



**Universidad**  
Zaragoza

# **Análisis clínico y revisión bibliográfica de la prevalencia de comorbilidades de pacientes con hemofilia**

---

**Clinical analysis and bibliographical revision of the prevalence  
of comorbidities of patients with hemophilia**

**Trabajo de Fin de Máster 2023**

**Autora: Dra. Rita González Resina**

**Directora: Dra. Nuria Fernández Mosteirín**

**Codirector: José Manuel Calvo Villas**

**Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Zaragoza**

# ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	página 2
1. INTRODUCCIÓN	página 5
2. OBJETIVOS	página 10
3. PACIENTES Y MÉTODOS	página 11
4. COMORBILIDADES	página 13
a) Infecciones virales	
b) Enfermedades cardiovasculares	
c) Trombosis	
d) Artropatía hemofílica	
e) Enfermedades psiquiátricas	
f) Cáncer	
g) Disfunción sexual	
h) Enfermedad renal	
i) Obesidad y dislipemia	
j) Diabetes mellitus	
5. RESULTADOS	página 25
6. DISCUSIÓN	página 32
7. CONCLUSIONES	página 39
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	página 40

## RESUMEN

**Introducción:** En la actualidad las personas con hemofilia (PCH) tienen una expectativa de vida similar a la población general, lo que condiciona la aparición de comorbilidades asociadas con la edad.

**Objetivos:** Realizar una revisión bibliográfica de las comorbilidades relacionadas con los PCH. Calcular la prevalencia de estas comorbilidades asociadas a la edad en un servicio de referencia e identificar la prevalencia dentro de cada subgrupo de edad.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes longitudinal, observacional y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 101 pacientes con Hemofilia A y B. Se recogieron las variables clínicas relacionadas con las comorbilidades y la hemofilia: infecciones virales por el VHC y el VIH, enfermedades cardiovasculares (síndrome coronario agudo, fibrilación auricular e hipertensión), trombosis, artropatía hemofílica, enfermedades psiquiátricas, cáncer, disfunción sexual, enfermedad renal crónica y factores de riesgo cardiovascular (obesidad, dislipemia y diabetes mellitus). Se calculó la prevalencia de las comorbilidades estudiadas en los pacientes entre 40 y 60 años y >60 años y se analizaron las posibles diferencias entre ambos grupos.

**Resultados:** La comorbilidad más frecuente fue la artropatía hemofílica observada en la mitad de los pacientes, seguida de la infección por VHC. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares y la trombosis fue menor de lo esperado en comparación con la población general de su misma edad. La diferencia de prevalencia entre los subgrupos analizados fue estadísticamente significativa para los antecedentes de cáncer ( $p=0,001$ ) y diabetes mellitus ( $p=0,036$ ). No fue estadísticamente significativo para el resto.

**Conclusión:** La hemofilia podría tener un efecto protector en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y trombosis. La artropatía hemofílica estaba presente en la mitad de las PCH mayores de 40 años, probablemente debido a un inicio tardío del tratamiento profiláctico. La atención de estas patologías crónicas en las PCH requiere un equipo multidisciplinar que trate las comorbilidades teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico asociado a la hemofilia.

**Palabras clave:** hemofilia, comorbilidades.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** People with hemophilia (PWH) have a similar life expectancy as the general population nowadays, which leads to the appearance of age-related comorbidities.

**Objectives:** To make a bibliographical revision of the comorbidities related to PWH. To calculate the prevalence of the age-related comorbidities of PWH followed in a tertiary referral hospital and to identify the prevalence according to each age group.

**Material and methods:** Longitudinal, observational and retrospective cohort study. Medical records of 101 PWH were reviewed. Clinical variables related to comorbidities and hemophilia were collected: HCV and HIV viral infections, cardiovascular diseases (acute coronary syndrome, atrial fibrillation and hypertension), thrombosis, hemophilic arthropathy, mental illnesses, cancer, sexual dysfunction, chronic kidney disease and cardiovascular risk factors (overweight, dyslipemia and diabetes mellitus). The prevalence of the comorbidities studied in patients between 40 and 60 years and >60 years was calculated and analysed using statistical analyses.

**Results:** The most frequent comorbidity was hemophilic arthropathy observed in half of the patients, followed by HCV infection. The prevalence of cardiovascular diseases and thrombosis was lower than expected compared to the general population of the same age. The difference in prevalence between the analysed age subgroups was statistically significant for cancer and diabetes mellitus. It was not statistically significant for the rest of the comorbidities.

**Conclusion:** Hemophilia could have a protective effect in the development of cardiovascular diseases and thrombosis. Hemophilic arthropathy was presented in half of the PWH older than 40 years, probably due to a late initiation of prophylactic treatment. The care of these chronic pathologies in PWH requires a multidisciplinary team that treats comorbidities taking into account the bleeding risk associated with hemophilia.

**Keywords:** hemophilia, comorbidities.

La expectativa de vida de las personas con hemofilia (PCH) ha mejorado los últimos años gracias a los nuevos avances en el cuidado de los pacientes, a la mayor disponibilidad de tratamientos más seguros y efectivos y a los esquemas de profilaxis en aquellos que presentan formas más graves de la enfermedad. Esta situación se asocia paralelamente con un aumento de la presencia de comorbilidades relacionadas con su enfermedad de base y con la edad, tales como enfermedades cardiovasculares, metabólicas, renales y cáncer<sup>(1)</sup>.

El seguimiento y tratamiento de las comorbilidades de los PCH es similar al resto de la población. El tratamiento de su coagulopatía se adaptará cuando el riesgo hemorrágico se vea aumentado por la necesidad de realizar procedimientos invasivos o de emplear tratamientos farmacológicos que puedan causar hemorragias, lo que supone un nuevo reto hoy en día<sup>(2)</sup>.

En definitiva, para un manejo adecuado de los PCH se requiere una atención multidisciplinar e integral, adaptada a sus necesidades individuales, fomentando su participación en la toma de decisiones y ayudando a que desarrolle los conocimientos y habilidades para lograr su autocuidado y mantener la mejor calidad de vida posible.

El objetivo de este trabajo es el estudio de la prevalencia de las comorbilidades desarrolladas por los PCH en seguimiento por parte de la Sección de Hemostasia del Servicio de Hematología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, así como una revisión bibliográfica reciente acerca de su manejo y pronóstico.

## 1. INTRODUCCIÓN

### a. Definición y epidemiología

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria rara que se produce por un déficit congénito de un factor de coagulación con patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Su manifestación principal es el sangrado a nivel del sistema músculo-esquelético<sup>(3)</sup>. Hay dos tipos:

- Hemofilia A: deficiencia del factor VIII (FVIII < 40%), con una incidencia de 1/5.000 varones vivos nacidos/año.
- Hemofilia B: deficiencia del factor IX (FIX < 40%), con una incidencia de 1/30.000 varones vivos nacidos/año<sup>(4)</sup>.

La deficiencia de los factores de coagulación VIII y IX se debe a mutaciones de sus genes correspondientes. Generalmente estos trastornos son transmitidos por mujeres portadoras a su descendencia, afectando principalmente a los varones por línea materna. No obstante, aproximadamente el 30% de los casos tienen su origen en mutaciones espontáneas en los genes del factor VIII o del factor IX cuando no hay antecedentes familiares. Este porcentaje ha ido aumentando en los últimos tiempos gracias al aumento del asesoramiento genético y las nuevas técnicas de reproducción asistida. En España, se estima que la hemofilia afecta a cerca de 3.000 personas. La mayoría de los pacientes presentan hemofilia leve<sup>(5)</sup>.

### b. Clasificación

La gravedad e intensidad de la clínica hemorrágica se correlaciona con el nivel de factor deficitario, representado en la Tabla 1.

<b>Clasificación clínica clásica</b>	<b>Niveles de factor basal</b>	<b>Incidencia</b>
<i>Hemofilia grave</i>	<0.01 UI/mL (<1%)	50%
<i>Hemofilia moderada</i>	0.01-0.05 UI/mL (1-5%)	10%
<i>Hemofilia leve</i>	0.05-0.4 UI/mL (5-40%)	30-40%

Tabla 1. Resumen de la clasificación clínica clásica de la hemofilia según la incidencia.

En las formas leves se pueden producir sangrados tras cirugías mayores o traumatismos graves. En las formas graves se pueden producir hemorragias de repetición espontáneas o después de mínimos traumatismos. Por otro lado, la gravedad de los sangrados en las

formas moderadas e incluso leves puede ser mayor de lo esperado en diferentes subgrupos de pacientes.

### **c. Clínica**

Los PCH pueden presentar sangrados espontáneos o postraumáticos, más precoces cuanto más grave es el déficit. Las formas más graves pueden debutar en el parto y en el periodo perinatal, en forma de hemorragia intracraneal durante el parto, equimosis a los 3-4 meses de edad, hematomas intramusculares al comenzar a andar y después de la administración de las vacunas. Las formas leves pueden permanecer asintomáticas hasta la edad adulta. El diagnóstico en estos casos es casual, por hallazgo en el estudio de coagulación de un Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) prolongado o por complicaciones hemorrágicas durante un intervencionismo o traumatismo grave<sup>(4)</sup>.

El síntoma principal es la hemartrosis, produciéndose hasta en un 90% de los casos. Tienen lugar principalmente a nivel de rodillas, tobillos, codos, hombros y muñecas, y los pacientes presentan dolor, hinchazón con signos inflamatorios y limitación de la movilidad articular. Menos comúnmente se producen en articulaciones multiaxiales como los hombros, las muñecas y la cadera. Los hemartros de repetición producen hipertrofia sinovial, sinovitis crónica y daño articular degenerativo precoz, lo que se denomina artropatía hemofílica.

Hasta un tercio de las personas con hemofilia tienen sangrados intramusculares dando lugar a tumoraciones dolorosas e impotencia funcional. En estos casos existe un aumento del riesgo de síndrome compartimental en extremidades distales<sup>(1)</sup>.

