www.revistahemostasiaytrombosis.com

ISSN: 2938-8740

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 · Número 1 · Enero-Marzo 2025



1 2 3 4 5

SETH
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

GRUPO CLAHT
Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis

PERMANYER
www.permanyer.com



Es con gran entusiasmo y calidez que les doy la más cordial bienvenida al XXVIII Congreso y 50° aniversario del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis, que se llevará a cabo del 13 al 16 de Mayo de 2025 en Montevideo, Uruguay. Este evento representa una oportunidad invaluable para todos nosotros, profesionales dedicados al campo de la hemostasia y la trombosis, para reunirnos, compartir conocimientos, y explorar los avances más recientes en nuestra disciplina.

Dra. María Cecilia Guillermo Espósito
Presidenta del XXVIII Congreso del Grupo CLAHT

Nurse-led education for female hemophilia carriers throughout their lives

Nuria Caballero [1, 2], Mercè Triquell [2, 3], Rubén Berrueco [1, 2], Marina Carrasco [2, 3], Montserrat Mesegué [1, 2], Mar Borregan [4], Diana Salinas [4], Verónica Cerutti [5], Anna Sedano [5], Patrícia Cabré [6], Pablo Estival-Monteliu [1, 2], Noèlia Vilalta [2, 3], José Mateo [2, 3], Cristina Benedicto [1, 2]

1. Hematology Department, Hospital Sant Joan de Déu (SJD) & Institut de Recerca Sant Joan de Déu de Barcelona (IRSJD). Barcelona, Spain. 2. Unitat Integrada Hemofília SJD-HSP. CSUR coagulopatías. XUEC coagulopaties. Eurobloodnet member. 3. Thrombosis & Hemostasis Unit, Hematology Department, Sant Pau Campus Salut Barcelona (HSP). Barcelona, Spain. 4. Pediatric Institut for Rare Disorders (IPER), Department of Genetic Medicine, SJD. Barcelona, Spain. 5. Fundació Privada Catalana de l'Hemofília. Barcelona, Spain. 6. Catalan Association of Hemophilia. Barcelona, Spain.

Introduction

- Hemophilia is a **rare X-linked** coagulation disorder.
- It is estimated that there **are 2.7 carriers** for each man with hemophilia.
- **Females** have been considered **asymptomatic carriers** for decades, which has led to a lack of recognition and support.
- **Health education is essential in nursing** to empower female hemophilia carriers and their families.

Aim

- To create a health educational program aimed at female hemophilia carriers from childhood to third age to address their health and psychosocial needs.

Material and Methods

Multidisciplinary project

Hemophilia Unit HSJD-HSP

1 Hematologist
2 Pediatric hematologists
3 Clinical nurse specialists
1 Genetic counsellors
1 Gynecologist

+

Patients/caregivers

12 hemophilia carriers
1 hemophiliac man with daughters
1 healthy woman (mother of a hemophilia carrier)

Catalonian Hemophilia Association

2 psychologists
1 pedagogue

4 phases

1 Design/development of a protocol
*For each stage of female carriers' **clinical journey***

2 Focus group with female carriers
*For understanding their **needs**, concerns and gaps in care*

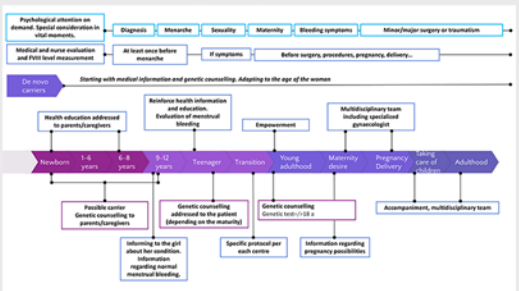
3 Design of informative materials
*For **female hemophilia carriers** and their families*

4 Validation of the materials
By a group of female carriers

Results

1. *Female carrier's clinical journey*

Educational needs change throughout female carriers' lives.

