



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HEMOFILIA EN EL  
PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN SALUD

PINTADO RUIZ ROGER ADRIAN  
MÉDICO

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HEMOFILIA  
EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN SALUD

PINTADO RUIZ ROGER ADRIAN  
MÉDICO

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HEMOFILIA EN EL PRIMER  
NIVEL DE ATENCIÓN EN SALUD

PINTADO RUIZ ROGER ADRIAN  
MÉDICO


JARA GUERRERO EDMO RAMIRO

MACHALA, 01 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA  
01 de febrero de 2019


### Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HEMOFILIA EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN SALUD, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.




---

JARA GUERRERO EDMO RAMIRO  
1103101208  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

CUENCA BUELE SYLVANA ALEXANDRA  
0702834045  
ESPECIALISTA 2



---

SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA  
0302005913  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 08:53

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** ROGER PINTADO RUIZ RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES  
CON HEMOFILIA.docx (D47079832)  
**Submitted:** 1/21/2019 4:48:00 PM  
**Submitted By:** rpintado\_est@utmachala.edu.ec  
**Significance:** 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, PINTADO RUIZ ROGER ADRIAN, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HEMOFILIA EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN SALUD, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de febrero de 2019



PINTADO RUIZ ROGER ADRIAN  
0706710787

## **DEDICATORIA**

### **A Dios.**

Por darme la fuerza de voluntad para estar donde me encuentro, y bendecirme cada día en todos los aspectos de mi vida.

### **A mi padre Jorge Pintado Chicaiza**

Por su apoyo constante e incondicional, por ser mi primer maestro e inculcarme buenos valores, una persona de bien, me siento muy orgulloso.

### **A mi madre Marlene Ruiz Paucar**

Por brindarme el más sincero amor, demostrándome cada día con su apoyo permanente en cada paso que doy en mi progreso como profesional.

### **A mis hermanos**

Demostrarme cada vez que la unión hace la fuerza, juntos hemos superado adversidades de la vida, mi gratitud hacia ellos.

Todo el esfuerzo plasmado en el presente trabajo es inspirado en ellos, gracias a su apoyo ha sido posible.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco primeramente a Dios padre todo poderoso, por darme la fortaleza, perseverancia, para vencer cada obstáculo, circunstancia que se me ha presentado durante este trayecto de mi vida y tener la plena satisfacción de lograr cada cosa con esfuerzo.

A mis padres Jorge Pintado Chicaiza y Marlene Ruiz Paucar, por estar conmigo apoyándome en todo momento, sus palabras de aliento y motivación, son mi ejemplo de vida, por inculcarme buenos valores.

A mis hermanos por brindarme su apoyo incondicional, sus consejos, de todo corazón también han sido mi soporte en este camino.

Al Dr Víctor Lanchi por ser parte de mi formación como médico, ayudándome a crecer profesionalmente, por su incentivo en el estudio, con un pensamiento holístico.

A mi tutor el Dr Edmo Jara por ser una guía en la elaboración de este trabajo, gracias a su tiempo compartido.



## RESUMEN

**Objetivo:** Describir información actualizada con evidencia científica acerca del riesgo cardiovascular en pacientes con hemofilia. **Materiales y métodos :** Se elaboró una búsqueda bibliográfica de artículos científicos de revistas indexadas, obtenidas de bases de datos como Pubmed, Scielo, Medscape, UpToDate, que incluyeron estudios retrospectivos multicéntricos, transversales, de cohorte, donde se analizaron pacientes masculinos con hemofilia de diferentes grupos de edades, con factores de riesgo y comorbilidades cardiovasculares, comparados con la población general. **Resultados:** De los datos proporcionados por los diferentes estudios, la prevalencia de riesgo cardiovascular en pacientes con hemofilia es igual o mayor que en la población general, entre los que destacan la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, obesidad, dislipidemia. Además los pacientes con hemofilia presentan niveles de tensión arterial más elevados que la población general, en cualquiera de los grupos de edad, con o sin tratamiento antihipertensivo. Así mismo el riesgo de presentar hipertensión arterial es 1,5 veces mayor en pacientes con hemofilia moderada a grave, en comparación con hemofilia leve. **Conclusión:** A pesar de no existir una causa establecida, los pacientes hemofílicos presentan igual o mayor probabilidades de presentar riesgos cardiovasculares, sobre todo cifras elevadas de tensión arterial, por lo tanto es necesario a la hora de valorar pacientes con hemofilia, tener en cuenta estos factores de riesgo cardiovascular, y poder implementar una adecuada prevención desde el primer nivel de atención de salud.

