamatoria), estado físico (presencia de artropatía y/o articulaciones diana, estado muscular, etc.), características relacionadas con la conducta (personalidad arriesgada frente a temerosa) o adherencia o nivel de actividad física/sedentarismo (1).

Beneficios del uso de la profilaxis

Todos los tipos de profilaxis, independientemente de su intensidad, han demostrado tener beneficios sobre el tratamiento a demanda: disminuyen los sangrados intercurrentes (articulares y en otras localizaciones como el sistema nervioso central) y la dependencia hospitalaria por complicaciones asociadas a hemorragias; mejoran la percepción de la calidad de vida (12); y previenen el daño articular a largo plazo en pacientes con hemofilia grave (13), especialmente cuando el tra-

tamiento se inicia en una edad muy temprana (2). En el caso concreto de la profilaxis terciaria, sus efectos no se centran solo en la mejoría del estado articular, sino en que previenen hemorragias de riesgo vital, reducen el dolor y mantienen, o incluso mejoran, la calidad de vida de los pacientes (14).

En cuanto a los tratamientos de más reciente aparición, el uso de factores de vida media extendida, al reducir el número de inyecciones endovenosas semanales, también se ha relacionado con una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en diferentes edades (15). Por otra parte, el tratamiento profiláctico con métodos no sustitutivos también ha mejorado la percepción de la calidad de vida en pacientes con inhibidores (16).

Adherencia y educación sanitaria

A pesar de los beneficios aportados por la profilaxis, estos dependen de que el paciente muestre una correcta *adherencia* al tratamiento (17). Es crucial que el equipo tratante identifique posibles problemas a este nivel. Se puede hacer a través de métodos subjetivos (registros del paciente o de farmacia, entre otros) (17,18) o de cuestionarios específicos –VERITAS-Pro (19) o Haemo-Adhaesione (20)–. La tabla 4 resume las principales barreras identificadas a este respecto, así como diferentes estrategias para conseguir mejorarla (18,21-23).

De entre todas, cabe destacar la *edad:* mientras que los niños < 12 años tienen una mayor adherencia al tratamiento (relacionada con el control parental), en los adolescentes (durante el periodo de transferencia a un centro de adultos) y los adultos jóvenes (al alcanzar la independencia) la adherencia es significativamente peor (18). En el paciente anciano, la artropatía avanzada y la presencia de otras comorbilidades constituyen barreras para una correcta adherencia. Además de darles a conocer los beneficios de la profilaxis terciaria (14), estos pacientes precisan de un seguimiento más estrecho por parte de un equipo multidisciplinar (en especial, psicólogos y trabajadores sociales) que identifique correctamente las barreras del paciente para el cumplimiento de la profilaxis (24).

Telemedicina

La implantación de la telemedicina permite la interacción a distancia y se contempla como una herramienta fundamental para la monitorización de pacientes con patologías crónicas como la hemofilia (25). Los candidatos han de ser seleccionados adecuadamente: pacientes jóvenes o cuidadores con buen

Tabla 4

Barreras identificadas para la adherencia a la profilaxis y estrategias potenciales para mejorarla (18,21-23)

Barreras	Estrategias de mejora
Relacionadas con el paciente: - Información y creencias sobre la enfermedad - Edad: adolescencia y adulto joven - Habilidad para administrar el tratamiento - Comorbilidades - Enfermedad mental (ansiedad, depresión) *Relacionadas con la enfermedad:* - Tendencia hemorrágica *Relacionadas con el tratamiento:* - Acceso venoso - Régimen de tratamiento y frecuencia de administración - Costes directos e indirectos - Costes percibidos *Asociados al sistema de salud:* - Acceso a centros especializados - Cobertura sanitaria *Factores socioeconómicos:* - Idioma - Diferencias culturales - Alfabetización en salud (capacidad de entender las explicaciones de los profesionales de la salud) - Balance entre las necesidades del niño y las del resto de la familia - Soporte social/parental inadecuado	*Educación* (presencial, multimedia, web/app, por parte de otros pacientes, individualizada a cada paciente) dirigida a *mejorar la alfabetización en salud* sobre: - Beneficios de la profilaxis - Acceso venoso - Empoderamiento *Mejora de la comunicación:* - Portales web para pacientes - Aplicaciones móviles: eHealth, recordatorios - *Programas de transición* a unidades de adultos - Estrategias de motivación en el autocuidado - Soporte social y emocional *Modificación del tratamiento:* - Empoderamiento del paciente mediante *decisiones compartidas* - Cambios del régimen de profilaxis - Tratamientos de vida media extendida o de administración subcutánea *Monitorización:* - Registros - Observación a través de app móviles *Recordatorios:* - Mensajes de texto - Aplicaciones móviles *Incentivos* (apropiados a la edad): - Recompensas - Beneficios fiscales - Disminuir el absentismo escolar/laboral - *Asegurar necesidades* sociales/psicosociales

nivel sociocultural y pericia con las nuevas tecnologías, especialmente si viven alejados de un Centro Integral para el Tratamiento de la Hemofilia (26). La telemedicina permite mejorar la gestión de la atención farmacéutica, controlar la adherencia, valorar la gravedad de la localización del sangrado mediante videoconferencia, recibir información de la actividad física del paciente, entregar resultados, realizar el seguimiento de pacientes e impartir programas educacionales (26).

Medición de los resultados

La utilidad del régimen profiláctico, individualizado y consensuado en cada paciente debe ser evaluada de manera periódica y debe incluir datos clínicos estandarizados e indicadores reportados por los pacientes. Su importancia radica en que permiten que la atención esté centrada en el paciente, así como evaluar la calidad de la atención y de los servicios. Se diferencian dos tipos: los PROM *(patient reported outcomes measures)*, que evalúan los *resultados* reportados por los pacientes; y los PREM *(patient reported experience measures)*, que recogen la *experiencia* del paciente durante el proceso asistencial y su nivel de *satisfacción* (27) (Tabla 5).

Tabla 5
Evaluación de los resultados

	Ejemplos	Periodicidad
Datos clínicos estandarizados	▪ Número de infusiones ▪ Tasa anual de sangrados (articulares y no articulares) ▪ Estado articular: HJHS, escala Gilbert, HEAD-US ▪ Presencia de articulación/es diana	Semestral/anual
PROM	▪ Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud ▪ Cuestionarios de capacidad funcional ▪ Síntomas subjetivos (por ejemplo, dolor)	Anual/bienal
PREM	▪ Cuestionarios de satisfacción/experiencia ▪ NPS (Net Promoter Score: mide promotores/detractores)	Semestral/anual

Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS es un concepto multidimensional que se relaciona con el impacto de una enfermedad y su tratamiento, con la percepción de la satisfacción sobre el bienestar del paciente. El uso de cuestionarios validados permite evaluar los resultados de una intervención desde el punto de vista del paciente y ayuda a que los profesionales sanitarios aprendan a determinar cómo afectan los síntomas derivados de la enfermedad en la vida de sus pacientes (28).

Existen múltiples cuestionarios disponibles en la bibliografía para evaluar la CVRS de los pacientes con hemofilia, unos genéricos y otros específicos de la enfermedad. Es importante elegir cuestionarios que, además de una correcta fiabilidad, validez y sensibilidad, estén validados en castellano y adaptados a nuestro nivel cultural, así como a la edad del paciente (28) (Tabla 6).

Tabla 6
Ejemplos de cuestionarios CVRS

Cuestionarios CVRS	Edad pediátrica	Adultos
Genéricos (29-31)	Peds-QL EQ-5D-Y	SF-36 EQ-5D/EQ-5D-5L/EQ-5D-3L
Específicos (32-35)	CHO-KLAT Haemo-QoL (I, II, III, versión corta) Cuestionario Toddler	Hemofilia QoL Hemofilia Well-Being Index Haemo-QoL-A Haemo-QoL-A-QoL elderly

Conclusiones/perspectivas

- El objetivo de la profilaxis debe ser mantener la hemostasia, prevenir el sangrado (especialmente a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia.
- Se recomienda el régimen profiláctico en todos los pacientes con hemofilia A o B que presenten un fenotipo hemorrágico grave y, siempre que sea posible, profilaxis primaria.

- La elección del agente para iniciar la profilaxis, concentrados de factor o tratamiento no sustitutivo, dependerá de las características del paciente y será una decisión consensuada con el paciente o los cuidadores principales (en caso de que los pacientes sean menores de edad). Hay que tener en cuenta que la experiencia y los datos disponibles con los tratamientos no sustitutivos son menores que con los concentrados de factor.
- En caso de utilizar concentrados de factor, se recomienda alcanzar niveles valle de, al menos, un 3-5 %.
- Si el paciente presenta mal control del sangrado se recomienda escalar el tratamiento, aumentando la dosis y/o frecuencia del producto administrado con el objetivo de incrementar los niveles valle. Además, se debería descartar que el paciente hubiera desarrollado un inhibidor.
- Se recomienda que cualquier cambio de factor se lleve a cabo una vez que el paciente haya recibido más de 150 exposiciones y sin antecedente de inhibidor.
- El tratamiento debe ajustarse a las necesidades de cada paciente y ser individualizado. Para ello, se han de tener en cuenta el estudio PK, el estado articular, la actividad física, la adherencia al tratamiento y el estilo de vida.
- Es crucial una evaluación de la adherencia al tratamiento y establecer estrategias de mejora si esta no es adecuada.
- Es recomendable la implantación de programas de telemedicina para una mejor monitorización del paciente y una mejor gestión de los recursos.
- El régimen de tratamiento administrado debe ser evaluado de manera periódica, incluidos datos clínicos estandarizados e indicadores reportados por los pacientes.

La figura 1 resume los aspectos a tener en cuenta de cara a individualizar el tratamiento en pacientes no tratados/tratados previamente.

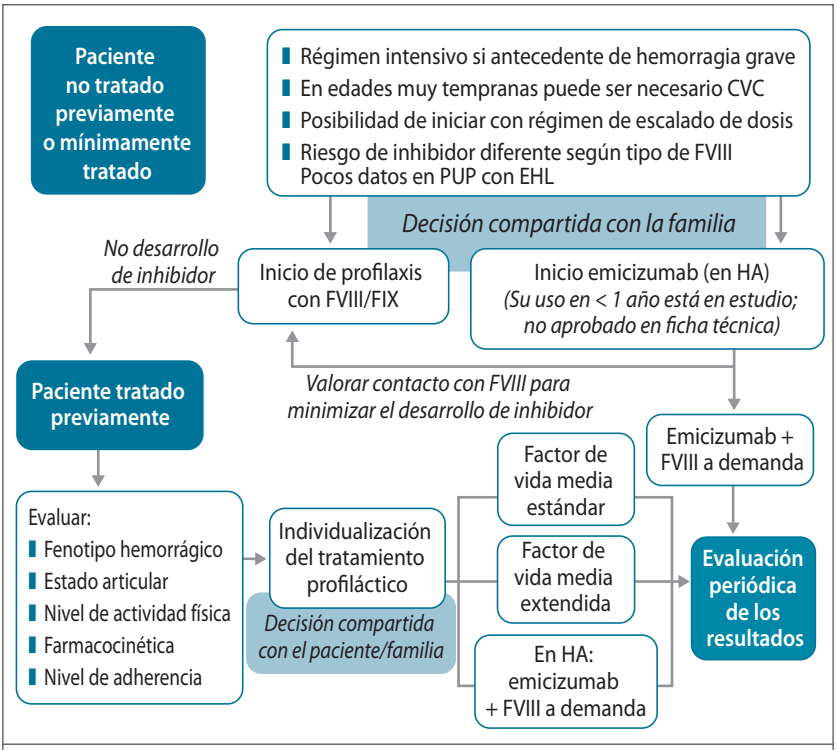


Figura 1. Esquema de tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A y B.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26(Suppl 6):1-158. DOI:10.1111/hae.14046
2. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.
3. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B. Br J Haematol. 2020;1-12.

4. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. 2019 Nov;25(6):979-87.
5. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016 May;14(5):1105-9.
6. Hermans C. Guidelines for the prophylaxis of haemophilia A and B: new horizons and ambitions. Br J Haematol. 2020;109(5):643-4.
7. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014 Nov;12(11):1935-9.
8. Young G. Management of children with hemophilia A: how emicizumab has changed the landscape. J Thromb Haemost. 2021 Jul;19(7):1629-37.
9. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia. 2011 Jan;17(1):2-10.
10. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Jetter A, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. Haemophilia. 2013 Jul;19(4):481-6.
11. Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. Haemophilia. 2005 Sep;11(5):438-43.
12. Oldenburg J, Tran H, Peyvandi F, Núñez R, Trask P, Chebon S, et al. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors-A non-interventional study. Haemophilia. 2021 May;27(3):398-407.
13. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007 Aug;357(6):535-44.
14. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. 2013;11(6):1119-27.
15. Mancuso M, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. J Clin Med. 2017;6(4):39.
16. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, Trask P, Callaghan MU, Young G, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. Haemophilia. 2019;25(1):33-44.

17. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1677-86.
18. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. Haemophilia. 2015;21(4):458-64.
19. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Galindo-Piñana P, Nieto-Munuera J, Duncan N, López-Pina JA. Validation of the VERITAS-Pro treatment adherence scale in a Spanish sample population with hemophilia. Patient Prefer Adherence. 2017;11:653-60.
20. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Castiello-Munuera Á, Moreno-Moreno M, López-Pina JA. Haemo-adhaesione: a new measure of adherence for adolescent and adult patients with haemophilia. Patient Prefer Adherence. 2020;14:455-65.
21. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment-adherence-in-hemophilia. Patient Prefer Adherence. 2017 Sep;1677-86.
22. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2009;7(3):413-20.
23. Lee Mortensen G, Strand AM, Almén L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. Haemophilia. 2018;24(6):862-72.
24. Von Mackensen S, Gringeri A, Siboni SM, Mannucci PM. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. Haemophilia. 2012 May;18(3):345-52.
25. Valentino LA, Skinner MW, Pipe S. The role of telemedicine in the delivery of healthcare in the COVID-19 pandemic. Haemophilia. 2020;26(5)e230-1.
26. Boccalandro EA, Dallari G, Mannucci PM. Telemedicine and telerehabilitation: current and forthcoming applications in haemophilia. Blood Transfus. 2019;17(5):385-90.
27. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. Value Health. 2003;6(5):522-31.
28. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, Price VE, Gouw SC, Peters M, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. Haemophilia. 2017;23(4):497-510.
29. Ramos-Goni JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Farina Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling data quality issues to estimate the Spanish EQ-5D-5L value set using a hybrid interval regression approach. Value Health. 2018 May;21(5):596-604.

30. Alonso J, Prieto L, Anto JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. Med Clin (Barc). 1995 May;104(20):771-6.

31. Badia Llach X, Benavides Ruiz A, Rajmil Rajmil L. Instruments for measuring health-related quality of life in children and adolescents with asthma. An Esp Pediatr. 2001 Mar;54(3):213-21.

32. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, Wakefield CD, Barnard D, Wu JKM, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). Haemophilia. 2004 Mar;10(Suppl 1):34-43.

33. García-Dasi M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. Haemophilia. 2015 Jul;21(4):458-64.

34. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. Int J Behav Med. 2013 Dec;20(4):609-17.

35. Remor E, Arranz P, Quintana M, Villar A, Jiménez-Yuste V, Díaz JL, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the "Hemofilia-QoL". Haemophilia. 2005 Nov;11(6):603-10.

Manejo del paciente con inhibidor

M.ª F. Martínez García, R. Núñez Vázquez

Introducción

El tratamiento habitual de la hemofilia se basa en la administración del factor deficitario, que puede desencadenar la aparición de aloanticuerpos dirigidos frente al FVIII o FIX exógenos y la consiguiente neutralización de la actividad del factor infundido. El desarrollo de un inhibidor conlleva una mayor dificultad para la prevención y tratamiento de eventos hemorrágicos y un aumento del riesgo de morbilidad crónica, particularmente de artropatía, dolor, discapacidad física y empeoramiento de la calidad de vida (1). A pesar de la introducción de nuevas moléculas con mecanismo de acción diferente entre las opciones terapéuticas disponibles para la hemofilia, la aparición de un inhibidor continúa siendo una complicación seria que condiciona el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia (2).

Factores de riesgo

Diversos factores se han implicado en el riesgo de formación de inhibidores. Entre ellos se pueden considerar los factores genéticos no modificables y los factores ambientales posiblemente modificables:

- *Factores genéticos no modificables:*
  - Tipo de mutación: el factor genético más importante es el tipo de mutación. Las grandes deleciones, especialmente las que afectan a varios dominios son las que presentan mayor riesgo; a continuación, se situarían las mutaciones sin sentido. Las pequeñas deleciones, mutaciones de cambio de sentido y las mutaciones en las zonas de procesamiento de ARN *(splicing)* son las que

tienen menos probabilidades de desarrollar un inhibidor. La inversión del intrón 22, responsable del 40-50 % de las hemofilias A graves, presenta un riesgo de formación de inhibidor del 20 % aproximadamente (3).
- Etnicidad: existe cierta controversia en este punto pero se ha descrito un riesgo de 1,9 a 4,7 veces mayor en personas no caucásicas (ascendencia africana negra > latinoamericana > caucásica) (4).
- Historial familiar: se ha descrito un riesgo 3,2 veces mayor (95 % CI: 2,1-4,9) si hubiera un miembro de la familia con inhibidores (5).

Se han descrito algunos polimorfismos como el de CTLA-4 que podrían disminuir el riego de formación de inhibidores; por el contrario alelos de IL-10 (alelo 134) y TNF-α (-308 A/A), así como haplotipos del F8 como H3 o H4 y polimorfismos HLA podrían favorecer su desarrollo (riesgo dos veces mayor para el HLADR15 y HLA-DQ6) (6).

- *Factores ambientales posiblemente modificables.* Los factores ambientales que se han sugerido inciden en el riesgo de formación de inhibidores e incluyen tanto los factores relacionados con el tratamiento como los factores de riesgo que activan el sistema inmunológico, conocidos como señales de "peligro", en referencia a la liberación de sustancias inflamatorias de los tejidos lesionados y a la exposición intensiva a concentrados de factor (7). Se ha postulado la posibilidad de reducir el riesgo de desarrollo de inhibidores evitando cirugías demorables y limitando los tratamientos intensivos de episodios hemorrágicos cuando sea posible en niños que todavía no hayan alcanzado los 50 días de exposición al FVIII o al FIX. El inicio temprano de la profilaxis también podría reducir el riesgo del desarrollo de inhibidores, aunque esto sigue siendo controvertido (8).

Por el contrario, algunos autores proponen que el riesgo de desarrollar un inhibidor clínicamente relevante puede depender principalmente de la capacidad intrínseca (genética) del paciente para generar respuestas protectoras antiinflamatorias y/o inmunorreguladoras más que de la presencia de señales de peligro durante la administración del factor (9).

Respecto al tipo de factor empleado, el estudio SIPPET *(Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers)* mostró una tasa de inhibidores mayor en pacientes no tratados previamente (PUP) que recibieron concentrados de FVIII recombinante, en comparación con quienes recibieron concentrados de FVIII/factor de Von Willebrand (FvW) derivados del plasma (44,5 % *vs.* 26,7 % para todos los inhibidores; 28,4 % *vs.* 18,5 % para inhibidores de alto título) (10). Los nuevos factores recombinantes no fueron incluidos y, por tanto, no es posible sacar conclusiones sobre sus riesgos relativos.

Por su parte, la EMA/AEMPS concluye que no existe evidencia científica que avale recomendar el uso preferente de factores plasmáticos o recombinantes (véase la referencia 7 del capítulo "Tratamientos disponibles").

Respecto a los nuevos concentrados de FVIII y FIX comercializados en los últimos años derivados de líneas celulares humanas y de vida media prolongada (EHL, del ingles *extended half life),* en los estudios de pacientes tratados previamente (PTP) que cambiaron a estos nuevos concentrados la tasa de formación de inhibidores ha sido baja. Existen algunas razones teóricas para sospechar que la inmunogenicidad de estos nuevos concentrados de factor podría ser menor que la de los concentrados ya establecidos. Algunos de estos nuevos productos (rFVIIIFc, estudio en fase III PUP A-LONG) han comunicado datos de formación de inhibidores en PUP con una incidencia total del 31,1 % (28/90) y del 15,6 % para los de alto título (≥ 5 UB/ml), menor de la que se había comunicado anteriormente (11).

Incidencia

Existe una gran variabilidad en la bibliografía respecto a la frecuencia de inhibidores. En el caso de la hemofilia A la frecuencia global de aparición de inhibidores varía según las series entre el 3 % y el 52 %, aunque se considera que un 30 % de los pacientes con hemofilia A grave desarrollarán un inhibidor y menos frecuentemente en los casos de hemofilia A moderada/leve (3-13 %) (12). En hemofilia B la incidencia global se sitúa entre 1,5 y 5 %, y es de un 9-23 % para pacientes con deficiencia grave (13). En un estudio reciente de una cohorte de hemofílicos B graves del grupo PedNet, la incidencia acumulada de inhibidores a los 75 DE fue del 9,3 % para todos los inhibidores y del 5 % para los inhibidores de títulos altos (14). Su incidencia es más baja en hemofilia B por la homología molecular que presenta el FIX con otras proteínas vitamina K dependientes, la menor proporción de formas graves en hemofilia B (30-40 %) y una mayor frecuencia de mutaciones de bajo riesgo en los pacientes con hemofilia B.