Otros síntomas son la hematuria, el síndrome nefrótico (más frecuente en la hemofilia B), el sangrado intracraneal, de orofaringe y gastrointestinal, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

### **d. Tratamiento**

Actualmente se dispone de un amplio arsenal terapéutico para prevenir y tratar los sangrados en los PCH. El tratamiento más importante son los concentrados de factores de coagulación (CFC) para terapia de reemplazo, de los cuales hay dos tipos: productos derivados del plasma obtenidos de donantes y sometidos a un procesos de inactivación

viral, y productos recombinantes obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética en cultivos celulares. El desarrollo más reciente de los CFC se ha centrado en obtener factores recombinantes con vidas medias más prolongadas mediante la introducción de cambios estructurales. En particular, el factor IX recombinante (rFIX) de vida media extendida para la hemofilia B, que facilita la ampliación del intervalo posológico a 1 o 2 semanas.

El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a los CFC es frecuente relevantemente, produciéndose en el 20-40% de los pacientes con hemofilia A y en el 3-13% de los pacientes con hemofilia B. Estos presentan falta de eficacia en el tratamiento con un aumento de episodios hemorrágicos, un empeoramiento de la calidad de vida y un peor pronóstico.

Los agentes *bypass*, es decir, concentrados de complejo protrombótico activado (CCPa) y factor VII recombinante activado (rFVIIa) son menos eficaces y más costosos. Se suelen emplear para la prevención y tratamiento de los sangrados en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. El desarrollo de anticuerpos biespecíficos miméticos del FVIII, como el emicizumab, ha proporcionado una opción de profilaxis de administración subcutánea para pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores.

Otros tratamientos disponibles son la desmopresina, empleado en el tratamiento de formas leves-moderadas de hemofilia A, y los antifibrinolíticos, empleados en el tratamiento coadyuvante de sangrados mucosos en la hemofilia A o B.

Los CFC de vida media extendida, así como el emicizumab, están ayudando a aumentar el número de pacientes con profilaxis y a disminuir los episodios hemorrágicos con una administración más cómoda y espaciada en el tiempo. Estas terapias se complementarán en un futuro con algunas de las que están actualmente en investigación (la terapia génica y otras terapias no sustitutivas como los inhibidores de producción de antitrombina), con el objetivo último de disminuir la carga de enfermedad (morbilidad y mortalidad) y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### **e. Atención multidisciplinar**

La atención multidisciplinar y el abordaje integral son importantes en las personas con hemofilia, especialmente en aquellas afectas de formas graves, ya que requieren de tratamiento y cuidados rígidos.

Entre las prioridades del tratamiento y del cuidado a los pacientes, con el fin de mejorar los resultados de salud y de su calidad de vida, tenemos:

- Prevenir las hemorragias y el daño articular.
- Tratar rápidamente los episodios hemorrágicos, incluyendo fisioterapia y rehabilitación.
- Atender las emergencias de manera rápida y adecuada.
- La rehabilitación y la fisioterapia desempeñan un papel fundamental en la instrucción de medidas preventivas, en la facilitación de la recuperación funcional completa después de cada hemorragia, y en el asesoramiento de los pacientes acerca del mantenimiento de su salud músculo-esquelética.
- Tratar las comorbilidades.
- Valoración psicosocial periódica y apoyo en el caso de ser necesario.
- Educación continua sobre el tratamiento y los cuidados que el paciente o los familiares pueden realizar.

### **f. Manejo de las comorbilidades**

El tratamiento de las comorbilidades, especialmente de las patologías cardiovasculares, es uno de los aspectos más relevantes en el abordaje de estos pacientes, ya que pueden acentuar los problemas relacionados con la hemofilia. Además, estos pacientes suelen ser más propensos a la obesidad, la hipertensión o la diabetes que la población general. El impacto de las comorbilidades en estos pacientes se acentúa en la edad adulta y especialmente en la vejez, por lo que se requiere un tratamiento adecuado.

Por otro lado, durante el recorrido asistencial del paciente con esta coagulopatía hay ciertas situaciones como las cirugías, los procedimientos invasivos, las visitas a Urgencias o los ingresos hospitalarios, que requieren una planificación adicional y un abordaje especializado. En estos casos, las necesidades específicas para cada paciente deben ser

abordadas de manera coordinada entre todos los profesionales involucrados en el proceso asistencial.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo primario.**

Revisión bibliográfica de las comorbilidades asociadas a los pacientes con hemofilia.

### **Objetivos secundarios.**

- Analizar la prevalencia de comorbilidades y patología asociada a la edad en pacientes con hemofilia A y B en un servicio de referencia.
- Identificar la prevalencia de estas comorbilidades dentro de cada subgrupo de edad.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **Fuentes de búsqueda**

Este estudio tiene como objetivo una revisión bibliográfica de artículos y guías principalmente en inglés y castellano usando PUBMED con un filtro temporal de unos 5 años (2017-2022). Se han citado artículos de años anteriores para complementar la información.

#### **Selección de pacientes**

Se seleccionaron los pacientes con antecedentes de hemofilia A y B en seguimiento por parte del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Miguel Servet. Los datos se han obtenido de la Historia Clínica Electrónica del Servicio Aragonés de Salud.

#### **Variables**

Se ha realizado un estudio descriptivo de variables demográficas como la edad, variables clínicas relacionadas con la coagulopatía congénita y variables clínicas relacionadas con las comorbilidades a estudio. Estas son: infecciones virales (infección por VIH y VHC), enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo, fibrilación atrial e hipertensión), trombosis, artropatía hemofílica, enfermedades psiquiátricas, cáncer, disfunción sexual, enfermedad renal, obesidad y dislipemia y diabetes mellitus. Estas se analizaron para cada subgrupo de edad.

#### **Análisis estadístico**

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra. La edad es una variable continua que se presentó con la media y la desviación estándar. Dado que el resto de los datos son variables dicotómicas, los datos se presentaron en valor absoluto junto con su porcentaje respecto a cada subgrupo de edad.

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de tipo cohorte, en el que se compararon las comorbilidades asociadas a la edad entre aquellos pacientes que en el momento del estudio tenían una edad entre 40 y 60 años y los que tenían 60 años o más. Se estableció el punto de corte en estas edades ya que la literatura en relación al estudio de las comorbilidades en la hemofilia hace referencia a los pacientes

mayores de 40 años. Por otro lado, la OMS considera que el envejecimiento comienza a los 60 años.

Al tratarse en cada caso de una comparación entre dos variables categóricas, se realizó como estudio estadístico la Chi-cuadrado de Pearson para aquellos casos donde todas las  $n > 5$ , y el Test exacto de Fisher cuando en la tabla 2x2 una de las casillas tenía un valor  $< 5$ . Se consideró un resultado estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

Todos los análisis se han realizado con el *software* estadístico SPSS.

## 4. COMORBILIDADES

El manejo de los PCH ha cambiado de manera drástica los últimos años. La disponibilidad de concentrados de los factores deficitarios y la administración de esquemas de profilaxis de manera regular en PCH grave y aquellos que tienen más tendencia al sangrado han permitido una mejoría de la calidad de vida y un aumento de la esperanza de vida, similar actualmente a la de la población general.

Esta circunstancia ha dado lugar a que los pacientes desarrollen cada vez más las mismas comorbilidades que otros individuos de su misma edad y que previamente no se trataban. Por tanto, se requiere un manejo multidisciplinar equivalente al de la población general, teniendo siempre en cuenta el riesgo hemorrágico adicional<sup>(2,6)</sup>.

El manejo de esta nueva cohorte de PCH de mediana edad es un reto debido a los riesgos opuestos que supone esta patología y las patologías cardiovasculares y malignas asociadas al envejecimiento. Además, esta cohorte tiene como comorbilidad adicional las infecciones por virus como el de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el de la hepatitis C (VHC), la artropatía hemofílica crónica y la osteoporosis<sup>(7,8)</sup>.

### a. Infecciones virales

El aumento inicial de la expectativa de vida relacionada con la mayor disponibilidad de los CFC y la terapia sustitutiva en los años 70 y 80 se asoció desafortunadamente con la contaminación de estos concentrados con el VIH y el VHC. Esto ocurrió hasta el inicio de la implantación de la inactivación viral de los concentrados durante los primeros años de la década de 1990-2000<sup>(7)</sup>. Estas infecciones se convirtieron, por tanto, en la segunda principal causa de muerte por detrás de la causa hemorrágica<sup>(9)</sup>. La infección concomitante de estos virus promovía la replicación viral del VHC y de la inflamación hepática, acelerando la progresión de la insuficiencia hepática y la muerte asociada por fallo hepático<sup>(7,8)</sup>.

Se estima que casi el 100% de los pacientes expuestos estos años a los concentrados no procesados se infectaron con el VHC, convirtiéndose en una infección crónica en el 80% de los casos. Con el paso de los años, algunos de estos pacientes desarrollaron insuficiencia hepática terminal cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El tratamiento de la hepatitis C tiene como objetivo eliminar el virus y prevenir la aparición de las diferentes complicaciones. El tratamiento con interferón y ribavarina produjo una remisión viral sostenida en un 40% de los pacientes y, actualmente, el acceso a antivirales de acción directa proporciona una respuesta de hasta el 90-100% y con menos efectos secundarios. Este tratamiento se ha de ofrecer a todos aquellos pacientes con trastornos hemorrágicos heredados infectados a través de derivados hematológicos.

Muchas de los PCH que se infectaron con el VIH se encuentran hoy en día en tratamiento con terapia antirretroviral, que es altamente efectiva en la supresión de la replicación viral, convirtiendo la infección en una enfermedad crónica. Estas tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, por lo que es imprescindible controlar los factores de riesgo.