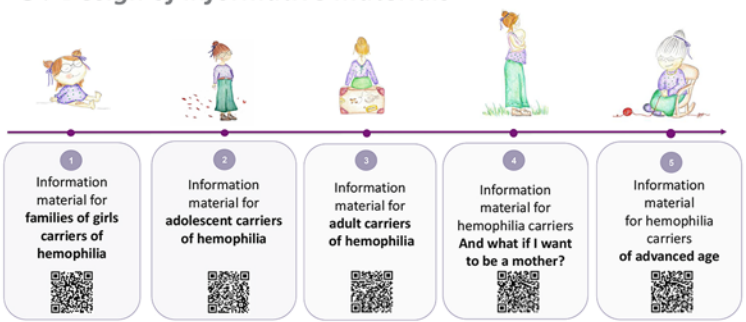


2. *Focus group with female carriers*

	General needs	Information needs	Challenges
Infancy	✓Early diagnosis (especially when there is no family history). ✓Awareness if family history (families avoid talking about it).	✓**Aimed at caregivers.** ✓**Aimed at adolescent girls during preadolescence, especially if they request it.** ✓**Must be in person.** ✓**Should be repeated if posible.**	✓ When to choose the best moment. ✓ How to transmit the information. ✓ Comprehension depends on child maturity.
Adolescence	✓**Ignorance about what is normal/abnormal regarding menstrual bleeding.** ✓Fears and taboos about menstrual bleeding.	✓**Must be in person.** ✓Avoid papers with information (they don't like it). ✓Technology resources. ✓It should be accurate and close.	✓ They prefer a female figure to talk to. Shyness. ✓ **They need to talk with complete freedom.** ✓ **A safe and confident space is needed.** ✓ **Improve the feeling of being misunderstood.**
Adulthood	✓Normalizing the diagnosis at different scenarios. ✓Avoid family secrecy. ✓To be recognized as patients (not only asymptomatic carriers). ✓**Information regarding maternity options.**	✓**Must be in person.** ✓They want to know their factor FVIII level. ✓It should include information regarding how their factor level affects to daily life, traumas, surgery... ✓**Reproductive options.**	✓ **Become experts in the disease.** ✓ Education to peers. ✓ Education to general doctors and other specialties like gynecologists. ✓ **Coordinated patient-centered health service like severe hemophilia.**

Specific health educational nurse-led program

3. *Design of informative materials*



1. Information material for **families of girls carriers of hemophilia**
2. Information material for **adolescent carriers of hemophilia**
3. Information material for **adult carriers of hemophilia**
4. Information material for hemophilia carriers **And what if I want to be a mother?**
5. Information material for hemophilia carriers **of advanced age**

The multidisciplinary team developed **Five specific leaflets**, there were validated by a group of female carriers (phase 4).

1st Visit: Identifying Needs

Assess the **needs** of the **hemophilia carriers and their families**.
Identify prior knowledge, doubts, and concerns.



Follow-ups: Health Education

Duration: 1hour **in-person** sessions **with specialized nurses**.

Methodology:
- Active listening and positive communication.
- **Adaptation** to the **patient's age and specific needs**.
- Use of specific leaflets developed by the multidisciplinary team.

Actions:
- **Coordinate with other specialists**, if necessary.
- Provide resources: **associations**, support groups.
- Evaluate and reinforce acquired knowledge.

Conclusions

- **Empowerment strategies** have been found to be crucial in **female hemophilia carriers**.
- **Nurse-led education programs** in specialized units and educational materials **are useful for this purpose**. Information should be tailored to each age group and their specific needs.

References

Premio a la mejor comunicación oral y mejor póster de enfermería para la unidad integrada de hemofilia Sant Joan de Déu – Hospital Sant Pau de Barcelona en el último congreso de la EAHAD-2025

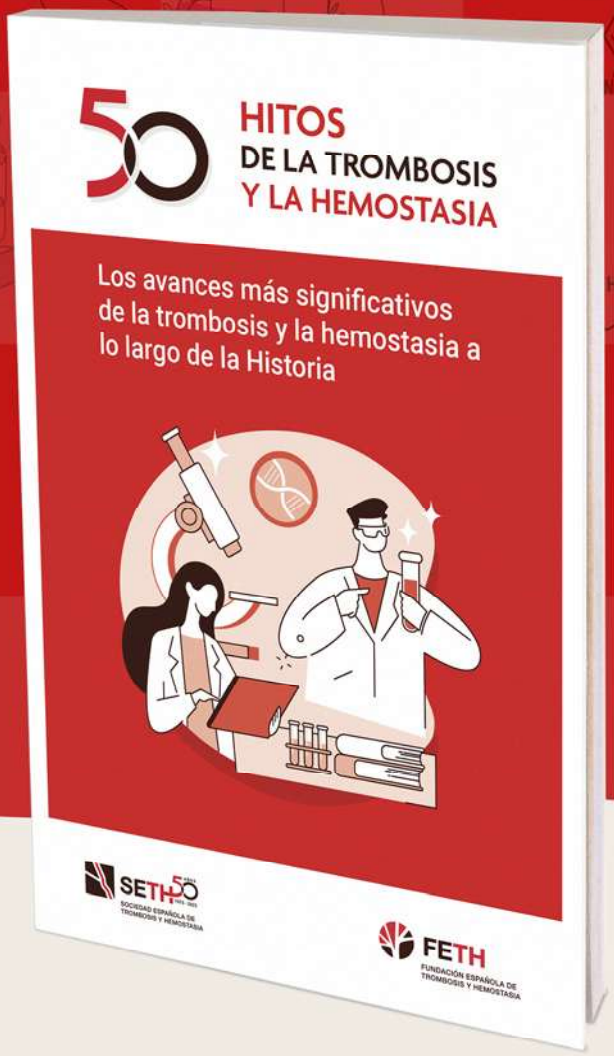
El trabajo "**Nurse-led education for female hemophilia carriers throughout their lives**" recibió el premio a la mejor comunicación oral y mejor póster de enfermería durante el último congreso de la EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders), celebrado en Milán el pasado febrero de 2025.