Es importante distinguir entre prevalencia e incidencia. Pacientes con inhibidores transitorios o aquellos inhibidores que han sido eliminados por el tratamiento no se incluyen en la prevalencia y sí en la incidencia (número de casos en un periodo concreto, generalmente 1 año). Una revisión sistemática de la epidemiología de los inhibidores en hemofilia A situó la prevalencia global de inhibidores en hemofilia A en un 5-7 %, mientras que en los pacientes graves es sustancialmente mayor, entre 12 % y 13 % (15). Como los pacientes con hemofilia grave de forma típica presentan

episodios hemorrágicos frecuentes, la aparición de un inhibidor es un evento que se produce en edades tempranas de la vida. Los estudios de incidencia de inhibidor muestran el mayor riesgo en las primeras 50 exposiciones al factor, especialmente entre los 10-20 primeros días de exposición al tratamiento sustitutivo (16).

Diagnóstico

Se debe sospechar la existencia de un inhibidor ante una respuesta clínica y/o analítica menor de la esperada luego de la administración del factor.

Su presencia se confirma mediante la detección de inhibidores con técnicas de laboratorio como el test de Kasper o el test de mezclas que se utiliza como cribado y la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen con la que se confirma y cuantifica el título del inhibidor (17).

Debido al riesgo de aparición de inhibidores durante los primeros años de vida, se recomienda la monitorización periódica del estatus de inhibidor después de recibir las primeras dosis de concentrado de factor. Se aconseja una determinación cada cinco dosis hasta las 20 primeras dosis de exposición (DE). Posteriormente cada 10 DE hasta al menos las 50 DE y luego 1-2 veces al año durante el seguimiento de los pacientes graves y al menos 1 vez al año en pacientes leves-moderados según la frecuencia de tratamiento.

La determinación de inhibidores, aparte de realizarse debido a la sospecha clínica o analítica y de rutina, debe realizarse en todos los pacientes que han sido tratados intensivamente durante más de 5 días, dentro de las 4 semanas de la última infusión (17).

Los pacientes con inhibidor pueden ser bajos respondedores (títulos de inhibidor siempre ≤ 5 UB/ml –bajo título–, a pesar de exposición reiterada al factor deficitario) o altos respondedores (alcanzan títulos de inhibidor > 5 UB/ml –alto título– en algún momento). Esto va a tener repercusión en el tratamiento como veremos en el apartado siguiente.

Tratamiento

El tratamiento del paciente hemofílico con inhibidor se puede dividir en dos partes: tratamiento y prevención de los episodios hemorrágicos y erradicación del inhibidor mediante los tratamientos de inducción a la inmunotolerancia (que trataremos en el siguiente).

Manejo de sangrados agudos

La elección del fármaco para el tratamiento de los sangrados agudos en pacientes con inhibidor dependerá del título de inhibidor, la respuesta clínica al fármaco, la localización y naturaleza del sangrado y la disponibilidad de cada producto. Los productos más utilizados suelen ser los agentes *bypass:* rFVIIa (NovoSeven®) y complejo de concentrado protrombínico activado (CCPa), como por ejemplo FEIBA® (17).

En el caso de pacientes que sean bajos respondedores, el tratamiento con dosis altas de FVIII o FIX suele ser la primera opción, pudiéndose considerar también en pacientes altos respondedores con título de inhibidor bajo o negativo en el momento actual, que presenten una hemorragia grave siempre y cuando la duración del tratamiento sea corta, ya que se producirá una respuesta anamnésica. En el caso de pacientes con hemofilia B, habrá que valorar el riesgo de reacciones anafilácticas previo a la reintroducción de concentrados de FIX (17,18).

Factor VIII

Se debe administrar a dosis altas, aportando la cantidad necesaria para neutralizar el título de inhibidor (25 UI/kg x UB), más la dosis necesaria para obtener unas cifras de FVIII en valores terapéuticos. Se recomienda una monitorización frecuente de los niveles de factor.

Desmopresina

En pacientes con hemofilia A leve y título bajo de inhibidor, el tratamiento con desmopresina puede ser útil para el tratamiento de hemorragias menores, ya que libera del endotelio los depósitos de FVIII endógeno. Las dosis utilizadas son las habituales para pacientes con hemofilia A sin inhibidor o enfermedad de Von Willebrand (18).

CCPa (FEIBA®)

Derivado plasmático que contiene diversos factores de coagulación incluido FIX y trazas de FVIII, por lo que puede desencadenar respuesta anamnésica (aproximadamente en un 30 % de los casos) y en pacientes con hemofilia B con inhibidor podría desencadenar reacciones anafilácticas (17).

La dosis dependerá de la gravedad de la hemorragia; la dosis más usual es de 50-85 UI/kg y puede repetirse según necesidad. Se recomienda no sobrepasar la dosis de 200 UI/kg al día (17).

Hay que tener cuidado con el uso concomitante de antifibrinolíticos, concentrados de FVIII o tratamiento con emicizumab debido al riesgo de trombosis y/o microangiopatía trombótica (MAT) (17).

rFVIIa (NovoSeven®)

Compuesto recombinante que no produce respuesta anamnésica. La dosis recomendada es de 90-270 μg/kg cada 2-3 horas al menos 2 dosis para luego espaciar gradualmente las dosis hasta el control de la hemorragia.

En caso de falta de respuesta a un agente *bypass* se puede cambiar al otro. Si aún así no es suficiente, se puede alternar el tratamiento entre ambos (tratamiento secuencial), preferiblemente cuando el paciente se encuentre en un centro con amplia experiencia y capacidad de monitorizar la aparición de trombosis o MAT (17).

Opciones terapéuticas para pacientes con inhibidores

Actualmente existen múltiples moléculas en estudio planteadas como opción terapéutica profiláctica para pacientes con hemofilia A y B con y sin inhibidor. De estas, la única comercializada es emicizumab.

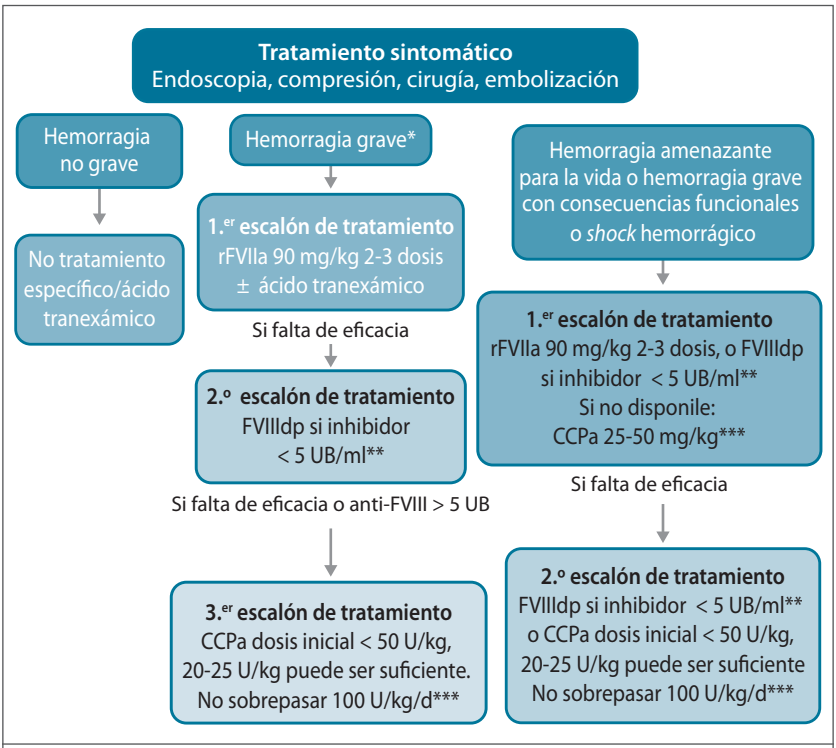
Emicizumab (Hemlibra®)

Anticuerpo biespecífico de administración subcutánea, cuyo mecanismo de acción se basa en unir el factor IX activado y el factor X, imitando la función del FVIII endógeno, para lograr activar la vía común y dar lugar a una hemostasia eficaz. Al no presentar ninguna relación estructural con el FVIII no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos contra el FVIII. Actualmente está aprobado su uso para el tratamiento profiláctico de pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con o sin inhibidores. Ha demostrado en múltiples ensayos tasas anualizadas de sangrado inferiores a las reportadas en pacientes sin inhibidor en profilaxis con FVIII y en pacientes con inhibidor con o sin tratamiento profiláctico con agentes *bypass* (17,19).

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas (dosis de mantenimiento). La elección de una u otra pauta de mantenimiento depende de la experiencia

del médico y en muchos casos del peso del paciente para lograr la mayor optimización de los viales de emicizumab.

En caso de requerir agente *bypass* por sangrado intercurrente, se recomienda la administración de rFVIIa a las dosis más bajas posibles. Se debe evitar el uso de CCPa, ya que se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) (17,20) (Figura 1).



Fuente: traducido y adaptado de referencia 37.

**Sangrado que produce una caída de hemoglobina de 2 g/dl o más, requerimiento de transfusión de 2 o más concentrados de hematíes. **Siempre y cuando se disponga de título de inhibidor reciente (< 1 mes) con niveles < 5 UB y luego de pasadas al menos 2-3 horas de la última infusión de rFVIIa. ***Monitorizar cifra de plaquetas, LDH, función renal, hapatoglobina y presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica.*

Figura 1. Tratamiento del episodio hemorrágico en pacientes con inhibidor en tratamiento con emicizumab.

Otros anticuerpos bioespecíficos FVIII

Mim-8 y KY1049 (Kymab): ambos con mecanismos de acción similares al emicizumab. Opción válida para pacientes con hemofilia A con o sin inhibidor (producto en fase de investigación aún no autorizado en Europa).

*Terapia con fármacos rebalanceadores de la hemostasia**

- *Inhibidor de antitrombina III:* mediante una molécula sintética de RNAi se inhibe la síntesis de antitrombina, por lo que aumentan los niveles de trombina. Opción para pacientes con hemofilia A o B, con o sin inhibidor (21).
- *AntiTFPI:* anticuerpo monoclonal que bloquea la acción del TFPI facilitando la producción de trombina. Opción para pacientes con hemofilia A o B, con o sin inhibidor (22).
- *Inhibidor de proteína C activa (= serpina):* inhibidor de la serina proteasa para así inhibir específicamente la proteína C activa, que es un potente anticoagulante que limita la producción de trombina (23).

**Estos tres productos están en fase de investigación y su uso aún no está autorizado en Europa.*

Tratamiento erradicador del inhibidor

Inmunotolerancia

A pesar de controlar entre el 70 % al 80 % de los episodios hemorrágicos asociados con inhibidores de alto título, la eficacia hemostática de los agentes *bypass* es algo impredecible y no alcanza la respuesta observada con los concentrados de factor en los pacientes sin inhibidor. Por tanto, la erradicación de un inhibidor frente al FVIII a través de la inmunotolerancia (ITI, del inglés *immune tolerance induction),* que consiste en la administración de dosis altas de factor normalmente cada 24-48 horas, se ha considerado esencial, especialmente en los niños. Sin embargo, incluso en niños mayores y adultos con hemofilia grave, la ITI también se ha indicado en varios contextos:

- Adultos con desarrollo reciente de inhibidores.
- Pacientes jóvenes y adultos con inhibidores de larga duración que nunca intentaron ITI.
- Pacientes con antecedentes fallidos de ITI para quienes un rescate aún podría ser efectivo (24).

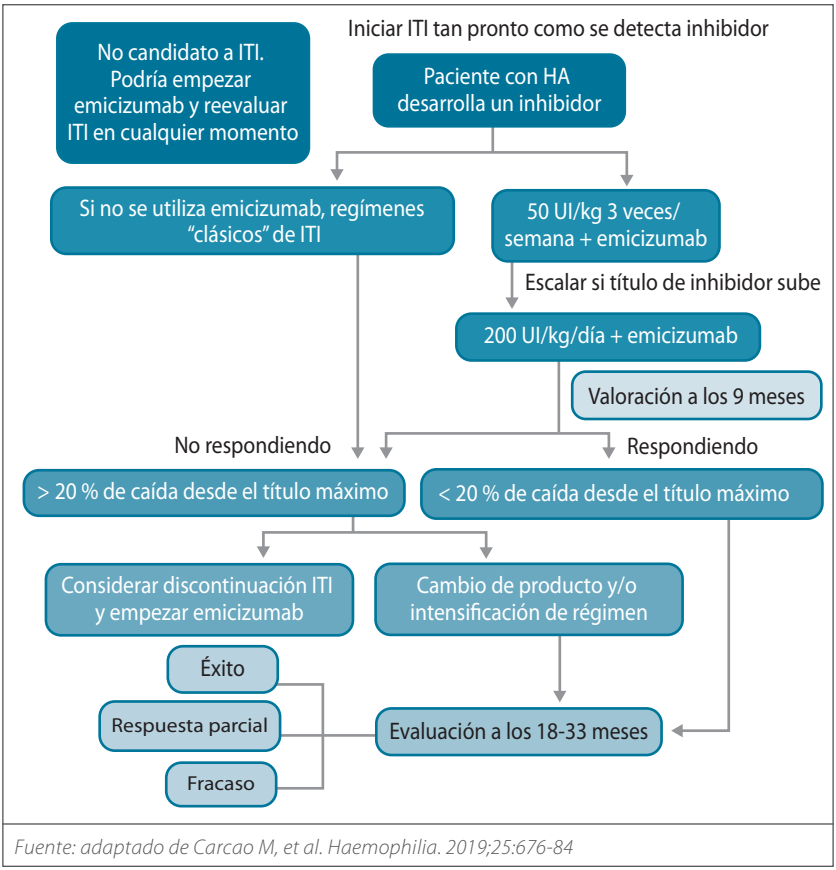
Aunque la ITI se ha utilizado desde la década de 1970, no se ha identificado un régimen universalmente aceptado. El estudio internacional ITI no encontró diferencias en eficacia entre dosis altas (FVIII 200 UI/kg/día) y dosis bajas (FVIII 50 UI/kg 3 veces/semana) en pacientes con buenos predictores de éxito de ITI, con un mayor tiempo necesario para alcanzar la tolerancia y un número de hemorragias aumentado con la estrategia de bajas dosis (25).

La tasa de éxito de la ITI oscila entre el 60 % y el 80 % en pacientes con hemofilia A grave. Cuando un paciente no responde a un primer régimen de ITI, un cambio de pauta, consistente en un aumento de dosis o un cambio en el producto de FVIII, junto con la administración de un inmunosupresor (por ejemplo, rituximab) se ha considerado apropiado (26).

La disponibilidad de un tratamiento como emicizumab, efectivo para el control de hemorragias, puede obviar la necesidad de regímenes de ITI a dosis altas. Sin embargo, el principal argumento utilizado a favor de mantener la estrategia de erradicación del inhibidor se basa en que los pacientes que reciben emicizumab todavía van a requerir en algún momento tratamiento hemostático, ya sea para el control de potenciales hemorragias, traumatismos o procedimientos quirúrgicos.

Otra consideración en apoyo de la erradicación del inhibidor es tener la posibilidad de ofrecer a estos pacientes opciones de futuro como la terapia génica, ya que actualmente la presencia de un inhibidor podría suponer una contraindicación (24).

Además, hay que tener presente que emicizumab reduce significativamente la frecuencia de episodios hemorrágicos en comparación con la profilaxis con agentes *bypass* en hemofílicos con inhibidor (27). Se ha descrito un régimen de ITI con emicizumab concomitante conocido como "protocolo de Atlanta" en pacientes pediátricos con inhibidores. Se identificaron siete hemofílicos con inhibidor en un solo centro en Atlanta (Georgia, EE. UU.), , con una edad media de 2 años, 5 de los cuales habían sido sometidos a intentos previos de ITI. El protocolo consiste en el uso de emicizumab a la dosis de carga recomendada de 3 mg/kg/semana durante cuatro dosis, seguidas de 1,5 mg/kg/semana o 3 mg/kg/2 semanas para mantenimiento e ITI con cualquier FVIII recombinante o derivado de plasma a dosis de 50 a 100 UI/kg 3 veces por semana comenzando 4 semanas o más después del inicio de emicizumab. Tres pacientes lograron negativizar el inhibidor y 2 de estos pacientes lograron una recuperación normal de FVIII (28). La profilaxis con emicizumab puede representar una opción que favorezca regímenes de ITI a dosis bajas, con la consiguiente reducción de la carga de tratamiento y de la necesidad de dispositivos de acceso venoso central. El grupo FIT (Future of Immunotolerance Treatment) ha propuesto un algoritmo para ITI (Figura 2).



Fuente: adaptado de Carcao M, et al. Haemophilia. 2019;25:676-84

Figura 2. Posible algoritmo de tratamiento para pacientes con inhibidores en la era de las terapias sin factor.

Varios estudios están en curso o a punto comenzar con el objetivo de explorar el uso de emicizumab durante la ITI (identificador en ClinicalTrials.gov NCT04030052, NCT04303572, NCT04303559) (29-31). El estudio denominado MOTIVATE (NCT04023019) plantea tres enfoques diferentes:

- ITI sin emicizumab.
- ITI en combinación con emicizumab.
- Emicizumab solo sin intento de ITI (32).

La evidencia disponible en cuanto a la erradicación del inhibidor en hemofilia B es escasa. El éxito de la ITI en hemofilia B es menor que en HA; se sitúa entre el 13 y el 31%, según las series. La ITI se puede valorar en aquellos pacientes con títulos altos de inhibidor o inadecuada respuesta clínica a las infusiones de FIX, pero, dadas las potenciales reacciones anafilácticas al FIX, el riesgo de síndrome nefrótico y la baja probabilidad de alcanzar tolerancia inmune se suele recomendar no realizar la ITI o hacerlo con extrema cautela, adoptando protocolos de desensibilización o combinando la infusión de concentrados de FIX con inmunomodulación. Se puede considerar el uso de rituximab junto con concentrado de FIX y tratamiento inmunosupresor tras fracaso de la ITI y desarrollo de reacciones alérgicas y/o síndrome nefrótico. Los regímenes de inmunosupresión han incluido la combinación de inmunoglobulinas, rituximab, dexametasona y micofenolato mofetilo (33).

Profilaxis después de la inducción a la inmunotolerancia

Para pacientes hemofílicos A con inhibidor en los que ha fallado la ITI, emicizumab debe utilizarse como tratamiento estándar, considerando los agentes *bypass*, ya sea a demanda o en profilaxis, cuando no esté disponible.

El escenario clínico que, paradójicamente, puede suponer una mayor incertidumbre es qué opción elegir en los casos de éxito de la erradicación del inhibidor. Antes de emicizumab, los pacientes continuaban el tratamiento con FVIII como profilaxis para la prevención de hemorragias adaptando el régimen a dosis menos intensas. Continuar con FVIII indefinidamente requiere infusiones intravenosas 2-3 veces por semana con los concentrados de vida media estándar o intervalo algo superior con los factores de vida media extendida. Cambiar a emicizumab después de una ITI exitosa puede reducir la carga del tratamiento y mejorar la adherencia. Sin embargo, queda por dilucidar la potencial recurrencia del inhibidor en los pacientes que han alcanzado respuesta si no tienen más exposición regular a concentrados de FVIII (34).

En la actualidad no se conoce bien el riesgo de recurrencia de los inhibidores después de una ITI exitosa. En una serie retrospectiva de 64 pacientes con inhibidores con hemofilia grave/moderadamente grave (FVIII < 2 %) que hicieron ITI entre 1998 y 2010, entre los 58 pacientes evaluados se detectó recurrencia del inhibidor en el 29,3 % (12/41) de los pacientes adherentes (12/41) y en el 29,4 % (5/17) de los no adherentes, lo que sugiere que la exposición continua al FVIII después de una ITI efectiva puede no ser necesaria para mantener la tolerancia inmunológica (35).

Para aclarar si la terapia continuada con FVIII es necesaria para prevenir la recurrencia del inhibidor, se diseñó el estudio PRIORITY *(Prevención de la recurrencia del inhibidor indefinidamente)* NCT04621916. Este ensayo clínico prospectivo y multicéntrico aleatoriza pacientes con inhibidor de alto título que hayan respondido a ITI a recibir emicizumab solo o emicizumab más FVIII semanal (36).

Cirugías y procedimientos invasivos en pacientes con inhibidor

En pacientes con inhibidores la profilaxis hemorrágica ante procedimientos invasivos/cirugía se realizará con agentes *bypass.*

Debido al alto riesgo hemorrágico y la difícil monitorización de estos pacientes, se suele recomendar evitar la realización de procedimientos invasivos no urgentes (17).

