



**Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología.**

**“Fenotipo hemostático en mujeres portadoras de hemofilia A:
Características del perfil hemorrágico y el riesgo cardiovascular.
Repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud”.**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por la Licenciada en Medicina y
Cirugía
MARÍA EVA MINGOT CASTELLANO

Directores de Tesis:

Dr. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ CHAPARRO

Dr. PEDRO MANUEL VALDIVIELSO FELICES





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Eva Mingot Castellano

 <http://orcid.org/0000-0001-9083-855X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Dermatología

**D. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ CHAPARRO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO
DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

CERTIFICA:

Que **D^a María Eva Mingot Castellano**, ha obtenido y estudiado personalmente el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: **“Fenotipo hemostático en mujeres portadoras de hemofilia A: Características del perfil hemorrágico y el riesgo cardiovascular. Repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud”**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, a 21 de Septiembre de 2015.

Fdo: Miguel A. Sánchez Chaparro.

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Dermatología

**D. PEDRO VALDIVIELSO FELICES, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

CERTIFICA:

Que D^a **María Eva Mingot Castellano**, ha obtenido y estudiado personalmente el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: **“Fenotipo hemostático en mujeres portadoras de hemofilia A: Características del perfil hemorrágico y el riesgo cardiovascular. Repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud”**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, a 21 de Septiembre de 2015.

Fdo: Pedro Valdivielso Felices.





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A Jorge y a Diego.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Y ahora, ¿por dónde empiezo?. Me resulta tan complicado. Este es el apartado de mi tesis que más difícil de escribir me resulta, el que he dejado para el final. El resto de este texto es cuestión de leer, pensar y escribir, es Conocimiento o intenta serlo, que no es poco. Sin embargo, en este trocito que resta tengo que describir blanco sobre negro, cuan grande es mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado en este proyecto. Siempre es difícil describir las emociones, para mi son más fáciles de gesticular y de vivir. Espero en esta ocasión saber plasmarlas en papel.

En primer lugar quiero agradecer al Dr. González Santos la amabilidad con la que una tarde me recibió en su despacho del Departamento de Medicina y Dermatología. Escuchó con interés las propuestas de posibles tesis que le traía, admitiéndome y ayudándome a dar el primer paso. El me dirigió al Dr. Sánchez-Chaparro. Cuando escuché su nombre sentí una especie de orgullo y cierto vértigo a la vez, pues para mí era mi “profesor”, pero profesor en el concepto que los cuarentones de ahora tenemos todavía de los que han sido nuestros maestros. No obstante tras un minuto de reflexión pensé en la gran oportunidad de volver a escucharle y aprender todo lo que pudiera, como 20 años atrás. En cualquier caso el sosiego duró poco, pues tras contactar con el Dr. Sánchez-Chaparro, el siguiente paso fue compartir impresiones e ideas con el Dr. Valdivielso. Otra vez esa sensación de reto al desarrollar un tema en el que ellos son expertos. Este hombre fue la primera persona que me enseñó a explorar un paciente, una mañana en el Hospital Virgen de la Victoria. Seguro que él no lo recuerda. No se si estas palabras traducen el respeto que me merecen y mi agradecimiento por su tiempo, paciencia, consejos y ánimos. Son un equipo efectivo y divertido que me ha facilitado todos los contactos, críticas constructivas y alientos necesarios. Por todo ello, gracias, espero no haberos defraudado.

Dos de los contactos a los que me refería en párrafo anterior, son los de las Doctoras María José Ariza Corbo e Inmaculada Alonso Calderón. La Dra. Ariza fue la encargada de facilitarme los datos de los controles de ICARIA genetic substudy y de ayudarme con los primeros datos estadísticos de este trabajo. Le doy las gracias por todo los buenos ratos revisando bases de datos a las cuatro de la tarde, hora a la es difícil mantener en vigilia.

Gracias a la inestimable mediación del Dr. Valdivieso, La Dra. Alonso me abrió las puertas del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM). Ella y su equipo, de forma totalmente altruista y con gran motivación, fueron los encargados de reclutar los controles desde su centro y conseguir las muestras biológicas necesarias. Quiero agradecer su esfuerzo a todo el equipo: los residentes Álvaro Amo y Silvia Mejías, las enfermeras María José Aguilar, María Sierra Mesa y Alejandra Fuentes, y los auxiliares de laboratorio Pepa Borrás y especialmente a Rogelio Vargas. Este último, era el encargado de desplazar las muestras al hospital y esperar con paciencia en su furgoneta a que yo pudiera aparecer. Gracias o todos por vuestra generosidad, creo que es la palabra que lo describe con más exactitud.

El siguiente agradecimiento es para las portadoras de hemofilia A que han participado en este estudio y a los controles. Sin ellas, si que nada se podría haber hecho. Espero que la información y consejo médico que se ha derivado de este trabajo les hayan sido útiles y beneficiosos para su salud.

No quisiera olvidar en estos agradecimientos a Olga Pérez (IBIMA-FIMABIS) por su asesoría en el análisis estadístico total de este trabajo. Entre chascarrillos y tablas de datos, me dijo que después del asesoramiento nadie más aparece por allí, ni siquiera para saber si se acabó la tesis o no. Yo le he prometido un café y espero cumplirlo.

Gracias también a Lourdes Baeza, la Study Coordinator de nuestra Unidad de Gestión Clínica de Hematología. Las gracias aquí no son por sus desvelos en el trabajo diario, que también, sino por animarme y darme buenos consejos en la fase de historia laboral asociada a tesis y a OPE de estos últimos meses. Gracias por encauzarme Lourdes.

Dejo para el final los agradecimientos más íntimos, los que se dirigen a las personas a las que he restado tiempo, conversaciones y juegos a lo largo de estos 3 años, sobre todo de este último. Son mi familia, especialmente mis padres, Juan y María de la Paz, mi marido Jorge y mis hijos, Jorge y Diego. Gracias a mis padres por estar siempre, incondicionalmente, por todas las tardes sin siesta por recoger y cuidar a mis hijos, por esa llamada a última hora para decirme que ya es suficiente por hoy, que me vaya a descansar. A Jorge padre por aguantar mis malos modos y por escucharme siempre, hasta cuando me repito como un loro dándole vueltas a las mismas cuestiones una y mil veces. Y sobre todo gracias a mis niños. Estas líneas finales las estoy escribiendo en su cuarto, viendo un calcetín detrás de la puerta y sus camas hechas de aquella manera

antes de irse al colegio para ayudarme. Gracias a ellos por ser pacientes hasta tener “una mamá normal”, como me dicen. Pues bien, mamá ya ha terminado, intentaré ser lo más normal posible en adelante.

Gracias a todos

María Eva



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	5
3. Publicaciones y comunicaciones a congresos de resultados de esta tesis. Otras publicaciones relacionadas.	9
4. Introducción	15
4.1. Conceptos generales sobre la hemofilia A.	17
4.2. Diagnóstico de una portadora de hemofilia A.	18
4.3. Niveles de factor VIII plasmático en portadoras de hemofilia A.	22
4.4. Evaluación clínica del fenotipo hemorrágico de una portadora de hemofilia A.	24
4.4.1. Escalas clínicas estandarizadas para la identificación y valoración de sujetos con trastornos hemorrágicos de la coagulación	24
4.4.2. Escalas clínicas de valoración hemorrágica en portadoras de hemofilia A y valoración del riesgo hemorrágico.	28
4.4.3. Fenotipo hemorrágico específico de mujeres portadoras de hemofilia A y niveles de factor VIII plasmático.	29
4.5. Riesgo vascular en portadoras de hemofilia.	32
4.5.1. Riesgo vascular en la población general.	32
4.5.2. Cálculo del riesgo vascular en una población. Modelo Framingham, SCORE y Edad Vascular.	34

4.5.3. Riesgo vascular en España.	
4.5.4. Riesgo vascular en hemofilia.	45
4.5.5. Riesgo vascular en portadoras de hemofilia.	46
4.6. Ansiedad, depresión y calidad de vida en portadoras de hemofilia.	50
	51

5. Hipótesis y Objetivos. 55

6. Metodología 61

6.1. Tipo de estudio.	63
6.2. Población a estudio.	63
6.2.1. Población de portadoras de hemofilia A.	63
6.2.2. Grupo control.	64
6.3. Criterios de inclusión y exclusión.	66
6.4. Proceso de valoración de mujeres portadoras y de los sujetos control.	67
6.4.1. Valoración de las mujeres portadoras.	67
6.4.2. Valoración de los sujetos controles.	69
6.5. Escalas y determinaciones analítica utilizadas.	70
6.5.1. Escalas clínicas de valoración del perfil y riesgo hemorrágico.	70
6.5.2. Escalas de valoración de riesgo vascular.	73
6.5.3. Escalas de valoración de ansiedad y estrés.	78
6.5.4. Escalas de calidad de vida.	79
6.5.5. Determinaciones analíticas y justificación.	80
6.6. Extracción, procesamiento y gestión de muestras.	86
6.7. Análisis de datos.	88
6.8. Aspectos éticos.	90
6.9. Financiación	91

7. Resultados 93

7.1. Perfil de sangrado y riesgo hemorrágico.	97
7.1.1. Perfil de sangrado y riesgo hemorrágico en portadoras de hemofilia A. Relación con los niveles de FVIII:c y otros parámetros de la hemostasia.	98
7.1.2. Diferencias en el perfil de sangrado y riesgo hemorrágico entre portadoras de hemofilia A y población.	102
7.2. Riesgo cardiovascular.	104
7.2.1. Prevalencia de factores de riesgo vascular y estimación del riesgo vascular en el global de las portadoras de hemofilia A, según niveles de FVIII:c y el carácter de portadora sintomática.	105
7.2.2. Diferencias en el riesgo vascular entre portadoras de hemofilia A y controles.	117
7.3. Ansiedad y depresión en mujeres portadoras de hemofilia A y grupo control.	126
7.4. Calidad de vida en mujeres portadoras de hemofilia A y grupo control.	129

8. Discusión 139

8.1. Perfil de sangrado y riesgo hemorrágico.	141
8.1.1. Niveles de FVIII:c en portadoras de hemofilia A.	141
8.1.2. Perfil de sangrado y riesgo hemorrágico.	143
8.2. Riesgo vascular.	147
8.3. Calidad de vida, ansiedad y depresión.	155
8.4. Fortalezas y debilidades del estudio. Nuevas líneas de trabajo.	161

9. Conclusiones	165
10. Referencias	171
11. Glosario	203
12. Anexos	209



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. RESUMEN

La hemofilia A congénita es una coagulopatía hemorrágica secundaria al déficit cuantitativo del factor VIII (FVIII) de la coagulación. Su transmisión está ligada al cromosoma X, expresándose clínicamente en los varones, en mayor o menor intensidad según la gravedad de la hemofilia. Las mujeres portadoras han sido valoradas tradicionalmente como transmisoras de una enfermedad crónica y cuidadoras de los sujetos afectos. Sin embargo, existen portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII descendido y expresión hemorrágica.

El colectivo de mujeres portadoras de hemofilia A es reducido. Tenemos escasa información sobre un posible fenotipo hemorrágico propio o cuales son los niveles de factor VIII (FVIII) que lo condicionan. Desconocemos el riesgo vascular (RCV) de estas mujeres y el grado de calidad de vida como individuos, no como cuidadoras de sujetos con una patología crónica.

OBJETIVOS:

- Identificar el posible perfil hemorrágico de las portadoras de hemofilia A estudiadas.
- Valorar las variaciones del perfil hemorrágico de las portadoras según los niveles de FVIII que presenten.
- Evaluar la prevalencia de factores de riesgo vascular y calcular el riesgo vascular de las mujeres portadoras de hemofilia A en nuestro medio.
- Comparar la prevalencia de factores de riesgo vascular y el riesgo vascular de las portadoras de hemofilia A y un grupo de controles sin coagulopatía.
- Analizar la calidad de vida y estado de ansiedad/depresión de las portadoras estudiadas, comparándolo con el de la población general.

MÉTODO: Estudio observacional, transversal y descriptivo de un solo centro (Hospital Regional Universitario de Málaga). Ha sido aprobado por el Comité Ético del Centro y todas las pacientes y los controles han dado su consentimiento por escrito para la inclusión. Hemos analizado antecedentes de eventos cardiovasculares y trombóticos familiares y personales, perfil hemorrágico (International Society of Thrombosis and

Hemostasis Bleeding Assessment, ISTH BAT, y el Pictorial Blood Assessment Chart, PBAC), alteración genética responsable de la hemofilia, hemograma, bioquímica básica, estudio de hemostasia básica y primaria, y trombofilia. En relación al RCV, hemos analizado los parámetros de riesgo, la prevalencia de factores de riesgo (FRV), estimado el RCV global (Framingham, SCORE europeo) y la edad vascular (Framingham; SCORE europeo). La calidad de vida ha sido evaluada usando el cuestionario SF-36 (versión española 1,4 1999). Para la valoración del estado de ansiedad y depresión, hemos utilizado el Cuestionario Goldberg y cols., 1998 (versión española Gzempp, 1993). Los controles, procedentes del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga, han sido evaluados del mismo modo, con la excepción de los estudios de laboratorio de hemostasia. Sólo en los controles con ISTH BAT patológico (superior a 5) se han realizado estudios de hemostasia básica y primaria.

RESULTADOS: Sobre un total de 81 portadoras de hemofilia A identificadas, entre agosto de 2012 y diciembre de 2013 hemos evaluado a 69 de ellas. Las 138 controles fueron incluidas entre septiembre de 2013 y junio de 2014.

Solo 7 de las portadoras, y ningún control, presentaron un ISTH-BAT patológico. De estas 7 portadoras sintomáticas, una tiene una enfermedad de von Willebränd asociada y otra una trombopatía aspirin-like que no eran conocidas. En las 5 restantes no hay justificación para el sangrado desde el punto de vista de las pruebas de laboratorio realizadas.

El grupo de portadoras presentó una mayor incidencia de sangrado anormal en heridas, extracciones dentarias, cirugías y menorragia. Encontramos un perfil de sangrado diferente entre las portadoras en base a los niveles de FVIII que presentaban (menor o mayor de 60%).

Existe una mayor prevalencia de FRV en las portadoras de hemofilia A respecto a las controles, y un mayor RCV en todas las escalas evaluadas. Estas diferencias se hacen estadísticamente significativa en el score de Framingham y SCORE 2003. Una posible justificación para ello podría ser la mayor prevalencia de diabetes entre las portadoras de hemofilia A analizadas. Las portadoras con FVIII menor o igual al 60%, presentaron menor RCV respecto a aquellas con niveles superiores de FVIII.

En lo referente a calidad de vida, la población de portadoras presenta menor puntuación en los dominios de actividad social y salud mental. La prevalencia de ansiedad y depresión fue mayor en el grupo de controles.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia, el conjunto de mujeres portadoras de hemofilia A presentan un perfil hemorrágico característico y una prevalencia de sangrado mayor a la población normal. En la población de portadoras de hemofilia A analizada, encontramos mayor prevalencia de FRV (especialmente los relacionados con la resistencia insulínica), mayor prevalencia de estratos de RCV elevados (moderado-alto) y mayor edad vascular que las controles. Existen matices diferenciales en los parámetros de calidad de vida; así como en la prevalencia de ansiedad-depresión, en las portadoras de hemofilia respecto a las controles.

Palabras clave: Hemofilia, portadoras, factores de riesgo vascular, riesgo vascular, calidad de vida, ISTH-BAT, PBAC.



2. ABSTRACT

Haemophilia A is a congenital X-linked bleeding disorder, secondary to a quantitative deficiency of clotting factor VIII (FVIII). Male persons with haemophilia A are considered as patients. Female have traditionally been valued as carriers of a chronic serious illness and carers of affected subjects. However, there are carriers of haemophilia A with low levels of FVIII fallen and abnormal haemorrhagic expression.

The group of female carriers of haemophilia A is short. We have little information on their characteristic bleeding phenotype or FVIII levels that condition it. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk in this group of subjects is unknown. We do not have either information about their quality of life as individuals, only from caregivers point of view.

OBJECTIVES:

- To asses if there is an specific bleeding profile in carriers of haemophilia A and to analyse their causes.
- To describe bleeding profile variations of haemophilia carriers according to FVIII:c levels.
- To evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors and calculate vascular risk of female carriers of haemophilia A in our population.
- To compare the prevalence of cardiovascular risk factors and the vascular risk of haemophilia A carriers and a group of female controls without coagulopathy.
- To analyse the quality of life and state of anxiety/depression of the studied haemophilia A carriers and to compare them with the control group.

METHODS: An observational, transversal and descriptive single center study. It has been approved by the our reference Ethics Committee and all, patients and controls, gave their written consent before inclusion. The target population are female carriers of haemophilia A, between 18 and 70 years old. The control group are women without coagulopathy with similar age. We have analysed family and personal history of cardiovascular and thrombotic events, bleeding profile (International Society of Thrombosis and Hemostasis Bleeding Assessment, ISTH BAT, y el Pictorial Blood

Assessment Chart, PBAC), haemophilia genetic abnormality, blood count, basic biochemistry, basic and primary haemostasis and thrombophilia. We evaluated cardiovascular risk factors and vascular risk according to internationally recognized scales (Framingham, SCORE 2003 and 2012 and vascular age SCORE). Quality of life has been studied using SF-36 (Spanish version 1.4 1999) and state of anxiety and depression has been measured with Goldberg Questionnaire (Goldberg et al., 1998 Spanish version Gzempp, 1993). Controls have been studied in the same way with the exception of thrombophilia and primary haemostasis. Only controls with pathological ISTH BAT, primary haemostasis have been studied.

RESULTS: Of 81 carriers of haemophilia A identified, we have studied 69 of them, between August 2012 and December 2013. The 138 controls were included between September 2013 and June 2014.

Only 7 of the carriers and no control presented a pathological ISTH BAT. Of these seven symptomatic carriers, 1 suffered from a von Willebränd disease, a second one aspirin-like thrombopathy. Both associated haemorrhagic disorders were unknown until this moment. The other 5 carriers have no justification for bleeding from the laboratory point of view. The carrier group had a higher incidence of abnormal bleeding wounds, dental extractions, surgical and menorrhagia. We found a different profile of bleeding among carriers based on the FVIII:c presenting (higher or lower than 60%).

There is a higher prevalence of cardiovascular risk factors in haemophilia carriers than in controls, with an increased vascular risk at all evaluated scales. This difference is statistical significance in the Framingham score and SCORE 2003. Most of these difference are based on a higher prevalence of diabetes between carriers. These data should be analysed with caution as the analysed control population has lower prevalence of vascular risk factors than other populations of Spanish women described in literature. Carriers with FVIII:c less than or equal to 60% have lower vascular risk than those with higher levels.

Regarding quality of life, haemophilia A carriers have a lower score in social activity and mental health domains. The prevalence of anxiety and depression was higher in

the control group. Quality of life is worse in patients with depression and/or anxiety, whether carriers or controls.

CONCLUSIONS: The analysed group of haemophilia A carriers has a characteristic haemorrhagic profile and bleeds more than control group. We found in haemophilia carriers a higher prevalence of cardiovascular risk factors and insulin resistance related ones than in controls. We also identified a higher prevalence of elevated cardiovascular risk strata (medium-high) and increased vascular age. We found several difference in quality of life and prevalence of depression and anxiety between haemophilia A carriers and controls.

Key words: hemophilia, carriers, cardiovascular risk factors, cardiovascular risk, Quality of life, ISTH-BAT, PBAC.



3. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS DE RESULTADOS DE ESTA TESIS Y OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS.

Publicaciones y comunicaciones a congresos de resultados de esta tesis:

María Eva Mingot-Castellano, María Jose Ariza-Corbo, Álvaro Amo Vázquez de la Torre, María Inmaculada Alonso-Calderón, Pedro Valdivielso, Ana Isabel Heiniger-Mazo, y otros. (2014). Analysis of Hemorrhagic Phenotype and Cardiovascular Risk of Severe Hemophilia a Carriers and Difference with Female Working Population.

María Eva Mingot-Castellano, María Jose Ariza-Corbo, Álvaro Amo Vázquez de la Torre, María Inmaculada Alonso-Calderón, Pedro Valdivielso, Ana Isabel Heiniger-Mazo, y otros. (2014). Analysis of Bleeding Phenotype of Severe Hemophilia A carriers and Comparation with a Working Population Group. Impact on Quality of Life. Blood, 124 (21), 5053. POSTER online American Society of Hematology (ASH) 2014.

Mingot ME, Rodriguez-Martinez M and Heiniger Mazo A. (2013). Comprehensive assessment of hemorrhagic phenotype and cardiovascular risk profile in carriers of severe hemophilia. J Thromb Haemost, 11 (suppl 2), 798. Comunicación oral y poster online, International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) meeting 2013 abstract PB 3.36-5.

ME Mingot Castellano, M Ariza Corbo, E Calvo Bonacho, P Valdivieso, A Heiniger Mazo y M Sánchez Chaparro. Valoración integral del fenotipo hemorrágico y perfil de riesgo vascular en portadoras de hemofilia A grave. Poster RV_010 (Poster A, poster con defensa oral en

sala). XXXIV congreso nacional de la SEMI y XXIX congreso de la SADEMI, 21 a 23 de noviembre 2103, Málaga.

Otras comunicaciones y publicaciones relacionadas:

Fischer K, Iorio A, Makris M; **all EUHASS collaborators**. (2015). FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. Haemophilia. Advance online publication. doi: 10.1111/hae.12764.

James P, Bidlingmaier C, **Mingot-Castellano ME**, Chitlur M, Fogarty PF, Grabell J, y otros (2015). Validation of the international society on thrombosis and haemostasis bleeding assessment tool (ISTH-BAT) in hemophilia carriers. Journal Thrombosis and Haemostasis , 13(Suppl. 2), 843. Poster online International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) 2015.

Mingot-Castellano ME, González-Díaz L, Tamayo-Bermejo R, Heiniger-Mazo AI. (2015). Adult severe haemophilia A patients under long-term prophylaxis with factor VIII in routine clinical practice. Blood Coagul Fibrinolysis, 26(5), 509-14.

Fogarty PF, Mancuso ME, Kasthuri R, Bidlingmaier C, Chitlur M, Gomez K, **y otros**. (2015). Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: results of an international, retrospective, 10-year survey. Haemophilia. Advance online publication. doi: 10.1111/hae.12652.

García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, **Mingot E**, y otros. (2015). Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. Haemophilia, 21(4), 458-64.

Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román MT, **Mingot-Castellano ME**, Parra R, Casado MA. (2015). Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate

vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors in Spain. *Haemophilia*, 21(3), 320-9.

Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, **Mingot ME**, Ozelo MC. (2014). Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfus*, 12 (Suppl 1), 319-29.

Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, **y otros**. (2013). National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol*, 49(12), 534-47.

Paula James, Raj Kasthuri, Rebecca Kruse-Jarres, Amit Soni, Roshni Kulkarni, Christoph Bidlingmaier, **y otros**. Global Emerging HEmophilia Panel (GEHEP): A (2013). Multinational Collaboration for Advancing Hemophilia Research and Treatment. *Transfus Med Hemother*, 40, 352–355.

María Fernanda López-Fernández, Carmen Altisent, Víctor Jiménez-Yuste, Faustino García-Candel, Carmen Sedano, Ana Cid, **y otros**. (2013). Effective prophylaxis with rFVIIa in young haemophiliacs with inhibitors using a schedule similar to FVIII prophylaxis in non-inhibitor patients. *Health*, 5, 1151-1157.

Gomez K, Chitlur M; **GEHEP panel**. (2013). Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost*, 109(4), 738-43.

Aznar JA, Marco A, Jiménez-Yuste V, Fernández-Fontecha E, Pérez R, Soto I, **y otros**. (2012). Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? *Haemophilia*, 18(5), 738-42.

Rodriguez-Martorell JF, **Mingot ME**, Palomo A, Núñez R, Pérez-Garrido R, Villar A, **y otros**. Recomendaciones sobre portadoras de hemofilia. Ediciones de la Real Fundación

Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia. ISBN: 978-84-692-9583-0. Nº Registro: 10/10413. Depósito legal:M-6859-2010.

Rodríguez-Martorell, **ME Mingot**, A Villar, A Palomo-Bravo, R Núñez, R Pérez-Garrido, y otros. (2010). Integral assessment of hemophilia carriers: new guideline from Spanish Foundation Victoria Eugenia. FJ. Haemophilia, 16(Supp4), 18. Poster World Federation of Haemophilia (WFH) Meeting 2010.

M.E. Mingot, A. Palomo, A. Heiniger. (2009). Integral assessment of female hemophilia carriers. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 7(Supp 2), 812. Poster online International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) 2009.





4. INTRODUCCIÓN



4.1. CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA HEMOFILIA A.

La hemofilia A es una coagulopatía hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X con patrón de herencia recesivo. Se caracteriza por un déficit cuantitativo del factor VIII (FVIII) plasmático circulante. Este déficit tiene como consecuencia una mayor incidencia de hemorragias y de la gravedad de las mismas. Afecta predominantemente a varones, siendo el tipo de sangrado más común el hemartros o sangrado articular.

La severidad de la hemofilia A se relaciona directamente con el grado de deficiencia del FVIII. Consideramos hemofilia A severa aquella con niveles de FVIII inferiores a 1% (menos de 0.01 UI/dL), moderada entre 1% y 5% (0.01 y 0.05 UI/dL) y leve mayor de 5% y hasta 40% (mayor de 0.05 hasta 0.4 UI/dL) (World Federation of Haemophilia, 2012). Los niveles entre 40% (0.4 UI/dL) y 60% (0.6 UI/dL) son considerados niveles bajos pero suficientes para una hemostasia normal (World Federation of Haemophilia, 2012). En adelante expresaremos los niveles de FVIII:c en porcentaje, ya que la cuantificación en UI/dL es poco utilizada.

La hemofilia A afecta a 1 de cada 5000 varones nacidos vivos (Forbes, 1997; Bolton-Maggs y Pasi, 2003). La historia familiar suele ser el elemento clave para el diagnóstico de esta patología, aunque en un tercio de los casos no encontramos antecedentes. Son los denominados casos esporádicos. Los sujetos con hemofilia A severa se diagnostican, en general, durante el primer año de vida dada la gravedad y frecuencia de los eventos hemorrágicos y su carácter de espontáneos. Las hemofilias leves sin historia familiar se diagnostican normalmente a edades más avanzadas, en el contexto de estudios preoperatorios de coagulación patológicos o clínica hemorrágica anormal tras intervenciones.

Al tratarse de una patología hereditaria de patrón recesivo ligado al cromosoma X, las mujeres afectas son portadoras de la enfermedad. Se desconoce la prevalencia de mujeres portadoras de hemofilia A o B. Tan solo existe en la literatura un estudio aproximativo que establece que por cada 100 sujetos varones con hemofilia existen 277 posibles portadoras (Kasper y Linn, 2010).

Diagnosticar con certeza la condición de portadora de hemofilia A de una mujer es básico, ya que de ello depende el poder realizar un consejo genético y planificación

familiar adecuada. Además de esto, y no menos importante, una vez confirmado el diagnóstico de portadora, se deben valorar los niveles de FVIII y el fenotipo hemorrágico de estas mujeres pues pueden presentar niveles de FVIII inferiores al 40%, cifra considerada mínima para una correcta hemostasia.

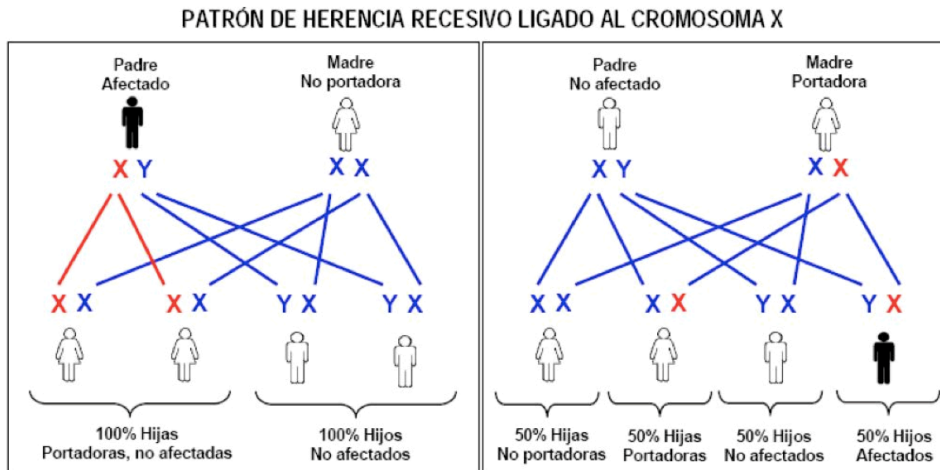
En los años 50 se describe por primera vez la tendencia hemorrágica de algunas portadoras de hemofilia (Merskey y Macfarlane, 1951). Pese al largo tiempo transcurrido, son escasas las publicaciones dirigidas a incrementar el conocimiento sobre la expresión hemorrágica en este colectivo y la prevención y tratamiento de los eventos hemorrágicos de las llamadas “portadoras sintomáticas” (Merskey, 1951; Plug, et al., 2006; Miesbach, Alesci, Geisen y Oldenburg, 2011; Lusher y McMillan, 1978; Wahlberg, 1982; Mauser Bunschoten, van Houwelingen, Sjamsoedin Visser, van Dijken, Kok y Sixma, 1988). Así mismo, la información de la que disponemos sobre el riesgo cardiovascular de mujeres portadoras de hemofilia A, y si este se ve influenciado por el perfil hemorrágico o la calidad y estilo de vida de estas mujeres, es prácticamente nula. En las próximas líneas revisaremos el estado del conocimiento al respecto.

4. 2. DIAGNÓSTICO DE PORTADORA DE HEMOFILIA A.

La hemofilia es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X de forma recesiva, como ya hemos comentado. Según la herencia clásica mendeliana, un varón hemofílico no tendrá hijos varones afectos ya que heredan el cromosoma Y sano de su padre. Por el contrario, todas sus hijas serán portadoras, ya que heredarán el cromosoma X afecto del padre, transmisor de la mutación responsable de la hemofilia A. Una mujer portadora de hemofilia A tendrá en cada embarazo un riesgo del 25% de concebir un hijo varón afecto (hemofílico), otro 25% de tener una hija afectada (portadora) y el 50% de probabilidades de tener un hijo o hija no afectos (figura 1). Aunque es prácticamente anecdótico, una mujer puede ser “hemofílica” si su padre padece hemofilia y su madre portadora. Existen varias familias registradas en el mundo en esta situación (Radic et al., 2015).

Figura 1. Patrón de herencia en hemofilia A.

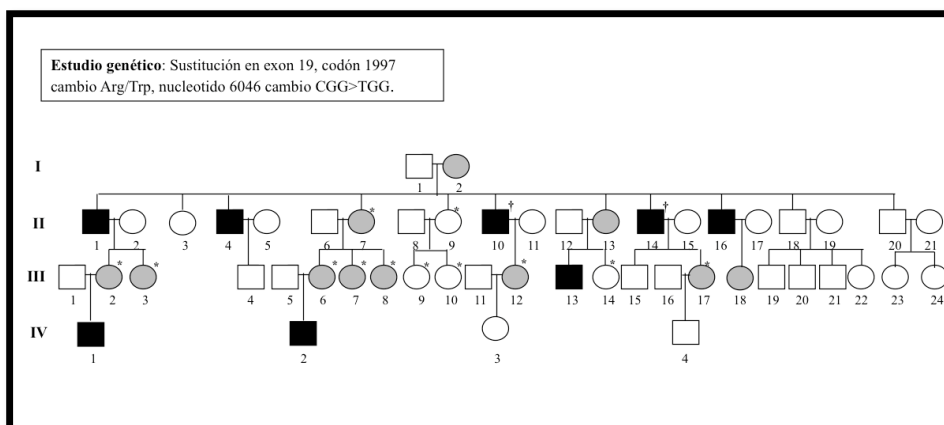
Se trata de una herencia recesiva ligada al cromosoma X. A) Patrón de herencia en caso de padre hemofílico y madre no portadora. B) Patrón de herencia en caso de madre portadora y padre no hemofílico.



El único estudio de confirmación del estado de portadora de hemofilia es la identificación de la alteración genética del cromosoma X que condiciona la aparición de una hemofilia (World Federation of Haemophilia, 2012). Pese a ello, el primer paso en el estudio de posibles portadoras es la correcta elaboración del “árbol genealógico” (Keeney, Mitchell y Goodeve, 2005; World Federation of Haemophilia, 2012) (figura 2).

Figura 2. Ejemplo de árbol genealógico en hemofilia A.

En el árbol, los cuadrados implican sexo masculino (negro, varón afecto de hemofilia, blanco, varón sin hemofilia) y los círculos son mujeres (gris, portadoras y blanco, no portadoras). Los círculos blancos sin asterisco son mujeres no estudiadas. Los números romanos a la izquierda indican generaciones, siendo el I la generación con el primer hemofílico o portadora conocida en la familia.



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

- **Portadoras obligadas:** son aquellas que son portadoras con seguridad sin necesidad de realizar estudio genético confirmatorio en ellas. Conociendo la alteración genética inductora de la hemofilia en el varón afecto podemos inferir la alteración genética de la paciente. Este grupo lo forman:
 - Las hijas de un varón afecto de hemofilia.
 - Las mujeres con más de un hijo hemofílico, excepto por embarazo gemelar.
 - Las mujeres con un hijo hemofílico y antecedentes de otros varones hemofílicos por vía materna como hermanos, tíos, etc.
- **Posibles portadoras:** son aquellas mujeres que pueden ser portadoras de hemofilia por historia familiar y que no se cumplen los anteriores criterios. En ellas el diagnóstico de certeza vendrá dado por la identificación en ellas de la alteración genética de los hemofílicos afectados de su familia. En este grupo se encuadran:
 - Las mujeres con un solo hijo hemofílico y sin antecedentes familiares.
 - Todas las hijas de una mujer portadora obligada.
 - Todas las mujeres con antecedentes familiares de hemofilia por vía materna.

Aproximadamente en un 30% de los nuevos diagnósticos de varones con hemofilia no existen antecedentes familiares. Estos casos se denominan esporádicos, y constituyen un grupo de especial interés diagnóstico, por la trascendencia de realizar un consejo genético adecuado. En la mayoría de estos casos esporádicos, la mujer es portadora silente (sin varones afectados previos). En otras ocasiones la mutación se produjo solo en el gameto del padre de la portadora dando origen a una mutación de novo pero sin varón hemofílico sintomático conocido en la familia. Esto se conoce como mosaicismo en línea germinal. Finalmente, es posible que la madre del caso esporádico presente la mutación *de novo* únicamente en el óvulo que es origen del paciente hemofílico. Este mecanismo también se denomina mosaicismo germinal. El riesgo residual de recurrencia en estos últimos casos se sitúa en el 10%, por lo que se recomienda siempre ofrecer un diagnóstico prenatal en futuros embarazos (Tizzano, 2003; Kasper y Lin, 2007).

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

- Directos: identificación de la mutación responsable en el gen del FVIII de la mujer portadora a través de la secuenciación completa del gen.
- Indirectos: estudio de las variantes normales o polimorfismos del gen del FVIII en una familia para intentar averiguar cuál es el cromosoma X que se asocia a la Hemofilia en ella. Los estudios indirectos cobran importancia en los casos en que el estudio del gen no consiga detectar ninguna alteración que justifique la enfermedad. Siempre complementan el estudio directo (Tizzano, 2003). Los estudios indirectos tienen como inconveniente el necesitar muestras al menos de un varón hemofílico vivo en la familia, para poder comparar su cromosoma X con los de la mujer a estudio, para definir si es portadora del mismo X que el varón afecto. Además, son estudios con una menor capacidad de detección y de información. Ello se debe a que un intercambio de material genético entre los dos cromosomas X en las mujeres (recombinación genética homóloga) estudiadas puede dificultar la identificación del cromosoma X afecto y dar por no portadora a una mujer que si lo sea. Se realizan con enzimas de restricción por lo que también se conoce como estudio de polimorfismos de restricción (RFLP). También se pueden realizar por detección de repetición de dinucleótidos en tándem (NTR), o microsatélites, en ciertas zonas del gen.

El gen del FVIII, tiene unos 186.000 pares de nucleótidos (186 kb). Consta de 26 exones y 25 intrones o zonas reguladoras no codificantes que se disponen en la secuencia del gen entre los exones. Se trata de un gen de gran tamaño por lo que su estudio es complejo.

Hay mutaciones del gen del FVIII responsables de hemofilia más frecuentes que otras. En casi la mitad de los casos de Hemofilia A grave se detecta la inversión del intrón 22 (Lakich, Kazazian, Antonarakis y Gitschier, 1993; Antonarakis, 1995). Hay una región dentro del intrón 22 que es homóloga a otras 2 regiones que están fuera del gen, hacia el extremo del cromosoma X. En la mitosis de los gametos se puede producir una unión o recombinación errónea de estas zonas, que lleva al cambio de dirección o inversión de un gran fragmento del gen (exones 1 al 22) respecto al otro fragmento final. Al quedar el gen partido en dos, y estas partes en posición opuesta, se

ocasiona la ausencia de síntesis del FVIII y con ello una hemofilia A grave. Esta mutación se origina, casi exclusivamente, en la producción de espermatozoides, por lo que todas las madres de paciente con inversión del intrón 22 son virtualmente portadoras. Se detecta en casos *esporádicos* en el nieto varón de un sujeto en el que se produjo la mutación en el gameto masculino sin que el varón padeciera hemofilia (mosaicismo germinal). Este varón lo transmite a su hija, portadora silente por no presentar hemofilia sintomática familiar.

En un 5% de los casos de hemofilia A grave se puede encontrar como causa genética una inversión del intrón 1 del gen FVIII (Bagnall, Waseem, Green y Giannelli, 2002). Otras alteraciones genéticas encontradas en hemofilia A grave son la pérdida de un fragmento del gen o delección, mutaciones puntuales de un nucleótido que generan un codón de parada de síntesis de la proteína, o bien la pérdida o inserción de uno o dos nucleótidos que cambia el sentido y orden de lectura del gen (Keeney et al., 2005). La lista de alteraciones genéticas responsables de la hemofilia A descritas hasta el momento está disponible en The Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site (HAMSTeRS) online resource (<http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.htm>).

En general, en el estudio de portadora de hemofilia A grave se comienza por descartar la presencia de las inversiones de los intrones 1 y 22. Si el estudio resulta negativo o la hemofilia A no es grave, se pasa directamente a la secuenciación del gen del FVIII (Keeney et al., 2005).

Todos los estudios genéticos se realizan habitualmente en el ADN extraído de los leucocitos de la sangre periférica de la portadora a estudio. En consecuencia, la prueba sólo supone una extracción de sangre. También es posible analizar células bucales o raíz pilosa. Los mosaicismos germinales son difíciles de filiar dada la necesidad del estudio de óvulos individuales. En estos casos, el consejo genético y el cribado de hemofilia en fase de preimplantación o prenatal, es básico para conocer el carácter de hemofílico de un feto varón.

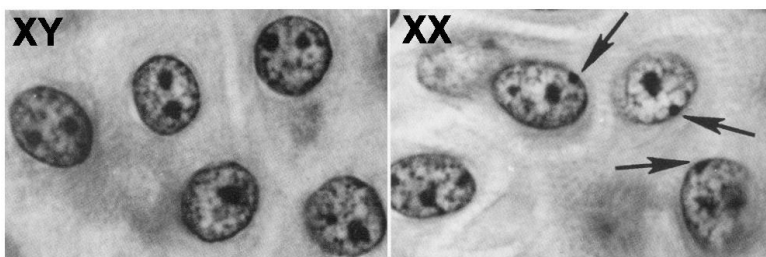
4.3. NIVELES DE FACTOR VIII EN PORTADORAS DE HEMOFILIA A.

Al estar la herencia de la hemofilia A ligada al cromosoma X, cabría esperar que las mujeres portadoras de hemofilia tuvieran la mitad de FVIII circulante que las mujeres no portadoras al tener siempre un cromosoma X sano y otro afecto. Pese a ello, los niveles de FVIII circulante detectados en portadoras de hemofilia A van desde la normalidad hasta niveles próximos a los de varones con hemofilia, con unas medianas de FVIII plasmático próximas al 55% (rangos, 4% a 136%) (Plug et al., 2006; Ay, Thom, Abu-Hamdeha, Horvath, Quehenber, Male et al., 2010).

Esta variabilidad se justifica en gran parte por el llamado fenómeno de lionización o fenómeno de inactivación del cromosoma X. En los mamíferos hembras uno de los dos cromosomas X se inactiva de forma precoz en el periodo embriogénico (Lyon, 1961). Las mujeres portadoras de hemofilia A presentarían por tanto un mosaicismo para dos líneas celulares, una con el gen X mutado y otra con el sano. En mujeres en las que predominen las primeras, los niveles de FVIII serán menores, y en las segundas equiparable a la normalidad. Este fenómeno se denomina fenómeno de lionización (Figura 3) (Lyon, 1961).

Figura 3. Imagen de la cromatina de Barr (tomada de <http://elprofedebiolo.blogspot.com.es/2010/03/eucromatina-y-heterocromatina-la.html>).

Las flechas señalan la cromatina sexual inactiva llamada cromatina o corpúsculo de Barr en el núcleo de las células femeninas (XX). Estos cuerpos planos y convexos pegados a la membrana nuclear no aparecen en las células masculinas (XY).



El fenómeno de lionización ha sido descrito en otras patologías hereditarias ligadas al cromosoma X como la retinitis pigmentaria (Friedrich, Warburg y Jorgensen, 1993) o la enfermedad de Duchenne (Yoshioka, Yorifuji y Mituyoshi, 1998). En el caso de una lionización o inactivación extrema, la tasa de factor en una mujer podría ser baja (inferior al 40%), con las consiguientes repercusiones en la sintomatología hemorrágica

y la necesidad de tratamiento para el control y prevención de las mismas (Radic et al., 2015).

Además del fenómeno de lionización, otras variables genéticas y ambientales pueden modificar los niveles de FVIII plasmático (Ay et al., 2010). Determinadas mutaciones y polimorfismos del gen del Factor von Willebränd (FvW) pueden interferir en la expresión y estabilidad del FVIII (De Visser, Sandkuijl, Lensen, Vos, Rosendaal y Bertina, 2003; Morange, Tregouet y Frere, 2005). Otros polimorfismos como los del receptor de las lipoproteínas de baja densidad parecen intervenir en los niveles de FVIII circulante (Saenko, Yakhyaev, Mikhailenko, Strickland y Sarafanov, 1999; Neels, Bovenschen, van Zonneveld y Lenting, 2000; Bovenschen, Herz, Grimbergen, Lenting, Havekes, Mertens et al., 2003). Esto resulta lógico ya que estas lipoproteínas intervienen en el catabolismo del FVIII plasmático. Variables como los niveles de fibrinógeno en plasma, el grupo ABO sanguíneo o el índice de masa corporal, que parecen correlacionarse con los niveles de FVIII en la población general, no parecen influenciar los niveles de este factor en la población de mujeres portadoras de hemofilia A (Ay et al., 2010).

En conclusión, ciertas variables genéticas pueden modificar los niveles de FVIII de una portadora de hemofilia A, pero el fenómeno de lionización parece el máximo responsable de los mismos. No debería existir una correlación entre la gravedad de la hemofilia A de la familia y los niveles de FVIII de la portadora, ya que depende del grado de lionización. Es decir, en familias con hemofilia A grave las portadoras pueden tener niveles normales de FVIII y en familias con hemofilia A leve podemos encontrar niveles bajos de factor (Plug et al., 2006; Lusher y McMillan, 1978).

4.4. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL FENOTIPO HEMORRÁGICO EN UNA PORTADORAS DE HEMOFILIA A.

4.4.1. Escalas clínicas estandarizadas para la identificación de sujetos con trastornos hemorrágicos de la coagulación.

El diagnóstico de un trastorno hemorrágico de la hemostasia debe basarse, como cualquier otra patología, en una historia clínica bien fundamentada. Son pocas las escalas o test clínicos objetivos validados para ayudar a establecer la sospecha clínica de trastorno hemorrágico o el riesgo hemorrágico de un sujeto. El motivo es la dificultad que implica traducir la percepción subjetiva de un sujeto sobre la gravedad de un sangrado.

La primera propuesta de herramienta estandarizada para la valoración de perfil hemorrágico fue obra de Wahlberg T (1984). Se trataba de un cuestionario basado en preguntas con respuestas tipo si ó no, que puntuaban en una escala numérica. Se aplicó en sujetos con enfermedad de von Willebränd (EvW) tipo I que eran comparados con población sana. El trabajo concluye que la presencia de sangrado anormal en intervenciones quirúrgicas y tras heridas traumáticas es un buen indicativo de paciente con riesgo de padecer EvW. Esta herramienta no ha sido utilizada ni validada por otros grupos.

Años más tarde, Sràmek A, Eikenboon J, Briet E, Vandenbroucke J y Roseendaal F (1995) diseñan y aplican un cuestionario en el que se valoraban los antecedentes familiares de patología hemorrágica y la presencia o no de sangrados en ciertas localizaciones, o tras procedimientos intervencionistas. El cuestionario constaba de preguntas multirrespuesta y otras del tipo si ó no. Se aplicó en 222 pacientes adultos con coagulopatías, 95 con EvW, 54 con trombotopatías y 73 pacientes con hemofilia A o B leve. También fueron evaluados 134 sujetos con sospecha de coagulopatía no confirmada y 341 voluntarios. Los autores infieren del análisis multivariante que en sujetos con trastornos hemorrágicos confirmados, el riesgo de padecer sangrados tras intervenciones quirúrgicas (especialmente adenoidectomías y extracciones dentarias), y sangrados musculares o articulares, es más elevado. También concluyen que el tener historia familiar de coagulopatía y de sangrados anormales incrementa el riesgo de sangrado del sujeto. Todos estos datos clínicos podrían ayudarnos a discriminar, en la práctica, sujetos con riesgo de padecer una patología hemorrágica. Esta herramienta tampoco ha sido aplicada, ni validada por otros grupos de trabajo.