**Palabras clave:** hemofilia, factor, hemorragia, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe updated information with scientific evidence about cardiovascular risk in patients with hemophilia. **Methodology:** A bibliographic search was made of scientific articles of indexed journals, obtained from databases such as Pubmed, Scielo, Medscape, UpToDate, which included multicenter, cross-sectional, cohort retrospective studies, in which male patients with hemophilia were analyzed from different groups of ages, with risk factors and cardiovascular comorbidities, compared with the general population. **Results:** Of the data provided by the different studies, the prevalence of cardiovascular risk in patients with hemophilia is equal to or greater than in the general population, among which are high blood pressure, ischemic heart disease, obesity, dyslipidemia. In addition, patients with hemophilia have higher blood pressure levels than the general population, in any of the age groups, with or without antihypertensive treatment. Likewise, the risk of hypertension is 1.5 times higher in patients with moderate to severe hemophilia, compared with mild hemophilia. **Conclusion:** Although there is no established cause, hemophiliac patients are equally or more likely to present cardiovascular risks, especially high blood pressure levels, therefore it is necessary when evaluating patients with hemophilia, to take into account these cardiovascular risk factors, and to be able to implement adequate prevention from the first level of health care.

**Key words:** hemophilia, factor, hemorrhage, cardiovascular risk, male.

## ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	6
1. DESARROLLO	7
1.1 Hemofilia	7
1.1.1 Definición.....	7
1.1.2 Epidemiología.....	7
1.1.3 Clasificación.....	9
1.1.4 Fisiopatología.....	10
1.1.5 Cuadro Clínico.....	11
1.1.6 Diagnóstico.....	11
1.1.6.1 Inhibidores.....	13
1.1.7	
Tratamiento.....	13
1.1.7.1 Otros productos del plasma.....	13
1.1.7.2 Otras opciones terapéuticas.....	14
1.2 Riesgo cardiovascular y hemofilia	15
1.2.1 Hipertensión y hemofilia.....	17
2. CONCLUSIONES	19
3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad de tipo hereditaria ligado al cromosoma X, ocasionando déficit de factor VIII y IX (1). En todo el mundo alrededor de 400000 personas padecen hemofilia, la hemofilia A ocurre aproximadamente en 1/5000 nacimientos masculinos y la hemofilia B en 1/30000 nacimientos masculinos (2)(3), cuya enfermedad predispone a sangrado más común de tipo articular, muscular. Las mujeres actúan como portadoras de la enfermedad, siendo muchas de ellas asintomáticas (4), mientras que el hombre generalmente manifiesta la enfermedad. En América Latina, Ecuador de acuerdo al Programa Nacional de Sangre parte del Ministerio de Salud Pública (MSP), hasta finales del año 2015, habían sido registrados 695 pacientes con coagulopatías congénitas; de los cuales 535 pacientes presentan hemofilia A, 87 pacientes tienen hemofilia B, 66 con enfermedad de Von Willebrand y 7 pacientes con déficit de otros factores de coagulación (5). Actualmente en el Ecuador existen alrededor de 799 pacientes que han sido diagnosticados de hemofilia según datos de la Fundación Ecuatoriana de la Hemofilia (Fundhec) y registros del MSP del Ecuador (6). La hemofilia puede clasificarse de acuerdo al déficit de factor de coagulación: Hemofilia A (factor VIII), hemofilia B (factor IX), hemofilia C (infrecuente, factor XI) (7); según la gravedad, basándose en la actividad factorial: leve, moderada y severa (8). La relación del riesgo cardiovascular y hemofilia no está aclarado hasta la actualidad; sin embargo diversos estudios realizados demuestran que la hemofilia independientemente del grado de severidad o tipo de factor deficiente (VIII o IX), predispone a riesgo y comorbilidades cardiovasculares en igual o mayor proporción que la población general. El objetivo del presente trabajo es describir información actualizada acerca del riesgo cardiovascular en pacientes con hemofilia; para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos de revistas indexadas de esta manera realizar una prevención adecuada en los diferentes grupos de edades desde la atención primaria en salud.

## 1. DESARROLLO

### 1.1 HEMOFILIA

#### 1.1.1 Definición

Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, con niveles bajos de factor VIII o factor IX, resultando en hemorragia (1).

#### 1.1.2 Epidemiología

Afecta alrededor de 400000 personas en todo el mundo. La hemofilia A (HA) ocurre en aproximadamente 1/5000 nacimientos masculinos. La hemofilia B (HB) es menos común que la hemofilia A, y ocurre en 1/30 000 nacimientos masculinos (2)(3).

La esperanza de vida en los países desarrollados ha ido aumentando de 7.8 años en 1939 a 70 años en 2001, principalmente debido a la disponibilidad de concentrados de factor efectivos y uso seguro. La contaminación de los concentrados de factor derivados del plasma con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) de 1978 a 1986 y el virus de la hepatitis C (VHC) antes de 1992 afectó a la comunidad de hemofilia (1). En la actualidad, los pacientes con hemofilia grave no afectados por el VIH tienen una supervivencia media hasta la sexta o séptima década de la vida; con el uso de terapia antirretroviral altamente activa, la supervivencia de las personas con hemofilia infectadas con VIH también ha mejorado significativamente desde la década de 1990, en un 27% -39% sobreviviendo 20-25 años después de la seroconversión (1).

La hemofilia clínicamente significativa en las mujeres aún no se ha descrito bien. Cada vez más, se reconoce la carga de los síntomas hemorrágicos y el impacto en la salud musculoesquelética en las mujeres (9).

