



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

**EFFECTO CLÍNICO DE EMICIZUMAB COMO PROFILAXIS DEL PACIENTE CON
HEMOFILIA A CON INHIBIDOR EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA
RAZA”.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. JAIME GARCÍA CHÁVEZ.

PRESENTA:

DR. LUIS ALBERTO DOMÍNGUEZ VENTURA

CIUDAD DE MÉXICO

2022 - 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

EFFECTO CLÍNICO DE EMICIZUMAB COMO PROFILAXIS DEL PACIENTE CON HEMOFILIA A CON INHIBIDOR EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de División de Educación en salud

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Jaime García Chávez

Profesor Titular del Curso de Hematología

Médico Adscrito al Servicio de Hematología y Asesor de Tesis

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Luis Alberto Domínguez Ventura

Médico Residente del Servicio de Hematología

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro:

R -2024-3501-046



Tabla de contenido

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	2
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	44

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Existen diferentes tratamientos y terapia de agentes hemostáticos para el tratamiento de la hemofilia, los concentrados de factor son el tratamiento estándar para tratar y prevenir las hemorragias.

El desarrollo de terapias sin factor como Emicizumab ofrece un método alternativo, no obstante, su acceso es limitado en muchos países.

A largo plazo hay gran diferencia cuando los pacientes no reciben profilaxis.

OBJETIVO: Valorar la reducción de la tasa anual de hemorragia en pacientes con Hemofilia A e Inhibidor tratados con Emicizumab como profilaxis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de serie de casos, cuantitativo y descriptivo, unicéntrico, realizado en personas de 18 años o más, con desarrollo de inhibidor como complicación de la Hemofilia A en el Centro Médico Nacional "La Raza", Los datos categóricos se resumieron en frecuencias y porcentajes, los datos continuos se sintetizó mediante estadística descriptiva. Se realizó estadística de muestras emparejadas a través de una prueba T.

RESULTADOS: El promedio de la tasa de hemorragia espontánea en nuestra población fue de 17 hemorragias espontáneas mientras recibe tratamiento con agentes de puenteo mientras que durante la profilaxis con Emicizumab es 0.

CONCLUSIONES: La llegada de Emicizumab más allá de los perfiles de seguridad y eficacia hacen lo hacen un revolucionario en el manejo y calidad de vida de los pacientes, la tasa de 0 sangrados impacta en los indicadores de atención.

PALABRAS CLAVE: Emicizumab, Hemofilia, Hemostáticos, Hemorragia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are different treatments and therapy of hemostatic agents for the treatment of hemophilia, factor concentrates are the standard treatment to treat and prevent bleeding.

The development of non-factor therapies such as Emicizumab offers an alternative method, however, its access is limited in many countries.

In the long term there is a big difference when patients do not receive prophylaxis.

OBJECTIVE: To assess the reduction in the annual rate of bleeding in patients with Hemophilia A and Inhibitor treated with Emicizumab as prophylaxis.

MATERIAL AND METHODS: Case series study, quantitative and descriptive, single-center, carried out in people aged 18 years or older, with development of inhibitor as a complication of Hemophilia A at the National Medical Center "La Raza",

Categorical data were summarized in frequencies and percentages, continuous data was synthesized using descriptive statistics. Paired sample statistics were performed using a T test.

RESULTS: The average spontaneous bleeding rate in our population was 17 spontaneous bleedings while receiving treatment with bridging agents while during prophylaxis with Emicizumab it is 0.

CONCLUSIONS: The arrival of Emicizumab beyond the safety and efficacy profiles makes it a revolutionary in the management and quality of life of patients, the rate of 0 bleeding impacts the care indicators.

KEYWORDS: Emicizumab, Hemophilia, Hemostatics, Hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno que resulta en una tendencia excesiva al sangrado, es hereditario y afecta la capacidad del cuerpo para lograr una hemostasia adecuada. Se entiende por hemofilia A a la causada por deficiencia del factor VIII y hemofilia B, causada por deficiencia del factor IX de la coagulación. 1

Un punto de inflexión en la historia de la hemofilia se produjo a mediados del siglo XX, cuando se identificó una “globulina anti hemofilia” que podía reducir el tiempo de hemorragia, posterior la introducción de los crioprecipitados y los primeros concentrados de factores de coagulación para el tratamiento de la hemofilia y la enfermedad de Von Willebrand.2

La hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico hereditario causado por niveles disfuncionales, reducidos o ausentes del cofactor esencial de la coagulación, el factor VIII (FVIII). La HA es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, con una prevalencia de 1/5000 nacidos vivos de sexo masculino. Los casos raros de HA en mujeres resultan de la herencia de alelos homocigotos o heterocigotos compuestos o de anomalías cromosómicas. Las mujeres portadoras de hemofilia heterocigotas pueden tener sangrado sintomático asociado con una deficiencia cuantitativa parcial de FVIII que puede estar influenciada por la inactivación sesgada del cromosoma X. 3

Tradicionalmente, a los pacientes con Hemofilia A o B son clasificados como severa, moderada o leve basados en el nivel de factor VIII o IX, niveles de <1% son catalogados como severa, del 1-5% como moderada y >5-40% como leve; esta clasificación inicialmente comentada por Biggs and MacFarlane en 1958 y adoptada por White en 2001 las cuales continúan validadas por la ISTH. La característica de sangrado en pacientes con hemofilia severa es el sangrado recurrente en músculos y articulaciones desde una edad temprana de la vida. Las articulaciones más afectadas son en miembros pélvicos afectando a rodillas y tobillos principalmente al ser zonas de desgaste y a la articulación del codo. La definición de hemorragia articular aguda es: una combinación con cualquiera de las

siguientes: (a) edema o calor, (b) dolor, (c) limitación funcional o d) dificultad para el movimiento, acompañado o demostrado la presencia de sangrado.⁴

La atención de la hemofilia debe ser integral y comprender servicios multidisciplinarios necesarios para el diagnóstico, manejo y tratamiento de las complicaciones, la atención integral fomenta el bienestar físico, psicosocial y en la calidad de vida, reduciendo la morbilidad y mortalidad.

Para personas con hemofilia, es recomendado un chequeo de salud multidisciplinario que incluya valoración hematológica, musculoesquelética y de calidad de vida por parte del equipo de atención integral por lo menos una vez al año.⁵

Diferentes enfermedades y trastornos relacionados con la coagulación pueden representar el cuadro clínico similar a la hemofilia, por lo que el diagnóstico correcto es una meta indispensable para otorgar un tratamiento correcto, el diagnóstico sigue un protocolo estricto en el que se requiere del conocimiento e interpretación de pruebas de laboratorio, uso de equipos y reactivos correctos con un control de calidad.

El diagnóstico deberá basarse en tres puntos fundamentales de los cuales entender las características de la enfermedad, la realización de los distintos métodos de escrutinio y detección hasta la confirmación con pruebas de medición del factor deficiente.⁶

El diagnóstico de la hemofilia A mediante pruebas de laboratorio implica la evaluación de los niveles de factor de coagulación VIII en la sangre. Se realiza un análisis de sangre para medir estos niveles, y la presencia de niveles bajos o ausencia de factor VIII es indicativa de hemofilia A. Además, se pueden realizar pruebas genéticas para confirmar la presencia de la mutación asociada. La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) también es común, ya que suele estar prolongado en individuos con hemofilia A. El diagnóstico se complementa con la evaluación de síntomas clínicos, antecedentes familiares y, en algunos casos, estudios de imágenes para detectar hemorragias internas. La

confirmación precisa del diagnóstico es fundamental para establecer un plan de tratamiento adecuado.⁷

El desarrollo de los inhibidores en hemofilia es un fenómeno significativo que complica el tratamiento, los inhibidores son anticuerpos neutralizantes que el sistema inmunológico del paciente produce contra el factor VIII administrado externamente, lo que reduce la eficacia del tratamiento y aumenta el riesgo de hemorragias mayores, el proceso de desarrollo de inhibidores es multifactorial y puede depender de factores externos como ambientales y genéticos. La formación de inhibidores es común en pacientes tratados con factor VIII especialmente los que reciben altas dosis o mayor exposición al mismo. Se han identificado variantes genéticas específicas que pueden aumentar la predisposición a su desarrollo. ⁸

La característica de un TTPa que no corrige con plasma sugiere la presencia de un inhibidor dirigido específico a alguno de los factores de la coagulación, por tal motivo requiere de una prueba específica. La cuantificación del título de inhibidor se realiza en laboratorios especiales, utilizando el ensayo de Nijmegen-Bethesda modificado con alta especificidad y sensibilidad. ⁹

En las pruebas de inhibidores, existen inhibidores funcionales como son anticoagulantes lúpicos, sin embargo, la mayoría de los inhibidores del FVIII se desarrollan de manera secundaria a la terapia de reemplazo.

Los resultados del ensayo con técnica Bethesda es afectado por el uso de diferentes diluciones antes de que dichas diluciones se mezclen con plasma normal. Una titulación del inhibidor con resultado mayor de >0.6 UB/ml debe considerarse importante.¹⁰

Existen diferentes tratamientos y agentes hemostáticos para el tratamiento de la hemofilia, los concentrados de factor son el tratamiento más conocido y el preferido por su seguridad y eficacia para tratar y prevenir las hemorragias. Existen los derivados de plasma creados a partir de plasma; y los productos recombinantes de células diseñadas genéticamente. El desarrollo de terapias sin factor como emicizumab ofrece un método alternativo, no obstante, su acceso es limitado en

muchos países. La atención médica en países con menos recursos debe su tratamiento con hemoderivados como crioprecipitados y plasma fresco congelado entendiéndose que son menos eficaces y pueden generar el riesgo de contener agentes virales y bacterianos.¹¹

Los agentes de puenteo son factores hemostáticos que se utilizan para el tratamiento en agudo y la prevención de complicaciones por hemorragias en pacientes que desarrollan inhibidores para lograr la hemostasia. El factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) se une al factor tisular para activar al factor X y posteriormente al factor IX continuando con la cascada de la coagulación.¹²

El concentrado de complejo protrombínico activado ha sido utilizado en pacientes que desarrollan inhibidores, contiene factores de coagulación activados los cuales ayudan a puentear la inhibición del factor VIII, generando la trombina. El uso en pacientes con hemofilia A con inhibidor se ha investigado en estudios clínicos, en los que han evaluado la eficacia y seguridad en comparación con otros fármacos como el factor VIIa recombinante. ¹³

El concentrado de complejo protrombínico activado se usa para tratar pacientes con HA e inhibidores, al contener principalmente protrombina y factores FIXa, FXa y FVIIa. ¹⁴

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para mimetizar la función del factor VIII en la coagulación sanguínea. A diferencia del factor VIII convencional, Emicizumab no se ve afectado por la presencia de inhibidores, lo que lo convierte en una opción viable para el tratamiento de los pacientes que tienen Hemofilia A con inhibidor. Actúa como un puente entre el factor IX y el factor X de la coagulación, facilitando la formación de un complejo ternario funcional. Esto genera un puente en la acción del factor VIII, superando la interferencia de los inhibidores. ¹⁵