En 2005 se hace la primera propuesta de cuestionario aceptado, validado y recomendado por la International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Se

trata del Vincenza Bleeding Questionnaire (BQ), y su posterior modificación: el MCMDM-1VWD BQ (Tosetto, Rodeghiero, Castaman, Goodeve, Federici, Batlle Jet al., 2006). Ambos cuestionarios puntúan la existencia de hemorragias en diferentes localizaciones y la actitud médica adoptada para su control. La puntuación del Vincenza BQ va del 0 a +3 en base a la gravedad del sangrado en cada localización o circunstancia de riesgo hemorrágico valorado. La puntuación del MCMDM-1VWD va del -1 al +4, ya que incluye puntuación negativa en caso de no existencia de hemorragias en la localización o circunstancia evaluada. Las puntuaciones más altas se relacionan con la necesidad de consulta médica o de indicación de tratamiento médico o quirúrgico para controlar el sangrado. Ambos BQ requieren de unos 40 minutos para su aplicación. El Vincenza BQ considera patológicos resultados superiores a 3 en varones y 5 en mujeres, mientras que el MCMDM-1VWD BQ considera patológicos resultados superiores a 3 para ambos sexos. Las dos herramientas han sido validadas en adultos con enfermedad de von Willebränd tipo 1.

En 2008, se presenta una versión reducida del MCMDM-1VWD BQ que permite hacer una valoración en no más de 10 minutos (Bowman, Mundell, Grabell, Hopman, Rapson, Lillicrap et al., 2008). En ella se incluyen puntuaciones negativas. Se considera como resultado patológico una puntuación superior a 3. En 2009 se adapta esta herramienta a la población pediátrica, en la que valores iguales o superiores a 3 son clasificados de patológicos (Bowman, Riddel, Rand, Tosetto, Silva y James, 2009). Igualmente, esta herramienta ha sido validada para pacientes con EvW.




En 2010, Rodeghiero et al., publican el International Society on Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assesment Tool (ISTH-BAT) (Rodeghiero, Tosetto, Abshire, Arnold, Coller y James, 2010). Se trata de una nueva actualización sobre el Vincenza BQ original útil en población adulta y pediátrica. Se aplica en unos 20 minutos. Se diferencia del MCMDM-1VWD BQ en que elimina la puntuación negativa en caso de ausencia de sangrado excesivo por extracción dentaria, cirugía o parto. Este score considera patológicos los niveles superiores a 3 en varones adultos, superiores a 5 en mujeres adultas y mayores de 2 en niños independientemente del sexo (Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al., 2014). La versión alemana del ISTH-BAT ha sido validada como útil en la identificación de niños con EvW




(Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, Olivieri M y Kurnick K, 2012), no así para otras patologías hemorrágicas infantiles. Este cuestionario tampoco ha demostrado validez en la identificación de pacientes con trombotopatías (Lowe G, Lordkipanidz M y Watson S, 2013). No ha sido valorado en otras patologías hemorrágicas.

Se define menorragia como pérdidas menstruales graves y superiores a 80 mL/ciclo. Esta es una definición objetiva aunque difícil de concretar. La presencia de menorragia es uno de los sangrados evaluados por todos las escalas de riesgo hemorrágico descritos. En ellos, la valoración es algo subjetiva, pues se basa en si ha precisado atención médica o no; y si ha necesitado tratamiento. En la práctica clínica se necesitan datos más objetivos que permitan valorar a nuestra población y aplicar y evaluar las medidas terapéuticas indicadas. Uno de los métodos más utilizados para cuantificar la menorragia de una forma más práctica es el Pictorial Blood Assessment Chart o PBAC (Higham JM, O'Brien PMS y Shaw RW, 1990; Hald K y Lieng M, 2014). Una puntuación mayor de 100 indica menorragia (Figura 4.).

Figura 4. Valoración menstrual según el sistema Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) (Higham et al., 1990).

La técnica consiste un gráfico en el que se cuantifica a lo largo de la menstruación el número de tampones y compresas utilizadas. Se le da a cada tampón el valor 1, 5 y 10 y a cada compresa el 1, 5 o 20, según estén leve, moderada o completamente manchados. La presencia de coágulos se cuantifica con 1 punto si el tamaño del mismo está entre 1-1.5 cm. Los cambios de ropa reciben 1 punto. Una puntuación mayor de 100 identifica menorragia. En el ejemplo A la puntuación es 105: cumple criterios de menorragia. En el ejemplo B la puntuación es 89: no cumple criterios de menorragia.

A								
Compresa	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos		1	3					

B								
Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos								

Aunque el PBAC tiene sus detractores (Reid PC, Coker A y Coltart R, 2000), es una de las herramientas más usadas, para la valoración de la menorragia en la clínica diaria, y está ampliamente validada (Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ y O'Brien PM, 2001; Zakherah MS, Sayed GH, El-Nashar SA y Shaaban MM, 2011). Zakherah et al. (2011) han descrito el máximo de sensibilidad en 78.5%; y de especificidad en 75.8%, con puntuaciones superiores a 160. Pese a ello, el corte considerado patológico es una puntuación mayor de 100 (Higham, 1990). El PBAC presenta una baja variabilidad intraobservador: 0.86 (95% intervalo de confianza, 0.80-0.90), lo que le hace muy útil para la monitorización y seguimiento de medidas terapéuticas.

4.4.2. Escalas clínicas hemorrágicas en portadoras de hemofilia A y valoración del riesgo hemorrágico.

En la población de mujeres portadoras de hemofilia son pocos los intentos de validación de escalas o cuestionarios de sangrado específicos que definan un fenotipo hemorrágico especial y ayuden a la identificación y caracterización de estas mujeres.

Wahlberg T (1982) fue el primero en aplicar un cuestionario de este tipo en portadoras de hemofilia. Como se ha descrito en la anterior sección, se trataba de un cuestionario basado en preguntas con respuestas tipo si ó no puntuadas en una escala numérica. El score se testó en 38 mujeres portadoras de hemofilia A y B (18 obligadas y 20 con estudio genético indirecto positivo) y 56 mujeres no portadoras de hemofilia y sin coagulopatía conocida. Los autores describen una sensibilidad global de 0.44 y una especificidad de 0.81 para la identificación de portadoras con riesgo hemorrágico o sintomáticas. La presencia de equimosis, menorragia, sangrado anormal durante el parto o cirugías, y epistaxis, son los datos clínicos que caracterizan el sangrado en mujeres portadoras de hemofilia. Este score no ha sido validado, ni referenciado por otros grupos.

Otro cuestionario para la identificación de fenotipo hemorrágico anormal utilizado en portadoras de hemofilia es el de Srámek et al. (1995). Plug I, Mauser-Bunschote E, Bröcker-Vriends A, Ploos van Amstel H, van Diemen-Homan J et al. (2006), lo aplicaron en un total de 274 portadoras de hemofilia A y B y compararon los resultados con los

de 272 controles clínicamente sanos. En este cuestionario, puntuaciones mayores de 2 se asocian a mayor probabilidad de padecer un trastorno de la hemostasia hemorrágico sintomático. Se objetiva en la serie que, en portadoras con niveles de factor entre 40% y 60%, la incidencia de sangrados se multiplica por tres. En portadoras con factor VIII o IX inferior a 40% se incrementa en cuatro veces. Los sangrados más frecuentes entre portadoras son los sangrados tras heridas o intervenciones quirúrgicas, incluyendo extracciones dentarias. Al igual que Wahlberg (1982), este cuestionario no han sido validado ni referenciado por otros autores.

El cuestionario Vincenza BQ y sus evoluciones solo han sido recientemente evaluados en portadoras por dos grupos. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR y Sidonio RF (2015), aplican el cuestionario MCMDM-1VWD BQ en su versión reducida (Bowman et al., 2008). EL ISTH-BAT ha sido recientemente aplicado en portadoras de hemofilia (James P, Bidlingmaier C, Mingot-Castellano ME, Chitlur M, Fogarty PF, Grabell J et al., 2015). Se han estudiado 67 portadoras de hemofilia (62 de hemofilia A y 5 de hemofilia B) reclutadas por 5 centros. Los autores describen una sensibilidad del 70%; una especificidad del 73%; un valor predictivo positivo de 0.57, y predictivo negativo de 0.82. La variabilidad intra/interobservador es de 0.906 (n=7) y 0.957 (n=4). Todo ello apunta a que puede ser una herramienta de trabajo válida para la determinación del perfil de riesgo hemorrágico en portadoras de hemofilia.

4.4.3. Fenotipo hemorrágico específico de mujeres portadoras de hemofilia A y niveles de Factor VIII plasmático.

Merskey C y Macfarlane R (1951), describieron por primera vez el estado de portadora sintomática de Hemofilia. Pese al tiempo transcurrido, son escasas las publicaciones dirigidas a incrementar el conocimiento sobre la expresión de esta clínica hemorrágica y su justificación. La aplicación de los escalas o cuestionarios clínicos de sospecha de patología hemorrágica e identificación de riesgo hemorrágico son poco precisos.

En mujeres portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII inferiores a 5% se describe un predominio de la clínica cutánea en forma de hematomas y hemartros asociados a artropatía hemofílica (Srámek et al. 1995; Di Michele DM, Gibb C, Lefkowitz JM, Ni Q,

Gerber LM y Ganguly A, 2014). Esta última expresión clínica parece lógica ya que es equiparable a la de los pacientes varones con hemofilia A grave o moderada.

En mujeres portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII entre 5% y 60%, la clínica hemorrágica descrita es muy diversa. Plug et al. (2006) analizan 274 portadoras de hemofilia A y B con una mediana de factor VIII o factor IX plasmático de 60% (rango, 5% a 219%). Utilizan el cuestionario de Srámek et al (1995). Describen un riesgo relativo (RR) de padecer un sangrado anormal de 23.1 tras extracciones dentarias, 9.9 tras amigdalectomía, 2.6 tras otras intervenciones, 2.2 de sangrar por pequeñas heridas y 1.9 de hemartros. Aunque de forma no estadísticamente significativa, los autores encuentran en la población de portadoras una mayor incidencia de menorragia y necesidad de tratamiento con hierro por anemia secundaria, mayor cuanto menor es el nivel plasmático de FVIII. Estos resultados resultan similares a los de Paroskie et al. (2015) y James et al. (2015).

Miesbach et al. (2011) con un cuestionario propio, analizan el perfil hemorrágico de 46 portadoras de hemofilia A con una mediana de edad de 36.5 años (rango, 15 a 80 años) y de FVIII plasmático de 55% (rango, 4% a 114 %). Las portadoras analizadas presentan niveles de factor von Willebränd antigénico (FvW:Ag) y factor von Willebränd cofactor de la ristocetina (FvW:RCo) normales. El 77% presentaban sangrado anormal tras extracciones dentarias, 67% de ellas describen hematomas frecuentes espontáneos, 50% menorragias, 43% sangrado postparto prolongado, 15% epistaxis y 4% sangrado en mucosa oral recidivante. Un 30% no describe clínica hemorrágica anormal por localización ni por intensidad. También aportan dos datos interesantes no descritos hasta el momento. La clínica más severa la encuentran en mujeres portadoras de la inversión del intrón 22 o de mutaciones sin sentido, ambas responsables de hemofilia A severa. Además, entre sujetos con un mismo tipo de hemofilia A, la expresión hemorrágica es mayor si el fenotipo de sangrado de la familia es más grave.

Recientemente, Un grupo francés (Aguilar-Martínez P, Boulot P, Escudié JB, Schved JF y Biron-Andréani C, 2015) describen su experiencia ginecológica en 64 portadoras de hemofilia A y B con una mediana de FVIII y factor IX (FIX) de 52% (rango, 15% a 137%). Describen una duración de la menstruación superior a 7 días en el 31% de las

portadoras analizadas. También analizan 142 embarazos en 54 portadoras. El 76% de los partos fueron vía vaginal y la incidencia de sangrado postparto anormal fue del 10.8%.

La menorragia merece una consideración especial. La incidencia de menorragia en la población femenina general se estima en 11 a 13%. Va aumentando con la edad, pudiendo alcanzar un 24% entre los 36 y 40 años (Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A et al., 2006; Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J et al., 2010). Casi todas las series analizadas describen una mayor incidencia de menorragia en la población de mujeres portadoras de hemofilia. No obstante, es un signo clínico poco específico; y aunque la incidencia es mayor, no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa con la población general (Miesbach et al., 2011; Wahlberg, 1982; Aguilar-Martínez P et al., 2015).

Parece que la presencia de trombofilia congénita podría modificar el fenotipo hemorrágico de sujetos varones con hemofilia (Dargaud Y, Meunier S y Negrier C, 2004). Desconocemos su influencia en el perfil hemorrágico de las portadoras.

Como conclusión, en portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII equiparables a los varones con hemofilia severa o moderada (menor o igual a 5%), asociándose las menorragias. En el resto de portadoras se describe una mayor frecuencia de equimosis, sangrados tras intervenciones quirúrgicas y en el postparto. Como vemos, son signos clínicos muy inespecíficos que distan de definir un fenotipo específico que caracterice a este colectivo. Se describen sangrados anormales en portadoras con niveles de FVIII inferiores a 40%. Aunque niveles de FVIII:c entre 40% y 60% pueden ser considerados hemostáticamente suficientes, en el global de las series encontramos una mayor incidencia de sangrados en este grupo de portadoras. Esto último no deja de resultar llamativo ya que en la literatura científica, en las Guías del Subcomité de la Sociedad de ISTH y la World Federation of Hemophilia (WFH), se define la Hemofilia como una entidad clínica con niveles de factor VIII o IX en plasma inferiores al 40% (World Federation of Haemophilia, 2012). Una posible justificación podría ser que en ninguna de las series analizadas describen la realización estudios de laboratorio para

excluir la presencia de otras coagulopatías o trastornos de la hemostasia primaria en las portadoras analizadas.

4.5. RIESGO VASCULAR EN PORTADORAS DE HEMOFILIA A.

4.5.1. Riesgo vascular en la población general.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una patología crónica, progresiva e insidiosa que pasa desapercibida en las edades medias de la vida. Es la primera causa de muerte prematura en Europa, produciéndose más del 80% de las muertes anuales por patología vascular en los países del primer mundo (Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM et al., 2012).

La expresión clínica objetiva de la enfermedad vascular acontece en las edades más avanzadas de la vida. Su incidencia y gravedad van en progresión como consecuencia del envejecimiento de la población. Se estima una pérdida de años ajustados por incapacidad (DALYs, del inglés disability-adjusted life years) en 2020 de 150 millones frente a los 85 millones de DALYs de 1990 (SIGN, 2007). Por este motivo, la puesta en práctica de medidas de prevención resulta básico.

Los principales factores de riesgo vascular se desglosan en la **Figura 5**; y los predisponentes y condicionales en la **Figura 6** (Meco JF y Pintó X, 2002). La enfermedad cardiovascular está directamente relacionada con la presencia de ciertos hábitos de vida como el tabaquismo, hábitos dietéticos inadecuados, sedentarismo y stress psicosocial.

Figura 5. Principales factores de riesgo vascular.

- **Edad.**
- **Sexo Masculino**
- **Tabaquismo.**
- **Hipertensión arterial.**
- **Exceso de colesterol total y colesterol LDL.**
- **Déficit de colesterol HDL.**

*La diabetes se considera equivalente isquémico y por tanto un factor de riesgo potencialmente mayor que el resto.

Figura 6. Factores de riesgo vascular predisponentes y condicionales.

- **FACTORES PREDISPONENTES**
- **Obesidad.**
- **Sedentarismo.**
- **Historia familiar de enfermedad coronaria prematura.**
- **Características raciales.**
- **Factores psicosociales.**
- **Menopausia.**

- **FACTORES CONDICIONALES**
- **Exceso de triglicéridos.**
- **Partículas LDL pequeñas y densas.**
- **Niveles elevados de homocisteína.**
- **Exceso de lipoproteína(a).**
- **Estados proinflamatorios.**

La Organización mundial de la Salud (OMS), afirma que el 75% de las muertes por ECV podrían ser evitadas modificando dichos hábitos de vida (World Health Federation, 2002). Por este motivo la prevención de las ECV es una de las principales preocupaciones para la población en general, los sistemas sanitarios y las instituciones políticas. Las recomendaciones básicas para su prevención son (Perk et al., 2012):

1. Evitar el hábito tabáquico.
2. Treinta minutos de actividad física al menos 5 veces por semana.
3. Adecuados hábitos dietéticos.
4. Evitar el sobrepeso y la obesidad.
5. Presión arterial inferior a 140/90 mmHg.
6. Colesterol en sangre inferior a 5 mmol/L o 190 mg/dL.
7. Metabolismo de la glucosa adecuado.
8. Prevenir el estrés.

Existen otras entidades clínicas reconocidas con de riesgo cardiovascular o susceptibles de ser prevenidas. Entre ellas encontramos el síndrome metabólico (SMet) (Third report of the National Cholesterol Education Program, 2002). Fue descrito por primera vez en 1988 (Reaven G, 1988) y fue introducido por la OMS como

entidad diagnóstica con criterios definidos en 1998 (Alberti KG y Zimmet PZ, 1998). El ATP III usó este término en su informe de 2001, y se convirtió en la definición más utilizada (Third report of the National Cholesterol Education Program, 2002). El SMet es un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV), caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial (PA) y obesidad (Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al., 2005; Balkau B y Charles MA 1999). Tiene una prevalencia del 15 al 40% de la población según los criterios diagnósticos que se utilicen (Ford ES, Giles WH y Dietz WH, 2002). Ha sido clasificado como situación protrombótica (Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR y Tracy RP, 2000) y de riesgo vascular (Festa A, D'Agostino R, Tracy RP y Haffner SM, 2002; Perk et al., 2012).

No está clara la relación entre patología cardiovascular y trombofilia congénita (Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Büller HR y Peters RJ, 2001; Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun L, Chaturvedi S, et al., 2011; Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE y Simancas-Racines D, 2013). Tan solo en algunas series se ha relacionado la presencia de hiperhomocisteinemia, FV Leiden y mutación del gen de la protrombina 20210A e isquemia arterial en sujetos jóvenes y fumadores (Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K y Hennekens CH, 1995; Boekholdt SM y Kramer MH, 2007; Ferro JM, Massaro AR y Mas JL, 2010; Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L et al., 2010). En el resto de los factores analizados en los estudios de trombofilia congénita habituales (resistencia a la proteína C activada, niveles de antitrombina, niveles de proteína C y S) no parecen tener ninguna implicación en la isquemia arterial (Lindhoff-Last E y Luxembourg B, 2008; Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F et al., 2009; Malarstig A y Hamsten A, 2010).

4.5.2. Cálculo de riesgo vascular de una población. Modelo de Framingham, SCORE y Edad Vascular.

El cálculo del riesgo vascular nos informa de la probabilidad de sufrir, o fallecer por, un evento vascular isquémico en un determinado periodo de tiempo. Conocer el riesgo vascular de un individuo nos permite individualizar las medidas de prevención y tratamiento en base al nivel de riesgo de los pacientes. Así mismo, nos ayuda a motivar a los pacientes, haciendo objetivable la disminución del riesgo tras la puesta en marcha de medidas de prevención. Hasta 1991, se consideraba como evento vascular solo la enfermedad coronaria. Anderson K, Odell P, Wilson P y Kannel WB (1991), introducen un nuevo concepto, el de la enfermedad vascular como una entidad única en la que se engloban la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular (ECV) y la arteriopatía periférica (APP) (Anderson et al., 1991).

Para calcular el riesgo cardiovascular global de un individuo podemos aplicar una serie de modelos matemáticos validados. En los últimos 35 años se han venido desarrollando distintos modelos de predicción de riesgo. A continuación describimos los más ampliamente aceptados.

MODELO DE FRAMINGHAM

El modelo de Framingham es la escala para el cálculo de riesgo vascular de mayor seguimiento y sobre la que tenemos más información. El modelo Framingham, permite la valoración del riesgo de sufrir un episodio coronario en los siguientes 10 años de vida de un sujeto con edad comprendida entre 30 y 70 años. El modelo ha sufrido modificaciones, desde su publicación original por Kannel WB, McGee D y Gordon T (1976) hasta la última versión de 2008 (D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al., 2008). Entre la primera y la última versión, la principal diferencia es que en la última no se considera puntuable la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo por electrocardiografía, ni las cifras de presión arterial diastólica. En la última versión se incluye el índice de masa corporal, que en las versiones iniciales no se consideraba para el cálculo (Dent THS, 2010). En las **Figuras 7 y 8** se describen los factores de riesgo contemplados la puntuación de cada factor. Existen tablas similares para el cálculo del riesgo de sufrir de forma concreta un episodio cerebrovascular (Wolf PA, D'Agostino RB y Belanger AJ, 1991) o de vasculopatía periférica (Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H y Wilson PW, 1997).

Figura 7. Puntuación del riesgo vascular en escala de Framingham en varones (modificado de Meco y Pinto, 2002).

1		2					3		6		
Edad (años)	Puntos	Puntos Edad					cHDL (mg/dl)	Puntos	Puntuación total	Riesgo a los 10 años (%)	
20-34	-9						≥ 60	-1	< 0	< 1	
35-39	-4						50-59	0	0	1	
40-44	0						40-49	1	1	1	
45-49	3						< 40	2	2	1	
50-54	6	20-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años		3	3	1	
55-59	8	4	3	2	1	0		4	4	1	
60-64	10	7	5	3	1	0		5	5	2	
65-69	11	9	6	4	2	1		6	6	2	
70-74	12	11	8	5	3	1		7	7	3	
75-79	13	≥ 280						8	8	4	
									9	9	5
									10	10	6
									11	11	8
									12	12	10
									13	13	12
									14	14	16
									15	15	20
									16	16	25
									> 17	> 17	≥ 30

1		2					3		6		
Edad (años)	Puntos	Puntos Edad					cHDL (mg/dl)	Puntos	Puntuación total	Riesgo a los 10 años (%)	
20-34	-7						≥ 60	-1	< 9	< 1	
35-39	-3						50-59	0	9	1	
40-44	0						40-49	1	10	1	
45-49	3						< 40	2	11	1	
50-54	6	20-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años		12	12	1	
55-59	8	4	3	2	1	1		13	13	2	
60-64	10	8	6	4	2	1		14	14	2	
65-69	12	11	8	5	3	2		15	15	3	
70-74	14	13	10	7	4	2		16	16	4	
75-79	16	≥ 280						17	17	5	
									18	18	6
									19	19	8
									20	20	11
									21	21	14
									22	22	18
									23	23	22
									24	24	27
									≥ 25	≥ 25	≥ 30

Figura 8. Puntuación del riesgo vascular en escala de Framingham en mujeres (modificado de Meco y Pinto, 2002).

Una revisión sistemática, que incluyó 27 estudios y un total de 71.727 participantes, comparó el riesgo coronario, y vascular global, estimado de acuerdo con las ecuaciones del estudio de Framingham, con el observado en otras cohortes (Brindle P, Beswick A, Fahey T y Ebrahim S, 2006). Se concluyó la dificultad de generalizar el modelo de Framingham a otras cohortes: se infraestimaba el riesgo en sujetos de alto riesgo (diabéticos, antecedente familiar de enfermedad vascular precoz) en

poblaciones de bajo riesgo como la del Reino Unido y lo sobreestima en otras como Alemania y Francia. Este tipo de error es difícil de corregir mediante una simple recalibración de la ecuación y sugiere que el modelo Framingham es ahora inadecuado para su uso en poblaciones que difieren significativamente de aquellas en la que se desarrolló.

La baja precisión de la ecuación de Framingham en otras cohortes se debe principalmente al importante descenso en el riesgo poblacional de cardiopatía coronaria desde que se estableció la cohorte inicial. Esto es consecuencia de la reducción de la prevalencia de factores de riesgo, especialmente el tabaquismo, a un mejor tratamiento de los factores de riesgo vascular y de las enfermedades cardiovasculares. Todo ello lleva a una disminución en la incidencia y mortalidad cardiovascular, no contempladas en dichas ecuaciones. Otras variables que justifican esta baja precisión son las influencias raciales y socioeconómicas. En la ecuación original del modelo Framingham, la población analizada es eminentemente blanca y de clase social próspera. Ello impide valorar de forma adecuada el riesgo de otras etnias y el complejo efecto de la situación socioeconómica sobre la enfermedad coronaria.

Una revisión sistemática más reciente de los estudios de validación arrojó luz sobre las razones para el comportamiento variable de las ecuaciones de Framingham (Eichler K, Puhon MA, Steurer J y Bachmann LM, 2007). Se encontró que la puntuación de Framingham se comporta bien en las cohortes de América del Norte y Australasia, pero consistentemente peor en cohortes europeas, donde tiende a sobreestimar el riesgo. Esto puede reflejar los riesgos subyacentes más bajos en las poblaciones europeas, junto con el impacto de las diferencias étnicas, genéticas y ambientales que el modelo de Framingham no contempla.

Las imprecisiones derivadas del uso de la ecuación de Framingham pueden conducir a sesgos con efectos perniciosos en la salud pública. De hecho, un estudio demuestra que la ecuación subestima sistemáticamente el riesgo cuando se aplica a un grupo de personas de las zonas de alta marginación, y de clases sociales con predominio de trabajadores manuales, en relación con los individuos más ricos; por lo que en las zonas desfavorecidas, un menor número de personas alcanzan los umbrales de tratamiento (Brindle P, McConnachie A, Upton M, Hart C, Davey Smith G y Watt G,

2005). Este tipo de sesgo puede conducir a decisiones clínicas susceptibles de exacerbar las desigualdades sanitarias asociadas al estatus socioeconómico.

Otra justificación para este desajuste de la aplicación del modelo Framingham es que no incluye factores de riesgo potencialmente importantes como antecedentes familiares de isquemia en familiares de primer grado, índice de masa corporal, el síndrome metabólico y sedentarismo. La importancia de estos factores se entiende mejor ahora; y algunos, como la obesidad, son además cada vez más prevalentes.

MODELO JOINT TASK FORCE OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND OTHER SOCIETIES ON CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE (MODELO SCORE EUROPEO).

Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P y Wood D, (1994) desarrollan las primeras recomendaciones para la prevención de la enfermedad coronaria por parte de la European Society of Cardiology, la European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. En 1998, junto a estas tres sociedades, the European Heart Network, the International Society of Behavioural Medicine y the European Society of General Practice/Family Medicine lanzan unas segundas recomendaciones (Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K et al., 1998). Finalmente se une a este conjunto la European Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation Europe dando lugar a la Joint Task Force (JTF), y como grupo lanzan una tercera revisión de las recomendaciones. La diferencia de esta última es que integra el concepto de Anderson et al. (1991), considerando la enfermedad vascular global y generando unas recomendaciones basadas en la base de datos del Systematic Coronary Risk Evaluation Project (SCORE).

El modelo SCORE (Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al., 2003) estima el riesgo de muerte por un acontecimiento vascular a 10 años. En éste sentido, el proyecto SCORE representó una ruptura con el enfoque de Framingham en varios aspectos. Desarrollado a partir de las bases de datos de 12 estudios de cohortes europeas, incluyó 205.178 personas (representando 2,7 millones de personas-años de observación). Los investigadores calcularon ecuaciones de estimación, por separado, para las enfermedades coronarias y no coronarias, para las regiones de alto riesgo y de bajo riesgo de Europa, y para el riesgo basado en el

colesterol total y la relación colesterol total/HDL. Las ecuaciones se basan sólo en cinco variables: sexo, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica y ya sea colesterol total o la relación de colesterol/HDL. Por lo tanto, el modelo SCORE tiene varias ventajas sobre el de Framingham, ya que está basado en cohortes europeas más recientes e incluye una población mucho más amplia y diversa.

El modelo SCORE ha generado unas tablas de colores en las que a cada paciente se le atribuye un riesgo según su sexo, hábito tabáquico, edad, presión arterial y colesterol total. En la **Figura 9**, se presenta el modelo SCORE de la quinta recomendación de la JTF para países de bajo riesgo vascular como el nuestro. En la **Figura 10** se presenta la de países de alto riesgo. España se considera de bajo riesgo. Esta definición implica un tasa de mortalidad por diabetes y patología vascular en sujetos entre 45 y 74 años inferior a 220 por cada 100.000 varones y 160 por 100.000 mujeres.

Figura 9. Tablas del modelo SCORE-Guía Europea 2012 para países de bajo riesgo vascular (modificado de Perk et al., 2012).

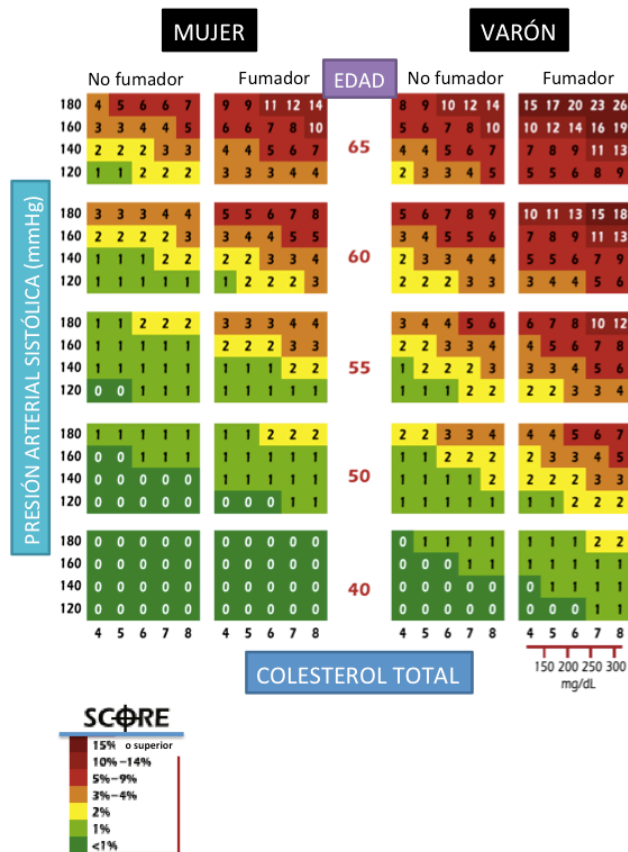
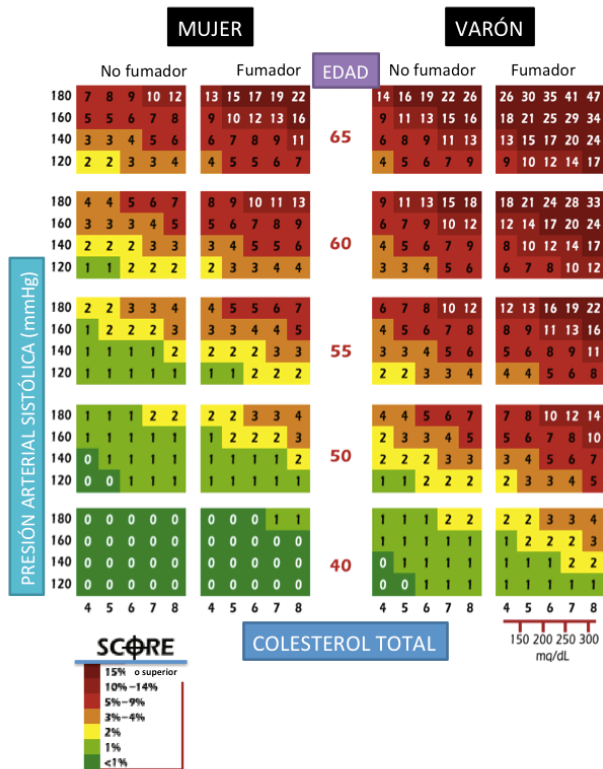


Figura 10. Tablas del modelo SCORE-Guía Europea 2012 para países de alto riesgo vascular (modificado de Perk et al., 2012).



La quinta actualización de la JTF se ha realizado en 2012. En ella se incorporan nuevas sociedades internacionales y el sistema GRADE para la ponderación de las evidencias utilizadas en las recomendaciones (Perk et al., 2012).

Según la quinta recomendación del JTF, los sujetos se clasifican en:

A. Muy alto riesgo vascular:

- Enfermedad cardiovascular demostrada.
- Diabetes mellitus con uno o más factores de riesgo vascular o daño orgánico (por ejemplo, microalbuminuria).
- Insuficiencia renal crónica severa (filtrado glomerular menor de 30 mL/min/1.73m²).
- SCORE mayor de 10%

B. Alto riesgo vascular:

- Factores de riesgo vascular de elevada trascendencia como la dislipemia familiar o hipertensión severa.

- Diabetes Mellitus sin factores de riesgo vascular asociados ni daño orgánico.
 - Insuficiencia renal crónica moderada (Filtrado glomerular 30-59 mL/min/1.73m²).
 - Score ≥ 5 y $< 10\%$.
- C. Riesgo moderado:
- SCORE $\geq 1\%$ y $< 5\%$.
- D. Bajo riesgo:
- SCORE menor de 1%.

Existen ciertas premisas que añadir a este esquema de graduación del riesgo vascular:

- El sedentarismo y la obesidad central incrementan el riesgo vascular. La obesidad incrementa el riesgo más en población joven que en sujetos de mayor edad (Perk et al., 2006).
- Los sujetos pertenecientes a clases sociales deprimidas y las minorías étnicas pueden tener mayor riesgo vascular (Perk et al., 2012).
- En sujetos diabéticos, cuanto mayor es el nivel de glucosa en sangre, mayor es el riesgo vascular (Perk et al., 2012).
- Niveles bajos de cHDL, niveles elevados de triglicéridos, fibrinógeno y lipoproteína a y b incrementan el riesgo vascular. Los niveles anormalmente descendidos de cHDL incrementan el riesgo de forma independiente al sexo y la edad (Perk et al., 2006; Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al., 2001; Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A et al., 2009).
- En sujetos asintomáticos pero con evidencias preclínicas de aterosclerosis (ej.: placa en ecografía doppler de carótida) tienen un mayor riesgo vascular (Sràmek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA y Rosendaal FR, 2000).
- Los sujetos con historia familiar de enfermedad vascular precoz tienen un mayor riesgo de padecer patología vascular (Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP et al., 2010).

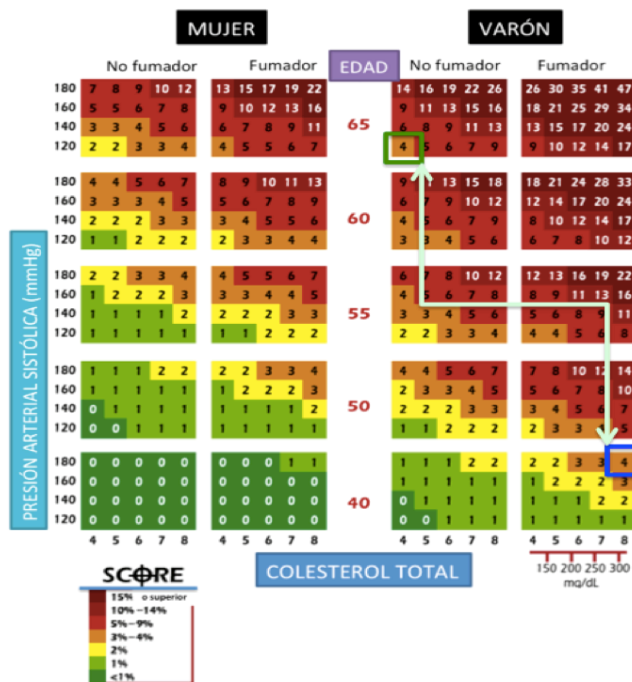
- Los sujetos jóvenes, las mujeres, los ancianos y las minorías étnicas están mal representadas en los estudios de riesgo vascular. Por este motivo las recomendaciones en este colectivo tienen menor peso (Perk et al., 2006).
- Los sujetos con personalidad depresiva y síntomas de ansiedad tienen peor pronóstico respecto al riesgo vascular, incluso estando en tratamiento y con la sintomatología controlada (Roest AM, Martens EJ, Denollet J y de Jonge P, 2010; Chida Y y Steptoe A, 2009; Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ y Conraads VM, 2010).

EDAD VASCULAR

Una de las limitaciones que tienen el método Framingham y SCORE, en general la estimación del riesgo absoluto, es que cuando se aplica en sujetos de edades intermedias (especialmente menores de 40 años) el riesgo absoluto sigue siendo relativamente bajo aunque tengan factores de riesgo vascular de peso asociados.

La tercera revisión de las recomendaciones de la JTF (De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al., 2004) hace hincapié en la necesidad de dar pautas de prevención y tratamiento en base al riesgo vascular relativo. La cuarta revisión de las recomendaciones de la JTF (Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al., 2007) incorpora por primera vez unas tablas de riesgo relativo (RR) definido como el riesgo absoluto del sujeto dividido por el de la población de igual edad y sexo pero sin factores de riesgo. Estos autores consideran sujetos de alto riesgo a los sujetos con RR mayor o igual a 5 y de muy alto riesgo aquellos con un RR mayor o igual a 10. No obstante, no establece medidas específicas de prevención o tratamiento en estos sujetos. Tan sólo hace referencia a que el RR es un modo de comunicar el nivel de riesgo vascular a sujetos jóvenes con factores de riesgo. Con ello se podría facilitar introducir medidas de modificación de estilos de vida y, eventualmente, recomendar tratamiento farmacológico, sin indicar cuales (Graham, 2007). En la **Figura 11** se ejemplifica el concepto de riesgo absoluto y relativo.

Figura 11. Simulación del cálculo de la edad vascular en el modelo SCORE (tabla modificada de Cuende et al., 2010).



Un sujeto varón de 40 años y factores de riesgo vascular hipertenso, fumador y hipercolesterolemia, (cuadrado azul) con un riesgo absoluto de 4 tendría un riesgo relativo equivalente a un varón de 65 años sin factores de riesgo vascular (cuadrado verde).

El concepto de edad vascular (EV), fue introducido por D'Agostino et al. (2008), quienes establecieron que la EV de un sujeto es igual a la edad que tendría una persona con el mismo nivel de riesgo cardiovascular estimado, pero con todos los factores de riesgo en niveles normales. Estos autores publicaron tablas de EV derivadas de las nuevas tablas de riesgo cardiovascular general obtenidas del estudio de Framingham (D'Agostino et al., 2008).

En 2010 se publicaron las primeras tablas de ECV basadas en el proyecto SCORE (Cuende JI, Cuende N y Calaveras-Lagartos J, 2010). Estas tablas, diseñadas tanto para países considerados de bajo riesgo vascular (**Figura 12**), como de alto riesgo (**Figura 13**), tienen el mismo esquema de casillas coloreadas que las tablas de riesgo absoluto del SCORE, pero con el número correspondiente a la EV dentro de cada casilla. En las mismas tablas se aporta la información correspondiente al riesgo absoluto (según el color de la casilla). También se sugiere en la publicación que no es preciso calibrar la EV, a diferencia del riesgo absoluto.

Figura 12. Tabla del cálculo de la edad vascular basada en el modelo SCORE para países de alto riesgo vascular (modificado de Cuende et al., 2010).

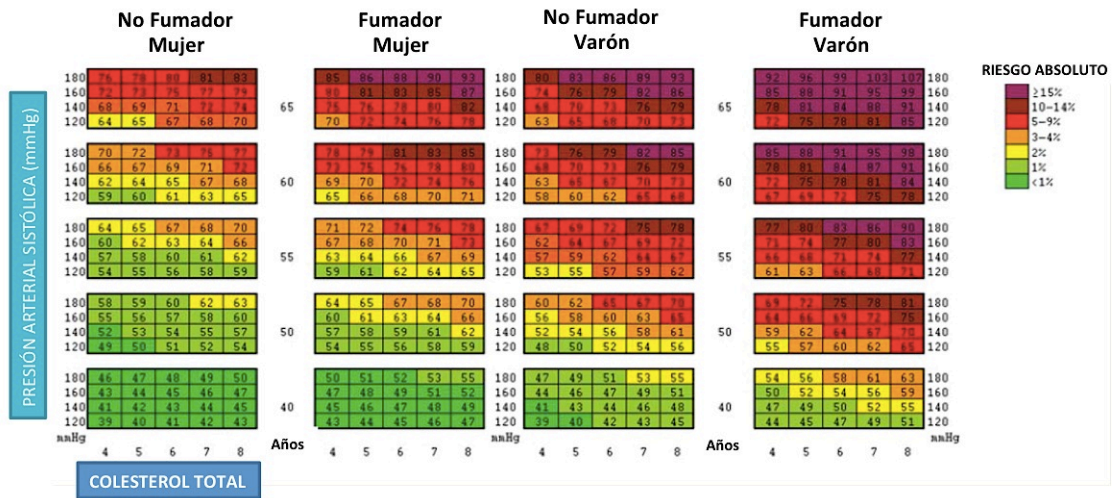
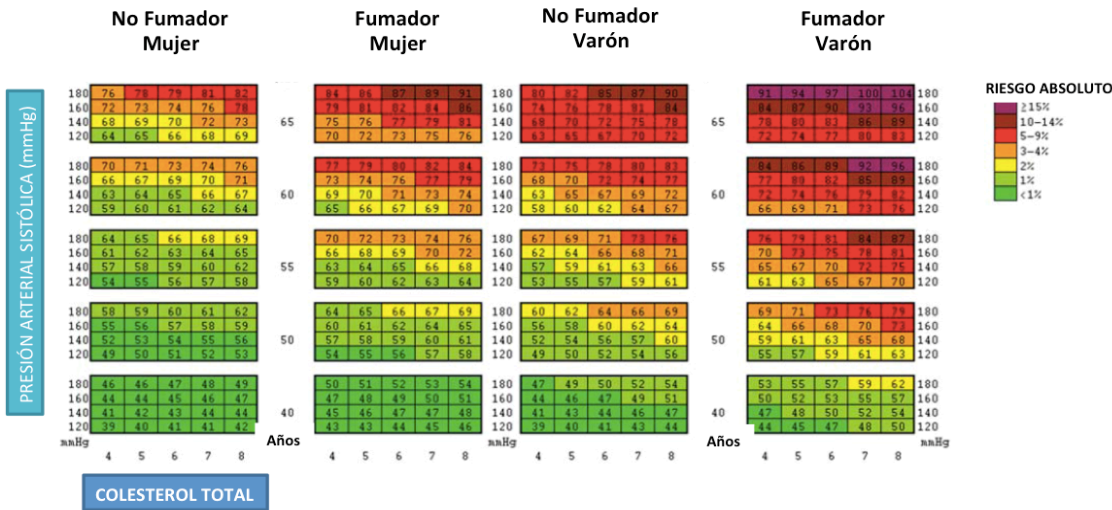


Figura 13. Tabla del cálculo de la edad vascular basada en el modelo SCORE para países de bajo riesgo vascular (modificado de Cuende et al., 2010).



Si las tablas de EV según SCORE publicadas (Cuende et al., 2010) se utilizan conjuntamente con la guía europea, podrían constituir un avance en el manejo de los pacientes, sobre todo en edades extremas, pues permite comunicar el estado de riesgo de los pacientes en términos inteligibles para ellos, y que asuman con mejor

conocimiento las indicaciones terapéuticas farmacológicas y de cambio de estilos de vida. La adherencia al tratamiento es un aspecto que también consideran las guías europeas, que resaltan que la adherencia de los pacientes es deficiente por razones multifactoriales. Entre estos motivos de baja adherencia, se encuentran la pobreza de la comunicación, que es compleja, escasa o confusa y, por parte del paciente, la ausencia de motivación o la juventud.

El concepto de EV, por lo tanto, simplifica la comunicación del estado de riesgo vascular del paciente y podría mejorar la adherencia. Ilustra los años que el paciente puede ganar o perder según controle o no sus factores de riesgo. Por lo tanto, es una herramienta muy útil en el manejo de los pacientes, especialmente los jóvenes. No obstante, por el momento, no hay directrices de objetivos y tratamientos basados en los valores de riesgo relativo ni de EV. Además, es preciso tener en cuenta que no mejora la capacidad predictiva del modelo en que se basa (en éste caso el modelo de Framingham) ya que no refleja el verdadero estado de la vasculatura. Como indican Marma AK y Lloyd-Jones D (2009), el concepto de EV es el resultado de una función de riesgo, estimación del riesgo a 10 años. Sin embargo, el riesgo relativo estimado en adultos jóvenes es indicativo del riesgo vascular a largo plazo, y sugiere la necesidad de poner en marcha una estrategia de reducción del riesgo a largo plazo en esta población. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Quevedo Aguado L y Valdivielso Felices P (2011), de acuerdo con Vasan RS y Kannel WB (2009) proponen explorar una estrategia de comunicación para sujetos jóvenes con múltiples factores de riesgo, y riesgo absoluto bajo, basada en el riesgo absoluto a más largo plazo y en el RR (Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM y Vasan RS, 2009).

4.5.3. Riesgo Vascular en España.

Existen escasas publicaciones sobre prevalencia de riesgo vascular estimado en población española. En este apartado describimos los trabajos encontrados.

Artigao-Rodenas LM, Carbayo-Herencia JA, División-Garrote JA, Gil-Guillén VF, Massó-Orozco J, Simarro-Rueda M et al. (2013), describen en una población de 959 sujetos de Albacete, entre 30 y 74 años, un riesgo vascular medio conforme a modelo de Framingham de 11.3% en mujeres y 19.7% en varones.