En pacientes en tratamiento profiláctico con emicizumab u otros fármacos de terapia no sustitutiva se recomienda la preparación quirúrgica en caso de cirugías mayores con agentes *bypass;* la primera opción es el rFVIIa a dosis bajas-medias y no suspender el tratamiento profiláctico habitual (19). En caso de procedimientos menores pueden no requerir agentes *bypass* gracias a la protección hemostática ofrecida por su tratamiento profiláctico (37,38).

Consideraciones finales

El desarrollo de un inhibidor en hemofilia continúa siendo una complicación relevante del tratamiento. Incluso con la disponibilidad de opciones terapéuticas basadas en moléculas diferentes al FVIII, la erradicación de inhibidores sigue siendo un objetivo importante en el manejo de pacientes con la finalidad de preservar la posibilidad de reanudación del uso de FVIII. La monoterapia con emicizumab es una opción para los pacientes con inhibidor que deben retrasar o no pueden o no quieren someterse a ITI y en aquellos pacientes en los que fracasa la ITI.

El empleo concomitante de emicizumab para la prevención de hemorragias durante la ITI es una alternativa cada vez más utilizada, que permite preservar la salud articular y aumentar el acceso a la ITI al facilitar la adopción de regímenes de baja frecuencia.

Sobre la base de próximas evidencias acumuladas en estudios de uso concomitante de emicizumab y FVIII durante y después de la ITI, se establecerán recomendaciones para el manejo de pacientes con hemofilia A e inhibidor.

En pacientes con hemofilia B los nuevos agentes rebalanceadores de la hemostasia, ya en fases avanzadas de su desarrollo clínico, pueden suponer alternativas eficaces para el control y prevención de sangrados también en este subgrupo de pacientes.

Bibliografía

1. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. United States Hemophilia Treatment Center Network. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. Am J Hematol. 2015;90(5):400-5.
2. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. Blood. 2011;117:6367-70.
3. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM, Zewald, Ploos Van Amstel JK, Mauser-Bunschoten EP. Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. Haemophilia. 2011;17(2):275-81.
4. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: Correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. Haemophilia, 2012;18(3):375-82.
5. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC, Berntorp E. The Malmo International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. Haematologica. 2005;90(7):924-31.
6. Schwarz J, Astermark J, Menius ED, Carrington M, Donfield SM, Gomperts ED, et al. F8 haplotype and inhibitor risk: Results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. Haemophilia. 2013;19(1):113-8.

7. Lovgren KM, Sondergaard H, Skov S, Wiinberg B. Non-genetic risk factors in haemophilia A inhibitor management – the danger theory and the use of animal models. Haemophilia. 2016;22(5):657-66.
8. Carcao M, Goudeman J. Tratamiento de la Hemofilia. Los inhibidores en la Hemofilia: información básica. 5.ª ed. Noviembre de 2018. World Federation of Hemophilia.
9. Kathleen P. Pratt KP, Arruda VR, Lacroix-Desmazes S.Inhibitors-Recent insights. Haemophilia. 2021;27(Suppl 3):28-36.
10. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. NEJM. 2016;374(21):2054-64.
11. Königs C, Ozelo MC, Dunn A, Kulkarni R, Nolan B, Brown SA, et al. Final results of PUPs A-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFVIIIFc in previously untreated patients with haemophilia A. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(Suppl 1):8. (Abstract OC 03.02).
12. Hay CR. The epidemiology of factor VIII inhibitors. Haemophilia. 2006;12 (Suppl 6):23-8.
13. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol. 2007;138(3):305-15.
14. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe hemophilia B: a PedNet study. Haematologica. 2021;1;106(1):123-9.
15. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9(4):418-35.
16. Van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood. 2019;134:317-20.
17. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe S, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3.rd edition. Haemophilia. 2020;26(S6):1-158.
18. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. European Journal of Haematology. 2018;102(2):111-22.
19. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. New Engl J Med. 2018;379:811-22.
20. Ficha tecnica de hemlibra 150 mg/ml solucion inyectable [Internet]. Cima.aemps.es. 2021 [cited 12 September 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181271002/FT_1181271002.html

21. Pasi K, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh M, Lissitchkov T, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. NEJM. 2017;377(9):819-28.
22. Shapiro A, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019;134(22):1973-82.
23. Aymonnier K, Kawecki C, Arocas V, Boulaftali Y, Bouton M. Serpins, New Therapeutic Targets for Hemophilia. Thromb Haemost. 2020;121(03):261-9.
24. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. Future of Immunotolerance Treatment Group. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. Haemophilia. 2019;25:676-84.
25. Hay C, DiMichele D, on behalf of the International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood. 2012;119:1335-44.
26. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Blood. 2014;124:3365-72.
27. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. Blood Adv. 2018;2(20):2783-6.
28. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. Haemophilia. 2019;00:1-8.
29. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. emicizumab PUPs and Nuwiq ITI study. [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04030052
30. Bertolet M, Brooks MM, Ragni MV. The design of a Bayesian platform trial to prevent and eradicate inhibitors in patients with hemophilia. Blood Adv. 2020;4:5433-41.
31. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Multicenter, randomized phase III inhibitor prevention trial, comparing Eloctate vs. emicizumab to prevent inhibitor formation in severe hemophilia A. [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT04303559
32. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Modern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts with haemophilia A - An international observational study. Treatment of hemophilia A patients with FVIII inhibitors (MOTIVATE). [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023019
33. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Semin Inhibitors in Hemophilia B. Throm Hemost. 2018; 44(6):578-89.
34. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. Br J Haematol. 2019;186:400-8.
35. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, Callaghan MU, Kanin M, Knoll C, et al. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. J Thromb Haemost. 2015;13:1980-8.

36. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. J Thromb Haemost. 2021;193 (7):1629-37.

37. Santagostino E. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab ▼ in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. ISTH 2019 Congress, July 6-10, Melbourne, Australia. 273889; OC 60.1.

38. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). 2019 Sep;25(5):731-7.

Manejo de las complicaciones musculoesqueléticas

H. de la Corte-Rodríguez, E. C. Rodríguez-Merchán

Introducción

Las complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia son consecuencia directa de su síntoma principal, la hemorragia. La mayoría de los sangrados ocurren en articulaciones o músculos. La frecuencia e intensidad de los sangrados están relacionadas con los niveles de factor sanguíneo de la coagulación circulante (1).

El 80 % de los sangrados que sufren los pacientes con hemofilia afectan al aparato locomotor (2), por ello se considera una enfermedad de base hematológica, pero de clínica fundamentalmente ortopédica. Sin tratamiento, cualquier paciente con hemofilia grave puede sufrir hemorragias intraarticulares (hemartros) sin antecedente traumático a partir de los 2-5 años y llegar a padecer hasta 30-35 hemartros anuales. Las articulaciones más afectadas son tobillos, rodillas y codos, aunque pueden aparecer también en caderas y hombros (2). Los hematomas musculares son la segunda manifestación más frecuente de la hemofilia (Tabla 1).

Sin embargo, los avances de los últimos años en relación con la aplicación del tratamiento profiláctico y los nuevos fármacos han revolucionado el manejo de estos pacientes, permitiendo avances también en el tratamiento rehabilitador y ortopédico de la hemofilia y reduciendo de este modo las tasas de morbimortalidad.

Manejo de las manifestaciones musculoesqueléticas

Es importante abordar el sistema musculoesquelético desde una perspectiva holística, ya que estos pacientes pueden presentar sangrados poliarticulares,

Tabla 1

Frecuencia de sangrados por localización en hemofilia (3)

Localización anatómica	Frecuencia aproximada
Hemartros: ▮ Más frecuentes en articulaciones bisagra: tobillos, rodillas y codos ▮ Menos frecuentes en articulaciones multiaxiales: hombros, muñecas y caderas	70-80 %
Músculo: ▮ Más frecuentes en músculos biarticulares como el psoas	10-20 %
Otras localizaciones	5-10 %
Sistema nervioso central	< 5 %

en diferentes grupos musculares y en otras estructuras del aparato locomotor. Conocer la anatomía funcional resulta fundamental y esto se logra mediante una exploración física completa y la realización de pruebas de imagen complementarias, así como de funcionalidad y calidad de vida. Las revisiones periódicas cada 6 meses durante el desarrollo osteoarticular en la población pediátrica y anuales en la edad adulta permiten conocer con detalle los problemas clínicos o subclínicos de los sangrados y dirigir mejor las estrategias terapéuticas.

Cuando inevitablemente los sangrados y sus consecuencias aparecen, deben manejarse de forma eficaz y precoz para evitar secuelas a medio y largo plazo, acortando así los periodos de recuperación y las hospitalizaciones. El abordaje de las complicaciones musculoesqueléticas debe llevarse a cabo desde un enfoque multidimensional, en el que un amplio equipo de profesionales trabaje de forma coordinada. Hematólogos, cirujanos ortopédicos, médicos rehabilitadores, enfermeras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, técnicos ortoprotésicos, radiólogos, reumatólogos, especialistas en dolor y trabajadores sociales deben participar activamente de este proceso. Los objetivos terapéuticos en caso de lesiones del aparato locomotor en relación con la hemofilia se representan en la tabla 2 (4). La terapia se aplicará hasta que se hayan alcanzado los objetivos físicos y funcionales propuestos. Debe prestarse especial atención a los problemas que los pacientes presenten en las actividades de la vida diaria (AVD) y en la participación social, con el fin de mantener la mayor autonomía posible y prevenir la discapacidad.

Tabla 2

Objetivos del tratamiento rehabilitador en las lesiones musculoesqueléticas de los pacientes con hemofilia (4)

- Aliviar el dolor
- Recuperar el rango de movimiento
- Prevenir la atrofia muscular y mejorar la potencia y resistencia musculares
- Recuperar la propiocepción
- Prevenir secuelas y deformidades
- Mejorar las habilidades manuales
- Mantener un patrón de marcha adecuado
- Reducir la frecuencia de sangrados articulares
- En general, mejorar la calidad de vida

A continuación, se analizan de manera más detallada las manifestaciones hemorrágicas y sus consecuencias más frecuentes en hemofilia, así como su abordaje clínico.

Hemartros

Los hemartros constituyen el 80 % de los sangrados en hemofilia. La articulación que sufre un hemartros se presenta inflamada y con dolor, tumefacción palpable e impotencia funcional. La ecografía es una herramienta útil para determinar la presencia y extensión del hemartros, así como para seguir la evolución hasta su resolución.

El objetivo del tratamiento de los hemartros es detener la hemorragia lo antes posible y evitar sus secuelas. El tratamiento a demanda con el factor sustitutivo es la primera línea de tratamiento en estos sangrados agudos, administrando 40-60 UI/dl durante al menos 2-3 días (5). En esta primera fase, también son de utilidad las medidas PRICE (protección, reposo, frío, compresión y elevación) (5). Siempre que sea posible, en hemartros mayores agudos y en fase líquida debe realizarse artrocentesis (bajo cobertura hemostática y condiciones de asepsia), ya que con ella se ha demostrado un alivio sintomático y una recuperación funcional más rápidos (6).

No se recomienda reposo absoluto, aunque sí la descarga articular durante al menos las primeras 48-72 horas. En general, los ejercicios activos y asistidos pueden iniciarse de forma precoz, cuando se alivie el dolor, para evitar retracciones de partes blandas. Los ejercicios inicialmente isométricos y luego isotónicos (preferiblemente en cadena cinética abierta) son efectivos para evitar la inhibición muscular refleja secundaria. Deberán realizarse en periodos cortos de tiempo y con repeticiones seriadas a lo largo del día. Una ortesis inmovilizadora o dinámica puede utilizarse para proteger la articulación y favorecer la recuperación de su balance articular, respectivamente. Se valorará de forma individual si el paciente debe ser tratado en la sala de fisioterapia o terapia ocupacional y si se pudiera beneficiar de otras técnicas de tratamiento.

Sinovitis crónica

El diagnóstico precoz de la sinovitis, en ocasiones subclínica, es fundamental para evitar la progresión del daño y hacer un ajuste del tratamiento hematológico lo antes posible. En estadios iniciales, la sinovitis no produce dolor ni otros síntomas, por lo que su búsqueda mediante ecografía o resonancia magnética nuclear (RMN) resulta esencial (7). En este sentido, la ecografía se está imponiendo como prueba de imagen, ya que puede ser usada en el punto de atención del paciente y aplicarse a un gran número de articulaciones y pacientes. El sistema HEAD-US nos permite detectar y puntuar el grado de sinovitis (8).

La membrana sinovial se encuentra hipertrofiada e hipervascularizada, lo que hace que sea más susceptible a nuevos hemartros, entrando en el círculo vicioso hemartros-sinovitis-hemartros. El tratamiento inicial de la sinovitis será la terapia sustitutiva con factor de la coagulación durante un tiempo prolongado en modalidad profiláctica o intermitente, debidamente ajustado por el hematólogo (5).

Si tras 3-6 meses de tratamiento sustitutivo hematológico persiste una sinovitis activa, estará indicada la radiosinovectomía (inyección de un isótopo radiactivo intraarticularmente) con el objetivo de cauterizar los vasos sangrantes de la membrana sinovial. Es un procedimiento efectivo, seguro, mínimamente invasivo y bien tolerado, que debe realizarse bajo cobertura con factor sustitutivo. La radiosinovectomía tiene un 66 % de éxito en cuanto a la reducción de la tasa de hemartros (9). La sinovectomía quirúrgica (abierta o artroscópica) debe indicarse si tres radiosinovectomías sucesivas (con 6 meses de intervalo entre ellas) fracasan en su objetivo terapéutico. En muchos casos, la sinovitis coexiste con daño osteocondral y requiere otros tratamientos (como los que se describen a continuación).

Daño osteocondral (artropatía hemofílica)

Los estudios experimentales demuestran que el cartílago y el hueso subcondral se dañan por mecanismos fisiopatológicos bien definidos, que tienen que ver con la presencia de sangre libre en la articulación (10). Secundariamente, se producirán déficit de movilidad articular, hipotrofias musculares, alteraciones propioceptivas, desaxaciones, inestabilidades y deformidades. Hay que recordar que este proceso ocurre en múltiples articulaciones (tobillos, rodillas y codos con más frecuencia), por lo que se generan grandes trastornos biomecánicos que condicionan un mayor o menor grado de discapacidad. No debemos olvidar el componente de dolor crónico que esto genera y que también debemos tratar.

El diagnóstico precoz de daño osteocondral con valoraciones de rutina mediante técnicas sensibles en el punto de atención del paciente, como el ultrasonido, es de gran utilidad para evitar la progresión de la enfermedad (8). La radiografía simple es útil para valorar la artropatía hemofílica avanzada y establecida, y puede determinar la disminución del espacio articular, los quistes subcondrales y las erosiones óseas (11). La RMN tiene grandes ventajas, ya que visualiza los elementos intraarticulares y extraarticulares. Se considera el método de elección para la detección temprana de daño articular, pero la necesidad de hacer estudios poliarticulares y de manera repetida disminuye su aplicación práctica.

Las opciones de tratamiento dependerán del estadio de la enfermedad, la sintomatología y los recursos disponibles (4). El tratamiento conservador incluye el manejo del dolor con diferentes fármacos. Otras modalidades analgésicas como el empleo de TENS *(trans electric nerve stimulation)* o la magnetoterapia pueden ser de utilidad. Las sesiones de cinesiterapia para trabajar la movilidad articular, el refuerzo muscular, la propiocepción y la reeducación de la marcha, así como la hidrocinesiterapia, para conseguir los mismos objetivos en grandes segmentos corporales y en un entorno de ingravidez son tratamientos esenciales (12). Las infiltraciones de ácido hialurónico pueden ser de utilidad por su efecto sobre el dolor y la función, que se extiende hasta más de 3 meses (13). Las infiltraciones con corticoides tienen un efecto más corto en el tiempo, aunque no se recomiendan en articulaciones con cartílago sano (14). Con el objetivo de descargar la articulación artropática, las ortesis valguizantes en rodillas con deformidad en el varo y las ortesis plantares con cuñas internas varizantes en los tobillos con retropié valgo pueden ser de utilidad. Se pueden introducir ayudas técnicas para la marcha como bastones para disminuir el grado

de estrés en articulaciones de carga. Las sesiones de terapia ocupacional resultan útiles para entrenar las actividades de la vida diaria y el manejo del miembro superior en caso de artropatía de codo. Las adaptaciones en el domicilio y en el puesto de trabajo para fomentar la participación y facilitar las actividades de la vida diaria son fundamentales (4). Si el tratamiento rehabilitador fracasa, el tratamiento quirúrgico debe ser tomado en consideración. En este caso, los cirujanos ortopédicos con experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia determinarán la técnica más indicada en cada caso (3).

Hematoma muscular

Los hematomas musculares representan la segunda causa de incidencia de hemorragias en hemofilia. Su diagnóstico debe ser confirmado con técnicas de imagen, entre las cuales la ecografía presenta la ventaja de la inmediatez, aunque en localizaciones menos accesibles, como en el caso del psoas-iliaco, la RMN o la tomografía axial computarizada (TC) pueden resultar necesarias.

La administración de factor de la coagulación debe ser iniciada inmediatamente, idealmente en el domicilio cuando el paciente detecte los primeros signos de molestia (40-60 UI/dl al menos 2-3 días) y mantenerse hasta la recuperación funcional (5). Es importante hacer un seguimiento estrecho para garantizar que el hematoma no se complica con neuropatía compresiva, retracción de partes blandas o síndrome compartimental, que tendrían consecuencias funcionales nefastas si no se actúa con rapidez. En caso de colecciones hemáticas claras, puede indicarse la evacuación sanguínea con control ecoguiado.

Si el paciente responde bien al tratamiento hematológico, después se iniciará el tratamiento conservador rehabilitador. En ocasiones es necesario recurrir al uso de tracciones blandas u ortesis dinámicas para evitar acortamientos musculares y llevar el miembro a su alineación natural. La cinesiterapia se muestra especialmente útil para la recuperación de recorridos articulares aplicándola de forma asistida y progresiva. Gradualmente, se pueden introducir ejercicios de trabajo muscular progresivo (isométricos e isotónicos), respetando el dolor, para mejorar el trofismo muscular. El ultrasonido terapéutico en forma pulsante podría favorecer la reabsorción del hematoma, pero no ha demostrado su eficacia. Se debe comprobar mediante pruebas de imagen la reabsorción progresiva del sangrado. Ante una paresia por neuropatía compresiva, se deberá aplicar un tratamiento dirigido a dicha lesión.

Pseudotumor hemofílico

Es una condición potencialmente grave para la extremidad afecta. Es más común en los huesos largos y en la pelvis. Es el resultado del manejo inadecuado de sangrados de tejidos blandos (15). El diagnóstico se realiza mediante la exploración clínica y radiográfica, aunque una mejor valoración debe realizase por medio de TC o RMN.

Su manejo dependerá del sitio, el tamaño y la velocidad de crecimiento, así como de sus efectos en las estructuras adyacentes. Pueden ser potencialmente graves, especialmente los que ocurren en la pelvis. Se suele indicar un ciclo de 6 semanas de tratamiento con factor de la coagulación y la realización de controles por RMN; si el pseudotumor disminuye, se repetirán tres ciclos más. En muchos casos la cirugía llega a ser necesaria con el objetivo de resecar el pseudotumor. En algunos casos en los que tiene forma de quiste óseo, la aspiración del contenido seguida de relleno con aloinjerto óseo y cola de fibrina puede ser suficiente. La embolización arterial preoperatoria de los pseudotumores de pelvis es importante. Algunos autores han citado que la radioterapia puede ser efectiva en algunos casos.

Abordaje del dolor

Las personas con hemofilia sufren dolor desde edades tempranas debido a las venopunciones y a los episodios de sangrado. El dolor interfiere en su vida diaria (16) y afecta a su estado anímico (17). Las familias no escapan al sufrimiento que el dolor provoca y esto influye en su capacidad de afrontarlo (18). Aunque el 39 % de las personas con hemofilia reportan dolor no bien tratado (7), todavía no se dispone de una evaluación estandarizada del dolor ni de un tratamiento óptimo (19). El tratamiento adecuado del dolor mejora la función articular, evita la inmovilidad e incrementa la calidad de vida (20). Tratar el dolor evita su cronificación y la sensibilización central (21,22), así como la automedicación y el consumo de tóxicos (alcohol, narcóticos, etc.). El abordaje debe ser multimodal y consensuado con el paciente, a través de una toma de decisiones compartida.

El papel de la analgesia en la hemofilia sigue basándose en estudios de baja calidad. El uso de antiinflamatorios con perfil de seguridad como los inhibidores de la COX-2 (COXIB) suele resultar de utilidad (23). Deben evitarse los antiinflamatorios no selectivos de la COX-2 por presentar riesgo de sangrado gástrico. El uso de analgésicos, como paracetamol, metamizol u opiáceos

menores, también es útil en pacientes sin hepatopatía grave. Con los datos actuales, sería razonable comenzar con mejorar el tratamiento dirigido a la causa del dolor, incorporando medicación hematológica, analgésica, ejercicio e inyecciones intraarticulares, como medidas más efectivas. Se debe contar con otras estrategias multimodales, como el abordaje psicológico, los cambios en el estilo de vida, las modalidades físicas, las intervenciones de unidades del dolor o la cirugía ortopédica. Es necesario comprender mejor el dolor en la hemofilia a través de estudios colaborativos.