El estudio STASEY, evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de la profilaxis con Emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidores, arroja conclusiones significativas con resultados que sugieren que la administración continua de Emicizumab demuestra ser una opción prometedora en la reducción de las

hemorragias y la conveniencia de una aplicación subcutánea, en la que se ve reflejado en la calidad de vida de los pacientes. 16

La terapia sustitutiva difiere de la de reemplazo en que se basa en el uso de un agente para sustituir el factor de la coagulación deficiente, el mimético de factor, Emicizumab es la primera molécula de sustitución aprobada y clasificada como un anticuerpo que imita la función cofactor del FVIII, promoviendo la activación del FX catalizada por el FIXa y la formación de Tenasa. Las ventajas clave son la vía administración subcutánea, vida media larga, alta eficacia y reducción de episodios de sangrado, aunque todavía hay preguntas respecto a su impacto a largo plazo. No está indicado en los episodios agudos, el riesgo de interacción con otros factores de desvío ha incrementado los eventos de tromboembolismo venoso o microangiopatía trombótica como ocurre con la administración concomitante de FEIBA. 17

El ensayo clínico HAVEN 3 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Emicizumab en el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A que presentaban inhibidor, este estudio demostró una reducción significativa del riesgo de hemorragias, los pacientes que recibieron Emicizumab reportaron mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, con una reducción de las limitaciones físicas y una satisfacción general.18

La profilaxis con terapia sin factor de reemplazo al momento se sabe que Emicizumab es el único producto aprobado, a pesar de las nuevas estrategias para el desarrollo de nuevos tratamientos como agentes que inhiban los anticoagulantes endógenos naturales como antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular y proteína C que ya se encuentran en protocolo por ensayos clínicos para probar su eficacia y seguridad, lo que mejora el seguimiento y tolerancia de tratamiento por parte de los pacientes, permitiéndoles una mayor participación en actividades sociales y deportivas. 19

Las personas con hemofilia pueden tener riesgos en comparación con la población general, esto debido a factores de riesgo ajenos a la enfermedad como la densidad

mineral ósea baja por los mecanismos que implica la falta de FVIII y su relación con la formación de hueso, artropatía hemofílica por los eventos constantes de hemorragias y la inmovilidad que presentan.²⁰

En las membranas sinoviales los niveles de factor tisular son bajos lo que reduce la activación de la vía extrínseca de la coagulación; además existen niveles elevados de trombomodulina (cofactor para la formación de proteína C), existe niveles elevados de actividad fibrinolítica y lisis prematura del coágulo. Además de aumentar la susceptibilidad al sangrado, la hemartrosis aumenta los niveles de plasmina, la proteasa efectora del sistema fibrinolítico, otros efectos biológicos perjudiciales como la estimulación de la quimiotaxis, la angiogénesis, la proliferación de células sinoviales humanas y el daño óseo y de cartílagos. Varios factores ambientales también pueden contribuir a acelerar la progresión de la artropatía hemofílica: el uso profiláctico de la terapia de reemplazo de factor de coagulación, el tipo de productos o regímenes de reemplazo, la frecuencia del tratamiento y el sangrado articular, la presencia de inhibidores, el estado de vida y el IMC.²¹

La susceptibilidad a la hemartrosis espontánea depende de la vascularización de las membranas sinoviales, el estrés mecánico en las articulaciones que soportan peso y la regulación de la hemostasia. El impacto psicosocial de los pacientes ha sido tan importante ya que se han identificado factores como la ansiedad, depresión, estrés y calidad de vida, examinando cómo estos aspectos evolucionan en pacientes con hemofilia A, a medida que enfrentan desafíos asociados con la enfermedad y el tratamiento. ²²

Generalmente los concentrados de factor han sido costosos y representan más del 90% de la atención de la hemofilia. Se ha considerado que la profilaxis a corto plazo es más costosa que la terapia a demanda, el costo de la profilaxis es muy sensible a la frecuencia y dosificación, sin embargo a largo plazo los costos se invierten.

A largo plazo puede mitigarse que la profilaxis por costos de atención se ven reducidos durante la vida adulta por los mejores resultados de salud articular, reducir eventos de hemorragias, atención hospitalaria, así como disminuir o eliminar



la necesidad de cirugías ortopédicas en el futuro. El gasto de la terapia episódica aumenta a lo largo de la evolución de la enfermedad debido a numerosas complicaciones por hemorragias, lo que a menudo da lugar a mayor necesidad de infusiones de medicamentos y a cirugías ortopédicas por daño articular con limitación funcional en años posteriores.

A largo plazo no hay equivalencia entre los costos indirectos, personales y sociales, teniendo altos costos cuando los pacientes no reciben la profilaxis, entre ellos se involucra al ausentismo escolar o laboral y oportunidades limitadas para laborar por la artropatía presentada; por lo que el desarrollo de nuevas terapias como el uso de Emicizumab tendrá implicación importante a largo plazo en comparativa con otros tratamientos.²³

MATERIAL Y METODOLOGÍA

La población fue la correspondiente a la clínica de Hemostasia y trombosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” “Dr. Antonio Fraga Mouret”, hospital de tercer nivel y de gran flujo de pacientes que atiende la zona noreste en la Ciudad de México.

DISEÑO DE ESTUDIO: Estudio de serie de casos (descriptivo), transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes hombres mayores de 18 años con diagnóstico de Hemofilia A grave con título de inhibidor mayor a 5 unidades de BETHESDA medido por el título de NIJMEGEN, tratados actualmente con Emicizumab como profilaxis que recibieron previamente agentes de puenteo, derechohabiente del IMSS, que desean participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con Hemofilia A leve o moderada, que no se tengan registros de atención o seguimiento en esta unidad. Pacientes en tratamiento exclusivo con Agentes de puenteo. Pacientes que retiren su consentimiento.

CÁLCULO DE LA MUESTRA: Debido a que es un estudio de serie de casos, se evaluaron a todos los pacientes que se encontraban en tratamiento con Emicizumab en un aproximado de 18 pacientes.

CONDUCTA DEL ESTUDIO: El estudio, efecto clínico de Emicizumab como profilaxis del paciente con Hemofilia A con inhibidor en el Centro Médico Nacional "La Raza", es un estudio de casos, unicéntrico, realizado en personas de 18 años o más, con desarrollo de inhibidor como complicación de la Hemofilia A.

El estudio fue diseñado en el Hospital de Especialidades, con datos recopilados por los investigadores, de la clínica de hemostasia y trombosis. El análisis de los datos fue realizado por métodos estadísticos que garantizan la precisión y la integridad de los datos.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier intervención relacionada con el estudio, la recolección de datos inicia en marzo 2024 hasta su finalización.

PARTICIPANTES: La población en estudio incluyó a todos los participantes inscritos en el programa de atención con Emicizumab.

OBJETIVOS: Para el objetivo primario se decidió valorar el efecto clínico de Emicizumab sobre la tasa anualizada de hemorragia de los pacientes con hemofilia A grave e inhibidor que previamente usaban terapia de puenteo. Se registró información sobre los sangrados y el tratamiento recibido.

Se registraron todas las hemorragias, hemorragias tratadas y hemorragias espontáneas tratadas, desde el inicio de la profilaxis. Se excluyeron sangrados asociados a procedimientos y postraumáticos.

Las definiciones de hemorragia son las otorgadas por el comité de ISTH. Entendiéndose a hemorragia espontánea al Sangrado que se produce de forma no provocada y sin la presencia de factores externos que lo desencadenan.

Los objetivos secundarios adicionales incluyeron 1) Estimar el consumo directo anual de la atención en el tratamiento de episodios de hemorragia espontánea. Para dicho objetivo se registraron las cantidades de factores hemostáticos empleados en la atención de la hemorragia con factor VII(mg) o complejo protrombinico FEIBA (ui) en una comparativa previo al inicio de Emicizumab y posterior a la profilaxis con el mimético del FVIII. 2- Cuantificar el número de visitas para atención médica anual por eventos de hemorragia espontánea registradas a través del sistema de consulta externa del Instituto Mexicano del Seguro Social (ECE) y de la Plataforma de Hospitalización del Eco sistema Digital en Salud (PHEDS). 3) Determinar la calidad de vida relacionada con la salud del paciente con uso de Emicizumab a través del instrumento HAEM-A-QOL su versión para adultos y calificado acorde al instructivo del Haemo-QOL Study Group.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se planificó un tamaño de muestra que incluyera a todos los pacientes con hemofilia A con inhibidor del FVIII que se encontraran en profilaxis con Emicizumab para permitir un análisis completo del medicamento innovador.

Se realizó un análisis intermedio al primer año de tratamiento profiláctico y se realizó un segundo análisis cuando los pacientes alcanzaron los dos años de tratamiento. En el análisis secundario se hizo una revisión retrospectiva a uno y dos años de tratamiento con terapia de puenteo.

El análisis final se planificó cuando se obtuvo el registro del seguimiento previo al tratamiento con Emicizumab y durante su tratamiento a dos años de profilaxis o hasta la fecha del punto de corte del estudio que fue a Marzo 2024.

Se realizó una hipótesis estadística para valorar si la tasa anualizada de hemorragia espontánea en pacientes con hemofilia A grave e inhibidor es menor a 17 mientras recibe tratamiento profiláctico con Emicizumab comparado con el tratamiento con Agentes de puenteo basado en los estudios del HAVEN 4.

Los datos categóricos se resumieron en frecuencias y porcentajes, los datos continuos se sintetizó mediante estadística descriptiva. Se realizó estadística de muestras emparejadas a través de una prueba T haciendo una correlación entre ellas.

Los datos de calidad de vida del HAEM-A QOL se resumieron de forma descriptiva previo y posterior al uso de Emicizumab.

RESULTADOS

DISPOSICIÓN DE LOS PARTICIPANTES: Se inscribieron un total de 20 pacientes con Hemofilia A e inhibidor tratados con profilaxis con Emicizumab, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”. Todos los pacientes eran hombres. De los 20 participantes inscritos, 19 (95%) acudían a recibir su tratamiento de profilaxis. Tres de los participantes (85%) se encontraban dentro del primer año de tratamiento de Emicizumab.

Uno de los pacientes (5%) abandonó el estudio; el motivo fue defunción (no asociada a tratamiento).

Todos los participantes firmaron consentimiento informado para participar en el estudio.