A pesar de ser enfermedades raras, la hemofilia A y B tienen un impacto significativo en los resultados de salud del paciente y en las economías sanitarias nacionales. La hemofilia grave (nivel de factor <1%) se presenta típicamente en infantes varones con sangrado espontáneo o sangrado/equimosis excesivos con traumatismos leves como la circuncisión, la vacunación o el aprendizaje de deambulación (4).

Este fenotipo también puede, raramente, manifestarse en mujeres como resultado del síndrome de Turner, la inactivación sesgada o variantes heterocigotas compuestas (4).

No se ha observado predilección racial o étnica en la incidencia de la enfermedad; sin embargo, los polimorfismos de F8 y F9 tienen variaciones étnicas (9).

En ausencia de un historial familiar para incitar una investigación diagnóstica, la enfermedad moderada (1-5%) o la enfermedad leve (5-50%) solo pueden diagnosticarse más adelante en la vida después de un cambio hemostático. Si bien muchas mujeres pueden ser asintomáticas, otras tendrán niveles de factor en el rango de hemofilia leve y pueden tener sangrado clínicamente significativos, como hipermenorrea, postoperatorio o sangrado posparto que requieren tratamiento (4).

En América Latina, hay más de 500 millones de habitantes, y sus países se consideran en vías de desarrollo. La profilaxis en el tratamiento de la hemofilia ha sido crucial para la mejoría del pronóstico y calidad de vida en las personas con hemofilia; sin embargo no se ha podido implementar de forma satisfactoria en Latinoamérica donde es difícil evaluar la situación, y el manejo de las personas con hemofilia no se ajusta a los estándares ideales (10).

En América Latina, Ecuador ocupa el duodécimo lugar de prevalencia con una estimación de 251 pacientes; mientras que el país que reporta mayor prevalencia es Brasil con 10065 pacientes con respecto a su promedio poblacional (10).

**Tabla 1.** Frecuencia de Hemofilia en América Latina.

<b>País</b>	<b>Población (habitantes)</b>	<b>Personas con hemofilia</b>
Brasil	201,103,330	10,065
México	112,468,865	4,527
Argentina	41,343,201	2,264
Venezuela	27,223,228	2040
Colombia	44,206,293	1,915
Chile	16,746,491	1,252
Perú	29,907,000	743
Paraguay	6,375,830	448
Cuba	11,477,459	403
Honduras	7,989,415	283
Panamá	3,410,676	262
Ecuador	14,709,608	251
República Dominicana	9,823,821	249
Uruguay	3,510,366	230
Nicaragua	5,996,928	217
Costa Rica	4,516,220	194
Guatemala	13,550,440	114
Belice	314,440	14
<b>TOTAL</b>		<b>25,447</b>

Fuente: Gaceta médica de México, 2013. Adaptado de *WFH Global Survey 2010* (diciembre 2011).

Para finales del año 2015 el Ministerio de Salud Pública (MSP) a través del Programa Nacional de Sangre, registraron pacientes con coagulopatías congénitas alrededor de 695, de estos pacientes 535 presentaron HA, 87 pacientes con HB, 66 pacientes enfermedad de Von Willebrand y los 7 pacientes restantes con otros trastornos de coagulación deficitarios (5). Actualmente en el Ecuador existen alrededor de 799 pacientes que han sido diagnosticados de hemofilia y están siendo tratados por el MSP (6).

### 1.1.3 Clasificación

La Federación Mundial de Hemofilia clasifica esta enfermedad según el tipo de factor de coagulación deficiente en: Hemofilia A: deficiencia hereditaria del factor VIII (factor antihemofílico); hemofilia B (enfermedad de Christmas): deficiencia hereditaria del factor IX (factor Christmas); hemofilia C (síndrome de Rosenthal): deficiencia hereditaria del factor XI (precursor de tromboplastina plasmática) (7) (11).

La Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia clasifica la gravedad de hemofilia de acuerdo al nivel de actividad factorial que generalmente se correlacionan con el fenotipo hemorrágico en (8):

Grave: actividad factorial < 1% de lo normal (< 1 UI / dL).

Moderado: actividad factorial de 1% a 5% de lo normal (< 5 UI / dL).

Leve: actividad factorial de 5% a < 50% de lo normal (< 50 UI / dL).

**Tabla 2.** Relación entre la gravedad de hemorragias y el nivel del factor de coagulación.

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios Hemorrágicos
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas articulares o musculares, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

Fuente: Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia 2da Ed. 2012.

**Tabla 3.** Incidencia aproximada de las hemorragias según su localización.

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	INCIDENCIA APROXIMADA
Hemartrosis - más frecuente en de las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos - menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas, cadera	70% - 80%
Músculos	10% - 20%
Otras hemorragias importantes	5% - 10%
Sistema nervioso central (SNC)	< 5%

Fuente: Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia 2da Ed. 2012.