Consideraciones de cirugía ortopédica

En la artropatía avanzada y otras lesiones musculoesqueléticas mencionadas previamente, es frecuente que el paciente precise ser sometido a cirugía ortopédica debido al dolor y a las deformidades desarrolladas, que no pueden controlarse con otras medidas. El desbridamiento articular artroscópico (rodilla, tobillo), la prótesis articular total (cadera, rodilla), la artrodesis de tobillo, la osteotomía de alineación de rodilla y el alargamiento de los tendones combinado con capsulotomía (como la Z-plastia para el pie equino) son los procedimientos más frecuentes. Cuando exista una afectación multiarticular, el cirujano tendrá que valorar la conveniencia o no de realizar intervenciones simultáneas en varias articulaciones (3). Estos procedimientos deben hacerse bajo control hematológico estrecho. En el posoperatorio inmediato, el tratamiento rehabilitador resulta fundamental para maximizar los resultados de la cirugía, al igual que en otros grupos de pacientes.

Atención a la discapacidad

La hemofilia es una enfermedad multidimensional, por lo que su valoración debe incluir un análisis de la funcionalidad y discapacidad como parte esencial de la condición de salud. La Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF) integra los modelos previos y asume el modelo biopsicosocial como marco conceptual, mediante un enfoque que da prioridad a las capacidades por encima de las dificultades (5,24). En el modelo de la CIF, además de los cambios estructurales y de función corporal, se consideran también los cambios en la actividad y participación del paciente en la sociedad; las herramientas para medirlos son variadas (Figura 1). Actualmente, el grado de discapacidad que presentan las personas con hemofilia es altamente variable. En cualquier caso, el acceso a la valoración de la discapacidad y los recursos

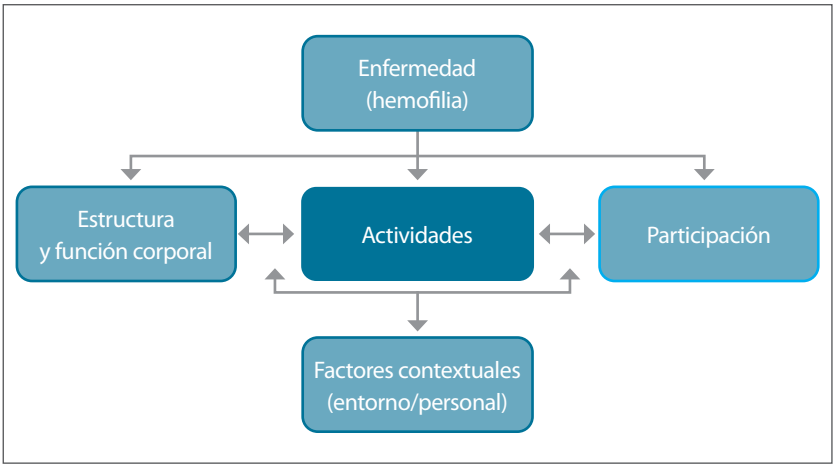


Figura 1. Modelo integral de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2001). Para analizar las alteraciones de estructura y función, podemos usar los estudios de laboratorio, exploración física e imagen. En cuanto a los cambios en las actividades, existen herramientas como el Functional Independence Score in Hemophilia (FISH) o la Haemophilia Activities List (HAL) y su versión pediátrica, PedHAL. En el marco de la repercusión en la participación del paciente disponemos de diversos test, entre ellos: HAL, Canadian Occupational Performance Measure (COPM), HAEMO-QoL-A, Patient- Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE), 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) (4,23).

sociales disponibles deben ofrecerse a todas las personas con hemofilia, especialmente a aquellas con repercusión en la funcionalidad, las actividades o la participación en su entorno.

Actividad física y deporte

La educación y la promoción de la actividad física son importantes y dependen de las características físicas y de la edad de cada paciente. En pacientes hemofílicos con artropatía, se ven disminuidas la condición física, la fuerza muscular, la resistencia aeróbica y la propiocepción, el equilibrio y la mineralización ósea.

Ciertamente, actualmente se sabe que los pacientes con hemofilia pueden y deben ser motivados para realizar actividades físicas. La actividad física es un componente fundamental de un estilo de vida saludable. La actividad física, además de sus beneficios cardiometabólicos, ayuda a mantener un adecua-

do peso corporal, a reducir el dolor y el estrés y a mejorar la autoestima y la sensación de bienestar (25). La recomendación debe individualizarse con datos sobre el tipo de ejercicio, la intensidad y duración de este, así como la frecuencia, las precauciones a tener en cuenta y los objetivos a conseguir a corto plazo, buscando el equilibrio entre el ejercicio y el riesgo potencial de sangrado muscular y articular. La elección de las actividades a realizar deberá reflejar los intereses personales del individuo, su habilidad, su condición física, sus costumbres y sus recursos.

Conclusiones

Las complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia son consecuencia de su síntoma principal, la hemorragia. El 80 % de los sangrados que sufren los pacientes con hemofilia afectan al aparato locomotor (articulaciones y músculos).

A pesar de los grandes avances en el manejo hematológico, los pacientes con hemofilia todavía pueden sufrir sangrados y artropatía hemofílica. Por ello, es importante hacer un seguimiento clínico con el objetivo de detectar precozmente la aparición o progresión de estas lesiones.

Las diversas manifestaciones musculoesqueléticas de la hemofilia (hemartros, sinovitis, daño osteocondral, hematomas musculares, pseudotumores) debe manejarse de forma precoz y eficaz mediante terapia hematológica y rehabilitadora y, si fuera necesario, incluyendo un abordaje intervencionista y quirúrgico bajo control de la hemostasia.

Dicho manejo debe hacerse con un enfoque mutidimensional, en el que un amplio equipo de profesionales debe trabajar de forma coordinada. El adecuado manejo del dolor, las correctas intervenciones ortopédicas, el manejo de la discapacidad y una adecuada actividad física son fundamentales para enfrentarse a los problemas musculoesqueléticos actuales de las personas que sufren hemofilia.

Bibliografía

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773-9.
2. Rodríguez-Merchán EC. Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. Blood Review. 2016;30(5):401-9.
3. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. Br Med J. 1979;1(6161):469-70.
4. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophiliac patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(1):1-9.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
6. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, Romero-Garrido JA, Jiménez-Yuste V. Accelerating recovery from acute hemarthrosis in patients with hemophilia: the role of joint aspiration. Blood Coagul Fibrinolysis. 2019;30(3):111-9.
7. López-Cabarcos C, Querol F, Moreno S, Crespo A, Cuesta R, Alonso C, et al. Recomendaciones sobre rehabilitación en hemofilia y otras coagulopatías congénitas. Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia; 2009.
8. Martinoli C, Della Casa O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost. 2013;109(6):1170-9.
9. Rodríguez-Merchán EC, de la Corte-Rodríguez H, Jiménez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. Thromb Res. 2014;134(5):985-90.
10. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens RE, Lafeber FP, van Vulpen LF. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. Pharmacol Res. 2017;115:192-9.
11. Poonnoose PM, Hilliard P, Doria AS, Keshava SN, Gibikote S, Kavitha ML, et al. Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: results of a cross sectional study. Haemophilia. 2016;22(6):925-33.
12. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(12):CD011180. DOI: 10.1002/14651858.CD011180.pub2
13. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD005321.
14. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis. JAMA. 2017;317(19):1967-75.

15. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. JAH. 2017;5(3):75-85.
16. Witkop M, Neff A, Buckner TW, Wang M, Batt K, Kessler CM, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. Haemophilia. 2017;23(4):556-65.
17. Wallny T, Hess L, Seuser A, Zander D, Brackmann HH, Kraft CN. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2001;7(5):453-8.
18. Jaaniste T, Jia N, Lang T, Goodison-Farnsworth EM, McCormick M, Anderson D. The relationship between parental attitudes and behaviours in the context of paediatric chronic pain. Child Care Health Dev. 2016;42(3):433-8.
19. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Pain and pain management in haemophilia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(8):845-54.
20. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines for the pharmacological treatment of persisting pain in adults with medical illnesses. Geneva: WHO; 2012. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Scoping_WHO_GLs_PersistPainAdults_webversion.pdf?ua=1
21. Rodríguez-Merchán EC. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. Blood Rev. 2018;32(2):116-21.
22. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. J Clin Psychol. 2011;67(9):942-68.
23. Rodríguez-Merchán EC, de la Corte-Rodríguez H, Jiménez-Yuste V. Efficacy of celecoxib in the treatment of joint pain caused by advanced haemophilic arthropathy in adult patients with haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(3):e225-7.
24. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC. The ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) developed by the WHO for measuring function in hemophilia. Expert Rev Hematol. 2016;9(7):661-8.
25. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4.

Comorbilidades en hemofilia y otras coagulopatías

A. Marco Rico, C. Sierra Aisa

Introducción

El manejo de los pacientes con coagulopatías ha cambiado drásticamente en las últimas décadas. La disponibilidad de concentrados de factor efectivos y seguros y la administración de esquemas de profilaxis regular en hemofilia grave y en casos con fenotipo sangrante han permitido una mejora de la calidad de vida y un aumento de la esperanza de vida, similar a la de la población general (1).

Este avance va acompañado de comorbilidades que son similares a las de cualquier otra persona de edad avanzada y que no se trataban previamente en estos pacientes (2). Se requiere un manejo multidisciplinar que debe ser equivalente al realizado en la población general, aunque es fundamental evaluar el riesgo de sangrado.

Cáncer

El riesgo de padecer cáncer aumenta con la edad. La presencia de infecciones virales activas (virus de la hepatitis C [VHC] y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) aumenta la probabilidad de desarrollo de hepatocarcinoma y linfoma no Hodgkin. Sin embargo, la incidencia de otras neoplasias es similar a la de la población general no hemofílica, así como el impacto pronóstico (3).

En los pacientes con coagulopatías existe riesgo de hemorragia asociado a:

- La realización de procedimientos invasivos.
- La trombopenia derivada del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

Por tanto, el tratamiento sustitutivo no debe administrarse solo a demanda en caso de procedimientos invasivos, sino también como profilaxis en situaciones en las que se prevean trombopenias prolongadas derivadas del tratamiento oncológico.

Aunque no hay evidencia, se sugiere mantener nivel de factor > 50 UI/dl el día de la biopsia y mantener durante los 3-4 días posteriores. Para procedimientos invasivos (incluida neurocirugía), es aconsejable mantener un nivel > 80 UI/dl el día del procedimiento y durante los 2-3 días siguientes y mantener > 50 UI/dl hasta 15 días tras el procedimiento (2).

No hay consenso acerca del recuento de plaquetas mínimo que hay que mantener en pacientes con hemofilia y otras coagulopatías:

- En pacientes que no reciben profilaxis regular con factor deficitario, se debe administrar profilaxis con concentrado de factor a dosis de factor VIII (FVIII) 10 UI/kg diario o factor IX (FIX) 20 UI/kg cada 2 días y valorar transfusión de plaquetas si su número es inferior a 30.000/µl.
- En pacientes que reciben profilaxis regular con factor, esta se debe mantener durante el tratamiento oncológico. Se recomienda mantener un mínimo de 50.000/µl plaquetas en pacientes con riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central (1).

Es aconsejable iniciar profilaxis antitrombótica en pacientes con neoplasias de alto riesgo trombótico (4). Los pacientes posoperados de cirugía mayor oncológica precisan profilaxis con heparina durante 4 semanas. Si presentan inhibidores y reciben agentes *bypass*, pautar métodos mecánicos como compresión neumática intermitente. En caso de cirugía menor es suficiente la movilización temprana. Si precisan profilaxis con factor y pauta con heparina, hay que evitar niveles por encima del rango de normalidad de FVIII debido al potencial trombótico y mantener niveles valle suficientes (> 30 UI/dl) para evitar un sangrado, aunque hay que realizar una valoración personalizada evaluando la intensidad, la duración de la terapia anticoagulante y el fenotipo sangrante (5).

Accidente cerebrovascular

Los pacientes con hemofilia y otras coagulopatías son más propensos a presentar ictus hemorrágico, una de las complicaciones más graves y que pueden amenazar la vida del paciente. Sin embargo, se han descrito casos de ictus isquémico (6,7).

Fibrilación auricular no valvular

Es la arritmia cardiaca más común, asociada a riesgo de desarrollo de accidente cerebrovascular. La prevalencia de fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad y es similar en pacientes con hemofilia y en la población general (1). La necesidad de anticoagulación en pacientes con hemofilia se evalúa con la escala CHADS-VASC2, que determina el riesgo trombótico, y con la escala HAS-BLED, que determina el riesgo de sangrado (8). Los pacientes con hemofilia y FA no valvular deben ser tratados conjuntamente por Hematología y Cardiología.

La oclusión de la orejuela izquierda es la opción de elección en pacientes con hemofilia que presentan alto riesgo de sangrado y alto riesgo cardioembólico, sobre todo cuando no es viable la profilaxis continuada con factor deficitario (8).

Si el riesgo cardioembólico es elevado y tiene más peso que el riesgo de sangrado, hay que valorar el inicio de anticoagulación (9). La elección del tipo de tratamiento anticoagulante dependerá de los protocolos de cada centro y de la disponibilidad de fármaco y antídoto previa valoración de la función hepática y renal (9).

En pacientes de alto riesgo trombótico, aunque no hay datos basados en la evidencia, se recomienda mantener un nivel valle de FVIII/FIX entre 15-30 UI/dl mientras el paciente esté en tratamiento anticogulante (9). Si no es posible mantener un nivel de FVIII/FIX > 15 UI/dl, es recomendable el inicio de antiagregación con aspirina a bajas dosis (100 mg diarios) o valorar ablación percutánea (9). En los pacientes con hemofilia e inhibidor está contraindicada la terapia anticoagulante y/o antiagregante (4).

Hipertensión arterial

La tensión arterial media de los pacientes con hemofilia es más alta que en la población no hemofílica. Tienen el doble de probabilidad de presentar hipertensión y precisan más medicación antihipertensiva para su control que la población general (10). Debido al riesgo de sangrado, los pacientes con hemofilia e hipertensos deben recibir la medicación apropiada y controlar la tensión arterial de forma regular (10).

Enfermedad coronaria arterial

A medida que envejecen, los pacientes con hemofilia están expuestos a los mismos factores de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis que la población

general. Los estudios disponibles reportan una incidencia de arteriosclerosis similar a la de la población general (2). Sin embargo, presentan menor mortalidad cardiovascular, probablemente debido a una menor generación de trombina en el momento de rotura de la placa arteriosclerótica (2).

Los pacientes con hemofilia y enfermedad cardiovascular deben recibir el tratamiento adecuado consensuado con Cardiología, considerando su riesgo de sangrado y la gravedad de la patología cardiaca y valorando profilaxis de factor deficitario.

Se sugiere que el nivel valle en pacientes con única terapia antiagregante debe situarse en 5 UI/dl, en 15-30 UI/dl si se requiere terapia anticoagulante y en 30-60 UI/dl si el paciente precisa doble terapia anticoagulante y antiagregante (1). Para los casos en que se precise una intervención coronaria percutánea, se debe establecer un nivel pico de factor de 80-100 UI/dl y mantener mientras reciba dosis terapéutica de tratamiento anticoagulante (4,11).

En caso de cateterismo, hay que mantener un nivel pico de factor deficitario de 80-100 UI/dl. Es preferible el acceso radial que femoral y el uso de *stent* metálico frente a farmacoactivo (11). En caso de fibrinólisis, se ha de intentar conseguir un nivel pico de factor deficitario entre 80-100 UI/dl seguido de nivel valle de 50 UI/dl, como mínimo, durante al menos 24-48 horas (4). Si el paciente con hemofilia precisa recambio valvular, es preferible una prótesis biológica que metálica para evitar la anticoagulación indefinida (4).

Trombosis venosa

Los pacientes con hemofilia se consideran protegidos frente al desarrollo de trombosis venosa. Sin embargo, se han reportado casos en el perioperatorio-posoperatorio en pacientes con hemofilia y cirugía mayor. Probablemente, el efecto protector frente a la trombosis venosa se mitiga por la administración de dosis elevadas de factor deficitario (4). El tratamiento intensivo con agentes *bypass* puede asociarse al desarrollo de eventos trombóticos (5). El uso concomitante de emicizumab y complejo protrombínico activado puede favorecer las complicaciones trombóticas, incluidas la trombosis venosa y la microangiopatía (12).

No hay un consenso sobre cómo manejar la trombosis venosa aguda en pacientes con hemofilia. Se sugiere mantener un nivel valle de factor de al menos 15 UI/dl mientras el paciente reciba terapia anticoagulante. El tratamiento anticoagulante se administrará durante el menor tiempo posible realizando

un seguimiento clínico y de laboratorio estrictos (5). Si el paciente presenta alto riesgo de sangrado, es aconsejable el empleo de profilaxis mecánica. En caso de precisar profilaxis farmacológica, es recomendable aplicar los mismos esquemas que en la población general, junto con el soporte adecuado de factor deficitario.

La respuesta hemostática a los agentes *bypass* puede ser impredecible. Por tanto, el tratamiento antitrombótico se administrará solo en pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta que presenten alto riesgo trombótico. El tratamiento anticoagulante está contraindicado en pacientes con hemofilia e inhibidor (4).

Diabetes *mellitus*

La prevalencia de la diabetes *mellitus* (DM) en la población con hemofilia no está clara, pero es conocido que es superior a la prevalencia en población general (13). Los pacientes con hemofilia y DM deben seguir las mismas estrategias de manejo para el control de la diabetes que la población general. Si se requiere tratamiento subcutáneo con insulina, esta puede ser administrada sin aumento del riesgo hemorrágico y sin la necesidad de administración de factor sustitutivo (4). La obesidad, con un índice de masa corporal (IMC) elevado, es un claro factor de riesgo para el desarrollo de DM, ateroesclerosis, patología cardiovascular y, a largo plazo, empeoramiento de la artropatía establecida (13).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico se asocia con la obesidad y la inactividad física. Ambos son factores recurrentes que presentan algunos pacientes adultos con hemofilia y artropatía establecida. Un IMC $\geq$ 30 kg/m^2 supone un importante problema de salud tanto en los países desarrollados como en pacientes con hemofilia y hay que tener en cuenta que el número de pacientes con hemofilia y sobrepeso está aumentando en los últimos años. Aunque pocos estudios han evaluado los efectos de la obesidad en la hemofilia, hay evidencia de que el exceso de peso tiene un impacto significativamente negativo en el rango de movimiento y en la capacidad funcional de las articulaciones, así como en el dolor articular, lo que conlleva un empeoramiento significativo en la calidad de vida (14).

El sobrepeso y la obesidad pueden afectar a la frecuencia del sangrado: algunos pacientes han reducido la tasa de sangrado debido a la realización

de niveles más bajos de actividad física; en otras ocasiones, los pacientes obesos con hemofilia tienden a padecer más sangrados articulares (15). A los pacientes con hemofilia se les deben realizar mediciones regulares de altura y peso para monitorizar el IMC.

Los accesos venosos son más dificultosos en pacientes obesos, lo que puede inhibir su capacidad de autoadministración y la adherencia al tratamiento (16). Un menor cumplimiento de la profilaxis puede originar mayor sangrado articular y, en última instancia, empeorar la artropatía hemofílica y la osteoartritis.

La recuperación de factores es diferente en pacientes con hemofilia y sobrepeso u obesidad (16). Para algunos pacientes obesos, la dosificación en función del peso corporal magro puede ser eficaz al tiempo que reduce el coste del tratamiento. Sin embargo, cada paciente tendría que ser evaluado individualmente mediante estudios farmacocinéticos para establecer una dosificación ideal.

El control de peso debe ofrecerse como parte de la promoción de la salud dentro de los centros de tratamiento de la hemofilia. Debería incluir:

- Educación nutricional tanto para padres como para adultos con hemofilia.
- Programas de control de peso.
- Apoyo psicológico.
- Programas de ejercicios supervisados por un fisioterapeuta.
- Terapia farmacológica.
- Cirugía bariátrica (en aquellos casos de obesidad mórbida) (17).

Osteoporosis

Se ha demostrado que la densidad mineral ósea (DMO) es menor en pacientes con hemofilia. La presencia de un mayor número de articulaciones con artropatía, la pérdida de movilidad articular y la atrofia muscular conducen a la inactividad y esta se asocia con una menor DMO.

No está claro si los pacientes requieren un seguimiento rutinario de la masa ósea, aunque probablemente sea aconsejable en aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo. Deben considerarse los suplementos de calcio y vitamina D o bifosfonatos en pacientes con osteopenia demostrada (asimismo, debe realizarse una evaluación dental exhaustiva antes de iniciar bifosfonato a largo plazo) (18).