Se finaliza el estudio con 18 pacientes (90%) de la población inicial que cumplía con todos los criterios de inclusión. **Cuadro 2.**

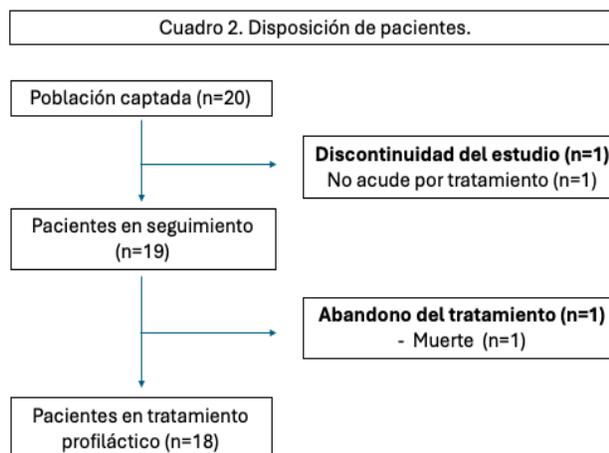


TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Edad promedio (Años)

Media	31 (19-68)
-------	------------

Grupo de edad (años) n(%)

18-30	10 (55%)
31-45	6 (33%)
45-60	2 (11%)
>60	1 (5.5%)

Sexo n(%)

Hombres	19 (100%)
---------	-----------

Severidad n(%)

Grave	19 (100%)
-------	-----------

Pico inhibitor al diagnóstico UB n(%)

Menor 5	0(0%)
Mayor o igual a 5	18 (94%)
Desconocido	1 (5%)

Tratamiento con ITI previo n(%)

Si	0(0%)
No	19 (100%)

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

La mediana de edad de los participantes fue de 31 años; con un rango de (19 - 68) años; todos mayores de edad.

El 100% de los participantes tienen Hemofilia A grave complicada con inhibidor del factor VIII. **Tabla 1.**

El total de los participantes recibió tratamiento de puenteo previamente (n=19).

TASA DE HEMORRAGIA: Se evaluaron a los pacientes participantes en el estudio para un seguimiento desde el inicio de tratamiento con la profilaxis con Emicizumab, se obtuvo un total de 4 hemorragias reportadas, de las cuales ninguna de ellas se reportó como una hemorragia espontánea, identificándose los 4 episodios asociados a: Hematuria, Sangrado de Tubo digestivo alto, Sangrado a través del pseudotumor y Epistaxis. **Cuadro 3.**

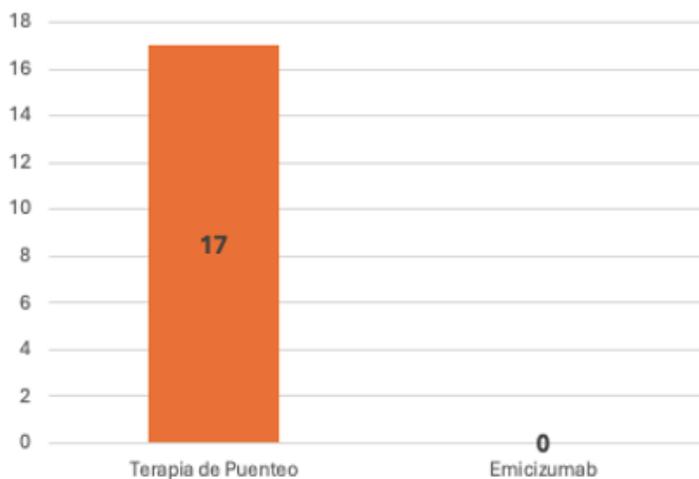
Cuadro 3	
HEMORRAGIAS REPORTADAS n= 408 (100%)	
- <u>Terapia de Puenteo</u>	<u>n (%)</u>
	- 404 (99%)
- <u>Profilaxis con Emicizumab</u>	<u>n(%)</u>
	- 4 (1%)
a) Espontáneas	- 0 (0%)
b) Traumáticas.	- 4 (1%)

Se calculó la tasa anual de hemorragia espontánea con la profilaxis de Emicizumab a 0 sangrados/año (en una media de seguimiento de 33 meses). **Gráfica 1.**

En retrospectiva se evaluaron un total de 408 sangrados espontáneos en un periodo de 2 años previo al uso de Emicizumab mientras recibían terapia de puenteo de los cuales se calcula un promedio de tasa anualizada de 17 (con un máximo de 55 eventos y un mínimo de 6) **Gráfica 2.**

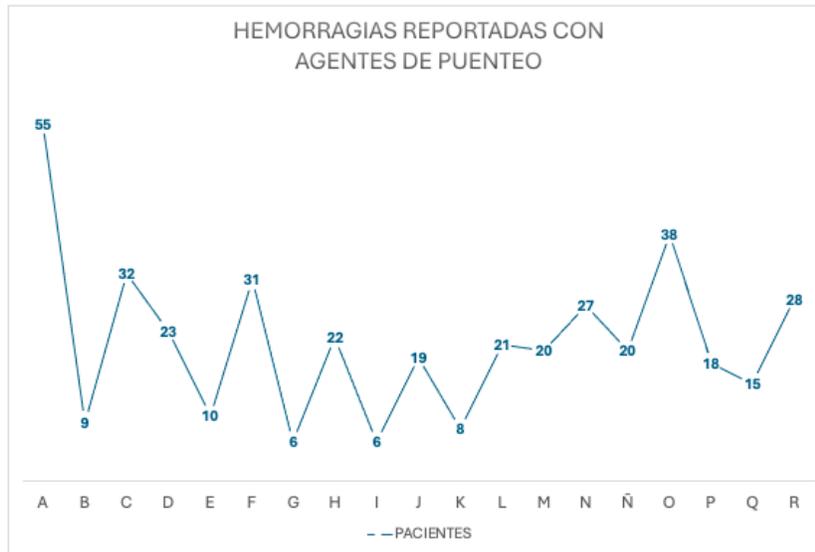
Gráfica 1

PROMEDIO DE TASA ANUALIZADA DE HEMORRAGIA ESPONTÁNEA



Promedio de tasa anualizada de sangrado espontáneo calculada durante el seguimiento a) a dos años con tratamiento de puenteo, b) desde el inicio de la profilaxis con Emicizumab hasta el final del estudio (media 33meses).

Gráfica 2.



Número de hemorragias reportadas en el seguimiento a dos años de pacientes en tratamiento con terapia de puenteo.

Se realiza prueba T de muestras emparejadas para comparar las medias de las dos variables de un solo grupo, con la finalidad de calcular las diferencias entre los valores de cada caso y ver el contraste entre ellos; obteniéndose un valor de p estadísticamente significativo. Como se describe a continuación.

► Prueba T

		Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Par 1	Año1puenteo	10.6000	20	8.55570	1.91311
	Año1emi	.2000	20	.41039	.09177
Par 2	Año2puenteo	9.6000	20	5.42315	1.21265
	Año2emi	.0000	20	.00000	.00000
Par 3	Totalpuenteo	20.2000	20	12.91103	2.88699
	Totalemi	.2000	20	.41039	.09177

Correlaciones de muestras emparejadas

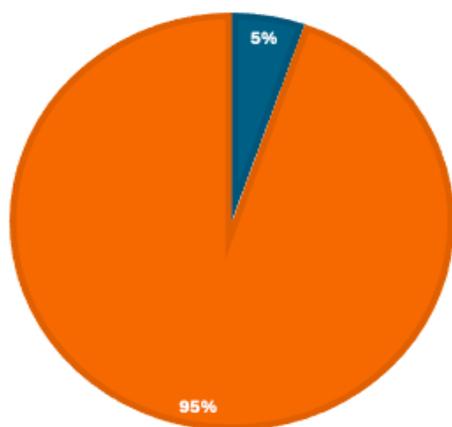
		N	Correlación	Sig.
Par 1	Año1puenteo & Año1emi	20	.054	.821
Par 2	Año2puenteo & Año2emi	20	.	.
Par 3	Totalpuenteo & Totalemi	20	.081	.733

CONSUMO DE FACTORES HEMOSTÁTICOS: Durante el seguimiento los pacientes utilizaron dos tipos de terapia para el tratamiento de hemorragias; los cuales fueron el Factor VII recombinante y el complejo coagulante anti inhibidor (FEIBA) acorde a la disponibilidad del instituto.

Gráfica 3.

CANTIDAD DE FACTOR VII RECOMBINANTE CONSUMIDO

■ PROFILAXIS CON EMICIZUMAB ■ TERAPIA DE PUENTE



Comparativa de consumo de factor VIIr en ambos tratamientos de estudio, que corresponden: a) De los pacientes con Efficizumab se consumieron 300mg totales de los cuales fueron empleados en el tratamiento de hemorragias no espontáneas. B) Se consumieron 5385mg totales en dos años de seguimiento para el tratamiento de las hemorragias.

Todos los pacientes fueron expuestos a alguna de las terapias de puente previo al inicio de Efficizumab, los resultados demuestran un consumo medio de 140 mg de Factor VII recombinante por paciente de forma anual.

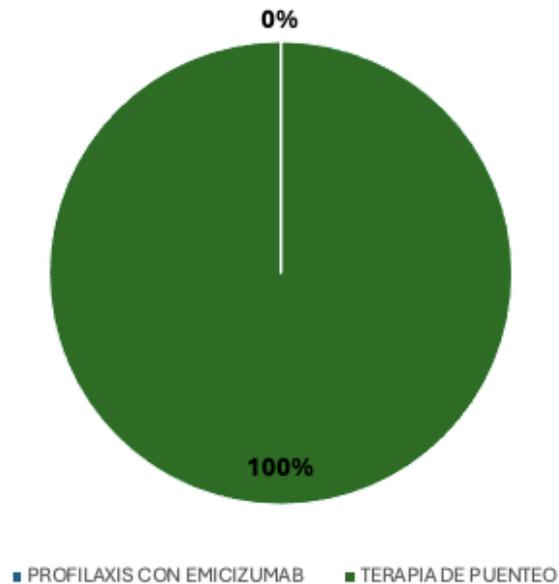
De los pacientes que se encuentran en profilaxis con Efficizumab ninguno ha requerido de tratamiento, al presentar una tasa anualizada de hemorragia espontánea de cero. **Gráfica 3.**

Sin embargo de los pacientes que presentaron cuadro de hemorragia postraumática dos recibieron en promedio 75mg de factor VII para sustentar el sangrado.

Para el uso de Complejo coagulante antiinhibidor (FEIBA) se obtuvo un consumo medio de 55,000ui por paciente de forma anual, en esta descripción se tomaron en cuenta a 18 pacientes debido a que uno de ellos tenía documentado reacción alérgica al tratamiento (rash y edema).

De los pacientes ya en profilaxis con Efficizumab ninguno ha ameritado de este tratamiento. **Gráfica 4.**

Gráfica 4.
CANTIDAD DE CONSUMO DE FEIBA.



Comparativa de consumo de FEIBA en ambos tratamientos de estudio, que corresponden:
a) De los pacientes con Emicizumab no se consumieron ninguna unidad para tratamiento. B) Se consumieron 1,960,250 unidades totales en dos años de seguimiento para el tratamiento de las hemorragias.

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON EVENTOS HEMORRÁGICOS: Para el seguimiento de la atención de los pacientes con hemorragia, se cuantificó el número de veces que ameritó de atención médica para tratar un evento de sangrado espontáneo de las cuales corresponden al área de Consulta externa de la clínica de Hemostasia y trombosis del Centro Médico Nacional “La Raza” agendadas y extratemporales un total de 264 consultas durante el periodo de dos años de seguimiento con terapia de puenteo, correspondiendo a consultas de diagnóstico y vigilancia y únicamente 1 consulta registrada durante la profilaxis con Emicizumab. Para la atención en el servicio de admisión continua se identificaron 150 visitas para el tratamiento de hemorragias espontáneas y 3 correspondiente durante el periodo de profilaxis con Emicizumab. Se demuestra la comparativa en la **gráfica 5**.