Sánchez Chaparro MA, Calvo Bonacho E, González Quintela A, Cabrera M, Sáinz JC, Fernández-Labander C, et al. (2011), analizan el riesgo vascular en 309.955 trabajadores españoles. Los sujetos son clasificados en base al riesgo vascular definido por el modelo SCORE 2003, considerando también como sujetos de alto riesgo aquellos con riesgo relativo mayor de 4, aquellos con enfermedad cardiovascular establecida, los diabéticos tipo 2 o aquellos con un FRV muy elevado. Con estas premisas, el 7.6% (95% CI 7.5-7.7) de los varones y el 1.7% (95% CI 1.6-1.8) de las mujeres presenta un riesgo cardiovascular elevado. Encuentran también que los sujetos con profesiones manuales, y los sectores como la agricultura o la construcción, presentan mayor riesgo vascular. En el mismo estudio (ICARIA), Calvo-Bonacho E, Ruilope LM, Sánchez-Chaparro MA, Cerezo C, Catalina-Romero C, Martínez-Muñoz P, et al. (2014), analizan 690.135 trabajadores españoles y los siguen durante un año. Encuentran que un SCORE de riesgo moderado o alto se asocia con mayor duración y coste de las bajas por acontecimientos cardiovasculares y no cardiovasculares observados en el periodo de seguimiento.

Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I (2007), intentan ajustar las tablas SCORE en población española a través del análisis de la mortalidad vascular de 2002. Establece que existen más de 3 millones de Españoles entre 40 y 74 años asintomáticos con riesgo vascular alto o muy alto susceptibles de consejo preventivo vascular.

Recientemente, se han publicado dos ecuaciones para calcular el riesgo cardiovascular global en población española. Una de ellas, derivada del estudio ERICE en 9 provincias españolas (Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR et al., 2008). La otra, del estudio FRESCO, sobre 11 cohortes poblacionales de 7 regiones españolas (Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ et al. 2014). La adaptación del estudio de Framingham a nuestro medio (Framingham-REGICOR) también ha sido validada (Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R et al., 2011).

4.5.4. Riesgo vascular en hemofilia.

Los pacientes con hemofilia sin inhibidor tienen a día de hoy una esperanza de vida

muy similar al resto de la población (Dolan G, 2010; Khleif AA, Rodriguez N, Brown D y Escobar MA, 2011). Como consecuencia de este envejecimiento, encontramos de forma cada vez más frecuente, episodios de enfermedad cardiovascular en forma de eventos isquémicos o trombóticos (Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens G, 2009; Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B, 2006). Goel R y Krishnamurti L (2012), analizan en los hospitales estadounidenses los motivos de consulta Urgente de sujetos con hemofilia mayores de 18 años. El primer motivo de consulta no son los eventos hemorrágicos severos, sino cuadros de hipertensión arterial mal controlada y su sintomatología secundaria. La segunda causa son las complicaciones de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), secundaria, en la mayoría de los casos, al uso de derivados plasmáticos de factor en los años previos al conocimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del VHC. Finalmente, la tercera causa de consulta son los cuadros de cardiopatía isquémica.

La prevalencia de factores de riesgo vascular en los pacientes con hemofilia parece similar o incluso superior a la del resto de la población (Kamphuisen W y Cate. H, 2014). Algunos trabajos han identificado mayores tasas de HTA, medicación por patología cardíaca y tabaquismo en este grupo (Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruij M, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M et al., 2011). Un factor de riesgo cardiovascular reconocido como es el sobrepeso, se ha triplicado entre los pacientes con hemofilia en los últimos años (HofstedeFG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR y Peters M, 2008).

Existe un único estudio en población hemofílica en el que se evalúa el riesgo de padecer un evento isquémico a 10 años (Sait AS, Kuo A, Bettencourt R, Bergstrom J, Allison M y von Drygalski A, 2014). Estos autores aplican de forma retrospectiva el Framingham National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel (NCEP/ATP) III en sujetos norteamericanos mayores de 20 años con hemofilia. Comparan los resultados con los del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Encuentran que la prevalencia de HTA es mayor, pero la de hipercolesterolemia y tabaquismo es menor. Sin embargo la proporción de sujetos con bajo riesgo (menor de 10%) era inferior entre los sujetos con hemofilia, 61% vs. 77.5%,

p 0.005. También se objetivó que el riesgo es menor en sujetos con hemofilia y VHC por presentar menor tasa de dislipemia. Dado el pequeño tamaño de la serie analizada (n: 89 pacientes), no puede realizarse análisis por subgrupos que establezca si la hemofilia como tal es un factor protector de riesgo vascular.

Desconocemos la incidencia real de eventos vasculares en los pacientes con hemofilia, por ello es una cuestión a debate si el estado de hipocoagulación inducido por la hemofilia realmente reduce la mortalidad cardiovascular (Rizwan I, Minuk L, Jackson S y Iorio A, 2015). Lo que si sabemos es que en las series publicadas hasta el momento, la mortalidad secundaria a eventos cardiovasculares isquémicos es la segunda causa de muerte en este colectivo, por delante de los eventos hemorrágicos (Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmström M, Nilsson JÅ, Berntorp E et al., 2013).

Las series iniciales encuentran menor severidad y mortalidad de los eventos embólicos en esta población (Tuinenburg et al., 2007). Trabajos más recientes, con series de pacientes que oscilan entre 187 (Ragni MV, Moore CG, 2011) y 196 (Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, Greist A y Shapiro D, 2011) sujetos discrepan al respecto. En estas series se ha comunicado una incidencia, severidad y mortalidad similares a las de las poblaciones general de referencia sin diagnóstico de coagulopatía. Biere-Rafi et al. (2011), analizan de forma sistemática 15 estudios longitudinales y transversales en los que se evalúan 19.242 pacientes con coagulopatías, 14.754 de ellos con hemofilia A. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad vascular en la población con hemofilia (ratio estandarizado de mortalidad 0.51, 0.24-1.09, intervalo de confianza del 95%). Esto ha sido validado por el grupo sueco (Lövdahl et al., 2013). Existe un estudio hasta el momento que describe una mayor mortalidad vascular en pacientes con hemofilia. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H et al. (2000), encuentran en su población de pacientes con hemofilia una mortalidad por infarto agudo de miocardio tres veces superior en los 2950 sujetos con hemofilia analizados que en la población control de la misma edad.

Esta discrepancia entre igual o mayor incidencia de factores de riesgo vascular y, a priori menor o igual incidencia y morbimortalidad de eventos isquémicos, no tiene una

explicación fisiopatológica clara. Algunos autores, usando modelos experimentales, proponen que los sujetos con coagulopatía tienen menor número de lesiones arterioscleróticas precoces. En este sentido, se ha objetivado cómo en ratones knockout para la apolipoproteína E y mutación null para el receptor de lipoproteínas de baja densidad (ambas circunstancias pro-arterioscleróticas), y déficit de FVIII, la tasa de aterosclerosis es menor (Khallou-Laschet J, Caligiuri G, Tupin E, Gaston AT, Poirier B, Groyer E et al., 2005 ; Fabri DR, de Paula EV, Costa DS, Annichino- Bizzacchi JM y Arruda VR, 2011). Además, la estructura inicial de las placas de ateroma en sujetos con hemofilia presenta menor cantidad de fibrinógeno, fibrina y plaquetas que las de individuos sin hemofilia (Kamphuisen W y Cate H, 2014). Esto no parece traducirse en un beneficio clínico. Se ha comparado el grosor de la íntima de carótida y femoral de sujetos con hemofilia y población sana con factores de riesgo vascular similares (Sartori MT, Bilora F, Zanon E, Varvarikis C, Saggiorato G, Campagnolo E et al., 2008) y el índice de calcificación de las coronarias (Tuinenburg A, Rutten A, Kavousi M, Leebeek FW, Ypma PF, Laros-van Gorkom BA, et al., 2012) sin que se encuentren diferencias.

Otro factor de riesgo vascular por dilucidar en sujetos con hemofilia es la infección por VIH, virus de la hepatitis B (VHB) y VHC. Se trata de factores de riesgo vascular reconocidos por la inducción de un estado de inflamación crónica. En la población de pacientes con hemofilia son infecciones de cierta prevalencia cuya influencia en el perfil cardiovascular puede establecer diferencias no analizadas (Saber AA, Aboolian A, LaRaja RD, Baron H y Hanna K, 2001; Majluf-Cruz A, Silva-Estrada M, Sánchez-Barboza R, Montiel-Manzano G, Treviño-Pérez S, Santoscoy-Gómez M et al., 2004).

Desde el punto de vista de la trombosis venosa nos encontramos en la misma tesitura, ya que los datos de los que disponemos se limitan a series de casos (Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R y Girolami B, 2006; Franchini M, 2004). Respecto a la asociación de trombofilia congénita y hemofilia existen trabajos que apuntan a un influencia de la misma en el fenotipo hemorrágico del paciente con coagulopatía haciéndolo menos severo. Desconocemos su trascendencia respecto al riesgo de trombosis en estos pacientes (Dargaud et al., 2004; Kurnik K, Kreuz W, Horneff S, Düring C, Schobess R, Bidlingmaier C et al. , 2007).

Dados los costes sanitarios y económicos del manejo y tratamiento de eventos isquémicos y trombóticos en la población de pacientes con hemofilia, resulta del máximo interés cualquier iniciativa que pretenda esclarecer el riesgo cardiovascular real de estos pacientes y diseñar la mejor estrategia de antiagregación, anticoagulación y terapia sustitutiva hemostática de soporte en caso de estar indicada; además del control adecuado de los factores de riesgo detectados.

4.5.5. Riesgo vascular en portadoras de hemofilia.

Hasta el momento, en nuestro conocimiento, solo se ha publicado un trabajo en este sentido, en el que se valora la mortalidad por patología vascular en portadoras de hemofilia (Srámek A, Kriek M y Rosendaal FR, 2003). Se trata de una serie retrospectiva de casos en la que se evalúa una cohorte de 1.012 mujeres madres de sujetos con hemofilia. Son mujeres nacidas en Holanda entre 1861 y 2000. Se analizan las causas de muerte según la información disponible en los registros civiles. Encuentran una reducción de la mortalidad del 22% respecto a la población general (261 muertes frente a las 333.74 esperadas, ratio estandarizado de mortalidad de 0.78, 0.69–0.88, intervalo de confianza de 95%). Describen un 36% de reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica, no así la secundaria a isquemia del sistema nervioso central.

Es difícil argumentar de forma clara el hallazgo. En primer lugar porque no se analizan factores de riesgo vascular con respecto a la población control. Otros argumentos son que se trata de mujeres no nulíparas y sabemos que la mortalidad global en el colectivo de las nulíparas es mayor (Lund E, Arnesen E y Borgan JK, 1990). También debemos tener en cuenta que las mujeres portadoras acuden a centros de referencia para dar a luz, lo que puede reducir la mortalidad relacionada con el parto. Finalmente, el saberse portadoras y/o pacientes con coagulopatía puede favorecer hábitos de vida saludables que mejoren sus expectativas de vida.

No existen estudios sobre la prevalencia de factores de riesgo vascular en portadoras de hemofilia, su riesgo de sufrir un evento vascular o de morir a consecuencia del mismo. No existen trabajos que relacionen el perfil de riesgo hemorrágico y los niveles de FVIII circulante en portadoras de hemofilia y su perfil de riesgo vascular.

4.6. ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y CALIDAD DE VIDA EN PORTADORAS DE HEMOFILIA.

En general, la concienciación y formación de las mujeres portadoras de hemofilia giran en torno a sus cualidades de transmisoras y cuidadoras de los pacientes varones afectados de hemofilia. Dunn y colaboradores (Dunn NF, Miller R, Griffioen A y Lee CA, 2008) tras realizar una encuesta a 105 portadoras de hemofilia y familiares pusieron de manifiesto una serie de datos de gran interés. El primero de ellos es que la gran mayoría de las portadoras eran estudiadas con el objeto de definir su faceta de futura madre que transmite una enfermedad, y no para detectar trastornos de la hemostasia que pudieran generarle a ella problemas de salud. La mayoría de las mujeres portadoras de hemofilia A entre 18 y 39 pensaban que la mejor edad para ser estudiadas era antes de los 2 años. Sin embargo, un 44% de los padres de las portadoras consideran que el mejor momento para hacer el estudio es entre los 10 y los 15 años. La justificación es que valoran como imprescindible que las portadoras consientan en ello dada la trascendencia de la decisión para la descendencia. Otro dato interesante es que las familias y portadoras justifican acudir al hematólogo o al hospital como la forma de integrarse en el mundo de la hemofilia como colaboradoras en el manejo del tratamiento de sus hijos o hermanos, pero no como pacientes de una patología en primera persona.

El sentimiento de culpa es el gran protagonista de la mayoría de las relaciones de las portadoras con sus hijos al que se suma el estrés de la cuidadora crónica, aspecto éste muy reconocido en otras patologías (Cousino MK y Hazen RA, 2013; Saban KL, Sherwood PR, DeVon HA y Hynes DM, 2010). Recientemente, Torres-Ortuño, A., Cuesta-Barriuso, R., & Nieto-Munuera, J. (2014), analiza como el grado de estrés es mayor en las madres que en los padres de hijos con hemofilia. No encontramos trabajos que comparen el estrés entre portadoras de hemofilia A y la población general. Tampoco tenemos referencias de la prevalencia de ansiedad y depresión en esta población.

Con respecto a la calidad de vida de las mujeres portadoras de hemofilia no existe ningún cuestionario de valoración específico y validado. Siddiqi A, Ebrahim S, Soucie JM, Parker CS y Atrash HK. (2010), evalúan los años de vida perdidos por mortalidad y

morbilidad en la población de hemofílicos y portadoras de Estados Unidos. La valoración de los mismos la realiza en base al cuestionario European Quality of Life Questionnaire, 5th revision (EuroQol or EQ-5D) (The EuroQol Group, 1990). Los años de vida perdidos por mortalidad y morbilidad son ajustados para dar el resultado en años de vida perdidos ajustados por discapacidad. Las mujeres portadoras presentan 2 DALYs por cada 100,000 de ellas.

Otros dos trabajos han sido publicados utilizando el cuestionario de calidad de vida SF-36 (Olsson A., Hellgren M., Berntorp E., Baghaei F., 2015; Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun MR y Sidonio RF, 2015). El primero de ellos es el de Gilbert et al (2015), que comparan la calidad de vida de 42 portadoras de hemofilia y 36 mujeres con hijos afectados de cáncer. Encuentran peor puntuación entre las portadoras en los dominios Dolor, Rol Emocional y Salud General. El segundo es el de Olsson et al. (2015). Estos autores comparan un grupo de 124 portadoras de hemofilia A y B y 90 controles. No encuentran diferencias entre las portadoras y los controles. Solo en el grupo de portadoras sintomáticas describen peor puntuación en los dominios de Actividad Social, Salud Mental y Salud General.

Existe un último trabajo en el que no se compara de forma directa portadoras de hemofilia con sujetos controles, sino padres de niños con hemofilia con padres de niños con patología oncológica (Lindvall, K., von Mackensen, S., Elmstahl, S., Khair, K. S., Ljung, R., et al., 2014). Describe peor puntuación en los progenitores de niños con hemofilia en Actividad Física, Rol Físico, Vitalidad, Rol Emocional, Salud Mental y Salud General. La puntuación exacta de las portadoras de hemofilia no se desglosa

Se debe ayudar al colectivo de mujeres portadoras de hemofilia a encarar sus sentimientos y encauzarlos de forma constructiva hacia una vivencia normalizada de la enfermedad de su familiar y de la que ella es también protagonista. Es fundamental hacer llegar el concepto de “no culpabilidad” y evitar chantajes por parte del propio hijo o el resto de la familia. Ellas son tan sufridoras de la enfermedad como el hemofílico, tanto física (portadora sintomática) como psicológicamente (estrés de la cuidadora crónica). Se debe intentar detectar aquellos casos de mala adaptación y ponerlas en contacto con los profesionales especializados que puedan ayudarlas. Para todo ello la información adecuada en tiempo y forma resulta crucial. Gregory M,

Boddington P, Dimond R, Atkinson P, Clarke A y Collins P (2007), analizan como han sido informadas del estado de portadora y sus implicaciones 44 mujeres. Todas ellas diferencian claramente dos niveles de información. La primera, la del hospital, en las que se les informa de manera objetiva de cual es el tipo de alteración genética, tipo de hemofilia, gravedad de la misma y riesgo de transmisión. También afirman que se les informa de cuales son los niveles de FVIII que presentan y la trascendencia clínica que puede tener. La mayoría de ellas definen esta información como muy teórica y difícil de procesar. El otro nivel de información es el de su casa. Lo reconocen como más práctico y que les ayuda a normalizar el carácter de portadora aunque a ritmos muy diferentes según las familias. En general, en las portadoras diagnosticadas tras el hallazgo de hemofilia en un hermano la información suele ser más precoz ya que lo normal es que colabore en los cuidados del varón afecto. En las portadoras obligadas es más común la escasez de información hasta la adolescencia, ya que el padre suele necesitar menos cuidados y la retrasa a diferencia de si el hermano es el afecto.

El papel de las Asociaciones de Hemofilia puede ser crucial. En este entorno en el que no hay que dar explicaciones a terceros sobre la Hemofilia o sus consecuencias, la mujer puede relajarse y compartir con otras personas de su mismo sexo y con problemas similares, sus inquietudes y encontrar una manera de encauzarlas. Preguntas como ¿es necesario hacer estudios de sangre distintos de los genéticos?; ¿qué problemas, qué síntomas se pueden tener?; ¿hay tratamiento?; ¿cómo se puede prevenir?; ¿dónde están y quién son los hematólogos o centros de referencia?; ¿cómo contactar con ellos?. En definitiva trabajar en el camino de la información y la creación de la idea de un colectivo independiente del hemofílico y con sus propias peculiaridades. El objetivo es conseguir que las propias portadoras sean conscientes de su realidad clínica, desconocida en una gran mayoría de casos. De otro lado, formar al colectivo sanitario en esta población permitiendo la identificación de situaciones y la búsqueda de soluciones.



5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



Tras analizar la literatura disponible, se pone de manifiesto la carencia de evidencias científicas sobre el fenotipo y riesgo de sangrado real en portadoras de hemofilia A. La bibliografía describe una mayor incidencia de hemorragias incluso en sujetos con cifras de FVIII:c superiores a 40%, nivel hemostático básico, sin que exista una justificación fisiopatológica clara. No tenemos información sobre el riesgo vascular de las mismas, y si éste está condicionado por el fenotipo hemorrágico y los niveles de FVIII. Tampoco ha sido evaluado hasta el momento el grado de ansiedad y depresión de este colectivo, ni su nivel de calidad de vida. Estos antecedentes, justifican proponer las siguientes hipótesis y objetivos de investigación:

Proponemos las siguientes hipótesis de trabajo:

- La prevalencia de sangrado es mayor en portadoras de hemofilia A que en las sujetos controles sin coagulopatía conocida.
- La prevalencia de sangrado es mayor en las portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII inferiores a 60% que en las que tienen niveles de FVIII superiores.
- El riesgo cardiovascular es menor en las portadoras de hemofilia A que en la población control.
- El riesgo vascular en portadoras de hemofilia A con FVIII menor o igual a 60% es menor que en las que tienen niveles de FVIII superiores.
- El nivel de ansiedad y depresión en las portadoras de hemofilia es mayor que en la población control dado su carácter de transmisora de una enfermedad crónica potencialmente severa y de cuidadora en la mayoría de los casos.
- La calidad de vida es inferior en la población de portadoras que en la población control, y ello se asocia a una mayor incidencia y gravedad de los sangrados (perfil hemorrágico) y al carácter de portadora de una enfermedad congénita crónica y cuidadora del sujeto afecto en la mayoría de los casos.

Para dar respuesta a estas hipótesis proponemos los siguientes objetivos:

1. Identificar y evaluar a las portadoras de hemofilia A de nuestro medio.
2. Análisis comparativo del riesgo de sangrado y tipo de sangrado en la población de portadoras vs controles del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.

3. Análisis comparativo de la prevalencia de factores de riesgo vascular (FRV), síndrome metabólico (SMet) conforme a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) y riesgo cardiovascular (RCV) global (Framingham, SCORE, edad vascular) en la población de portadoras vs controles del Centro de Prevención de Riesgos laborales de Málaga e ICARIA genetic substudy.
4. Análisis comparativo de la calidad de vida, ansiedad y depresión en la población de portadoras vs controles del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.





6. METODOLOGÍA



6.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal de un solo centro, comparativo del perfil hemorrágico, el riesgo cardiovascular, el nivel de ansiedad-depresión, y la calidad de vida, de portadoras de hemofilia A y un grupo control constituido por mujeres sin historia personal o familiar de coagulopatía congénita o adquirida.

6.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Nuestra población censada de portadoras de hemofilia A confirmadas es de 81 mujeres. Entre junio de 2012 y octubre de 2013 se incluyeron 69 portadoras; Entre noviembre de 2013 y octubre de 2014, 138 controles. Esta serie resulta suficiente para conseguir la potencia estadística prevista (ver apartado 6.7. Análisis de los datos).

A los estrictos efectos de comparar la prevalencia de FRV y RCV global se ha usado un segundo grupo control procedente de reconocimientos médicos laborales de una mutua de accidentes de trabajo, emparejadas por edad e IMC.

6.2.1. Población de portadoras de hemofilia A:

La primera cuestión básica para poner en marcha este estudio fue identificar a las portadoras de hemofilia A de nuestro medio. Para ello, han sido revisados los archivos de historias clínicas de la consulta de Hematología y árboles genealógicos de las familias afectas en busca de los nombres y datos necesarios para este fin. Entre portadoras confirmadas por estudio genético y portadoras obligadas encontramos un total de 81 mujeres portadoras de hemofilia A.

Se contactó de forma directa con cada una de las portadoras identificadas y se les ofreció la posibilidad de ser valoradas en la Consulta Externa de Hematología del Hospital Regional Universitario de Málaga. La justificación y el objetivo básico de este estudio, fue transmitir la importancia de ser evaluadas desde el punto de vista clínico para conocer los niveles de FVIII:c de las mismas y su riesgo hemorrágico. Una vez determinado, facilitarles seguimiento y tratamiento en la situaciones en las que esté indicado.

Solo se conocían los niveles de FVIII:c de dos portadoras, el resto solo habían sido informadas de su carácter de portadoras y transmisoras de una enfermedad congénita pero no de la posibilidad de ser sujeto paciente con riesgo hemorrágico. A aquellas que aceptaron, se les organizó una primera visita como paciente en nuestro Centro. Ello tubo lugar a través de la gestoría de usuarios del Centro usando el programa Diraya del SSPA (Sistema Sanitario Público Andaluz) previa autorización del Hematólogo responsable del Área de Coagulopatías.

A las 72 portadoras que acudieron a esta primera visita, se les informó de la posibilidad de participar en el estudio que ahora describimos. Se les entregó a todas una hoja informativa sobre el estudio (**Anexo 1**) y se les dio tiempo a hacer cuantas preguntas desearan al respecto. Finalmente, 69 portadoras consintieron en participar en este proyecto. Lo hicieron de forma verbal (registrado en la historia clínica del Centro) y escrita a través del consentimiento informado desarrollado a tal efecto (**Anexo 3**). El consentimiento se cumplimento por duplicado. Todas las portadoras incluidas tienen un original del consentimiento informado y de la hoja informativa en su poder. El otro original del consentimiento permanece en la historia clínica del Centro junto con la documentación resultante de su valoración de la cada portadora. Estos documentos serán custodiados en el Hospital Regional de Málaga.

Una vez aceptada la inclusión en el estudio, cada portadora quedó identificada por un código que garantiza la confidencialidad de los datos a la hora de su explotación. El código está formado por la letra P seguida de un guión y un dígito de 3 cifras en el que se refleja el orden de inclusión. Ejemplo, P-001, es la primera portadora incluida. Este número es el que codifica la ficha de cada portadora. Hemos elaborado un documento llamado “Hoja de gestión de portadoras”, en el que se vincula el código de la portadora evaluada con su nombre y número de historia clínica (**Anexo 6**). A dicho documento solo tiene acceso el investigador principal. Su necesidad es la de poder contrastar datos a lo largo del estudio o en caso de datos clínicos patológicos poder identificar a la paciente y tomar las medidas oportunas.

6.2.2. Grupo control:

Para la comparación con la población general se estudiaron dos sujetos controles por cada portadora, un total de 138. Los sujetos controles proceden del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM). Se trata de mujeres que acuden a su revisión laboral de salud, a las que propusimos ser incluidas en este proyecto.

Para evitar sesgos, los controles fueron incluidos de forma consecutiva según orden de asistencia al CPRLM. Cada sujeto control ha sido informado de las características del estudio y la justificación de su participación a través de una hoja informativa elaborada al respecto (**Anexo 2**). Tras dar tiempo a los controles para hacer cuantas preguntas considerasen necesarias, aquellos sujetos interesados dieron su consentimiento voluntario oral y de forma escrita a través del documento elaborado para este fin (**Anexo 4**). El sujeto control tiene en su poder un original de la hoja de información y del consentimiento. En los archivos de nuestro Servicio de Hematología queda custodiado otro original del consentimiento informado junto a la documentación del estudio.

Una vez aceptada la inclusión en el estudio, cada control quedará identificada por un código que garantiza la confidencialidad de los datos durante su explotación. El código está formado por las letras CP seguidas de un guión y un dígito de 3 cifras que refleja el orden de inclusión. Por ejemplo, CP-001, será el primer sujeto control incluido. Este número será el que codifique la ficha de cada control. Hemos elaborado un documento llamado “Hoja de gestión de controles”, en la que se vincula el código de la sujeto control con su nombre y número de historia en el CPRLM (**Anexo 7**). A dicho documento solo tiene acceso el responsable del estudio en el CPRLM y el investigador principal y está custodiado en los archivos del estudio en el Hospital Regional Universitario de Málaga con el resto de documentación del mismo. Su necesidad es la de poder contrastar datos a lo largo del estudio o en caso de datos clínicos patológicos poder identificar al sujeto control y tomar las medidas oportunas. Se propuso participar a un total de 153 mujeres controles de las que aceptaron 138.

Dada la inclusión consecutiva de los controles para evitar sesgos de selección, era posible que encontrásemos diferencias en la edad y el índice de masa corporal (IMC) entre la población a estudio y la control. Esto dificultaría la valoración de la prevalencia de otros factores de riesgo. Para solventar este posible problema, y a los estrictos

efectos de comparar la prevalencia de FRV y el riesgo cardiovascular global, hemos incluido un segundo grupo control emparejados por edad, sexo e IMC. Este grupo control ha sido seleccionado de una base de datos previamente existente de una población de mujeres trabajadoras estudiadas en ICARIA genetic substudy en el contexto de revisiones laborales. Las características del ICARIA genenetic substudy han sido publicadas previamente (Ariza MJ, Sánchez-Chaparro MA, Barón FJ, Hornos AM, Calvo-Bonacho E, Rioja J, et al., 2010). En esta base de datos se registran factores de riesgo vascular y riesgo vascular según modelo SCORE 2003 y Guía Europea de Prevención Cardiovascular (Conroy et al., 2003).

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Criterios de inclusión portadoras:
 - Ser mujer.
 - Ser portadora de hemofilia A.
 - Firma del consentimiento informado por el sujeto o representante legal.
 - Ser mayor de 18 años y menor de 70 años.
- Criterios de exclusión portadoras:
 - Embarazo en el momento de la toma de muestras o en el mes previo.
- Criterios de inclusión control del CPRLM:
 - Ser mujer.
 - Firma de consentimiento informado por el sujeto o representante legal.
 - Ser mayor de 18 años y menor de 70 años.
- Criterios de exclusión de controles del CPRLM :
 - Padecer patología hemorrágica adquirida conocida (hepatopatía con repercusión en los tiempos de coagulación, insuficiencia renal severa, tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes).
 - Padecer o tener antecedentes familiares de patología hemorrágica congénita.
 - Embarazo en el momento de la toma de muestras o en el mes previo.

6.4. PROCESO DE VALORACIÓN DE MUJERES PORTADORAS DE HEMOFILIA A Y DE LOS SUJETOS CONTROL.

6.4.1. Valoración de portadoras de hemofilia A.

Una vez confirmada la inclusión de la portadora en el estudio, en la misma visita se hace la valoración de la paciente. Todos los datos de la misma se registran en la ficha elaborada para tal fin (**Anexo 5**) y en la que la paciente queda identificada con su código de estudio sin ningún otro dato que pueda identificarla. En el documento “Hoja de gestión de portadoras” (**Anexo 6**) queda registrado el nombre, número de historia clínica y código de identificación de la portadora para garantizar la anonimización de sus datos, permitiendo su explotación.

La visita se estructura en anamnesis, exploración física y posterior extracción de muestras. En primer lugar realizamos la anamnesis de la portadora. Se interrogó sobre los antecedentes familiares médicos y relacionados con la hemofilia (el tipo de hemofilia, grado de severidad, fenotipo clínico y genealogía en las portadoras). En los antecedentes personales médicos de los sujetos evaluados se incluyó la presencia de factores de riesgo vascular, hábitos tóxicos, actividad física semanal, medicación habitual, cirugías previas y otras patologías que pudiera presentar. Todo ello, junto con los datos y los pruebas analíticas descritas en el apartado 6.5.5. nos permiten aplicar a los sujetos las escalas de riesgo vascular que proponemos en este estudio y que se describen en el apartado 6.5.2. *Escalas de valoración del riesgo vascular*. En segundo lugar, valoramos el perfil individual hemorrágico utilizando las escalas de la ISTH-BAT y el PBAC. Estos scores son descritos y se justifica su elección en el apartado 6.5.1. Finalmente, se evaluó el grado de ansiedad y depresión con la escala Goldberg (Goldberg DP y Hillier VF, 1979) y la calidad de vida usando el cuestionario SF-36 (Ware et al., 1993). En los apartados 6.5.3. y 6.5.4. se describen y se justifica el uso de los cuestionarios propuestos.

Una vez realizada la anamnesis pasamos a la exploración física de los sujetos. Realizamos una exploración física estándar para obtener datos objetivos y signos clínicos relacionados con los antecedentes clínicos personales y posible sintomatología hemorrágica (Simel DL, 2011). La exploración física incluye la determinación del peso,

en kilogramos (Kg) y la talla en centímetros (cm) de los sujetos a estudio. Para ello utilizamos una báscula mecánica de columna, con pesa antideslizante, modelo SECA 711, referencia 039-SA711-702-1994 de Quirumed®. El perímetro abdominal ha sido medido con una cinta métrica estándar siguiendo las recomendaciones de nacionales e internacionales (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), 2000; Balkau B y Charles MA, 1999). El sujeto a estudio en pie y ambos pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado. Luego rodeamos su abdomen con la cinta métrica a la altura del ombligo, buscando lateralmente un punto medio entre las últimas costillas y el reborde de las palas iliacas. Sin presionar hacer una inspiración profunda y al momento sacar el aire.

También medimos la presión arterial al sujeto evaluado. Para la medición de la presión arterial utilizamos el tensiómetro electrónico de brazo Omron M6 Comfort HEM-7321-E. Se hicieron dos medidas, una al inicio de la exploración física y otra al finalizarla, considerando siempre un mínimo de 5 minutos entre una medida y la siguiente. La presión arterial se expresó en milímetros de mercurio y quedaron registrados cada uno de los resultados de las medidas en la ficha del sujeto. Todos los datos de la exploración física quedaron registrados en la ficha de cada sujeto.

Finalmente se realizó la extracción de muestras necesarias. Todas ellas fueron las habituales y establecidas en la práctica clínica habitual para excluir el diagnóstico de coagulopatía y calcular el riesgo vascular en cualquier sujeto. No se realizan estudios diferentes de los indicados de forma rutinaria. Todos los datos de laboratorio quedaron igualmente registrados en la ficha de trabajo de cada sujeto (**Anexo 5**).

Una vez obtenido todos los resultados y conclusiones sobre el estado de salud de cada portadora (riesgo hemorrágico, RCV, nivel de ansiedad/estrés y calidad de vida), se comunicaron a la persona valorada como informe clínico. En este informe se incluyeron las recomendaciones de salud pertinentes:

1. Medidas preventivas y de tratamiento en caso de coagulopatía sintomática.
2. Teléfonos de contacto con el hematólogo de referencia y de gestión de citas.
3. Información sobre probabilidades y riesgos de la transmisión de la hemofilia.
4. Información sobre familiares en los que sería recomendable realizar el estudio de portadora o de hemofílico.

5. Medidas de prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.
6. Medidas preventivas indicadas en caso de detección de trombofilia.
7. Medidas higiénicas necesarias en caso de alteraciones de la calidad de vida en el plano mental o físico, y derivaciones que sean necesarias a otros especialistas.

Toda esta información se facilitó en una segunda visita en la consulta de Hematología. En esta segunda visita se facilitó un informe escrito a cada portadora con la información descrita en el párrafo previo, y se comentó con ella de forma oral dando respuesta a sus dudas.

6.4.2. Valoración de sujetos control.

Las mujeres controles son evaluadas conforme a la rutina del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga. Una vez realizada la valoración clínica, se les invitó a participar en este estudio conforme a lo descrito en el apartado 6.2.2. *Población control*. A las que consintieron se les hizo la misma evaluación clínica que a las portadoras de hemofilia dejando constancia en la ficha elaborada al respecto (**Anexo 5**). En cada ficha se anotó el código de identificación previsto de cada control. En la “Hoja de gestión de controles” (**Anexo 7**) se registró el nombre, apellidos, número de historia clínica y código de cada control para garantizar la anonimización de sus datos y permitir su identificación en caso de ser necesario por cuestiones de salud. En el apartado de antecedentes familiares y personales se indagó sobre la presencia de sangrados anormales que nos orientaran a la presencia una coagulopatía congénita no conocida. Las determinaciones clínicas y analíticas fueron las habituales en este tipo de procedimientos no realizándose ninguna intervención sobre el sujeto distinta de la habitual.

Los resultados de las valoraciones clínicas y analíticas fueron remitidos al investigador principal asociados a códigos cumpliendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En caso de detectar puntuaciones patológicas en las escalas de valoración clínica aplicadas o datos analíticos patológicos, el investigador, usando la hoja de gestión del grupo control, informaría al CPRLM para identificarla y remitir al sujeto concreto a la consulta externa de Hematología del Hospital Regional Universitario de Málaga. Allí se realizaría el

despistaje de la patología hemorrágica que corresponda. Su finalidad es realizar el diagnóstico y tratamiento adecuado.

6.5. ESCALAS Y DETERMINACIONES ANALÍTICA UTILIZADAS.

6.5.1. Escalas clínicas de valoración del perfil y riesgo hemorrágico.

No existen escalas validadas para la identificación clínica y del riesgo hemorrágico en portadoras de hemofilia A, como ya hemos justificado en la Introducción. Al carecer de dicha referencia hemos seleccionado el ISTH-BAT (Rodeghiero et al., 2010) para poner en marcha este proyecto. El primer argumento se deriva de ser la herramienta recomendada para valoración de perfil hemorrágico por la ISTH. El segundo argumento es que se trata de una herramienta validada para otros trastornos hemorrágicos de la coagulación. De hecho tan solo el ISTH-BAT y el Vincenza BS y sus diferentes versiones (Tosetto et al., 2006; Bowman et al., 2008; Bidlingmaier et al., 2012) han demostrado utilidad en niños y adultos con coagulopatías, concretamente la enfermedad de von Willebränd. Finalmente un grupo internacional cooperativo, ha presentado los resultados de uso del ISTH-BAT en portadoras de hemofilia describiendo una sensibilidad del 70%; una especificidad del 73%; un valor predictivo positivo de 0.57, y predictivo negativo de 0.82 (James et al., 2015). Estos datos son posteriores al inicio de esta tesis pero justifican la elección inicial.

El ISTH-BAT (Rodeghiero et al., 2010) valora una serie de síntomas hemorrágicos y los clasifica en base a su gravedad puntuando de 0 a 4. La clínica hemorrágica a valorar y los criterios de dicha valoración son los siguientes:

1. Epistaxis: cualquier sangrado nasal, especialmente durante la pubertad, que preocupe o condicione las actividades diarias de un sujeto debe ser considerado como significativo. No se debe considerar como tal si ocurre 5 veces o menos al año, se autolimita en menos de 10 minutos, es estacional, se asocia a infecciones de la vía respiratoria o se justifica por otras causas (ejemplo: aires acondicionados, HTA, patología tabique nasal, etc.).
2. Sangrado cutáneo: se consideran como significativa la presencia de 5 o más hematomas de tamaño superior al centímetro en zonas expuestas. También debe

considerarse como sangrado cutáneo anormal la presencia de petequias sin son bien descritas y caracterizadas por el sujeto a estudio o su familia. Son considerados como significativos los hematomas espontáneos.

3. Sangrado por pequeñas heridas: será considerado como anormal cualquier sangrado motivado por cortes superficiales (cuchillas de afeitarse, cuchillos, tijeras, etc.) si requieren con frecuencia de vendaje compresivo para su control. No serán tenidos en cuenta los sangrados que se controlen en menos de 10 minutos o aquellos que también hubieran necesitado tratamiento específico o sutura en la población general. Para considerar sangrado anormal por pequeñas heridas deben haber acontecido en más de una ocasión.

4. Sangrado de la cavidad oral: un sangrado oral es considerado como relevante si motiva esputos o salivación hemorrágica durante 10 minutos o más en más de una ocasión. También se consideran significativos los sangrados con la dentición o tras caída de dientes si han motivado una consulta al médico o duran más de 10 minutos. Si se prolonga un sangrado más de 10 minutos tras una mordedura de lengua, labios o carrillos también puede ser considerado anormal.

5. Sangrados digestivos (Hematemesis, melenas y hematoquecia): cualquier sangrado no justificado por la presencia de una patología de base orgánica debe ser considerado como significativo.

6. Hematuria: sólo debe considerar anormal la presencia de hematuria macroscópica que no se justifique por patología orgánica local.

7. Extracciones dentarias: debe considerar como significativo cualquier sangrado tras extracción dentaria que motive una consulta extraordinaria tras la extracción o retrase el procedimiento y alta del mismo.

8. Sangrado quirúrgico: debe ser valorado como relevante cualquier sangrado que el cirujano considera anormal, que retrase el procedimiento o el alta o requiera un tratamiento especial.

9. Menorragia: cualquier sangrado menstrual que interfiera en las actividades diarias de la mujer que lo padece (trabajo, ejercicio, relaciones sociales, labores domésticas, etc.). A ello debe asociarse cualquiera de los siguientes criterios: cambios de compresa o tampón con un intervalo inferior a dos horas, ciclo menstrual de 7 o más días o

presencia de coágulos mayores de 1 cm en combinación con sensación de pérdidas con el movimiento. Si están disponibles escores de PBAC, resultados superiores a 100 son puntuados como 1 en el ISTH-BAT.

10. Sangrado postparto: sangrado vaginal o uterino que dure más de 6 semanas. También se incluyen aquí cualquier sangrado que el ginecólogo o el obstetra considere anormal, retrase el alta, requiera algún tipo de tratamiento o motive anemización. También deben ser considerados como patológicos los cambio de compresa o tampón con un intervalo inferior a dos horas.

11. Hematomas musculares o hemartros: cualquiera de estas entidades clínicas que acontezcan de forma espontánea deben ser consideradas sangrados significativos.

12. Sangrado de Sistema Nervioso Central (SNC): cualquier hemorragia subdural o intraparenquimatosa del SNC que requiera estudio diagnóstico o tratamiento debe ser puntuada.

13. Otros sangrados: cuando se presenta un sangrado durante la infancia, del tipo sangrado de cordón umbilical, cefalohematoma, hematomas periorales relacionados con la lactancia materna o el biberón, hemorragias conjuntivales, sangrado excesivo tras circuncisión o extracción de sangre debe ser incluido aquí.

En la ficha de valoración (Anexo 5), se incluye la tabla de la escala ISTH-BAT (ISTH-BAT- Spain/Spanish- Version of 24 Jan 14 – Mapi, ID7291 / ISTH-BAT_AU1.0_spa-ES.doc) que cumplimentó el sujeto a estudio (portadora o control) con la ayuda del médico responsable de la valoración. Consideramos como patológica, cualquier puntuación superior a 5 en mujeres adultas en el global de la prueba. Por localizaciones de sangrado concretas consideramos puntuaciones mayores o iguales a 2.

Como ya hemos comentado en la introducción, no queda claro que la presencia de menorragia sea un síntoma característico del perfil de sangrado de las mujeres portadoras de hemofilia sintomáticas (Miesbach et al., 2011; Plug et al., 2006; Wahlberg, 1982). Pese a ello, las escalas de valoración de clínica hemorrágica la incluyen (Miesbach et al., 2011; Rodeghiero et al., 2010) y algunas series describen una mayor incidencia en mujeres portadoras de hemofilia (Miesbach et al., 2011; Aguilar-Martínez et al., 2015).

En el grupo de portadoras y controles hemos intentado valorar de forma objetiva este síntoma. Para ello se ha utilizado el Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) (Higham et al., 1990). La técnica consiste en un gráfico en el que se cuantifica a lo largo de la menstruación el número de tampones y compresas utilizadas (**Figura 4**). Se le da a cada tampón el valor 1, 5 y 10, y a cada compresa 1, 5 o 20, según estén leve, moderada o completamente manchados. La presencia de coágulos de tamaño mayor de 1 cm o la necesidad de cambio de ropa se cuantifica como 1. Una puntuación total mayor de 100 identifica menorragia e implica un sangrado mayor a 80 mL/ciclo (Palter S y Olive D, 1998).

En nuestro trabajo la ficha de la paciente incluye el esquema de PBAC (**Anexo 5**). A las portadoras y a las controles se les entregó antes de que finalizara la visita de inicio un esquema para que lo completaran en casa durante el siguiente ciclo menstrual. Las portadoras lo aportaron en la visita de revisión y entrega de resultados. En el caso de las portadoras, tras dos meses de la primera visita se realizaron llamadas telefónicas a cada sujeto para que nos enviaran por fax o email el esquema completo (identificados con el código de la portadora o el control, no otros datos de identificación) o si no era viable, calcular vía telefónica la puntuación y reflejarla en la ficha de la portadora. Si alguna no había tenido el periodo o nos confirmaba embarazo era excluida.

6.5.2. Escalas de valoración del riesgo vascular.

Como ha sido revisado en la introducción, las escalas para la valoración del riesgo vascular más ampliamente utilizados son el modelo Framingham (Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H y Kannel WB, 1998; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; D'Agostino et al., 2008), SCORE (Conroy et al., 2003; Perk et al., 2012) y recientemente la edad vascular (Cuende et al., 2010; D'Agostino et al., 2008). No existe referencia en la bibliografía de aplicación de escores de riesgo vascular en la población de portadoras de hemofilia A. Por este motivo hemos seleccionado los referidos, ya que son los más representativos y han sido universalmente aplicados. A continuación describimos su uso y aplicación en este estudio:

- FRAMINGHAM (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; D'Agostino et al., 2008): con él calculamos el riesgo de padecer un evento cardiovascular en 10 años. Para su aplicación precisamos conocer el sexo, la edad, el estado de fumador, condición de diabético, cifra de TAS y niveles de colesterol total y HDL en mg/dl en el momento de la valoración del paciente. El cálculo ha sido realizado utilizando la calculadora ofertada por el Framingham heart study para el riesgo vascular a 10 años general (<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#>). Este algoritmo matemático se basa y se valida en base a la publicación D'Agostino et al., (2008). Solo ha sido aplicado a portadoras y controles CPRLM con edades comprendidas entre 30 y 70 años, ya que es en dicha población donde se ha validado el modelo. Con estas premisas se calculó el riesgo Framingham en 53 portadoras y 111 controles del CPRLM.

El cálculo ha sido realizado aplicando las siguientes definiciones de las variables (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; D'Agostino et al., 2008):

- Sexo: hombre o mujer.
- Edad: definida en años.
- Fumador: se considera fumador aquel que fuma o ha fumado regularmente, al menos un cigarrillo diario, en los 12 meses antes de la inclusión en el estudio.
- Diabético: se considera diabético en este modelo a la persona que está en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, aquel que tiene antecedentes de dos determinaciones de glucemia basal superiores a 126mg/dl .
- Presión arterial sistólica (mmHg): medida en dos ocasiones separadas al menos 5 minutos y con la persona a evaluar sentada y relajada.
- Colesterol total y HDL: en mg/dl.
- Existencia o no de tratamiento antihipertensivo.

La estratificación del riesgo vascular según el modelo Framingham es la siguiente (D'Agostino et al., 2008):

- Riesgo Alto: mayor del 20%.
- Riesgo moderado: entre 10 y 20%.

- Riesgo bajo: menor de 10%.

- SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation): En su versión de 2003 (Conroy et al., 2003). La ecuación derivada de éste modelo, se incluyó por primera vez para la estimación del RCV en la versión de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular 2003 (Conroy et al., 2003); y se mantiene en las versiones de 2007 (Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al., 2007) y de 2012 (Perk et al., 2006).

En el presente trabajo, los datos correspondientes al SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al., 2003), se obtuvieron en una aplicación estadística, propiedad de Ibermutuamur, cedida a los estrictos efectos del presente trabajo, que estima el riesgo de muerte por un acontecimiento vascular a 10 años (Sánchez-Chaparro et al., 2011; Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, González-Quintela A, Cabrera M, Quevedo-Aguado L, Fernández-Labandera C et al., 2014). La versión 2003 de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (Conroy et al., 2003), conjuntamente con la Guía de 2003 para el manejo de la HTA de la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (Mancia G, Agabiti Rosei E, Cifkova R, De Backer G, Erdine S, Fagard R, et al., 2003), consideraban RCV bajo, por debajo del 4%, moderado entre el 4 y menos de 5%; y alto, igual o superior al 5%. También se consideran de riesgo alto aquellos sujetos con un nivel de PA superior o igual a 180/110 mmHg, un colesterol total superior a 320 o colesterol LDL superior a 220 mg/dl, con diabetes de tipo 2 o enfermedad cardiovascular establecida.