Patología articular degenerativa

El daño articular progresa con el aumento de la edad de forma casi lineal en pacientes con hemofilia grave y moderada. Los factores que contribuyen a la degeneración articular incluyen osteoporosis y osteopenia, un estilo de vida sedentario, sobrepeso y obesidad. Mientras que la profilaxis secundaria reduce la incidencia de sangrado, su eficacia en la mejora de la función ortopédica no se ha establecido claramente (2).

Por tanto, se debe alentar a todos los pacientes con hemofilia a realizar una actividad física regular y a tener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Asimismo, los pacientes con patología ya establecida a nivel articular deben continuar el seguimiento por parte de un fisioterapia y rehabilitador con experiencia en hemofilia. Los pacientes con osteoporosis o fracturas de fragilidad y aquellos que tienen un mayor riesgo de fractura deben ser tratados con medicamentos antiosteoporóticos ajustados de forma individualizada.

Enfermedad renal

Se ha notificado una mayor incidencia de enfermedad renal en personas con hemofilia, en comparación con la población general. Además, la probabilidad de muerte por insuficiencia renal es aproximadamente 50 veces mayor. Es probable que la frecuencia creciente de enfermedad renal en pacientes mayores con hemofilia se deba a una serie de factores de riesgo concomitantes (19):

- Edad avanzada.
- Población no blanca.
- Hipertensión.
- Antecedentes de hemorragias renales y hematuria.
- Infección por VIH y terapia antirretroviral combinada.
- Uso de antifibrinolíticos sistémicos.

Por lo tanto, la necesidad de diálisis puede estar aumentando en estos pacientes. En aquellos pacientes que requieren terapia de reemplazo renal, la elección entre la diálisis peritoneal y la hemodiálisis depende de factores específicos del paciente, como el aumento del riesgo de infección en pacientes con cirrosis y/o ascitis.

Teóricamente, la diálisis peritoneal es preferible a la hemodiálisis porque únicamente requiere administración de terapia sustitutiva en el momento de la inserción del catéter; sin embargo, el procedimiento se asocia con un alto riesgo de infecciones peritoneales, particularmente en pacientes infectados por VHC y VIH. Por lo tanto, la hemodiálisis utilizando heparina y una sola dosis de factor antes y después de cada procedimiento suele ser el procedimiento elegido habitualmente (19). Si la técnica seleccionada es la hemodiálisis, es obligatorio un acceso venoso central. Antes de la colocación del dispositivo, los niveles de factor deben ser 80-100 UI/dl, y tras el procedimiento deben mantenerse entre 50 y 70 UI/dl durante 3 días (19).

Problemas psicosociales

Para pacientes envejecidos con hemofilia, la artropatía paralizante y dolorosa puede afectar a la calidad de vida y conducir a la pérdida de independencia (19). Un hogar o trabajo adaptados y un adecuado manejo del dolor están indicados para mejorar la calidad de vida y preservar la independencia de los pacientes. Asimismo, el médico, la enfermera de hemofilia y/o el psicólogo deben proporcionar el apoyo psicosocial activo.

Conclusiones

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia ha supuesto un incremento de las comorbilidades asociadas.

En general, las comorbilidades que ocurren en pacientes mayores deben tratarse en consultas específicas, tal y como se haría con el resto de la población general, pero el tratamiento debe adaptarse al riesgo de sangrado de cada paciente.

Bibliografía

1. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. Semin Hematol. 2016;53:35-9.
2. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:41-7.

3. Mannucci PM, Icobelli M. Progress in the contemporary management of hemophilia: the new issue of patient aging. Eur J Int Med. 2017;43:16-21.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Hemophilia. 2020;26:1-158.
5. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. Blood. 2016;128:178-84.
6. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary disorders. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2016;16:6-12.
7. Chu WM, Ho HE, Wang JD, Chan WC, Liou YS, HoWC, et al. Risk of major comorbidities among workers in hemophilia: a 14-year population-based study. Medicine. 2018;97:e9803.
8. Toselli M, Bosi D, Benatti G, Solinas E, Cattabiani MA, Vignali L. Left atrial appendage closure: a balance management of the thromboembolic risk in patients with hemophilia and atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis. 2020;50:668-73.
9. Schutgens RE, Van der Heijden J, Mauser-Bunschotten EP, Mannucci PM. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. Blood. 2016;128:2471-4.
10. Seaman CD, Apostolava M, Yabes J, Comer DM, Ragni MV. Prevalence and risk factors associated with hypertension in hemophilia: cross-sectional analysis of a national discharge register. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23:871-5.
11. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1235-50.
12. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Eng J Med. 2017;377:809-18.
13. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. Thromb Res. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
14. Kahan S, Cuker A, Kushner, Maahs J, Recht M, Wadden T, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. Haemophilia. 2017;23:812-20.
15. Witkop M, Neff A, Buckner TW, Wang M, Batt K, Kessler K, et al. Self- reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P- FiQ) study. Haemophilia. 2017;23:556-65.
16. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. Haemophilia. 2016;22:361-7.

17. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. Haemophilia. 2016;22:e232-4.
18. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. Available from: https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf
19. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. Br J Haematol. 2019;184:712-20.

Tratamiento de las hemorragias agudas

M.ª T. Álvarez Román

Introducción

A pesar de que la profilaxis es el tratamiento de elección en el paciente con hemofilia con fenotipo hemorrágico grave y que con los nuevos tratamientos la tasa anualizada de sangrado es muy baja, debemos conocer cómo tratar los eventos hemorrágicos si estos se producen (1).

La administración precoz de tratamiento sustitutivo con concentrados del factor deficitario es fundamental para evitar secuelas, prevenir la recurrencia del sangrado y restaurar la función del tejido u órgano afectado.

Aunque las diferentes hemorragias se han ido abordando en los capítulos específicos, en este se ofrecen las pautas con las dosis y los niveles plasmáticos recomendados en las hemorragias más frecuentes.

La posología, dosis y días de administración de cada agente hemostático dependerán del sitio y de la gravedad de la hemorragia.

Es importante recordar que agentes como el emicizumab no están indicados para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos. Así, los pacientes con hemofilia A con o sin inhibidor que reciben tratamiento profiláctico con emicizumab y que tienen un episodio hemorrágico deben ser evaluados para ver si precisan tratamiento bien con concentrados de FVIII o, si tienen inhibidor, con agentes *bypass*.

Asimismo, hemos de tener en cuenta que el agente *bypass* de elección en pacientes con inhibidor que reciben emicizumab es el rFVIIa, en dosis adecuadas para conseguir la hemostasia. Si el uso del CCPa fuera inevitable porque el sangrado no respondiera al rFVIIa, pueden usarse dosis bajas de CCPa con

una monitorización estrecha para detectar de forma inmediata la presencia de complicaciones como la trombosis o la microangiopatía trombótica (2). Para pacientes con inhibidor que no están en profilaxis con emicizumab, deberían usarse las dosis habituales de rFVIIa o de CCPa.

Las pautas posológicas para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en el paciente con inhibidor se han revisado en el capítulo que aborda el manejo del paciente con inhibidor.

Manejo de las hemorragias

En la tabla 1 se revisan los niveles plasmáticos de factor recomendados en paciente con hemofilia sin inhibidor para una adecuada hemostasia en las hemorragias más frecuentes.

Tabla 1
Niveles plasmáticos de factor recomendados

	Hemofilia A		Hemofilia B	
Tipo de hemorragia	Nivel máximo de factor	Duración del tratamiento (días)	Nivel máximo de factor	Duración del tratamiento (días)
Articular	40-60	1-2[a]	40-60	1-2[a]
Muscular superficial sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	40-60	2-3[a]	40-60	2-3[a]
Iliopsoas o muscular profunda con lesión NV o con anemización				
Inicial	80-100	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	30-60	3-5[b]	30-60	3-5[b]
Hemorragia intracraneal				
Inicial	80-100	1-7	50-80	1-3
Mantenimiento	50	8-21	20-40	8-14

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)
Niveles plasmáticos de factor recomendados

	Hemofilia A		Hemofilia B	
Tipo de hemorragia	Nivel máximo de factor	Duración del tratamiento (días)	Nivel máximo de factor	Duración del tratamiento (días)
Garganta y cuello				
Inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-14	30	8-14
Gastrointestinal				
Inicial	80-100	7-14	60-80	7-14
Mantenimiento	50		30	
Renal	50	3-5	40	3-5
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7
Cirugía mayor[c]				
Bolo previo	80-100		60-80	
Posoperatorio	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Cirugía menor[c]				
Bolo previo	50-80		50-80	
Posoperatorio	30-80	1-5	30-80	1-5

Adaptado de las WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, *3rd edition. Haemophilia. 2020.*

[a]Puede ser más larga si la respuesta fuera inadecuada. [b]Debería mantenerse como profilaxis secundaria si el paciente precisa rehabilitación. [c]La duración del tratamiento está expresado en días a partir de la cirugía. Es importante tener en cuenta a la hora de la duración del tratamiento, el tipo de concentrado de factor deficitario utilizado, si es de vida media estándar o de vida media extendida, y la respuesta del paciente.

NV: neurovascular.

A continuación, se ofrecen unas medidas generales para cada uno de los episodios hemorrágicos. Exceptuaremos las hemartrosis que han sido revisadas de forma específica y amplia en el capítulo del manejo de las complicaciones musculoesqueléticas.

Hemorragia intracraneal y del sistema nervioso central

La hemorragia intracraneal (HIC) es el evento más grave en los pacientes con hemofilia, con altas tasas de mortalidad y discapacidad. Aunque el uso extendido de la profilaxis ha reducido su incidencia y gravedad, la mortalidad causada por la HIC sigue siendo de alrededor del 20 %. Hay dos picos en la incidencia: uno en la infancia, principalmente en niños ≤ 2 años, y otro en la edad adulta, fundamentalmente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión y edad ≥ 60 años (3).

Los pacientes con hemofilia con síntomas como cefalea, vómitos o somnolencia con o sin traumatismo craneoencefálico asociado deben ser evaluados y seguidos de forma estrecha, y recibir tratamiento de forma inmediata con tratamiento sustitutivo. La administración de este debe ser incluso anterior a la realización de las pruebas diagnósticas. Se recomienda además hospitalización y una prueba de imagen; siendo la TC la más frecuentemente utilizada.

Está indicada una profilaxis durante 3-6 meses o incluso de por vida, dependiendo de los factores que tenga el paciente para la recurrencia, como puede ser la infección por VIH. Diferentes revisiones subrayan la importancia de la evaluación cuidadosa de los pacientes con hemofilia leve tratados a demanda, dado que tras la amplia utilización de la profilaxis en los pacientes con hemofilia grave se contempla como uno de los grupos de mayor riesgo en la actualidad (1-3).

Hemorragia cervical

Es una de las emergencias más graves que pueden producirse en el paciente con hemofilia, ya que puede provocar obstrucción de la vía aérea. Entre sus causas se encuentran procedimientos invasivos en el área de cabeza y cuello, tos persistente o traumatismos.

El paciente debe ser hospitalizado, recibir tratamiento sustitutivo según la tabla 1 y ser valorado, además de por el hematólogo, por el otorrino y el intensivista si procede.

Hemorragia gastrointestinal/abdominal

Los pacientes con hemofilia y con hemorragia gastrointestinal deben recibir tratamiento con factor inmediatamente, y filiar la etiología de la hemorragia con las técnicas adecuadas, generalmente la endoscopia.

Deben monitorizarse además del tratamiento sustitutivo los niveles de hemoglobina. En algunos casos puede ser de utilidad el tratamiento concomitante con antifibrinolíticos (1).

La hemorragia abdominal aguda (incluida la retroperitoneal) se presenta con dolor y distensión, o en algunos casos con íleo paralítico.

Deben recibir tratamiento inmediato con el agente hemostático adecuado según las características del paciente, concentrados de factor deficitario o agentes *bypass*.

Se ha de realizar una prueba de imagen ecografía o TC para identificar la etiología y cuantificar el sangrado.

El manejo multidisciplinar con los profesionales implicados es fundamental.

Hemorragia renal y del tracto urinario

Diferentes estudios han mostrado que la hematuria en el paciente con hemofilia es más frecuente que en la población general (4-5).

La hemorragia renal puede ocurrir de manera espontánea o tras un traumatismo, y requiere tratamiento sustitutivo inmediato, manteniéndolo hasta la resolución completa del sangrado. Todas las hemorragias renales deberían tratarse como una urgencia.

Hemorragia del tracto urinario

Los pacientes con hematuria leve e indolora deberían estar en reposo y recibiendo hidratación abundante (3 l/m^2 superficie corporal/día), reservando el tratamiento con factor solo si existe hematuria macroscópica persistente.

Si aparece dolor agudo es importante descartar la presencia de coágulos que estén obstruyendo la vía urinaria, y en estos casos es necesaria la valoración por el urólogo, así como la realización de una ecografía para descartar la dilatación de las vías urinarias. Debe evitarse el uso de agentes antifibrinolíticos, ya que favorecen la aparición de dichos coágulos en la vía urinaria.

Aunque la administración de pautas cortas de corticoides por vía oral es una estrategia muy extendida, no hay evidencia científica que la justifique.

El impacto de la hematuria en la función renal de los pacientes con hemofilia es desconocido, si bien diversos estudios sugieren que si es frecuente podría producir daño renal irreversible (6).

En el caso de recurrencia de los episodios de hematuria, el paciente debería ser valorado por el urólogo para ver la etiología de esta, y es fundamental el buen cumplimiento de la profilaxis para evitarla (7).

Laceración profunda

En pacientes con hemofilia con laceraciones y abrasiones debería administrarse tratamiento con concentrados de factor, y suturarse la herida inmediatamente.

Varios trabajos recientes han puesto de manifiesto que el paciente con hemofilia acude frecuentemente a los Servicios de Urgencias (8). Al ser la primera aproximación diagnóstica y terapéutica realizada por estos servicios, es fundamental que se establezcan protocolos tanto en el ámbito hospitalario como en extrahospitalario.

Consideraciones finales

La amplia implantación de los protocolos profilácticos hace que los sangrados en el paciente con hemofilia sean cada vez menos frecuentes.

La valoración adecuada del sangrado y su tratamiento precoz con concentrados de factor es fundamental para evitar las secuelas.

El establecimiento de protocolos multidisciplinares con los Servicios de Urgencias donde pueden acudir los pacientes para una primera evaluación del sangrado es de gran utilidad.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Al E. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26(Suppl 6):1-158. DOI: 10.1111/hae.14046

2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809-18.
3. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus. 2019 Sep; 17(5):378-84.
4. Holme PA, Combescure C et al. Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia-a cross-sectional study in Europe. Haemophilia. 2016;22:248-55.
5. Davis KA, Stanek JR, Dunn Al. Screening urinalysis demonstrates that haematuria is a frequent finding in persons with haemophilia treated at a paediatric haemophilia treatment centre. Haemophilia. 2019 Sep;25(5):782-88.
6. Benedik-Dolničar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. Haemophilia. 2007;13:489-92.
7. Qvigstad C, Campbell Tait R. Hematuria in aging men with hemophilia: Association with factor prophylaxis. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Feb;4(2):309-17.
8. Zakieh A, Siddiqui AH. Emergency department utilization by haemophilia patients in United States. Haemophilia. 2017 May;23(3):e188-e193. DOI: 10.1111/hae.13187. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233431

Funciones de la enfermería en los equipos multidisciplinares

S. García Barcenilla

Aspectos básicos de la enfermería en hemofilia

Introducción

La historia de la profesión enfermera se remonta a mediados del siglo XX y desde ese punto comienza su especialización. Se alcanza el nivel de disciplina gracias a la influencia de la psicología humanista, alejándose del concepto de enfermedad y acercándose al concepto de persona. Las enfermeras empiezan a definir marcos teóricos a partir de 1950 y tratan de diferenciar las funciones propias de la enfermería. Una de las formas más aceptadas y desarrolladas para el ejercicio de la profesión de enfermería se enmarca en la *teoría general del déficit de autocuidado* (1959), planteada por la enfermera teórica Dorothea Orem, en la que se establecen los requisitos de autocuidado, es decir, los objetivos a lograr o las condiciones precisas para el funcionamiento humano. Se diferencian y definen requisitos de autocuidado universales (todas las personas los requieren a lo largo de su vida), del desarrollo (derivados de las distintas etapas del ciclo vital) y de desviación de la salud (originados por el proceso de enfermedad, tratamiento o diagnóstico). A su vez, esta teoría se desarrolla en otras tres líneas de estudio: teoría del autocuidado, teoría del déficit de autocuidado y teoría de los sistemas de enfermería (1).

A través de todos estos planteamientos se pretende explicar la necesidad de que las personas lleven a cabo acciones concretas, sistematizadas e intencionadas dirigidas a mantener y asegurar un estado de salud óptimo y a cubrir sus necesidades específicas. El conjunto de estas acciones aprendidas, realizadas de forma deliberada y destinadas a promover el mantenimiento de la vida, es lo que se conoce como *autocuidado.* Toda acción de autocuidado conlleva tres

condiciones indispensables: que sea consciente (lo que exige capacidad cognitiva), toma de una decisión (para ello debe haber motivación) y ejecución de la acción (se requieren aptitudes).

La enfermera de hemofilia y sus competencias en diferentes países

*Primer nivel: enfermera generalista/*registered nurse (RN)

Según el real decreto que regula las profesiones sanitarias en España, corresponde a los diplomados universitarios de enfermería (ahora graduados por el Plan Bolonia) la dirección, evaluación y prestación de los cuidados de enfermería orientados a la promoción, el mantenimiento y la recuperación de la salud, así como a la prevención de enfermedades y discapacidades (2). Nuestro país, siguiendo la directiva europea por la que se reconocen las cualificaciones profesionales, permite que la enfermera responsable de cuidados generales tenga, entre otras, las siguientes competencias: diagnosticar de forma independiente los cuidados de enfermería y programar, organizar y administrar cuidados de enfermería; responsabilizar a las personas, a las familias y a la comunidad de unos hábitos de vida saludables y de los cuidados de la propia salud; dar consejo e indicaciones y prestar apoyo a las personas que necesitan cuidados; garantizar la calidad de los cuidados de enfermería; establecer una comunicación profesional completa cooperando con miembros de otras profesiones del sector sanitario; y mejorar su propia práctica profesional como enfermera responsable de cuidados generales (3).

La figura de la enfermera registrada en Europa se podría definir como aquella que ha finalizado estudios universitarios superiores y que ha pasado un examen nacional para recibir la licencia para el ejercicio de su profesión. Sus competencias son realizar cuidados de enfermería que promuevan y mantengan la salud, prevenir enfermedades, curar y rehabilitar, centrándose en personas y comunidades en diferentes etapas del ciclo vital (4).

En Reino Unido, las enfermeras registradas (RN) proporcionan, dirigen y coordinan una atención basada en la evidencia centrada en la persona. Son responsables de sus propias acciones y deben ser capaces de trabajar de forma autónoma, contribuyendo a la promoción, la protección y la prevención de la salud. Además, capacitan a las personas y a las comunidades para que puedan tomar el control de sus decisiones y comportamientos en materia de salud, y para que gestionen sus propios cuidados siempre que sea posible (5).

*Segundo nivel: enfermera especialista/*specialist nurse (SN)

En España, las especialidades reconocidas por ley son siete: Enfermería Obstétrico-Ginecológica (matrona), Enfermería de Salud Mental, Enfermería Geriátrica, Enfermería del Trabajo, Enfermería de Cuidados Médicos-Quirúrgicos, Enfermería Familiar y Comunitaria y Enfermería Pediátrica (6). Otros países disponen de su propia regulación, por lo que los profesionales de enfermería tienen distintas competencias. En Europa, la enfermera especializada cuenta con una sólida experiencia clínica, tiene formación posgrado (30-60 créditos ECTS [siglas correspondientes a European Credit Transfer and Accumulation System]) y ve aumentadas ligeramente sus competencias de forma autónoma (4). En el año 2009, el International Council of Nurses definió a la enfermera especialista como una enfermera con preparación más allá de la generalista, con autorización para ejercer como prácticas avanzadas y con experiencia en una rama del campo de la enfermería. La práctica especializada incluye clínica, docencia, administración, investigación y labores de consultoría (7).

*Tercer nivel: enfermera de práctica avanzada/*nurse practitioner (NP) o advanced practice registered nurse (APRN)

Son términos equivalentes en todos los casos, por lo que el uso de un término u otro dependerá de la localización geográfica. En esta categoría se encuentran las enfermeras que, tras haber superado los estudios universitarios de Enfermería, han realizado además un máster o un doctorado y han adquirido una base de conocimiento especializado y habilidades para la toma de decisiones. Tienen competencias avanzadas, como realizar exploraciones físicas completas, solicitar pruebas diagnósticas y diagnosticar patologías, prescribir tratamientos, realizar derivaciones e ingresos e incluso realizar procedimientos como biopsias de médula ósea o punciones lumbares (8).