Este proyecto deriva de un trabajo multidisciplinar de diversos profesionales de la unidad integrada de hemofilia Sant Joan de Déu – Hospital Sant Pau de Barcelona. Así, un grupo de enfermeras, médicos especialistas en hematología, hematología pediátrica y especialistas en consejo genético (miembros de la SETH en su gran mayoría), aunaron esfuerzos con profesionales especialistas en psicología y pedagogía de la Associació Catalana de l'Hemofília y un grupo de portadoras de hemofilia y otros familiares.

El resultado de todo este trabajo derivó en la creación de diversos materiales informativos adaptados a cada etapa de la vida de una mujer portadora a los que se puede acceder a través de los QRs de la portada y del póster. Les invitamos a revisarlos y compartirlos con cualquier portadora de hemofilia, así como con otros familiares. Esperamos que les sean útiles y puedan ayudar a que estas mujeres consigan respuestas para preguntas que, en muchas ocasiones, permanecen ocultas tras el estigma de ser "simplemente", una portadora.

El equipo, además, quiere agradecer a Georgina Pedrals, enfermera del servicio de hematología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona las ilustraciones de este póster que también pueden encontrar en la portada de este ejemplar; y a Sara Pérez, quien maquetó los boletines informativos.

Este premio reconoce a nivel europeo la dedicación y el impacto de la enfermería española y sienta las bases para futuras iniciativas que promuevan la excelencia. Recientemente, la Sociedad Española Trombosis y Hemostasia mostraba un firme compromiso con la enfermería al crear un grupo específico cuyo objetivo es resaltar y documentar las valiosas actividades realizadas por este colectivo. Este esfuerzo no solo busca visibilizar la labor diaria de estos profesionales, contribuyendo al bienestar de la comunidad sino también subrayar su relevancia en el campo de la investigación. Desde la SETH tendemos la mano para que otros profesionales de España y Latinoamérica se puedan unir al grupo y trabajen en iniciativas comunes.



50 hitos de la trombosis y la hemostasia

Desde las primeras menciones en antiguos textos egipcios hasta los más recientes avances en terapias génicas, este libro presenta cronológicamente los descubrimientos clave que han transformado el tratamiento de la trombosis y la hemostasia. Publicado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) en su cincuentenario, la obra rinde homenaje a los investigadores y hallazgos que han impulsado la evolución de este campo, subrayando la importancia de estos avances para la medicina moderna.

SETH
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

50 AÑOS
1973 - 2023
SETH

www.revistahemostasiaytrombosis.com ISSN: 2938-8740

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 • Número 1 • Enero-Marzo 2025

COMITÉ EDITORIAL

Grupo SETH

Editor en Jefe

Joan Carles Reverter Calatayud
Hospital Clínic,
Barcelona, España

Editores Asociados

María Teresa Álvarez Román
Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Santiago Bonanad Boix
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España

Pilar Llamas Sillero
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz,
Madrid, España

Pilar Medina Badenes
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España

Manuel Rodríguez López
Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo, España

Consejo Editorial

José María Bastida Bermejo
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca, España

Michael Calviño Suárez
Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña,
A Coruña, España

Ana Rosa Cid Haro
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España

Javier Corral de la Calle
Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia, España

José Ramón González Porras
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca, España

Víctor Jiménez Yuste
Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Grupo CLAHT

Editora en Jefe

Cristina Duboscq
Hospital Británico de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

Editores Asociados

Fernanda Andrade Orsi
Universidad de Campinas, Hospital Clínico de la Universidad de São Paulo,
São Paulo, Brasil
Universidad de Leiden,
Leiden, Holanda

Maximiliano Berro Castiglioni
Hospital de Clínicas, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay

Patricia Casais
Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires,
Hospital Bernardino Rivadavia,
Buenos Aires, Argentina

Ricardo Martínez Zubieta
Hospital Español de México,
Ciudad de México, México

Jaime Pereira
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile

Consejo Editorial

Gabriela Cesarman
Instituto Nacional de Cancerología,
Ciudad de México, México

Marion Echenagucia
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela

Ricardo Forastiero
De Medica Tec,
Buenos Aires, Argentina

Ana C. Glembotsky
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Buenos Aires, Argentina