Desde la versión 2007 (Graham et al., 2007), la Guía Europea de Prevención CV clasifica a los sujetos como bajo riesgo vascular si el riesgo absoluto es menor de 1%, riesgo moderado entre 1% y menos del 5%, alto riesgo mayor o igual al 5%. La versión 2012 (Perk et al., 2012) de la Guía, se subdivide a los sujetos de alto riesgo, considerando de alto riesgo un riesgo absoluto entre 5% y menos del 10%; y de muy alto riesgo si es superior al 10%.

En el presente trabajo, los datos correspondientes al SCORE-Guía Europea 2012, se obtienen al aplicar las variables descritas a una tablas diseñadas con tal fin (tablas 5 y 6, tomadas de <http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>) que nos dan el riesgo del sujeto. Ya hemos comentado en la Introducción que existen dos tablas, según el país pertenezca a los considerados de alto o bajo riesgo vascular (Perk et al., 2012). En el caso de España debemos aplicar la de tabla de países de bajo riesgo (Anexo 5). La estratificación del riesgo vascular en base al modelo SCORE-Guía Europea 2012 (Perk et al., 2012) que aplicamos para el análisis de esta serie de portadoras y controles es:

- Riesgo Alto (englobando alto y muy alto): mayor del 5%.
 - Riesgo moderado: entre 1 y 5%.
 - Riesgo bajo: menor de 1%.
- EDAD VASCULAR basada en el modelo de Framingham (D'Agostino, 2008), que ha sido también adaptado del modelo SCORE (Cuende et al., 2010). Para su cálculo se necesita conocer edad, sexo, presión arterial, hábito tabáquico y colesterol (total o fraccionado), ya definidos. Los datos resultan de aplicar las variables a unas tablas según los países sean de bajo o alto riesgo vascular (**Figuras 12 y 13**). Las tablas nos dan la edad vascular del paciente y el riesgo según las mismas definiciones que SCORE (Cuende et al., 2010). La aplicada en este estudio por considerarse España un país de bajo riesgo se presenta en el **Figura 13**. La estratificación del riesgo vascular de acuerdo a la edad vascular (Cuende et al., 2010) que aplicamos para el análisis de esta serie de portadoras y controles es:

- Riesgo Alto (englobando alto y muy alto): mayor del 5%.
- Riesgo moderado: entre 1 y 5%.
- Riesgo bajo: menor de 1%.

Existen otros factores de riesgo vascular ampliamente aceptados (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III),

2002; Perk et al., 2006; World Health Organization, 2011; Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al., 2012) y que incluimos en este trabajo:

- Síndrome Metabólico: utilizamos la definición del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III modificado por la American heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute (Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), 2002). Bajo esta definición, su diagnóstico requiere la presencia de 3 o más de los siguientes 5 criterios:
 - Obesidad abdominal definida por el perímetro abdominal (≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en las mujeres).
 - Hipertrigliceridemia: triglicéridos mayores o iguales a 150 mg/dl.
 - Colesterol HDL bajo: colesterol HDL inferior a 40 mg/dl en hombre y de 50 mg/dl en mujeres.
 - PA elevada: mayor de 130/85 mm Hg (no necesariamente en rango de HTA). Dicha presión arterial debe ser la media de al menos dos medidas realizadas en reposo en sedestación y con al menos un minuto entre ambas.
 - Glucemia superior a 100 mg/dl en ayunas o diagnóstico de diabetes mellitus.
- Obesidad/sobrepeso: según la OMS consideraremos sobrepeso, un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 30 Kg/m² y obesidad si es mayor de 30 kg/m², <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/> (Organización Mundial de la Salud, 2015).
- Dislipemia: definimos dislipemia como la presencia de una cifra de colesterol total superior a 200 mg/dl, Colesterol LDL superior a 160 mg/dl, colesterol HDL inferior a 40 mg/dl en varones o 50 mg/dl en mujeres o triglicéridos superiores a 150 mg/dl (Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002).
- Antecedente familiar de enfermedad vascular precoz: historia familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular prematura (varón < 55 años; mujer < 65 años).

- Ansiedad y depresión: para identificar el grado de ansiedad y depresión y su influencia en el riesgo vascular y la calidad de vida hemos seleccionado la escala Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979). Esta se describe en el apartado 6.5.3. de forma más específica.
- Sedentarismo: definimos a una persona como sedentaria cuando invierte diariamente menos de un número determinado de minutos en actividades de ocio que consuman 4 o más MET (equivalentes metabólicos) (Organización mundial de la Salud, 2006). El número de minutos equivalente es menos de 25 en las mujeres y 30 en los varones (American College of Sports Medicine, 1998).
- Trombofilia congénita: los estudios solicitados son la presencia de FV Leiden, la mutación 201210 del gen de la protrombina, homocisteína, FVIII:c, FvW:Ag, FvW:RCo y el estado de los anticoagulantes naturales (resistencia a la proteína C activada, niveles de antitrombina, niveles de proteína C funcional y proteína S funcional (Lindhoff-Last et al., 2008; Pernod et al., 2009; Malarstig et al., 2010). En el apartado 6.5.5. se describen las características de las muestras y su procesamiento para el estudio de estas variables.

6.5.3. Escalas de valoración de ansiedad y depresión.

No existe ningún score publicado en la literatura que haya sido aplicado en portadoras de hemofilia para valorar el grado de ansiedad y depresión. Por este motivo hemos elegido la escala de Goldberg y Hillier (1979), ya que es genérico, fácil de usar y está ampliamente validado (Goldberg, 1989; Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P y Graison D, 1989; Montón C, Pérez-Echevarría MJ y Campos R, 1993; Montón, 1993). Hemos usado la versión española 1993 (Lobo et al., 1993). Esta y sus instrucciones de uso se incluye en la ficha de evaluación (**Anexo 5**) para facilitar su aplicación.

La Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg no sólo orienta el diagnóstico hacia ansiedad o depresión (o ambas en casos mixtos), sino que discrimina entre ellos y dimensiona sus respectivas intensidades. Contiene 2 subescalas, una de ansiedad y otra de depresión, con nueve preguntas en cada una de ellas. Las 4 primeras de cada subescala, actúan a modo de precondición para determinar si se deben intentar

contestar el resto de preguntas. Si no se contestan de forma afirmativa un mínimo de 2 preguntas de entre las preguntas 1–4 no se deben contestar el resto de preguntas de la primera subescala. En el caso de la segunda subescala, es suficiente contestar afirmativamente a una pregunta de entre las cuatro primeras preguntas para poder proceder a contestar el resto de preguntas. Los últimos ítems de cada escala aparecen en los pacientes con trastornos más severos. En población geriátrica se ha propuesto su uso como escala única, con un punto de corte para definir patología mayor o igual a 6. La escala global tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 82%. La subescala de depresión presenta una sensibilidad para identificar pacientes con trastorno depresivo del 85%. La subescala de ansiedad presenta una sensibilidad para detectar trastorno de ansiedad del 72% (Goldberg et al., 1989; Montón et al., 1993).

6.5.4. Escalas de calidad de vida.

La calidad de vida la evaluamos con el cuestionario SF-36 (Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M y Gandek B, 1993), ya que no existe ninguno específico para la población de portadoras de hemofilia. El SF-36 es un cuestionario validado como instrumento de medición de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS). Existen más de 20 de experiencia en su uso y ha sido aplicado a una gran diversidad de poblaciones (G Vilagut, M Ferrer, L Rajmil, P Rebollo, G Permanyer-Miralda, JM Quintana et al., 2005).

Hemos elegido la versión española SF-36® 1.3/3.0 7/94 (Medical Outcomes Trust, MOT, International quality of life assessment, IQOLA, SF-36 Spanish (Spain) Version 1.3/3.0 7/94) (Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, et al. 1998; Alonso J, Prieto L y Anto JM, 1995). El software utilizado para gestión y obtención de datos es QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software 4.0. Este software se ha obtenido a través del servicio Biblioteca de Patient Reported Outcomes (BiblioPRO) en español (<http://www.bibliopro.org>). En el **Anexo 8** se presenta el documento de certificación de la traducción al español. En la ficha del paciente se recoge el cuestionario SF-36 utilizado y las instrucciones de cumplimentación. El cuestionario ha sido autocumplimentado por las portadoras y los controles sin intervención del investigador, tal y como se recomiendan en sus instrucciones de uso.

El Cuestionario de Salud SF-36 está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran

los estados positivos y negativos de la salud. Se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios empleados en el Medical Outcomes Study (MOS), que incluían 40 conceptos relacionados con la salud (Ware JE, 2000). Este cuestionario resulta de la selección de un mínimo de conceptos necesarios para mantener su validez y las características operativas del test inicial. El cuestionario final cubre 8 dominios, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia, así como aspectos relacionados con la enfermedad y su tratamiento. Estos conceptos son: Actividad física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, actividad social, rol emocional y salud mental. Las definiciones de cada concepto son:

- Actividad física: capacidad para desarrollar actividades diarias comunes.
- Rol físico: grado en el que un sujeto desarrolla sus actividades físicas habituales.
- Dolor corporal: grado de sensación de dolor físico.
- Salud general: concepto que tiene un sujeto sobre su salud de forma global.
- Vitalidad: sensación de energía, ausencia de cansancio.
- Actividad social: capacidad de participar desarrollar y mantener las actividades sociales habituales.
- Rol emocional: grado o intensidad con la que un sujeto vivencia sus emociones.
- Salud mental: situación emocional, cognitiva e intelectual de una persona.

El cuestionario está dirigido a personas de ≥ 14 años de edad y preferentemente debe ser autoadministrado, aunque también es aceptable la administración mediante entrevista personal y telefónica (Ware et al., 1993). Hay 2 versiones del cuestionario en cuanto al período recordatorio cuando se quieren comparar resultados de una intervención: la “estándar” (4 semanas) y la “aguda” (1 semana).

6.5.5. Determinaciones analíticas y justificación.

La valoración del perfil hemorrágico y de riesgo cardiovascular de la portadoras en el laboratorio implica realizar:

- Hemograma: incluye hemoglobina (gr/dl), hematocrito (porcentaje), número de hematíes ($\times 10^{12}/L$), volumen corpuscular medio (fentolitros), hemoglobina corpuscular media (picogramos/célula), concentración de hemoglobina corpuscular

(gr/dL), cifra de plaquetas ($\times 10^9/L$), leucocitos ($\times 10^9/L$) y recuento diferencial en porcentajes y valores absolutos.

Se realizan en autoanalizador hematológico ADVIA® 2120 Systems de Siemens. Los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) y valores de normalidad son los definidos y validados en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga.

• Bioquímica: todos los análisis se han realizado en el Dimension Vista® 1500 de Siemens. Los PNTs y valores de normalidad son los definidos y validados en el Hospital Universitario Regional de Málaga según los lotes de producto. El sistema utiliza técnicas de quimioluminiscencia. Entre paréntesis aparece la enzima utilizada para la reacción:

- Glucosa (Hexoquinasa).
- Urea (Ureasa).
- Creatinina (Cr) (Creatinasa y método de Jaffé cinético compensado y estandarizado respecto al método de referencia de IDMS o Integrated Database Management System).
- Urato (Uricasa).
- Colesterol (colesterol oxidasa-fenol aminofenazona, CHOD-PAP, Reactivo líquido para la determinación fotométrica colesterol total en suero o plasma).
- Colesterol HDL (método directo)
- Colesterol LDL (método directo)
- Triglicéridos(glicerol-3-fosfato oxidasa-fenol aminofenazona, GPO-PAP, reactivo líquido para la determinación fotométrica triglicéridos en suero o plasma. En nuestro estudio se realiza en suero.).
- Ferritina (electroquimioluminiscencia).
- Folato sérico (electroquimioluminiscencia).
- Vitamina B12 (electroquimioluminiscencia).
- Aspartato aminotransferasa (AST) (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC, recommendations).
- Alanino aminotransferasa (ALT) (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC, recommendations).

- Gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (Método Szasz)
- Homocisteína (muestra en EDTA, extracción y centrifugación en frío).
- Hemostasia básica y primaria: las técnicas que se desglosan a continuación han sido realizadas en el coagulómetro BCS® XP de Dade Behring conforme a las indicaciones y recomendaciones del sistema (Sistema BCS® XP, Manual de Referencia 2.0, 2006). Los PNTs y valores de normalidad son los definidos y validados en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga según los lotes de producto.
 - Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa, medido en segundos y ratio de TPTa): Reactivo Dade® Actin® FSL para la determinación del TTPA con plasma comercial de calibración de Dade Behring. Técnica coagulométrica.
 - Tiempo de protrombina (TP, medido en porcentaje y segundos): reactivo Thromborel® S con plasma comercial de calibración de Dade Behring. Técnica coagulométrica.
 - Fibrinógeno derivado (medido en gr/L): reactivo Thromborel® S con plasma comercial de calibración de Dade Behring. Técnica coagulométrica.
 - FVIII coagulativo (FVIII:c, expresado en porcentaje): reactivo Dade® Actin® FSL para la determinación del TTPA con plasma control, plasma normal y plasma patológico comercial de Dade Behring. Técnica coagulométrica.
 - Factor von Willebränd antigénico (FvW:Ag, expresado en porcentaje): reactivo DG-EIA VWF de MOVACO®. Plasmas comerciales normales, patológicos y construcción de curva MOVACO®. Técnica ELISA.
 - Factor von Willebränd actividad (FvW:RCo, expresado en porcentaje): reactivo DG-EIA VWF Activity de MOVACO®. Plasmas comerciales normales, patológicos y construcción de curva de MOVACO®. Técnica ELISA.
 - Factor XIII (FXIII, medido en porcentaje): con reactivo Berichrom® F XIII, plasma normal y patológico comercial de Dade Behring. Método enzimoimmunoanálisis.
 - Tiempos de obturación (COL/ADP y COL/EPI, se expresa en segundos): permiten un cribado básico de la función plaquetaria. Hemos utilizado el sistema de análisis PFA-100®. Se trata de un análisis en el cual se simula in vitro el

proceso de adhesión y agregación de las plaquetas que ocurre tras una lesión vascular. El sistema PFA-100® permite el reconocimiento de anomalías de la función plaquetaria heredadas, adquiridas o inducidas por inhibidores de la agregación de plaquetas. Los cartuchos utilizados son los de COL/ADP y COL/EPI (técnica estándar). Alargamientos del COL/ADP son indicativos de EvW o fármacos inhibidores de la vía del ADP. Alargamientos del COL/EPI son propios del uso de ácido acetil salicílico (AAS) o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Alargamiento de ambos son propios de EvW o trombopatías severas. Los valores de normalidad son los definidos y validados para cada lote de cartucho el laboratorio del Hospital Universitario Regional de Málaga.

Todas estas recomendaciones se recogen en el Manual elaborado por Siemens al respecto (http://usa.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_ssxa_websites-context-root/wcm/idc/siemens_hwem-hwem_ssxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@us/documents/download/mdax/nde1/~edisp/pfa-100_system-00685808.pdf).

- Determinación de anticoagulantes circulantes naturales: las técnicas que se desglosan a continuación han sido realizadas en el coagulómetro BCS®XP de Dade Behring conforme a las indicaciones y recomendaciones del sistema (Sistema BCS®XP, Manual de Referencia 2.0. 2006). Los PNTs y valores de normalidad son los definidos y validados en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga.
 - Resistencia a la proteína C activada (RPCa, expresada en ratio): reactivo ProC® Ac R de Dade Behring. Plasma normal y plasma ProC® de Dade Behring. Técnica coagulométrica.
 - Proteína C (funcional, medido en porcentaje): técnica derivada del TPTa y realizada con reactivo Proteína C de Dade Behring. Plasma estándar, plasma normal y patológico comercial de Dade Behring. Técnica coagulométrica.
 - Proteína S total (funcional, medido en porcentaje): técnica derivada de TPTa con reactivo Protein S Ac de Dade Behring. Plasma estándar, plasma normal y patológico comercial de Dade Behring. Técnica coagulométrica.

- Antitrombina: reactivo Berichrom° Antitrombina III (A) de Dade Behring. Plasma estándar, plasma normal y patológico comercial de Dade Behring. Técnica enzimática.
- Estudio genético para determinación del carácter de portadora: la genética justificante de la hemofilia ya ha sido estudiada anteriormente en las portadoras por lo que no se vuelven a solicitar en este seguimiento. Salvo en un caso todos los estudios se han realizado por secuenciación directa. Tan solo una portadora ha precisado de estudio por técnica indirecta tipo FRLP. Los análisis han sido realizados en los hospitales Virgen del Rocío de Sevilla y el Banc de Sang i Teixits del hospital Vall d'Hebron.
- Estudios de biología molecular para determinación de trombofilia congénita: el estudio de la mutación G20210A del gen de la protrombina y del factor V Leiden, se realizaron amplificando mediante PCR las regiones de interés y realizando posteriormente un análisis de curvas de fusión (curvas de melting), según la metodología descrita por Von Ahsen N, Schutz E, Armstrong VW y Oellerich M (1999).
- Serología VIH, VHC y VHB: para la detección de VIH y VHC se ha procedido a la identificación de anticuerpos a través del Abbott AxSYM Immunoassay System. Para el cribado de VIH se ha determinado la presencia de Anti-HIV-1/HIV-2 y para la del VHC anticuerpos frente al mismo. Los niveles de corte son los definidos por Abbott en el manual al respecto al cual no tenemos acceso libre. Ante la presencia de Anti-HIV-1/HIV-2 y/o anticuerpos frente a VHC se procede a su cuantificación por método COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test®, v2.0 (Roche Diagnostics) (CAP/CTM). Los niveles de corte son los definidos por Abbott en el manual al respecto al cual no tenemos acceso libre.

En el cribado de VHB se ha determinado la presencia de anticuerpos frente VHB core y superficie y la identificación de antígeno de superficie de VHB. Si este último es positivo se procede a cuantificación de carga viral por técnicas de método COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan VHB test®, v2.0 (Roche Diagnostics) (CAP/CTM). Los niveles de corte son los definidos por Abbott en el manual al respecto al cual no tenemos acceso libre.

La justificación para la inclusión de estas determinaciones en este estudio es la siguiente:

- Hemograma: lo utilizamos para:
 - Perfil de sangrado: el hemograma forma parte básica del estudio de trastorno de la hemostasia. Permite la identificación de anemia ferropénica, uno de los signos guías de los trastornos de la hemostasia (Colman R, Marder V, Clowes A, George J & Goldhaber S, 2005). También permite identificar trombopenias que justifiquen una patología hematológica (Makris M, 2005).
 - Riesgo vascular: permite el despistaje de patologías hematológicas protrombóticas como la hemoglobinuria paroxística nocturna (Brodsky RA, 2014) o los síndromes mieloproliferativos (McMahon B y Stein BL, 2013)
- Bioquímica: las determinaciones indicadas son las básicas para conocer el estado general de salud del sujeto a estudio y realizar las escalas de riesgo vascular que hemos descrito en el apartado 6.5.2. La homocisteína es utilizada como marcador de riesgo vascular (Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE y Simancas-Racines D, 2013). Las transaminasas, bilirrubina, creatinina y la urea serán utilizadas para despistaje de patología hemorrágica adquirida secundaria a insuficiencia hepática o renal (Makris, 2005).
- La hemostasia básica y primaria así como los tiempos de obturación son realizados para el despistaje de patologías hemorrágicas congénitas y adquiridas que condicionen el perfil hemostático de los sujetos a estudio (Colman, 2005, Makris, 2005). Los niveles de FVIIIc, FvW:Ag y FvW: RCo en rangos superiores al percentil 95 de la población aumentan el riesgo trombótico de los sujetos por lo que esta determinación puede tener valor en la evaluación del riesgo vascular y trombótico de la población analizada (Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS, 2012).
- Los estudios de biología molecular descritos y la identificación de los anticoagulantes circulantes naturales conforman el estudio de trombofilia que nos permite valorar el riesgo trombótico venoso en la población a estudio (Lindhoff-Last, 2008; Pernod et al., 2009; Malarstig, 2010).

- El estado inmunológico frente al VIH, VHB y VHC tiene una doble justificación. De un lado sabemos que ha sido descrito en la literatura la asociación de la infección por VIH y el incremento del riesgo vascular arterial y venoso (Saber A, Aboolian A, LaRaja R, Baron H y Hanna K, 2001; Majluf-Cruz A, Silva-Estrada M, Sanchez-Barboza R et al., 2004). De otro lado en sujetos con coagulopatías, su determinación es básica ya que son pacientes en el que los que la posibilidad de recibir una transfusión es mayor con lo que al diagnóstico y periódicamente deben ser evaluados en este sentido (World Federation of Haemophilia, 2012). La justificación de este seguimiento es la indicación de la vacuna frente a VHB si el sujeto es seronegativo para este virus. Lo segundo como medida de hemovigilancia en este colectivo para la detección precoz de infecciones y prevención de las mismas identificando la fuente y los receptores.

6.6. EXTRACCIÓN, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DE MUESTRAS

La calidad de un análisis de laboratorio depende del cumplimiento en cadena de las recomendaciones de buenas prácticas. En nuestro caso, seguimos las recomendaciones del Manual de obtención y manejo de muestras para el laboratorio clínico de la Consejería de Salud de Andalucía (Aznar J, 2009).

Las muestras han sido extraídas en ayunas de más de 8 horas y en ausencia de ejercicio físico intenso o no habitual en las 24 horas previas. Las medicaciones tomadas por los sujetos fueron anotadas en la ficha de valoración (**Anexo 5**).

Previa a la extracción se comprueba la identidad del paciente y se rotulan todos los tubos a extraer. Las muestras llevan el código de barras del laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga. En la ficha de la paciente se anota el código que corresponde a la extracción y se coloca una pegatina del mismo.

La extracción se ha realizado con el sujeto sentado de forma confortable y con el antebrazo donde se va a realizar la punción venosa cubital apoyado y extendido en forma de línea recta desde el hombro. Previa a flebotomía se desinfecta la zona con alcohol de 70% o clorhexidina al 5%. Las agujas utilizadas han sido de 21G. Se aplica torniquete mientras se canaliza la vena (medianas, basilicas o cefálicas) y se retira en el

momento que la sangre fluya en el primer tubo. En todos los casos se aseguró que el sistema de vacío recoge el volumen de sangre adecuado en cada tubo.

El orden de extracción de los tubos ha sido: primero, los tubos de suero sin anticoagulantes, luego los tubos de coagulación (Estudio de hemostasia básica, primaria, tiempo de obturación e inhibidores) y finalmente los tubos de hemograma (hemograma y estudio de biología molecular). Una vez extraídos los tubos se mezclaron cada uno de ellos varias veces por inversión suave para evitar la activación de la coagulación.

Al finalizar la extracción, se retiró la aguja, se aplica una gasa o algodón, haciendo presión, sobre la zona de punción. A continuación se aplicó un apósito y se indicó al paciente que mantuviese el brazo levantado durante unos minutos.

Las características de los tubos extraídos y el número de los mismos ha sido:

- Tubo sin aditivos (tubos siliconados de 5 ml para sistema de vacío BD Vacutainer®): se han extraído un total de 2 unidades. Con ellos se obtiene el suero utilizado para determinaciones de bioquímica y serología de VIH, VHB y VHC.
- Tubo para coagulación (tubos de plástico con citrato BD Vacutainer® Plus con citrato trisódico tamponado 0,129M de 5ml, centrifugación a 4°C, 3000 r.p.m. durante 20 minutos): se han extraído un total de 3 tubos. Uno para el tiempo de obturación que no debe ser centrifugado (activa las plaquetas e inutiliza la muestra para estudio). Los otros dos los usamos para extraer plasma tras centrifugación. Con este plasma se realiza el estudio de hemostasia básica y primaria y de anticoagulantes circulantes naturales.

En las sujeto control solo se ha extraído un tubo de citrato. El motivo es que no es viable la realización de los tiempos de obturación en menos de 2 horas de la extracción. En los sujetos control no se realizaran inicialmente pruebas de hemostasia especial a menos que la puntuación en la escala ISTH-BAT sea superior a 5, es decir, que haya una sospecha clínica de posible trastorno hemorrágico. En las sujetos control, el plasma sobrante de realizar el estudio de coagulación básica que incluye la práctica habitual ha sido alicuotado en tubos eppendorf de 0,5 ml (un mínimo de 2 muestras) rotulados con el código de identificación de la sujeto control. Las muestras se congelan a menos 80°C y se almacenan en el Banco de

Sangre del Hospital Regional Universitario de Málaga con controles y registros de temperatura adecuados. En caso de conseguir en un futuro la financiación oportuna se ampliará el estudio de hemostasia a todas las muestras. En caso contrario, las muestras serán destruidas o enviadas al Biobanco de referencia previa autorización de los sujetos incluidos.

- Tubo de EDTA (EDTA K3, sal tripotásica del ácido etilén-diamino-tetraacético, tubos de 3 mlsistema de vacío BD Vacutainer®): se han extraído en las portadoras 2 tubos y en los controles uno. En las primeras para la realización del hemograma y estudio de trombofilia por biología molecular. En los controles solo hemos realizado hemograma por no ser práctica habitual el estudio de trombofilia y tener un alto coste.

En resumen y para clarificar, la valoración de las portadoras a estudio y los controles del CPRLM son idénticos salvo porque en los controles no realizamos hemostasia primaria (FVIII:c, FvW:RCo, FvW:Ag, FXIII), tiempo de obturación, estudio de trombofilia por biología molecular y determinación de anticoagulantes circulantes naturales. Estas determinaciones, con la excepción de los estudios de biología molecular, se realizarán en un segundo tiempo, si se consigue la financiación oportuna.

6.7. ANÁLISIS DE DATOS.

Para conseguir una potencia del 80% que permita detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0:p_1=p_2$ mediante una prueba χ^2 bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5%, y en el caso del perfil hemorrágico, asumiendo que la proporción de sangrado postquirúrgico en el grupo de no portadoras es del 11%, la proporción en el grupo de portadoras es del 28% (Plug et al., 2006), y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de referencia respecto al total es del 66% será necesario incluir 118 sujetos en el grupo control y 61 sujetos en el grupo de portadoras, totalizando 179 sujetos en el estudio. Nuestra población censada de portadoras de hemofilia A confirmadas es de 81 sujetos. Hemos reclutado 69 mujeres en el grupo de hemofilia y 138 controles. No existe información previa sobre riesgo vascular o calidad

de vida en portadoras de hemofilia para calcular la potencia del estudio en este sentido.

Todos los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS (IBM® SPSS® statistics versión 22.0). En todas las pruebas estadísticas realizadas se considerará un nivel de significación estadística alfa igual a 0.05.

Se ha hecho una descriptiva general de las variables incluidas en el estudio. En las variables cualitativas se describen usando las distribuciones de frecuencias absolutas y relativa. El test de probabilidad utilizado para estudiar las relaciones entre ellas ha sido el de Chi-cuadrado. Utilizamos el test exacto de Fisher cuando no se cumplen las condiciones necesarias en variables categóricas para la aplicación de Chi-cuadrado (valores esperados mayores de 5 de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia).

Para describir las variables cuantitativas de distribución normal hemos utilizado la media y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Las variables cuantitativas de distribución asimétrica se describen usando la mediana y el rango intercuartílico. Hemos utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de dichas variables. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron a través de la prueba de T-Student para variables independientes. En caso de distribuciones asimétricas fue aplicada el estadístico U de Mann-Whitney para variables independientes.

Se han realizado análisis multivariante utilizando regresión logística binaria. Para evitar la sobresaturación en el modelo, para casos de muestras pequeñas se ha trabajado con el método de regresión de paso hacia adelante. La validez del modelo se evaluó mediante la estimación de su bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow. En los análisis multivariantes, para determinar influencia en el riesgo vascular, se han incluido aquellas variables que en el análisis bivariante presentaban $p < 0.05$ y aquellas con relevancia clínica y $p < 0.1$. No se consideraron en el análisis multivariante aquellas variables incluidas por definición en los modelos de riesgo vascular (edad, colesterol total, colesterol HDL, tabaquismo, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, diagnóstico de diabetes, diagnóstico de hipertensión). La significación clínica en los estudios de calidad de vida implica diferencias entre los

valores de los dominios superiores al 5%.

6.8. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se presentó ante el Comité Ético del Hospital Regional Universitario de Málaga. Todas las portadoras y controles recibieron la hoja informativa (**Anexos 1 y 2**). Todas ellas tuvieron tiempo suficiente para realizar todas las preguntas que consideraron necesarias previa a la firma del consentimiento. Todas las portadoras y controles firmaron el consentimiento (Anexos 3 y 4) antes de su inclusión y podrán revocarlo en cualquier momento así como decidir si desea conocer o no los resultados derivados de los estudios. Todas las portadoras y controles incluidas tienen un original del consentimiento informado y de la hoja informativa en su poder. El otro original del consentimiento permanece en la historia clínica del Centro junto con la documentación resultante de su valoración de la cada portadora y control. Estos documentos serán custodiados en el Hospital Regional Universitario de Málaga en el Servicio de Hematología cumpliendo los datos exigidos por la legalidad vigente (Decreto 38/2012, de 13 de marzo).

El estudio sigue las directrices de la ley de protección de datos vigente (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre) y de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki adoptada en 64ª reunión de la World Medical Association (WMA) celebrada en Brasil en octubre de 2013 (World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects FREE World Medical Association, 2013).

6.9. FINANCIACIÓN

Este trabajo carece de financiación privada o pública. Los estudios analíticos y valoraciones realizadas en las portadoras están definidos por guías clínicas de pacientes con coagulopatías (World Federation of Haemophilia, 2012). Los estudios analíticos realizados en los sujetos controles son los previstos en sus revisiones anuales de salud. Las muestras para posterior estudio de hemostasia primaria o secundaria y

trombofilia de los controles han sido almacenados en nuestro centro para estudio posterior ya que nuestra intención es solicitar becas de ayuda (FIS, Fundación Victoria Eugenia, ayudas de Consejería de Salud, etc.) para completar dichos estudios. Si no conseguimos las fuentes de financiación las muestras pasaran al Biobanco de referencia previa autorización de los sujetos control.



7. RESULTADOS



Hemos evaluado un total de 69 portadoras de hemofilia A con una media de edad de 43.8 años (IC 95%, 40.4-47.3 años). El 73.9% de ellas (n=51) son portadoras de hemofilia A grave, un 7,3% (n=5) hemofilia A moderada y un 18.8% (n=13) portan una hemofilia A leve. El tipo de mutación responsable de la hemofilia que las define como portadoras ha sido la presencia de la inversión del intrón 22 en el 34.8% (n=24), sustituciones en el 34.8% (n=24), y deleciones y otras alteraciones en el 30.4% restante (n=21).

En nuestra serie de portadoras, la media de los niveles de FVIII:c fue del 87.3% (IC 95%, 78.6-95.2%), FvW:RCo 75.6% (IC 95%, 69.1-82.7%,) y FvW:Ag 73.6% (IC 95%, 67-80.5%). Los niveles de FVIII:c, FvW:RCo y FvW:Ag en las portadoras de hemofilia, según la gravedad de la hemofilia A que portaban se desglosan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Niveles de FVIII, FvW:Ag, FvW:RCo en la población de portadoras de hemofilia, según gravedad de la hemofilia.

Gravedad Hemofilia	Leve (n=13)	Moderada (n=5)	Grave (n=51)	Significación (p)
Niveles FVIII:c (%) Media e IC 95%	100.6 (82.6-120.4)	94.4 (61.2-126.6)	83.1 (73.3-93.4)	0.262
Niveles FvW:Ag (%) Media e IC 95%	77.7 (63.5-90.3)	55.4 (50.4-60.2)	74.3 (66.1-84.1)	0.349
Niveles FvW:RCo (%) Media e IC 95%	75.4 (62-88.2)	66.2 (51.6-78)	76.6 (67.6-86.6)	0.766

FVIII:c: FVIII técnica coagulativa, FvW:Ag: Factor von Willebränd antigénico; FvW:RCo: Factor von Willebränd cofactor de la ristocetina. Los niveles de factores se expresan en porcentaje (%).

Los resultados de las variables cuantitativas continuas se expresan como medias e IC 95% si tienen una distribución normal; y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica.

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

No encontramos diferencias entre la gravedad de la hemofilia portada y los niveles de FVIII:c, FvW:RCo y FvW:Ag de la portadora (significación intergrupo combinada 0.262, 0.349 y 0.766, respectivamente). No encontramos diferencias en los niveles de FVIII:c dependiendo del tipo de la mutación que genera la hemofilia: intrón 22: 87.25% (IC 95%, 46.8-127.7%); Sustitución: 94.9% (IC 95%, 58.8-131%); Mutación puntual: 75.3% (IC 95%, 44.8-99.8%) y otras: 109.5% (IC 95%, 94-117.3%). Hemos evaluado el grado de correlación de los niveles de FVIII:c y otras variables. No encontramos

correlación con la actividad de protrombina, la edad, el consumo de anticonceptivos hormonales o el tabaquismo. Sí encontramos correlación con:

- IMC (Kg/m²): coeficiente de correlación de Pearson (r), 0.270 (p 0.025).
- FvW:RCo (%): coeficiente de correlación de Pearson (r), 0.427 (p 0.000).
- FvW:Ag (%): coeficiente de correlación de Pearson (r), 0.405 (p 0.001).
- Fibrinógeno (gr/L): coeficiente de correlación de Pearson (r), 0.427 (p 0.032).
- Ratio del TPTa: coeficiente de correlación de Pearson (r), -0.362 (p 0.002).

Las principales características demográficas, antropométricas y biológicas de las portadoras y controles analizados (CPRLM e ICARIA genetic substudy) se desglosan en la **Tabla 2**. Aunque se comentará posteriormente, hubo diferencia significativa en el IMC (a favor de las portadoras) respecto al grupo control del CPRLM. Esto se traduce en diferencias significativas en parámetros relacionados con la resistencia insulínica (glucosa, HDL-colesterol, triglicéridos), lo que justificaba incluir un segundo grupo control. Disponíamos para ello de una muestra emparejada por edad e IMC, procedente del ICARIA genetic substudy. Las diferencias entre portadoras (y subgrupos) y controles, para estas y otras características, serán analizadas en otras tablas a lo largo del texto que abordan el perfil hemorrágico, riesgo cardiovascular, nivel de ansiedad y depresión, y calidad de vida.

Tabla 2. Datos demográficos, antropométricos, biológicos, y porcentaje de factores de riesgo vascular de las poblaciones de portadoras y controles analizadas (controles del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM) y controles de ICARIA genetic substudy).

Factores de Riesgo vascular	Portadoras Global (n= 69)	Grupo control CPRLM (n=138)	Significación de las diferencias (P) entre portadoras y grupo control CPRLM	Grupo Controles ICARIAgs (n=138)	Significación de las diferencias (p) entre portadoras y grupo control ICARIAgs
Edad (años) (media, IC 95%)	43.8 (40.4-47.3)	41.4 (39.4-43.3)	0.259	42.2 (40.8-43.6)	0.457

Tabla 2 (Continuación)

IMC (kg/m ²) Mediana y RIQ	26.1 (22.9-29)	23.4 ^c (21.4-27.2)	0.008**	25 (24.2-26)	0.076
Glucosa (mg./dl.) (media, IC 95%)	94.4 (91.2-97.5)	84.7 (83.2-86.2)	0.001**	82.6 (80.9-84.4)	0.001**
Colesterol Total (mg./dl.) (media, IC 95%)	185.6 (178.7- 193)	195.2 (189.5-201.1)	0.053	207.3 (201.7-213.4)	0.001**
Colesterol HDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	60.5 (57.3-63.9)	69.1 (66.3-72)	0.001**	58.8 (56.8-60.9)	0.395
Colesterol LDL (mg. /dl.) (media, IC 95%)	106.9 (101.1- 113.2)	121.9 ^c (105.7-150.5)	0.245	131.7 (127-137)	0.001**
Triglicéridos (mg./dl.) (Mediana y RIQ)	82 (63-113)	65* (49-90.5)	0.000**	83.7 (76.5-91.4)	0.055
Creatinina sérica (mg./dl.) (media, IC 95%)	0.79 (0.65-1.02)	0.65 (0.64-0.68)	0.223	0.84 (0.83-0.86)	0.620
Presión Arterial Sistólica (mmHg.) (media, IC 95%)	123 (118-128)	119 (117-122)	0.222	115 (112-117)	0.001**
Presión Arterial Diastólica (mmHg.) (media, IC 95%)	77 (75-80)	76 (74-77)	0.350	72 (70-74)	0.001**

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga; ICARIA gs: ICARIA genetic substudy; IMC: Índice de masa corporal; IC 95%: Intervalo de confianza 95%; RIQ: Rango intercuartílico.

Los resultados de las variables categóricas se expresan como valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas como medias e IC 95% si tienen una distribución normal; y como medianas y RIQ si su distribución es asimétrica.

Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

7.1. PERFIL DE SANGRADO Y RIESGO HEMORRÁGICO.

7.1.1. Perfil de sangrado y riesgo hemorrágico en portadoras. Relación con los niveles de FVIII:c y otros parámetros de la hemostasia.

En la **Tabla 3**, describimos los resultados de la escala de la International Society of Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assesment Tool (ISTH-BAT) en la población global de portadoras, y según niveles de FVIII:c menor o igual al 40%, y menor o igual a 60%.

En la población global de portadoras de hemofilia, los sangrados más frecuentes fueron: menorragia, hematomas cutáneos, sangrados por pequeñas heridas y epistaxis. Hubo dos episodios de hemorragia digestiva (ambos en el grupo de portadoras con niveles mayores de 60%). No se identificaron episodios de hematuria, hemorragia de sistema nervioso central, hematomas musculares, hemartrosis o sangrados de los considerados anormales por el ISTH-BAT.

Al analizar la prevalencia de sangrado según localizaciones entre las portadoras de hemofilia A, en base a los niveles de FVIII:c, encontramos diferencias. En las portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII inferiores o iguales al 40%, la prevalencia de epistaxis, hematomas cutáneos y sangrado en extracciones dentarias fue mayor. Sin embargo en este grupo hubo una prevalencia menor de sangrado en encías y cavidad oral, sangrado tras cirugía y sangrado postparto.

Al repetir el análisis en portadoras de hemofilia según los niveles de FVIII, menores o iguales a 60% o no, encontramos en las portadoras con niveles de FVIII menor o igual a 60% mayor la prevalencia de hematomas cutáneos y sangrado de encías y cavidad oral. Por el contrario la prevalencia de epistaxis, sangrado tras cirugía o extracciones dentarias y postparto fue menor.

Tabla 3. Perfil de sangrado y puntuación en la escala de la International Society of Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assesment Tool (ISTH-BAT) en la población de portadoras. Diferencias según niveles de FVIII.

Puntuación >1 ISTH-BAT (n, %)	Portadoras Global (n= 69)	Portadoras con: • FVIII:c > 40% (n=63) • FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras (FVIII 40%)	Portadoras con: • FVIII:c > 60% (n=53) • FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras (FVIII 60%)
Epistaxis	9 (13)	• 8 (12.7) • 1 (16.7)	0.000**	• 8 (15.1) • 1 (6.3)	0.000**

Tabla 3 (Continuación)

Puntuación >1 ISTHBAT (n, %)	Portadoras Global (n= 69)	Portadoras con: • FVIII:c > 40% (n=63) • FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras (FVIII 40%)	Portadoras con: • FVIII:c > 60% (n=53) • FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras (FVIII 60%)
Hematomas Cutáneos	15 (21.7)	• 12 (19) • 3 (50)	0.000**	• 10 (18.9) • 5 (31.3)	0.000**
Sangrado pequeñas heridas	10 (14.5)	• 9 (14.3) • 1 (16.7)	0.125	• 8 (15.1) • 2 (12.3)	0.242
Cavidad oral	7 (10.1)	• 7 (11.3) • 0 (0)	0.000**	• 5 (9.4) • 2 (12.5)	0.018*
Extracción dentaria	8 (11.6)	• 7 (11.3) • 1 (16.7)	0.02**	• 7 (13.2) • 1 (6.3)	0.000**
Cirugía	8 (11.6)	• 8 (12.7) • 0 (0)	0.000**	• 7 (13.2) • 1 (6.3)	0.000**
Metrorragia	30 (43.5)	• 27 (42.9) • 3 (50)	0.279	• 22 (41.5) • 8 (50)	0.279
Sangrado postparto	7 (10.1)	• 7 (11.1) • 0 (0)	0.000**	• 6 (11.3) • 1 (6.3)	0.000**

FVIII:c: Factor VIII por técnica coagulativo.

Los resultados se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis).

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Hay mayor prevalencia de menorragia según escala ISTH-BAT en portadoras con niveles de FVIII:c menor o igual a 40% (50% vs 42.9%) y menor o igual a 60% (50% vs 41.5%), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.279$).

Aunque no encontramos diferencias en los niveles de FVIII según el tipo de alteración genética que condiciona el carácter de portadora, hemos analizado las posibles diferencias en la prevalencia de puntuación mayor de 1 en el cuestionario ISTH-BAT por localizaciones, entre portadoras con y sin inversión del intrón 22. Hemos seleccionado la mutación del intrón 22 por ser la más frecuente en nuestra serie. En el grupo de portadoras con inversión del intrón 22, hay un menor porcentaje de:

- Portadoras sintomáticas: 8.3% vs 15%, $p = 0.000$.
- Epistaxis: 8.3% vs 18.4%, $p = 0.000$.
- Hematomas cutáneos: 8.3% vs 41.8%, $p = 0.000$

- Sangrado en pequeñas heridas: 4.2% vs 25%, p= 0.000.

En el resto de localizaciones y tipos de sangrado evaluados presentan menor prevalencia, pero sin alcanzar significación.

Encontramos una puntuación ISTH-BAT global patológica (mayor de 5) en el 10.1% de las portadoras (n=7). De ellas 6 son portadoras de hemofilia grave y una de hemofilia moderada. Sus parámetros analíticos de hemostasia fueron:

- Una de ellas presentaba un ISTH-BAT de 11 con niveles de FVIII de 42%, FvW:RCO de 36%, FvW:Ag de 32% y tiempos de obturación muy alargados (mayor de 300" tanto el COL/EPI como el COL/ADP). La paciente era grupo sanguíneo B Rh(D) positivo. Se realizó un test de RIPA (del inglés Ristocetine induced platelet aggregation), análisis del patrón multimérico del FvW y un test de avidéz por el FVIII que resultaron normales. Con ello se añade al diagnóstico de portadora de hemofilia, la etiqueta de probable EvW tipo 1 respondedora a desmopresina pendiente de estudio genético de confirmación.
- Una segunda portadora con ISTH-BAT de 8, presentaba niveles de FVIII, FvW:RCO y FvW:Ag normales con alargamiento del T. de obturación con COL/ADP y COL/EPI. Se realizó agregometría (sistema de impedancia Multiplate® analyzer). Esta última se indicó, aunque no estaba prevista dentro de este estudio, para intentar filiar otros patologías de la hemostasia, dadas las implicaciones de salud que podrían tener. En la agregometría se evidenció un déficit de agregación con ADP, epinefrina y el colágeno etiquetándose de trombopatía tipo aspirin-like que puede justificar el perfil hemorrágico, ya que aunque portadora de hemofilia, el resto de los parámetros de hemostasia eran normales.
- En las 5 portadoras restantes (ISTH-BAT entre 6 y 8) no encontramos justificación a la puntuación patológica del ISTH-BAT, ya que el TP, TPTa, fibrinógeno coagulativo, FXIII, FVIII:c, FvW:Ag, FvW:RCO y tiempos de obturación resultaron normales. Se realizó agregometría (sistema de impedancia Multiplate® analyzer) fuera de lo previsto en el ensayo, que también resultó normal.

Una vez realizados los estudios de hemostasia previstos y pese a no presentar una puntuación ISTH-BAT patológica, identificamos tres portadoras con perfil de laboratorio compatible con enfermedad de von Willebränd tipo 1 respondedoras a

desmopresina. Las tres tenían cifras de plaquetas, TP, TPTa, niveles de fibrinógeno y FXIII normales. Por el contrario, encontramos un alargamiento de los tiempos de obturación (COL/EPI y COL/ADP) y niveles de FVIII:c entre 81% y 35%, FvW:Ag entre 31% y 34%, FvW:RCo entre 25% y 29%; y estudios de RIPA y multímeros del FvW normales confirmados en dos tomas diferentes. Esta segunda toma se indicó fuera de lo previsto en el proyecto por la trascendencia del diagnóstico desde el punto de vista clínico y terapéutico.

El 43.5% de las portadoras de hemofilia A reflejan en el ISTH-BAT puntuación en el síntoma menorragia. En esta escala existe cierto grado de subjetividad en la valoración de cada síntoma, ya que se realiza en base a los recuerdos y percepciones de los sujetos evaluados. Para evitar esta subjetividad, hemos evaluado con la escala Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) y la presencia de ferropenia y anemia secundaria en las portadoras con menstruación (n=53). En la **Tabla 4.** se describen las puntuaciones PBAC (mediana y RIQ), la frecuencia de PBAC mayor de 100 (indicativo de menorragia) y la presencia de anemia ferropénica (ferritina menor a 30 ng/ml y hemoglobina inferior a 11 gr/dl con microcitosis) en el global de las portadoras, y en aquellas con FVIII:c menor o igual a 40% y menor o igual a 60%.

Tabla 4. Escala Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) (Higham et al., 1990) y presencia de anemia ferropénica en portadoras de hemofilia menstruales. Diferencias según los niveles de FVIII.