Gráfica 5.



Se describe un total de 418 consultas recibidas para la atención de los eventos hemorrágicos reportados, de los cuales corresponden al 99% al grupo que se encontraba en tratamiento con terapia de puenteo.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA HEMORRAGIA: En el seguimiento de los pacientes involucrados se reportaron complicaciones asociadas a hemorragias dentro de las cuales se registraron, 5 procedimientos de intervención quirúrgica en el grupo de terapia de puenteo dentro de las causas se identificaron 4 casos asociados a artropatía hemofílica complicada que ameritó de colocación de prótesis 1 evento de hematoma que requirió de drenaje percutáneo. En el grupo de profilaxis con Emicizumab se reportó un evento de drenaje percutáneo asociado a complicaciones de pseudotumor antiguo que había presentado un hematoma postraumático.

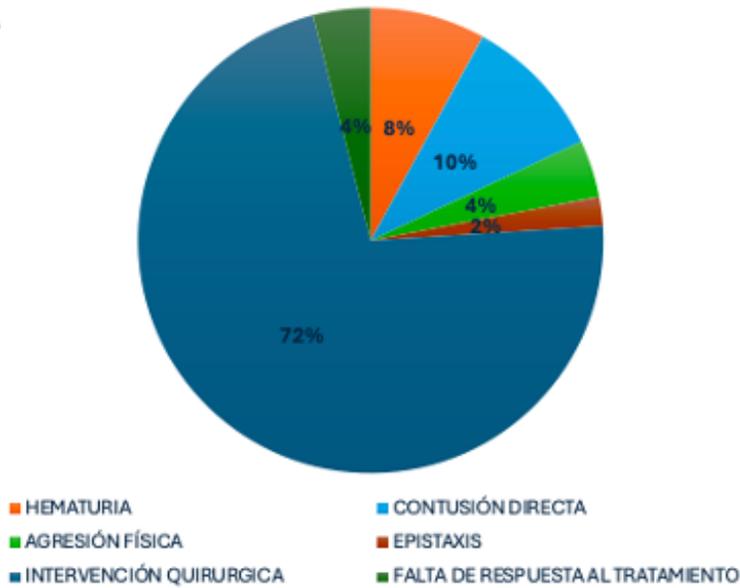
Se registró que los pacientes intervenidos por complicaciones a la hemorragia estuvieron en hospitalización, encontrando una sumatoria de 266 días - cama para el seguimiento en terapia de puenteo y 28 días para los de profilaxis con Emicizumab (todos no asociados a hemorragias espontáneas).

Dentro de otras causas que ameritaron de hospitalización se resumen en la **gráfica 6**.

Gráfica 6.

CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN EN TRATAMIENTO CON AGENTES DE PUENTE

A

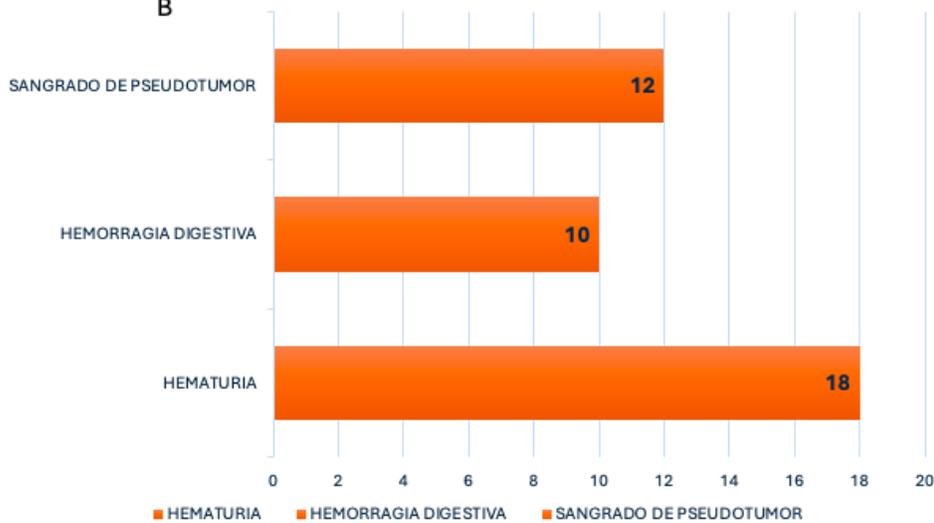


A) Se mencionan las causas de hospitalización de los pacientes en terapia de puente, se observa que del promedio de días - cama el 72% fue causa de intervenciones quirúrgicas por complicaciones de episodios de hemorragia.

Gráfica 6.

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN POR HEMORRAGIA DURANTE LA PROFILAXIS CON EMICIZUMAB

B



B) Se mencionan las causas de hospitalización de los pacientes profilaxis con Efficizumab, se observa que del promedio de días - cama las tres causas reportadas son asociadas a eventos no relacionados con la profilaxis.

SERVICIOS UTILIZADOS DURANTE EPISODIOS DE HEMORRAGIA: De los pacientes en seguimiento se observó que no solo acudían a valoración médica sino que también hacían uso de servicios intrahospitalarios para su tratamiento adecuado es por eso que dentro de los gastos directos de la atención se obtuvo un reporte de uso de laboratorio de 151 ocasiones dentro de las que el 93% fueron durante el tratamiento con agentes de puenteo.

Respecto al servicio de imagenología se reportaron 31 visitas para realización de radiografías en las que 93% también corresponden al grupo de terapia puente; del servicio de ultrasonido se reportaron 28 solicitudes registradas correspondiendo a 4% al grupo de profilaxis con Emicizumab; 26 estudios de tomografía reportados en los que 92% son asociados al periodo de terapia con agentes de puenteo y finalmente 1 solo estudio de imagen de resonancia magnética se realizó en nuestro seguimiento y se incluyó en el periodo previo a Emicizumab.

Requerimiento de servicio transfusiones se obtuvieron 8 indicaciones de transfusión de concentrados eritrocitarios asociados a baja de hemoglobina por hemorragia y/o necesidad del postquirúrgico. Se resume en la tabla 2.

Tabla 2: VISITAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA.

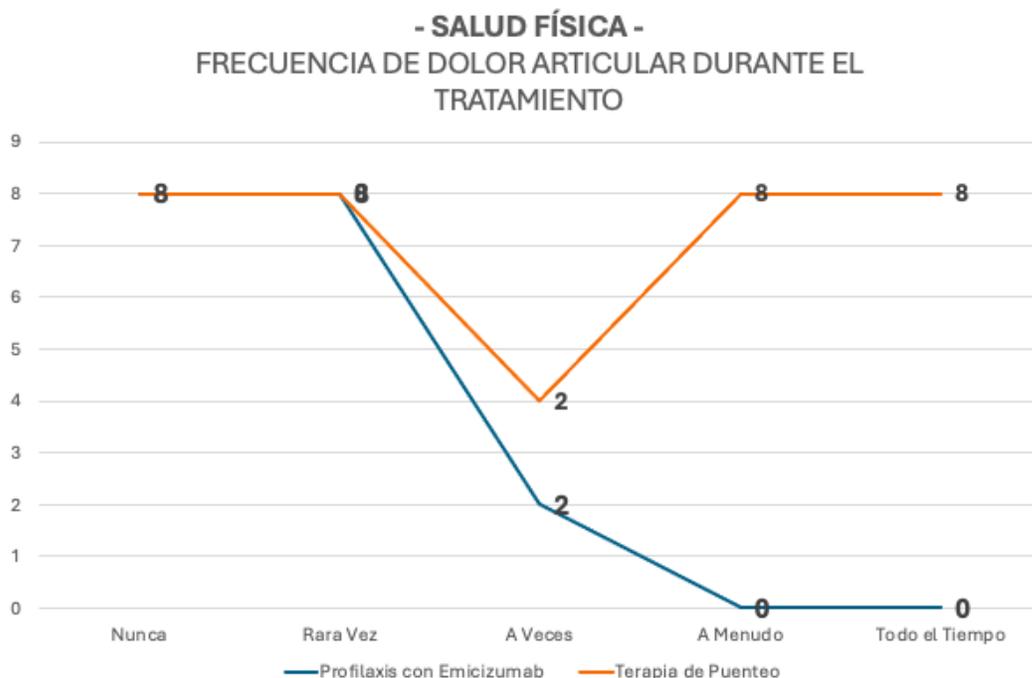
SERVICIO	TERAPIA DE PUNTEO (%)	PROFILAXIS CON EMICIZUMAB (%)	TOTAL
LABORATORIO CLÍNICO	141 (93)	10 (7)	151
RADIOLOGÍA	29 (93)	2 (7)	31
ULTRASONIDO	27 (96)	1 (4)	28
TOMOGRAFÍA	24 (92)	2 (8)	26
RESONANCIA MAGNÉTICA	1 (100)	0 (0)	1
BANCO DE SANGRE.	6 (75)	2 (25)	8

Número de visitas a servicios intrahospitalarios utilizados durante el tratamiento de hemorragias reportadas en el seguimiento del estudio.

CALIDAD DE VIDA: Se encuestaron a los 18 pacientes en seguimiento para evaluar diez aspectos relacionados con la calidad de vida asociada al tratamiento, para evaluarlo se realizó el llenado del HAEM-A-QOL para adultos de fácil entendimiento al ser traducida en español, el cual se responde con una tabla de frecuencias a elección del paciente, evaluando en dos ocasiones el cuestionario para determinar la calidad de vida durante el tratamiento con terapia de puenteo y una evaluación actual al tratamiento de profilaxis con Emicizumab.

Para el rubro de salud física se identificaron dos variables de importancia como es el dolor articular en el que se obtuvo un contraste al encontrar al menos 44% de los pacientes reportaron dolor todo el tiempo durante el tratamiento con agentes de puenteo mientras que el 44% de los pacientes reportaron no presentar dolor desde el inicio de Emicizumab. Gráfica 7.