## **b. Enfermedades cardiovasculares**

### **Epidemiología**

A lo largo de los años el conocimiento acerca de la prevalencia y el manejo de las enfermedades cardiovasculares en la han mejorado sustancialmente. Muchos factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión, la dislipemia y el sobrepeso, y las enfermedades cardiovasculares tales como la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio, ocurren de manera frecuente en esta enfermedad, sobre todo en personas con hemofilia A, que tienen una mayor prevalencia respecto a la población general<sup>(10-12)</sup>.

Aunque parte de la evidencia sugiere que la hemofilia, al menos en su forma grave, protege parcialmente del infarto de miocardio, los ictus y el tromboembolismo venoso, los factores de riesgo cardiovascular están presentes y causan la enfermedad<sup>(12)</sup>. Sin embargo, a pesar del aumento de la incidencia en estos pacientes, se ha demostrado una menor mortalidad en los episodios de trombosis arteriales y coronariopatías<sup>(13)</sup>. Una explicación de esta mortalidad cardiovascular reducida puede ser la menor producción de trombina en el punto de ruptura de la placa de ateroma, reduciendo así el riesgo de oclusión vascular<sup>(14)</sup>. Aún se desconoce si el aumento del uso de la profilaxis resulta en un aumento de la mortalidad cardiovascular con el paso de los años<sup>(8)</sup>.

El tratamiento de las comorbilidades asociadas a enfermedades cardiovasculares es un reto importante. Las estrategias preventivas son necesarias para identificar los PCH que tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

### **Síndrome coronario agudo**

A medida que envejecen, los PCH están expuestos a los mismos factores de riesgo para el desarrollo de arterioesclerosis que la población general. El grosor de la íntima media de las arterias carótida y femoral, un marcador en la enfermedad arterioesclerótica, es similar en ambas poblaciones. Además, los factores cardiovasculares para el desarrollo del síndrome coronario agudo como la hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipemia, también son factores de riesgo en los PCH<sup>(9,15)</sup>. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, los pacientes presentan una menor mortalidad cardiovascular<sup>(2,14)</sup>.

Los pacientes en estos casos deben recibir el tratamiento consensuado con Cardiología considerando su riesgo de sangrado, la gravedad la patología cardíaca, y valorando el empleo de la profilaxis con el factor deficitario<sup>(2)</sup>. Todos los casos suponen un reto, sobre todo los PCH grave que tienen que ser tratados con terapia anticoagulante y antiagregante, lo que aumenta el riesgo de sangrado<sup>(8)</sup>.

Algunas de las recomendaciones en el manejo del síndrome coronario agudo son:

- Se requieren niveles de factor diferentes en función de si el paciente necesita una única terapia antiagregante, anticoagulante o doble terapia<sup>(2)</sup>.
- Los pacientes que tengan que someterse a cualquier procedimiento deben recibir CFC, aunque se ha visto que aquellos que tienen un factor basal de más del 25% pueden no necesitar profilaxis<sup>(8)</sup>.
- En caso de cateterismo percutáneo hay que mantener los niveles de factor elevados siendo preferible el acceso radial que el femoral, porque este último tiene muchas más complicaciones<sup>(1)</sup>.
- No se recomienda el uso de desmopresina en PCH y enfermedad isquémica debido al riesgo de aumentar la frecuencia cardíaca, la tensión arterial diastólica y el riesgo de trombosis arterial<sup>(16)</sup>.
- Es preferible el uso del *stent* metálico frente el farmacológico<sup>(17)</sup>.

- Se ha visto que los fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes aumentan el riesgo de sangrados graves en los PCH<sup>(1)</sup>.

El factor de riesgo clave para sufrir un sangrado grave durante esta terapia es tener un antecedente de sangrado no grave el año anterior<sup>(8,18)</sup>.

Los pacientes han de ser tratados de manera individualizada en consenso con un equipo multidisciplinar. Se ha de controlar la duración y la intensidad de los fármacos anticoagulantes/antiplaquetarios y usar en la medida de lo posible *stents* farmacoactivos para intentar minimizar la duración requerida de doble terapia y optimizar los resultados<sup>(7)</sup>.

### **Fibrilación auricular**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más común. Su prevalencia aumenta con la edad y es similar tanto en PCH como en la población general<sup>(19)</sup>. Está asociada al desarrollo de accidentes cardiovasculares.

La necesidad de anticoagulación en PCH se evalúa con la escala CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que determina el riesgo trombótico, y con la escala HAS-BLED, que determina el riesgo de sangrado mayor a un año en pacientes con esta arritmia<sup>(20)</sup>. Sin embargo, los PCH tienen una producción de trombina disminuida y un aumento del riesgo de sangrado, por lo que no queda claro si las escalas se pueden aplicar también en estos casos<sup>(7)</sup>.

La oclusión de la orejuela izquierda es la opción de elección en PCH que presentan un alto riesgo de sangrado y alto riesgo cardioembólico, sobre todo cuando no es viable la profilaxis continuada con factor deficitario<sup>(20)</sup>.

Si el riesgo cardioembólico es elevado y tiene más peso que el riesgo de sangrado hay que valorar el inicio de la anticoagulación. La elección del tipo de tratamiento anticoagulante dependerá de los protocolos de cada centro y del antídoto previa valoración de la función hepática y renal. Se cree que la terapia anticoagulante incluyendo los anticoagulantes de acción directa (ACOD) debería usarse en los PCH con muy alto riesgo de ictus y niveles adecuados de factor de coagulación. De hecho, se considera que los ACOD tienen un perfil de seguridad mayor comparado con los inhibidores de la vitamina K, sobre todo en el riesgo de sangrado intracraneal<sup>(8)</sup>.

En los pacientes con alto riesgo trombótico se recomienda mantener unos niveles de factor elevados mientras se mantenga el tratamiento anticoagulante. En los pacientes cuyos niveles de factor son bajos, el riesgo de sangrado para cualquier forma de terapia anticoagulante es mayor, por lo que se ha sugerido subir el umbral de la escala CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Si no es posible mantenerlos es recomendable el inicio de la antiagregación con aspirina a dosis bajas o valorar la ablación percutánea<sup>(8,16)</sup>. En los PCH e inhibidor está contraindicada la terapia anticoagulante y/o antiagregante<sup>(1)</sup>.

### **Hipertensión**

La tensión arterial media de los PCH es más alta que en la población no hemofílica. Presentan el doble de probabilidad de desarrollar hipertensión y precisan más tratamiento antihipertensivo para su control. Debido al riesgo de sangrado, los PCH e hipertensos deben recibir la medicación apropiada y controlar la tensión arterial de forma regular<sup>(2,7,21)</sup>.

### **c. Trombosis**

Los eventos de trombosis venosa aumentan con la edad en la población sana. Los PCH se consideran *a priori* protegidos frente al desarrollo de trombosis venosa. Por tanto, se considera que la trombosis es un evento muy raro en personas con esta patología<sup>(8)</sup>. Probablemente el efecto protector frente a la trombosis venosa se mitiga por la administración de dosis elevadas del factor deficitario.

Si ocurre un evento de este tipo, a menudo se asocia con factores de riesgo adicionales. Se han reportado casos en el perioperatorio/postoperatorio en PCH y cirugía mayor, administración del factor deficitario o una trombofilia combinada de base<sup>(2,8)</sup>. El tratamiento intensivo con agentes *bypass* también puede asociarse al desarrollo de eventos trombóticos<sup>(22)</sup>. Además, el uso concomitante de emicizumab y complejo protrombínico activado puede favorecer las complicaciones trombóticas, incluidas la trombosis venosa y la microangiopatía<sup>(23)</sup>.

Se ha demostrado que muchos de estos eventos se resuelven de manera espontánea sin tratamiento antitrombótico, solo retirando el factor de riesgo<sup>(8)</sup>.

En los casos de trombosis venosa aguda se administra la terapia anticoagulante durante el menor tiempo posible y si el paciente presenta un alto riesgo de sangrado, es aconsejable el empleo de profilaxis mecánica. En caso de precisar profilaxis farmacológica se han de seguir los mismos esquemas de tratamiento que con la población general pero con el adecuado aporte de factor deficitario.

La respuesta hemostática a los agentes *bypass* puede ser impredecible. Por tanto, el tratamiento antitrombótico se administra solo en PCH e inhibidores de alta respuesta que presentan alto riesgo trombotico.

#### **d. Artropatía hemofílica**

El hemartros es la manifestación clínica más frecuente en la afectación articular de la hemofilia. Si no se establece el tratamiento adecuado, la repetición de sangrados puede desencadenar una artropatía hemofílica, y es que incluso una hemartrosis subclínica puede dar lugar a su desarrollo<sup>(24)</sup>.

El daño articular progresa con el aumento de la edad de forma casi lineal en los pacientes con hemofilia grave o moderada. Puede afectar a cualquier articulación, siendo las más afectadas las rodillas, los codos y los tobillos. Es una afección muy dolorosa debido a la distensión del espacio sinovial y a la remodelación de la articulación, lo que condiciona la adopción de posiciones antiálgicas, espasmos musculares y pérdida de masa muscular. Todo esto produce dolor crónico, empeora la funcionalidad del paciente y, a menudo, requiere de una prótesis articular<sup>(25)</sup>.

La fisiopatología de su desarrollo es probablemente multifactorial. Los factores que contribuyen a la degeneración articular incluyen la sinovitis, la osteoporosis y la osteopenia, un estilo de vida sedentario, el sobrepeso y la obesidad<sup>(2)</sup>. No existe un tratamiento específico para la sinovitis producida por la sangre, por lo que la prevención del sangrado es el manejo más importante para mantener las articulaciones sanas<sup>(25)</sup>.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, apoyando en la exploración física. La ecografía, aunque sea observador-dependiente, juega un papel importante en la evaluación de la articulación y las estructuras circundantes<sup>(24)</sup>. Se considera que esta es la prueba de elección en el diagnóstico inicial y control de los hematomas

intramusculares ya que permite una localización y extensión exacta de la afectación y posterior control evolutivo tras el tratamiento.