#### 1.1.4 Fisiopatología

La ausencia o reducción de factor VIII (FVIII) funcional o IX (FIX) da como resultado una generación de trombina alterada y coágulos de fibrina menos estables. El FVIII, un cofactor de glicoproteína, y el factor IX activado, una serina proteasa, amplifican la tasa de activación del factor X (FX), produciendo alrededor de 50,000 aumento de veces en la generación de trombina (12).

El FVIII circula en una forma proactiva en complejo con el factor de Von Willebrand del portador (FVW). La activación proteolítica por trombina libera FVIII de VWF y da como resultado la producción del cofactor activado, factor VIII activado (FVIIIa) (13).

La activación aumenta la afinidad de FVIIIa por las superficies de fosfolípidos aniónicos, lo que facilita su asociación con la serina proteasa del factor IX activado (FIXa) en el complejo de tenasa. Como resultado del ensamblaje con FIXa en la superficie del complejo de tenasa, FVIIIa mejora la eficiencia catalítica de FIXa hacia FX, lo que resulta en la conversión de FX a FXa. Esta reacción es importante para la propagación de la coagulación porque FXa cataliza la conversión de protrombina en trombina (13).

La interacción no covalente entre el factor VIII y el factor de von Willebrand parece jugar un papel importante en la modulación del aclaramiento del FVIII, así como su inmunogenicidad. La deficiencia de FVIII y FIX generalmente se considera que



produce el mismo fenotipo clínico, debido a su papel compartido en el complejo tenasa. Algunos datos sugieren que las personas con déficit de FIX pueden presentar eventos de sangrado menos graves o menos frecuentes (12).

#### **1.1.5 Cuadro Clínico**

La presentación clínica es la hemorragia en diversas zonas corporales, siendo las más frecuentes en articulaciones y músculos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada artropatía hemofílica que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico.(14)

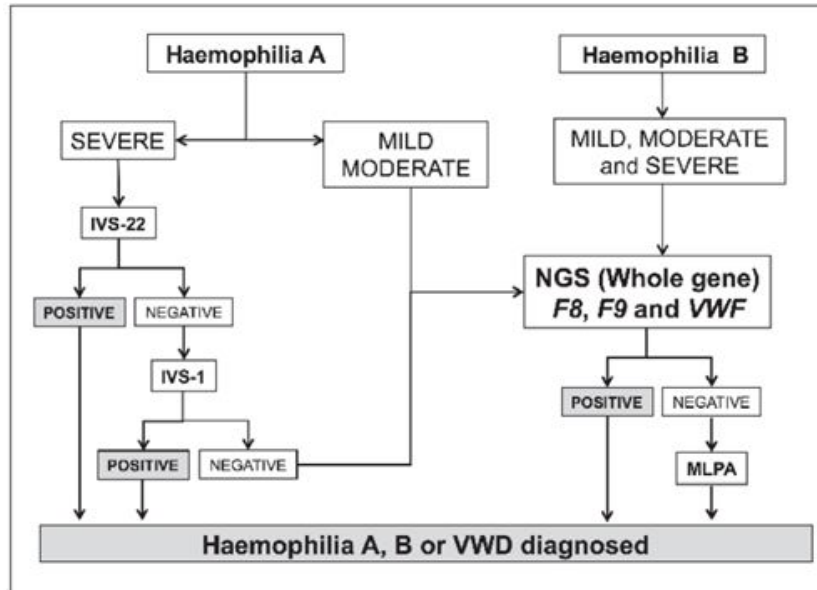
En la hemofilia leve, la hemorragia es infrecuente, es raro el compromiso articular, pudiendo haber sangrado por traumatismos severos, cirugías. En la hemofilia moderada, el sangrado es poco frecuente y puede presentar compromiso muscular y articular, sobre todo grandes articulaciones; pueden sangrar por traumatismos insignificantes; y en su forma severa, con episodios hemorrágicos muy frecuentes, compromiso de varias articulaciones, las hemorragias pueden ser espontáneas (7)(14).

#### **1.1.6 Diagnóstico**

El diagnóstico molecular es útil no solo para determinar el estado del portador y en el diagnóstico prenatal, sino también potencialmente para ayudar a predecir la probabilidad de desarrollo de inhibidores y para anticipar la respuesta a la inducción de tolerancia inmune, y para distinguir la HA de la enfermedad de von Willebrand, que es más frecuente en el sexo femenino(15)

La HA es causada por mutaciones en el gen FVIII (F8), que se encuentra en Xq28. F8 abarca 186 kb y consta de 26 exones, que codifican un ARNm de aproximadamente 9 kb que da lugar a una proteína precursora de 2351 aminoácidos y un péptido maduro de 2332 aminoácidos. Actualmente, se han notificado más de 2000 mutaciones dentro de la codificación F8. La inversión del intrón 22 (IVS-22) es la mutación de HA más frecuente. La inversión del intrón 1 (IVS-1) aparece en alrededor del 1% de casos (16). En pacientes sin variantes patógenas, la amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiples F8 (MLPA) fue realizado para detectar grandes deleciones y duplicaciones (17)(18).

**Figura 1.** Algoritmo de diagnóstico molecular para HA, HB, y Enfermedad de Von Willebrand.



Fuente: *Coagulation and Fibrinolysis, Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes*, 2009.