	Portadoras menstruales (n= 53)	Portadoras con: • FVIII:c > 40% (n=48) • FVIII:c ≤ 40% (n=5)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras menstruales (FVIII:c 40%)	Portadoras con: • FVIII:c > 60% (n=39) • FVIII:c ≤ 60% (n=14)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras menstruales (FVIII:c 60%)
PBAC>100 (n, %)	25 (47.2)	• 23 (36.5) • 2 (33.3)	0.870	• 20 (37.7) • 5 (31.3)	0.297
PBAC (Mediana, RIQ)	98 (71-232) ^c	• 98 (72.8-233) • 85 (36.5-272)	0.486	• 108 (75-247) • 93.5 (45.8-222)	0.353
Anemia ferropénica (n, %)	8 (15.1)	• 8 (16.7) • 0 (0)	0.000**	• 8 (20.5) • 0 (0)	0.000**

FVIII:c: Factor VIII por técnica coagulativa; PBAC: Pictorial Blood Assessment Chart.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de la variable cuantitativa continua se describen como mediana y RIQ ya que su distribución es asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

La prevalencia de anemia ferropénica en portadoras menstruantes de hemofilia A fue de 15.1% (n=8). De ellas, 5 presentaban PBAC mayor de 100 (71.4%). La presencia de anemia ferropénica en las portadoras de hemofilia A evaluadas tiene una baja sensibilidad (20%) y valor predictivo positivo (62%) para identificar menorragia según escala PBAC. Ninguna de las portadoras menstruantes con niveles de FVIII igual o menor a 40%, ni igual o menor a 60% presentaron anemia ferropénica.

En cuanto al estudio de trombofilia, solo hemos encontrado dos portadoras con niveles de homocisteína elevados (25 y 32 ng/ml). Son dos mujeres portadoras de hemofilia A grave, heterocigotas de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa con antecedentes familiares de isquemia arterial en familiares primer grado (padre con hemofilia). Dado que no encontramos más portadoras con trombofilia congénita, no es posible valorar su implicación en el perfil hemorrágico.

7.1.2. Diferencias en el perfil de sangrado y riesgo hemorrágico entre portadoras de hemofilia A y la población control del CPRLM.

Hemos analizado el perfil de riesgo hemorrágico en base a las escalas ISTH-BAT, PBAC; y la presencia de anemia ferropénica en la población de 138 mujeres controles procedentes del CPRLM, y la hemos comparado con las portadoras de hemofilia analizadas en este estudio. Los datos se desglosan en la **Tabla 5**. No encontramos el ISTH-BAT mayor de 5 en ningún control. Solo hubo un control con una puntuación de 5 que identificamos y estudiamos de forma completa desde el punto de vista hemostático (TP, TPTa, fibrinógeno, FVIII, FvW:RCo, FvW:Ag, FXIII, T. Obturación) por estar en el límite de la puntuación patológica. Todos los estudios realizados resultaron normales, excluyéndose la presencia de un trastorno hemorrágico en la sujeto control.

Tabla 5. Análisis comparativo del perfil de sangrado, según la International Society of Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) (Rodeghiero et al., 2010), entre las poblaciones de portadoras y controles procedentes del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM).

Puntuación >1 ISTH-BAT (n, %)	Portadoras Global (n= 69)	Controles CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Epistaxis	9 (13)	9 (6.5)	0.116
Hematomas Cutáneos	15 (21.7)	35 (25.4)	0.566
Sangrado pequeñas heridas	10 (14.5)	2 (1.4)	0.000**
Cavidad oral	7 (10.1)	11 (8)	0.601
Hemorragia digestiva	2 (3%)	5 (3.6%)	0.879
Extracción dentaria	8 (11.6)	5 (3.6)	0.024*
Cirugía	8 (11.6)	0 (0)	0.000**
Metrorragia	30 (43.5)	19 (13.8)	0.000**
Sangrado postparto	7 (10.1)	8 (5.8)	0.255

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga; ISTH-BAT: International Society of Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assessment Tool.

Los resultados se expresan como valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis).

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

En el grupo control del CPRLM, la prevalencia de metrorragia según escala ISTH-BAT fue del 13.8%. Al igual que hicimos con las portadoras, aplicamos la escala PBAC y se evaluó la presencia de anemia ferropénica para evitar la posible subjetividad de la escala ISTH-BAT en este punto. Analizamos un total de 88 mujeres controles menstruales. Los valores de PBAC fueron mayores en la población de portadoras que en los controles (portadoras mediana 98, RIQ 71-232 vs controles CPRLM mediana 67.5, RIQ 39 a 121,8, $p = 0.001$). El 31% de los controles ($n=27$) presentaba un PBAC mayor de 100 (criterio de metrorragia) frente al 47.2% ($n=25$) de las 53 portadoras menstruales. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0.071$). Solo

un control presentó anemia ferropénica (1.1%) frente a las 8 del grupo de portadoras (15%),(p=0.000).

No comparamos la población control con las portadoras según niveles de FVIII:C, menor o igual a 40%, ni inferior a 60%, porque el pequeño número de sujetos en estos subgrupos, respecto a la población control del CPRLM, no lo hace viable.

7.2. RIESGO CARDIOVASCULAR.

Dada la complejidad de los datos que se exponen en este apartado, realizamos en las siguientes líneas una síntesis inicial que facilite su posterior lectura. Respecto al grupo control del CPRLM, el conjunto de las portadoras analizadas presentan un IMC mayor y, asociado a ello, niveles superiores de glucemia y triglicéridos; niveles inferiores de colesterol HDL, y mayor prevalencia de diabetes, síndrome metabólico y HTA. Cuando se eliminó la influencia del IMC, emparejando por edad e IMC, con controles del ICARIA-genetic substudy, se mantienen algunas de éstas diferencias relacionadas con resistencia insulínica (niveles más elevados de glucemia y presión arterial; mayor prevalencia de diabetes y síndrome metabólico). En cuanto a los estratos de RCV global en portadoras, los datos previos se traducen en una mayor prevalencia de RCV moderado-alto en las escalas de Framingham (D'Agostino et al., 2008) y SCORE-Guía Europea 2003 (Conroy et al., 2003); y una mayor edad vascular según modelo SCORE (Cuende et al., 2010). No obstante, en el análisis multivariante, existe asociación entre RCV más elevado (moderado-alto) en portadoras respecto a controles del CPRLM, sólo en el modelo de Framingham. Dicha asociación entre RCV más elevado (moderado-alto) en portadoras vs controles de ICARIA solo fue testada para el SCORE-Guía Europea 2003 (Conroy et al., 2003) y se mantiene en el análisis multivariante.

Cuando se analizaron por separado las portadoras en función de los niveles de FVIII, niveles inferiores o iguales a 60% se asociaron a menor IMC, glucosa, triglicéridos; niveles mas elevados de HDL; y menor prevalencia de DM, HTA, obesidad, sobrepeso, dislipemia y síndrome metabólico. No obstante, la prevalencia de Tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz y consumo de anticonceptivos fue superior en portadoras con niveles de FVIII menor o igual al 60%.

Todos estos resultados se tradujeron en una disminución de la prevalencia de estratos de RCV más elevados (moderado-alto), tanto en el modelo Framingham (D'Agostino et al., 2008) como en el SCORE-Guía Europea 2003 (Conroy et al., 2003), en portadoras con niveles de FVIII inferiores al 60%. Dicha asociación perdió significación estadística en el análisis multivariante.

En cuanto a la prevalencia de FRV en portadoras según niveles de FVIII: mayores del 40% o no, y sintomáticas vs asintomáticas, el número de sujetos es insuficiente para extraer conclusiones válidas.

7.2.1. Prevalencia de factores de riesgo vascular y estimación del riesgo vascular en el global de las portadoras de hemofilia A, según niveles de FVIII:c y el carácter de portadora sintomática.

En la **Tabla 6**. Se analiza comparativamente la prevalencia de los factores de riesgo vascular entre portadoras, en base a que los niveles de FVIII:c sean o no menores o iguales a 40%.

Tabla 6. Parámetros de riesgo, prevalencia de factores de riesgo vascular y síndrome metabólico en portadoras de hemofilia según niveles de FVIII (menor o igual, o mayor de 40%).

Factores de Riesgo vascular	Portadoras FVIII:c > 40% (n=63)	Portadoras FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias
Edad (años) (media, IC 95%)	43.9 (39.8-47.8)	41.7 (33-51.3)	0.724
IMC (Kg/m²) (media, IC 95%)	26.7 (25.3-28)	23.4 (21.1-25.5)	0.117
Glucosa (mg./dl.) (media, IC 95%)	95.2 (92.2-98.2)	85.8 (77.8-91.7)	0.201
Colesterol Total(mg./dl.) (media, IC 95%)	186 (179-193.8)	180.3 (162.9-198)	0.540
Colesterol HDL (mg/dl) (media, IC 95%)	60.5 (57-64.6)	63 (48-74.3)	0.628
Colesterol LDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	106.7 (100.7-113.9)	101.4 (101.1-114.2)	0.657

Tabla 6 (Continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras FVIII:c > 40% (n=63)	Portadoras FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias
Triglicéridos (mg./dl.) (media, IC 95%)	97 (84.6-109.2)	76.8 (53.3-104.5)	0.242
Creatinina sérica (mg./dl.) (mediana, RIQ)	0.7 ^c (0.6-0.8)	0.55 (0.42-0.65)	0.051
Filtrado Glomerular (ml./min./1,73m²)(MD RD-4) (mediana, RIQ)	102.4 ^c (86.8-114.5)	122.9 (109-140)	0.103
Presión Arterial Sistólica (mmHg.) (media, IC 95%)	122.6 (118-127.6)	123 (118-128)	0.878
Presión Arterial Diastólica (mmHg.) (media, IC 95%)	76.9 (74.4-79.5)	77 (75-80)	0.907
IMC>30 (n, %)	15 (23.8)	0(0)	0.000**
IMC 25-30 (n, %)	18 (28.6)	2 (33)	0.201
Diabetes (n, %)	6 (9.5)	0 (0)	0.000**
Sd. Metabólico (n, %)	10 (15.9)	0 (0)	0.000**
Hipertensión (n, %)	11 (17.9)	1 (16.7)	0.691
Tabaquismo (n, %)	16 (25.4)	4 (66.7)	0.03*
Sedentarismo (n, %)	35 (55.6)	3 (50)	0.794
Antecedentes familiares ETE (n, %)	3 (4.8)	0 (0)	0.585
Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz (n, %)	46 (66.7)	6 (100)	0.03*
Antecedentes personales de enfermedad vascular (n, %)	1 (1.6)	0 (0)	0.498

Tabla 6 (Continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras FVIII:c > 40% (n=63)	Portadoras FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias
Antecedentes personales de ETE (n, %)	0(0)	0 (0)	0.998
Consumo de anticonceptivos hormonales (n, %)	5 (7.9)	1 (16.7)	0.000*
Ansiedad (n, %)	13 (20.6)	2 (33.3)	0.000*
Depresión (n, %)	9 (14.3)	1 (20)	0.000*

Ansiedad: Puntuación mayor a 4 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); Depresión: puntuación mayor a 3 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); ETE: Enfermedad tromboembólica; FVIII:c: FVIII técnica coagulativa; FvW:Ag: Factor von Willebränd antigénico; FvW:RCo: Factor von Willebränd cofactor de la ristocetina; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease -4 equation*; RIQ: Rango intercuartílico.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95%, si tienen una distribución normal; y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

En las portadoras con nivel de FVIII:c menor o igual a 40%, la prevalencia de FRV como tabaquismo, existencia de antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz, consumo de anticonceptivos orales, y prevalencia de ansiedad y depresión, es mayor de forma estadísticamente significativa. La prevalencia de otros FRV como obesidad, diabetes, dislipemia o síndrome metabólico es menor de forma estadísticamente significativa.

En la **Tabla 7**. describimos el riesgo vascular del global de las portadoras de hemofilia según que los niveles de FVIII:c sean o no inferiores a 40%. Hemos analizado el score Framingham (D'Agostino et al., 2008), edad vascular basada en el modelo Framingham (D'Agostino et al., 2008), riesgo absoluto, relativo y por estratos del modelo SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2003 (Conroy et al., 2003) y riesgo por estratos modelo SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2012 (Perk et al., 2012) y edad vascular según modelo SCORE (Cuende et al., 2010).

Tabla 7. Riesgo vascular absoluto (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003), riesgo relativo (SCORE-Guía Europea 2003), edad vascular (Framingham, SCORE), y prevalencia de los estratos de riesgo vascular (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003 y 2012, edad vascular/riesgo basada en SCORE) en portadoras de hemofilia según niveles de FVIII (menor o igual, o mayor de 40%).

Escala de riesgo vascular	Portadoras FVIII:c >40% (n=63)	Portadoras FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias
Framingham[^] (D'Agostino et al., 2008) Riesgo absoluto mediana y RIQ	2 ^c (0.5-7.4)	2.67 (0.47-10.5)	0.470
Framingham[^] (D'Agostino et al., 2008) n y (%) por estratos de riesgo • Alto (>20%) • Moderado (10-20%) • Bajo (<10%)	• 0 (0) • 11 (23.4) • 36 (76.6)	• 0 (0) • 2 (33.3) • 4 (66.7)	0.019*
Framingham[^] (D'Agostino et al., 2008) Edad vascular (años) (media, IC 95%)	62.2 (56.3-68.1)	70.3 (54-86)	0.459
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Absoluto Mediana y RIQ	0 ^c (0-0.01)	0 (0-0.01)	0.400
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Relativo mediana y RIQ	1 ^c (0.73-1.57)	1.2 (0.7-2.48)	0.268
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) n y (%) por estratos de riesgo • Alto • Moderado • Bajo	• 6 (9.5) • 2 (3.2) • 55 (87.3)	• 1 (16.7) • 1 (16.7) • 4 (66.6)	0.000**
SCORE 2012 (Perk et al., 2012) n y (%) por estratos de riesgo • Alto y muy alto • Moderado • Bajo	• 6 (9.5) • 15 (23.8) • 42 (66.7)	• 1 (16.6) • 1 (16.6) • 4 (66.8)	0.000**
Edad Vascular años (adaptado de Cuende et al., 2010) (media, IC 95%)	54.5 (49.7-58.7)	63.3 (51-80)	0.413

Tabla 7 (Continuación)

Escala de riesgo vascular	Portadoras FVIII:c >40% (n=63)	Portadoras FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias
Edad Vascular (riesgo) (estratos, adaptado de Cuende et al., 2010) n y (%) por estratos de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • Alto y muy alto • Moderado • Bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • 1(1.6) • 22 (34.9) • 40 (63.5) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (16.6) • 1 (16.6) • 4 (66.8) 	0.000**

FVIII:c: Factor VIII determinado por técnica coagulométrica.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

^: Los resultados del Modelo Framingham se han evaluado en 53 portadoras que son las comprendidas entre 30 y 70 años, de acuerdo a la descrito en la Metodología.

Dado que el número de portadoras con FVIII inferior o igual a 40% es de 6, no es viable realizar estudios de análisis multivariante, al no poder incluir más de 2 variables en el modelo.

Hemos analizado los factores de riesgo vascular en las portadoras de hemofilia A según que el FVIII:c sea o no menor o igual a 60%. Los resultados se recogen en la

Tabla 8.

Tabla 8. Parámetros de riesgo, prevalencia de factores de riesgo vascular y síndrome metabólico en portadoras de hemofilia según niveles de FVIII (menor o igual, o mayor de 60%).

Factores de Riesgo vascular	Portadoras FVIII:c >60% (n=53)	Portadoras FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias
Edad (años) (media, IC 95%)	53.2 (49-57.5)	40 (34.1-46.1)	0.196
IMC (Kg/m²) (media, IC 95%)	27.8 (26.2-29.4)	23.2 (21.9-24.5)	0.001**
Glucosa (mg./dl.) (media, IC 95%)	100.3 (95.7-105.5)	86.6 (82.6-90.3)	0.001**
Colesterol Total (mg./dl.) (media, IC 95%)	190.6 (178.6-201.8)	188.1 (174.3-202)	0.725

Tabla 8 (Continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras FVIII:c >60% (n=53)	Portadoras FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias
Colesterol HDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	56.5 (51.9-61.7)	72.3 (64.5-80.3)	0.003**
Colesterol LDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	113 (103.2-122.8)	101.7 (89.2-114.8)	0.356
Triglicéridos (mg./dl.) (media, IC 95%)	102.3 (86.9-102.5)	76.4 (63.3-85.3)	0.035*
Creatinina sérica (mg./dl.) (mediana, RIQ)	0.7 ^c (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.9)	0.394
Filtrado Glomerular (ml./min./1,73m²) (MDRD-4) (media, IC 95%)	96.9 (89.5-104.6)	122.2 (105.9-143)	0.180
Presión Arterial Sistólica (mmHg.) (media, IC 95%)	128.7 (122.1-136.6)	125 (113-139)	0.650
Presión Arterial Diastólica (mmHg.) (media, IC 95%)	79.4 (76.4-82.9)	80 (72-88)	0.413
IMC>30 (n, %)	15 (28.3)	0(0)	0.000**
IMC 25-30 (n, %)	10 (30.2)	4 (20)	0.001*
Diabetes (n, %)	6 (11.3)	0 (0)	0.000**
Dislipemia (n, %)	9 (17)	1 (6.3)	0.000**
Sd. Metabólico (n, %)	10 (18.5)	0 (0)	0.000**
Hipertensión (n, %)	10 (18.9)	2 (12.5)	0.001**
Tabaquismo (n, %)	12 (22.6)	8 (50)	0.035*
Sedentarismo (n, %)	26 (49.1)	11 (68.8)	0.209
Antecedentes familiares ETE (n, %)	3 (5.7)	0 (0)	0.331
Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz (n, %)	32 (60.4)	14 (87.5)	0.04*

Tabla 8 (Continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras FVIII:c >60% (n=53)	Portadoras FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias
Antecedentes personales de enfermedad vascular (n, %)	1 (1.9)	0 (0)	0.491
Antecedentes personales de ETE (n, %)	0(0)	0 (0)	0.991
Consumo de anticonceptivos hormonales (n, %)	4 (7.5)	2 (12.5)	0.000**
Ansiedad (n, %)	12 (22.6)	3 (18.8)	0.146
Depresión (n, %)	8 (15.1)	2 (12.5)	0.415

Ansiedad: Puntuación mayor a 4 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); Depresión: puntuación mayor a 3 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); ETE: Enfermedad tromboembólica; FVIII:c: FVIII técnica coagulativa; FvW:Ag: Factor von Willebränd antigénico; FvW:RCo: Factor von Willebränd cofactor de la ristocetina; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease -4 equation*; RIQ: Rango intercuartílico.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

En portadoras con nivel de FVIII menor o igual a 60%, encontramos una mayor prevalencia de tabaquismo y consumo de anticonceptivos orales. Sin embargo, presentaron niveles más bajos de IMC, glucosa sérica, triglicéridos; y más elevados de colesterol HDL. La prevalencia de obesidad, sobrepeso, diabetes, dislipemia, síndrome metabólico y HTA fue también menor.

En la **Tabla 9**. describimos el riesgo vascular del global de las portadoras de hemofilia según los niveles de FVIII:c sean o no inferiores a 60%. Hemos analizado el score Framingham (D'Agostino et al., 2008), edad vascular basada en el modelo Framingham (D'Agostino et al., 2008), riesgo absoluto, relativo y por estratos del modelo SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2003 (Conroy et al., 2003) y 2012 (Perk et al., 2012) y edad vascular /riesgo según modelo SCORE (Cuende et al., 2010).

Tabla 9. Riesgo vascular absoluto (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003), riesgo relativo (SCORE-Guía Europea 2003), edad vascular (Framingham, SCORE), y prevalencia de los estratos de riesgo vascular (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003 y 2012, edad vascular/riesgo basada en SCORE) en portadoras de hemofilia según niveles de FVIII (menor o igual, o mayor de 60%).

Escala de riesgo vascular	Portadoras FVIII:c > 60% (n=53)	Portadoras FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias
Framingham[^] (D'Agostino et al., 2008) Riesgo absoluto mediana y RIQ	2.1 ^c (0.5-8)	1.45 (0.4-5.01)	0.288
Framingham[^] (D'Agostino et al., 2008) n y (%) por estratos de riesgo Alto (>20%) Moderado (10-20%) Bajo (<10%)	0 (0) 11 (29.7) 26 (70.3)	0 (0) 2 (12.5) 14 (87.5)	0.000**
Framingham[^] (D'Agostino et al., 2008) Edad vascular (años) (media, IC95%)	62.9 (55.9-69)	62.4 (52-74.7)	0.451
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Absoluto Mediana y RIQ	0 ^c (0-0.01)	0 (0-0.007)	0.759
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Relativo mediana y RIQ	1 ^c (0.73-1.35)	1.3 (0.75-2.09)	0.079
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) n y (%) por estratos de riesgo • Alto • Moderado • Bajo	• 6 (11.3) • 2 (3.8) • 45 (84.9)	• 1 (6.3) • 1 (6.3) • 14 (87.4)	0.000**
SCORE 2012 (Perk et al., 2012) n y (%) por estratos de riesgo • Alto y muy alto • Moderado • Bajo	• 6 (11.3) • 13 (24.5) • 34 (61.2)	• 1 (6.2) • 3 (18.8) • 12 (75)	0.000*
Edad Vascular años (adaptado de Cuende et al., 2010) (media, IC 95%)	55.4 (51-60.1)	52.9 (45.7-61.1)	0.610
Edad Vascular (riesgo) (adaptado de Cuende et al., 2010) n y (%) por estratos de riesgo • Alto y muy alto • Moderado • Bajo	• 0 (0) • 20 (31.8) • 33 (65.2)	• 1 (6.2) • 3 (18.8) • 12 (75)	0.000**

FVIII:c: **Factor VIII** determinado por técnica coagulométrica.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

[^]: Los resultados del Modelo Framingham se han evaluado en 53 portadoras que son las comprendidas entre 30 y 70 años, de acuerdo a la descrito en la Metodología.

Hemos realizado un análisis multivariante considerando como variables dependientes, para Framingham (D'Agostino et al., 2008) la presencia de riesgo moderado (no hay sujetos de riesgo alto), para SCORE 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003) la presencia de riesgo alto (estrato donde se objetiva la mayor diferencia) y para SCORE 2012 (Perk et al., 2012) y edad vascular en base a SCORE (Cuende et al., 2010), la presencia de riesgo alto y moderado (estratos en los que se objetiva la mayor diferencia). Las variables independientes analizadas han sido aquellas con significación p menor de 0.1 en el análisis bivariante y relevancia clínica, no incluidas en las escalas de riesgo vascular utilizadas: IMC, TG, consumo de anticonceptivos hormonales, antecedentes familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz, y el carácter de portadora con niveles de FVIII:c inferior o igual a 60%. Una vez ajustada por las variables descritas, la asociación entre el carácter de portadora, con nivel superior vs inferior al 60%, y el riesgo cardiovascular alto-moderado, pierde significación (datos no mostrados).

Hemos analizado las diferencias en la prevalencia de FRV y el riesgo vascular entre portadoras sintomáticas (ISTH-BAT mayor a 5) y no sintomáticas. En la **Tabla 10** se desglosan los datos. Las portadoras de hemofilia A sintomáticas presentan menor prevalencia de dislipemia. No obstante, la prevalencia de sobrepeso, diabetes, HTA, antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz, consumo de anticonceptivos orales, ansiedad y depresión fue superior en portadoras sintomáticas.

Tabla 10. Parámetros de riesgo, prevalencia de factores de riesgo vascular, y síndrome metabólico, en portadoras sintomáticas y asintomáticas de hemofilia.

Factores de Riesgo vascular	Portadoras sintomáticas (n:7)	Portadoras asintomáticas (n: 62)	Significación (p) de las diferencias
Edad (años) (media, IC 95%)	45.1 (39.1-51.6)	43.5 (39.6-47.7)	0.679

Tabla 10 (continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras sintomáticas (n:7)	Portadoras asintomáticas (n: 62)	Significación (p) de las diferencias
IMC (kg/m ²) (media, IC 95%)	27.2 (24.8-29.7)	26.1 (25-27.5)	0.455
Glucosa (mg./dl.) (media, IC 95%)	94.5 (89.3-100.7)	94.4 (91.3-97.5)	0.984
Colesterol Total (mg./dl.) (media, IC 95%)	180.9 (170.5-192)	186.7 (178.6-195)	0.395
Colesterol HDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	59 (51-68)	50 (45.5-63.5)	0.741
Colesterol LDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	101.3 (93.1-109.9)	108.4 (101.1-115.1)	0.368
Triglicéridos (mg./dl.) (media, IC 95%)	90.5 (77.5-102.2)	95.5 (82.3-109.4)	0.602
Creatinina sérica (mg./dl.) (media, IC 95%)	0.62 (0.57-0.69)	0.83 (0.67-1.13)	0.462
Filtrado Glomerular (ml./min./1,73m ²)(MDRD-4) (media, IC 95%)	113.1 (101.3-126.3)	106.9 (97-118.8)	0.484
Presión Arterial Sistólica (mmHg.) (media, IC 95%)	127 (116-139)	122 (117-127)	0.402
Presión Arterial Diastólica (mmHg.) (media, IC 95%)	80 (74-87)	76 (74-79)	0.275
IMC >30 (n, %)	2 (29)	13 (21)	0.812
IMC 25-30 (n, %)	3 (36)	12 (20)	0.000**
Diabetes (n, %)	1 (14.3)	6 (8.7)	0.000**
Dislipemia (n, %)	0 (0)	10 (14.5)	0.000**
Sd. Metabólico (n, %)	1 (14.3)	10 (14.5)	0.480

Tabla 10 (continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras sintomáticas (n:7)	Portadoras asintomáticas (n: 62)	Significación (p) de las diferencias
Hipertensión (n, %)	2 (28.6)	12 (17.4)	0.000**
Tabaquismo (n, %)	2 (28.6)	20 (29)	0.758
Sedentarismo (n, %)	4 (57.1)	31 (44.9)	0.470
Antecedentes familiares ETE (n, %)	0 (0)	3 (4.3)	0.493
Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz (n, %)	7 (100)	46 (66.7)	0.000**
Antecedentes personales ETE (n, %)	0 (0)	0 (0)	0.991
Antecedentes Personales de enfermedad vascular (n, %)	0 (0)	0 (0)	0.991
Consumo de anticonceptivos hormonales (n, %)	1 (14.3)	6 (8.7)	0.000**
Ansiedad (n, %)	3 (42.9)	12 (19.4)	0.000**
Depresión (n, %)	2 (28.6)	8 (12.9)	0.000**

Ansiedad: Puntuación mayor a 4 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); Depresión: puntuación mayor a 3 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); ETE: Enfermedad tromboembólica; FVIII:c: FVIII técnica coagulativa; FvW:Ag: Factor von Willebränd antigénico; FvW:RCo: Factor von Willebränd cofactor de la ristocetina; IMC: Índice de masa corporal; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease -4 equation.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

*Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.*

En la **Tabla 11.** se muestra la estimación del riesgo vascular en el grupo de portadoras sintomáticas y asintomáticas, siguiendo las mismas escalas descritas previamente.

Tabla 11. Riesgo vascular absoluto (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003), riesgo relativo (SCORE-Guía Europea 2003), edad vascular (Framingham, SCORE), y prevalencia de los estratos de riesgo vascular (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003 y 2012, edad vascular/riesgo basada SCORE) en portadoras de hemofilia sintomáticas y asintomáticas.

Escala de riesgo vascular	Portadoras sintomáticas (n=7)	Portadoras asintomáticas (n=62)	Significación (p) de las diferencias
Framingham^A (D'Agostino et al., 2008) Riesgo absoluto Mediana y RIQ	2 (0.47-7.42)	4.64 ^c (1.37-7.56)	0.511
Framingham^A (D'Agostino et al., 2008) Edad vascular (años) (media, IC 95%)	60.4 (51.6-70.4)	63.6 (56.7-70.1)	0.637
Framingham^A (D'Agostino et al., 2008) n y (%) por estratos de riesgo • Alto (>20%) • Moderado (10-20%) • Bajo (<10%)	• 0 (0) • 1 (14.3) • 6 (85.7)	• 0 (0) • 12 (21.4) • 34 (78.6)	0.001**
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Absoluto Mediana y RIQ	0.007 ^c (0.001-0.02)	0.015 ^c (0.008-0.022)	0.414
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Relativo Mediana y RIQ	1 (0.73-1.58)	1.05 ^c (0.7-1.93)	0.214
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) n y (%) por estratos de riesgo • Alto • Moderado • Bajo	• 0 (0) • 0 (0) • 7 (100)	• 7 (11.3) • 3 (4.8) • 52 (83.9)	0.000**
SCORE 2012 (Perk et al., 2012) n y (%) por estratos de riesgo • Alto y muy alto • Moderado • Bajo	• 1 (14.3) • 1 (14.3) • 5 (71.4)	• 6 (9.7) • 15 (24.2) • 41 (66.1)	0.000**
Edad Vascular (años) (adaptado de Cuende et al., 2010) (media, IC 95%)	50.2 (43.2-58.7)	56.4 (52.1-60.7)	0.190

Tabla 11 (continuación)

Escala de riesgo vascular	Portadoras sintomáticas (n=7)	Portadoras asintomáticas (n=62)	Significación (p) de las diferencias
Edad Vascular (riesgo) (adaptado de Cuende et al., 2010) n y (%) por estratos de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • Alto y muy alto • Moderado • Bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (14.3) • 2 (28.6) • 4 (57.1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (1.6) • 21 (33.9) • 40 (64.5) 	0.000**

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

^A: Los resultados del Modelo Framingham se han evaluado en 53 portadoras que son las comprendidas entre 30 y 70 años, de acuerdo a la descrito en la Metodología.

Dado el escaso número de portadoras sintomáticas (n=7), no es viable realizar análisis multivariante por los mismos motivos argumentados en el análisis de portadoras con niveles de FVIII:c menor o igual a 40%.

En cuanto al estudio de trombofilia, solo hemos encontrado dos portadoras con niveles de homocisteína elevados (25 y 32 ng/ml). Son dos mujeres portadoras de hemofilia A grave, portadoras heterocigotas de la mutación C677T del gen de la metilen-tetrahidrofolato reductasa, con antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz. Como ya hemos comentado en el apartado de valoración del perfil hemorrágico, estos datos no nos permiten hacer otras valoraciones de la influencia de la trombofilia en el riesgo vascular en la población de portadoras de hemofilia.

7.2.2. Diferencias en el riesgo vascular entre portadoras de hemofilia A y controles.

En la **Tabla 12**. se desglosan los resultados de la evaluación de la prevalencia de factores de riesgo vascular entre las poblaciones de portadoras de hemofilia A y controles del CPRLM.

Tabla 12. Análisis comparativo de los parámetros de riesgo, prevalencia de factores de riesgo vascular y síndrome metabólico entre portadoras de hemofilia y controles procedente del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM).

Factores de Riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo control CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Edad (años) (media, IC 95%)	43.8 (40.4-47.3)	41.4 (39.4-43.3)	0.259
IMC (kg/m2) Mediana y RIQ	26.1 (22.9-29)	23.4^c (21.4-27.2)	0.008**
Glucosa (mg/dl) (media, IC 95%)	94.4 (91.2-97.5)	84.7 (83.2-86.2)	0.001**
Colesterol Total (mg/dl) (media, IC 95%)	185.6 (178.7-193)	195.2 (189.5-201.1)	0.053
Colesterol HDL (mg/dl) (media, IC 95%)	60.5 (57.3-63.9)	69.1 (66.3-72)	0.001**
Colesterol LDL (mg/dl) Mediana y RIQ	106.9 (101.1-113.2)	121.9 ^c (105.7-150.5)	0.245
Triglicéridos mg/dl Mediana y RIQ	82 (63-113)	65^c (49-90.5)	0.000**
Creatinina sérica (mg/dl) (media, IC 95%)	0.79 (0.65-1.02)	0.65 (0.64-0.68)	0.223
Filtrado Glomerular (ml/min/ 1,73m ²)(MDRD-4) (media, IC95%)	108.1 (99.5-118.2)	111.2 (107.2-115.3)	0.477
Presión Arterial Sistólica (mmHg) (media, IC 95%)	123 (118-128)	119 (117-122)	0.222
Presión Arterial Diastólica (mmHg) (media, IC 95%)	77 (75-80)	76 (74-77)	0.350
IMC >30 (n, %)	15 (22)	21 (15)	0.243
IMC 25-30 (n, %)	27 (20)	20 (29)	0.127
Diabetes (n, %)	6 (8.7)	4 (2.9)	0.000**
Dislipemia (n, %)	10 (14.5)	18 (13)	0.747

Tabla 12 (Continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo control CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Sd. Metabólico (n, %)	10 (14.5)	11 (8)	0.143
Hipertensión (n, %)	12 (17.4)	7 (5.1)	0.004**
Tabaquismo (n, %)	20 (29)	45 (32.6)	0.596
Sedentarismo (n, %)	31 (45)	86 (62.3)	0.017*
Antecedentes familiares de ETE (n, %)	3 (4.3)	5 (3.6)	0.799
Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz (n, %)	46 (66.7)	39 (27.3)	0.000**
Antecedentes Personales de ETE (n, %)	0 (0)	1 (0.7)	0.976
Antecedentes Personales de enfermedad vascular (n, %)	0 (0)	1(0.7)	0.976
Consumo de anticonceptivos hormonales (n, %)	6 (8.7)	22 (15.9)	0.151
Ansiedad (n, %)	15 (21.8)	58 (42)	0.004**
Depresión (n, %)	10 (14.5)	32 (23.2)	0.136

Ansiedad: Puntuación mayor a 4 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga; Depresión: puntuación mayor a 3 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979); ETE: Enfermedad tromboembólica; IMC: Índice de masa corporal; *MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease -4 equation*.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

En el grupo de portadoras encontramos valores de IMC, glucosa sérica y triglicéridos más elevados (e inferiores de colesterol HDL) respecto a las controles del CPRLM. La prevalencia de HTA, diabetes y antecedentes familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz también fue superior. Estos resultados sugieren una mayor resistencia insulínica, asociada a mayor IMC, en las portadoras respecto a las controles del CPRLM; además de mayor riesgo vascular familiar. Sin embargo, las portadoras tienen menor prevalencia de sedentarismo y ansiedad. Las estimaciones del riesgo vascular global de las portadoras estudiadas y el grupo control de CPRLM se describen en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Análisis comparativo del riesgo vascular absoluto (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003), riesgo relativo (SCORE-Guía Europea 2003), edad vascular (Framingham, SCORE), y prevalencia de los estratos de riesgo vascular (Framingham, SCORE-Guía Europea 2003 y 2012, edad vascular/riesgo SCORE) entre portadoras de hemofilia y controles procedente del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM).

Escala de riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo Control CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Framingham^A (D'Agostino et al., 2008) Riesgo absoluto Mediana y RIQ	2^c (0.47-7.42)	0.4^c (0-3.75)	0.000**
Framingham^A (D'Agostino et al., 2008) Edad vascular (años) (media, IC95%)	62.8 (57-68.2)	49.2 (45.8-52.5)	0.001**
Framingham^A (D'Agostino et al., 2008) n y (%) por estratos de riesgo • Alto (>20%) • Moderado (10-20%) • Bajo (<10%)	• 0 (0) • 13 (24.5) • 40 (75.5)	• 0 (0) • 6 (5.4) • 101 (94.6)	0.003**
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Absoluto Mediana y RIQ	0^c (0-0.01)	0^c (0-0.000)	0.006**
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Relativo Mediana y RIQ	1^c (0.73-1.58)	0^c (0-0.71)	0.000**

Tabla 13 (Continuación)

Escala de riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo Control CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) n y (%) por estratos de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • Alto • Moderado • Bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • 7 (10.1) • 3 (4.3) • 59 (85.6) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 (2.9) • 2 (1.5) • 132 (95.6) 	0.005**
SCORE 2012 (Perk et al., 2012) n y (%) por estratos de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • Alto y muy alto • Moderado • Bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • 7 (10.1) • 16 (23.2) • 46 (66.7) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 (3.6) • 25 (18.1) • 108 (78.3) 	0.056
Edad Vascular (años) (adaptado de Cuende et al., 2010) (media, IC 95%)	<p style="text-align: center;">54.9 (51-58.8)</p>	<p style="text-align: center;">48.7 (46.7-50.5)</p>	0.007**
Edad Vascular (riesgo) (adaptado de Cuende et al., 2010) n y (%) por estratos de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • Alto y muy alto • Moderado • Bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 (2.8) • 23 (33.3) • 44 (63.9) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 (1.4) • 32 (23.2) • 104 (75.4) 	0.063

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

^a: Los resultados del Modelo Framingham se han evaluado en 53 portadoras y 111 controles CPRLM con edades comprendidas entre 30 y 70 años, de acuerdo a la descrito en la Metodología.

Hemos valorado la asociación entre el carácter de portadora y el riesgo vascular moderado-alto, mediante análisis multivariante, conforme a lo descrito en el apartado Metodología. Este análisis se ha realizado utilizando como variable dependiente la presencia de riesgo alto y moderado para el modelo Framingham (D'Agostino, 2008) y SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003). Las variables independientes incluidas en el modelo han sido aquellas con significación p menor de 0.1 y relevancia clínica en el análisis bivariante (ver **Tabla 12**), no incluidas en las escalas de riesgo vascular utilizadas: IMC, TG, sedentarismo, ansiedad, antecedentes familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz, y el carácter de portadora de hemofilia A. Los resultados fueron los siguientes:

• Framingham (D'Agostino, 2008) (**Tabla 14**): una vez ajustado por otras covariables descritas, el carácter de portadora de hemofilia se asocia significativamente (multiplicando por 12 la razón de probabilidad) con la presencia de riesgo alto-moderado vs bajo según este escore.

Tabla 14. Análisis multivariante de la asociación entre el carácter de portadora de hemofilia (vs control del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga - CPRLM) y el riesgo vascular alto-moderado según la escala Framingham (D'Agostino et al., 2008).

	Significación (p)	OR	I.C. 95% para OR	
			Inferior	Superior
IMC	,016*	1,175	1,030	1,339
TG	,001**	1,020	1,008	1,032
Sedentarismo	,007**	6,466	1,648	25,365
Origen	,001**	12,892	2,985	55,682
Ansiedad	,012*	6,400	1,508	27,167
Constante	,000	,000		

Variables que no están en el modelo Framingham

		Puntuación n	gl	Significación (p).
Variables	Isqfam	,484	1	,487
Estadísticos globales		,484	1	,487

Origen: Portadora vs grupo control del CPRLM, variable categórica; Ansiedad: Puntuación >4 en escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979), variable categórica si/no; CPRLM: Centro de Prevención de riesgos laborales de Málaga; I.C. 95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC; índice de masa corporal, Kg./m², variable cuantitativa continua; Isqfam: antecedentes familiares de primer grado de enfermedad vascular precoz, variable categórica si/no; OR: Odds Ratio; Sedentarismo: variable categórica si/no; TG: triglicéridos en mg/dl, variable cuantitativa continua.

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Prueba de Hosmer y Lemeshow: p 0.585 en paso 1, p 0.850 en paso 2, p 0.590 en paso 3, p 0.977 en paso 4, p 0.930 en paso 5.

• SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2003 (Conroy et al., 2003): una vez ajustado por otras covariables descritas, la asociación entre el carácter de portadora de hemofilia y el riesgo cardiovascular alto-moderado según este escore, pierde la significación (datos no mostrados)

Debido a que el grupo de portadoras mostraba un IMC superior (y datos asociados de resistencia insulínica) respecto a las controles del CPRLM y, por tanto, un eventual mayor riesgo vascular, hemos analizado comparativamente el riesgo vascular de las portadoras con un segundo grupo control de 138 mujeres procedentes del ICARIA genetic substudy, apareadas según edad e IMC como se ha descrito en la Metodología.

En la **Tabla 15** Analizamos comparativamente los parámetros de riesgo, la prevalencia de factores de riesgo vascular y síndrome metabólico de las portadoras de hemofilia A y las controles de ICARIA genetic substudy.

Tabla 15. Análisis comparativo de los parámetros de riesgo, prevalencia de factores de riesgo vascular y síndrome metabólico, entre las poblaciones de portadoras de hemofilia y controles apareadas por edad e IMC (ICARIA genetic sub-study).

Factores de Riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo control ICARIA genetic sub-study (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Edad (años) (mediana, RIQ)	43.8 (40.4-47.3)	42.2 (40.8-43.6)	0.457
IMC (kg/m2) (media, IC 95%)	26.1 (22.9-29)	25 (24.2-26)	0.076
Glucosa (mg./dl.) (media, IC 95%)	94.4 (91.2-97.5)	82.6 (80.9-84.4)	0.001**
Colesterol Total (mg./dl.) (media, IC 95%)	185.6 (178.7-193)	207.3 (201.7-213.4)	0.001**
Colesterol HDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	60.5 (57.3-63.9)	58.8 (56.8-60.9)	0.395
Colesterol LDL (mg./dl.) (media, IC 95%)	106.9 (101.3-113.2)	131.7 (127-137)	0.001**
Triglicéridos (mg./dl.) Mediana y RIQ	82 ^c (63-113)	70.5 (52-104.3)	0.055
Creatinina sérica (mg./dl.) (media, IC 95%)	0.79 (0.65-1.02)	0.84 (0.83-0.86)	0.620
Presión Arterial Sistólica (mmHg.) (media, IC 95%)	123 (118-128)	115 (112-117)	0.001**
Presión Arterial Diastólica (mmHg.) (media, IC 95%)	77 (75-80)	72 (70-74)	0.001**
IMC>30 (n,%)	15 (22)	17 (12)	0.077
IMC 25-30 (n,%)	20 (29)	48 (35)	0.622
Diabetes (n, %)	6 (8.7)	1 (0.7)	0.003**
Dislipemia (n, %)	10 (14.5)	21 (15.2)	0.82

Tabla 15 (Continuación)

Factores de Riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo control ICARIA genetic sub-study (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Sd. Metabólico (n, %)	10 (14.5)	6 (4.3)	0.01*
Hipertensión (n, %)	12 (17.4)	12 (9)	0.078
Tabaquismo (n, %)	20 (29)	58 (42)	0.068
Sedentarismo (n.%)	31 (45)	80 (68)	0.005**

IMC: Índice de masa corporal.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Las portadoras, respecto a las controles de ICARIA genetic substudy, presentan cifras más elevadas de glucemia sérica, presión arterial sistólica y diastólica; y mayor prevalencia de diabetes y síndrome metabólico. Por el contrario, muestran niveles séricos inferiores de colesterol total y HDL, y menor prevalencia de sedentarismo.

Hemos analizado comparativamente el riesgo cardiovascular estimado mediante el modelo SCORE-Guía Europea de Prevención CV 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003) en las poblaciones de portadoras de hemofilia y controles de ICARIA genetic substudy. Los resultados se describen en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Análisis comparativo del riesgo vascular absoluto, relativo, y estratos de riesgo SCORE 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003) en portadoras de hemofilia y controles apareadas por edad e IMC perteneciente al ICARIA genetic substudy.

Escala de riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo Control (n=138)	Significación (p) de las diferencias
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Absoluto Mediana y RIQ	0 ^c (0-0.02)	0 (0-0.018)	0.456

Tabla 16 (Continuación)

Escala de riesgo vascular	Portadoras Global (n=69)	Grupo Control (n=138)	Significación (p) de las diferencias
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) Riesgo Relativo Mediana y RIQ	1 ^c (0.73-1.58)	1.1 (0.7-1.5)	0.635
SCORE 2003 (Conroy et al., 2003) n y (%) por estratos de riesgo			
• Alto	• 7 (10.1)	• 1 (0.7)	0.001**
• Moderado	• 3 (4.3)	• 0 (0)	
• Bajo	• 59 (85.6)	• 137 (99.3)	

IMC: Índice de masa corporal; RIQ: Rango Intercuartílico.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

No se observan diferencias en cuanto a riesgo absoluto y relativo en este escala (SCORE 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003). Sin embargo, en el análisis del riesgo vascular por estratos, encontramos una mayor prevalencia de estratos de riesgo alto y moderado en el grupo de portadoras.

Realizamos un análisis multivariante, teniendo como variable dependiente la presencia de estrato de riesgo alto y moderado SCORE 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003). Las variables analizadas han sido aquellas con significación p menor de 0.1 en el análisis bivariante y relevancia clínica (**Tabla 15**), no incluidas en la escala de riesgo utilizada: IMC, TG, sedentarismo y el carácter de portadora de hemofilia A. Los resultados se describen en la **Tabla 17**, donde se observa que la condición de portadora de hemofilia (vs controles de ICARIA genetic substudy), se asocia significativamente (multiplica por 5 la razón de probabilidad) con la presencia de estratos de riesgo alto y moderado vs bajo, según el SCORE 2003.

Tabla 17. Análisis multivariante de la asociación entre la condición de portadora de hemofilia (vs controles de ICARIA genetic sub-study) y el riesgo alto y moderado SCORE 2003 (Conroy et al., 2003; De Backer et al., 2003).

	Significación (p)	OR	I.C. 95% para OR	
			Inferior	Superior
Origen	,041*	5,462	1,070	27,874
TG	,002*	1,019	1,007	1,031
Constante	,000	,003		

VARIABLES QUE NO ESTÁN EN EL MODELO SCORE 2003

	Puntuación	gl	Significación (p)
Variables IMC	1,026	1	,311
Sedentarismo	,141	1	,707
Estadísticos globales	1,143	2	,565

Origen: Portadora vs grupo control de ICARIA genetic substudy, variable categórica, variable categórica; I.C. 95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC; índice de masa corporal, Kg/m², variable cuantitativa continua; OR: Odds Ratio; ; Sedentarismo: variable categórica si/no; TG: triglicéridos en mg/dl, variable cuantitativa continua.