El comportamiento del hematoma varía en función del estado evolutivo. En el momento hiperagudo, el volumen de la colección hemática puede infradiagnosticarse ya que la sangre muestra un comportamiento hiperecogénico, generalmente algo heterogéneo. Tras 24-48 horas de evolución el hematoma va adquiriendo un aspecto más hipoecoico, pudiendo identificar un nivel ecogénico en su interior debido al efecto de la sangre. En estadios más avanzados, el hematoma se organiza y adquiere un aspecto bien delimitado, con cápsula ecogénica, algo gruesa pero bien delimitada e incluso con cierto refuerzo posterior. No es inusual la aparición de tabiques intralesionales debido a la presencia de productos de degradación de la fibrina. El hematoma puede llegar a ser extenso, acumular grandes cantidades de sangre y comprometer las estructuras neurovasculares pudiendo llegar a producir un síndrome compartimental, especialmente en la parte inferior de la pierna y el antebrazo. Con el paso del tiempo del hemartros se reabsorbe.

La ecografía permite un conocimiento exacto del grado de sinovitis/hipertrofia sinovial con aumento de la señal en el estudio doppler por hiperemia en los casos que exista actividad inflamatoria. Una vez establecida la fibrosis o en fases crónicas, la señal doppler disminuye o incluso desaparece.

Con respecto al cartílago, el daño condral secundario a los hemartros de repetición, tanto clínicos como subclínicos, puede llegar a producir zonas de adelgazamiento y exposición al hueso subcondral. Esta afectación se acompaña casi siempre de daño en el cartílago, presentándose como una irregularidad en la superficie ósea.

Por otro lado, el empleo de otras pruebas de imagen complementarias como la resonancia magnética ha mejorado el diagnóstico de las hemartrosis agudas y de la artropatía hemofílica incipiente, permitiendo así una mejor monitorización del daño articular<sup>(25)</sup>.

A pesar del tratamiento profiláctico, la artropatía hemofílica sigue siendo un gran problema en estos pacientes. Por tanto, se debe alentar a todos a realizar una actividad física regular y a tener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Así mismo, los que

tienen esta patología ya establecida a nivel articular deben continuar el seguimiento fisioterápico y rehabilitador por parte del personal con experiencia en el abordaje de pacientes con coagulopatías congénitas<sup>(6)</sup>. Los pacientes con osteoporosis o fracturas de fragilidad y aquellos que tienen un mayor riesgo de fractura deben ser tratados con medicamentos osteoporóticos ajustados de forma individualizada<sup>(2)</sup>.

### **Escala HEAD-US**

La escala HEAD-US (*Haemophilia Early Arthropathy Delection with Ultrasound*) es una herramienta de diagnóstico simple y rápido que analiza las seis articulaciones más comúnmente afectadas por la hemofilia: codos, rodillas y tobillos. Dado que la escala dispone de imágenes para hacer la clasificación, es fácil para el observador detectar los cambios precoces a nivel articular y disminuye la variabilidad interobservador. Permite, además, determinar cuándo iniciar el tratamiento con CFC y su duración.

Se trata de una escala aditiva. El *score* total representa la suma de las puntuaciones de las anomalías detectadas. La escala tiene en cuenta<sup>(24)</sup>:

- La actividad inflamatoria (derrame, sinovitis o hipertrofia sinovial) estudia la distensión articular. Se valora:
  - Ausente/leve: 0 puntos.
  - Moderado: 1 punto.
  - Severo: 2 puntos.
- El daño osteocondral estudia las superficies articulares:
  - El cartílago se valora:
    - Normal: 0 puntos.
    - Alteración de la ecoestructura o pérdida de espesor que afecta <25% de la superficie articular: 1 punto.
    - Pérdida parcial o completa del cartílago articular <50%: 2 puntos.
    - Pérdida parcial o completa de >50%: 3 puntos.
    - Destrucción completa: 4 puntos.
  - El hueso se valora:
    - Normal: 0 puntos.

- Irregularidad moderada del hueso subcondral con/sin osteofitos periarticulares: 1 punto.
- Alteración del hueso subcondral con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes periarticulares: 2 puntos.

#### **e. Enfermedades psiquiátricas**

Los PCH son igual de susceptibles a problemas psicológicos tales como depresión y demencia que el resto de la población<sup>(6)</sup>.

La hemofilia es una enfermedad crónica que puede llevar una evolución tórpida con el desarrollo de una artropatía hemofílica, pérdida de movilidad y mal control del dolor. De hecho, se ha descrito que una gran parte de los pacientes con hemofilia grave sufren dolor diariamente y son más propensos a desarrollar estrés, depresión y ansiedad en comparación con los que tienen una hemofilia leve<sup>(26)</sup>. Por ello los pacientes pueden tener una peor calidad de vida y una pérdida de independencia que les puede llevar a sufrir aislamiento social. Esta situación puede aumentar el riesgo de padecer un trastorno psicológico/psiquiátrico y empeorar su pronóstico<sup>(2,7)</sup>.

Esta comorbilidad es evaluada en diferentes publicaciones con el estudio *The Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study*, que valora el impacto del dolor en el estado funcional y en la calidad de vida relacionada con la salud en PCH de cualquier gravedad<sup>(27)</sup>.

En los niños y adolescentes es especialmente importante estar atentos a señales que puedan indicar un sufrimiento psíquico, sobre todo de tipo ansiedad, teniendo en cuenta la edad y la conciencia de la enfermedad<sup>(28)</sup>.

Se ha establecido que la actividad deportiva en los niños de cualquier edad no solo favorece su adaptación morfológica, sino que mejora su salud mental también. Para los niños afectados de una patología crónica, practicar deporte puede ser de gran ayuda para su desarrollo psíquico ya que les proporciona los medios para demostrar sus capacidades, superar la minusvalía y así dominar su problema de salud. Para que los pueda realizar de manera segura se ha de enseñar al niño a cómo jugar, sin prohibir la práctica del deporte<sup>(29)</sup>. En los adultos se ha de buscar un hogar o trabajos adaptados y un adecuado manejo del dolor para mejorar la calidad de vida y preservar la

independencia de los pacientes. En definitiva, se ha de promocionar el apoyo psicosocial activo con una frecuencia variable en función de cada paciente<sup>(2,6)</sup>.

#### **f. Cáncer**

El riesgo de padecer una neoplasia aumenta con la edad. En los PCH, las infecciones virales activas por el VIH y el VHC (las más comunes) aumentan la posibilidad de desarrollar hepatocarcinoma, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células basales y sarcoma de Kaposi<sup>(1,30)</sup>. Sin embargo, la incidencia de otras neoplasias es similar a la de la población general no hemofílica, así como el impacto pronóstico. Por tanto, conforme los pacientes hemofílicos envejecen, es más probable el diagnóstico de cáncer<sup>(2)</sup>.

Los pacientes pueden tener un diagnóstico precoz por sangrado, especialmente en los tumores del tracto gastrointestinal o urinario<sup>(7,30)</sup>. En estos pacientes con coagulopatías existe un riesgo de hemorragia asociado a la realización de procedimientos invasivos como intervenciones quirúrgicas terapéuticas o la trombocitopenia derivada del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia<sup>(1,2)</sup>.

Los pacientes con neoplasias con alto riesgo trombótico pueden requerir profilaxis antitrombótica. En estos casos hay que realizar una valoración personalizada evaluando la intensidad, la duración de la terapia anticoagulante y el fenotipo sangrante<sup>(1,22)</sup>.

#### **g. Disfunción sexual**

Las comorbilidades físicas y psicológicas asociadas a la hemofilia pueden exacerbar la disfunción sexual que se presenta de manera relativamente frecuente en los pacientes de edad avanzada. El dolor crónico asociado a la artropatía hemofílica, la recurrencia de los sangrados, el sexo, los estudios, el país de residencia, las infecciones por VIH y VHC y los efectos adversos de la medicación contribuyen al problema<sup>(31,32)</sup>.

#### **h. Enfermedad renal**

Las personas con hemofilia tienen una mayor incidencia de enfermedad renal tanto aguda como crónica en comparación con la población general. Esto puede ser debido al aumento de la expectativa de vida, la hipertensión, los antecedentes de hemorragia renal y hematuria, la infección por VIH y la terapia antirretroviral, y el uso de

antifibrinolíticos sistémicos<sup>(7)</sup>. No obstante, un estudio epidemiológico no encontró una correlación entre la hematuria y la insuficiencia renal en PCH<sup>(33)</sup>.

El riesgo de hematuria aumenta con la edad y puede ser un problema para estos pacientes, siendo importante descartar que la causa sea neoplásica<sup>(7)</sup>.

La diálisis es una técnica que se está empleando con más frecuencia debido al aumento de la incidencia de la insuficiencia renal crónica. En los pacientes que requieran terapia de reemplazo renal, la elección entre la diálisis peritoneal y la hemodiálisis depende de factores específicos del paciente.

Teóricamente, la diálisis peritoneal es preferible a la hemodiálisis porque únicamente requiere la administración de la terapia sustitutiva en el momento de la inserción del catéter. Sin embargo, el procedimiento se asocia a un alto riesgo de infecciones peritoneales, específicamente en aquellos con antecedentes de infección por VIH y VHC, cirrosis y/o ascitis. Por tanto, la hemodiálisis utilizando heparina y una sola dosis de factor antes y después de cada procedimiento suele ser el procedimiento elegido<sup>(2)</sup>.

#### **i. Obesidad y dislipemia**

La prevalencia de la dislipemia y la obesidad ha aumentado mucho en las últimas décadas, por lo que también ha aumentado en los pacientes con hemopatías.

En la población general la obesidad está asociada a un aumento en el riesgo de padecer hipertensión, diabetes de tipo II, ictus, patología coronaria, osteoporosis y depresión. En el caso de la hemofilia la obesidad se ha asociado a una disminución en el rango del movimiento articular, la inactividad física y a un aumento del dolor crónico, dando lugar a un empeoramiento de la artropatía hemofílica. Todo ello puede derivar en un mayor riesgo de padecer comorbilidades adicionales y a un empeoramiento significativo de la calidad de vida. Además, puede afectar a la frecuencia del sangrado. Algunos pacientes han reducido la frecuencia de los episodios hemorrágicos debido a la realización de una menor actividad física pero, en contraposición, la obesidad les hace ser más propensos a los sangrados articulares. Es importante controlar periódicamente la altura y el peso para monitorizar el IMC.