Flavio A. Grimal
Instituto Nacional de Cardiología,
Ciudad de México, México

Cecilia Guillermo
Hospital de Clínicas,
Montevideo, Uruguay

Grupo SETH

Ramón Lecumberri Villamediana
Clinica Universidad de Navarra,
Pamplona, España

Eva Mingot Castellano
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España

Vanessa Roldán Schilling
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia, España

Maria Dolores Tàssies Penella
Hospital Clínic,
Barcelona, España

Grupo CLAHT

João Carlos de Campos Guerra
Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, Brasil

Jorge Korin
Sanatorio de los Arcos,
Buenos Aires, Argentina

Marta Martinuzzo
Hospital Italiano,
Buenos Aires, Argentina

Silmara de Lima Montalvao
Universidad de Campinas (UNICAMP),
São Paulo, Brasil

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

https://publisher.revistahemostasiaytrombosis.permanyer.com



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

ISSN: 2938-8740
Ref.: 10958AMAD251

www.permanyer.com

Reproducciones con fines comerciales
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Hemostasia y Trombosis es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
© 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer.

Grupo SETH

Ramón Lecumberri Villamediana
Clinica Universidad de Navarra
Pamplona, España

Eva Mingot Castellano
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla, España

Vanessa Roldán Schilling
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia, España

Maria Dolores Tàssies Penella
Hospital Clínic,
Barcelona, España

Grupo CLAHT

Joao Carlos de Campos Guerra
Hospital Israelita Albert Einstein
São Paulo, Brasil

Jorge Korin
Sanatorio de los Arcos
Buenos Aires, Argentina

Marta Martinuzzo
Hospital Italiano
Buenos Aires, Argentina

Silmara de Lima Montalvao
Universidad de Campinas (UNICAMP)
São Paulo, Brasil

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

https://publisher.revistahemostasiaytrombosis.permanyer.com

Permanyer
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

ISSN: 2938-8740
Ref.: 10958AMAD251

www.permanyer.com

Reproducciones con fines comerciales
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Hemostasia y Trombosis es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
© 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

EDITORIAL

Una nueva entrega, hacia una mejor atención clínica en hemostasia y trombosis

A new edition, towards better clinical care in hemostasis and thrombosis

Cristina Duboscq[1,2] *y Joan C. Reverter*[3,4]*

[1]*Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), Montevideo, Uruguay;* [2]*Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina;* [3]*Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Madrid, España;* [4]*Hospital Clínic, Barcelona, España*

En este segundo número de la revista, continuando con la línea editorial asumida, seguimos con la difusión de los avances en los distintos campos de interés priorizando aquellos con repercusión clínica o los que suponen avances en el conocimiento de la fisiología o la patología de la coagulación en su sentido más amplio.

En este número se publica un consenso latinoamericano de hemofilia, en el cual se abordan las brechas en el tratamiento y seguimiento de pacientes con hemofilia en Latinoamérica. En él se destaca la importancia de la cooperación internacional y la necesidad de adaptarse a las realidades sanitarias de cada país latinoamericano, en los que la disparidad en los recursos y en el acceso al tratamiento hace muy compleja la armonización de protocolos de actuación. Empleando metodología Delphi, este documento establece 16 recomendaciones claves, abordando desde la necesidad de mejorar el acceso a laboratorios especializados hasta la implementación de terapias profilácticas y de reemplazo, destacando el papel de la tecnología en la monitorización del estado articular mediante ultrasonidos. Además, continuando con las enfermedades hemorrágicas, se expone un caso clínico sobre pseudotumor hemofílico complicado con fractura femoral que refleja la complejidad de estas complicaciones de la enfermedad. Este trabajo muestra la importancia de un abordaje multidisciplinario que combine el tratamiento de la hemostasia con la cirugía y la rehabilitación funcional.

Por su parte, el tratamiento antitrombótico sigue teniendo limitaciones y complicaciones y se continúa esperando la llegada de nuevas generaciones de fármacos con una mejor relación entre eficacia y seguridad. En este número se revisan los inhibidores que tienen como diana el factor XI o el factor XI activado, que son la estrategia más prometedora actualmente. En este artículo de revisión se comentan los mecanismos de acción de estos fármacos, los resultados actualmente disponibles y los ensayos clínicos en curso. Estos nuevos fármacos han demostrado en estudios preclínicos y clínicos su capacidad para reducir el riesgo trombótico con un perfil hemorrágico mejor que los actuales, lo que representa un avance en la seguridad de la terapia anticoagulante. En paralelo, también se presenta un estudio sobre prevención secundaria de trombosis con anticoagulantes orales de acción directa en vida real en Zaragoza. Este estudio descriptivo, observacional, unicéntrico, longitudinal y retrospectivo, analiza su eficacia y seguridad en un entorno real. En él se analiza la influencia de los factores de riesgo que influyen en la elección de la

***Correspondencia:**
Joan C. Reverter
E-mail: reverter@clinic.cat

Fecha de recepción: 17-02-2025
Fecha de aceptación: 24-03-2025
DOI: 10.24875/RHT.M25000041

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):1-2
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

terapia y en los resultados y complicaciones del tratamiento.