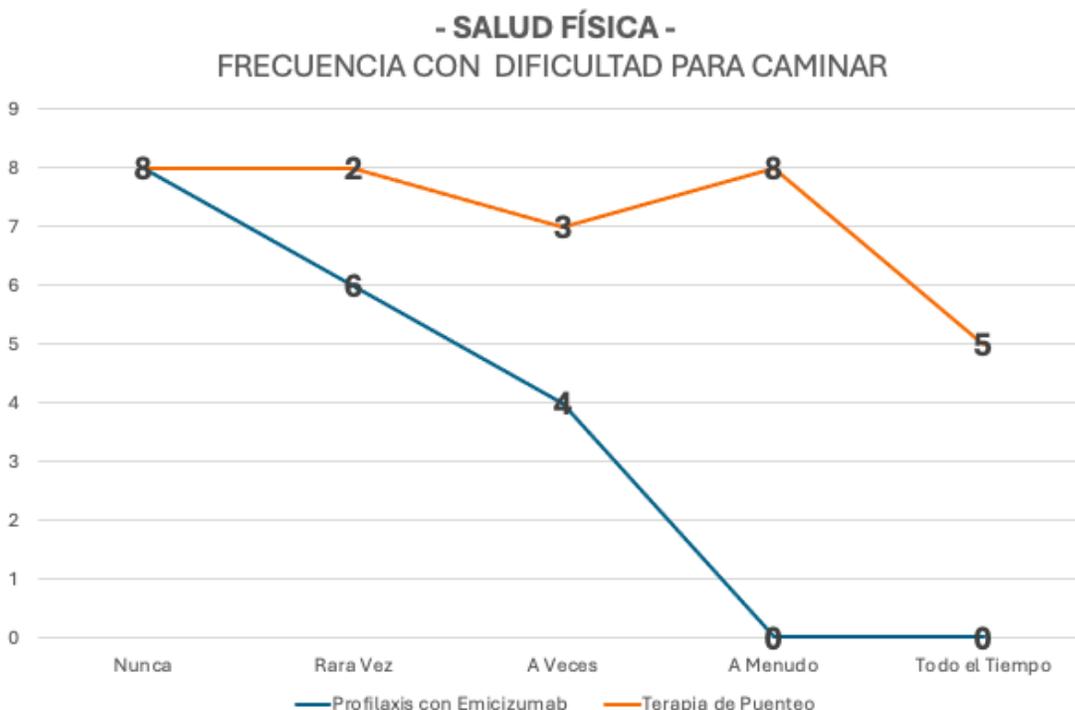
Gráfica 7



Se obtiene el registro de salud física, donde se aprecian contrastes entre ambas terapias respecto al dolor articular reportado.

En la cita de dificultad para caminar, la terapia de profilaxis con Emicizumab demostró que de los 18 pacientes 14 de ellos realizan caminatas sin presentar dificultad en contraste a 13 de ellos que si la presentaban con la terapia de puenteo. Gráfica 8.

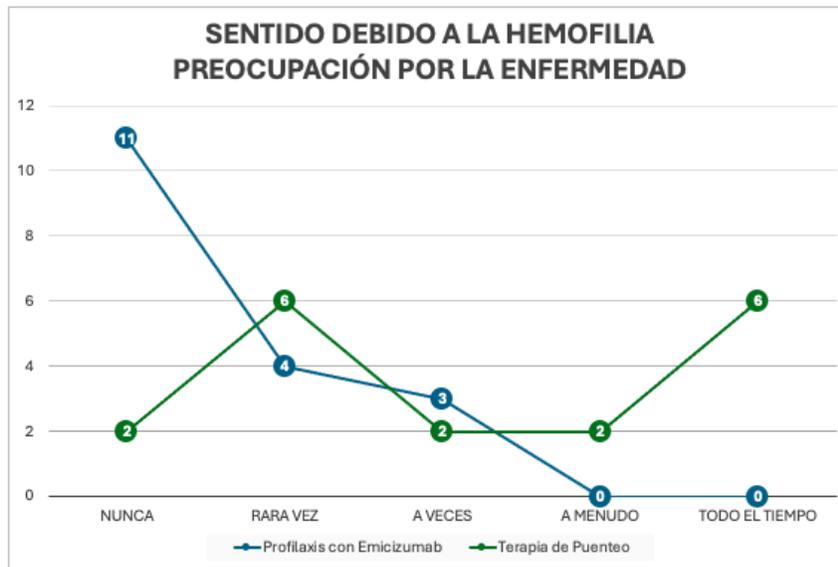
Gráfica 8



Se obtiene el registro de salud física, donde se aprecian contrastes entre ambas terapias respecto a dificultad para caminar tan lejos como quería.

En el rubro de Sentido debido a la hemofilia, se les interrogó acerca del sentimiento de preocupación debido a la enfermedad que padece, donde el sentimiento de mayor preocupación se encuentra en el grupo de terapia de puenteo, mientras que al menos el 61% de los pacientes con terapia profiláctica con Emicizumab se encuentra sin preocupaciones asociadas a la enfermedad. Gráfica 9.

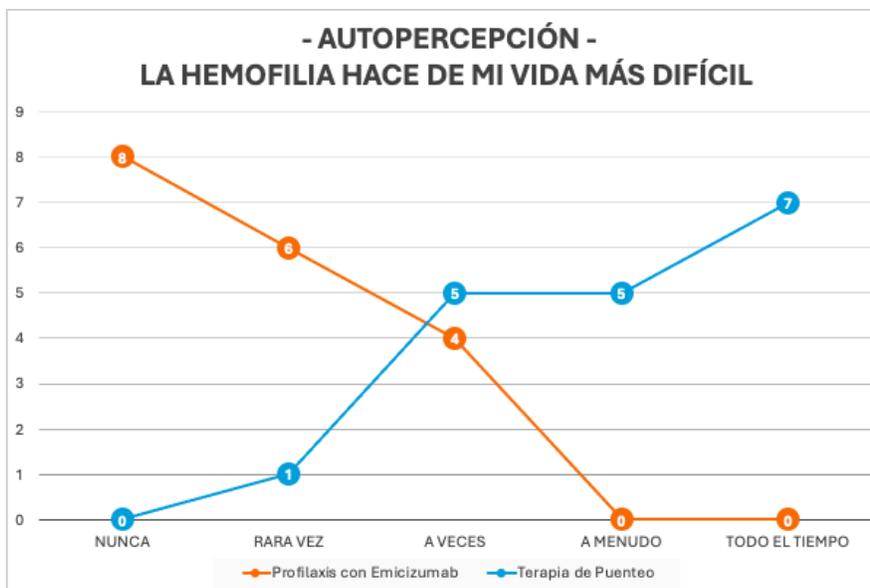
Gráfica 9.



Se obtiene el registro de Sentido debido a la hemofilia, donde se aprecia que los datos de preocupación se orientan más al grupo con terapia de puenteo a diferencia del grupo de Emicizumab.

En el apartado de cómo afecta la hemofilia a la visión de uno mismo, en la percepción de que la hemofilia hace la vida más difícil. Demuestra los contrastes entre ambos tratamientos donde el aspecto negativo predomina en el grupo de terapia de puenteo. Gráfica 10.

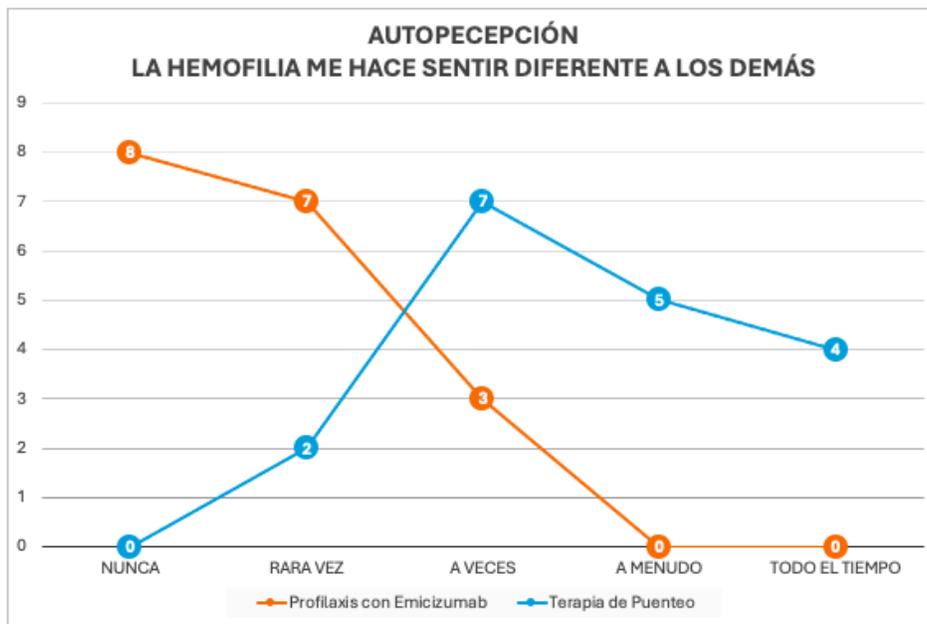
Gráfica 10.



Se obtiene el registro de como afecta la hemofilia a la visión de uno mismo, en la percepción de que la hemofilia hace de mi vida más difícil. Demuestra los contrastes entre ambos tratamientos.

Respecto a la cuestión si los pacientes se sienten diferente a los demás por padecer hemofilia se observó que la mayoría de ellos se identificaron con esa percepción durante el tratamiento con agentes de puenteo. Gráfica 11.

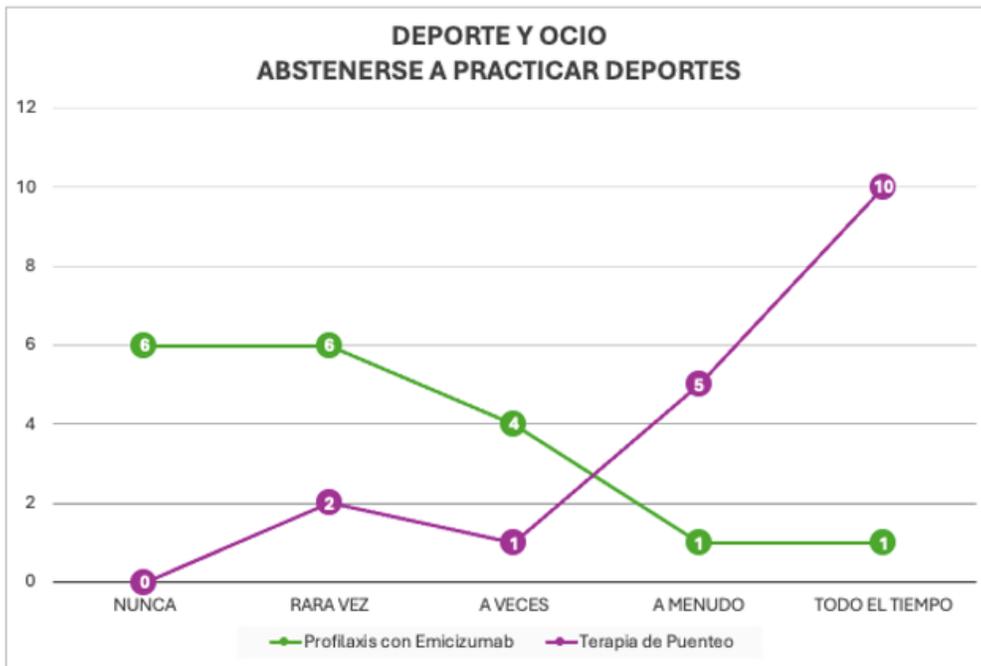
Gráfica 11.



Se obtiene el registro de como afecta la hemofilia a la visión de uno mismo, en la percepción de que la hemofilia me hace sentir diferente a los demás. Demuestra los contrastes entre ambos tratamientos.

Rubro de deporte y ocio, se observó que los pacientes presentaron más actividad física, al practicar deporte mientras usan terapia con profilaxis de Emicizumab a comparativa al grupo de agentes de puenteo donde la abstinencia a realizar deporte y a planificar cualquier actividad es más alta. Gráfica 12.