Sospechar en hemofilia en pacientes masculinos con antecedentes familiares por linaje materna de hemofilia y/o con manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas: hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma, hematuria; considerar que un 30% de los enfermos no presentan antecedentes familiares conocidos (19).

La HB es causada por mutaciones en el gen FIX (F9), que está ubicado en Xq27, y comprende ocho exones, con un transcrito de 2780 bp que codifica una pre-pro-proteína de 461 residuos, que posteriormente se escinde a la serina FIX madura de 421 residuos proteasa. El ochenta por ciento de los pacientes con HB tienen mutaciones y el 18% tienen variantes de cambio de marco, incluyendo deleciones, inserciones o duplicaciones (16).

Ante la sospecha, se sugiere solicitar hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Ante la presencia de TTPa prolongado se sugiere realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal, si esta prueba corrige el TTPa, se planteará la sospecha de hemofilia (19) (20). El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de la actividad de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%.

### **1.1.6.1 Inhibidores**

Son aloanticuerpos dirigidos contra el factor VIII y IX que actúan neutralizando la función de los concentrados del factor infundidos, la mayor parte de estos inhibidores se desarrollan a partir de 50 exposiciones (una exposición es cuando se infunde concentrados de factor VIII o IX en un lapso de 24 horas). Estos inhibidores se consideran relevantes, cuando hayan sido detectados en dos ocasiones separados de un período de 1 a 4 semanas y tener un nivel > 0,6 unidades de Bethesda (21).

### **1.1.7 Tratamiento**

Los concentrados de FVIII son el tratamiento de elección para la hemofilia A; la vida media del FVIII es aproximadamente de 8 a 12 h. El nivel de factor del paciente debe medirse 15 minutos después de la infusión para verificar la dosis calculada (20).

Cálculo de dosis:

FVIII (UI): peso (kg) x nivel deseado x 0,5

FIX (UI): peso (kg) x nivel deseado. (Si se utiliza FIX recombinante, la dosis deberá multiplicarse por 1,2 en adultos y 1,5 en niños) (7)(14).

Se recomienda la profilaxis primaria, una terapia continua que empieza después de la primera hemorragia articular, muscular y antes de los 3 años, también puede emplearse en un paciente sin sangrado previo (8).

Iniciar profilaxis con infusiones una vez por semana, hasta alcanzar 3 veces por semana en el caso de pacientes con HA y 2 veces por semana en HB. A partir de 3 o más infusiones semanales, en la mayoría de pacientes (88%) se requiere colocar vía venosa central (22).

La profilaxis secundaria, es la terapia continua que empieza después de 2 o más episodios de hemorragia articular, muscular, que han sido documentados mediante el examen físico. Y la profilaxis terciaria, donde se indica terapia continua luego de haber iniciado la enfermedad articular, documentada con el examen físico, radiografías (8).

#### **1.1.7.1 Otros productos del plasma**

- Crioprecipitados (CP): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FVIII no estén disponibles. (1 bolsa de CP:  $\geq 80$  UI de FVIII) (14).
- Plasma fresco congelado (PFC): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FIX no estén disponibles (14).

### **1.1.7.2 Otras opciones terapéuticas**

- Desmopresina: es el tratamiento más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Dosis: 0,3 µg/kg/d. (Se debe realizar el test de desmopresina previamente) (7)(14).

- Antifibrinolíticos:

Ácido tranexámico: de utilidad como terapia coadyuvante, en sangrados mucosos. Contraindicado en hematuria. Dosis: 25 mg/kg cada 8 h por vía oral (15 mg/kg EV).

• Ácido ε amino caproico: 50-100 mg/kg cada 6 h (dosis máx 24 g/d) (7)(14).

## 1.2 RIESGO CARDIOVASCULAR Y HEMOFILIA

Los factores de riesgo cardiovascular son elementos que se relacionan a un aumento de probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular. Las mejoras en la atención de la hemofilia han aumentado la esperanza de vida en este grupo de personas; el riesgo cardiovascular en estos pacientes ha sido analizado como por ejemplo:

El estudio ARCHER que evaluó la epidemiología de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y los eventos en una población de hemofilia canadiense en proceso de envejecimiento, donde se elaboró una revisión retrospectiva y multicéntrica en cinco centros canadienses de tratamiento de hemofilia donde se trabajó con la siguiente muestra(22):

Pacientes con HA y HB  $\geq 35$  años y se extrajeron datos sobre factores de riesgo y eventos de ECV de 294 pacientes; con una media de seguimiento de 5,86 años; se concluyó que los factores de riesgo y eventos de enfermedad cardiovascular son relativamente comunes en los pacientes con hemofilia, predominando la hipertensión arterial (HTA), obesidad, dislipemias y tabaquismo (22).