En este número también se publica un estudio en el innovador campo de la inteligencia artificial, en este caso empleada como herramienta para el análisis comparativo de la eficacia y seguridad en el tratamiento con concentrados de factor VIII pegilados. Este trabajo muestra cómo la inteligencia artificial puede complementar los métodos habituales de evaluación de tratamientos en ausencia de estudios comparativos directos y cómo puede mitigar, aunque no eliminar por completo, algunas de las limitaciones de las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas.

La imagen del trimestre en este número muestra el trazado correspondiente a una tromboelastometría en un paciente con hiperfibrinólisis. La imagen muestra los distintos registros de tromboelastometría en un paciente con hiperfibrinólisis fulminante poniendo en relieve el papel de esta metodología para la detección precoz de estos trastornos.

Finalmente, queremos destacar la portada de este segundo número, que corresponde a un trabajo sobre mujeres portadoras de hemofilia que ha sido premiado en el reciente congreso de la EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders). En él se desarrollan materiales informativos adaptados a las diferentes etapas de la vida de una mujer portadora de hemofilia. En la portada se puede acceder a estos materiales por medio de los QR que aparecen en esta.

Cristina Duboscq (CLAHT) y Joan C. Reverter (SETH)
Editores en jefe

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

GUÍAS CLÍNICAS Y CONSENSOS

Consenso latinoamericano de hemofilia

Latin American consensus on hemophilia

Maximiliano Berro[1]*, Rafael Aparicio[2], Mario G. Arbesú-Ponce[3], Apsara Boadas-de Sánchez[4], Silvia Brizuela-Etcheverry[5], Adriana J. Bustinza-Álvarez[6], M. Virginia Canónico-Zavalla[7], Claudia P. Casas-Patarroyo[8], Dunia Castillo-González[9], Armando R. Estrada-Romero[10], Adolfo Gaona-Tottil[11], Felipe Lemos-García[12], Nancy E. Loayza-Urcia[13], Katiuska Moreno-Peñarrieta[14], Krismely Moya-Mejía[15], Mara Núñez-Toscano[16], Claudia Ochoa[17], Silvana Oliva-Lara[18], Gloria Ramos-Ramos[19], Ismael Rodríguez-Grecco[20], Pablo Sepúlveda[21] y Verónica Soto[22]

[1]Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; [2]Clínica de Coagulopatía Congénita, Universidad de Panamá, Ciudad de Panamá, Panamá; [3]Hospital Humberto Notti, Mendoza, Argentina; [4]Departamento de Investigación y Docencia del Banco Municipal de Sangre DC, Caracas, Venezuela; [5]Departamento de Docencia e Investigación, Hospital General Barrio Obrero, Programa de Hemofilia en Pediatría, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Asunción, Paraguay; [6]Unidad de Hemofilia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú; [7]Servicio de Hematología, Hospital Guillermo Rawson, San Juan, Argentina; [8]Hospital de San José, Programa de Hemofilia Clínica Colsubsidio, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia; [9]Programa de Atención Integral a Pacientes con Coagulopatías Hereditarias, Sección de Hemofilia, Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba; [10]Departamento de Hematología, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador; [11]Área de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Previsión Social, Programa de Hemofilia del Hospital General de Luque, Luque, Paraguay; [12]Servicio de Medicina Transfusional, Hospital Pereira Rossell, Centro de Referencia para la Hemofilia y otros Desórdenes Hemorrágicos Congénitos, Montevideo, Uruguay; [13]Servicio de Hematología, Hospital Dos de Mayo, Centro de Referencia de Hemofilia Minsa, Lima, Perú; [14]Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Verdi Cevallos, Hospital de Especialidades, Portoviejo, Ecuador; [15]Clínica de Hemofilia, Hospital Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana; [16]Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México; [17]Hematología, Hospital San Juan de Dios, Caracas, Venezuela; [18]Hematología Pediátrica, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Ciudad de Guatemala, Guatemala; [19]Clínica Especialista en Hemostasia, H&H Lab, Bogotá, Colombia; [20]Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional UDELAR, Montevideo, Uruguay; [21]Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile; [22]Centro Hemofilia, Santiago, Chile

Revisor externo: Miguel Escobar

Division of Hematology, McGovern Medical School; Clinical Research Unit, University of Texas Health Science Center at Houston; Medication Therapy and Wellness Center, Memorial Hermann Texas Medical Center; Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center. Texas, USA

Resumen

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X, que se clasifica en tipo A y tipo B. Este consenso latinoamericano aborda las brechas en el tratamiento y el seguimiento de pacientes con esta enfermedad en la región, alineando las necesidades locales con las recomendaciones internacionales. Se utilizaron las metodologías de grupos nominales y Panel Delphi modificado para alcanzar consenso en 16 recomendaciones clave, que incluyen el uso del ultrasonido para el monitoreo articular, el acceso a laboratorios especializados, el registro de pacientes y la implementación de terapias profilácticas y de reemplazo. Además, se destaca la importancia de los equipos multidisciplinarios, la formación continua y las políticas públicas robustas para mejorar la atención integral de los pacientes con hemofilia en Latinoamérica.