Gráfica 12.

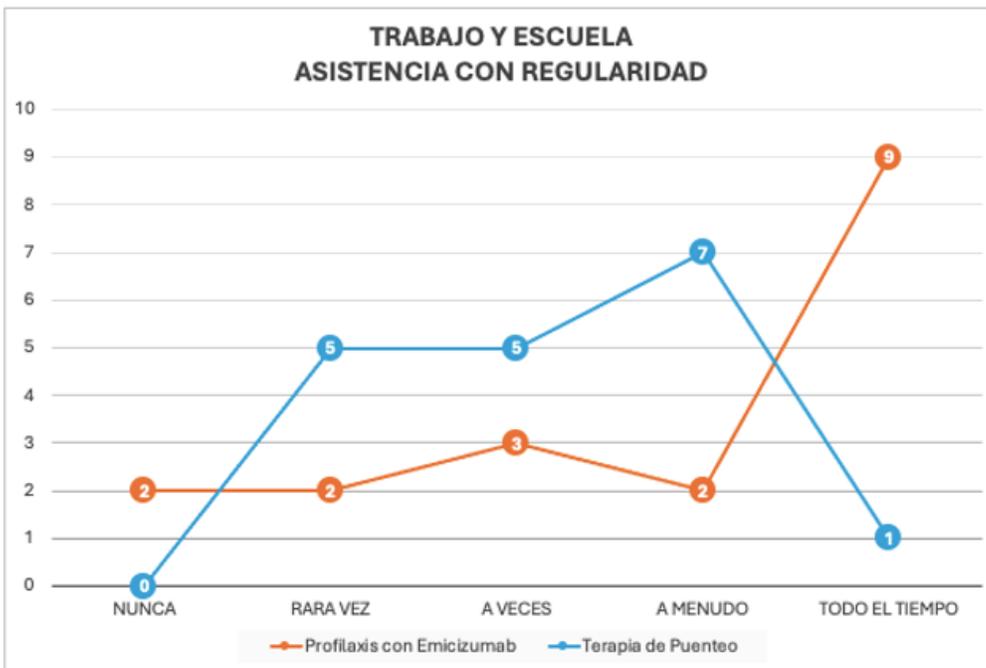


Registro en el que se pregunta los pacientes si en algún momento tuvo que absenerse de practicar deportes debido a la hemofilia.

Cuestiones asociadas al trabajo y escuela, donde se encuestó acerca de la regularidad en asistencia para acudir al trabajo o escuela a pesar del diagnóstico de hemofilia, realizar actividades cotidianas sin ser amenazadas o generar límites en su realización donde se observa que durante el tratamiento sin profilaxis con Efficizumab los pacientes se ausentan con mayor regularidad de sus actividades y que éstas son más difíciles de realizar asociadas a su padecimiento hematológico.

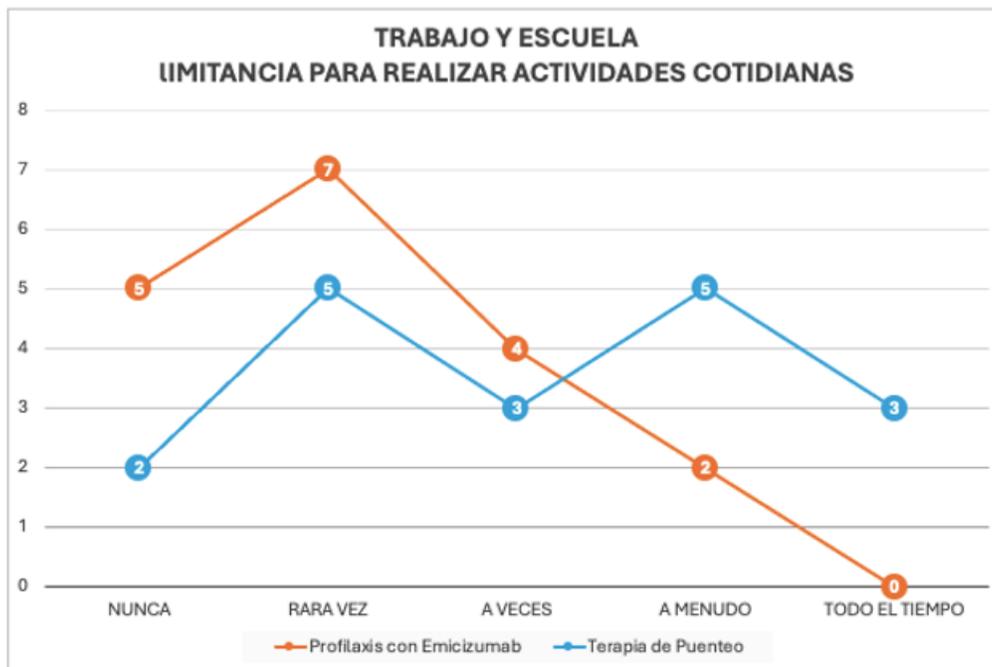
Gráfica 13.

Gráfica 13.



Registro de preguntas asociadas a la regularidad para acudir al trabajo o a la escuela a pesar de la hemofilia y del tratamiento recibido.

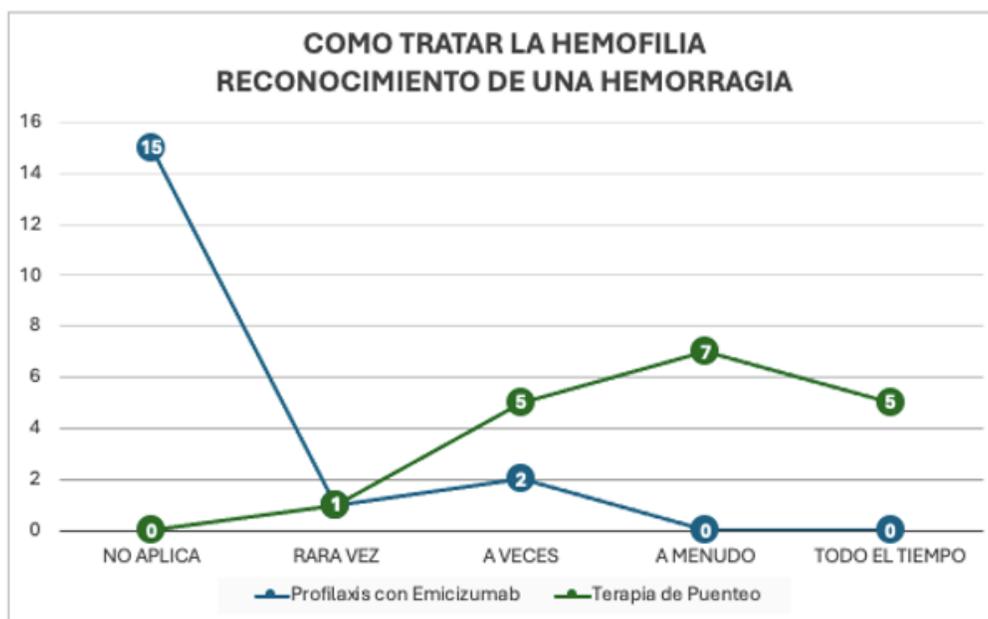
Gráfica 13.



B) Registro de preguntas asociadas a limitancia de las actividades cotidianas en el trabajo y la escuela o que estuvieran amenazadas por la hemofilia.

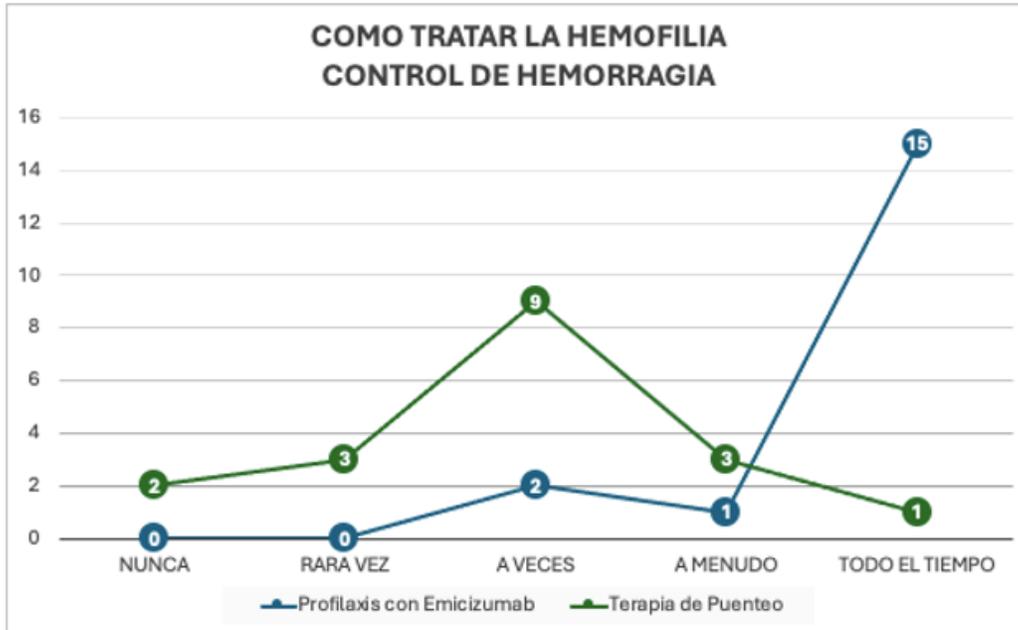
Respecto a cómo tratar la hemofilia, se cuestionó sobre el reconocimiento desde el principio del tratamiento de cuando se desarrollaba una hemorragia y de estos casos, si podía controlarlos en los que el 83% de los pacientes con profilaxis con Emicizumab no han experimentado ningún evento de hemorragia por lo que asignaron a esta casilla el valor de no aplica, llamando la atención que en el periodo de terapia de puenteo se obtuvo mayores complicaciones para controlar los eventos de sangrado. Gráfica 14.

Gráfica 14.



A) Rubro de reconocimiento desde el principio de tratamiento, de cuándo se desarrollaba una hemorragia. En esta categoría el no aplica se relaciona a que los pacientes no han presentado ningún evento con el tratamiento de profilaxis con Emicizumab.

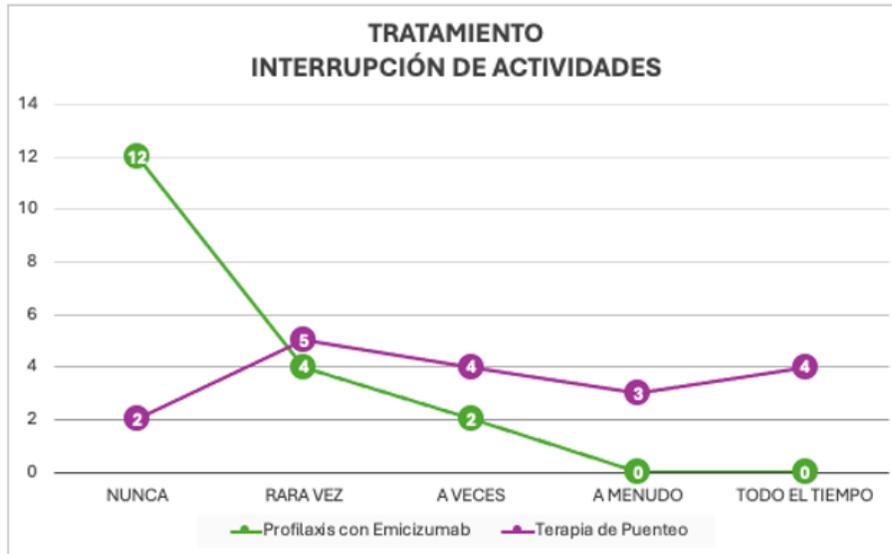
Gráfica 14.