Entre las competencias de las NP en Estados Unidos se encuentra diagnosticar y tratar un gran número de condiciones de salud, sobre todo en el ámbito de la Atención Primaria, en áreas de gran dispersión geográfica y rurales donde se debe garantizar el acceso a la atención sanitaria (9).

En Europa, hay una gran disparidad respecto a la enfermera de práctica avanzada. Las diferencias en cuanto a regulación determinan que, a pesar de que exista una demanda de esta figura de enfermería, aún no esté plenamente implementada ni reconocida. No obstante, en el norte de Europa ya se ha definido la transición de enfermera generalista (RN) a enfermera especialista,

y finalmente a APRN, donde se debe contar con experiencia de más de 3 años en el área de atención de especialización y con formación de postgrado, que varía entre máster (90 ECTS) o doctorado (4).

En el ámbito específico de la atención a pacientes con hemofilia, estudios realizados en Reino Unido muestran evidencias de que los servicios dirigidos por enfermeras de forma autónoma presentan resultados similares a los modelos de atención hospitalarios y que el trabajo de cada enfermera especialista en hemofilia puede conllevar un importante ahorro al sistema sanitario. También definen niveles de especialización: principiante (ejercicio en el campo de la hemofilia de 0-6 meses, nivel 1); competente (ejercicio en el campo de la hemofilia durante más de 6 meses, nivel 2); capaz (ejercicio en el campo de la hemofilia durante 18-24 meses, nivel 3); y experto (ejercicio durante un mínimo de 3 años en el campo de la hemofilia, nivel 4) (10).

En Estados Unidos, ha aumentado la demanda de APRN debido a la gran dispersión geográfica y a la escasez de hematólogos. En este país, las APRN cuentan con un entrenamiento especializado y trabajan en colaboración con médicos y otros profesionales de la salud. Pueden proporcionar evaluación y atención tanto ambulatoria como hospitalaria, realizar prescripciones y controles de los tratamientos con factores de coagulación y tratar escenarios clínicos más complejos (por ejemplo, comorbilidades, coinfecciones por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o virus de la hepatitis C [VHC], inhibidores, cirugías, etc.), durante todo el ciclo vital de la persona (11).

Papel de las enfermeras en hemofilia según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) (12)

Dentro de la tercera edición de las *Guías para el manejo de la hemofilia*, en su capítulo 1, relativo a los principios del cuidado de las personas con hemofilia, principio 4, se habla por primera vez de las enfermeras, y las incluye como miembros del equipo multidisciplinar. Además, deben formar parte de este equipo para la consideración de centro de tratamiento integral para el cuidado de la hemofilia o bien, de centro de tratamiento para la hemofilia (CTH). En el capítulo 2, donde se detalla el cuidado integral para las personas con hemofilia, el apartado 2.2 define los principales profesionales que forman el equipo multidisciplinar y considera que las enfermeras conforman el núcleo del equipo multidisciplinar, junto con el director médico, el terapeuta físico (que en nuestro contexto es un médico rehabilitador o fisioterapeuta), el especialista de laboratorio y los trabajadores sociales. Además, refuerza la idea de que todos

estos profesionales deben estar específicamente formados en el campo de las diátesis hemorrágicas.

Continúa definiendo la figura de la enfermera coordinadora, que debe tener formación en el manejo de pacientes con trastornos hemorrágicos, como aquella que coordina la prestación de cuidados por parte del equipo multidisciplinar; educa a los pacientes y a sus familias; realiza el entrenamiento y la educación para el autotratamiento a pacientes y familia, favoreciendo la capacitación para la administración del tratamiento en el domicilio y otros aspectos de la atención; y evalúa a pacientes proporcionando cuidados iniciales cuando sea necesario.

En relación con el entrenamiento y la educación para administrar el tratamiento en el domicilio, el hecho de que las personas con hemofilia y los cuidadores puedan administrar o autoadministrarse el tratamiento para la hemofilia en casa permite disponer de este de forma inmediata, lo que genera, a corto plazo, menor dolor y pérdida de función y, a largo plazo, una disminución de la discapacidad y una reducción significativa de las hospitalizaciones derivadas de complicaciones hemorrágicas. Además, el tratamiento en casa proporciona una mejora de la calidad de vida, menores tasas de absentismo escolar o laboral, un aumento de la participación en deportes y actividades físicas de forma segura, una mayor estabilidad laboral y más facilidad para viajar. En síntesis, la formación y el entrenamiento de los pacientes y los cuidadores para la administración del tratamiento intravenoso en el domicilio permiten la actuación en caso de urgencia, reducen la dependencia del hospital, fomentan la autonomía y facilitan la integración del tratamiento en la vida diaria.

La administración domiciliaria del tratamiento debe ser supervisada por el equipo multidisciplinar e iniciarse cuando el paciente/cuidador demuestre que tiene la preparación adecuada. No se trata únicamente de conocer y ejercitar la técnica de la punción intravenosa, sino que también deben adquirirse conocimientos básicos sobre la hemofilia, reconocer hemorragias y complicaciones comunes, prestar primeros auxilios y llevar a cabo el registro de las dosis del tratamiento pautado y de las hemorragias. Con respecto al medicamento, se debe aprender a calcular las dosis, seguir las pautas correctas para la conservación, la preparación y la administración mediante técnicas asépticas, manejar catéteres venosos centrales o venopunciones y eliminar de forma adecuada los residuos y objetos punzantes.

La enfermera de hemofilia (si bien en algunos países cuentan con la enfermera de infusión domiciliaria) es quien se encarga del proceso de enseñanza, para lo que cuenta con el apoyo de los programas de certificación. Debe revisar,

junto con el resto del equipo, los registros generados por el paciente/cuidador, el grado de comprensión de la formación proporcionada, así como el nivel de aprendizaje de la técnica y del cumplimiento con el tratamiento pautado.

La enseñanza del tratamiento en el domicilio se puede iniciar con niños con acceso venoso adecuado, que tengan cuidadores motivados y que hayan recibido la formación para realizar el tratamiento en casa. Para los adolescentes con hemofilia, la FMH recomienda la formación individual, si es posible, por parte de una enfermera de hemofilia coordinadora, para asegurar un conocimiento adecuado de la situación y apoyar la adherencia a la profilaxis y el manejo del autocuidado. Se debe explicar detalladamente la forma de medir la adherencia, así como los factores y riesgos que pueden variar la frecuencia de sangrados.

En el capítulo 9, donde se detallan consideraciones de manejos específicos especiales, la FMH especifica que, si no hay asesores genéticos capacitados, serán los miembros del equipo multidisciplinar, específicamente médicos, enfermeras y trabajadores psicosociales, quienes asuman la responsabilidad de manejar el asesoramiento genético. El mismo capítulo se refiere al manejo de pacientes de mayor edad, e indica que las citas programadas en el CTH para la hemofilia pueden ser un buen momento para evaluar y abordar las necesidades cambiantes en esta etapa del ciclo vital. El apoyo psicosocial activo debe ser proporcionado por un trabajador social, una enfermera de hemofilia, un hematólogo y un psicólogo.

Finaliza en el capítulo 10, de complicaciones musculoesqueléticas, definiendo el papel de la enfermera de hemofilia en los CTH con respecto al abordaje en cirugías traumatológicas. Este tipo de cirugías debe realizarse en CTH con cirujanos ortopédicos y hematólogos experimentados, así como especialistas de laboratorio adecuados. Además, estos centros contarán con un equipo multidisciplinar que incluirá una enfermera, un trabajador social y un fisioterapeuta familiarizado con los requisitos de pacientes con hemofilia sometidos a estas intervenciones quirúrgicas.

Currículum de la enfermera especializada en hemofilia según la European Association of Hemophilia and Allied Disorders (EAHAD) (13)

En la actualidad, no existe un acuerdo sobre la formación que requiere el personal de enfermería para proporcionar una atención adecuada a los pacientes con hemofilia y a sus familias, si bien lo que se pretende con este currículo es

definir el conocimiento y las habilidades necesarias para desarrollar la práctica asistencial. El conocimiento adquirido en el entorno laboral es apreciado, pero debe estructurarse para lograr un efecto óptimo y realizar programas educativos coordinados. Según el modelo de Dreyfus, para alcanzar el nivel de experto se distinguen cinco etapas de conocimientos técnicos:

- *Nivel 1.* Principiante: sigue las políticas, los procedimientos y los principios, centrándose en un aspecto de la atención en cada momento, y tiene poca percepción de la situación en general.
- *Nivel 2.* Principiante avanzado: comienza a reconocer y priorizar la necesidad de realizar acciones. Toma decisiones limitadas a medida que aumentan el conocimiento de la situación y la experiencia.
- *Nivel 3.* Competente: comprende los principios y objetivos de las políticas y los procedimientos y se enfrenta a situaciones incompletas pero predecibles. Reconoce los problemas reales y potenciales y responde adecuadamente seleccionando y priorizando las acciones con eficacia.
- *Nivel 4.* Capaz/cualificado: demuestra una sólida racionalidad en la atención a situaciones complejas y exigentes, muestra amplias habilidades prácticas adecuadas a las necesidades de la persona con hemofilia y su familia y aplica una toma de decisiones intuitiva.
- *Nivel experto:* inicia prácticas innovadoras y es proactivo a la hora de influir en la política y los procedimientos, demuestra la excelencia y actúa como un modelo a seguir. Puede hacer frente a la complejidad y las contradicciones en el conocimiento especializado y evalúa críticamente el uso de la teoría y la investigación en la práctica.

En la atención a los pacientes con hemofilia, existe una gran variabilidad entre distintos países, incluso entre centros del mismo país, ya que en ocasiones se puede ejercer la práctica asistencial en un centro especializado para la hemofilia y en otros casos se realiza en centros con una atención más generalista. De esta manera, en función del tipo de servicio que se preste a las personas con hemofilia y sus familias, los conocimientos y habilidades requeridos para una enfermera que no trabaja en un centro de atención integral pero que tiene una responsabilidad designada en la atención de hemofilia pueden estar incluidos en los resultados de aprendizaje de la práctica especializada. El grupo de enfermeras de la EAHAD ha determinado que el punto de referencia para considerar a una enfermera "de hemofilia" se establece en el nivel 3, competente, con indicadores de progresión al nivel 4, capaz/cualificado.

Adaptación a los diferentes centros

En este apartado se han tenido en cuenta las competencias definidas por la EAHAD en su CV y por un grupo de RN y APRN de Reino Unido, que diferencia cuatro áreas de conocimiento (fisiopatología y manejo, atención clínica, comunicación e investigación aplicada).

Las competencias se clasifican en dos grados: *básicas* (incluye el nivel 3, competente según el CV de la EAHAD, y los niveles 1 y 2 de las competencias descritas por el grupo de Reino Unido), y avanzadas (incluye el nivel 4, capaz/cualificado según el CV de la EAHAD, y los niveles 3 y 4 de las competencias descritas por el grupo de Reino Unido).

Áreas de conocimiento

Fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y manejo

La fisiología y el diagnóstico de la hemofilia, de los trastornos hemorrágicos hereditarios y de la hemofilia adquirida se consideran una base esencial para atender a esta población y poder educar a los pacientes, las familias y otros profesionales de la salud. Es fundamental comprender los mecanismos de coagulación (la hemostasia primaria y el papel de los factores de coagulación), la estructura y función de los vasos sanguíneos, la fisiología del sistema musculoesquelético y la fisiopatología. Las diátesis hemorrágicas más frecuentes son la hemofilia A y B, la enfermedad de Von Willebrand, los déficits de factores de la coagulación raros, defectos en la función plaquetaria y la hemofilia adquirida. También se requiere conocer e interpretar las pruebas de coagulación de laboratorio, la clasificación de la hemofilia y de la enfermedad de Von Willebrand, así como la participación en el proceso de documentación y registro según los procedimientos locales y nacionales.

El manejo de los accesos venosos y de los productos terapéuticos y los aspectos prácticos de su administración deben ocupar un lugar especial en la formación y el desarrollo de la práctica clínica, ya que intervienen habilidades y conocimientos esenciales, incluido todo lo relativo a los programas de tratamiento domiciliario. Por otra parte, debido al carácter permanente de la enfermedad, la enfermera especializada debe asumir los desafíos que se plantean en las diferentes etapas del ciclo vital del paciente.

Los patrones de herencia son un aspecto clave que debe incluirse en la formación de las enfermeras de hemofilia, considerando desde la comprensión

de estos mecanismos de transmisión hasta la participación en la educación y el asesoramiento genético. Hay que reseñar que los cuidados de las mujeres que presentan patologías hemorrágicas hereditarias implican que el tratamiento debe ser abordado desde un enfoque integral que englobe aspectos muy diversos, entre otros: ginecológico, obstétrico, reproductivo y de diagnóstico prenatal.

Atención clínica eficaz: el impacto de vivir con trastornos hemorrágicos

Se considera un factor imprescindible que la enfermera pueda reconocer las repercusiones psicológicas y sociales que conlleva la hemofilia y sus condiciones específicas en las personas y las familias afectadas, con el fin de proporcionar los cuidados de apoyo más apropiados o bien derivar a otros profesionales y servicios cuando sea necesario. Asimismo, es fundamental diferenciar las necesidades del niño, del adolescente, del adulto, de los padres y de otros miembros de la familia.

Comunicación con las personas con hemofilia y familias, y colaboración con el equipo multidisciplinar

Este es un aspecto esencial para la función de la enfermera especializada en hemofilia, que siempre debe tener en cuenta y valorar los desafíos específicos que se presentan en las diferentes etapas de la vida de los pacientes, para desarrollar en consecuencia las estrategias de apoyo y los enfoques de comunicación idóneos en cada situación.

En el desarrollo de la especialidad cobran una especial relevancia los procesos de formación continuada, la coordinación entre las diferentes líneas de atención a los pacientes y la colaboración activa y efectiva de todos los profesionales que conforman el equipo multidisciplinar.

Investigación aplicada para mejorar prácticas de atención para pacientes, cuidadores y familias

La investigación es la base para el desarrollo y el avance de cualquier disciplina. En este sentido, es muy importante que la enfermera de hemofilia conozca y participe en ensayos clínicos y en proyectos dirigidos por investigadores, que inicie o colabore en el desarrollo de directrices de buena práctica clínica y que reconozca

el valor que adquiere la recopilación de datos para la actividad investigadora. Asimismo, su actividad puede tener especial relevancia en la identificación de vacíos o aspectos incompletos en el conocimiento, que pueden suponer el punto de partida de proyectos de investigación que consigan cubrir estos ámbitos mediante la evidencia científica.

Competencias básicas

1. *Fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y manejo:*
   - Comprender los diferentes trastornos hemorrágicos y su herencia, tener una comprensión básica de los mecanismos de coagulación y la fisiopatología de los trastornos hemorrágicos hereditarios, y reconocer y explicar los signos y síntomas de los principales trastornos hemorrágicos.
   - Reconocer los factores de riesgo para la salud, las complicaciones de las hemorragias que pueden surgir de la afección y su tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores y el impacto del sangrado en el sistema musculoesquelético.
   - Comprender las modalidades y los tipos de tratamiento, así como la justificación de las opciones de productos y regímenes de tratamiento.
   - Realizar la extracción de muestras de sangre adecuadas para las pruebas de coagulación, determinar las variables preanalíticas, reconocer resultados de laboratorio asociados, conocer si las pruebas de laboratorio están disponibles para monitorizar la terapia e interpretar los resultados de las pruebas.
2. *Atención clínica eficaz: el impacto de vivir con trastornos hemorrágicos:*
   - Demostrar capacidad para reconocer los signos y síntomas que pueden indicar una hemorragia y controlar la evolución del episodio. Comprender los tratamientos utilizados habitualmente y los regímenes de sustitución de factores. Realizar la reconstitución y administración de forma segura de los tratamientos de acuerdo con los protocolos o prácticas locales. Evaluar el acceso venoso periférico y seleccionar las venas apropiadas. Realizar la toma de muestras de sangre aptas para las pruebas de coagulación teniendo en cuenta las variables preanalíticas. Participar bajo supervisión en la toma de decisiones clínicas.
   - Participar bajo supervisión en la enseñanza y formación de pacientes y familias para la terapia domiciliaria, implementando, gestionando y evaluando la capacitación individual sobre tratamiento en el hogar.

- Comprender las pruebas genéticas que ayudan al diagnóstico y la evaluación del riesgo de herencia, tomar decisiones clínicas y desarrollar planes de tratamiento en situaciones no complicadas. Evaluar el dolor proponiendo estrategias básicas de manejo.
- Evaluar las implicaciones psicológicas, económicas, éticas, culturales y sociales de tener un trastorno hemorrágico a lo largo de la vida, y reconocer las necesidades particulares de las mujeres afectadas por trastornos hemorrágicos hereditarios.

3. *Comunicación con las personas con hemofilia y sus familias, y colaboración con el equipo multidisciplinar:*
   - Escuchar los puntos de vista de los pacientes y sus familias sobre la salud y el bienestar y, considerando las elecciones de los pacientes y los mecanismos de afrontamiento, observar el comportamiento del paciente y las familias y registrar los cambios y preocupaciones. Escuchar de una manera apropiada para la edad/desarrollo, revisar las habilidades de autogestión de los jóvenes y apoyarlos durante la transición a adultos. Organizar los mecanismos de apoyo y comunicar los servicios de apoyo disponibles para pacientes, cuidadores y familias. Reconocer la importancia de emplear enfoques sensibles a la cultura en el cuidado de las personas y las familias.
   - Explicar los modos de herencia a pacientes y familias. Realizar una historia familiar sencilla de trastornos hemorrágicos comunes, reconociendo el impacto que la información genética puede tener y las preocupaciones culturales, legales y éticas.
   - Demostrar comprensión de los roles de los miembros del equipo, participar activamente en el proceso de toma de decisiones, trabajar en colaboración con otros miembros del equipo para brindar atención individualizada y demostrar un conocimiento práctico de los servicios especializados disponibles. Derivar a otros miembros del equipo multidisciplinar, siendo el enlace con otros miembros del equipo.
   - Mantener su propio desarrollo de las habilidades clínicas contribuyendo al proceso de toma de decisiones, reconocer las complicaciones y comprender los fundamentos de las intervenciones terapéuticas. Permitir a los pacientes/familias monitorizar el tratamiento y sus respuestas al mismo.
4. *Investigación aplicada para mejorar prácticas de atención para pacientes, cuidadores y familias:*
   - Reconocer la necesidad de recopilar datos en la atención y el manejo de la hemofilia y trabajar en colaboración con otros profesionales en la realización de ensayos clínicos, estudios y proyectos de investigación dirigidos por enfermeras.

- Analizar críticamente los principios de la prestación de atención, participar en auditorías y evaluaciones de resultados clínicos a través de encuestas de satisfacción del paciente y presentar los hallazgos al equipo multidisciplinar. Comprender las implicaciones de los datos de auditoría y usarlos para administrar de manera efectiva los recursos, y administrar de manera proactiva los sistemas locales para la gestión y el pedido de existencias.
- Desarrollar el conocimiento de los ensayos clínicos actuales.

Competencias avanzadas

1. *Fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y manejo:*
   - Demostrar un conocimiento detallado de los síntomas de presentación de diferentes trastornos de la coagulación y relacionarlos con la fisiopatología subyacente, siendo capaz de explicar los mecanismos de coagulación a un nivel que permita la comprensión adecuada de la enfermedad y el tratamiento para un profesional sanitario, un paciente y/o un cuidador. Reconocer los factores de riesgo, comprendiendo los protocolos de detección de inhibidores, e identificar situaciones en las que se requiere derivación.
   - Explicar información pertinente sobre los pasos del diagnóstico a los pacientes y a las familias y evaluar su comprensión y sus necesidades de información, demostrando conocimiento detallado de las necesidades físicas, psicológicas y emocionales de los pacientes y sus familias. Ser consciente de las comorbilidades potencialmente presentes. Poder realizar un historial hemorrágico personal y familiar, usando escalas validadas.
   - Comprender detalladamente los mecanismos de acción de los tratamientos recientemente disponibles y los que se encuentran en ensayos clínicos. Contribuir al desarrollo del conocimiento clínico a través de la investigación y la educación y compartir conocimientos clínicos con otros profesionales.
   - Conocer las diferentes pruebas que pueden utilizarse en el diagnóstico de un trastorno de la coagulación y demostrar comprensión de los principios farmacocinéticos.

2. *Atención clínica eficaz: el impacto de vivir con trastornos hemorrágicos:*
   - Realizar un historial familiar multigeneracional y ser capaz de evaluar el riesgo de transmisión, derivando a las personas en riesgo. Asesorar a las portadoras de hemofilia sobre las opciones para planificar una familia.
   - Realizar su práctica de manera autónoma y supervisar la práctica de otros, llevando a cabo diagnósticos diferenciales, utilizando habilidades de exploración e investigación y proporcionando atención personalizada basada

en los riesgos individuales, las necesidades y las preferencias del paciente. Implementar cuidados basados en la innovación y en la evidencia.