Un estudio de cohorte realizado en USA tuvo como objetivo determinar si las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular pueden explicar la hipertensión en la hemofilia, donde se incluyeron 469 pacientes hemofílicos, divididos en dos grupos: aquellos que toman medicación antihipertensiva y los que no la ingieren, el estudio demostró que las personas con hemofilia sufren niveles de presión arterial más altos que la población general, en todas las edades con o sin tratamiento (23).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hemofilia es tan frecuente como en la población general, y la hipertensión es aún más común, además los hemofílicos tienen el mismo grado de aterosclerosis que la población general (24).

El grupo de trabajo *ADVANCE* (formado por miembros de 14 centros europeos de hemofilia) hizo una recopilación de datos sobre pacientes hemofílicos con comorbilidades cardiovasculares, edad mayor de 40 años, con una muestra de 500 pacientes; también sugiere que hay un aumento de la prevalencia de hipertensión arterial, además manifiesta que la cardiopatía coronaria ocurre en personas hemofílicas  $\geq 60$  años, aparentemente con prevalencia más baja que la población general (25).

Así mismo el grupo de trabajo *ADVANCE* realizó un estudio transversal que consistió en analizar la prevalencia de fibrilación auricular, factores de riesgo de eventos

cerebrovasculares y documentando la práctica de anticoagulación; de los 3952 pacientes adultos hemofílicos, se detectó lo siguiente (26):

La fibrilación auricular se presentó en 33 pacientes con una edad media de 69 años y de estos el 61% (20 pacientes) con hemofilia leve; la prevalencia iba aumentando con la edad siendo mayor a partir de los 60 años en adelante. En 11 pacientes (33%) se inició la anticoagulación, de los cuales nueve fueron aspirinas y dos antagonistas de la vitamina K; estos pacientes tienen un bajo riesgo de evento cerebrovascular en función de sus puntuaciones CHA2DS2-Vasc (26).

Los pacientes hemofílicos deben ser monitoreados para factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hábitos de fumar, presión arterial, índice de masa corporal, niveles de colesterol, glucosa en ayunas, circunferencia de la cintura, índice tobillo-brazo y grosor íntima-media carotídeo. En caso de sospecha o enfermedad cardiovascular manifiesta, realizar pruebas no invasivas e invasivas apropiadas (27).

Un análisis retrospectivo realizado en USA, cuyos datos derivaron de las bases de datos *MarketScanVR Commercial y Medical Research*, desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2009; donde se incluyeron 10024 hombres en la población del estudio, con 2506 hombres con HA y 7518 hombres sin HA, en diferentes grupos de edad, de los cuales aproximadamente el 39% de cada cohorte tenía 40 años de edad o más (28).

Se concluyó que la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares, que incluyen ictus hemorrágico, ictus isquémico, trombosis arterial y trombosis venosa fue estadísticamente significativamente mayor en la cohorte de hemofilia A en comparación con la población control de pacientes sin hemofilia. Además, las comorbilidades cardiovasculares mostraron un inicio más temprano en la HA en comparación con la población general de pacientes.(28).

Se realizó un estudio similar en una segunda población de pacientes en los Estados Unidos, usando la base de datos *The PharMetricsVR LifeLink claims*, se evaluó los registros de pacientes disponibles desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2011; el estudio incluyó a 4200 hombres (corte de hemofilia 1050 hombres, corte de población general 3150), aproximadamente el 40% de la población del estudio tenía 40 años (29).

La prevalencia de comorbilidades cardiovasculares durante el seguimiento fue significativamente mayor en la cohorte de hemofilia en comparación con la cohorte de la población general y en ambas cohortes, las comorbilidades observadas con mayor

frecuencia fueron la hipertensión (21.3% y 13.2% en hemofilia y poblaciones de salud general, respectivamente; diferencia, 8,1%; P <0.0001) e hiperlipidemia (15.0% y 12.0%; diferencia, 3.0%, P 5 0.016) (29).

**Tabla 4.** Comorbilidades cardiovasculares en pacientes con hemofilia A.

Comorbilidades, %	PharMetrics Integrated Database				MarketScan Database [1]			
	Hemofilia (n = 1,050)	General health (n = 3,150)	Difference	P value <sup>a</sup>	Hemofilia (n = 2,506)	General health (n = 7,518)	Difference	P value <sup>a</sup>
Hemorrhagic stroke	1.4	0.2	1.2	<0.0001	2.0	0.5	1.5	<0.001
Ischemic stroke	4.1	1.7	2.4	<0.0001	4.7	2.7	2.0	<0.001
Coronary artery disease	8.9	5.2	3.7	<0.0001	10.7	5.8	4.9	<0.001
Myocardial infarction	1.4	0.6	0.8	0.013	0.8	0.3	0.5	0.003
Hypertension	21.3	13.2	8.1	<0.0001	22.6	15.5	7.1	<0.001
Hyperlipidemia	15.0	12.0	3.0	0.016	15.9	11.9	4.0	<0.001
Arterial thrombosis	9.6	3.7	5.9	<0.0001	12.1	5.9	6.2	<0.001
Venous thrombosis <sup>b</sup>	4.9	0.3	4.6	<0.0001	4.4	1.1	3.3	<0.001

<sup>a</sup> Hemofilia versus general health population; Fisher exact test.