B) Rubro de control del evento, sin requerir atención médica, de cuándo se desarrollaba una hemorragia.

Se observa que existe una diferencia respecto al impacto del tratamiento respecto a interrupción de las actividades de la vida diaria influenciados por la aplicación de medicamentos. Donde la aplicación intravenosa de los factores de puenteo generan mayor interrupción en las actividades cotidianas del trabajo y la escuela. Gráfica 15.

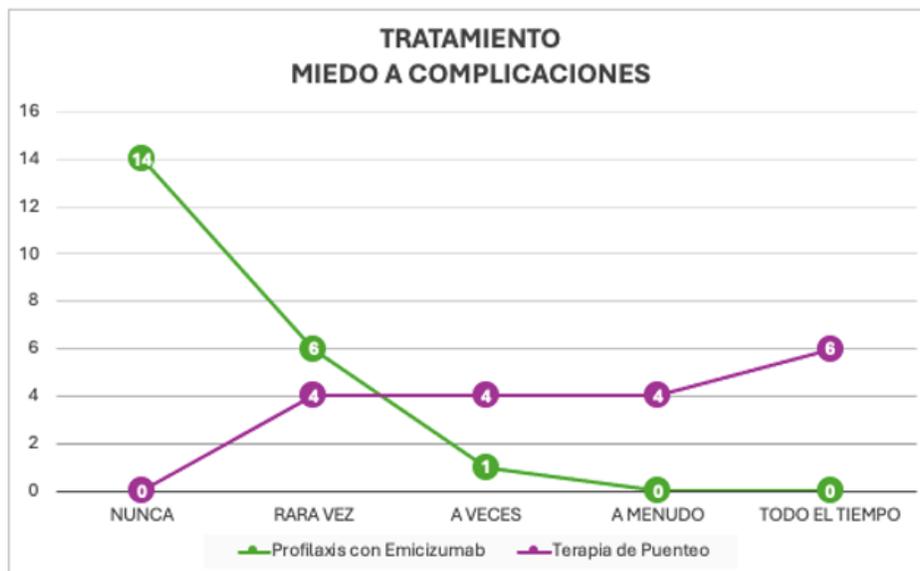
Gráfica 15.



A) Respecto a los días del tratamiento, se encuestó sobre la interrupción en las actividades diarias por la forma de administración.

Se evaluó respecto a cada tipo de tratamiento si en algún momento presentaba miedo a presentar complicaciones de la hemofilia, en el que se observa con la profilaxis de Emicizumab el 77% de los pacientes refiere no tener miedo a presentarlas mientras esté en dicha profilaxis. Gráfica 16.

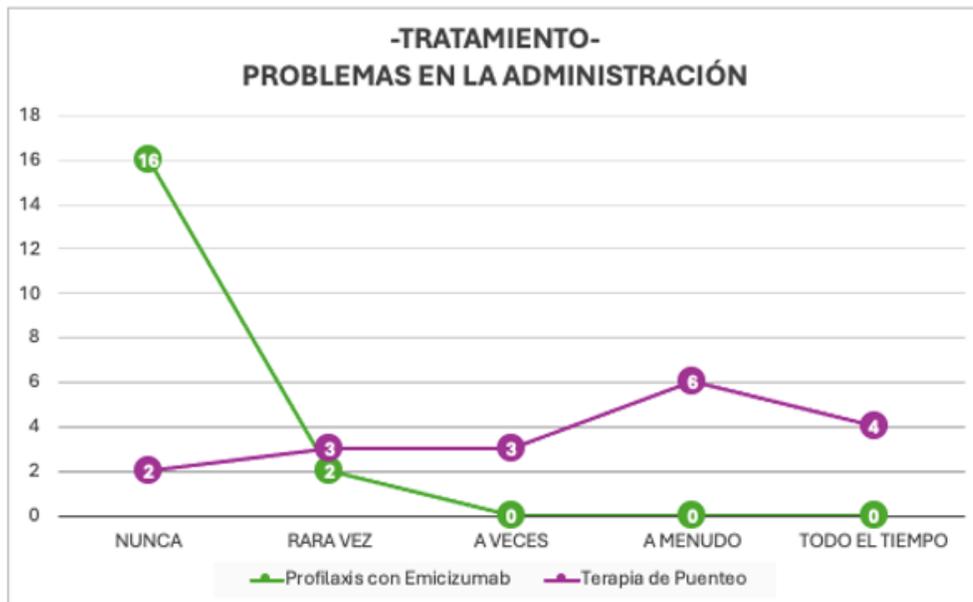
Gráfica 16.



A) Rubro a presentar miedo sobre las complicaciones de la hemofilia respecto al tipo de tratamiento recibido.

En el 88% de los pacientes no tienen problemas en la administración de Emicizumab subcutáneo a diferencia de la terapia de puenteo donde el 100% presentó al menos una ocasión problemas en su administración. Gráfica 17

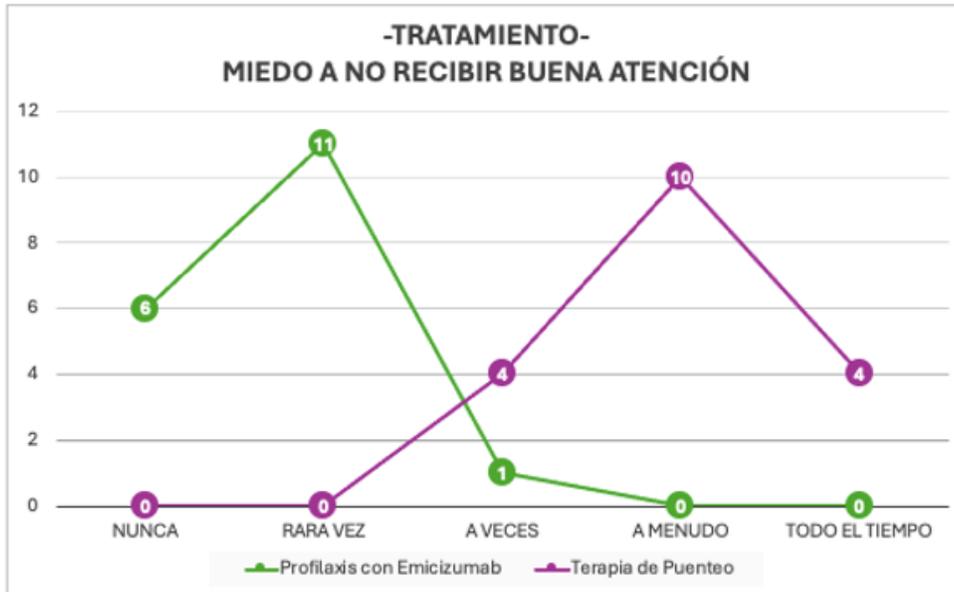
Gráfica 17.



Contraste de problemas con la forma en la administración del tratamiento.

Respecto a la atención en su tratamiento habitual para la hemofilia se observó que mientras se encontraban en tratamiento con agentes de puenteo los pacientes tenían miedo a no recibir una buena atención y que en caso de emergencia no se pudiera tratar adecuadamente su enfermedad, en comparativa los pacientes con Emicizumab mostraron mayor seguridad al encontrarse en profilaxis. Gráfica 18.

Gráfica 18.



Rubro de tratamiento el que se interroga sobre el miedo de que en caso de emergencia otros médicos no sepan como tratar su hemofilia.

A su vez se les interrogó sobre la satisfacción en la atención y tratamiento donde el grupo actual de Efficizumab muestra una total satisfacción del 83% comparado con 33% con la terapia previa. Gráfica 19

Gráfica 19.



Rubro sobre la satisfacción con el centro de hemofilia en la atención y su tratamiento.



Dentro de otros rubros se obtuvo que respecto a la planeación a futuro los pacientes previo a iniciar a Emicizumab se encontraban con preocupación de que su condición empeorara, que sus planes de vida fueran influenciados por la hemofilia y el miedo a queda en silla de ruedas de forma permanente.

Según la planificación familiar los pacientes con Emicizumab tienen menos preocupaciones por formar una familia, teniendo mejor aceptación en sociedad y su sexualidad.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La hemofilia es una enfermedad huérfana por su baja prevalencia (1 caso por cada 10 000 personas), estas patologías generalmente son de muy alto costo, lo que impacta notablemente en el acceso a los mejores tratamientos.

Abordamos aquí el caso del Emicizumab, medicamento innovador diseñado para prevenir las hemorragias en el paciente con hemofilia A complicado con inhibidor anti-Factor VIII.

Actualmente contamos en el Instituto Mexicano del Seguro Social con ésta molécula desde 2020 para éste grupo de pacientes, con una alta eficacia en cuanto a la tasa de sangrados, es por eso que se quiso comparar la respuesta clínica de Emicizumab y los tratamientos empleados en ellos mismos con agentes de puenteo, a pesar de que Emicizumab tiene un alto costo, a largo plazo resulta en un beneficio a los pacientes por su alta eficacia lo cual se traduce en un beneficio en calidad de vida, salud articular, que implica menor visitas a hospital, menos días de vida laboral perdidos; dado lo anterior diseñamos el siguiente trabajo para describir ambos tratamientos en el manejo de pacientes con hemofilia A con inhibidor en nuestra institución.

En este trabajo encontramos que el promedio de la tasa anualizada de hemorragia espontánea en nuestra población estudiada es de 17 mientras recibe tratamiento con agentes de puenteo mientras que durante la profilaxis con Emicizumab es de 0, lo cual corrobora la información obtenida en otros centros y ensayos clínicos en el que demuestran la tasa de 0 sangrados con el uso del mimético, lo que resalta e impacta en los indicadores de costos directos a la atención de la enfermedad, observando el consumo de hemostáticos que se traduce en alto requerimiento de recursos económicos para sustentar cada episodio de hemorragia al no presentar la profilaxis.

Se realizó estadística de muestras emparejadas a través de una prueba T haciendo una correlación entre ellas, obteniendo un p significativa con intervalos de confianza que apoyan los datos obtenidos.

Dentro de las variables de costos directos se demostró que durante el periodo evaluado previo al uso de Emicizumab se consumieron gran cantidad de recursos materiales, asistenciales y humanos, donde atender una hemorragia amerita al menos asistencia a atención hospitalaria, consumo de medicamentos, estudios de imagen y laboratorio y consultas de seguimiento.