Los accesos venosos son peores en los pacientes con obesidad, por lo que puede dificultar o impedir la autoadministración y la adherencia al tratamiento. Un menor cumplimiento de la profilaxis puede originar más sangrados articulares y empeorar la artropatía hemofílica y la osteoartritis<sup>(2)</sup>.

Por parte de un equipo multidisciplinar se ha de promover la salud y el control del peso. Se ha hecho hincapié en la educación nutricional, programas de control de peso, apoyo psicológico, programas de ejercicios supervisados por un fisioterapeuta, terapia farmacológica y la cirugía bariátrica en aquellos casos de obesidad mórbida<sup>(1,2,7)</sup>.

#### **j. Diabetes mellitus**

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en la población con hemofilia es superior a la de la población general. Las recomendaciones en ambas cohortes son similares. El tratamiento subcutáneo con insulina puede ser administrado sin aumentar el riesgo de sangrado en el punto de inyección.

## 5. RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 101 pacientes con el antecedente de hemofilia A (HA) y B (HB). Se dividieron los pacientes en hemofilia grave, moderada o leve. Los 2 pacientes en seguimiento en nuestro centro por HA moderada se incluyeron en el estudio dentro del subgrupo de HA grave por perfil hemorrágico y necesidad de profilaxis. Uno de ellos pertenecía al subgrupo de pacientes de 0-39 años, mientras que el otro al de 40-60 años.

Posteriormente, se subdividieron los pacientes en tres subgrupos de edad: 0-39 años, 40-60 años y >60 años. Los pacientes incluidos presentaron una mediana de edad de 29,57 años con una desviación estándar (DE) de 20,34 años (9,23-49,91).

Se calculó la prevalencia de cada variable clínica en los pacientes de cada subgrupo en función del tipo de hemofilia y su gravedad, en todos los pacientes incluidos en el estudio y se comparó con la prevalencia en la población general según la literatura (Tabla 2). Se hizo especial hincapié a la comparativa de la prevalencia de cada variable para los subgrupos de pacientes entre 40 y 60 años y aquellos mayores de 60 años mediante análisis estadístico (Tabla 3).

Comorbilidades	Hemofilia A						Hemofilia B					
	HAL			HAG			HBL			HBG		
	0-39 (n=20)	40-60 (n=15)	>60 (n=13)	0-39 (n=27)	40-60 (n=6)	>60 (n=0)	0-39 (n=4)	40-60 (n=2)	>60 (n=1)	0-39 (n=10)	40-60 (n=2)	>60 (n=1)
	n (%)											
<b>Infecciones virales</b>												
VIH	-	-	-	-	4 (66,6)	-	-	-	-	-	1 (50)	-
VHC	1 (5)	3 (20)	6 (46,5)	1 (3,7)	5 (83,3)	-	-	1 (50)	1 (100)	2 (20)	2 (100)	-
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>												
SCA	-	-	1 (7,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FA	-	-	1 (7,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HTA	1 (5)	3 (20)	5 (38,4)	-	1 (16,6)	-	-	-	-	-	1 (50)	-
<b>Trombosis</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Artropatía hemofílica</b>	1 (5)	5 (33,3)	8 (61,5)	6 (22,2)	5 (83,3)	-	-	1 (50)	-	4 (40)	1 (50)	-
<b>Enfermedades psiquiátricas</b>	1 (5)	3 (20)	3 (23)	1 (3,7)	1 (16,6)	-	-	2 (100)	-	-	1 (50)	-
<b>Cáncer</b>	-	1 (6,66)	8 (61,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Disfunción sexual</b>	-	2 (13,3)	1 (7,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Enfermedad renal crónica</b>	-	1 (6,66)	4 (30,7)	-	2 (33,3)	-	-	-	-	-	-	1 (100)
<b>Obesidad y dislipemia</b>												
Obesidad	1 (5)	3 (20)	3 (23)	-	-	-	-	1 (50)	-	1 (10)	-	-
Dislipemia	1 (5)	4 (26,6)	4 (30,7)	1 (3,7)	2 (33,3)	-	-	1 (50)	-	1 (10)	-	-
<b>Diabetes mellitus</b>	-	2 (13,3)	5 (38,4)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100)

Tabla 2. Resumen de variables de la muestra. HAL: Hemofilia A Leve. HAG: Hemofilia A Grave. HBL: Hemofilia B Leve. HBG: Hemofilia B Grave. SCA: síndrome coronario agudo. FA: fibrilación auricular. HTA: hipertensión arterial. <sup>‡</sup> Los 2 pacientes en seguimiento por Hemofilia A moderada se incluyeron en el subgrupo de HAG por perfil hemorrágico y necesidad de profilaxis. Uno de ellos pertenecía al subgrupo 0-39 años, mientras que el otro al subgrupo de entre 40-55 años.

Comorbilidades	PCH			40-60 vs >60 años
	% global (n=101)	40-60 años (n=25)	>60 años (n=15)	
		n (%)		p valor
<b>Infecciones virales</b>				
VIH	5 (4,95)	5 (20)	-	0,137 <sup>α</sup>
VHC	22 (21,78)	11 (44)	7 (46,67)	0,870 <sup>β</sup>
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>				
SCA	1 (0,99)	-	1 (9)	0,375 <sup>α</sup>
FA	1 (0,99)	-	1 (9)	0,375 <sup>α</sup>
HTA	11 (10,89)	5 (20)	5 (45)	0,457 <sup>α</sup>
<b>Trombosis</b>				
	-	-	-	
<b>Artropatía hemofílica</b>	31 (30,69)	12 (48)	8 (53,3)	0,744 <sup>β</sup>
<b>Enfermedades psiquiátricas</b>	12 (11,88)	7 (28)	3 (20)	0,715 <sup>α</sup>
<b>Cáncer</b>	9 (8,91)	1 (4)	8 (53,3)	0,001* <sup>α</sup>
<b>Disfunción sexual</b>	3 (2,97)	2 (8)	1 (9)	1,000 <sup>α</sup>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	8 (7,92)	3 (12)	5 (45)	0,126 <sup>α</sup>
<b>Obesidad y dislipemia</b>				
Obesidad	9 (8,91)	4 (16)	3 (20)	1,000 <sup>α</sup>
Dislipemia	14 (13,86)	7 (28)	4 (26,6)	1,000 <sup>α</sup>
<b>Diabetes mellitus</b>	8 (7,92)	2 (8)	6 (40)	0,036* <sup>α</sup>

Tabla 3. Prevalencia de las comorbilidades en los pacientes con hemofilia y estudio estadístico. PCH: pacientes con hemofilia. SCA: síndrome coronario agudo. FA: fibrilación auricular. HTA: hipertensión arterial. <sup>α</sup> Test exacto de Fisher. <sup>β</sup> Test Chi-cuadrado de Pearson. \*Estadísticamente significativo.

### a. Infecciones virales

Los últimos datos publicados de la OMS indican que la incidencia de nuevas infecciones por VIH ha permanecido estable en todos los rangos de edad respecto a otros años, siendo del 0,02%<sup>(34)</sup>; y se estima que el 0,5% de la población mundial está infectada. La prevalencia de esta infección en los pacientes del estudio fue de un 4,95%.

Por otro lado, con respecto a la infección por VHC, según uno de los últimos estudios de seroprevalencia el 0,22% de la población general en España tiene una infección activa por este virus<sup>(35,36)</sup>, mientras que en la franja de edad de 20 a los 80 años aumenta a un 0,85% con un claro patrón por sexo y edad<sup>(36)</sup>. La prevalencia en nuestro estudio fue del 21,78%.

En definitiva, se observa que la prevalencia de ambas infecciones virales es mayor en los PCH.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la prevalencia de ambas infecciones entre los subgrupos de edad entre 40-60 y >60 años ( $p=0,137$  y  $p=0,870$  respectivamente).

## **b. Enfermedades cardiovasculares**

### **Síndrome coronario agudo**

La prevalencia de esta patología en los pacientes del estudio fue del 0,99%. El antecedente se halló en un paciente perteneciente al subgrupo de pacientes mayores de 70 años. Se estima que la prevalencia en la población europea del síndrome coronario agudo es de un 2-4%<sup>(37)</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de prevalencia ( $p=0,375$ ).

### **Fibrilación auricular**

La prevalencia de la FA en los pacientes del estudio fue del 0,99%. Este antecedente se halló en un paciente del subgrupo de entre 40-55 años. Según la Guía ESC del 2020, la FA es la arritmia sostenida más frecuente en adultos con una prevalencia estimada actual de un 2-4%<sup>(38)</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de prevalencia ( $p=0,375$ ).

Cabe destacar que dos de los pacientes del estudio tenían como antecedente dos tipos de trastornos del ritmo cardíacos diferentes, tales como el Síndrome de Wolf-Parkinson-White y un bloqueo aurículoventricular de grado variable secundario a una endocarditis producida por la infección de un Port-a-cath®.

### **Hipertensión arterial**

Según la Guía SC, la prevalencia global en adultos se sitúa en alrededor de un 30-45% y es más frecuente en edades avanzadas, superando el 60% en las personas de más de 60 años<sup>(39)</sup>. La prevalencia de esta patología en los pacientes del estudio fue del 10,89%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la prevalencia entre el subgrupo de edad entre 40-60 y >60 años ( $p=0,457$ ).