Palabras clave: *Hemofilia. Consenso. Latinoamérica. Ultrasonido. Profilaxis. Equipos multidisciplinarios. Políticas públicas. Registro de pacientes.*

***Correspondencia:**
Maximiliano Berro
E-mail: maxberro@gmail.com

Fecha de recepción: 20-02-2025
Fecha de aceptación: 20-02-2025
DOI: 10.24875/RHT.25000006

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):3-13
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract

Hemophilia is an inherited bleeding disorder linked to the X chromosome, which is classified into type A and type B. This Latin American consensus addresses the gaps in the treatment and follow-up of patients with this disease in the region, aligning local needs with international recommendations. Nominal group and the modified Delphi Panel methodologies were used to reach consensus on 16 key recommendations, including the use of ultrasound for joint monitoring, access to specialized laboratories, patient registries, and the implementation of prophylactic and replacement therapies. Additionally, the importance of multidisciplinary teams, continuous training, and robust public policies is highlighted to improve the comprehensive care of patients with hemophilia in Latin America.

Keywords: *Hemophilia. Consensus. Latin America. Ultrasound. Prophylaxis. Multidisciplinary team. Public policies. Patient registry.*

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico grave de la coagulación de causa genética, con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma sexual X. Dentro de las coagulopatías congénitas es la segunda más frecuente; se considera que hasta el 70% de los casos de hemofilia son genéticos y el 30% restante corresponde a mutaciones *de novo*[1]. Se clasifica en hemofilia A y hemofilia B según el factor involucrado en la deficiencia, factor VIII o factor IX, respectivamente[1]. Se caracteriza porque las personas que la padecen presentan sangrados espontáneos o episodios hemorrágicos traumáticos prolongados en cualquier región del cuerpo, pero los musculares y articulares constituyen el sello de la enfermedad[2].

A través de los años se ha estimado que la prevalencia de hemofilia A es de 1 por cada 5000 a 10.000 varones, y la de hemofilia B de 1 por cada 30.000 a 60.000 varones[3]. La prevalencia de la hemofilia va a depender de la expectativa de vida y del acceso al tratamiento de las personas que la padecen. Idealmente, todos los pacientes con hemofilia deberían estar registrados y seguidos con sistematicidad en los centros nacionales de salud, pero en más del 50% de los países no ocurre de esta forma[4,5]. Uno de los estudios referentes en tal sentido fue el realizado por Soucie et al.[6] en 1998, en el que se identificó una prevalencia para las dos hemofilias de 13,4 por 100.000 varones, y de 10,5 para la hemofilia A y 2,9 para la hemofilia B.

En 2019, Iorio et al.[7] demostraron que la prevalencia actual y al nacer de esta enfermedad superan las cifras antes descritas. La prevalencia estimada fue de 17,1 por 100.000 varones para todos los casos de hemofilia A y de 3,8 por 100.000 varones para la hemofilia B. Se tuvo en cuenta que la población mundial en el año 2019 era de 7500 millones de habitantes (3800 millones de hombres), y por tanto habría 1.125.000 hombres con hemofilia, de los cuales 418.000 padecerían la forma grave de la enfermedad. Para obtener los resultados demostrados con anterioridad se consideraron los pacientes con hemofilia de seis países desarrollados y la población masculina de cada una de las naciones incluidas.

El tratamiento de la hemofilia se orienta principalmente a la profilaxis, con el objetivo de prevenir hemorragias en las articulaciones y así evitar o retrasar el daño articular[8].

En los países de Latinoamérica existen muchas brechas que no permiten acceder con facilidad y oportunamente a los esquemas de tratamiento y seguimiento de pacientes recomendados en la actualidad por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Entre ellas están la falta de equipos multidisciplinarios de especialistas, de centros de tratamiento de hemofilia con apoyo gubernamental y de sistemas organizados de educación médica continuada; además, el diagnóstico oportuno y de certeza en muchas ocasiones no existe, es deficiente o se ve demorado. Otro aspecto que influye de forma negativa en la mejor atención de los pacientes con hemofilia es el muy alto costo de los tratamientos recomendados, y como no existe la percepción real de estas necesidades por los directivos nacionales de salud, los presupuestos no se ajustan a las cantidades que se necesitan y, por tanto, la atención integral que requieren las personas que padecen hemofilia en general no es buena.