<sup>b</sup> Including pulmonary embolism.

Fuente: American Journal of Hematology, Vol. 91, No. 5, 2016.

### 1.2.1 Hipertensión y Hemofilia

En los pacientes con hemofilia sea A o B, la presión arterial media, es más elevada que la normal, por lo tanto tiene mayor riesgo de padecer hipertensión arterial y usar dos o más medicamentos antihipertensivos para controlar la presión arterial comparado con la población general; estos pacientes deben tener un control regular de la presión arterial, debido al riesgo de sangrado que presentan.

Un estudio transversal de los perfiles de riesgo de enfermedades cardiovasculares fue realizado en una cohorte de pacientes con hemofilia, donde se analizaron los datos de riesgo cardiovascular en 709 pacientes hemofílicos holandeses y de Reino Unido con edad ≥30 años, con edad media de 49,8 años, se compararon con la población masculina general, se obtuvo como resultado que la hipertensión arterial fue mayor en los pacientes hemofílicos que en la población general (49% vs 40%) (30).

Un análisis de datos retrospectivo de tres centros de tratamiento de hemofilia en USA, que obtuvo como muestra 469 pacientes masculinos hemofílicos (371 pacientes con hemofilia A, 97 con hemofilia B y 1 de tipo desconocido) de raza blanca, hispana, negra, otra raza; divididos en dos grupos: 118 pacientes tratados con antihipertensivos y 342 pacientes no tratados; fueron comparados con la población general. Lo que dio como resultado que la media de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) fue mayor en los pacientes hemofílicos (con o sin tratamiento antihipertensivo) que en la población general (23).

En los hemofílicos que no tomaron antihipertensivos la mediana de la PAS/ PAD fueron 125/78 mmHg (118/72 mmHg en población general) y en los que tomaron

antihipertensivos, la PAS/PAD fue 134/84 mmHg (127/76 mmHg en población general) todos con una  $P < 0.001$ . Predominando la diferencia tensional en los adultos jóvenes (18–29 años), mientras que la ausencia de virus de hepatitis C (VHC) se convirtió en el factor asociado al aumento de PAS y PAD en los pacientes hemofílicos no tratados con edad  $\geq 30$  años. Así mismo la diferencia tensional de PAS y PAD en hemofílicos sin antihipertensivos  $\geq 30$  años se mantuvo luego del ajuste de variables: edad, IMC, creatinina, eGFR, colesterol, tabaquismo o raza; al igual. Al igual que se mantuvo la diferencia de PAS/PAD en hemofílicos con antihipertensivos luego del ajuste de cada variable (23).

Otro estudio de análisis retrospectivo realizado en tres centros de tratamiento de hemofilia en Estados Unidos, donde se recogieron los datos de 458 pacientes masculinos desde 18 años hasta mayor a 75 años en comparación con la población general, se investigó la prevalencia, tratamiento y control de HTA en estos pacientes, se obtuvo como resultados que la prevalencia de HTA en hemofílicos fue de 49.1% comparado con 31.7% en la población general (31).

Por grupos de edad: 18 a 44, 45 a 64, 65 a 74 y  $\geq 75$  años, la prevalencia de HTA para pacientes con hemofilia fue de 31.8%, 72.6%, 89.7% y 100.0% respectivamente en comparación con 12.5%, 41.2%, 64.1% y 71.7% en la población general. Y de estos pacientes hemofílicos con HTA el 27,1% estaban controlados, comparado con el 47.7% de los pacientes en la población general (todas  $P < 0,05$ ). En los pacientes con hemofilia moderada a grave la tendencia a presentar HTA fue 1,5 veces mayor que los pacientes con hemofilia leve (31).



## 2. CONCLUSIONES

A través de diversos artículos científicos se ha evidenciado que la hemofilia es una enfermedad que ocasiona déficit de factores de coagulación en especial el factor VIII (hemofilia A), haciendo vulnerable al paciente de presentar hemorragias ante un traumatismo.

La hemofilia es más frecuente en hombres, debido a que la mayoría de las mujeres actúan como portadoras de la enfermedad y raras veces la manifiestan, lo cual ha sido constatado mediante evidencia científica.

Se ha estimado que existe una prevalencia igual o incluso mayor, en los pacientes hemofílicos de presentar riesgos cardiovasculares tales como hipertensión arterial, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, obesidad, dislipidemia y dentro de ellas particularmente cifras elevadas de tensión arterial, en los diferentes grupos de edades, estén o no recibiendo tratamiento antihipertensivo.

No se ha identificado totalmente la causa, ni esclarecido si esta relación es resultado de un verdadero incremento del riesgo cardiovascular o de un mejor reconocimiento del riesgo cardiovascular en la población hemofílica por lo tanto es necesario a la hora de valorar pacientes con hemofilia, tener en cuenta estos factores de riesgo cardiovascular, y poder implementar una adecuada prevención desde el primer nivel de atención de salud.