### **c. Trombosis**

La incidencia y la prevalencia en la población española es difícil de calcular. La dificultad deriva de las propias características de la enfermedad, de diagnóstico difícil, con frecuencia asintomática, y que precisa de un alto grado de sospecha y medios diagnósticos especializados, lo que hace que los estudios de campo tengan gran dificultad y elevado coste. Por otra parte, los resultados de los estudios epidemiológicos son difícilmente extrapolables a las poblaciones distintas de las estudiadas, máxime si se tienen en consideración que su incidencia está influida por factores de riesgo externos que varían entre poblaciones y, sin duda, el más importante de ellos es la actividad hospitalaria<sup>(40)</sup>. La prevalencia de la trombosis en los pacientes del estudio fue del 0%. Uno de los pacientes del estudio tuvo un accidente isquémico transitorio (AIT), pero no se incluyó porque no se ha podido confirmar la etiología trombotica del episodio.

### **d. Artropatía hemofílica**

La prevalencia en nuestro estudio fue del 30,69%. Este antecedente se encontró sobre todo en los pacientes mayores de 40 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de prevalencia ( $p=0,744$ ).

Cabe destacar que dos de los pacientes del estudio tenían como antecedente una artropatía psoriásica, patología no relacionada con la artropatía hemofílica.

### **e. Enfermedades psiquiátricas**

La prevalencia de las enfermedades psiquiátricas en los pacientes del estudio fue del 10,89%. En la población general, el problema de salud mental más frecuente en la población es el trastorno de ansiedad, afectando al 6,7% de la población. Si se incluyen "signos/síntomas de ansiedad", la cifra alcanza el 10,4%. Su frecuencia es relativamente estable a lo largo de la edad adulta. El trastorno depresivo aparece en el 4,1% de la población, porcentaje que aumenta progresivamente con la edad<sup>(41)</sup>. En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos de edad ( $p=0,715$ ).

#### **f. Cáncer**

La prevalencia del cáncer en nuestro estudio fue del 8,91%. Según una de las últimas actualizaciones publicadas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), la prevalencia del cáncer en nuestro país es del 4,61% en los varones y algo menor en las mujeres<sup>(42)</sup>, y aumenta cada año<sup>(43)</sup>. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de cáncer entre los grupos de edad entre 40-60 años y >60 años ( $p=0,001$ ).

Dentro de los antecedentes de los pacientes de nuestro estudio se encontraron: un caso de colesteatoma, dos casos de hepatocarcinoma secundarios a una infección por VHC, un caso de adenocarcinoma gástrico tipo GIST, tres casos de adenocarcinoma de próstata, un caso de síndrome mielodisplásico tipo leucemia monocítica crónica, dos casos de carcinoma basocelular y un caso de carcinoma de células escamosas. Dos de estos pacientes desarrollaron dos y tres neoplasias a lo largo de su vida.

#### **g. Disfunción sexual**

La prevalencia de la disfunción sexual en los pacientes de nuestro estudio fue del 2,97%, siendo mayor en los pacientes mayores de 40 años. El *Multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study* calculó que la prevalencia de la disfunción eréctil en España es del 10%<sup>(44)</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de esta patología para los dos grupos de edad ( $p=0,126$ ).

#### **h. Enfermedad renal**

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes de nuestro estudio tiene una prevalencia del 7,92%, siendo superior en el grupo de pacientes de >60 años. La estimación en la población general española es del 15,1%<sup>(45)</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de esta patología ( $p=0,126$ ).

### **i. Obesidad y dislipemia**

La prevalencia de la obesidad en nuestro estudio fue del 8,91%, y fue mayor en los pacientes mayores de 40 años. La obesidad ha aumentado mucho las últimas décadas y se estima que en la población española es del 22%<sup>(46)</sup>, mientras que en los PCH es del 17% (aunque es mayor si contamos solo la población europea o norteamericana, estimada del 31%). La mayoría de los artículos sugieren que la prevalencia en la población general es mayor, aunque otros sugieren que es menor<sup>(47)</sup>.

La prevalencia de la dislipemia en nuestro estudio fue del 13,86%, siendo sobre todo relevante en los pacientes mayores de 40 años. La incidencia aumenta progresivamente con la edad y es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Su prevalencia en la población adulta española es del 30-50%<sup>(48)</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de ambas comorbilidades en ambas poblaciones ( $p=1,000$  y  $p=1,000$  respectivamente).

### **j. Diabetes mellitus**

La prevalencia de la diabetes mellitus en los pacientes de nuestro estudio fue del 7,92% y fue mayor en el subgrupo de mayor edad. Se estima que la prevalencia de esta patología en la población general es del 8,4%<sup>(49)</sup>. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas comparando su prevalencia entre los pacientes entre 40-60 y >60 años ( $p=0,036$ ).

## 6. DISCUSIÓN

La introducción de los concentrados de factor a comienzos de los años 70 supuso un aumento significativo en la calidad y esperanza de vida de las personas con hemofilia. Sin embargo, como resultado de la transmisión de agentes virales a través de concentrados contaminados en los años 80, muchos de estos avances se perdieron. En la actualidad, la disponibilidad de tratamientos capaces de controlar y eliminar VIH y VHC respectivamente, ha supuesto de nuevo un incremento de la supervivencia en las personas con hemofilia. Además de las comorbilidades habituales asociadas a la edad avanzada en la población general, existen otras circunstancias específicas relacionadas con la coagulopatía de base<sup>(8)</sup>.

Los PCH grave requieren generalmente tratamiento profiláctico. Además, tienen una mayor incidencia de sangrados que requieren tratamiento terapéutico<sup>(50)</sup>. Por tanto, la probabilidad de infección antes de instaurarse la inactivación viral de los concentrados era mayor respecto al resto de pacientes hemofílicos. Muchos de los pacientes que recibieron terapia de reemplazo con hemoderivados de plasma sanguíneo infectado antes de 1985-1986 contrajeron la infección por VIH, VHC o ambos<sup>(51)</sup>.

En el caso de la infección por VIH, muchos de los pacientes hemofílicos fallecieron previamente al inicio del desarrollo e implantación del tratamiento antirretroviral<sup>(7)</sup>, pudiendo explicar de esta manera la menor prevalencia de esta infección. Por otro lado, la infección por el VHC puede progresar lentamente hacia hepatitis y, en una minoría de los casos, evolucionar a cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Según la literatura los PCH pueden desarrollar hepatocarcinomas antes que la población general<sup>(52)</sup> y, en el caso de los pacientes infectados por ambos virus, la progresión es más rápida. El objetivo de la terapia antiviral es interrumpir la infección crónica y detener la progresión de la enfermedad<sup>(53)</sup>. La prevalencia en los pacientes hemofílicos de ambas infecciones superior a la de la población general<sup>(54)</sup>. Según nuestro estudio, esta prevalencia es notablemente mayor en los pacientes mayores

de 40 años, es decir, en los subgrupos de pacientes que recibieron hemoderivados antes del inicio de la inactivación viral.

Con respecto a la patología cardiovascular, según la literatura, la mortalidad debido a un evento isquémico cardíaco en los pacientes hemofílicos parece menor debido al estado de hipocoagulabilidad y la menor generación de trombina en el punto de ruptura de la placa, dando lugar a un menor riesgo de oclusión vascular trombótica<sup>(7,8,55)</sup>, hallazgo similar a lo observado en nuestra serie. Solo se halló en un paciente mayor de 40 años. No obstante, se desconoce si el incremento del uso de concentrados de factor de profilaxis en PCH y edad avanzada, pueden dar lugar a un incremento de la mortalidad de causa cardiovascular<sup>(8)</sup>. Recientemente se ha publicado una guía para el tratamiento antitrombótico en PCH, aunque hasta el momento la práctica clínica se ha basado en un pequeño número de estudios retrospectivos y consensos entre hematólogos<sup>(56)</sup>.

En un estudio europeo reciente que incluía más de 3.000 PCH la prevalencia de la fibrilación auricular era inferior al 1%, hallazgo similar al observado en nuestra serie, y presentaba un incremento progresivo asociado a la edad (3,4% en pacientes de edad >60 años). En la población general la prevalencia estimada se sitúa en torno al 2%. Por tanto, a día de hoy no está claro si la prevalencia de fibrilación auricular en PCH es similar a la población general<sup>(57)</sup>.

Se ha descrito que la presión arterial media de los PCH es más alta que la de la población no hemofílica en todas las edades. Tienen el doble de probabilidad de presentar HTA y es de peor control, precisando más medicación antihipertensiva<sup>(2)</sup>. No se sabe por qué la prevalencia sería más alta en los pacientes con esta patología, pero algunos estudios sugieren que puede tener una causa genética o epigenética, o un origen hemostático. Por ejemplo, una teoría es que la disminución de la formación de trombina influye en la activación de los sustratos de la fibrinólisis, los niveles de proteína C activada y el inhibidor de fibrinólisis activable por la trombina activada, lo que puede afectar a la regulación de la presión arterial. Tampoco se puede descartar que haya una predisposición genética asociada con alguna de los cientos de

mutaciones descritas causantes de la hemofilia en el cromosoma X<sup>(58)</sup>. Por otro lado, a medida que la población general envejece adopta un estilo más sedentario y aumenta el peso corporal, por lo que la prevalencia de la HTA aumenta. La prevalencia de esta patología en nuestro estudio fue menor que en la población general, probablemente debido al pequeño tamaño muestral y por la media de edad de los pacientes incluidos.

La trombosis arterial y venosa es una complicación muy poco frecuente en los PCH, con muy pocos casos descritos y, cuando ocurre, produce una paradoja con la enfermedad subyacente<sup>(59)</sup>. De hecho, se desconoce el mecanismo de formación de los tromboembolismos venosos espontáneos en la hemofilia debido a los pocos casos reportados<sup>(60)</sup>. La mayoría de los casos recogidos en la literatura ocurren durante o después de la administración de los CFC o asociados a un factor de riesgo como una intervención quirúrgica<sup>(8,61)</sup>. Se estima que la incidencia de la trombosis venosa en los pacientes hemofílicos que se someten a una intervención traumatológica es del 0,5%, una cifra mucho menor a la que se calcula en la población general, un 4,93%<sup>(8)</sup>. En nuestro estudio no se halló ningún evento de trombosis.