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Prueba de Hosmer y Lemeshow: Paso 1, $p = 0.195$; paso 2, $p = 0.271$.

7.3. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN MUJERES PORTADORAS DE HEMOFILIA A Y GRUPO CONTROL.

Hemos aplicado la escala de Goldberg y Hillier (1979) para valorar la prevalencia de ansiedad y depresión en el grupo de portadoras evaluadas. En la **Tabla 18**, desglosamos los resultados en la población global de portadoras de hemofilia A, y segmentados en base al nivel de FVIII y en la **Tabla 19** según sean portadoras sintomáticas o no.

Tabla 18. Resultados de la escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979) en la población de portadoras, según niveles de FVIII.

ESCALA DE GOLDBERG	Portadoras Global (n=69)	Portadoras con: FVIII:c > 40% (n=63) FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras con FVIII:c > o ≤ 40%	Portadoras con: FVIII:c > 60% (n=53) FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras con FVIII:c > o ≤ 60%
Ansiedad (n, %)	15 (21.7)	• 13 (20.6) • 2 (33.3)	0.000**	• 12 (19.1) • 3 (18.7)	0.146
Depresión (n, %)	10 (14.5)	• 9 (14.3) • 1 (16.7)	0.162	• 8 (15.1) • 2 (12.5)	0.115

FVIII:c: Factor VIII de la coagulación analizado por técnica coagulométrica.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis).

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tabla 19. Resultados de la escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979) en la población de portadoras, diferencias entre portadoras sintomáticas y asintomáticas.

ESCALA DE GOLDBERG	Portadoras sintomática (n=7)	Portadoras asintomática (n=62)	Significación (p) de las diferencias
Ansiedad (n, %)	3 (42.9)	12 (19.4)	0.000**
Depresión (n, %)	2 (28.6)	8 (12.9)	0.000**

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis).

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

El resultado de la evaluación de la prevalencia de ansiedad y depresión según la gravedad de la hemofilia A que se porta, se describe en la **Tabla 20**.

Tabla 20. Resultados de la escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979) en la población de portadoras, según gravedad de la hemofilia.

ESCALA DE GOLDBERG	Portadoras Global (n=69)	Portadoras Hemofilia A leve (n=13)	Portadoras Hemofilia A moderada (n=5)	Portadoras Hemofilia A grave (n=51)	Significación (p) de las diferencias
Ansiedad (n, %)	15 (21.7)	2 (15.4)	2 (40)	11 (21.6)	0.000*
Depresión (n, %)	10 (14.5)	0 (0)	2 (40)	8 (15.7)	0.000*

FVIII:c: Factor VIII de la coagulación analizado por técnica coagulométrica.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis).

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Encontramos la mayor prevalencia de ansiedad y depresión en las portadoras de hemofilia A moderada, diferencia que alcanza la significación estadística. Esta diferencia debe ser valorada con cautela, dado el escaso número de portadoras de hemofilia A moderada (n=5). De ellas solo una pertenece al grupo de sintomáticas.

Calculamos y comparamos la puntuación de la escala Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979) de ansiedad y depresión en portadoras de hemofilia A y el grupo control del CPRLM. Los resultados se describen en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Resultados de la escala de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979) en la población de portadoras y controles del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM).

ESCALA DE GOLDBERG	Portadoras (n=69)	Grupo Control CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Ansiedad (n, %)	15 (21.8)	58 (42)	0.004**
Depresión (n, %)	10 (14.5)	32 (23.2)	0.136

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis).

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Las portadoras de hemofilia A, respecto a las controles del CPRLM, presentan mayor prevalencia de ansiedad.

Por otra parte, al ser la menorragia el tipo de sangrado más prevalente en portadoras menstruales, hemos evaluado la asociación entre prevalencia de ansiedad y depresión con la presencia vs ausencia de menorragia tanto en portadoras de hemofilia A como en las controles CPRLM. Definición de menorragia según la escala ISTH-BAT:

- Portadoras:
 - Ansiedad: 33.3% con menorragia vs 12.4% sin ella, $p = 0.041$.
 - Depresión: 26.7% con menorragia vs 5% sin ella, $p = 0.000$.

- Controles CPRLM:
 - Ansiedad: 63.2% con menorragia vs 39% sin ella, $p= 0.048$.
 - Depresión: 72.2% con menorragia vs 20.3% sin ella, $p= 0.000$.

Si usamos la definición de menorragia según la escala PBAC, los resultados se mantienen:

- Portadoras:
 - Ansiedad: 41.4% con menorragia vs 38.7% sin ella, $p= 0.048$.
 - Depresión: 22.2% con menorragia vs 15% sin ella, $p= 0.013$.
- Controles CPRLM:
 - Ansiedad: 36% con menorragia vs sin ella 16.7% , $p= 0.079$.
 - Depresión: 29.6% con menorragia vs sin ella 7.1%, $p= 0.000$.

7.4. CALIDAD DE VIDA EN MUJERES PORTADORAS DE HEMOFILIA A Y GRUPO CONTROL.

Hemos analizado la calidad de vida de las mujeres objeto de estudio según la escala SF-36 (Vilagut et al., 2005; Ware et al., 1993). En la **Tabla 22**. recogemos los resultados de los parámetros analizados por el cuestionario en la población de mujeres portadoras de hemofilia A, y según niveles de FVIII. La única diferencia encontrada es una mayor actividad física en portadoras de hemofilia A con FVIII menor o igual a 60% en comparación con las de más de 60% (mediana 100, 92.5-100 RIQ vs mediana 95, 80-100 RIQ, $P= 0.025$).

Tabla 22. Valoración de la calidad de vida según la escala SF-36 (Vilagut et al., 2005) en la población de portadoras: diferencias según niveles de FVIII:c.

Concepto de escala SF-36	Portadoras Global (n=69)	Portadoras con: FVIII:c > 40% (n=63) FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras con FVIII:c > o ≤ 40%	Portadoras con: FVIII:c > 60% (n=53) FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras con FVIII:c > o ≤ 60%
Actividad Física	95 (80-100) Mediana y RIQ	• 95 (80-100) ¢ • 100 (87.5-100) Mediana y RIQ	0.371	• 95 (80-100) ¢ • 100 (92.5-100) ¢ Mediana y RIQ	0.025

Tabla 22 (Continuación)

Concepto de escala SF-36	Portadoras Global (n=69)	Portadoras con: FVIII:c > 40% (n=63) FVIII:c ≤ 40% (n=6)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras con FVIII:c > o ≤ 40%	Portadoras con: FVIII:c > 60% (n=53) FVIII:c ≤ 60% (n=16)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras con FVIII:c > o ≤ 60%
Rol Físico	100 (100-100) Mediana y RIQ	• 100(100-100) c • 100 (81.3-100) Mediana y RIQ	0.938	• 100 (100-100) c • 100 (100-100) c Mediana y RIQ	0.159
Dolor corporal	70.7 (64.7-77.1) media, IC 95%	• 70.6 (64.2-77.6) • 71.3 (49.8-92) (media, IC 95%)	0.951	• 69.1 (61.5-77.1) • 75.9 (66.6-80.3) (media, IC 95%)	0.371
Vitalidad	68.5 (63.3-73.6) media, IC 95%	• 75 (55-85) c • 80 (65-85) Mediana y RIQ	0.514	• 66..8 (60.1-73.3) • 74.1 (66.6-80.3) (media, IC 95%)	0.145
Actividad Social	76.7 (71.1-81.8) media, IC 95%	• 87.5 (51.7-100)c • 93.8 (81.3-100) Mediana y RIQ	0.116	• 76 (50.9-100) c • 87.5 (62.5-100) Mediana y RIQ	0.178
Rol Emocional	100 (55.3-100) Mediana y RIQ	• 100 (55.3-100) c • 100 (33.3-100) Mediana y RIQ	0.959	• 100 (55.3-100) c • 100 (100-100) Mediana y RIQ	0.256
Salud Mental	65.4 (60.9-70) media, IC 95%	• 64.8 (59.5-70.1) • 72 (60-85.3) media, IC 95%	0.412	• 63.7 (58.1-69.3) • 71.5 (62.3-79.3) media, IC 95%	0.194
Salud general	72.9 (68.6-77) media, IC 95%	• 71.9 (67.4-76.8) • 84.2 (77.5-90-3) media, IC 95%	0.115	• 72.3 (66.8-77.6) • 75.3 (68.9-81.2) media, IC 95%	0.574

FVIII:c: Factor VIII de la coagulación analizado por técnica coagulométrica.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Al analizar comparativamente la calidad de vida entre portadoras sintomáticas (pese a su reducida n) y asintomáticas, encontramos una mejor puntuación en las asintomáticas en la función social, el rol emocional y la salud general; si bien ninguna de ellas resultó estadísticamente significativa. Los resultados se describen en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Resultados de la calidad de vida (escala SF-36) (Vilagut et al., 2005) en portadoras sintomáticas y no sintomáticas.

Concepto de escala SF-36	Portadoras no sintomáticas (n=56)	Portadoras sintomáticas (n=7)	Significación (p) de las diferencias entre portadoras sintomáticas y no
Actividad Física Mediana y RIQ	97.5 ^c (83.8-100)	95 (80-100)	0.360
Rol Físico Mediana y RIQ	100 ^c (100-100)	100 (100-100)	0.771
Dolor corporal (media, IC 95%)	71.5 (65-78.2)	63.5 (40.5-84.6)	0.452
Vitalidad Mediana y RIQ	75.5 ^c (55-88)	65 (45-80)	0.516
Actividad Social Mediana y RIQ	87.5 ^c (62.5-100)	62.5 (50-75)	0.052
Rol Emocional Mediana Y RIQ	100 ^c (55.3-100)	66.7 (10-100)	0.139
Salud Mental (media, IC 95%)	66.4 (61.2-71.1)	57.1 (47.9-66.3)	0.257
Salud general (media, IC 95%)	74.4 (70-78.2)	60.6 (44-80)	0.055

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Cuando evaluamos la calidad de vida entre las portadoras en base a la gravedad de la hemofilia, encontramos peores puntuaciones en las portadoras de hemofilia A moderada en todos los dominios del SF-36. Estos peores resultados en calidad de vida son estadísticamente significativos en lo referente a actividad física, rol físico, vitalidad, actividad social y salud mental. En la **Tabla 24.** se detallan estos resultados.

Tabla 24. Resultados de la calidad de vida según la escala SF-36 (Vilagut et al., 2005) en portadoras de Hemofilia A, según la gravedad de la hemofilia que portan.

Concepto de escala SF-36	Portadoras Global (n: 69)	Portadoras Hemofilia A leve (n:13)	Portadoras Hemofilia A moderada (n:5)	Portadoras Hemofilia A grave (n:51)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Física (mediana, RIQ)	95 (80-100)	95 (77.5-100)	55.1^c (43.5-78.6)	100 (85-100)	0.000**
Rol Físico (mediana, RIQ)	100 (100-100)	100 (100-100)	56.2^c (30-78.1)	100 (100-100)	0.021
Dolor corporal (mediana, RIQ)	74 (51-100)	74 ^c (46.5-100)	46.5 ^c (39-73.4)	84 (52-100)	0.335
Salud general (mediana, RIQ)	72 (62-87)	85 ^c (79.5-92)	57.9 ^c (45-76.1)	72 (65-87)	0.155
Vitalidad (mediana, RIQ)	75 (55-85)	75 (45-87.5)	39.6^c (32.2-61.8)	80^c (55-85)	0.043
Actividad Social (mediana, RIQ)	87.5 (59.8-100)	87.5 (50.9-100)	46.3^c (31-75.9)	87.5 (62.5-100)	0.047
Rol Emocional (mediana, RIQ)	100 (55.3-100)	100 (77.7-100)	53.3 ^c (27.9-77.7)	100 (66.7-100)	0.212
Salud Mental (mediana, RIQ)	72 (51.2-80)	72 (42.9-90)	32^c (25.5-62.7)	72 (56-80)	0.021

FVIII:c: Factor VIII de la coagulación analizado por técnica coagulométrica.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Los resultados comparativos de la calidad de vida entre la población global de portadoras y el grupo control CPRLM, se describen en la **Tabla 25**. En el conjunto de portadoras, encontramos una puntuación mayor en el dominio vitalidad. Por el contrario, las portadoras presentan una peor puntuación en Actividad social y Salud mental.

Tabla 25. Resultados comparativos de la calidad de vida, según la escala SF-36 (Vilagut et al., 2005), en las portadoras de hemofilia A y el grupo control del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga (CPRLM).

Concepto de escala SF-36	Portadoras Global (n=69)	Controles CPRLM (n=138)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Física (mediana, RIQ)	95 ^c (80-100)	100 ^c (95-100)	0.181
Rol Físico (mediana, RIQ)	100 ^c (100-100)	100 ^c (81.3-100)	0.053
Dolor corporal (mediana, RIQ)	74 ^c (51-100)	72 (51-84)	0.392
Vitalidad (mediana, RIQ)	75^c (55-85)	65^c (53.5-73.3)	0.003**
Actividad Social (mediana, RIQ)	87.5^c (59.8-100)	100^c (75-100)	0.001**
Rol Emocional (mediana, RIQ)	100 ^c (55.3-100)	100 ^c (66.7-100)	0.694
Salud Mental (mediana, RIQ)	72 (51.2-80)	76^c (64-84)	0.028*
Salud general (media, IC 95%)	72.9 (68.6-77)	66.8 (61.9-71.4)	0.139

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

No encontramos diferencias en la calidad de vida entre portadoras y controles en base a si presentan o no menorragia, ya sea por escore ISTH-BAT o PBAC (datos no mostrados).

Hemos evaluado los resultados del cuestionario SF-36 en portadoras de hemofilia y controles del CPRLM con y sin ansiedad. Los datos se describen en la **Tabla 26**. Las portadoras de hemofilia A con ansiedad, muestran una menor puntuación en el dominio Rol Emocional que las portadoras sin ansiedad. En el resto de los dominios, las puntuaciones obtenidas en portadoras con y sin ansiedad son similares.

Tabla 26. Puntuación en el cuestionario SF-36 (Vilagut et al., 2005) de las portadoras de hemofilia, según presenten o no ansiedad en el cuestionario de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979).

Concepto de escala SF-36	Portadoras con ansiedad según escala de Goldberg (n=15)	Portadoras sin ansiedad según escala de Goldberg (n=54)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Física (mediana, RIQ)	95 ^c (57.1-100)	100 (88.7-100)	0.095
Rol Físico (mediana, RIQ)	100 ^c (56.2-100)	100 ^c (81.3-100)	0.210
Dolor corporal (media, IC 05%)	59.5 (44.4-73.9)	73.8 (66.8-90.2)	0.640
Vitalidad (mediana, RIQ)	65 ^c (39.6-80)	78 (55-85)	0.214
Actividad Social (mediana, RIQ)	78 ^c (51.7-100)	87.5 (62.5-100)	0.437
Rol Emocional (mediana, RIQ)	55.3^c (33.3-100)	100 (94-100)	0.002**
Salud Mental (media, IC 05%)	58.1 (47.4-69.1)	66.5 (62.2-72.4)	0.116
Salud general (media, IC 95%)	69.9 (61.5-78.4)	73.8 (69-78.4)	0.467

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Al analizar la calidad de vida con el cuestionario SF-36 en portadoras de hemofilia A con y sin depresión, encontramos puntuaciones inferiores en todos los dominios en el grupo de portadoras con depresión, sin que ninguna de estas diferencias sea estadísticamente significativa. Los resultados se describen en la **Tabla 27**.

Tabla 27. Puntuación en el cuestionario SF-36 (Vilagut et al., 2005) de las portadoras de hemofilia, según presenten o no depresión en el cuestionario de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979).

Concepto de escala SF-36	Portadoras con depresión según escala de Goldberg (n=15)	Portadoras sin depresión según escala de Goldberg (n=54)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Física (mediana, RIQ)	95 (56.6-100)	95 ^c (85-100)	0.306

Tabla 27 (Continuación)

Concepto de escala SF-36	Portadoras con depresión según escala de Goldberg (n=15)	Portadoras sin depresión según escala de Goldberg (n=54)	Significación (p) de las diferencias
Rol Físico (mediana, RIQ)	100 (49.2-100)	100 ^c (100-100)	0.166
Dolor corporal (mediana, RIQ)	68.5 (49.4-100)	74 ^c (51-100)	0.913
Vitalidad (mediana, RIQ)	75 (39.9-82.5)	75 ^c (55-85)	0.751
Actividad Social (mediana, RIQ)	68.5 (50.4-90.6)	87.5 (62.5-100)	0.244
Rol Emocional (mediana, RIQ)	67.5 (25-100)	100 ^c (67.7-100)	0.110
Salud Mental (media, IC 95%)	59.7 (44.5-72)	66 (61.3-71.3)	0.340
Salud general (media, IC 95%)	68.7 (59.9-76.8)	73.7 (68.5-78.5)	0.425

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo ^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Finalmente hemos analizado la puntuación del cuestionario SF-36 en los controles del CPRLM con y sin ansiedad (**Tabla 28**); con y sin depresión (**Tabla 29**). Encontramos peores puntuaciones en todos los dominios en las controles con ansiedad y con depresión, si bien estas diferencias son solo estadísticamente significativas en los dominios Vitalidad, Actividad social, Salud mental y Salud general.

Tabla 28. Puntuación en el cuestionario SF-36 (Vilagut et al., 2005) de las controles del CPRLM, según presenten o no ansiedad en el cuestionario de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979).

Concepto de escala SF-36	Controles CPRLM con ansiedad según escala de Goldberg (n=58)	Controles CPRLM sin ansiedad según escala de Goldberg (n=80)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Física (mediana, RIQ)	97.5 ^c (90-100)	100 ^c (95-100)	0.344

Tabla 28 (Continuación)

Concepto de escala SF-36	Controles CPRLM con ansiedad según escala de Goldberg (n=58)	Controles CPRLM sin ansiedad según escala de Goldberg (n=80)	Significación (p) de las diferencias
Rol Físico (mediana, RIQ)	100 ^c (100-100)	100 ^c (81.3-100)	0.121
Dolor corporal (media, IC 05%)	63.6 (55.2-72)	72.9 (66.6-83)	0.187
Vitalidad (media, IC95%)	54.3 (47.8-60.4)	67.9 (59-75)	0.001**
Actividad Social (mediana, RIQ)	67.5^c (59.8-100)	88.1^c (75.6-96.9)	0.001**
Rol Emocional (mediana, RIQ)	100 ^c (33-100)	100 ^c (100-100)	0.224
Salud Mental (mediana, RIQ)	66^c (52-80)	80^c (72-88)	0.001*
Salud general (media, IC 95%)	62.5 (56.4-67.4)	73.9 (75.6-96.9)	0.002**

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tabla 29. Puntuación en el cuestionario SF-36 (Vilagut et al., 2005) de las controles del CPRLM, según presente o no depresión en el cuestionario de Goldberg (Goldberg y Hillier, 1979).

Concepto de escala SF-36	Controles CPRLM con depresión según escala de Goldberg (n=32)	Controles CPRLM sin depresión según escala de Goldberg (n=106)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Física (mediana, RIQ)	95 ^c (85-100)	100 ^c (95-100)	0.331
Rol Físico (mediana, RIQ)	100 ^c (100-100)	100 ^c (81.3-100)	0.505
Dolor corporal (media, IC 95%)	56.3 (44.9-67)	74.1 (66.7-81.7)	0.009**
Vitalidad (mediana, RIQ)	55 (40-63.8)	66.7^c (55-75)	0.004**

Tabla 29 (Continuación)

Concepto de escala SF-36	Controles CPRLM con depresión según escala de Goldberg (n=32)	Controles CPRLM sin depresión según escala de Goldberg (n=106)	Significación (p) de las diferencias
Actividad Social (mediana, RIQ)	75 (50-100)	100 ^c (87.5-100)	0.005**
Rol Emocional (mediana, RIQ)	100 ^c (100-100)	100 ^c (10-100)	0.015*
Salud Mental (mediana, RIQ)	56 (45-75)	80 ^c (68-88)	0.000**
Salud general (media, IC 95%)	57.6 (49.1-64.8)	72.7 (66.8-78-6)	0.003**

CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (entre paréntesis). Los de las variables cuantitativas continuas en media e IC 95% si tienen una distribución normal y en mediana y RIQ si su distribución es asimétrica. En caso de tener la variable a estudio distinta distribución según el grupo analizado, la expresamos como asimétrica en todos los grupos. Identificamos la variable con distribución asimétrica con el símbolo^c

Consideramos estadísticamente significativos niveles de $p < 0.05$: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.



8. DISCUSIÓN



En el proyecto desarrollado, describimos el perfil de sangrado, riesgo vascular, prevalencia de ansiedad y depresión, y calidad de vida de portadoras de hemofilia A, y lo comparamos con un grupo control de mujeres sin antecedentes personales o familiares conocidos de coagulopatía. Debido a lo diferente de cada una de las facetas analizadas, presentamos la discusión segmentada en cada una de ellas.

8.1. PERFIL DE SANGRADO Y RIESGO HEMORRÁGICO.

8.1.1. Niveles de FVIII:c en portadoras de hemofilia A.

En nuestra serie de portadoras, la media de FVIII es 87.3% (IC 95%, 78.6-95.2%), cifras similares a las descritas por otros autores (Plug et al., 2006; Miesbach et al., 2011; Ay et al., 2010; Paroskie et al., 2015). En las portadoras de hemofilia A analizadas, no encontramos diferencias en los niveles de FVIII:c en base a la gravedad de la hemofilia A que portan, o la alteración genética que la motiva. En la literatura no hemos podido identificar publicaciones que describan y comparen de forma directa los niveles de FVIIIc según la gravedad de la hemofilia de las portadoras. Encontramos solo dos estudios que analizan la relación entre el tipo de alteración genética y los niveles de FVIIIc de las portadoras de hemofilia (Miesbach et al., 2006; Ay et al., 2010). Miesbach et al., sobre un total de 43 portadoras de hemofilia A entre las que 9 presentan la inversión del intron 22, describe en estas últimas niveles de FVIIIc inferiores y una clínica hemorrágica más severa. Por el contrario Ay et al. (2010), en un grupo de 42 portadoras de hemofilia A entre las que 21 presentaban inversión del intron 22, no encuentra diferencias en los niveles de FVIIIc en base al tipo de alteración genética. Los resultados de este segundo grupo coinciden con los nuestros en los que sobre 69 portadoras, 21 con inversión del intron 22, no encontramos diferencias en los niveles de FVIIIc en base a la alteración genética. Creemos que la justificación se encuentra en lo corto de todas las series, aun siendo la nuestra la mayor longitud por lo que creemos que sus resultados pueden ser de mayor peso.

Sabemos que los niveles de FVIII pueden verse modificados por diversas variables como los niveles de FvW:RCo, FvW:Ag, tabaquismo, IMC, Proteína C reactiva (PCR),

fibrinógeno, niveles de lípidos plasmáticos, etc. (Orstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB y Nance W, 1985; Bovenschen N, Herz J, Grimbergen J, Lenting P, Havekes L, Mertens K, et al., 2003; Morange PE, Tregouet DA, Frere C et al. 2005). Ay et al.(2010) son el único grupo que hasta el momento ha evaluado estas variables en portadoras de hemofilia A. Analizan los niveles de FVIII en una población de 42 portadoras de hemofilia A, y 42 controles sanos con los siguientes resultados:

- Grupo de portadoras: encuentran correlación del FVIII con TPTa, FvW:RCo y FvW:Ag. No encuentran correlación con el grupo ABO, fibrinógeno, IMC, PCR, toma de anticonceptivos orales o tabaquismo.
- Grupo de no portadoras: encuentran correlación entre los niveles de FVIII y el IMC, FvW:RCo, FvW:Ag, TPTa, PCR, ABO y fibrinógeno. No correlación con anticonceptivos orales ni tabaco.

Los resultados de nuestra serie son similares a los de Ay et al. (2010) en relación al ratio de TPTa, FvW:RCo, FvW:Ag, consumo de anticonceptivos orales y tabaco, lo que apoya nuestros hallazgos. No obstante, y a diferencia de ellos, describimos correlación en las portadoras de hemofilia A entre el FVIII, el IMC y el fibrinógeno por técnica coagulométrica. Ay et al. (2010) solo describen esta correlación en la población de no portadoras. El estudio de Ay et al. (2010), describe niveles en apariencia más bajos de fibrinógeno en sus portadoras respecto a las de nuestra serie (mediana 333 mg/dl, RIQ 260–408 mg/dl, vs mediana 360mg/dl, RIQ 303-406mg/dl,) e IMC (mediana 23.1 kg/m², RIQ 21.3–26.6 kg/m², vs mediana 26.1kg/m², RIQ 22.9-29 Kg/m²). Existen datos que relacionan el IMC elevado con estados de hipercoagulabilidad y el aumento del fibrinógeno y el de otros reactantes de fase aguda como el FVIII (Kornblith LZ, HowardB, KunitakeR, Redick B, Nelson M, Cohen MJ, et al., 2015; Just SA, Nybo M, Lastrup H, Hansen IJ, Junker P, Vinholt PJ, 2015). Podríamos plantear que al ser nuestra serie mayor, y con un IMC más elevado, podría ser más fácil establecer la correlación entre el IMC y el los niveles de FVIII. Otro posible argumento es la edad de las sujetos analizadas. En la serie de Ay et al., la mediana de edad de las portadoras de hemofilia parece menor que la de nuestra serie (mediana 40 años, RIQ 23-51 años vs mediana 42 años, RIQ 30-55 años). Sabemos que con la edad los niveles de fibrinógeno y FVIII se elevan (Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E, 2015). Estos podrían ser los

argumentos que justificaran la correlación entre fibrinógeno y FVIII en nuestra serie, ayudado por el mayor número de sujetos analizados. En este sentido, en la serie de Ay et al., no encuentran correlación entre FVIII e IMC en las portadoras, pero sí en las controles que, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, tienen mayor edad e IMC como ocurre en nuestra serie.

8.1.2. Perfil de sangrado y riesgo hemorrágico.

En la serie analizada de 69 portadoras de hemofilia A, el perfil de sangrado (**Tabla 3**), coincide con el de otros autores (Ay et al., 2010; Miesbach et al., 2011; Paroskie et al., 2015). No obstante, existen grandes diferencias en la distribución porcentual de localizaciones de sangrado entre series, que se describen en la **Tabla 30**.

Tabla 30. Prevalencia de tipos de sangrado en portadoras de hemofilia de hemofilia A según las series.

	Serie propia (n=69)	Plug et al. (2006) (n=274)	Miesbach et al. (2011) (n=46)	Paroskie et al. (2015) (n=44)
FVIII:c (%)	87.3 (78.6-95.2) (Media, IC 95%)	60 (5-219) (Mediana, RIQ)	55 (4-114) (Mediana y RIQ)	82.5 (Media)
Menorragia (%)	43	57	50	67
Hematomas (%)	11.6	19	61	73
Epistaxis (%)	13	43	16	37
Tras extracción Dentaria (%)	11.6	27	77	72
Tras cirugía (%)	11.6	29	61	48

FVIII:c: Factor VIII coagulativos; IC: Intervalo de confianza. RIQ: rango intercuartílico.

Las diferencias en los parámetros del laboratorio de hemostasia evaluados (FVIII, FvW:RCo, FvW:Ag, cifra de plaquetas, T. obturación, TPTa, TP, fibrinógeno) son mínimas, por lo que difícilmente pueden justificar las diferencias observadas. En nuestra opinión, la justificación está en la no homogeneidad de escalas de valoración de la clínica hemorrágica. Miesbach et al. (2011), aplican un cuestionario propio no validado, en el que solo cuantifican presencia o ausencia de síntomas hemorrágicos (epistaxis, menorragia, sangrado digestivo, hematomas cutáneos), sangrado postparto y tras cirugías, y si ha necesitado o no tratamiento para tal sangrado. Plug et al., (2006), aplican también un cuestionario propio validado para sensibilidad por el grupo

de Srámek et al. (1995). Cuantifican la presencia de sangrado y localización, así como si restringe la actividad diaria de la portadora. Paroskie et al., (2015) aplican el cuestionario MCMDM-1VWD BQ en su versión reducida (Bowman et al., 2008), que no ha sido validado previamente en portadoras de hemofilia. Nosotros hemos aplicado el cuestionario ISTH-BAT (Rodeghiero et al., 2010). Es una versión más avanzada del MCMDM-1VWD BQ, recomendada por la ISTH para valoración de clínica hemorrágica desde 2010. Ha sido validada en EvW y es la única con una iniciativa en marcha de cuestionario de valoración en portadoras con unos resultados preliminares aceptables (James et al., 2015). Todos estos cuestionarios valoran la incidencia y gravedad de las hemorragias pero con matices que las diferencian, y que podrían justificar las variaciones en la prevalencia de las localizaciones de sangrado.

Cuando comparamos el grupo de portadoras de hemofilia A con el de controles del CPRLM, hayamos una mayor prevalencia de menorragia, sangrado tras pequeñas heridas, extracciones dentarias y cirugías. Estos resultados coinciden exactamente con los del grupo de Plug et al. (2006), que comparan el perfil hemorrágico de 274 portadoras con 272 controles evaluados retrospectivamente. Podríamos proponer que las localizaciones señaladas podrían definir un perfil individual de sangrado en las portadoras de hemofilia, pues aunque con matices son coincidentes en todas las series (**Tabla 30**).

En cuanto a la menorragia, todas las series revisadas describen una alta prevalencia de la misma entre las portadoras de hemofilia A, con cualquiera de las escalas de valoración hemorrágica utilizadas (Plug et al., 2006; Ay et al., 2010; Miesbach et al., 2011; Paroskie et al., 2015). No obstante, al comparar portadoras de hemofilia A con grupos control sin coagulopatías, no siempre existe diferencia significativa, como es el caso del Plug et al. (2006). Paroskie et al. (2015) sí describe una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de menorragia entre portadoras y controles. Utilizan la escala MCMDM-1VWD BQ en su versión reducida (Bowman et al., 2008) y PBAC (Higham et al., 1990; Lee et al., 2006), encuentran mayor prevalencia de menorragia en portadoras vs controles (65% vs 40%) y una puntuación PBAC también mayor (mediana 423 vs 182, $P=0.018$, rangos no definidos en el texto).

En nuestra experiencia, la escala ISTH-BAT describe una mayor prevalencia de menorragia en el grupo de portadoras (43.5% vs 13.8%, $P=0.000$). Aunque la escala PBAC encuentra el mismo hallazgo (47% vs 31%), en este caso no alcanza significación. Como posible justificación, creemos el ISTH-BAT recoge los datos en base a los recuerdos y percepciones pasadas de los sujetos evaluados. Por el contexto que rodea a la portadora de hemofilia, quizás la valoración de la menorragia pueda estar más presente, pudiendo considerar patológico cualquier desviación de la normalidad por su carácter de portadora. Sin embargo, un sujeto control contextualizará y cuantificará el sangrado menstrual en base a su normalidad de sujeto sano, pudiendo infravalorarlo.

La existencia de anemia ferropénica en nuestra población de portadoras es mayor que en los sujetos control (15% vs 1.1%, $P=0.000$). Este parámetro solo ha sido evaluado previamente en la serie de Plug et al. (2006). En ella también se describe una mayor prevalencia de ferropenia entre portadoras, pero sin alcanzar la significación: 17% en mujeres portadoras con FVIII:c menor de 60% vs 8% en sujetos controles, $P=0.07$. A priori, presentar anemia ferropénica parece lógico en el contexto de mayor prevalencia de eventos hemorrágicos, incluida la menorragia, como ya ha sido descrito previamente en la literatura, aunque no toda menorragia tiene por qué desarrollar anemia si está bien suplementada (Fox KE, 2012; Pai M, Chan A y Barr R, 2013).

En la literatura se describe cómo portadoras con niveles de FVIII:C entre 40% y 60%, límites considerados suficientes para la hemostasia, presentan una tendencia hemorrágica (Plug et al., 2006; Di Michele et al., 2014; Paroskie et al., 2015). Tan solo Plug et al. (2006) han comparado hasta ahora la prevalencia del sangrado entre portadoras de hemofilia A según niveles de FVIII, si bien el score utilizado es diferente al nuestro como ya hemos comentado. Este grupo encuentra mayor prevalencia de todos los sangrados en las portadoras con niveles de FVIII:c inferiores a 40%; y también con niveles entre 40 y 60%. Sin embargo, en la serie de Plug et al., esta diferencia solo resulta significativa en sangrados tras heridas pequeñas, cirugías y extracciones dentarias. Estos datos deben ser evaluados considerando que excluyeron de la valoración de los procedimientos quirúrgicos a las portadoras tratadas con ácido

tranexámico u otros agentes hemostáticos. Esto supuso casi el 50% de las portadoras analizadas.

En nuestra serie, las portadoras con niveles de FVIII menor de 40%, muestran una mayor prevalencia de epistaxis, hematomas cutáneos y sangrado en extracciones dentarias. Aquellas con niveles de FVIII inferiores a 60%, la prevalencia de hematomas cutáneos y sangrado de mucosa oral es mayor. A diferencia de la serie de Plug et al., describimos una menor prevalencia de sangrado tras cirugía y postparto en las portadoras con niveles de FVIII menor de 40% y 60% que en el resto. La diferencia respecto a Plug et al (2006) puede estar justificada por la exclusión de portadoras tratadas con tranexámico o FVIII en su análisis. En porque en nuestro medio, las portadoras son estudiadas de forma previa a intervenciones por lo que la mayoría de las portadoras evaluadas en este trabajo han recibido tratamiento adecuado antes de intervenciones y del parto no pudiéndose realizar el análisis con el matiz de introducido por Plug et al. (2006).

Tratando de encontrar otras variables que justifiquen la tendencia hemorrágica de las portadoras, hemos evaluado el tipo de alteración genética que condiciona el carácter de portadoras. En nuestra experiencia, el grupo de portadoras con inversión del intrón 22 presenta menor número de mujeres sintomáticas, y menor prevalencia de epistaxis, hematomas cutáneos y sangrados por pequeñas heridas. En la literatura, este dato solo ha sido evaluado por Miesbach et al. (2011). Este grupo encuentra, en su serie de 46 portadoras de hemofilia A, que las portadoras de la inversión del intrón 22, y mutaciones que impliquen defectos graves de la producción del FVIII, presentan un fenotipo hemorrágico más severo. Desde el punto de vista del fenómeno de lyonización, ser portadora de hemofilia A grave, ligada o no a la inversión del intrón 22, no tendría que influir en los niveles de FVIII de la portadora y, por tanto, en su fenotipo hemorrágico. Esto argumenta nuestros resultados: mientras que Miesbach et al., no dan respuesta en su trabajo al porqué del fenotipo hemorrágico más severo en portadoras del intrón 22 de su serie.

Finalmente, hemos identificamos 7 portadoras que pueden considerarse como sintomáticas (ISTH-BAT mayor de 5). Es curioso que de ellas, una presenta un trombopatía aspirin-like y otra una enfermedad de von Willebrand, que podrían

justificar la tendencia hemorrágica (niveles de FVIII:c superior a 40% en ambas). En las otras 5 portadoras no tenemos justificación en el laboratorio de hemostasia para el perfil hemorrágico. Desde luego, parece claro que el FVIII no es el único responsable del fenotipo hemorrágico de las portadoras de hemofilia A. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R y Baghaei F (2014), han evaluado con técnica de tromboelastografía a 106 portadoras de hemofilia A. Estudian el perfil hemorrágico con la escala MCMDM-1VWD BQ, en su versión reducida (Bowman et al., 2008). En dicha escala, una puntuación mayor de 4 indica fenotipo hemorrágico anormal. El test de tromboelastografía no encuentra diferencias entre portadoras con puntuaciones mayores y menores de 4, pese ser capaz de detectar diferencias entre niveles de FVIII mayor y menor de 50%. Los autores argumentan que quizás las portadoras tengan dificultad en la movilización de los depósitos de FVIII plaquetar y endotelial, y que esto, junto con cualquier variación en otras proteínas de la hemostasia puede justificar la tendencia o no al sangrado.

Tras los resultados de nuestra serie, y la valoración de los estudios publicados, queda clara la necesidad de escalas de evaluación de perfil hemorrágico de portadoras que estén validadas, pues las que tenemos hasta el momento identifican el problema, pero cuantitativamente dan resultados muy diferentes y variables. Como segunda reflexión, todas las portadoras deben ser evaluadas de forma global por el laboratorio de hemostasia, no solo de sus niveles de FVIII:c. Hay que descartar otras coagulopatías y trastornos de la hemostasia primaria. Finalmente, los niveles cuasi normales de una portadora (40-60%) no descartan la posibilidad de sangrado anormal ante traumatismo, intervenciones o sangrados severos, con lo que se deben poner en práctica las medidas de tratamiento preventivo que correspondan. Queda por resolver porqué se producen sangrados en estas mujeres pese a los niveles de FVIII hemostáticamente suficientes.

8.2. Riesgo vascular.

Los principales hallazgos en portadoras de hemofilia, comparadas con los grupos de mujeres controles han sido:

- Niveles más elevados en parámetros de riesgo vascular, y mayor prevalencia de FRV (antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz, DM, HTA).
- Mayor prevalencia de estratos de RCV elevados (moderado-alto) y mayor edad vascular.
- La asociación de las portadoras con estratos de RCV más elevados respecto a controles del CPRLM, se mantiene en el análisis multivariante sólo en el modelo de Framingham. En relación con los controles de ICARIA genetic substudy, se conserva en el modelo SCORE 2003.
- Analizadas las portadoras de hemofilia A en función de los niveles de FVIII, aquellas con niveles de FVIII inferiores al 60% tienen menor prevalencia de FRV (excepto tabaquismo, antecedente familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz y uso de anticonceptivos), y de estratos de RCV moderado-alto. Dicha asociación no alcanza significación en el análisis multivariante. El escaso número de portadoras con niveles de FVIII:c inferior al 40%, no permite establecer comparaciones válidas.

Antes de fijar conclusiones definitivas en la población de mujeres portadoras de hemofilia A extrapolables en relación con los parámetros de resistencia insulínica y el RCV, es necesario analizar la similitud de los grupos controles y la población general femenina de nuestro entorno. Esto implica definiciones similares de los FRV y edad equiparable, ya que la prevalencia de FRV, a excepción del tabaquismo, aumenta con la edad (Sánchez-Chaparro et al., 2011).

Se han considerado varios estudios epidemiológicos nacionales para valorar la representatividad de la población de control. El primero de ellos, el estudio epidemiológico sobre FRV en Población General Española de 35-64 años de Banegas JR, Villar-Álvarez F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J, et al. (1993). Aunque limitado a la valoración de colesterol total, presión arterial e IMC, aporta datos por grupos de edad que facilitan la comparación con nuestro grupo. La información de este proyecto fue ampliada en población general española mayor de 18 años, y a más FRV, en el período 2008-2010, por el estudio ENRICA (Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A et al., 2012; Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JMet al., 2014;

Graciani A, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F y Banegas JR, 2013). En estos trabajos los resultados se dan de forma global, y segmentados en distintos estratos de edad. Aunque las comparaciones son difíciles, se podría establecer de forma global, y con los estratos que comprendan la media de edad de nuestra serie. El estudio ERICE (Gabriel et al., 2008; Gabriel et al., 2015), en población general, considera varios intervalos de edad, aunque con el mismo razonamiento, podríamos comparar nuestros controles con el estrato de 20 a 44 años. Otro estudio a considerar, es el estudio CORSAIB (Rigo Carratalá F, Frontera Juan G, Llobera Cànaves J, Rodríguez Ruiz T, Borrás Bosch I y Fuentespina Vidal E, 2005). En él, solo serán comparables las prevalencias de los FRV para el intervalo de edad que incluye la media de nuestras controles, ya que los parámetros de riesgo se publican como medias globales de una población general de 35-74 años. Finalmente, y puesto que las controles se obtuvieron en el ámbito laboral, los resultados de los controles se pueden también comparar con los del estudio ICARIA (Sánchez-Chaparro et al., 2011). Aunque la edad media de las mujeres en éste último estudio era 6 años inferior, el rango incluye el de las controles.

Teniendo en cuenta los datos de los estudios referidos, las controles del CPRLM, comparadas con mujeres de población general y laboral femenina en el rango de edad más próximo, presentan valores inferiores de IMC y triglicéridos; y superiores de colesterol HDL; mayor prevalencia de sedentarismo, y menor de tabaquismo y HTA. Por este motivo, la extrapolación de los resultados referidos a estos parámetros y FRV deben ser valorados con cautela. No parece que existan diferencias respecto a población general en el resto de parámetros y FRV, como la obesidad, diabetes o síndrome metabólico. Los datos de las controles del grupo ICARIA genetic substudy son similares a los de los estudios analizados en todos los FRV.

Con las consideraciones previas, los resultados obtenidos en nuestra serie, sugieren que la prevalencia de factores de riesgo vascular en la población de portadoras de hemofilia A es similar, y en algunos casos superior (antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz, diabetes, HTA y síndrome metabólico), a los de la población control del CPRLM y el grupo ICARIA de población laboral femenina española.

No tenemos referencias previas respecto a la prevalencia de factores de riesgo vascular en portadoras de hemofilia A, pero estos hallazgos son equiparables a los de sujetos varones con hemofilia. En ellos, pese a niveles de FVIII descendidos, la prevalencia de factores de riesgo vascular parece igual o superior a la del resto de la población (Kamphuisen W y Cate H, 2014). Algunos trabajos han identificado mayor prevalencia de HTA, medicación por patología cardíaca y tabaquismo en este grupo (Biere-Rafi et al., 2011). Un factor de riesgo cardiovascular reconocido, como es el sobrepeso, se ha triplicado entre los pacientes con hemofilia en los últimos años (HofstedeFG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR y Peters M, 2008). Es decir, el presentar niveles de FVIII inferiores a la normalidad no parece relacionarse con menor prevalencia de factores de riesgo vascular.

Respecto a la valoración del RCV estimado, resulta ser mayor en las portadoras de hemofilia analizadas que en la población control. Para valorar si estos datos son extrapolables, es preciso analizar la similitud de los grupos de controles respecto a los datos disponibles en población general y laboral femenina. A este respecto son aplicables los estudios CORSAIB (Rigo-Carratalá et al., 2005), Framingham-REGICOR (Marrugat et al., 2011), Di@bes (Amor AJ, Masana L, Soriguer F, Goday A, Calle-Pascual A, Gaztambide S, et al., 2015) e ICARIA (Sanchez-Chaparro et al., 2011).

En lo referente al modelo Framingham (D'Agostino et al., 2008), existe variabilidad en la prevalencia de los distintos estratos de riesgo en la población femenina española. Marrugat et al., (2011), en una serie de 1934 mujeres, representativa de la provincia de Gerona (Registro Gerundense del Corazón), con una edad media de 54+/-11.1 años, describe una prevalencia de estrato de riesgo bajo (menor de 10%) del 96%. Otros autores como Barroso LC, Muro EC, Herrera ND, Ochoa GF, Hueros JI y Buitrago F (2010), describen una prevalencia de riesgo bajo (Framingham menor de 10%) de 45.1%, y de riesgo moderado (Framingham 10-20%) del 36.7%, en 345 mujeres procedentes de Centros de Salud, con edades comprendidas entre 40 y 65 años. Estos resultados se diferencian claramente de los de Marrugat et al (2011), probablemente por ser una población de mayor edad, proveniente de centros de salud y, por tanto, a priori con más factores de riesgo vascular. En nuestro caso, la prevalencia de riesgo bajo (Framingham menor de 10%) en portadoras es de 75.5%, y en los controles del

CPRLM de 93.7%. La prevalencia de riesgo bajo de las controles es similar a la descrita por Marrugat et al. (2011); siendo claramente inferior la proporción de riesgo bajo entre las portadoras. La justificación podría encontrarse en la mayor prevalencia de HTA (17.4% vs 5.1%) y diabetes (8.7% vs 2.9%) en el grupo de portadoras frente a las controles del CPRLM.

No obstante, si analizamos el RCV global absoluto de ECV a 10 años en controles del CPRLM (Framingham: 0,4%), es inferior al que se observa en mujeres de estrato de 35-44 años del estudio CORSAIB en población general (Rigo-Carratalá et al., 2005): RCV absoluto Framingham de 5%. Por tanto, aunque limitada la comparación a un sólo estudio, el RCV absoluto de las portadoras de nuestra serie (2%), es un 60% inferior al de la población general, mientras el de las controles CPRLM es 10 veces inferior a la población general. Una posible justificación es que en el estudio CORSAIB la prevalencia de HTA y diabetes es mayor que la identificada en los controles del CPRLM, y en las portadoras de nuestra serie. En cualquier caso se trata de datos derivados de un único estudio nacional.

En cuanto al SCORE 2003 (Conroy et al., 2003), también existen diferencias en la prevalencia de los estratos de riesgo publicados en población española. Sánchez-Chaparro et al.(2011), en una población de 85,073 mujeres trabajadoras procedentes de registros de IBERMUTUAMUR, describe una prevalencia de riesgo alto según SCORE 2003 (mayor 5%) del 1.7% (2,9% en mujeres de 30-39 años; 8,2% de 40-49 años). Otros autores como Barroso et al.(2010), describen una prevalencia de riesgo alto de 9.2% en mujeres de 40-64 años. Las diferencias, de nuevo, pueden provenir del origen de los individuos analizados. En la serie de Sánchez-Chaparro et al., son mujeres con actividad laboral, y las de Barroso et al. son mujeres entre 40-65 años atendidas en un Centro de Salud. Este perfil diferente de mujeres, desde el punto de vista de patologías prevalentes y actividad social, puede justificar las diferencias en el riesgo vascular observadas entre ellas.