### 3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology*. 2015;1:41–7.
2. Swystun LL, James P. Using genetic diagnostics in hemophilia and von Willebrand disease. *Hematology*. 2015;1:152–9.
3. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10040):187–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
4. Hartmann J, Croteau SE. Innovations in Hemophilia Therapy. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1–27.
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita. Guía de práctica clínica [Internet]. Quito; 2016. Available from: [http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP\\_Guía\\_hemofilia-congénita\\_230117\\_D-3.pdf](http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Guía_hemofilia-congénita_230117_D-3.pdf)
6. Córdova J. En el país el 99 por ciento de pacientes hemofílicos tiene algún tipo de discapacidad [Internet]. *Redacción médica*. 2018 [cited 2019 Jan 17]. p. 1. Available from: [https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/en-el-pa-s-el-99-por-ciento-d-e-pacientes-desarrollan-discapacidades-por-hemofilia-92460?fbclid=IwAR3\\_jHihTDtcXyE0b93x-iE7UcnPKa5945WLGUChYUExvcUpD2fwcd\\_RqaA](https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/en-el-pa-s-el-99-por-ciento-d-e-pacientes-desarrollan-discapacidades-por-hemofilia-92460?fbclid=IwAR3_jHihTDtcXyE0b93x-iE7UcnPKa5945WLGUChYUExvcUpD2fwcd_RqaA)
7. Levine MD, Gilmore WS. Urgencias hematológicas: hemofilia. In: *Manual Washington de Medicina de Urgencias*. Primera. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 264.
8. 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;12(11):1935–9.
9. Croteau SE. Evolving Complexity in Hemophilia Management. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):407–25.
10. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. *Gac Med Mex*. 2013;149(3):308–21.

11. SRIVASTAVA A, BREWER A., MAUSER-BUNSCHOTEN E., KEY N., KITCHEN S, LLINAS A, et al. GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA. Vol. 2, FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA. 2012.
12. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: The FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*. 2016;128(16):2007–16.
13. Escobar M, Sallah S. Hemophilia A and hemophilia B: Focus on arthropathy and variables affecting bleeding severity and prophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(8):1449–53.
14. Arbesú G, Dávoli M, Elhelou L, Gastaldo S, Honnorat E, López MJ. Hemofilia: Guía de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Buenos Aires; 2017.
15. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1809–15.
16. Bastida Bermejo JM, González-Porras JR, Jiménez C, Benito R, Ordoñez GR, Álvarez-Román MT, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):66–74.
17. Lannoy N, Abinet I, Dahan K, Hermans C. Identification of de novo deletion in the factor VIII gene by MLPA technique in two girls with isolated factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2009;15(3):797–801.
18. Santacroce R, Longo V, Bafunno V, Sessa F, Chetta M, Sarno M, et al. Detection of new deletions in a group of Italian patients with Hemophilia A by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(5):573–6.
19. Fijnvandraat K, Cossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ*. 2012;344(7855):1–5.
20. SRIVASTAVA A, BREWER A., MAUSER-BUNSCHOTEN E., KEY N., KITCHEN S, LLINAS A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(1):1–47.
21. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, Ljung R, Nolan B, Petrini P, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: Different regimens

and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia*. 2015;21(4):444–50.

22. Minuk L, Jackson S, Iorio A, Poon MC, Dilworth E, Brose K, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia*. 2015;21(6):736–41.

23. Barnes RFW, Cramer TJ, Sait AS, Kruse-Jarres R, Quon DVK, Von Drygalski A. The Hypertension of Hemophilia Is Not Explained by the Usual Cardiovascular Risk Factors: Results of a Cohort Study. *Int J Hypertens*. 2016;2016.

24. Kamphuisen PW, Ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood*. 2014;123(9):1297–301.

25. Berger K, Schopohl D, Lowe G, Holme PA, Tait RC, Combescure C, et al. How to compare cardiovascular disease and risk factors in elderly patients with haemophilia with the general population. *Haemophilia*. 2016;22(5):e406–16.

26. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682–6.

27. Raucourt E, Roussel-Robert V, Zetterberg E. Prevention and treatment of atherosclerosis in haemophilia - how to balance risk of bleeding with risk of ischaemic events. *Eur J Haematol*. 2015;94(s77):23–9.

28. Pocoski J, Ma A, Kessler CM, Boklage S, Humphries TJ. Cardiovascular comorbidities are increased in US patients with haemophilia A: A retrospective database analysis. *Haemophilia*. 2014;20(4):472–8.

29. HUMPHRIES TJ, MA A, KESSLER CM, KAMALAKAR R, POCOSKI J. A second retrospective database analysis confirms prior findings of apparent increased cardiovascular comorbidities in hemophilia A in the United States. *Am J Hematol*. 2016;91(5):E298–9.

30. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Chowdary P, Collins PW, et al. Unfavourable cardiovascular disease risk profiles in a cohort of Dutch and British haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):16–23.

31. Von Drygalski A, Kolaitis NA, Bettencourt R, Bergstrom J, Kruse-Jarres R, Quon D V., et al. Prevalence and risk factors for hypertension in hemophilia. *Hypertension*. 2013;62(1):209–15.