Las complicaciones músculo-esqueléticas de la hemofilia son consecuencia de su síntoma principal, la hemorragia; y pueden producirse por un sangrado o por sangrados recurrentes. Es la sangre libre en la articulación la que daña el cartílago y el hueso subcondral<sup>(2)</sup>, y su presencia hace que la lesión evolucione gradualmente de hemartrosis a sinovitis crónica y a erosiones en la superficie articular, culminando en los estadios finales con la destrucción de la articulación y la artropatía hemofílica crónica. Normalmente se manifiesta durante la segunda década de la vida, particularmente si la terapia profiláctica es inadecuada<sup>(1)</sup>. El alto porcentaje observado en los PCH se correlaciona con la alta probabilidad de desarrollar esta comorbilidad con el paso del tiempo. Los pacientes con esta patología tienen más sangrados y a una edad más temprana. Por tanto, tienen más probabilidad de daño articular. En nuestra serie no se han observado diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad.

El dolor crónico es un síntoma muy prevalente en los PCH que afecta a múltiples facetas de la salud como es la física, la emocional y la social, lo que conduce a una disminución de la calidad de vida. Esta está asociada a una disminución del nivel educativo, del desempleo, de la ansiedad y de la depresión. De hecho, pacientes con un aparente mismo nivel de afectación articular sufren diferentes niveles de dolor y afectación funcional<sup>(51)</sup>. Tal y como se ha visto en otras poblaciones con dolor crónico, hay un aumento de la prevalencia de alteraciones de la salud mental. Se calcula que hasta un tercio de los PCH padecen depresión. De hecho, se ha descrito que independientemente del estado articular, el trabajo, la ansiedad y la depresión están relacionados con el dolor y la habilidad funcional<sup>(27,51)</sup>. El antecedente de patologías psiquiátricas en los pacientes con esta coagulopatía es mayor a la de la población general<sup>(62)</sup>. Estos resultados son acordes a la teoría de que la población hemofílica es subsidiaria a padecer problemas psiquiátricos con una probabilidad mayor. En definitiva, la hemofilia tiene un gran impacto físico y psicológico en los pacientes. La prevalencia en nuestro estudio es levemente mayor a la de la población general. Estos experimentan una gran dificultad a la hora de encontrar recursos para enfrentarse a las múltiples barreras en relación a la participación de actividades recreativas, trabajo, educación y salud mental y emocional<sup>(27)</sup>.

Tal y como se ha mencionado previamente, como resultado de la mejoría en el tratamiento de la hemofilia los últimos años, excluyendo la epidemia del VIH y del VHC en los años 70 y 80, la esperanza de vida de los varones con hemofilia se ha ido acercando a la de la población general. Acorde con los datos observados en nuestra serie, la incidencia del cáncer aumenta con la edad, siendo ahora una patología que previamente no se observaba en esta población. Se ha descrito que el ratio de mortalidad del cáncer en los pacientes con esta patología es 1,5 veces mayor. Dos de las causas más importantes de mortalidad son el Linfoma no Hodgkin (LNH) asociado a la infección por el VIH y el hepatocarcinoma asociado a la infección por VHC. Los PCH e infección por VIH tienen una incidencia mayor de LNH respecto a los no infectados. Sin embargo, el uso de los antirretrovirales ha resultado en una gran reducción de la incidencia de este tipo de linfomas<sup>(63)</sup>. En definitiva, se ha de seguir

estudiando la epidemiología del cáncer en la población hemofílica y optimizar el enfoque terapéutico de las neoplasias en estos pacientes.

El deseo sexual hipoactivo y la falta de satisfacción sexual son los tipos más prevalentes de disfunción sexual<sup>(64)</sup>. La prevalencia aumenta con la edad. Por tanto, la menor prevalencia en nuestro estudio puede deberse a la mediana de edad de nuestra población y el pequeño tamaño muestral del que disponemos. Además, en los varones con condiciones médicas y factores de riesgo incluyendo factores de riesgo cardiovascular, hipertensión, dislipemia y depresión, la prevalencia es mayor<sup>(44,65)</sup>. El impacto de la hemofilia afecta a la intimidad ya que la calidad de las relaciones sexuales puede verse afectada por diferentes cuestiones. La rigidez articular puede obstaculizar posiciones sexuales confortables, y el dolor crónico puede inhibir el deseo sexual y/o la habilidad física de participar en un acto sexual. La baja autoestima puede afectar negativamente a la calidad de vida, y es que los PCH pueden tener con más probabilidad una imagen corporal negativa debido a sus limitaciones físicas. Otras preocupaciones pueden ser la infección por el VIH o VHC, tener sangrado como resultado de la práctica sexual o los efectos adversos de la medicación<sup>(32)</sup>.

En la población general la ERC es más frecuente en varones según aumenta la edad y en sujetos con enfermedad cardiovascular. Aumenta de forma marcada con la acumulación de factores de riesgo cardiovascular, lo que sugiere que podría considerarse como un trastorno cardiovascular<sup>(45)</sup>. La prevalencia de la ERC observada en las personas con hemofilia es superior en pacientes de >60 años. Además, tienen un riesgo aumentado de padecer problemas renales debido a las hemorragias internas, los fármacos antifibrinolíticos o los antirretrovirales para tratar el VIH, que pueden provocar lesiones renales. Por ello, es importante vigilar la función renal mediante controles periódicos además de los factores de riesgo asociados como la hipertensión arterial, la dislipemia, la hematuria o las piedras renales, e intentar evitar al máximo los fármacos que puedan dañar al riñón.

La obesidad agrava las comorbilidades asociadas a la hemofilia tales como la afectación articular, el movimiento y el dolor crónico, potenciando así el sedentarismo y limitando la actividad física. Por tanto, también limita la capacidad de los individuos para mantener un peso saludable<sup>(66)</sup>. Es una comorbilidad prevalente con importantes efectos en las articulaciones, la discapacidad funcional y los accesos venosos para la administración de los factores de coagulación. La pérdida de peso mejora la función músculo-esquelética, la tendencia al sangrado, y favorece el ahorro económico al disminuir la cantidad de factor que le paciente requiere<sup>(66)</sup>.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad genética más prevalente ya que aproximadamente una de cada 250 personas en la población general la presenta, aunque en España solo el 20% de la población con HF está diagnosticada<sup>(48)</sup>. Ello conlleva una falta de prevención eficaz de las enfermedades cardiovasculares, afectando a la calidad de vida de los pacientes. Algunos estudios estiman que los valores promedio de colesterol de los PCH son inferiores que los de la población general, datos similares a los observados en nuestra serie<sup>(1)</sup>. Sin embargo, en otros, la población con hemofilia tendría la misma incidencia de dislipemia que el resto de la población<sup>(67)</sup>.

Tal y como reflejan los datos de nuestra población, los pacientes hemofílicos más jóvenes tienen un riesgo menor de padecer diabetes. Sin embargo, esta comorbilidad aumenta con la edad, principalmente en el grupo >60 años, y está estrechamente relacionada con el VHC. Esta diferencia persiste a pesar de controlar el IMC, lo que indica que la baja prevalencia de esta comorbilidad en los PCH no puede explicarse solo por la masa corporal magra<sup>(68)</sup>. En los pacientes de edad avanzada con hemofilia, en especial aquellos con sobrepeso, se deberá controlar el nivel de glucosa una vez al año. En PCH no está bien documentada pero en un estudio realizado con pacientes con hemofilia leve no se observó que su incidencia fuera mayor<sup>(1)</sup>.

El estudio presenta algunas limitaciones. El tamaño muestral del estudio es muy limitado en comparación con el total de la población hemofílica. Además, la media de edad de los pacientes en seguimiento en nuestro centro es inferior a la de la

población general. Este hecho podría explicar que las prevalencias de las comorbilidades relacionadas con el envejecimiento sean inferiores en nuestro estudio. La información de la que disponemos en la Historia Clínica Electrónica del Servicio Aragonés de salud es muy limitada debido a la falta, en ocasiones, de documentos informatizados, la falta de actualización de los pacientes que no son controlados en otros hospitales o en otras Comunidades Autónomas, y a los pacientes que han dejado de acudir a consultas por motivos no especificados.

## 7. CONCLUSIONES

- El aumento de la esperanza de vida de los PCH ha supuesto un incremento de las comorbilidades asociadas a la edad y de la complejidad en su tratamiento.
- La prevalencia de las infecciones virales en PCH es mayor con respecto a la población general, principalmente en aquellos de edad superior a 60 años en relación con el antecedente de exposición a tratamiento sustitutivo de origen plasmático previo a la implementación de métodos de inactivación viral.
- La prevalencia de artropatía es superior en PCH a partir de la cuarta década de la vida, probablemente debido a un inicio tardío del tratamiento profiláctico.
- La prevalencia de enfermedades cardiovasculares y trombosis es menor respecto a la población general, lo que sugiere que la hemofilia podría tener un efecto protector.
- La prevalencia del cáncer y diabetes mellitus es mayor en los PCH >60 años siendo similar a la población general en este grupo de edad.
- La presencia de patologías asociadas en PCH requiere de un abordaje multidisciplinar, con el objetivo de reducir la mortalidad de estos pacientes a través de la educación, la prevención y detección precoz de las comorbilidades.
- La baja prevalencia de esta coagulopatía congénita y la complejidad de los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las comorbilidades asociadas, hace necesario la elaboración de guías de consenso para el manejo adecuado de estos 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 Aug 1;26(S6):1–158.
2. Álvarez-Román MT. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Real Fund Victoria Eugenia. 2022;
3. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 May 2;16(1).
4. Sanz Alonso, M. A, Carreras Pons E. Manual práctico de Hematología Clínica. Ediciones Antares. 2019;
5. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. Vol. 24, *Haemophilia*. *Haemophilia*; 2018. p. e136–9.
6. García S, Iria G, José Bruno M, Ramiro N, José Luis P, Monsterrat R, et al. Guía para la mejora de la coordinación asistencial inter e intracentros en el abordaje de la hemofilia. 2022;
7. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. Vol. 184, *British Journal of Haematology*. *Br J Haematol*; 2019. p. 712–20.
8. Kempton CL, Makris M, Holme PA. Management of comorbidities in haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2021 Feb 1;27(S3):37–45.
9. Shapiro S, Benson G, Evans G, Harrison C, Mangles S, Makris M. Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. Vol. 197, *British Journal of Haematology*. *Br J Haematol*; 2022. p. 397–406.
10. 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.
11. Marchesini E, Oliovecchio E, Coppola A, Santagostino E, Radossi P, Castaman G, et al. Comorbidities in persons with haemophilia aged 60 years or more compared with age-matched people from the general population. Vol. 24, *Haemophilia*. *Haemophilia*; 2018. p. e6–10.
12. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, Shyamkumar NK, Kavitha ML, Bhattacharji S, et al.