- Manejar casos complejos bajo supervisión, evaluar el funcionamiento psicológico y físico y desarrollar planes de intervención apropiados, determinando la necesidad de intervenciones y apoyo adicional (por ejemplo, pruebas adicionales de laboratorio/radiología o manejo avanzado del dolor). Reconocer cuándo hay que considerar opciones de acceso venoso alternativas. Explicar las opciones disponibles y contactar con otros equipos, como el de cirugía vascular, para asesorar, derivar y gestionar los procedimientos.
- Consultar al hematólogo la necesidad de terapia de reemplazo y otros tratamientos, evaluar la respuesta al tratamiento con inhibidores y desarrollar planes de tratamiento para el control de hemorragias. Preparar planes de tratamiento complejos con apoyo médico para, por ejemplo, pacientes sometidos a cirugía, comunicando y coordinando con el paciente y otros equipos clínicos.
- Demostrar conocimiento de las pruebas de laboratorio disponibles para el seguimiento de la terapia y comprensión de las implicaciones de los resultados.
- Coordinar el programa de tratamiento domiciliario para individuos/familias, iniciando, gestionando y evaluando la formación. Evaluar la concordancia del paciente con el régimen de tratamiento domiciliario y emplear estrategias educativas y motivacionales para mejorarla. Documentar y supervisar el uso del tratamiento ambulatorio y hospitalario. Conocer los sistemas locales de gestión de existencias y pedidos y anticipar y comunicar los cambios en las necesidades.

3. *Comunicación con las personas con hemofilia y familias, y colaboración con el equipo multidisciplinar:*
   - Diseñar y gestionar la enseñanza y formación individualizada y estructurada para pacientes/familias. Utilizar conocimientos específicos de formación y apoyar la toma de decisiones informada para grupos específicos de pacientes: recién nacidos, niños y jóvenes con trastornos hemorrágicos (incluida la transición), hombres adultos con hemofilia, niñas/mujeres con hemofilia (sintomáticas y asintomáticas), adultos mayores con comorbilidades y aquellos con necesidades adicionales (por ejemplo, discapacidades de aprendizaje). Utilizar habilidades de comunicación avanzadas para establecer una relación terapéutica y explicar las complicaciones y las opciones de tratamiento.

- Permitir a los pacientes y a sus familias manejar de manera independiente los síntomas de hemorragia cuando sea apropiado y proporcionar directrices cuando se requiere más atención médica, ayudando a los pacientes a tomar decisiones informadas con respecto al tratamiento basado en la evidencia. Evaluar estratégicamente las necesidades educativas de los pacientes y desarrollar programas. Supervisar la provisión de atención y los requisitos de las personas que necesitan múltiples servicios.
- Permitir a los pacientes tomar decisiones informadas sobre su atención y cómo comunicar sus necesidades a otros profesionales de la salud y participar en la defensa del paciente. Reconocer y explicar las implicaciones y las opciones de tratamiento para las portadoras y las mujeres afectadas por trastornos hemorrágicos hereditarios. Utilizar los antecedentes familiares para identificar a los pacientes con riesgo de padecer un trastorno hemorrágico y derivar según corresponda. Construir un árbol genealógico familiar. Explicar la hemofilia/otras herencias de trastornos hemorrágicos, atención y gestión de la salud a otros profesionales de la salud de forma individual o a través de pequeños grupos. Enseñar de manera informal y formal, seleccionando el entorno apropiado, el contenido y los métodos.
- Coordinar intervenciones clínicas más complejas (como cirugías complejas, fuera del sitio del servicio de hemofilia) y representar al equipo multidisciplinar en distintos entornos. Desempeñar un papel activo en el funcionamiento del equipo multidisciplinar, iniciando y dirigiendo discusiones y facilitando la toma de decisiones. Negociar una mejor prestación de servicios y asignación de recursos para personas con trastornos de la coagulación y desarrollar una cultura de educación continua y mejora de las habilidades clínicas. Reflexionar críticamente sobre su experiencia clínica en desarrollo y también sobre el desarrollo de otros.

4. *Investigación aplicada:*
   - Desarrollar procedimientos de auditoría y utilizar los datos para mejorar la prestación de servicios; compartir conocimientos a través de sitios web, presentaciones, conferencias y publicaciones; participar en ensayos clínicos actuales; y tener un buen conocimiento de los próximos.
   - Participar y dirigir la investigación de enfermería y compartir los resultados a través de presentaciones de ámbito local, nacional, internacional y publicaciones. Iniciar y liderar proyectos de investigación, presentar y publicar los hallazgos y permitir a otros profesionales participar en la investigación.

- Evaluar las pruebas y los conocimientos procedentes de una amplia variedad de fuentes.
- Utilizar los conocimientos especializados para contribuir al desarrollo de políticas, directrices y prácticas basadas en la evidencia para la enfermería en hemofilia.

Procedimientos más frecuentes en enfermería de hemofilia

Es recomendable consultar los protocolos del centro o guías locales para los procedimientos comunes.

Punción intravenosa

Se elegirá una vena en una zona sin lesiones ni hematomas, poniendo el compresor a unos 10 cm por encima del sitio de punción y retirándolo inmediatamente una vez se haya canalizado la vena. En adultos, se suele elegir la fosa antecubital (venas basílica, cefálica y mediana) y antebrazo (radial y cubital) o el plexo venoso dorsal de las manos. En lactantes y pacientes pediátricos, en ocasiones se deben considerar las venas epicraneales. Tras comprobar la vena por palpación y habiendo desinfectado, no se volverá a tocar el sitio de punción. Se debe realizar la punción con un movimiento preciso; el ángulo de punción lo determinará la profundidad de la vena, aunque generalmente es de entre 15 y 30 grados. En caso de administrar medicamentos por esta vía, se debe prestar atención a signos de extravasación: hinchazón, dolor local referido por el paciente, dificultad para la administración percibida en la jeringa, ausencia de retorno venoso y cambios en la coloración local de la piel (14).

Administración subcutánea

Para elegir el área donde se efectuará la administración del medicamento, se tendrá en cuenta el grosor del tejido adiposo del paciente. Las zonas más recomendables son el abdomen (exceptuando el área periumbilical, para evitar los vasos que la irrigan), la zona posterior externa de los antebrazos (normalmente destinada al cuidador) y, finalmente, la parte externa de los muslos. Tras la desinfección, se recomienda formar un pellizco con la mano no dominante e insertar la aguja en un ángulo de 45 a 90 grados, según la longitud de la aguja y el panículo adiposo del paciente. La forma de comprobar que la aguja no

está alojada en un vaso sanguíneo es aspirando y corroborando que no se produzca un retorno de sangre (15). Normalmente, las vacunas en personas con hemofilia se administrarán por vía subcutánea, en la zona deltoidea, al ser una zona con menor riesgo de punción accidental de vasos o nervios. Se recomienda no vacunar el mismo día de la administración de factor, especialmente en población pediátrica, para reducir el riesgo de desarrollo de inhibidor. En estos pacientes, además, se puede usar la zona del muslo. Si la administración debe ser intramuscular, se usará una aguja de calibre reducido (24 G) y se aplicará presión mantenida de 10 minutos con monitorización continua del lugar de inyección.

Extracción de muestras sanguíneas de coagulación

En caso de realizar la técnica para la extracción de muestras sanguíneas, comenzar llenando siempre los tubos de coagulación, asegurando que el llenado se produzca hasta la marca de enrase. Es recomendable, además, invertir suavemente la muestra una vez obtenida 5-10 veces para asegurar que la sangre y el anticoagulante contenido en el tubo se mezclan adecuadamente. Es preferible no realizar la extracción de coagulación de un catéter venoso de acceso central, dado que, al estar heparinizado, las muestras pueden contaminarse y crear interferencias en los resultados. Para este tipo de muestras es importante evitar la estasis prolongada de la sangre por el uso del compresor, ya que esto ocasiona que se libere factor tisular/tromboplastina (16).

Realización de farmacocinéticas

Se ha determinado que en el caso del factor VIII (FVIII), tres puntos a las 4, 24 y 48 horas proporcionan una información equivalente a una farmacocinética convencional (17). Para el factor IX (FIX) y su comportamiento tricompartimental, los puntos se expanden hasta las 72 horas (18). En caso de los productos de vida media extendida de FVIII, se recomienda tomar una muestra preinfusión a los 15 minutos después de la dosis y aproximadamente a las 6, 24, 48 y 72 horas después de la infusión. En algunos pacientes se pueden medir niveles adicionales opcionales a las 96 y 168 horas. Respecto al FIX de vida media extendida, los puntos serían preinfusión, 15 minutos después y aproximadamente a las 24, 72, 120 y 168 horas. En algunos pacientes se pueden medir niveles adicionales opcionales a las 240 y 336 horas (19).

Vendaje

El objetivo del vendaje puede ser proporcionar estabilidad; compresión, para oponerse al hematoma, o sujeción. Se recomienda realizar el vendaje en posición funcional de la articulación y comprobar periódicamente la temperatura, coloración y sensibilidad de la zona distal para valorar el compromiso neurovascular. Se puede realizar en espiral, en sentido circular o en espiga.

Protection, rest, ice, compression, elevation *(PRICE)*

PRICE corresponde a la sigla en inglés de *protection, rest, ice, compression, elevation.* Se pueden iniciar tan pronto como se identifique un hemartros o hematoma muscular. La protección va orientada a prevenir el resangrado o la progresión de este. Se recomienda mantener el reposo 24 horas y debe ir unido a una movilización temprana a partir del cuarto día posterior al sangrado, siempre guiado por la respuesta del paciente.

La crioterapia va destinada a rebajar el dolor por una disminución de la transmisión nerviosa. En la actualidad suscita debate, pero está recomendada por los beneficios reportados de forma subjetiva por los pacientes respecto a la disminución del dolor y la hinchazón. La aplicación no debe ser nunca de forma directa ni durante más de 20 minutos y ha de hacerse en intervalos de 2 horas. Siempre guiadas por la tolerancia del paciente, la compresión y la elevación tratan de reequilibrar el gradiente de presión, por lo que pueden utilizarse como una medida de alivio temporal (20).

Retirada de puntos

Este procedimiento se debe hacer bajo cobertura hemostática adecuada y, en cualquier caso, tras valoración junto con el hematólogo. En ocasiones se podría aplicar una esponja absorbible de gelatina porcina (Espongostán®) con ácido tranexámico de forma tópica para el manejo de hemorragias menores superficiales localizadas.

Recursos y materiales en la consulta de enfermería de hemofilia

Para la atención de las personas con hemofilia y sus familias, se contará con materiales y recursos típicos de una consulta de enfermería, con algunas par-

ticularidades (Tablas 1-3). Respecto a la localización, es recomendable que se encuentre cerca del lugar de la entrada del paciente y, además, cercana a la consulta del hematólogo, al *stock* de factor y las neveras donde se almacenan los tratamientos, a las consultas de otros profesionales y al carro de paradas/equipo de reanimación cardiopulmonar. Si se realiza atención pediátrica y al adulto, es aconsejable que se cuente con dos salas de espera diferenciadas según estos grupos de edad. Es recomendable contar con dispositivos, materiales y recursos programados y dirigidos a alentar, entretener y distraer al paciente, siendo de especial relevancia en la atención a pacientes pediátricos.

Tabla 1

Material de consulta

Camilla	Taburete	Mesa, silla, ordenador	Material para realizar educación para la salud, *kits* de demostración de tratamientos
Sillón	Perchero	Lámpara de pie	Guantes desechables
Bateas	Tensiómetro	Termómetro	Depresores linguales
Glucómetro	Báscula	Tallímetro	Bolsas de frío para aplicación tópica

Tabla 2

Material para extracción de muestras/administración intravenosa/subcutánea

Tubos de obtención de muestras sanguíneas (adultos y pediátricos)	Palomillas de extracción de muestras (21 G/23 G)	Palomillas de administración de tratamiento sin campana (22 G,25 G)	Compresor/torniquete
Jeringas (1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml)	Agujas subcutáneas (25 G)	Agujas intramusculares (21 G)	Agujas intravenosas (20 G)
Agua para inyección en ampollas monodosis	Agujas para punción de catéter venoso central (adulto y pediátrico)	Heparina sódica 20 IU/ml (5 ml y 3 ml)	Suero salino fisiológico en ampollas monodosis

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 2 (cont.) Material para extracción de muestras/administración intravenosa/subcutánea			
Trasvasadores con filtro	Agujas de carga para preparación de medicación	Apósito de poliuretano para cubrir vías venosas periféricas	Catéter con adaptador para canalización de vías venosas periféricas (20 G,22 G,24 G)
Tiritas	Metilprednisolona intravenosa 20 mg	Ácido tranexámico 500 mg, ampollas para solución inyectable	Cloruro de etilo anestésico tópico por crioterapia

Tabla 3 Material para curas/vendajes			
Gasas	Clorhexidina	Povidona yodada	Tijeras y quitagrapas quirúrgicas estériles
Guantes estériles de varias tallas	Suturas cutáneas adhesivas	Apósitos adherentes autoadhesivos de varios tamaños	Paño quirúrgico estéril
Esparadrapo de tela/papel	Hoja de bisturí estéril, varios tamaños	Vendas tubulares de malla elástica de algodón, varios tamaños	Vendas elásticas de crepé, al menos 2 tamaños
Vendas de algodón hidrófilo, al menos 2 tamaños	Apósitos transparentes de poliuretano	Esponja absorbible de gelatina porcina (Espongostán®)	Pentosano polisulfato sódico (Thrombocid Forte® 5 mg/g pomada)
Nitrofural (Furacin® 2 mg/g pomada)	Sulfadiazina de plata (Silvederma® 10 mg/g crema)	Clostridiopeptidasa A (colagenasa) y otras enzimas proteolíticas (Iruxol Mono® pomada)	Gasas de tul impregnadas con bálsamo de Perú y aceite de ricino (Linitul®)

Conclusiones

Desafortunadamente, no existe un consenso claro respecto a las competencias que deben tener las enfermeras que se dedican a la atención de personas con coagulopatías congénitas y sus familias. Es importante que se trabaje para conseguir una unificación de criterios, lo que aseguraría que las personas con coagulopatías congénitas y sus familias pudieran recibir la misma atención de calidad en cualquier punto del territorio, independientemente de su lugar de origen o residencia. Además, esto ayudaría a garantizar la continuidad en los cuidados y una estandarización en los protocolos de actuación y a seguir el modelo que ya se sigue en otros países respecto a la figura de la enfermera especializada o de práctica avanzada.

Las funciones de enfermería en el equipo multidisciplinar son principalmente el manejo de la patología; el empoderamiento de los pacientes, sus cuidadores y las familias; y la promoción de hábitos saludables (respecto a actividad física, cuidado oral, nutrición, etc.). Asimismo, las enfermeras de hemofilia tienen un papel clave en la educación sanitaria y el entrenamiento para el autotratamiento o tratamiento intravenoso en el domicilio, en la formación de otras enfermeras en sangrados, trombosis y eventos adversos, en la promoción del autocuidado o en la monitorización de registros a través de diarios en cualquier tipo de formato.

Bibliografía

1. Naranjo Hernández Y, Concepción Pacheco J, Rodríguez Larreynaga M. La teoría Déficit de autocuidado: Dorothea Elizabeth Orem. Gac Méd Espirit. 2017;19(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212017000300009 [Fecha de acceso: 4 de abril de 2021].
2. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias. Boletín Oficial del Estado, n.º 280. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/pdf/2003/BOE-A-2003-21340-consolidado.pdf [Fecha de acceso: 4 de abril de 2021].
3. Directiva 2013/55/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de noviembre de 2013, por la que se modifica la Directiva 2005/36/CE relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales. Diario Oficial de la Unión Europea.

Disponible en: https://www.boe.es/doue/2013/354/L00132-00170.pdf [Fecha de acceso: 4 de abril de 2021].

4. Jokiniemi K, Suutarla A, Meretoja R, Kotila J, Axelin A, Flinkman M, et al. Evidence-informed policymaking: modelling nurses' career pathway from registered nurse to advanced practice nurse. Int J Nurs Pract. 2020;26(1):e12777. DOI: 10.1111/ijn.12777
5. Nursing and Midwifery Council. Future nurse: Standards of proficiency for registered nurses. Publicado: 17 de mayo de 2018. Available from: https://www.nmc.org.uk/globalassets/sitedocuments/standards-of-proficiency/nurses/future-nurse-proficiencies.pdf [Fecha de acceso: 4 de abril de 2021].
6. Real Decreto 450/2005, de 22 de abril, sobre especialidades de enfermería. Boletín Oficial del Estado, n.º 108. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.phpid=BOE-A-2005-7354 [Fecha de acceso: 6 de abril de 2021].
7. International Council of Nurses. ICN: Framework of Competencies for the Nurse Specialist 2009. Available from: https://siga-fsia.ch/files/user_upload/08_ICN_Framework_for_the_nurse_specialist.pdf [Fecha de acceso: 6 de abril de 2021].
8. Medline Plus. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; Nurse practitioner (NP) 2021. Available from: https://medlineplus.gov/ency/article/001934.htm [Fecha de acceso: 10 de abril de 2021].
9. Hudspeth RS, Klein TA. Understanding nurse practitioner scope of practice: regulatory, practice, and employment perspectives now and for the future. J Am Assoc Nurse Pract. 2019;31(8):468-73. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000268
10. Pollard D, Harrison C, Dodgson S, Holland M, Khair K. The UK haemophilia specialist nurse: competencies fit for practice in the 21st century. Haemophilia. 2020;26(4):622-30. DOI: 10.1111/hae.14002
11. Federizo A, Shullick M, Witkop M. The viability and necessity of APRN-led care models in the clinical management of haemophilia and other inherited bleeding and clotting disorders. Haemophilia. 2018;24(4):563-9. DOI: 10.1111/hae.13536
12. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158. DOI: 10.1111/hae.14046
13. EAHAD Nurses Committee, Harrington C, Bedford M, Andritschke K, Barrie A, Elfvinge P, et al. A European curriculum for nurses working in haemophilia. Haemophilia. 2016;22(1):103-9. DOI: 10.1111/hae.12785
14. David V, Christou N, Etienne P, Almeida M, Roux A, Taibi A, et al. Extravasation of noncytotoxic drugs. Ann Pharmacother. 2020;54(8):804-14. DOI: 10.1177/1060028020903406
15. Medline Plus. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; Inyecciones subcutáneas. 2021. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000430.htm [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2021].

16. Borrell M, Tirado I, Fontcuberta J. Métodos para el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos y trombofilia. En: Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 4.ª ed. España: Elsevier; 2018. p. 691-739.
17. Björkman S, Collins P; Project on Factor VIII/Factor IX Pharmacokinetics of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of The Isth. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. J Thromb Haemost. 2013;11(1):180-2. DOI: 10.1111/jth.12055
18. Brekkan A, Berntorp E, Jensen K, Nielsen EI, Jönsson S. Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX: procedures for dose individualization. J Thromb Haemost. 2016;14(4):724-32. DOI: 10.1111/jth.13271
19. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia. 2016;22(4):487-98. DOI: 10.1111/hae.13013
20. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al.; Musculoskeletal Working Party of the UKHCDO. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. Haemophilia. 2017;23(4):511-20. DOI: 10.1111/hae.13201

Participación de los pacientes en las decisiones compartidas y evaluación de resultados

R. O. Trelles-Martínez, A. Etxaide Aranbarri

Introducción

Tras haber conseguido una más que aceptable terapia hemostática en hemofilia, debemos plantearnos otros objetivos. Entre ellos, debemos incluir la mejora en la calidad de vida de nuestros pacientes, afectada fundamentalmente por el control de la enfermedad, la relación social con el equipo sanitario, el dolor y, en definitiva, la capacidad de llevar una vida sin obstáculos impuestos por la enfermedad (1). Durante años el papel del paciente respecto a su enfermedad ha sido el de mero transmisor de sensaciones subjetivas, que orientaban al médico hacia la realización de una prueba que pudiera dar un diagnóstico y justificara el tratamiento. La realidad actual es diferente.

En este capítulo vamos a repasar el papel del paciente dentro de la enfermedad y su capacidad para participar en las decisiones terapéuticas y en la evaluación del tratamiento, que nos servirá de ayuda en las próximas decisiones.

El artículo publicado en 2020 por Skinner y cols. (2) muestra de una manera sencilla cuán diferente es la forma de evaluar la hemofilia entre el médico y el paciente. Por ejemplo, mientras que el médico tiene como objetivo evitar la artropatía hemofílica, la meta del paciente es poder participar en las actividades de la vida diaria sin dolor.

La finalidad de este capítulo es capacitarnos para comprender cuáles son las necesidades más actuales del paciente con hemofilia, lo cual nos llevará a conseguir un mayor compromiso por su parte, que cada día reclama un papel más activo. Esto no debe convertirse en un obstáculo, sino en un aliado más en la lucha contra esta enfermedad.