El objetivo de este consenso es alinear las necesidades y realidades de Latinoamérica a las recomendaciones internacionales.

Método

Para la realización de este consenso latinoamericano de recomendaciones de expertos se trabajó en

dos etapas. La primera fue de forma presencial, en la cual se utilizó el método de grupos nominales para identificar los temas de interés prioritario de cada país relacionados con la hemofilia. Estos temas se organizaron en tres grandes grupos y cada uno de los participantes se anotaron por afinidad al grupo de su interés. Como resultado de esta actividad se identificaron 16 temas en los que se requería alcanzar consenso. La segunda etapa se realizó de manera virtual, en la que cada grupo trabajó en la discusión de cada recomendación para recopilar la mejor evidencia científica que avalara las recomendaciones planteadas en la primer etapa. Se integró el trabajo de todos los grupos, de donde surgieron 16 recomendaciones, y se compartió el documento a todos los participantes para su revisión.

Posteriormente, utilizando la metodología de Panel Delphi modificado, se sometió a votación de los expertos para lograr obtener un consenso sobre las diferentes recomendaciones. Para la votación se utilizó una escala de 1 a 6, siendo 1 completamente de acuerdo, 2 de acuerdo con reservas menores, 3 de acuerdo con reservas mayores, 4 en desacuerdo con reservas menores, 5 en desacuerdo con reservas mayores y 6 completamente en desacuerdo. Se definió como consenso cuando se obtuvo por lo menos un 75% de votos a favor (completamente de acuerdo, de acuerdo con reservas menores y de acuerdo con reservas mayores).

En la primera votación hubo 22 respuestas de los participantes y todas las recomendaciones alcanzaron el consenso acordado. De las 16 recomendaciones, 14 alcanzaron un 100% de acuerdo y las dos restantes un 95%.

Laboratorio e imágenes, datos y seguimiento, acceso a estudios clínicos y tecnología

Recomendación 1. El ultrasonido es una herramienta útil y debe ser realizado en todo paciente con hemofilia para:

– Seguimiento de la salud articular, en búsqueda de sangrado subclínico.
– Manejo de los eventos hemorrágicos a fin de cumplir con un tratamiento correcto.
– Realización de procedimientos como la punción articular.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 85,71%, de acuerdo con reservas menores 4,76%, de acuerdo con reservas mayores 4,76%, en desacuerdo con reservas menores 4,76%.

Recomendación 2. Recomendamos el entrenamiento en ultrasonido de al menos una persona del equipo multidisciplinario en cada centro de atención.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 95,45%, de acuerdo con reservas menores 4,55%.

Recomendación 3. Todo paciente debe poder acceder a un centro de atención que cuente con un laboratorio con exámenes básicos de coagulación y de diagnóstico de hemofilia A y B. Este debe incluir el estudio de inhibidores y farmacocinética. Si se utilizan terapias de vida media prolongada y terapias de no reemplazo, se recomiendan métodos específicos para monitorización de estos tratamientos.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 86,36%, de acuerdo con reservas menores 9,09%, de acuerdo con reservas mayores 4,55%.

Recomendación 4. Dentro del diagnóstico, todo país debe contar con acceso a estudio genético para entregar consejería tanto al paciente como a su familia.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 81,82%, de acuerdo con reservas menores 18,18%.

Recomendación 5. Todo país tiene que contar con un sistema de registro actualizado una vez al año de portadoras, y de hombres y mujeres con hemofilia. Debe contener como mínimo los siguientes datos: tipo de hemofilia, fecha de nacimiento, sexo, gravedad, inhibidores, tipo de tratamiento y fallecidos; cuando sea posible, se incluirá también el número de episodios hemorrágicos.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 90,91%, de acuerdo con reservas menores 9,09%.

Recomendación 6. En todo país, las autoridades gubernamentales deben proveer las facilidades para poder desarrollar estudios clínicos sobre hemofilia; se sugiere su implementación de forma colaborativa.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 90,91%, de acuerdo con reservas menores 9,09%.

Recomendación 7. Recomendamos utilizar herramientas tecnológicas para facilitar la educación, los reportes, el manejo y el seguimiento de los pacientes con hemofilia. Su implementación debe ser promovida por los centros de tratamiento.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 86,36%, de acuerdo con reservas menores 13,64%.

Discusión

La incorporación del uso sistemático de la ecografía en los pacientes con hemofilia ha sido de gran valor. Su utilidad viene dada principalmente para cumplir dos importantes objetivos:

– Realizar el diagnóstico en eventos hemorrágicos agudos, ya sean articulares o musculares (sin retrasar la terapia hemostática), y monitorizar la efectividad y la duración necesaria del tratamiento[9-11].
– Pesquisa temprana de daño articular mediante su uso sistemático en la consulta *(point of care)*[12-15].