- Functional independence score in haemophilia: A new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005 Nov;11(6):598–602.
13. Darby SC, Sau WK, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):815–25.
  14. Makris M, van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. Vol. 10, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. *J Thromb Haemost*; 2012. p. 20–2.
  15. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, van der Meer J, Rosendaal FR, Büller HR, et al. The effect of haemophilia and von willebrand disease on arterial thrombosis: A systematic review. *Neth J Med*. 2010 May 1;68(5):207–14.
  16. Schutgens REG, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: An institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952–8.
  17. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for th. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 15;67(10):1235–50.
  18. Le Quellec S, Desjonqueres A, Rugeri L, Desmurs Clavel H, Farhat F, Mechtouff L, et al. Combined life-threatening thromboses and hemorrhages in a patient with afibrinogenemia and antithrombin deficiency. *Thromb J*. 2018 Apr 4;16(1).
  19. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: Contemporary concerns. Vol. 53, *Seminars in Hematology*. *Semin Hematol*; 2016. p. 35–9.
  20. Toselli M, Bosi D, Benatti G, Solinas E, Cattabiani MA, Vignali L. Left atrial appendage closure: a balanced management of the thromboembolic risk in patients with hemophilia and atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct 1;50(3):668–73.
  21. Seaman CD, Apostolova M, Yabes J, Comer DM, Ragni M V. Prevalence and Risk Factors Associated with Hypertension in Hemophilia: Cross-Sectional Analysis of a National Discharge Register. *Clin Appl Thromb*. 2017 Oct 1;23(7):871–5.
  22. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016 Jul 14;128(2):178–84.

23. Larsen JB, Nielsen KBJ, Poulsen LH, Bor MV. Arterial and Venous Thrombosis in Haemophilia Patients: Experiences from a Danish Haemophilia Centre. *Acta Haematol.* 2017 Sep 1;138(2):91–5.
24. Oprisan DA, Ripollés DVB, Arriagada DEB, Claveles DMM, Torres DOJ, Martínez DIE. Evaluación ecográfica de la afectación articular en hemofilia. *Seram.* 2021 May 18;1(1).
25. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. Vol. 19, *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* *J Thromb Haemost;* 2021. p. 2112–21.
26. Rambod M, Sharif F, Molazem Z, Khair K, von Mackensen S. Health-Related Quality of Life and Psychological Aspects of Adults With Hemophilia in Iran. *Clin Appl Thromb.* 2018 Oct 1 ;24(7):1073–81.
27. Witkop M, Wang M, Hernandez G, Recht M, Baumann K, Cooper DL. Impact of haemophilia on patients with mild-to-moderate disease: Results from the P-FiQ and B-HERO-S studies. *Haemophilia.* 2021 Jan 1;27(S1):8–16.
28. Abali O, Zülfiyar OB, Karakoç Demirkaya S, Ayaydin H, Kircelli F, Duman M. An examination of the symptoms of anxiety and parental attitude in children with hemophilia. *Turkish J Med Sci.* 2014;44(6):1087–90.
29. Mondenard J De. Activités physiques chez l ' enfant « malade » Sports sur ordonnance. *Ann Kinésithér.* 1989;16:149–52.
30. Biron-Andreani C, de Moerloose P, D'oiron R, Chambost H, Schved JF, Hermans C. Cancer detection and management in patients with haemophilia: A retrospective European multicentre study. *Haemophilia.* 2014 Jan 1;20(1):78–82.
31. Gianotten WL, Heijnen L. Haemophilia, aging and sexuality. Vol. 15, *Haemophilia.* *Haemophilia;* 2009. p. 55–62.
32. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, Cooper DL, Cutter S, Geraghty S, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019 Aug;Volume 10:243–55.
33. Holme PA, Combescure C, Tait RC, Berntorp E, Rauchensteiner S, de Moerloose P. Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia - a cross-sectional study in Europe. *Haemophilia.* 2016 Mar 1;22(2):248–55.
34. WHO. Key facts HIV/ AIDS. *World Heal Organ.* 2021;(July).

35. Molero García JM, Linares Rufo M, Pérez Escanilla F. Screening guide for Hepatitis C Virus infection in Spain, 2020. Vol. 53, Atención Primaria. Elsevier; 2021.
36. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Minist Sanidad, Consum y Bienestar Soc. 2019;1-44.
37. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):12-85.
38. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y el. Rev Esp Cardiol. 2021 May 1;74(5):437.e1-437.e116.
39. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, European Heart Journal. Oxford Academic; 2018. p. 3021-104.
40. Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. Med Clin (Barc). 2008;131(SUPPL. 2):2-9.
41. Félix Miguel García MCCRIRC. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria. BDCAP-Series 2. BDCAP-Serie 2. 2020;76.
42. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2021. 2021. 1-40 p.
43. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España.2022. 2022. 1-38 p.
44. Rosen RO, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin. 2004 May;20(5):607-17.
45. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. Nefrología. 2018;38(6):606-15.
46. Pérez-Rodrigo C, Hervás Bárbara G, Gianzo Citores M, Aranceta-Bartrina J. Prevalence of

- obesity and associated cardiovascular risk factors in the Spanish population: the ENPE study. *Rev Esp Cardiol*. 2022 Mar 1;75(3):232–41.
47. Wilding J, Zourikian N, Di Minno M, Khair K, Marquardt N, Benson G, et al. Obesity in the global haemophilia population: prevalence, implications and expert opinions for weight management. Vol. 19, *Obesity Reviews*. *Obes Rev*; 2018. p. 1569–84.
  48. Urtaran-Laresgoiti M, Nuño-Solinís R, Urizar E, Pérez de Isla L, Mata P, Leguina I. The approach to hypercholesterolemia in health strategies and plans in Spain: present situation and future proposals. *An Sist Sanit Navar*. 2021 Sep 1;44(3):339–50.
  49. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr 1;138:271–81.
  50. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. Vol. 50, *Blood Reviews*. *Blood Rev*; 2021.
  51. Buckner TW, Batt K, Cooper DL, Kempton CL. What can we learn from using formal patient-reported outcome instruments to assess pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia? *Eur J Haematol*. 2018 Apr 1;100:3–4.
  52. Inukai Y, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, et al. The influence of hepatitis C virus eradication on hepatocarcinogenesis in patients with hemophiliaHCC after HCV eradication in hemophilia. *Ann Hepatol*. 2022 Jan 1;27(1).
  53. Franchini M, Nicolini N, Capra F. Treatment of hepatitis C in hemophiliacs. Vol. 81, *American Journal of Hematology*. *Am J Hematol*; 2006. p. 696–702.
  54. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*. 2021 Sep 1;11(3):296–301.
  55. Theodoropoulos KC, Vakalopoulou S, Oikonomou M, Stavropoulos G, Ziakas A, Kanonidis I, et al. How to manage a patient with haemophilia and acs requiring pci: A battle between bleeding and thrombosis. *Med*. 2021 Apr 1;57(4).
  56. Schutgens REG, Jimenez-Yuste V, Escobar M, Falanga A, Gigante B, Klamroth R, et al. Antithrombotic Treatment in Patients With Hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. *HemaSphere*. 2023 Jun;7(6):e900.
  57. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014 Sep 1;20(5):682–6.

58. 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 Jul;62(1):209–15.
59. Bicer M, Yanar M, Tuydes O. Spontaneous deep vein thrombosis in hemophilia A: A case report. *Cases J*. 2009 Sep;2(9):6390.
60. Darawshy F, Kalish Y, Hendi I, Abu Rmelieh A, Khoury T. Upper Limb Deep Vein Thrombosis in Patient with Hemophilia A and Heterozygosity for Prothrombin G20210A: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:1–4.
61. Dargaud Y, Cruchaudet BB, Lienhart A, Coppéré B, Ninet J, Négrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Jun;14(4):407–9.
62. Al-Huniti A, Reyes Hernandez M, Ten Eyck P, Staber JM. Mental health disorders in haemophilia: Systematic literature review and meta-analysis. *Haemophilia*. 2020 May 1;26(3):431–42.
63. Franchini M. Haemophilia and cancer: A personal perspective. Vol. 11, *Blood Transfusion*. SIMTI Servizi; 2013. p. 26–31.
64. Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. Vol. 15, *Nature Reviews Urology*. *Nat Rev Urol*; 2018. p. 287–307.
65. Yang M, Sun H (Linda), Jackson SC. Erectile dysfunction in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2019 Mar 1;25(2):283–8.
66. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, 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. Vol. 23, *Haemophilia*. *Haemophilia*; 2017. p. 812–20.
67. Álvarez Martínez E, De La Paz B, Carnero J, Rafael curats M, Antonia, Fernández C, et al. Guía de apoyo al paciente hemofílico y a sus familias. 2018. 54 p.
68. Pandey B, Barnes RFW, Sun H, Jackson S, Kruse-Jarres R, Quon D V., et al. Risk of diabetes in haemophilia patients compared to clinic and non-clinic control cohorts. *Haemophilia*. 2022 May 1;28(3):445–52.