En nuestro caso, las portadoras de hemofilia A tienen una prevalencia de riesgo alto según SCORE 2003 de 10.1%, similar a la descrita por Barroso et al.(2010), pero superior a la observada por Sánchez-Chaparro et al. (2011) y para segmentos de edad similar en población general y laboral, respectivamente. Sin embargo, las prevalencias

del estrato de riesgo alto según SCORE 2003 de los grupos controles, tanto procedente del CPRLM (2.9%), como de ICARIA genetic substudy (0.7%) son inferiores a las descritas. Por tanto, los resultado del SCORE 2003 de las portadoras de hemofilia A se comparan con controles con RCV SCORE inferior al de la población laboral y general. En base a ello, no podemos concluir definitivamente que el RCV (SCORE 2003) de las portadoras de hemofilia A de nuestra serie sea superior al de la población general de referencia, aunque sí respecto al de las controles de nuestro proyecto.

No tenemos referencias en la literatura para comparar el riesgo vascular, en base a edad vascular según modelo Framingham (D'Agostino, 2008) o SCORE (Cuende et al., 2010), de la población de portadoras y controles CPRLM. La mayor edad vascular observada en portadoras, respecto a controles del CPRLM (que alcanza significación estadística tanto en en la escala de Framingham como SCORE), es concordante con lo observado para el RCV global entre ambos grupos, pues su estimación deriva de la misma ecuación que estima el RCV (D'Agostino, 2008; Cuende et al., 2010).

En cuanto al riesgo vascular según el modelo SCORE 2012 (Perk et al., 2012), en nuestro medio son escasos los datos disponibles. Recientemente se ha publicado una serie de 1340 mujeres evaluadas en España, con edades comprendidas entre 40 y 65 años, procedentes del estudio Di@betes (Amor et al., 2015). En este estudio la prevalencia de riesgo vascular bajo (menor de 1%) según SCORE 2012 es del 55.4%. La prevalencia de dicho estrato en nuestra serie de portadoras de hemofilia A es de 66.7% y las controles del CPRLM de 78.3% (p 0.056). Esta mayor prevalencia de RCV bajo se podría explicar por la aparente menor edad y prevalencia de HTA respecto a las mujeres del estudio Di@betes.

Para valorar la influencia real del carácter de portadora en la mayor prevalencia de riesgo moderado de Framingham (10-20%), y mayor prevalencia de riesgo alto (mayor 5%) y moderado (4-5%) de SCORE 2003, se han realizado análisis multivariantes, descritos en el apartado resultados. En el caso de la escala Framingham, el carácter de portadora frente a control del CPRLM, ajustado por covariables como el sedentarismo, la ansiedad (Goldberg mayor 4) e IMC, se asocia significativamente con mayor cociente de probabilidad (OR) de riesgo vascular moderado vs bajo (**Tabla 14**). En el caso del modelo SCORE 2003, el carácter de portadora de hemofilia A frente al grupo

control CPRLM, dicha asociación pierde su significación en el análisis multivariante (datos no mostrados). Sin embargo, cuando el carácter de portadora se analiza frente al grupo control ICARIA genetic substudy (apareadas por edad e IMC), se mantiene la asociación con el riesgo alto-moderado (SCORE 2003) en el análisis multivariante (**Tabla 17**).

Con objeto de justificar estos resultados, si observamos detenidamente nuestra serie de portadoras de hemofilia A respecto al RCV, queda de manifiesto que la presencia de diabetes es la que probablemente condiciona, junto a la HTA, la mayor prevalencia de riesgo elevado de la serie (Tabla 12). De hecho, la prevalencia de diabetes en portadoras es muy alta (8,2%) comparada con los datos del estudio Di@bet.es para mujeres de 31-45 años (2,2%) (Soriguer F, Goday A, Bosh-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. 2012; Amor et al., 2015). No obstante, en el análisis multivariante no ha sido incluida la diabetes porque está incluida de un modo u otro en las escalas de riesgo utilizadas (Framingham; SCORE-Guía Europea, 2003; SCORE-Guía Europea, 2012). No existe hasta el momento ninguna publicación describiendo el riesgo vascular en portadoras de hemofilia. Tampoco encontramos en la literatura información que relacione la prevalencia de diabetes, o el desarrollo de la misma, con la hemofilia. Lo único que conocemos es que en sujetos con diabetes los niveles de FVIII pueden estar elevados como marcador de riesgo inflamatorio (Hermanns, MI., Grossmann, V., Spronk, HM., Schulz, A., Jünger, C., et al., 2015).

No tenemos, por tanto, una explicación clara sobre como podría influir el carácter de portadora de hemofilia A en tener una mayor prevalencia de factores de riesgo vascular, entre los que destaca la diabetes, y relacionado con ello, mayor RCV. Un posible argumento podría ser la existencia un diferente estatus socioeconómico entre portadoras y controles. De hecho, el grupo control del CPRLM está compuesto de personal funcionario de la Administración y, por tanto, podrían asociar un mayor estatus socioeconómico que el grupo de portadoras (aspecto que puede ser investigado posteriormente). El grupo control de ICARIA genetic substudy está compuesto por mujeres con actividad laboral, emparejadas por edad e IMC con las portadoras, pero no seleccionadas por ocupación (no obstante, con alto porcentaje de mujeres con trabajo manual –blue collar-, datos no publicados), por lo que es muy

posible que el estatus socioeconómico de este grupo esté más cercano a las portadoras analizadas.

No parece que los niveles de FVIII tengan influencia sobre el nivel de riesgo vascular en las portadoras de hemofilia A. De hecho, aunque niveles de FVIII menores o iguales a 60% se asocian con riesgo vascular menor en todas las escalas evaluadas (Tabla 9), dicha asociación pierde su significación en el análisis multivariante.

Podría resultar contradictorio que las portadoras con niveles de FVIII menor o igual a 40% presenten una mayor prevalencia de estratos de riesgo moderado de Framingham (33.3% vs 23.4%, p 0.019), y moderado-alto SCORE 2003 (33.4% vs 12.7%, p 0.000). Creemos que el motivo de discrepancia es el número tan escaso de portadoras con FVIII menor o igual a 40%. Se trata de 6 sujetos, en las que dos presentan riesgo vascular moderado de Framingham y, respecto a SCORE 2003, una tiene riesgo alto (69 años, HTA, Fumadora) y otra moderado (50 años, también, Fumadora e hipertensa). Como puede desprenderse de este análisis, no podemos considerar dichas conclusiones como valorables.

En cuanto al matiz de portadora de hemofilia A sintomática, esta característica parece relacionarse con un menor riesgo vascular en todas las escalas evaluadas (Tabla 11), con la excepción de la edad vascular/riesgo basada en SCORE 2003 (Cuende et al., 2010). De nuevo, el escaso número de portadoras sintomáticas (n=7) impide obtener conclusiones válidas.

Lo que parece claro, en definitiva, es que en nuestra experiencia, las portadoras de hemofilia A tienen mayor prevalencia de factores de riesgo vascular (antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz, diabetes, HTA y síndrome metabólico) y, derivado de ello, mayor riesgo vascular (en ciertas escalas) que la población control. Estos resultados contrastan con el único estudio de riesgo vascular publicado hasta el momento en portadoras de hemofilia (Srámek et al., 2003). Se trata de una serie retrospectiva de casos en la que se evalúa una cohorte de 1.012 mujeres madres de sujetos con hemofilia nacidas en Holanda entre 1861 y 2000. Se analizan las causas de muerte de las mismas, según la información disponible en los registros civiles. Encuentran una reducción de la mortalidad del 22% respecto a la población general

(reducción del 36% de mortalidad por cardiopatía isquémica); no así la secundaria a isquemia del sistema nervioso central. Es difícil argumentar de forma clara el hallazgo. En primer lugar porque no se analizan factores de riesgo vascular con respecto a la población control. Otro argumento posibles es que se trata de mujeres no nulíparas y sabemos que la mortalidad global en el colectivo de las nulíparas es mayor (Lund et al., 1990). También debemos tener en cuenta que las mujeres portadoras acuden a centros de referencia para dar a luz, lo que puede reducir la mortalidad relacionada con el parto. Finalmente, el saberse portadoras y/o pacientes con coagulopatía puede favorecer hábitos de vida saludables que mejoren sus expectativas de vida.

8.3. Calidad de vida, ansiedad y depresión.

En el presente trabajo se observa menor prevalencia de ansiedad en las portadoras, que en las controles del CPRLM. Aplicando el cuestionario SF-36 de calidad de vida, encontramos mayor puntuación en el dominio de Vitalidad y menor en el de Actividad Social y Salud Mental entre las portadoras. Encontramos una menor calidad de vida en las portadoras sintomáticas y aquellas con hemofilia A moderada en casi todos los dominios analizados. Estos últimos datos resultan insuficientes para extraer conclusiones definitivas debido al bajo número de portadoras sintomáticas o de gravedad moderada. Las portadoras con ansiedad presentan peor puntuación en el Rol Emocional. Las controles con ansiedad o depresión presentar peores resultados en los dominios de Vitalidad, Actividad Social, Salud Mental y Salud General.

Son pocos los estudios de calidad de vida realizados en portadoras de hemofilia y la mayoría de ellos analizan portadoras con hijos o utilizan grupos control de mujeres con hijos enfermos de patologías neoplásicas. Este hecho es una consecuencia lógica de la imagen que la portadora tiene para la sociedad, su familia y los Sistemas de Salud: transmisora de enfermedad y cuidadora. En general, el motivo que justifica el estudio de una portadora de hemofilia es establecer el carácter de “portadora” de una enfermedad, no la valoración de un sujeto con una posible coagulopatía sintomática. Dunn et al. (2008) analizan los motivos de estudio en una serie de 105 portadoras de hemofilia y 130 familiares de portadoras. El 57% de las portadoras reconoce no haber

recibido ninguna información sobre la hemofilia hasta llegar a los servicios sanitarios. El 76.6% confirmó su carácter de portadora, desde el punto de vista de laboratorio, con una edad superior a los 16 años. En ningún caso el motivo del estudio fue el conocer su riesgo hemorrágico; siempre se realizaron para tratar de definir el estado de portadora de hemofilia para realizar un consejo genético. Resulta llamativo que la mayoría de los padres de portadoras preferían que el estudio se hiciera entre los 10 y los 15 años, en total relación con la menarquia. Aunque la menarquia es el primer reto hemostático de la mujer, la intención de hacerlo en ese momento no era prevenir un problema hemorrágico, sino el de plantear el riesgo de transmisión de la hemofilia en caso de gestación. La información sobre la hemofilia provenía en su mayoría del personal sanitario (35%); y en segundo lugar (22%), de las madres de las portadoras.

Existen trabajos como el de Gregory et al. (2007) en el que se describe perfectamente cómo las portadoras perciben que la información técnica procede del personal sanitario y las vivencias se reciben desde su entorno familiar. Otro dato relevante de esta serie de 44 portadoras, es que las portadoras obligadas tienen menor información sobre la hemofilia por parte de la familia. Los autores lo justifican porque en el caso de las portadoras obligadas, es el padre de la portadora el hemofílico afecto, a priori, menos demandante de cuidados. Esto retrasa la necesidad de dar información a la portadora en comparación a cuando el afecto es un hermano o un hijo.

La condición de portadora de hemofilia per se, implica una pérdida en la calidad de vida por morbilidad relacionada con la presencia de sangrados. Esta pérdida se estima en 2 años de discapacidad por cada 100.000 mujeres (Siddiqi A, Ebrahim S, Soucie JM, Parker CS y Atrash HK, 2010). Pese a esta evidencia, solo hay dos publicaciones que comparen de forma directa la calidad de vida de portadoras de hemofilia A y un grupo control (Gilbert et al., 2015; Olsson et al., 2015). Ambos utilizan el cuestionario SF-36.

Gilbert et al. (2015) comparan la calidad de vida de 42 portadoras de hemofilia y 36 mujeres con hijos afectados de cáncer. Encuentran peor puntuación entre las portadoras en los dominios Dolor, Rol Emocional y Salud General. Estos resultados no se validan en nuestra serie, probablemente porque los grupos controles analizados son muy diferentes (madres de hijos con cáncer frente a población general en nuestro caso). En

nuestra experiencia, las portadoras presentan peores puntuaciones en Salud Mental y Actividad Social y mejores en el dominio Vitalidad. Estos resultados coinciden con los de Olsson et al. (2015), que analiza una población de 124 portadoras de hemofilia y 90 controles. No encuentra diferencias entre portadoras y controles, solo globalmente el conjunto del componente mental que es peor en portadoras. En las portadoras sintomáticas (44/124 portadoras), encuentran peores puntuaciones en los dominios de Salud General, Salud Mental y Actividad social.

En base a nuestros resultados, podría ser que a las portadoras de hemofilia A en su papel de madres, hermanas o hijas de sujetos con hemofilia, les ayude tener una mayor actividad física y dinamismo. Por el contrario, como individuos, las portadoras podrían verse afectadas en el plano social. Comunicar a los demás, y sobre todo a su pareja, la condición de “transmisora” de una enfermedad a un hijo puede ser difícil. En este sentido, Dunn et al. (2008), describen cómo los dos momentos claves para una mujer, respecto a su condición de portadora, son comunicarlo cuando una relación sentimental se considera seria (34%), y antes de tener un hijo (39%). En este sentido, Lindvall et al. (2014), comparan progenitores de niños con hemofilia con progenitores de niños con cáncer, no encontrando diferencias en el dominio actividad social entre ellos. Este dato puede argumentar el concepto de que el individuo como tal es el que se ve influenciado negativamente en el plano social, fuera de la faceta de padre o madre.

No encontramos estudios en la literatura que analicen la calidad de vida de las portadoras de hemofilia en función de los niveles de FVIII o la gravedad de la hemofilia que portan. Recientemente el grupo Sueco publica su experiencia en portadoras sintomáticas (Olsson et al. , 2015). Este grupo analiza la calidad de vida en portadoras de hemofilia sintomáticas y controles ambas con o sin hijos. Ellos encuentran peor puntuación en los dominios de Actividad Social, Salud Mental y Salud General en las portadoras sintomáticas. Esto ratifica nuestros resultados, ya que encontramos peor puntuación en Actividad Social y Salud General en las portadoras sintomáticas, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

En relación con el tipo de hemofilia que portan, las 5 portadoras de hemofilia A moderada tienen peor puntuación en Actividad Física, Rol Físico, Vitalidad, Actividad

Social y Salud Mental, con diferencia estadísticamente significativa. Solo 1 de las 5 portadoras de hemofilia A moderada es sintomática por lo que un fenotipo hemorrágico anormal no justificaría las diferencias. Otro dato interesante es que todas ellas son madres. Ello, sí podrían justificar los resultados, según lo referenciado anteriormente por Gilbert et al. (2015). En cualquier caso se trata de 5 sujetos y cualquier conclusión debe ser contextualizada.

En la población general, se estima un prevalencia de trastorno de ansiedad del 13.6% (Chocrón Bentata L, Vilalta Franch J, Legazpi Rodríguez I, Auquer K y Franch L, 1995) y de depresión del 8.4% (Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M y Blazer DG, 1994; Harrington R, Rutter M, Weissman M, Fudge H, Groothues C, Bredenkamp D et al., 1997). No existen referencias sobre la prevalencia de estas patologías en la población de portadoras con hemofilia. Sabemos que los hemofílicos tienen una mayor prevalencia de depresión, cercana al 37% (Iannone M, Pennick L, Tom A, Cui H, Gilbert M, Weihs K y Stopeck AT, 2012), que aumenta proporcionalmente a la gravedad de fenotipo hemorrágico. Por otro lado, los cuidadores de niños con patologías crónicas, presentan un incremento del estrés, y este aumenta cuanto mayor es el grado de responsabilidad del cuidador sobre el tratamiento (Cousino MK y Hazen RA, 2013). Este aumento del nivel de estrés está confirmado en padres de sujetos con hemofilia, sobre todo en las madres (Torres-Ortuño et al., 2014), así como su relación con mayor prevalencia de patología psiquiátrica. Por este motivo, debería haber una mayor prevalencia, al menos de depresión, en portadoras de hemofilia, dado su carácter de individuo con posible coagulopatía sintomática y cuidadora de paciente con patología crónica.

En nuestra serie, al contrario de lo cabría esperar, encontramos en las portadoras de hemofilia A menor prevalencia de ansiedad que en el grupo control de CPRLM, de forma estadísticamente significativa (21.7% vs 42%, $p= 0.004$). También describimos una menor prevalencia de depresión (14.5% vs 23.4%, $p= 0.136$), aunque esta diferencia no es significativa. Otro dato de interés, es que la prevalencia de ansiedad y depresión son superiores a los descritos en la literatura, tanto en portadoras como en controles.

Resulta difícil buscar una explicación a estos resultados. Es cierto que la prevalencia de ansiedad y depresión en población general puede variar según el país y los grupos de edad. No obstante, tanto en nuestra cohorte de portadoras como en las controles, la edad es similar, y todas son de la misma nacionalidad. El grupo control del CPRLM son todas mujeres laboralmente activas, cosa que no ocurre con el grupo de portadoras. Quizás esa situación pueda condicionar mayor estrés y justificar los resultados. En contra de este argumento, podemos plantear que en la población de mujeres portadoras de hemofilia hay sujetos en paro y de clases sociales deprimidas, hechos que podrían justificar mayor ansiedad y depresión. No podemos analizar estas hipótesis porque en nuestra serie no se recogió el estado laboral de las portadoras de hemofilia. La influencia del factor “ser madre” tampoco puede ser evaluada de forma específica, pues no se ha recogido si las controles tenían o no hijos.

Otra posible explicación a la mayor prevalencia de ansiedad y depresión en el grupo control del CPRLM podría ser la alta prevalencia de menorragias en estas mujeres. En nuestra serie, la prevalencia de menorragia en las controles, según la escala PBAC, es del 31%, cifra muy superior a la descrita en la población general, 11-24% (Lee et al., 2006; Marret et al., 2010). En la literatura se describe cómo la presencia de menorragia disminuye la calidad de vida de las mujeres que la padecen (Kadir RA, Sabin CA, Pollard D, Lee CA, Economides L, 1998).

Hemos analizado la relación entre ansiedad, depresión y menorragia definida por PBAC mayor de 100 en portadoras y controles. Encontramos una mayor prevalencia de depresión entre mujeres portadoras con menorragia (22.2% vs 15%, p 0.013); y de forma mucho más llamativa en las sujetos control (29.6% vs 7.1%, p 0.000). También describimos una mayor prevalencia de ansiedad en portadoras y controles con menorragia según score PBAC, aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cuando realizamos el mismo análisis utilizando la escala ISTH-BAT para definir menorragia, encontramos una mayor prevalencia de ansiedad y depresión de forma estadísticamente significativa, tanto en portadoras como en controles. Por este motivo consideramos la alta prevalencia de menorragia en las controles (respecto a la población general), como un posible argumento para

justificar la mayor prevalencia de ansiedad y depresión (ésta última sin alcanzar significación estadística) respecto a las portadoras de nuestra serie.

Hemos analizado el estado de la calidad de vida en portadoras de hemofilia A y controles según presenten o no ansiedad o depresión. En el grupo de portadoras de hemofilia A con ansiedad, las puntuaciones del Rol emocional son más bajas de forma significativa, sin diferencias en el resto de dominios. En las portadoras con puntuación positiva en la escala de Goldberg para depresión, todos los dominios del cuestionario SF-36 tienen puntuaciones más bajas, aunque sin significación estadística. Las mujeres controles del CPRLM con ansiedad, y aquellas con depresión, presentan puntuaciones más bajas de forma estadísticamente significativa en múltiples dominios del cuestionario de calidad de vida (**Tabla 25**). Estos resultados nos orientan a que los sujetos con peor calidad de vida pueden ser los más susceptibles a presentar trastornos psicológicos como se ha comunicado previamente en la literatura (Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B y Peasgood T et al., 2014).

En cuanto a la valoración de la ansiedad y depresión entre subgrupos de portadoras, encontramos que las portadoras con niveles de FVIII:c menor o igual al 40% presentan mayor prevalencia de ansiedad (40.33% vs 20.6%, $P= 0.000$), sin diferencias en la de depresión. Esta mayor prevalencia de ansiedad en portadoras con niveles de FVIII menor o igual a 40%, no deben estar justificada por diferencias en la calidad de vida ya que no existen. Una posible justificación es la mayor prevalencia de clínica hemorrágica en el grupo de portadoras con menores niveles de FVIII. Este argumento lo podría validar también la mayor prevalencia de ansiedad (42.9% vs 19.4%, $P= 0.000$) y de depresión (28.6% vs 12.9%, $P= 0.000$) en las portadoras sintomáticas frente a las no sintomáticas (escala ISTH-BAT). Un fenotipo hemorrágico más severo, podría justificar mayor ansiedad o depresión como ocurre con los varones hemofílicos (Iannone et al., 2012; Gringery et al., 2014). En cualquier caso, el grupo de portadoras de hemofilia A con FVIII menor o igual a 40% está constituido por 6 mujeres; y el de portadoras sintomáticas por 7, por lo que los resultados deben ser evaluados con prudencia. No hay referencias en la literatura en cuanto a calidad de vida en portadoras de hemofilia, según carácter de sintomática o niveles de FVIII por lo que no podemos comparar nuestros resultados.

Las portadoras de hemofilia A moderada también presentan mayor prevalencia de ansiedad y depresión que las portadoras de hemofilia A leve y grave (**Tabla 24**). Existen diferencias en la calidad de vida entre portadoras de hemofilia A moderada y el resto (Actividad Física, Rol Físico, Vitalidad, Actividad Social y Salud Mental) que podrían justificar estas diferencias en la prevalencia de ansiedad y depresión. Resulta poco probable que la clínica hemorrágica sea mayor en ellas y justifique las diferencias, porque solo hay una portadora sintomática en el grupo de portadoras de hemofilia A moderada. Además, los niveles de FVIII:c, FvW:RCo y FvW:Ag no presentan diferencias respecto a las portadoras de otros grupos de gravedad, ni tienen otras patologías de la hemorragíparas asociadas (**Tabla 1**). De nuevo nos encontramos con un grupo pequeño de sujetos (n=5) en el que los datos deben ser valorados con cautela.

8.4. Fortalezas y debilidades del estudio. Nuevas líneas de trabajo.

En líneas generales, el principal interés de este proyecto es su originalidad. Se trata de un proyecto pionero e innovador, ya que en la literatura el número de publicaciones sobre portadoras de hemofilia es muy escaso.

En la literatura, el número de aportaciones que abordan la definición del perfil hemorrágico de las portadoras de hemofilia A, y su relación con los niveles de FVIII, es muy escaso (Wahlberg, 1982; Wahlberg et al., 1984; Plug et al., 2006; Miesbach et al., 2011; Paroskie et al., 2015). De ellos solo 3 tienen grupo control en población sin coagulopatías (Wahlberg, 1982; Plug et al., 2006; Paroskie et al., 2015). Todas son series reducidas y sin escalas validadas de valoración del sangrado.

En el área del riesgo vascular, tan solo encontramos un análisis retrospectivo de causas de muerte en el último siglo en portadoras de hemofilia, entre ellas las de origen cardiovascular, y las compara con las muertes esperadas (Srámek et al., 2013).

Respecto a la ansiedad y depresión, no hemos identificado ningún trabajo en la población de portadoras de hemofilia.

En el terreno de la calidad de vida, han sido publicados recientemente dos trabajos en el que se analiza y compara la calidad de vida de las portadoras de hemofilia y un grupo control (Gilbert et al., 2015; Olsson et al., 2015). Gilbert et al., analiza solo a

portadoras con hijos y es una serie más corta que la nuestra. Olsson et al., analizan portadoras en general, con una n superior a la nuestra, pero no incluye valoración analítica de la hemostasia de las portadoras que corrobore la clínica hemorrágica, no valora la prevalencia de ansiedad y depresión; y solo describe la calidad de vida en base a sintomatología hemorrágica.

Por todas estas razones, consideramos que pese a tratarse de una serie corta de mujeres portadoras de hemofilia A, los resultados pueden resultar de interés en el contexto de una enfermedad rara.

Otra de las fortalezas de este trabajo es que se trata de un estudio unicéntrico y realizado por un mismo observador por grupo (uno para las portadoras y uno para las controles). Esto favorece la homogeneidad de criterios de valoración y medida de las variables analizadas, lo que contribuye a la validez de los resultados obtenidos. Los resultados de riesgo vascular se han contrastado con dos grupos controles diferentes, confirmándose datos similares en ambos. Este hecho también creemos que nos afirma en la validez de los mismos.

En cuanto a las limitaciones, consideramos que la principal radica en el número de mujeres analizadas. La serie estudiada nos garantiza una potencia del 80% con un nivel de significación del 5% en el análisis de la clínica hemorrágica en portadoras. No obstante, no existen referencias en la literatura sobre la prevalencia de factores de riesgo vascular, el riesgo vascular o patología psiquiátrica en ellas, por lo que no podemos concretar cual es la muestra ideal de estudio de estas variables y si la hemos alcanzado. En estos aspectos, se trataba de explorar hipótesis.

Otra de las limitaciones radica en comparar las portadoras con mujeres controles laboralmente activas (tanto las del CPRLM como las de ICARIA genetic substudy); y es conocido que la prevalencia de FRV en las mujeres trabajadoras es inferior al de mujeres de la población general (Sánchez-Chaparro et al., 2011), lo que puede impedir obtener conclusiones definitivas a este respecto. Esto sólo sería posible si la prevalencia de FRV en la población control fuese similar a la población general, lo que se da sólo para diabetes y síndrome metabólico.

Una limitación importante ha sido no contemplar en la recogida de datos el carácter de madre o no en las sujetos controles (disponible en la historia clínica de las

portadoras) y si existe actividad laboral en las portadoras (todas las controles son laboralmente activas). Estos datos nos permitirían profundizar en el análisis de la calidad de vida, contemplando nuevas características de las sujetos a estudio que puedan justificar los resultados de calidad de vida obtenidos.

Finalmente, no disponemos de recursos económicos para realizar el estudio de hemostasia completo en las sujetos controles, para analizar y comparar de forma completa la hemostasia básica y el fenotipo hemorrágico de portadoras y controles.

Para solventar estas limitaciones y profundizar en los hallazgos de este trabajo nos proponemos como líneas futuras de desarrollo:

- Buscar financiación para realizar estudios de hemostasia completos (trombofilia y hemostasia básica) en las muestras de las controles. Ello permitiría completar el análisis del fenotipo hemorrágico de portadoras de hemofilia A y controles.
- Asumiendo la dificultad para seleccionar el grupo de mujeres controles, tratar de ampliar su número con mujeres (idealmente emparejadas por edad e IMC) procedentes de población general, no necesariamente trabajadoras.
- Ampliar la información en las portadoras de hemofilia A, y las controles, acerca de su maternidad o no, número de hijos y estado de salud de los mismo. Indagar también sobre el estado laboral de las portadoras (información referida al momento en el que se realizó este estudio). Con ello pretendemos, indagar en la influencia de estos parámetros en la calidad de vida, prevalencia de ansiedad y depresión, y si ello justifica las diferencias encontradas entre portadoras de hemofilia A y controles en estos aspectos.
- En relación a la población general, profundizar en el conocimiento sobre la relación encontrada en este trabajo entre presencia de menorragia y prevalencia de ansiedad y depresión. Ampliar la muestra y analizar otras variables que puedan influir.



9. CONCLUSIONES



En base a todo ello, se considera justificado establecer las siguientes conclusiones en relación con las hipótesis de trabajo originales:

- La prevalencia de sangrado es mayor en portadoras de hemofilia A que en las sujetos controles sin coagulopatía conocida.
- La prevalencia de sangrado es mayor en las portadoras de hemofilia A con FVIII:c inferior a 60% que en las que presentan niveles superiores.
- La prevalencia de sangrado por pequeñas heridas, tras cirugía o extracciones dentarias, y la menorragia, fue superior en las portadoras de hemofilia A que en los controles. Podemos definir dichas localizaciones como el perfil específico de hemorragia en las portadoras analizadas.
- La prevalencia de factores de riesgo y el riesgo vascular de las portadoras de hemofilia A resulta similar, y en algunos casos superior, a los de la población control.
- La prevalencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, diabetes y HTA es superior en la población de portadoras de hemofilia A analizada que en las controles.
- Las portadoras con riesgo vascular elevado, este está motivado básicamente por una mayor prevalencia de diabetes y HTA.
- Las portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII menor o igual a 60% tienen menor prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo vascular, y menor riesgo vascular en las escalas analizadas. Estos resultados no son concluyentes.
- La prevalencia de ansiedad en las portadoras de hemofilia es inferior que la población control.
- El perfil de calidad de vida tiene matices que diferencian a las portadoras de hemofilia A y las controles. En las portadoras hay mejor puntuación en el dominio Vitalidad; y en los controles, en el de Salud Mental y Actividad Social.

- Tanto en portadoras de hemofilia A como en las controles, no encontramos diferencias en la calidad de vida en base a la clínica hemorrágica más frecuente en ambas: la menorragia.
- En las portadoras de hemofilia A y en las controles es mayor la prevalencia de ansiedad y depresión en las mujeres con menorragia.
- En portadoras de hemofilia A y controles, la calidad de vida es peor en las mujeres con depresión o ansiedad.





10. REFERENCIAS





Adams, T., Narbro, K., & Sjöströ, C. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 357 (8), 753-761.

Aguilar-Martínez, P., Boulot, P., Escudié, J., Schved, J., & Biron-Andréani, C. (2015). Carriers of haemophilia: Experience of a French university hospital. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 44 (6), 565-576.

Albeti, K., & Zimmet, P. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15, 539-553.

Alegría, E., Cordero, A., Laclaustra, M., Grima, A., León, M., Casasnovas, J., y otros. (2005). Prevalencia del síndrome metabólico en población española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*, 58 (7), 797-806.

Alonso, J., Prieto, L., & Anto, J. (1995). The spanish version of the SF-36 health survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*, 104 (20), 771-776.

Alonso, J., Prieto, L., Ferrer, M., Vilagut, G., Broquetas, J., Roca, J., y otros. (1998). Testing the measurement properties of the spanish version of the SF_36 Health Survey among male patients iwth chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Epidemiol*, 51, 1087-1094.

American College of Sports Medicine. (1998). The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and mucular fitness, and flexibility healthy adults. *Med Sci Sports Excerc*, 30, 975-991.

Amor, A., Masana, L., Soringuer, F., Goday, A., Calle-Pascual, A., Gaztambide, S., y otros. (2015). Estimating cardiovascular risk in Spain by the European guidelines on

cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68 (5), 417-425.

Anderson, K., Odell, P., Wilson, P., & Kannel, W. (1991). Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*, 121, 293-298.

Antonarakis, S. (1995). Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*, 86, 2206-2212.

Ariza, M., Sánchez Chaparro, M., Barón, F., Hornos, A., Calvo Bonacho, E., y otros. (2010). Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA genetic substudy. *BMC Med Genet*, 29 (11), 66.

Artigao-Rodenas, L., Carbayo-Herencia, J., Divisón-Garrote, J., Gil-Guillén, V., Massó-Orozco, J., Simarro-Rueda, M., y otros. (2013). Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from Southern Europe. *PLoS ONE*, 8 (9), e73529.

Ay, C., Thom, K., Abu-Hamdeha, F., Horvath, B., P, Q., Male, C., y otros. (2010). Determinants of factor VIII plasma levels in carriers of haemophilia A and In control women. *Haemophilia*, 16, 111-117.

Aznar, J. (2009). *Manual de obtención y manejo de muestras para el laboratorio clínico* (1ª edición ed.). Servicio Andaluz de Salud,; Consejería de Salud,; Junta de Andalucía.

Bagnall, R., Wassem, N., Green, P., & Giannelli, F. (2002). Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*, 99, 168-174.

- Balkau, B., & Charles, M.** (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, *16*, 442-443.
- Banegas, JR., Villar-Álvarez, F., Pérez, C., Jiménez, R., Gil, E., Muñiz, J., et al.,** (1993). Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub*, *67*, 419-45.
- Barroso, L., Muro, E., Herrera, N., Ochoa, G., & Buitrago, F.** (2010). Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a spanish health Centre: a validation study. *Scand J Prim Health Care*, *28* (4), 242-248.
- Bidlingmaier, C., Grote, V., Budde, U., Olivieri, M., & Kurnick, K.** (2012). Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. *J Thromb Haemost*, *10*, 1335-1341.
- Biere-Rafi, S., Baarslag, M., Peters, M., Kruij, M., Kraaijenhagen, R., Den Hijer, M., y otros.** (2011). Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*, *105*, 274-278.
- Boekholdt, S., & Kramer, M.** (2007). Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin thromb hemost*, *33* (6), 588-596.
- Boekholdt, S., Bijsterveld, N., Moons, A., Levi, M., Büller, H., & Peters, R.** (2001). Genetic variation in coagulation fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*, *104*, 3063-3068.
- Bolton-Maggs, P., & Pasi, J.** (2003). Haemophilias A and B. *Lancet*, *361*, 1801-1809.

Bovenschen, N., Herz, J., Grimbergen, J., Lenting, P., Havekes, L., Mertens, K., y otros. (2003). Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor related protein deficiency. *Blood*, *101*, 3933-3939.

Bowman, M., Mundell, G., Grabell, J., Hopman, W., Rapson, D., Lilicrap, D., y otros. (2008). Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebränd disease. *J Thromb Haemost*, *6*, 2062-2066.

Bowman, M., Riddel, J., Rand, M., Tosetto, A., Silva, M., & James, P. (2009). Evaluation of the diagnostic utility for von Willebränd disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost*, *7*, 1418-1421.

Brazier, J., Connell, J., Papaioannou, D., Mukuria, C., Mulhern, B., Peasgood, T., y otros. (2014). A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preferences-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess*, *18* (34), 1-188.

Brindle, P., Beswick, A., Fahey, T., & Ebrahim, S. (2006). Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*, *92*, 1752-1759.

Brindle, P., McConnachie, A., Upton, M., Hart, C., Davey Smith, G., & Watt, G. (2005). The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*, *55*, 838-845.

Brodsky, R. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . *Blood*, *124* (18), 2804-2811.

Calvo-Bonacho, E., Ruilope, L., Sánchez-Chaparro, M., Cerezo, C., Catalina-Romero, C., Martínez-Muñoz, P., y otros. (2014). Influence of high cardiovascular risk in

asymptomatic people on the duration and cost of sick leave: results of the ICARIA study. *Eur Heart J*, 35 (5), 299-306.

Chida, Y., & Steptoe, A. (2009). The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*, 53, 936-946.

Chocrón Bentata, L., Vilalta Franch, J., Legazpi Rodríguez, I., Auquer, K., & Franch, L. (1995). Prevalencia de psicopatología en un centro de Atención Primaria. *Aten Primaria*, 16, 586-590.

Colman, R., Marder, V., Clowes, A., George, J., & Goldhaber, S. (2005). *Thrombosis and Haemostasis* (5ª edición ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Conroy, R., Pyörälä, K., Fitzgerald, A., Sans, S., Menotti, A., De Baker, G., y otros. (2003). SCORE project group. Estimation of ten years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24, 978-1003.

Cooney, M., Dudina, A., De Bacquer, D., Wilhelmsen, L., Sans, S., Menotti, A., y otros. (2009). HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*, 206, 611-616.

Cousino, M., & Hazen, R. (2013). Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. *J Ped Psychol*, 38 (8), 809-828.

Cuende, J., Cuende, N., & Calaveras-Lagartos, J. (2010). How to calculate vascular age with SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*, 31, 2351-2358.

D'Agostino, R., Vasan, R., Pencina, M., Wolf, P., Cobain, M., Massaro, J., y otros. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117 (6), 743-753.

Dargaud, Y., Meunier, S., & Negrier, C. (2004). Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*, 10, 319-326.

De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., Brotons, C., Cifkova, R., Dallongeville, J. et al., (2003). Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 24, 1601-10.

De Visser, M., Sandkuijl, L., Lensen, R., Vos, H., Rosendaal, F., & Bertina, R. (2003). Linkage analysis of factor VIII and von Willebränd factor loci as quantitative trait loci. *J Thromb Haemost*, 1, 1771-1776.

Decreto 38/2012, de 13 de marzo, sobre historia clínica y derechos y obligaciones de pacientes y profesionales de la salud en materia de documentación clínica. <http://juntadeandalucia.es/boja/2012/48/1>

Denollet, J., Gidron, Y., Vrints, C., & Conraads, V. (2010). Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 105, 1555-1560.

Dent, T. (2010). Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. *Artherosclerosis*, 213, 345-351.

Di Michele, D., Gibb, C., Lefkowitz, J., Ni, Q., Gerber, L., & Ganguli, A. (2014). Severe and moderate Haemophilia A and B in US females. *Haemophilia*, 20 (2), 136-143.

Dolan, G. (2010). The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia*, 16 (5), 11-16.

Dunn, N., Miller, R., Griffioen, A., & Lee, C. (2008). Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers and their partners experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia*, 14, 584-592.

Eichler, K., Puhan, M., Steurer, J., & Bachmann, L. (2007). Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am Heart J*, 153, 722-731.

Elbatarny, M., Mollah, S., Grabell, J., Bae, S., Deforest, M., Tuttle, A., y otros. (2014). Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*, 20 (6), 381-385.

Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*, 106, 3143-3421.

Expert Panel on Detection Evaluation and treatment of high blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2486- 2497.

Fabri, D., de Paula, E., Costa, D., Annichino-Bizzacchi, J., & Arruda, V. (2011). Novel insights into the development of atherosclerosis in Hemophilia A mouse models. *J Thromb Haemost*, 9 (8), 1556-1561.

Ferro, J., Massaro, A., & Mas, J. (2010). Aetiological diagnosis of ischemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*, 9 (11), 1085-1096.

- Festa, A., D'Agostino, R., Tracy, R., & Haffner, S.** (2002). Elevated levels of acute phase proteins and PAI-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, *51*, 1131-1137.
- Forbes, C.** (1997). The early history of hemophilia. En C. Forbes, L. Aledort, & R. Madhok, *Haemophilia* (págs. 3-6). London: Chapman & Hall.
- Ford, E., Giles, W., & Dietz, W.** (2002). Prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, *287*, 356-364.
- Fox, K.** (2012). Management of heavy menstrual bleeding in general practice. *Curr Med Res Opin*, *28* (9), 1517-1525.
- Franchini, M.** (2004). Thrombotic complications in patient with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*, *92*, 298-304.
- Friedrich, U., Warburg, M., & Jorgensen, A.** (1993). X-inactivation pattern in carriers of X-linked retinitis pigmentosa: a valuable means of prognosis evaluation?. *Hum Genet*, *92*, 359-363.
- Gabriel, R., Alonso, M., Segura, A., Tormo, MJ., Artigao, LM., Banegas, JR.et al.,** (2008). Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*, *61*(10), 1030-40.
- Gabriel, R., Brotons, C., Tormo, MJ., Segura, A., Rigo, F., Elosua, R.et al.,** (2015). The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *68*(3), 205-15

- Gilbert, L., Paroskie, A., Gailani, D., Debaun, M., & Sidonio, R.** (2015). Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia. Advance online publication*. doi: 10.1111/hae.12690.
- Girolami, A., Ruzzon, E., Fabris, F., Varvarikis, C., Sartori, R., & B, G.** (2006). Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia. *Acta Haematologica*, 116, 120-125.
- Girolamin, A., Scandellari, R., Zanon, E., Sartori, R., & Girolami, B.** (2006). Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*, 21, 279-284.
- Goel, R., & Krishnamurti, L.** (2012). Mortality, health care utilization and associated diagnoses in hospitalized patients with haemophilia in the United States: first reported nationwide estimates. *Haemophilia*, 18 (5), 688-692.
- Goldberg, D., & Hillier, V.** (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9 (1), 139-145.
- Goldberg, D., Bridges, K., Duncan-Jones, P., & Graison, D.** (1989). Detección de la ansiedad y la depresión en el marco de la Medicina General. *Br Med J (ed. esp)*, 4 (2), 49-53.
- Goldstein, L., Bushnell, C., Adams, R., Appel, L., Braun, L., Chaturvedi, S., y otros.** (2011). Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42, 517-584.
- Graciani, A., León-Muñoz, LM., Guallar-Castillón, P., Rodríguez-Artalejo, F. y Banegas, JR.**(2013).Cardiovascular health in a southern Mediterranean European country: a nationwide population-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6, 90-8.

- Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., y otros.** (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, *28*, 2375-2414.
- Gregory, M., Boddington, P., Dimond, R., Atkinson, P., Clarke, A., & Collins, P.** (2007). Communicating about haemophilia within the family: the importance of context and of experience. *Haemophilia*, *13*, 189-198.
- Gringery, A., Ewenstein, B., & Reininger, A.** (2014). The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*, *20* (4), 459-463.
- Grundy, S., Cleeman, J., Daniels, S., Donato, K., Eckel, R., Franklin, B., y otros.** (2005). AHA/NHLBI scientific statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*, *112*, 2735-2752.
- Guallar-Castillón, P., Pérez, RF., López García, E., León-Muñoz, LM., Aguilera, MT., Graciani, A.et al.** (2014). Magnitude and management of metabolic síndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *67*(5), 367-73.
- Guallar-Castillón, P., Gil-Montero, M., León-Muñoz, LM, Graciani, A., Bayán-Bravo, A., Taboada, JM.,et al.** (2012). Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *65*(6), 551-8.
- Hald, K., & Lieng, M.** (2014). Assessment of periodic blood loss: interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. *J Minim Invasive Gynaecol*, *21* (4), 662-668.

Harrington, R., Rutter, M., Weissman, M., Fudge, H., Groothues, C., Bredenkamp, D., y otros. (1997). Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands I. Comparison of prepubertal, adolescent and early adult onset cases. *J Affect Disord*, *42*, 9-22.

Hermanns, MI., Grossmann, V., Spronk, HM., Schulz, A., Jünger, C., et al. (2015). Distribution, genetic and cardiovascular determinants of FVIII:c - Data from the population-based Gutenberg Health Study. *Int J Cardiol*, *187*, 166-74

Higham, J., O'Brian, P., & Shaw, R. (1990). Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*, *907*, 734-739.

Hofstede, F., Fijnvandraat, K., Plug, I., Kamphuisen, P., Rosendal, F., & Peters, M. (2008). Obesity: a new disaster for haemophilic patients: A nationwide survey. *Haemophilia*, *14*, 1305-1308.

Iannone, M., Pennick, L., Tom, A., Cui, H., Gilbert, M., Weihs, K., y otros. (2012). Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia*, *18* (6), 868-874.

James, P., Bidlingmaier, C., Mingot-Castellano, M., Chitlur, M., Fogarty, P., Grabell, J., y otros. (2015). Validation of the international society on thrombosis and haemostasis bleeding assessment tool (ISTH-BAT) in hemophilia carriers. *J Thromb Haemost*, *13* (Supple 2), 843.

Jenkins, P., Rawley, O., Smith, O., & O'Donnell, J. (2012). Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*, *157* (6), 653-663.

Just, SA., Nybo, M., Lastrup, H., Hansen, JJ., Junker, P., Vinholt, PJ. (2015). Single test isolated lupus anticoagulant positivity is associated with increased plasma levels of

inflammatory markers and dyslipidemia. (2015). *Lupus. Advance online publication* Advance online publication, pii: 0961203315604040.

Kadir, R., Sabin, C., Pollard, D., Lee, C., & Economides, L. (1998). Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, *4*, 836-841.

Kamphuisen, W., & Cate, H. (2014). Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood*, *123* (9), 1297-1301.

Kannel, W., McGee, D., & Gordon, T. (1976). A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*, *38*, 46-51.

Kasper, C., & Lin, J. (2007). Prevalence of sporadic and familiar haemophilia. *Haemophilia*, *13*, 90-92.

Kasper, C., & Lin, J. (2010). How many carriers are there? *Haemophilia*, *16*, 840-842.

Keeney, S., Mitchell, M., & Goodeve, A. (2005). The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia*, *11*, 387-397.

Kenet, G., Lütkehoff, L., Albisetti, M., Bernard, T., Bonduel, M., Brandao, L., y otros. (2010). Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke of cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, *121* (16), 1838-1847.

Kessler, R., McGonagle, K., Nelson, C., Hughes, M., Swartz, M., & Blazer, D. (1994). Sex and depression in the National Comorbidity Survey II; Cohort effects. *J Affect Disord*, *30*, 15-26.

Khallou-Laschet, J., Caligiuri, G., Tupin, E., Gaston, A., Poirier, E., y otros (2005). Role of the intrinsic coagulation pathway in atherogenesis assessed in hemophilic apolipoprotein E Knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 123-126.

Khleif, A., Rodríguez, N., Brown, D., & Escobar, M. (2011). Multiple comorbid conditions among middle-aged and elderly hemophilia patients: Prevalence estimates and implications for future care. *J Anging Res* . 985703.

Kornblith, LZ., Howard, B., Kunitake, R., Redick, B., Nelson, M., Cohen, MJ., et al. (2015). Obesity and clotting: Body mass index independently contributes to hypercoagulability after injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 78(1), 30-6;

Kurnick, K., Kreuz, W., Horneff, S., Düring, C., Schobess, R., Bidlingmaier, C., y otros. (2007). Effects of the factor V G1691A mutation and the factor II G20210A variant on the clinical expression of severe hemophilia A in children-results of a multicenter study. *Haematologica*, 92, 982-985.

Lövdahl, S., Henriksson, K., Baghaei, F., Holmström, M, Nilsson, J., y otros. (2013). Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia*, 19 (3), 362-369.

Lakich, D., Kazazian, H., Antonarakis, S., & Gitschier, J. (1993). Inversions disrupting of factor VIII gene are common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*, 5, 236-241.