Respecto a la calidad de vida, el contraste en todos los rubros evaluados del HAEM-A-QOL destacando la preferencia por el tratamiento de profilaxis con Emicizumab, al mejorar los rubros de salud física, autopercepción, deporte y ocio, trabajo y escuela y la forma de tratar la enfermedad.

Con amplia satisfacción que de forma global impacta en la mejora de la calidad de vida desde el inicio de Emicizumab.

A pesar que el tratamiento con Emicizumab no puede evitar por completo episodios de hemorragia, la tendencia del sangrado resulta menor en todos los rubros comparado con la terapia de puenteo, al menos en este estudio se observó que de las hemorragias presentadas.

Las principales fortalezas del estudio son la presentación de la población de pacientes con Hemofilia A con inhibidores del factor VIII, con mayor seguimiento y la que ha tenido mayor experiencia en el uso de Emicizumab en el país hasta la fecha.

Además de que permite la valoración acorde a los estudios HAVEN en sus diferentes objetivos, permite la comparación con otros países con diversos recursos de atención médica y enfoques de tratamiento, para confirmar la eficacia y seguridad del fármaco entorno a su comercialización. 24

Las limitaciones del estudio incluyen un seguimiento a corto plazo de los pacientes que impide medir el impacto global de Emicizumab. A pesar de que se incluyeron a todos los pacientes en tratamiento, corresponde a una población pequeña para poder realizar un mejor análisis estadístico.



Más allá de la eficacia clínica, también ha cambiado la dinámica de atención médica, proporcionando una mayor autonomía y control de la enfermedad, la disminución de las complicaciones asociadas con los inhibidores anti factor VIII han liberado recursos que antes se dedicaban exclusivamente a la gestión de la enfermedad.

Su mecanismo de acción único permite imitar la función del factor VIII al activar los mecanismos naturales de coagulación, confiere una eficacia excepcional para la profilaxis.

A pesar de los beneficios evidentes, Emicizumab no está exento de desafíos. Las preocupaciones sobre su seguridad a largo plazo, los costos asociados y su acceso a la población, siguen siendo temas importantes que requerirán atención por parte del personal encargado de tratar a este tipo de pacientes que son responsables de la toma de decisiones.

CONCLUSIONES

El estudio de nuevos tratamientos para la Hemofilia A ha incrementado año con año con la generación de nuevas moléculas, con el desarrollo de integrar un nuevo tratamiento que sea innovador ya que por décadas la enfermedad se encontraba abandonada en generar nuevos avances para lograr al menos una mejoría funcional de los pacientes, a pesar de que ya se cuenta con el desarrollo de nuevos fármacos existe poca evidencia sobre su uso, su poca accesibilidad para países en desarrollo por sus altos costos, hacen que estos temas sean de interés general.

Acorde a lo realizado en este estudio corroboramos que Emicizumab tiene un impacto significativo al mejorar la calidad de vida de los pacientes al reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia, siendo una solución al mostrar eficacia en pacientes que están complicados con inhibidores anti factor VIII, lo que previamente representaba un desafío para tratar a dichos pacientes.

En conclusión, Emicizumab representa un hito en el tratamiento actual de la hemofilia A, su impacto ha mostrado una nueva perspectiva de esperanza y empoderamiento en la gestión de la enfermedad, sin embargo para aprovechar su potencial será necesario abordar los desafíos y garantizar el acceso equitativo a este avance innovador, se logra demostrar la hipótesis planteada, destacando el objetivo primario y obteniendo datos importantes para los objetivos secundarios que hacen de esta investigación un recurso inicial para el tratamiento a largo plazo y el futuro de los pacientes con Hemofilia A complicada con inhibidor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2013;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
2. Schramm W. The history of haemophilia – a short review. Thromb Res [Internet]. 2014;134:S4–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020>
3. Swystun LL, James PD. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. Blood Rev [Internet]. 2017;31(1):47–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.003>
4. Srivastava A, Blanchette V. Definitions in hemophilia: Resolved and unresolved issues. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2015;41(08):819–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564800>
5. Pai M, Key NS, Skinner M, Curtis R, Feinstein M, Kessler C, et al. NHF-McMaster guideline on care models for haemophilia management. Haemophilia [Internet]. 2016;22(S3):6–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13008>
6. Lassila R, Holme P, Landorph A, Petrini P, Onundarson P, Hillarp A. Nordic haemophilia council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2011;37(05):495–502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281034>

7. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* [Internet]. 2012;344(may02 1):e2707–e2707. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e2707>
8. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):361–8.
9. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019;119(07):1084–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1688687>
- 10 Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: The experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2009;35(08):786–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245111>
- 11 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2014;12(11):1935–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12672>
- 12 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [Internet]. 2020;26(S6):1–158. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14046>
- 13 Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *J Thromb Haemost*

- [Internet]. 2018;16(12):2362–74. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14296>
- 14 Giansily-Blaizot M, Schved J-F. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Thromb Haemostasis* [Internet]. 2017;8(12):345–52. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1177/2040620717737701>
- 15 Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(9):809–18. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1703068>
- 16 Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2022;6(8):e12837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12837>
- 17 Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(22):2301–11. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra067742>
- 18 Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood* [Internet]. 2021;137(16):2231–42. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020009217>

- 19 Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* [Internet]. 2013;121(20):4046–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-09-457036>.
- 20 Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P, Iorio A. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2010;103(03):596–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1160/th09-09-0629>
- 21 Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(9):2112–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15444>
- 22 Eerdeken M, Peerlinck K, Staes F, Hermans C, Lobet S, Deschamps K. The biomechanical behaviour of ankle and foot joints during walking with shoes in patients with haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2020;26(4):726–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14017>
- 23 Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* [Internet]. 2019;25(6):979–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13848>
- 24.- Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2019;6(6):e295–305. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30054-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30054-7)

HAEM-A-QOL

Cuestionario para adultos

¡Querido paciente!

Nos gustaría saber cómo se ha sentido durante las últimas semanas. Tenga la amabilidad de responder las siguientes preguntas en este cuestionario, que fue elaborado específicamente para personas con hemofilia.

1. Aquí nos gustaría saber sobre la hemofilia y tu SALUD FÍSICA

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo
1. ... me duelen las hinchazones					
2.... tenía dolores en las articulaciones					
3. ... fue doloroso para mí mover					
4. ... Tuve dificultades para caminar tan lejos como quería					
5. ... necesitaba más tiempo para prepararme por mi condición					

2. y ahora sobre cómo te has SENTIDO debido a tu hemofilia

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	alguno veces	a menudo	todo el tiempo
1. ... mi hemofilia era una carga para mí					
2. ... mi hemofilia me hizo enojar					
3. ... estaba preocupada por mi hemofilia					
4. ... me sentí excluido					

3. ¿Cómo afecta la hemofilia a tu VISIÓN DE TI MISMO?

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo
1. ...envidiaba a la gente sana de mi edad					
2.... Me sentí satisfecho con mi cuerpo.					
3. ... la hemofilia me hizo la vida más difícil					
4. ... Me sentí diferente a los demás por mi hemofilia					
5. ...pude no pensar todo el tiempo en mi hemofilia					

4. Estas preguntas son sobre DEPORTE Y OCIO

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	alguno-veces	a menudo	todo el tiempo	no aplica
1. ... Tuve que abstenerme de practicar deportes que me gustan debido a mi hemofilia.						
2. ...tuve que abstenerme de hacer deporte como el fútbol						
3. ... hacía tanto deporte como los demás						
4. ... No tuve la libertad de viajar donde quisiera						
5. ... era necesario para mí planificar todo con antelación						

5. Estas preguntas son sobre TRABAJO Y ESCUELA

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo	no aplica
1. ... Pude ir al trabajo o a la escuela con regularidad a pesar de mi hemofilia						
2. ... Pude trabajar/estudiar como compañeros sanos						
3. ... mis actividades cotidianas en el trabajo y la escuela se vieron amenazadas por mi hemofilia						
4. ... Me resultó difícil prestar atención en el trabajo o la escuela porque tenía dolor.						

6. Las siguientes preguntas tratan sobre CÓMO TRATAR LA HEMOFILIA

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo
1. ... Intenté reconocer desde el principio cuándo se desarrollaba un sangrado					
2. ... Pude decir si estaba sangrando					
3...pude controlar mis sangrados					

7. ¿Y SU TRATAMIENTO?

En las últimas 4 semanas...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo
1. ... dependía del concentrado de factor debido a mi hemofilia					
2. ... dependía de los médicos para el tratamiento de mi hemofilia					
3. ... Me molestó la cantidad de tiempo que pasaron recibiendo las inyecciones.					
4. ... Me sentí interrumpido en mis actividades diarias por las inyecciones.					
5. ... tenía miedo de las complicaciones					
6. ... Tuve problemas con la forma en que se administró mi tratamiento					
7. ... Tenía miedo de que en caso de Emergencia otros médicos no saben cómo tratar la hemofilia.					
8. ... quedé satisfecho con el centro de hemofilia					

8. ¿Qué piensas sobre el FUTURO?

Recientemente...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo
1...he estado pensando que me será difícil hacer una vida normal					
2. ... Esperaba que las cosas mejoraran en el futuro.					

9. Las siguientes preguntas son sobre la hemofilia y su PLANIFICACIÓN FAMILIAR.

Recientemente...	nunca	rara vez	a veces	a menudo	todo el tiempo	no aplica
1.... tengo problemas para tener hijos						
2.... tengo miedo de no poder tener hijos						
3.... tengo miedo de no poder cuidar a mis hijos						
4....me preocupa no poder formar una familia						

10. ¿Qué pasa con la SOCIEDAD Y LA SEXUALIDAD?

Recientemente...	nunca	rara vez	alguno-veces	a menudo	todo el tiempo
1. ... Me ha resultado difícil tener citas debido a mi hemofilia.					
2. ... Me he sentido inseguro en mis relaciones con las mujeres debido a mi hemofilia.					
3. ... No puedo tener una relación normal debido a mi hemofilia					

GRAVEDAD HEMOFILIA A

FACTOR VIII

Valores de normalidad

50%-150%

HEMOFILIA	Leve	>5 % <40 %
	Moderada	1 %-5 %
	Grave	<1 %

Tipo de Proxilaxis	Definición
Continua	Duración > 45 semanas por año.
Primaria	Inicio antes de 2 hemartrosis en articulaciones grandes; sin artropatía detectada por clínica o imagen antes de los 3 años de edad.
Secundaria	2 o más hemartrosis en articulaciones grandes, pero antes de artropatía crónica.
Terciaria	Después de artropatía crónica por clínica o imagen.
Intermitente	Duración menor a 45 semanas por año.

EMICIZUMAB

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis de carga recomendada es 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de:

- 1.5 mg/kg una vez por semana o
- 3 mg/kg una vez cada dos semanas o
- 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas.

EMICIZUMAB

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- 12 mg/0.4 ml en un vial de dosis única.
- 30 mg/ml en un vial de dosis única.
- 60 mg/0.4 ml en un vial de dosis única.
- 105 mg/0.7 ml en un vial de dosis única.
- 150 mg/ml en un vial de dosis única.
- 300 mg/2 ml (150 mg/ml) en un vial de dosis única.