Relación médico-paciente en hemofilia

La relación creada entre los profesionales sanitarios y el paciente con hemofilia impactará de manera importante en el curso de la enfermedad, por ejemplo, mejorando la adherencia al tratamiento. Según el foro de profesión médica en España, la relación médico-paciente está afectada por el paciente, el médico, la propia enfermedad y el estado de bienestar socioeconómico del país (3). Para que nos hagamos una idea de la velocidad de cambio a la que nos enfrentamos, en los últimos 30 años la relación médico-paciente ha evolucionado más que en toda la historia y debemos aceptar este cambio como algo positivo.

El modelo *paternalista,* en el que el médico mandaba y el paciente acataba sin preguntar, ha sido el único conocido hasta finales el siglo XX, cuando se inicia una lenta transformación. Este cambio busca dar un nuevo enfoque al paciente como persona capaz y con deber de participación en su enfermedad. En el siglo XX comienzan a aparecer conceptos relacionados con la salud como bienestar, calidad de vida, derechos del paciente, consentimiento informado, etc. Los modelos más actuales, como el *informativo* (donde el paciente decide tras recibir la información aportada por el médico) o el *adaptativo* (donde el médico interpreta las necesidades del paciente y le ofrece lo que a su juicio es la mejor opción) han acabado dando lugar a la aparición del modelo *deliberativo* (4).

El *deliberativo* es un modelo más actualizado en el que existe una comunicación cómoda entre médico y paciente. En este caso, los valores y deseos del paciente se entrelazan con los conocimientos y la experiencia del médico para escoger la mejor terapia disponible en ese momento para ese paciente. Esto conlleva una gran implicación por parte del paciente, quien puede no estar de acuerdo. Sin embargo, debemos intentar disminuir este rechazo reduciendo la fisura existente de información-poder entre médico y paciente, ofreciéndole a este último ciertos conocimientos y, con ello, cierta capacidad decisiva (5). El rumbo al que se dirige en los últimos años la relación médico-paciente cede cierto empoderamiento al paciente, lo que se espera que aumente su responsabilidad y compromiso con la patología.

Si centramos ahora el objetivo de nuestra sociedad en la hemofilia, teniendo en cuenta el tratamiento actual y el que se prevé tendrá en los próximos años, podríamos decir que serán los pacientes quienes decidirán la manera de afrontar su enfermedad. Sin embargo, debemos recordar que estamos ante una enfermedad congénita y que las primeras personas con las que trataremos serán los progenitores o tutores del paciente:

- *Padres/tutores (infancia):* así como el paciente conoce su enfermedad desde la infancia, sus padres no habrán oído hablar de ella muy probablemente y pueden sentirse desbordados por las novedades que deben incorporar a su día a día. Es al inicio de esta primera etapa donde debemos adoptar una relación médico-paciente *adaptativa* o incluso *paternalista,* dado el desconocimiento de la enfermedad. En este sentido, no debemos permitir que los tutores de un paciente rechacen una profilaxis terapéutica por desinformación. Debemos tener criterio para saber a qué pacientes (tutores) podemos ceder este poder de decisión y con cuáles debemos ser más restrictivos.
- *Adolescencia (juventud):* en esta etapa se empezarán a reflejar los éxitos y fracasos terapéuticos, asociados en ocasiones a la relación médico-tutores. Aquí comenzará, asimismo, la relación médico-paciente. La confianza y la comunicación en esta etapa pueden ser complicadas, pero marcarán la futura relación médico-paciente. Los padres continuarán como supervisores, pero es el paciente quien debe empezar a asumir responsabilidad. Los datos publicados hasta el momento indican que existe una mayor adherencia al tratamiento en pacientes adolescentes que en los adultos jóvenes. Esto se debe a que durante la adolescencia el paciente no percibe la importancia real de su tratamiento y cuando llega a la adultez joven la adherencia pasa a ocupar un puesto atrasado en su lista de prioridades. Una manera de incidir en ello será ofrecerle mayor responsabilidad al paciente adolescente.
- *Edad adulta:* el médico acompañará al paciente, intentando conseguir una relación médico-paciente basada en el modelo *deliberativo* previamente revisado.

Roles del paciente: activo versus *pasivo. ¿Cuál aporta mejor control de la enfermedad?*

Siempre y cuando se disponga de una terapia adecuada y control de la hemofilia, el paciente activo tiende a desarrollar mayor musculatura y mayor bienestar físico y mental.

Actividad física

Aunque el deporte haya sido recomendado desde hace más de dos décadas en la hemofilia, la realidad es que la actividad física en los pacientes con hemofilia es muy inferior a la del resto de la población (6). En hemofilia, las mediciones de las actividades se definen como autoinformadas o basadas en el desempeño, es decir,

posiblemente inexactas (7). En los últimos 30 años ha habido múltiples publicaciones que avalan el deporte como factor protector en la hemofilia. Los beneficios de esta actividad física no solo aportan una capacidad musculoesquelética mejor al paciente, sino que actúan de forma beneficiosa en su ámbito social y emocional, algo que, como ya hemos comentado, debe ser el objetivo prioritario (8).

En el estudio publicado por la Universidad de Stanford en 2017 (9) se analizaron 68 millones de días de actividad física de 700.000 personas en más de 100 países para evaluar la relación entre la inactividad física y la obesidad. Se demostró una relación clara entre los pasos diarios y la prevalencia de obesidad en cada país analizado. La media de pasos diarios del estudio fue de 4.961. En España participaron 6.723 personas de 38 años de media con un promedio de pasos cercano a los 6.000. Debemos ofrecerles estos datos a los pacientes para que aquellos a los que no les atraiga el deporte encuentren en la actividad física un deber y no solo una posible diversión.

Otro estudio que comentaremos posteriormente demostró la disminución de la mortalidad en personas mayores con una actividad física diaria mayor. Este estudio determina una relación inversamente proporcional en la que a mayor número de pasos diarios existe una menor mortalidad. Esta relación se estabilizó a partir de los 7.500 pasos diarios (10).

Nutrición

Aunque el objetivo no sea buscar las causas de una mala nutrición en la actualidad, debemos autorreflexionar sobre el hecho de que una parte de los profesionales sanitarios sigan sin estar comprometidos al 100 % con los beneficios de una nutrición adecuada. Actualmente sigue existiendo un alto índice de sobrepeso en pacientes con hemofilia, sobre todo en pacientes adultos (11). Esto se asocia con el estilo de vida y la cultura nutricional de cada país, así como con el concepto de salud y el estilo de medicina en los años pasados. En la actualidad, en la era de la medicina moderna y la terapia multidisciplinar, estamos obligados a introducir la salud nutricional entre los aliados para nuestros pacientes.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisa las recomendaciones alimentarias constantemente, estas suelen ser muy generales y no consiguen impactar en el paciente (12-14). De hecho, en ocasiones la influencia en el profesional puede ser limitada. Basarnos en estas recomendaciones en una consulta puede asemejarse a decirle a un paciente con hemofilia que debe cuidarse y no recibir traumatismos, una recomendación que él ya conoce.

Debemos actualizarnos en el tema nutricional y apoyarnos en los especialistas de esta área. Aunque existen muchas pirámides alimentarias nacionales e internacionales, la pirámide belga es innovadora y libre de intereses, y ha sido muy avalada por los gremios nutricionales (Figura 1). En ella se le otorga mucha importancia al agua como bebida habitual, algo que no es tan frecuente como debería. Innova, además, dando la vuelta a la pirámide y asignándo mayor importancia a los alimentos superiores (verduras, frutas y legumbres). También marca la diferencia al sacar de la pirámide todos los alimentos procesados y las bebidas alcohólicas, una medida que va en contra de muchos intereses (15). Debemos dar recomendaciones más concretas si queremos influir en el paciente en este contexto.

Otra recomendación que nos podemos permitir dar es la utilización del *plato saludable*, una forma de organizar un plato de comida de manera que el 50 % del pla-

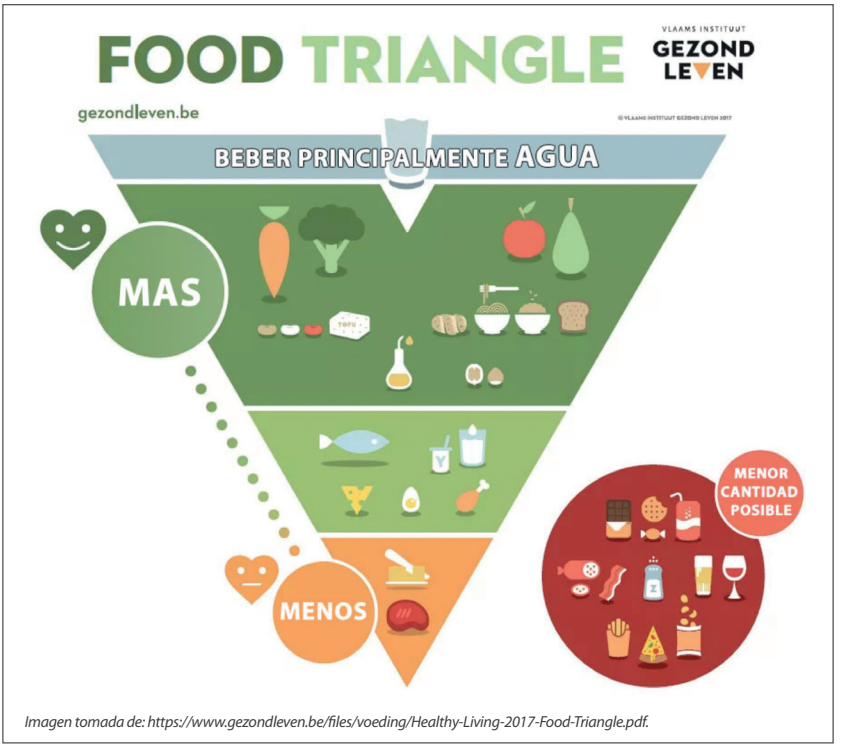


Imagen tomada de: https://www.gezondleven.be/files/voeding/Healthy-Living-2017-Food-Triangle.pdf.

Figura 1. Pirámide de alimentación belga (Gezond Leven).

to sean verduras, el 25 % sean hidratos (priorizando cereales integrales) y el 25 % restante, proteínas. Esta organización ya ha demostrado eficacia en la prevención de otras enfermedades (16). Pese a que debamos apoyarnos en profesionales de estas áreas, la recomendación y el convencimiento deben partir de nuestro lado. Recordemos que para la protección articular del paciente con hemofilia es más que recomendable mantener un peso adecuado. Una vez más, para conseguir este objetivo necesitaremos el compromiso y la aceptación de responsabilidad por parte del paciente en el transcurso de su enfermedad.

Adherencia y vías de administración

La adherencia al tratamiento en hemofilia, evaluada de forma constante, ha demostrado en numerosas ocasiones verse afectada por la edad, la educación recibida y el entorno social del paciente. Todos ellos son valores sociales. En un estudio publicado en 2016, a partir del cual se originó la escala VERITAS-Pro (utilizada para la valoración de la adherencia), los pacientes de 18-25 años presentaron menor adherencia que aquellos de 14-17 años (17). El motivo es que entre 18-25 años es el momento en el que comienzan a responsabilizarse realmente de su tratamiento. Así pues, debemos reflexionar sobre estos resultados y si se habrían modificado con una relación médico-paciente más actual.

Como sabemos, la vía de administración es uno de los factores más importante para una correcta adherencia. Pacientes con dificultades anatómicas para la administración de su profilaxis acabarán incumpliéndola, pese al aumento del riesgo de sangrado acarreado. Aunque la disponibilidad actual de los fármacos limita la posibilidad de elección por parte de los pacientes, probablemente en un futuro próximo nos encontremos en una situación en la que el paciente disponga de tratamientos "a la carta". Aun no existe consenso sobre cuál debe ser la vía de administración en cada caso, pero sí sobre los puntos de inflexión a tener en cuenta: la accesibilidad venosa, el estilo de vida del paciente (con gran importancia en la actividad física), la disponibilidad de los fármacos y las preferencias del paciente.

Actividad laboral

La mejora en los tratamientos se acompañará del aumento de vida laboral activa entre nuestros pacientes. Actualmente, los pacientes con hemofilia se jubilan o abandonan su trabajo varios años antes que las personas sin hemofilia (2). Sin embargo, los jóvenes con hemofilia tendrán prácticamente una esperanza

de vida similar al resto de la población y puede presentarse la posibilidad de que algún paciente quiera dedicarse a alguna profesión de riesgo (bombero, policía o deportista profesional, entre otras). Debemos mantener el modelo *deliberativo* en la relación médico-paciente y acompañar al paciente en las decisiones personales que tome, ofreciéndole nuestra opinión profesional al respecto. No debemos abandonar el modelo cuando su decisión no coincida con la nuestra.

Objetivando sensaciones subjetivas. De las escalas de dolor a los contadores de pasos

Las nuevas tecnologías han llegado para formar parte de nuestra vida diaria con los *smartphones*, los coches autónomos, las televisiones inteligentes y un sinfín más de aplicaciones. En 2017, el 70 % de la población mundial tenía un teléfono inteligente y actualmente en España esta cifra asciende hasta el 95 % de la población (9). También en medicina han irrumpido estas tecnologías con la aparición de nuevas técnicas de producción de fármacos, algoritmos diagnósticos basados en inteligencia artificial, nuevas técnicas de medición analítica, etc. En nuestro día a día profesional debemos servirnos de estas herramientas para intentar evitar la subjetividad en la valoración del paciente. Veamos algunos ejemplos.

Monitorización del movimiento diario: aplicando las nuevas tecnologías

Con el objetivo de evaluar de mejor manera el dolor, la calidad de vida y la adherencia al ejercicio, podemos evaluar los pasos diarios para objetivar de forma sencilla la evolución de nuestro paciente. Para ello, deberemos llegar a un acuerdo con él, que habrá de aceptar esta monitorización utilizando una aplicación móvil o un reloj inteligente. Lo más sencillo sería poder acceder directamente a esa monitorización, pero también el paciente puede compartir con nosotros esta información en la consulta y actualizarnos sus datos a partir de la aplicación. De esta manera, el paciente tendrá un recordatorio diario de que debe llegar al objetivo de pasos diarios. La duda podría surgir en dónde marcar el objetivo de pasos diarios.

Como comentamos previamente, existe una relación inversamente proporcional entre mortalidad y número de pasos diarios (10) y una clara evidencia de que la salud y la actividad física van unidas (9). Si nos basamos en los datos de los estudios publicados, podemos marcar el objetivo mínimo de pasos diarios en 6.000-7.000.

Algo más tradicionales son las últimas recomendaciones de actividad física de la OMS por edades (18), que recomiendan 60 minutos diarios de actividad física para pacientes jóvenes menores de 18 años y 150 minutos/semanales para los adultos, con 2 días de ejercicio muscular, lo que puede parecer poco. Pese a la utilización de estas recomendaciones, debemos intentar objetivar mejor la actividad física y valernos de las aplicaciones móviles y los relojes *smartwatch*.

Consumo de fármacos analgésicos y antiinflamatorios

Otra manera objetiva de medir la evolución en la salud articular y la calidad de vida de nuestro paciente es el control de medicación semanal o mensual. Existen aplicaciones para la anotación del consumo de fármacos que también se pueden conectar con los relojes inteligentes (Mytherapy, Recordatorio de Medicamentos, RecuerdaMed, Medisafe, etc.). Aunque quizás sea más complicado utilizarlos con personas mayores, debemos empezar a implementarlos con pacientes jóvenes y/o con todos aquellos dispuestos a utilizarlos.

Este punto complementa al anterior, ya que un paciente con mayor actividad física podría conllevar un aumento del consumo de analgésicos sin que ello signifique un empeoramiento de su estado articular. Por ejemplo, si nuestro paciente con artropatía hemofílica suele requerir un número determinado de fármacos para realizar 4.000 pasos diarios y se propone realizar los 7.000 pasos recomendados, podríamos esperar que el consumo de analgesia también se duplique. Es importante recordar que la recomendación en el paciente con dolor articular crónico nunca debe ser la de disminuir su actividad habitual, sino la de aportar soluciones para mantenerla. De estas soluciones se ha hablado en otros capítulos.

Conclusiones

La relación médico-paciente ha evolucionado en los últimos 20 años más que en los últimos 20 siglos y las perspectivas futuras de cambio son crecientes. El objetivo de esta evolución es ceder un mayor protagonismo al paciente, siguiendo un modelo *deliberativo* en la relación médico-paciente. Dicho modelo está basado en una comunicación fluida, donde se entrelazan los conocimientos y la experiencia del profesional con los valores

y deseos del paciente. Este protagonismo del paciente se verá reflejado con la cesión de poder del médico al paciente (empoderamiento), esperándose una mayor responsabilidad por su parte y una mejor adherencia al tratamiento.

El objetivo primordial es mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Para esta mejora debemos incidir en un estilo de vida saludable, potenciando la actividad física y la correcta alimentación, apoyándonos en los especialistas en estas materias.

Por otro lado, innovación tecnológica y medicina deben ir de la mano y cuando esté a nuestro alcance debemos aprender a utilizarla. Actualmente, el uso de nuevos recursos tecnológicos entre los sanitarios sigue siendo escaso. En este capítulo hemos visto cómo ser capaces de objetivar en nuestras evaluaciones todos los cambios que acordamos con los pacientes mediante la utilización de nuevas tecnologías. Existen numerosas aplicaciones móviles o dispositivos, como los relojes inteligentes, que nos ayudarán a que nuestra práctica clínica esté actualizada y sea más atractiva para el paciente. Esto mejorará presumiblemente la relación médico-paciente y, en consecuencia, la adherencia a los tratamientos.

Todo ello nos ayudará a alcanzar nuestra meta primordial: mejorar la calidad de vida de los pacientes con hemofilia.

Bibliografía

1. Muñoz Grass LF, Palacios-Espinosa X. Calidad de vida y hemofilia: una revisión de la literatura. CES Psicol. 2015;8(1):169-91. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-30802015000100012&lng=en
2. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, O'Mahony B, Dolan G, O'Hara J, et al. Achieving the unimaginable: health equity in haemophilia. Haemophilia. 2020;26(1):17-24. DOI: 10.1111/hae.13862
3. Foro de la Profesión Médica en España (FPME). Manual de la relación médico-paciente. FPME; 2019.
4. Celedón L Carlos. Relación médico paciente. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [Internet]. 2016 Abr;76(1):51-4. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162016000100007&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162016000100007

5. Thompson AGH. The meaning of patient involvement and participation in health care consultations: a taxonomy. Soc Sci Med. 2007;64(6):1297-310. DOI: 10.1016/j.socscimed.2006.11.002
6. Putz P, Klinger M, Male C, Pabinger I. Lower physical activity and altered body composition in patients with haemophilia compared with healthy controls. Haemophilia. 2021;27(2):e260-6. DOI: 10.1111/hae.14259
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
8. Querol F, Pérez Alenda S, Gallach JE, Devís-Devís J, Valencia-Peris A, González-Moreno LM, et al. Hemofilia: ejercicio y deporte. Apunt Medicina de l'Esport. 2011;46(169):29-39. DOI: 10.1016/j.apunts.2010.09.002
9. Althoff T, Sosič R, Hicks J, King AC, Delp SL, Leskovec J, et al. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. Nature. 2017;547:336-9. DOI: 10.1038/nature23018
10. Lee I, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE, et al. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. JAMA. 2019;179(8):1105-12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0899
11. Wong TE, Majumdar S, Adams E, Bergman S, Damiano ML, Deutsche J, et al. Overweight and obesity in hemophilia. Am J Prev Med. 2011;41(6):S369-75. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.09.008
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Directriz. Ingesta de azúcares para adultos y niños: resumen. OMS; 2015. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/154587
13. World Health Organization (WHO). Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO; 2004.
14. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO). Rome Declaration on Nutrition. Second International Conference on Nutrition. Rome: FAO/WHO; 2014.
15. Healthy and sustainable eating with the food triangle. Flemish Institute Healthy Living; 2017. [Cited Apr 16, 2018]. Available from: https://www.gezondleven.be/files/voeding/Healthy-Living-2017-Food-Triangle.pdf
16. Altamura C, Cecchi G, Bravo M, Brunelli M, Laudisio A, Di Caprio P, et al. The healthy eating plate advice for migraine prevention: an interventional study. Nutrients. 2020;12(6):1579. DOI: 10.3390/nu12061579
17. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B, et al. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. Haemophilia. 2016;22(4):e245-50. DOI: 10.1111/hae.12951
18. World Health Organization (WHO). Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Geneva: WHO; 2010.

Conclusiones

En estas nuevas Guías se han revisado todos los cambios en el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con hemofilia a lo largo de los últimos años.

El objetivo es guiar a los profesionales sanitarios en las nuevas aproximaciones diagnósticas, así como facilitar el manejo de los tratamientos más innovadores en los que existe una menor evidencia en la práctica clínica habitual.

Por otro lado, esperamos que las Guías sean de utilidad a la hora de informar al paciente y sirvan de ayuda en la toma de decisiones compartidas.

Por último, esperamos que este trabajo facilite la equidad en el acceso al tratamiento más adecuado para cada paciente.