Lee, C., Chi, C., Pavord, S., Bolton-Baggs, P., Pollard, D., Hinchcliffe-Wood, A., y otros. (2006). The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleedings disorders-review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*, 12, 301-336.

Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Carácter

Personal.http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/lo15-1999.html

Lindhoff-Last, E., & Luxembourg, B. (2008). Evidence-based indications for thrombophilia screening. *VASA*, 37, 19-30.

Lindvall, K., von Mackensen, S., Elmstahl, S., Khair, K. S., Ljung, R., y otros (2014). Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors. *Pediatr Blood Cancer*, 61 (4), 706-711.

Linn, S., Vos, T., Flaxman, A., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., y otros. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (9859), 2224-2260.

Lobo, A., Montón, A., & Campos, R. (1993). *Detección de morbilidad psíquica en la práctica médica: el nuevo instrumento E:A:D:G.*. Zaragoza: Ed Luzán.

Lowe, G., Lordkipanidz, M., & Watson, S. (2013). Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost*, 11, 1663-1668.

Lund, E., Arnesen, E., & Borgan, J. (1990). Pattern of childbearing and mortality in married women-a national prospective study from Norway. *J Epidemiol Community Health*, 44, 237-240.

Luscher, J., & McMillan, C. (1978). Severe factor VIII and factor IX deficiency in females. *Am J Med*, 65, 637-648.

Lusher, J., & McMillan, C. (1978). Severe factor VIII and factor IX deficiency in females. *Am J Med*, 65, 637-648.

Lyon, M. (1961). Gene action in the X chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature*, 190, 372-373.

Majluf-Cruz, A., Silva-Estrada, M., Sánchez-Barboza, R., Montiel-Manzano, G., Treviño-Pérez, S., Santoscoy-Gómez, M., y otros. (2004). Venous thrombosis among patients with AIDS. *Clin Appl Thromb Haemost*, 10, 19-25.

Makris, M. (2005). *Practical Hemostasis and thrombosis* (1ª edición ed.). Hong Kong: Editorial Blackwell Publishing.

Malarsting, A., & Hamsten, A. (2010). Genetics of artherothrombosis and thrombophilia. *Curr Atheroscler Rep*, 12, 159-166.

Mancia, G., Agabiti Rosei, E., Cifkova, R., De Backer, G., Erdine, S., Fagard, R., et al.(2003). European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 21(6), 1011-53.

Marma, A., & Lloyd-Jones, D. (2009). Systematic examination of the updated Framingham heart study general cardiovascular risk profile. *Circulation*, 120, 384-390.

Marret, H., Fauconnier, A., Chabbert-Buffet, N., Cravello, L., Golfier, F., Gondry, J., y otros. (2010). Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152 (2), 133-137.

Marrugat, J., Vila, J., Baena-Díez, J., Grau, M., Sala, J., Ramos, R., y otros. (2011). Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*, 64 (5), 385-394.

Marrugat, J., Subirana, I., Ramos, R., Vila, J., Marín-Ibañez, A., Guembe, MJ. et al., (2014). Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med*, 61:66-74.

- Martí-Carvajal, A., Solà, I., Lathyris, D., Karakitsiou, D., & Simancas-Racines, D. (2013).** Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst rev*, 31 (1), CD0066D12.
- MauserBunschoten, E., van Houwelingen, J., Sjamsoedin Visser, E., van Dijken, P., Kok, A., & Sixma, J. (1988).** Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thromb Haemost*, 59, 349-352.
- McMahon, B., & Stein, B. (2013).** Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost*, 39 (1), 101-111.
- Meco, J., & Pintó, X. (2002).** Cálculo del riesgo vascular. *Clin Invest Arterioscl*, 14 (4), 198-208.
- Merskey, C., & Macfarlane, R. (1951).** The female carrier of haemophilia. A clinical and laboratory study. *Lancet*, 260, 487-490.
- Miesbach, W., Alesci, S., Geisen, C., & Oldenburg, J. (2011).** Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*, 17, 246-251.
- Miller, M., Stone, NJ., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, MH., Ginsberg, HN.et al. (2011).** Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123(20), 2292-333.
- Montón, C., Pérez-Echevarría, M., & Campos, R. (1993).** Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Aten Primaria*, 12, 345-349.
- Morange, P., Tregouet, D., & Frere, C. (2005).** Biological and genetic factors influencing plasma factor VIII levels in a healthy family population: results from the Stanislas cohort. *Br J Haematol*, 128, 91-99.

Murabito, J., D'Agostino, R., Silbershatz, H., & Wilson, P. (1997). Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart study. *circulation*, 96, 44-49.

Neels, J., Bovenschen, N., van Zonneveld, A., & Lenting, P. (2000). Interaction between factor VIII and LDL receptor-related protein. Modulation of coagulation? *Trends Cardiovasc Med*, 10, 8-14.

Olsson, A., Hellgren, M., Berntorp, E., Ljung, R., & Baghaei, F. (2014). Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 25 (5), 471-475.

Olsson A., Hellgren M., Berntorp E., Baghaei F. (2015). Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. Advance online publication. doi: 10.1111/hae.12796.

Organización Mundial de la Salud. Health and Development Through Physical Activity and Sport. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_NMH_NPH_PAH_03.2.pdf

Organización Mundial de la salud. (2015). Diez datos sobre la obesidad, clasificación del IMC. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.

Orstavik, K., Magnus, P., Reisner, H., Berg, K., Graham, J., & Nance, W. (1985). Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am J Hum Genet*, 37, 89-101.

Pai, M., Chan, A., & Barr, R. (2013). How I manage heavy menstrual bleeding? *Br J Haematol*, 162 (6), 721-729.

Palter, S., & Olive, D. (1998). Fisiología de la reproducción. En J. Berek, P. Hillard, & E. Adashi, *Ginecología de Novak* (12ª edición ed.). México: McGraw-Hill interamericana editores S.A.

Paroskie, A., Oso, O., Almassi, B., MR, D., & Sidonio, R. (2014). Both haemophilia health care providers and haemophilia carriers report that carriers have excessive bleeding. *J Pediatr Hematol Oncol*, 36 (4), 224-230.

Paroskie, A., Gailani, D., MR, D., & Sidonio, R. (2015). A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. Advance online publication. doi: 10.1111/bjh.13423

Paynter, N., Chasman, D., Pare, G., Buring, J., Cook, N., Miletich, J., y otros. (2010). Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA*, 303, 631-637.

Pencina, M., D'Agostino, R., Larson, M., Massaro, J., & Vasan, R. (2009). Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 119, 3078-3084.

Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, W., y otros. (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 223, 1-68.

Pernod, G., Biron-Andreani, C., Morange, P., Boehlen, F., Constans, J., Couturaud, F., y otros. (2009). Recommendations on testing for thrombophilia in venous

thromboembolic disease: A french consensus guideline. *Journal des Maladies Vasculaires*, 34, 156-203.

Plug, I., Mauser-Bunschote, E., Bröcker-Vriends, A., Ploos van Amstel, H., van Diemen-Homan, J., y otros. (2006). Bleeding in carriers of haemophilia. *Blood*, 108 (1), 52-58.

Pyörala, K., De Backer, G., Graham, I., Poole-Wilson, P., & Wood, D. (1994). Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 15, 1300-1331.

Radic, C., Rossetti, L., Abelleiro, M., Tetzlaff, T., Candela, M., & Neme, D. (2015). Phenotype-genotype correlations in haemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost* .Advance online publication. doi: 10.1111/jth.12854.

Ragni, M., & Moore, C. (2011). Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia*, 17 (6), 867-871.

Reaven GM. (1988). Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.

Reid, P., Coker, A., & Coltart, R. (2000). Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG*, 107 (3), 320-322.

Ridker, P., Miletich, J., Stampfer, M., Goldhaber, S., Lindpaintner, K., & Hennekens, C. (1995). Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 332, 912-917.

- Rigo Carratalá, F., Frontera Juan, G., Llobera Cánaves, J., Rodríguez Ruiz, T., Borrás Bosch, I., & Fuentespina Vidal, E.** (2005). Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Esp Cardiol*, *58* (12), 1411-1419.
- Rizwan, I., Minuk, L., Jackson, S., & Iorio, A.** (2015). Cardiovascular disease prevalence and relevance in haemophilia: a scoping review. *Haemophilia*, *123* (9), 1297-1300.
- Rodeghiero, F., Tosetto, A., Abshier, T., Arnold, D., Coller, B., & James, P.** (2010). ISTH/SCC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*, *8*, 2063-2065.
- Roest, A., Martens, E., Denollet, J., & de Jonge, P.** (2010). Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, *72*, 563-569.
- Rubiés-Prat, J., & Pedro-Bonet, J.** (2003). Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. ¿fin de la controversia? *Med Clin (Barc)*, *120* (8), 303-307.
- Saban, K., Sherwool, P., DeVon, H., & Hynes, D.** (2010). Measures of psychological stress and physical health in family caregivers of stroke survivors: a literature review. *J Neurosci Nurs*, *42* (3), 128-138.
- Saber, A., Aboolian, A., LaRaja, R., Baron, H., & Hanna, K.** (2001). HIV/AIDS and the risk of deep vein thrombosis: a study of 45 patients with lower extremity involvement. *Am Surg*, *67*, 645-647.
- Saenko, E., Yakhyaev, A., Mikhailenko, I., Strickland, D., & Sarafanov, A.** (1999). Role of the low density lipoprotein-related protein receptor in mediation fo factor VIII catabolism. *J Biol Chem*, *274*, 37685-37692.

- Sait, A., Kuo, A., Bettencourt, R., Bergstrom, J., Allison, M., & von Drygalski, A.** (2014). Risk assessment for coronary heart disease in patients with haemophilia: a single centre study in the United States. *Haemophilia*, 20 (6), 763-770.
- Sakkinen, P., Wahl, P., Cushman, M., Lewis, M., & Tracy, R.** (2000). Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*, 152, 897-907.
- Sánchez-Chaparro, M., Calvo-Bonacho, E., González-Quintela, A., Cabrera, M., Sáinz, J., Fernández-Labander, C., y otros.** (2011). High cardiovascular risk in Spanish workers. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 21, 231-236.
- Sánchez-Chaparro, MA., Calvo-Bonacho, E., González-Quintela, A., Cabrera, M., Quevedo-Aguado, L., Fernández-Labandera, C. et al.** (2014). Estimating the glomerular filtration rate in the Spanish working population: chronic kidney disease prevalence and its association with risk factors. *J Hypertens*, 32(10), 1970-8.
- Sánchez-Chaparro, M., Calvo-Bonacho, E., Quevedo Aguado, L., & Valdivieso Felices, P.** (2011). Predicted vascular age in young population. Adaptation to European SCORE system. *Eur Heart J. Letter to editor*. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/19/2351.explore>.
- Sanz, S., Fitzgerald, A., Royo, D., Conroy, R., & Graham, I.** (2007). Calibración de la tabla SCORE de riesgo vascular para España. *Rev Esp Cardiol*, 60 (5), 476-485.
- Sartori, M., Bilora, F., Zanon, E., Varvarikis, C., Saggiorato, G., Campagnolo, E., y otros.** (2008). Endothelial dysfunction in haemophilia patients. *Haemophilia*, 14 (5), 1055-1062.
- Scott, K.** (2014). Depression, anxiety and incident cardiometabolic diseases. *Curr Opin Psychiatry*, 27 (4), 289-293.

Sepúlveda, C., Palomo, I., Fuentes, E. (2015). Primary and secondary haemostasis changes related to aging. *Mech Ageing Dev*, 150, 46-54.

Sharathkumar, A., Soucie, J., Trawinski, B., Greist, A., & Shapiro, D. (2011). Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophiia treatment centre in the United States (US). *Haemophilia*, 17 (4), 597-604.

Siddiqi, A., Ebrahim, S., Soucie, J., Parker, C., & Atrash, H. (2010). Burden of disease Resulting from Hemophilia in the U.S. . *Am J Prev Med*, 38 (Suppl 4), 482-488.

Simel, D. (2011). Approach to the patient: history and physical examination. En L. Goldman, & A. Schafer, *Goldman's Cecil Medicine* (págs. 59-63). Philadelphia: Saunders Elsevier. 24ª edición.

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A Natl Clin Guidel. Report No. 97, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>; 2007.

Sistema BCS®XP, Manual de Referencia 2.0, 01/12/2006. DADE BEHRING MARBURG GMBH P.O. Box 1149 35001 Marburg, Alemania.

Sjöström, L., Narbro, K., & Sjöström, C. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 357 (8), 741-752.

Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). (2000). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*, 115, 587-597.

- Soriguer F., Goday A., Bosh-Comas A., Bordiú E., Calle-Pascual A., Carmena R., et al. (2012).** Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Spain. The Di@bet.es study. *Diabetología*, 55:88-93.
- Soucie, J., Nuss, R., Evatt, B., Abdelhak, A., Cowan, L., Hill, H., y otros. (2000).** Mortality among males with haemophilia: relations with source of medical care. *Blood*, 96 (2), 437-442.
- Srámek, A., Eikenboon, J., Brïet, E., Vandenbroucke, J., & Roseendaal, F. (1995).** Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med*, 155 (13), 1409-1415.
- Srámek, A., Bosch, J., Reiber, J., van Oostayen, J., & Rosendaal, F. (2000).** Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intimamedia thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol*, 35, 699-706.
- Srámek, A., Kriek, M., & Rosendaal, F. (2003).** Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet*, 362, 351-354.
- Swinburn, B., Kraak, V., Rutter, H., Vandevijvere, S., Lobstein, T., Sacks, G., y otros. (2015).** Strengthening of accountability systems to create healthy food environments and reduce global obesity. *Lancet*, 385 (9986), 2534-2545.
- The EuroQol Group. (1990).** EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16 (3), 199-208.
- Tizzano, E. (2003).** Exclusion of mosaicism in Spanish haemophilia A families with inversion of intron 22. *Haemophilia*, 9, 584-587.
- Torres-Ortuño, A., Cuesta-Barriuso, R., & Nieto-Munuera, J. (2014).** Parents of children with haemophilia at an early age: assessment of perceived stress and family functioning. *Haemophilia*, 20 (6), 756-762.

- Tosetto, A., Rodeghiero, F., Castaman, G., Goodeve, A., Federici, A., Batlle, J., y otros.** (2006). A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebränd disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1-VWD). *J Thromb Haemost*, 4, 766-773.
- Tuinenburg, A., Mauser-Bunschoten, E., Verhaar, M., Biesma, D., & Schutgens, G.** (2009). Cardiovascular disease in patients with haemophilia. *J Thromb Haemost*, 7, 247-254.
- Tuinenburg, A., Rutten, A., Kavousi, M., Leebeek, F., Ypma, P., Laros-van Gorkom, B., y otros.** (2012). Coronary artery calcification in hemophilia A: no evidence for a protective effect of factor VIII deficiency on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32 (3), 799-804.
- Valdivielso, P., Sánchez-Chaparro, MA., Calvo-Bonacho, E., Cabrera-Sierra, M., Sainz-Gutiérrez, JC., Fernández-Labandera, C., et al.** (2009). Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the ICARIA study. *Atherosclerosis*, 207, 573-8.
- Vasan, R., & Kannel, W.** (2009). Strategies for cardiovascular risk assessment and prevention over the life course: progress amid imperfections. *Circulation*, 120, 360-363.
- Vilagut, G., Ferrer, L., Rajmil, L., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., Quintana, J., y otros.** (2005). El cuestionario SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*, 19 (2), 135-150.
- Von Ahsen, N., Schutz, E., Armstrong, V., & Oellerich, M.** (1999). Rapid detection of prothrombotic mutations of prothrombin (G201210A), factor V (G1691A), and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) by real time fluorescent PCR with the LightCycler. *Clin Chem*, 45, 694-696.

Wahlber, T. (1982). Carriers and non carriers of haemophilia A. Evaluation of bleeding symptoms registered by a self-administered questionnaire with binary (no/yes) questions. *Thromb Res*, 25, 415-422.

Wahlberg, T. (1984). A method for the evaluation of clinical information, exemplified for bleedings symptoms in non-severe von Willebränd disease type I. *Methods Inf Med*, 23, 143-146.

Ware, J. (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, 25, 3130-3139.

Ware, J., Snow, K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide*. Boston: New England Medical Center. 1ª edición.

Williams, R., Hunt, S., Heiss, G., Province, M., Bensen, J., Higgins, M., y otros. (2001). Usefulness of cardiovascular family history data for population based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol*, 87, 129-135.

Wilson, P., D'Agostino, R., Levy, D., Belanger, A., Silbershatz, H., & Kannel, W. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97, 1837-1847.

Wolf, P., D'Agostino, R., Belanger, A., & Kannel, W. (1991). Probability of stroke a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 22, 312-318.

Wood, D., De Backer, G., Faergeman, O., Graham, I., Mancía, G., Pyörälä, K., y otros. (1998). Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations for the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Atherosclerosis*, 140, 199-270.

World Federation of Haemophilia (WFH). (2012). *Guidelines for the management of haemophilia* (2nd edition ed.). Montreal, Québec: Blackwell Publishing Ltd.

World Health Organization. Obesity, preventing and managing the global epidemic: report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1998. [http://www.google.com.ar/url?url=http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NC_D_98.1_\(p1-158\).pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0CBsQFjABahUKEwi2uZfLnNbHAhXFbhQKHTIzCh4&usg=AFQjCNEmsXDb2OXyOTDQrXntr2XgalvMA](http://www.google.com.ar/url?url=http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NC_D_98.1_(p1-158).pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0CBsQFjABahUKEwi2uZfLnNbHAhXFbhQKHTIzCh4&usg=AFQjCNEmsXDb2OXyOTDQrXntr2XgalvMA)

World Health Organization. Joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases; 2002. Report No. 916. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/download/en/>

World Health Organization. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization. http://www.google.com.ar/url?url=http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0CBgQFjAAahUKEwji65v-udbHAhWKXhQKHWgqAawc&usg=AFQjCNF1E00ofKIVWI7YeH-vLP2weuyfWg

World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Free World Medical Association. (2013). *JAMA*, 310 (20), 2191-2219.

Wyatt, K., Dimmock, P., Walker, T., & O'Brien, P. (2001). Determination of total menstrual blood loss. *Fertil Steril*, 76 (1), 125-133.

Yoshioka, M., Yorifuji, T., & Mituyoshi, I. (1998). Skewed X inactivation in manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet*, 53, 102-107.

Zakherah, M., Sayed, G., El Nashar, S., & Shaaban, M. (2011). Pictorial blood loss assessment chart in the evaluation of heavy menstrual bleeding: diagnostic accuracy compared to alkaline hematin. *Gynecol Obstet Invest*, 71 (4), 281-284.

Zheng, C., & Zhang, B. (2013). Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Haemost*, 36 (9), 613-620.





11. GLOSARIO



- AAS: Ácido acetil salicílico.
- ACAs: Anticardiolipinas.
- AINEs: Anti-inflamatorios no esteroideos.
- ALT: Alanina aminotransferasa.
- APP: Arteriopatía periférica.
- ASH: American Society of Hematology.
- AST: Aspartato aminotransferasa.
- BiblioPRO: Biblioteca de Patients Reported Outcomes.
- BQ: Bleeding Questionary.
- CI: Cardiopatía isquémica.
- cHDL: Colesterol HDL.
- CHOD-PAP: colesterol oxidasa-fenol aminofenazona.
- cm: centímetro.
- CP: Control de Portadora.
- CPRLM: Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga.
- COL/ADP: Colágeno/Adenosina difosfato.
- COL/EPI: Colágeno/epinefrina.
- Cr: Creatinina sérica.
- CT: Colesterol total.
- CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.
- DALY: Años de vida perdidos ajustados por incapacidad (del inglés, Disability-adjusted life years).
- dL: Decilitros.
- DM: Diabetes mellitus.
- ECV: Enfermedad cardiovascular.
- ETE: Enfermedad tromboembólica.
- EvW: Enfermedad de von Willebränd.
- EuroQol or EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire, 5th revision
- FGe: Filtrado glomerular estimado.
- fL: fentolitros.

- FRV: Factores de riesgo vascular.
- FV: Factor V.
- FVIII: Factor VIII.
- FVIII:c: Factor VIII coagulativo.
- FvW: Factor von Willebränd.
- FvW:Ag: Factor von Willebränd antigénico.
- FvW:RCo: Factor von Willebränd cofactor de la ristocetina.
- FXIII: Factor XIII de la coagulación.
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
- GPO-PAP: Glicerol-3-fosfato oxidasa-fenol aminofenazona.
- gr/L: Gramos por litro.
- HDL-Colesterol: Colesterol de alta densidad.
- HTA: Hipertensión arterial.
- ICARIA gs: ICARIA genetic substudy
- IDMS: Integrated Database Management System.
- IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.
- IMC: Índice de masa corporal.
- IQOLA: International quality of life assessment.
- ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis.
- ISTH-BAT: International Society on Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assesment Tool
- JTF: Joint Task Force.
- Kb: Kilobases.
- Kg: Kilogramos.
- LDL-Colesterol: Colesterol de baja densidad.
- LOPD: Ley orgánica de protección de datos.
- MOS: Medical Outcomes Study.
- mg/dL: Miligramos por decilitro.
- mmHG: Milímetros de mercurio.
- mmol/L: Milimoles por litro.

- MOT: Medical Outcomes Trust.
- NCEP: National Cholesterol Educational Program.
- NCEP/ATP: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel.
- NCEP/ATP-III: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel-III.
- NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.
- NTR: Detección de repetición de dinucleótidos en tándem.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- P: Grado de significación estadística.
- PA: Presión arterial sistólica en reposo.
- PBAC: Pictorial blood assessment chart
- PCR: Proteína C reactiva.
- PNTs: Procedimiento normalizado de trabajo.
- RCV: Riesgo cardiovascular.
- RFLP: Estudios de polimorfismos de restricción.
- RIPA: Ristocetine induced platelet aggreagation.
- RIQ: Rango intercuartílico.
- RPCa: Resistencia a la proteína C activada.
- R: Coeficiente de correlación de Pearson.
- r.p.m: revoluciones por minuto.
- SMet: Síndrome Metabólico.
- SNC: Sistema nervioso central.
- SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.
- TP: Tiempo de protrombina o tiempo de Quick.
- TPTa: Tiempo parcial de tromboplastina activada.
- UI: Unidades internacionales.
- VHB: Virus de la hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- WFH: World Federation of Hemophilia.
- WMA: World Medical Association.



12. ANEXOS:



Anexo 1. Hoja informativa portadora

Anexo 2. Hoja informativa control

Anexo 3. Consentimiento informado portadora

Anexo 4. Consentimiento informado control.

Anexo 5. Ficha a cumplimentar (incluye las escalas de valoración, datos clínicos y analíticos).

Anexo 6. Hoja de gestión de portadoras.

Anexo 7. Hoja de gestión de grupo control.

Anexo 8. Documento de certificación de la traducción al español del cuestionario SF-36 seleccionado.



ANEXO 1. HOJA INFORMATIVA PORTADORA.

 <p>Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p>	<p>HOJA INFORMACIÓN PROYECTO: Valoración Integral del riesgo hemorrágico y cardiovascular de la Mujer Portadora de Hemofilia</p> <p>Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Regional Universitario de Málaga</p>
<p>Se le invita a participar en el proyecto “Valoración Integral del riesgo hemorrágico y cardiovascular de la Mujer Portadora de Hemofilia” realizado por la Dra. María Eva Mingot Castellano en el Hospital Regional Universitario de Málaga.</p> <p>Tradicionalmente las portadoras de hemofilia, no han sido consideradas como sujetos con un posible trastorno hemorrágico, sino solo como transmisoras de una enfermedad. Son pocas las mujeres portadoras conscientes de su posible riesgo hemorrágico y que hayan sido estudiadas para establecer las medidas preventivas y terapéuticas pertinentes.</p> <p>El perfil hemostático de un sujeto se deriva del equilibrio entre la tendencia a la hemorragia y la trombosis del mismo, dos platos de una misma balanza. Ha día de hoy desconocemos porque dos sujetos con un mismo trastorno de la coagulación uno sangra más que otro, o por que dos sujetos con una misma trombofilia, uno sufre un evento trombótico y otro no. En el colectivo de mujeres portadoras de hemofilia A no son una excepción a esta hecho.</p> <p>Con este trabajo pretendemos identificar en mujeres portadoras de hemofilia A y B su perfil hemorrágico (niveles de factores de la coagulación, función plaquetaria) e identificación de trombofilia (riesgo de sufrir o evento o morir por enfermedad cardiovascular o trombosis venosa), intentando dar explicación al porque algunas de estas mujeres tienen una tendencia al sangrado y otras no, pese a que puedan tener niveles bajos pero similares entre ellos de los factores de la coagulación.</p> <p>El definir este perfil hemostático en cada una de ellas facilitará un enfoque y manejo individualizado para la prevención de eventos hemorrágicos y/o trombóticos y garantizar la terapia más idónea en caso de llegar a padecerlos.</p> <p>Así mismo, pretendemos medir la calidad de vida de estas pacientes y conocer si existe alguna vinculación entre este perfil hemostático y la calidad de vida percibida.</p> <p>¿ En que consiste el proyecto?</p> <p>Las mujeres que participen en este proyecto, serán previa informadas del objetivo del mismo, podrán hacer todas las preguntas que crean oportunas y firmarán consentimiento. La</p>	

participación en absolutamente voluntaria y el consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento. Se garantiza la confidencialidad de sus datos en todo momento y su participación en el estudio.

Inicialmente se hará una historia clínica. Tras ello, se pasarán los cuestionarios de calidad de vida previstos y se les realizará una exploración física (peso, talla, tensión arterial, auscultación cardíaca, etc). Luego se extraerá sangre por punción venosa cubital. Esta extracción es la que se realiza a cualquier sujeto con un trastorno de la hemostasia para su estudio, de manera que no se realiza ningún procedimiento distinto a la práctica clínica habitual que motive una incomodidad extra para la paciente.

Todo el proceso comentado tiene lugar en acto único, todo en el mismo día, estimándose una duración total del proceso de una hora.

Una vez se tenga el global de los resultados la paciente recibirá un informe con los mismos y las recomendaciones pertinentes para su vida diaria.

¿Qué beneficios y riesgos tiene participar en este proyecto?

La participación en este estudio facilitará definir su perfil hemostático. Los beneficios previsibles son:

- *Identificar si tiene una tendencia a la hemorragia anormal, haya o no tenido problemas hemorrágicos hasta el momento, recibiendo el tratamiento adecuado en todo momento.*

Como ya hemos comentado los niveles de factor VIII de las portadoras de hemofilia pueden no ser normales y pasar este hecho desapercibido. Esto es debido a que, aunque niveles inferiores al 60% son considerados anormales, las pruebas de laboratorio que utilizamos para un cribado basal no identifican niveles de FVIII superiores al 30%, dado resultados normales en la horquilla del 30 al 60%.

- *Definir el riesgo cardiovascular, es decir, de sufrir un infarto cardíaco, angina de pecho o un ACV. Permitiendo prescribir de forma precoz tratamiento preventivo si lo necesita ajustado a su riesgo hemorrágico.*
- *En caso de isquemia o trombosis de cualquier territorio prescribir tratamiento adecuado a su perfil hemorrágico.*

- *Beneficiarse de la valoración de su Calidad de vida y recibir el apoyo necesario clínico que permita mejorarla en lo que su condición de sujeto con trastorno de la hemostasia está condicionándola (sentimiento de culpa por se transmisora de una enfermedad crónica, secuelas hemorrágicas en su propia condición física que limiten su vida de relación, etc)*
- *Colaborar en el conocimiento Universal sobre esta patología facilitando el seguimiento y tratamiento de otros sujetos de este colectivo.*

No existe remuneración económica para ninguno de los agentes implicados en este estudio.

Los riesgos de participar en este estudio, serían los derivados de sufrir algún evento durante la extracción de las muestras (hematomas en la zona de punción). En caso de acontecer consultar con el médico responsable para planificar actitud si se precisa.

Datos de contacto

Si necesita información adicional, no dude en preguntar al personal responsable del estudio.

Dra. Mingot Castellano
Servicio de Hematología, HRU Carlos Haya
Telefono 951291812 lunes y jueves de 09.30 a 14.30 horas.

Gracias por leer esta información y por considerar la posibilidad de participar en este proyecto.

ANEXO 2. HOJA INFORMATIVA CONTROL

ANEXO 3: HOJA INFORMACIÓN A SUJETOS CONTROL

 <p>Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p>	<p>HOJA INFORMACIÓN PROYECTO (CONTROL): Valoración Integral del riesgo hemorrágico y cardiovascular de la Mujer Portadora de Hemofilia</p> <p>Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Regional Universitario de Málaga</p>
<p>Se le invita a participar en el proyecto “Valoración Integral del riesgo hemorrágico y cardiovascular de la Mujer Portadora de Hemofilia”.</p> <p>Con este trabajo pretendemos identificar en mujeres portadoras de hemofilia A y B su perfil hemorrágico (niveles de factores de la coagulación, función plaquetaria) e identificación de trombofilia (riesgo de sufrir o evento o morir por enfermedad cardiovascular o trombosis venosa), intentando dar explicación al porque algunas de estas mujeres tienen una tendencia al sangrado y otras no, pese a que puedan tener niveles bajos pero similares entre ellos de los factores de la coagulación.</p> <p>El definir este perfil hemostático en cada una de ellas facilitará un enfoque y manejo individualizado para la prevención de eventos hemorrágicos y/o trombóticos y garantizar la terapia más idónea en caso de llegar a padecerlos.</p> <p>Así mismo, pretendemos medir la calidad de vida de estas pacientes y conocer si existe alguna vinculación entre este perfil hemostático y la calidad de vida percibida.</p> <p>Para poder realizar este estudio necesitamos comparar los resultados de los test clínicos y de laboratorio de sangrado, riesgo cardiovascular, estrés y calidad de vida con los de mujeres sanas, por este motivo necesitamos de su colaboración.</p> <p>¿ En que consiste el proyecto?</p> <p>Las mujeres que participen en este proyecto, serán previa informadas del objetivo del mismo, podrán hacer todas las preguntas que crean oportunas y firmarán consentimiento. La participación es absolutamente voluntaria y el consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento. Se garantiza la confidencialidad de sus datos en todo momento y su participación en el estudio.</p>	

Inicialmente se hará una historia clínica. Tras ello, se pasarán los cuestionarios de calidad de vida previstos y se les realizará una exploración física (peso, talla, tensión arterial, auscultación cardíaca, etc). Se extraerá sangre por punción venosa cubital. Esta extracción es la que se realiza a cualquier sujeto sometido a revisión de empresa como usted. No se realiza ningún procedimiento distinto a la práctica clínica habitual que motive una incomodidad extra para la paciente.

Todo el proceso comentado tiene lugar en acto único, todo en el mismo día, estimándose una duración total del proceso de una hora.

¿Qué beneficios y riesgos tiene participar en este proyecto?

La participación en este estudio facilitará definir su perfil hemostático de las mujeres portadoras de hemofilia. Pero en su caso como sujeto control del estudio los beneficios previsibles son:

- *Identificar si tiene una tendencia a la hemorragia anormal, haya o no tenido problemas hemorrágicos hasta el momento, recibiendo el tratamiento adecuado en todo momento.*
- *Definir el riesgo cardiovascular, es decir, de sufrir un infarto cardiaco, angina de pecho o un ACV. Permitiendo prescribir de forma precoz tratamiento preventivo si lo necesita ajustado a su riesgo hemorrágico.*
- *Beneficiarse de la valoración de su Calidad de vida y recibir el apoyo necesario clínico que permita mejorarla.*
- *Colaborar en el conocimiento Universal sobre esta patología facilitando el seguimiento y tratamiento de otros sujetos de este colectivo.*

No existe remuneración económica para ninguno de los agentes implicados en este estudio.


No existe riesgo añadido específico para usted por participar en este estudio ya que los test realizados son los establecidos por el su revisión de salud.

Datos de contacto

Si necesita información adicional, no dude en preguntar al personal responsable del estudio en su centro de revisión de empresa.

Gracias por leer esta información y por considerar la posibilidad de participar en este proyecto.

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PORTADORAS

	<p>Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p>	<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO PROYECTO (PORTADORAS): Valoración Integral del riesgo hemorrágico y cardiovascular de la Mujer Portadora de Hemofilia Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Regional Universitario de Málaga</p>
<p>Yo, D....., con DNI..... o mi tutor en su caso D....., con DNI..... autorizo al uso de los datos derivados del seguimiento periódico de mi patología de base, portadora de Hemofilia A, en el contexto del marco legal definido por la ley 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal.</p>		
<p>Fdo.: Facultativo que informa:..... Nº Identificativo del Facultativo:.....</p>		
<p>No se me aplica ningún procedimiento complementario diagnóstico o de seguimiento distinto de los habituales establecidos para mi patología de base y los indicados en general para la promoción de la Salud (patología cardiovascular). Se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.</p>		
<p>En cualquier momento podré retirar mi consentimiento al uso de los datos antes referidos sin sufrir por ello perjuicio alguno retirando este consentimiento:</p>		
<p>Yo, D....., con DNI o mi tutor en su caso D....., con DNI..... desautorizo al uso de los datos derivados del seguimiento periódico de mi patología de base, Hemofilia A.</p>		
<p>Fdo.:</p>		

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO CONTROLES

	<p>Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p>	<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO PROYECTO (CONTROLES): Valoración Integral del riesgo hemorrágico y cardiovascular de la Mujer Portadora de Hemofilia Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Regional Universitario de Málaga</p>
<p>Yo, D....., con DNI..... o mi tutor en su caso D....., con DNI..... autorizo al uso en el estudio arriba referenciado de los datos clínicos derivados de mi valoración de salud de empresa y los cuestionarios de salud cumplimentados en ella, en el contexto del marco legal definido por la ley 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal.</p>		
<p>Fdo.: Facultativo que informa:..... Nº Identificativo del Facultativo:.....</p>		
<p>No se me aplica ningún procedimiento complementario diagnóstico o de seguimiento distinto de los habituales y los indicados en general para la promoción de la Salud (patología cardiovascular). Se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.</p>		
<p>En cualquier momento podré retirar mi consentimiento al uso de los datos antes referidos sin sufrir por ello perjuicio alguno retirando este consentimiento:</p>		
<p>Yo, D....., con DNI o mi tutor en su caso D....., con DNI.....desautorizo al uso de los datos para el estudio antes referenciado</p>		
<p>Fdo.:</p>		

Anexo 5. FICHA A CUMPLIMENTAR (incluye escala ISTH-BAT, PBAC, SF-36 y escala de Goldberg).

NOMBRE:

FECHA NACIMIENTO:

NSS:

TELEFONO:

DIRECCIÓN:

TIPO HEMOFILIA:

ANTECEDENTES ISQUEMIA/TROMBOSIS

Peso: **Talla:** **TA(1):** **TA (2):** **TA (Media):**

Factores de riesgo vascular personales:

- Tabaco (desde cuando y cantidad)
- Alcohol (desde cuando y cantidad cal/dia)
- Dislipemia (desde cuando, tratamiento)
- Diabetes (desde cuando, tratamiento)
- Hiperuricemia (desde cuando, tratamiento)
- Ejercicio físico:
- Anticonceptivos orales (desde cuando y nombre comercial)

Episodios de isquemia/trombosis personales: (localización, trombofilia adquirida asociada):

Episodios de isquemia/trombosis familiares: (localización, trombofilia adquirida asociada):

Otros datos de interés (Medicación habitual, cirugías, patología crónica asociada, etc.)

PERFIL DE SANGRADO

ISTH-BAT (www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf)

Puntuación final:

Tratamiento implica Factor VIII, desmopresina (DDAVP) o tranexámico.

Síntomatología hasta diagnóstico	PUNTUACIÓN				
	0§	1§	2	3	4
Epistaxis	No o trivial	<ul style="list-style-type: none"> Más de 5 al año. Más de 10 minutos 	Motiva consulta*	Ha necesitado tamponamiento, cauterización o antifibrinolíticos.	Requiere transfusión o tratamiento con factores de la coagulación, plasma o desmopresina.
Cutáneo	No o trivial	5 o más hematomas (>1cm) en zonas expuestas.	Motiva consulta*	Extensos	Espontáneos y que requieran transfusión.
Sangrado por pequeñas heridas	No o trivial	<ul style="list-style-type: none"> Más de 5 al año. Más de 10 minutos 	Motiva consulta*	Ha precisado tratamiento quirúrgico	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.
Cavidad oral	No o trivial	Ha ocurrido alguna vez	Motiva consulta*	Ha precisado tratamiento quirúrgico o antifibrinolíticos.	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.
Sangrado digestivo	No o trivial	Presente (en ausencia de úlceras, hipertensión portal, hemorroides o angiodisplasia).	Motiva consulta*	Ha precisado tratamiento quirúrgico, antifibrinolíticos.	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.
Hematuria	No o trivial	Presente y de forma macroscópica.	Motiva consulta*	Ha precisado tratamiento quirúrgico, hierro	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.
Extracción dentaria	No o trivial	Presente en ≤ 25% de las ocasiones**.	Presente en > 25% de las ocasiones**.	Ha precisado sutura o packing.	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.
Cirugía	No o trivial	Presente en ≤ 25% de las ocasiones**.	Presente en > 25% de las ocasiones**.	Hemostasia quirúrgica, antifibrinolíticos.	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.
Menorragia	No o trivial	<ul style="list-style-type: none"> Ha motivado consulta al médico*. Cambio de compresa o tampón cada 2 horas o menos. PBAC >100[¶] 	<ul style="list-style-type: none"> Ha producido absentismo laboral o escolar más de dos veces al año. Ha necesitado antifibrinolíticos, tratamiento hormonal o tratamiento con hierro. 	<ul style="list-style-type: none"> Ha necesitado tratamiento hormonal y con antifibrinolíticos. ○ Presente desde la menarquía y durante más de 12 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> Menorragia aguda que requiera ingreso hospitalario o tratamiento urgente. ○ Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación. ○ Ha precisado legrado, ablación endometrial o histerectomía.

Hemorragia postparto	No o trivial o no partos	<ul style="list-style-type: none"> • Motiva consulta*. • Uso de oxitocina. • Loquios durante más de 6 semanas. 	Ha precisado hierro o antifibrinolíticos.	<ul style="list-style-type: none"> • Ha necesitado transfusión, plasma, desmopresina o tratamiento con factores de coagulación. <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha necesitado revisión bajo anestesia, uso de balón uterino o taponamiento uterino. 	Requiere ingreso en cuidados intensivos o actitud quirúrgica (histerctomía, ligado arterial, embolización arterial, sutura uterina)
Hematomas musculares	Nunca	Tras traumatismo y sin necesidad de tratamiento.	Espontáneo pero no ha necesitado tratamiento.	Espontáneo o traumático pero que haya precisado tratamiento con factores de coagulación, plasma o desmopresina.	Espontáneo o traumático pero que haya precisado transfusión o intervención quirúrgica.
Hemartros	Nunca	Tras traumatismo y sin necesidad de tratamiento.	Espontáneo pero no ha necesitado de tratamiento.	Espontáneo o traumático pero que haya precisado tratamiento con factores de coagulación, plasma o desmopresina.	Espontáneo o traumático pero que haya precisado transfusión o intervención quirúrgica.
Sangrados de SNC	Nunca			Subdural, necesite o no intervención.	Intraparenquimatoso, necesite o no intervención.
^Otros sangrados.	No o trivial	Presente	Motiva consulta*	Hemostasia quirúrgica, antifibrinolíticos.	Ha precisado transfusión, plasma, desmopresina o factores de la coagulación.

SNC, Sistema nervioso central.

§ La diferencia entre 0 y 1 es importante. Un uno supone que el síntoma existe aunque no con la gravedad que supone una puntuación de 2 o más.




* Consultation only: supone que el paciente fue remitido a un especialista en hemostasia o se le realizaron estudios de laboratorio para aclarar la situación.




** Ejemplo: 1 extracción dentaria o cirugía única y sangrado en ella supone sangrado en el 100% y la puntuación sería 2. Dos extracciones dentarias o una cirugía y una extracción y solo sangrado en uno de los episodios supone 50% y le correspondería una puntuación de 2. 3 extracciones o cirugías y una solo con sangrado anormal, le corresponde un 33% de sangrado y una puntuación de 2. Cuatro extracciones o cirugías y un solo sangrado anormal, implica 25% de sangrado y una puntuación de 1.

Si la información está disponible en el momento de evaluación del sujeto.

^ En ellos se incluye: sangrado de cordón umbilical, cefalohematoma, hematomas periorales relacionados con la lactancia materna o el biberón, hemorragias conjuntivales, sangrado excesivo tras circuncisión o extracción de sangre.

PBAC: Puntuación final

Compresa	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos								

Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								

Cambios ropa:

Compresas: 1 punto, 5 puntos y 20 puntos según intensidad creciente del sangrado.

Tampones: 1 punto, 5 puntos y 10 puntos según intensidad creciente del sangrado.

Coágulos: 1 punto si tamaño de una moneda de 10 céntimos y 5 puntos si tamaño de una moneda de 50 céntimos.

Cambio ropa interior: 1 punto por cada cambio.

SUBESCALA DE ANSIEDAD

1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?
3. ¿Se ha sentido muy irritable?
4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse? (Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?
7. ¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos)
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?

TOTAL ANSIEDAD: > 4

SUBESCALA DE DEPRESIÓN

1. ¿Se ha sentido con poca energía?
2. ¿Ha perdido usted su interés por las cosas?
3. ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?
4. ¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas? (Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?
8. ¿Se ha sentido usted enlentecido?
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?

TOTAL DEPRESIÓN: > 3

La subescala de ansiedad, detecta el 73% de los casos de ansiedad y la de depresión el 82% con los puntos de corte que se indican.

CUESTIONARIO "SF-36" SOBRE EL ESTADO DE SALUD

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

(marque un solo número)

- Excelente 1
- Muy buena 2
- Buena 3
- Regular 4
- Mala 5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

(marque un solo número)

- Mucho mejor ahora que hace un año 1
- Algo mejor ahora que hace un año 2
- Más o menos igual que hace un año 3
- Algo peor ahora que hace un año 4
- Mucho peor ahora que hace un año 5

1

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by JE Ware, Jr., MOT, Health Assessment Lab, QualityMetric Incorporated – All rights reserved

SF-36® is a registered trademark of the Medical Outcomes Trust (MOT)
(IQOLA SF-36 Spanish (Spain) Version 1.3/3.0 7/94)

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual. ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

(marque un solo número por cada pregunta)

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a. Esfuerzos intensos , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores	1	2	3
b. Esfuerzos moderados , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra	1	2	3
d. Subir varios pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir un solo piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar un kilómetro o más	1	2	3
h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)	1	2	3
i. Caminar una sola manzana (unos 100 metros)	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

(marque un solo número por cada pregunta)

	SÍ	NO
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2
d. ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	1	2

2

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by JE Ware, Jr., MOT, Health Assessment Lab, QualityMetric Incorporated – All rights reserved

SF-36® is a registered trademark of the Medical Outcomes Trust (MOT)

(IQOLA SF-36 Spanish (Spain) Version 1.3/3.0 7/94)

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

(marque un solo número por cada pregunta)

	SÍ	NO
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional ?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional ?	1	2
c. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional ?	1	2

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

(marque un solo número)

- Nada..... 1
 Un poco..... 2
 Regular 3
 Bastante 4
 Mucho 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

(marque un solo número)

- No, ninguno..... 1
 Sí, muy poco 2
 Sí, un poco 3
 Sí, moderado 4
 Sí, mucho 5
 Sí, muchísimo 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

(marque un solo número)

- Nada..... 1
 Un poco..... 2
 Regular 3
 Bastante 4
 Mucho 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo...

(marque un solo número por cada pregunta)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5	6
d. se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h. se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i. se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6



10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

(marque un solo número)

- Siempre..... 1
- Casi siempre 2
- Algunas veces..... 3
- Sólo alguna vez 4
- Nunca..... 5

11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

(marque un solo número por cada pregunta)

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

5

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by JE Ware, Jr., MOT, Health Assessment Lab, QualityMetric Incorporated – All rights reserved

SF-36® is a registered trademark of the Medical Outcomes Trust (MOT)
(IQOLA SF-36 Spanish (Spain) Version 1.3/3.0 7/94)

SPANISH

SF-36

7/94

IQOLA SF-36 Spanish (Spain)
Version 1.3/3.0

ANALISIS DE LABORATORIO:

Hemograma: Leucos Hb Plq

Bioquímica: Cr Urea AST ALT GGT Ferritina acido úrico

Lípidos: Colesterol total HDL LDL Trigliceridos

PCR

Homocisteina:

rTTPa Actividad protrombina Fibrinogeno

PFA (COL/ADP) PFA (COL/EPI)

FVIIIc FvW:Ag FvW:Rco FXIII

Resistencia a proteina C activada:

ATIII: Proteina C

Proteina S funcional: **Antigénica libre:** **Antigénica total:**

Mutación 20210A de la Protrombina:

FV Leiden:

Anexo 8. Documento de certificación de la traducción al español del cuestionario SF-36 seleccionado.



This is to certify that IQOLA Project researchers have prepared a true translation from English (United States) into Spanish (for Spain) of the SF-36[®] Health Survey (Version 1). This translation was developed using the standard IQOLA translation methodology, which involves multiple independent forward translations by native speakers; reconciliation of the translations into one form; backward translation of the reconciled form into English to check for conceptual equivalence; and small qualitative debriefing tests. Further details on the IQOLA translation process can be found in the following peer-reviewed article:

Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Leplège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The International Quality of Life Assessment Project approach. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:913-923.

Further information on the empirical validation of the Spanish translation can be found in these peer-reviewed articles:

Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, Batlle JS, Anto JM. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1087-94.

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

Sincerely,

Barbara Gandek, M.S.
Director, IQOLA Project

SF-36[®] is a registered trademark of the Medical Outcomes Trust.