La utilidad del ultrasonido comparado con la técnica de imágenes de referencia, que es la resonancia magnética[16], resulta similar para los objetivos descritos y presenta las ventajas de su bajo costo, puede realizarse en niños sin requerir sedación, es rápida, puede analizarse más de una articulación en el momento de la consulta, puede hacerse en cualquier lugar físico y puede ser realizada por médicos no radiólogos, de acuerdo con la regulación de cada país[12,14,15,17]. Estos beneficios permiten al clínico hacer intervenciones tempranamente en el manejo de los pacientes; por ejemplo, logrando optimizar una profilaxis primaria[18].

El grupo de expertos considera que todo centro de hemofilia debe tener al menos un profesional que realice ultrasonido en el lugar de atención del paciente como *(point of care).*

Se requiere el entrenamiento en ultrasonido de al menos una persona del equipo multidisciplinario para realizar el diagnóstico ecográfico de los sangrados y la salud articular, ofreciendo así un manejo clínico adecuado en hemofilia[19]. Este profesional deberá entrenarse bajo programas certificados, presenciales o virtuales, con el fin de obtener un conjunto de habilidades para el diagnóstico por imágenes, también en pacientes pediátricos[15,19-21].

Toda persona con hemofilia debe tener acceso a estudios de laboratorio para el diagnóstico y el seguimiento de su enfermedad hemorrágica, incluyendo el estudio de inhibidores[22].

Los métodos tradicionales de una etapa para medir los niveles de factor VIII y de factor IX siguen siendo fundamentales, aunque presentan limitaciones diagnósticas en ciertos casos y dificultades para monitorear las nuevas terapias. Por ello, se recomienda combinar los ensayos de una etapa con ensayos cromogénicos (o de dos etapas) para lograr una evaluación más precisa[23-25].

Además, para monitorear la respuesta terapéutica e intentar un tratamiento personalizado es importante un enfoque multidisciplinario que incluya estudios de farmacocinética[26].

En los pacientes con hemofilia A que reciben terapia de no reemplazo se recomienda el uso de un ensayo cromogénico de factor VIII que contenga factor X bovino[24,25].

La valoración genética de la hemofilia es útil para predecir el riesgo de aparición de inhibidores, identificar mujeres portadoras y ofrecer diagnóstico prenatal que incluya la toma de decisiones reproductivas informadas, teniendo en cuenta las regulaciones legales en cada país[22,27].

El laboratorio de diagnóstico genético debe contar con protocolos estrictos que impliquen sistemas de clasificación correctos, acreditación y control de calidad[22]. La asesoría genética se inicia con un debido consentimiento informado y se considera como un componente esencial de la atención integral de la hemofilia, tanto para las personas afectadas como para sus familias, es decir, las personas con el diagnóstico y aquellas con riesgo de padecer la enfermedad[22,27,28].

Cada país debe contar con un registro que incluya a pacientes con hemofilia y otras coagulopatías congénitas, incluyendo a mujeres portadoras de hemofilia, las cuales, si presentan un nivel de factor VIII o de factor IX menor de 50 UI/dl se comportan como los varones con hemofilia leve (de acuerdo con el título del factor)[22]. Este registro servirá de herramienta de cabildeo ante las autoridades sanitarias decisoras, de la salud pública y la mediada por los seguros médicos, para lograr mejoras en cuanto a las terapias, los centros de tratamiento necesarios y los equipos de atención médica, y así mejorar de manera global el acceso de los pacientes a un cuidado integral de su enfermedad[29].

Estos registros pueden ser administrados por un hematólogo, una enfermera gestora o un gestor de registro; este último, que forme parte del equipo de profesionales que atienden a estos pacientes[22,30].

El registro puede estar en versiones con interfaz web, en Microsoft Access o en Excel, con la posibilidad de que los diferentes centros de tratamiento tengan acceso a la actualización de la información. Se sugiere que sea actualizado dos veces al año[31].

Desarrollar investigación en hemofilia permite documentar la evolución natural de la enfermedad, probar nuevas terapias, comparar diferentes tratamientos, documentar resultados y tomar decisiones relacionadas con gastos en el manejo[22].

Debido a que la hemofilia es un trastorno poco común, que afecta a una población reducida, se debería fomentar la investigación con colaboración nacional e internacional entre centros y países[22]. Esta aseveración está respaldada por guías internacionales que proponen el desarrollo de la investigación como una de las funciones de los centros de atención integral[4,22,28,32,33].

El registro correcto de los eventos de sangrado y la administración de medicación en el domicilio son

relevantes para evaluar la eficacia del tratamiento, ya que el médico tratante podría verificar la información de forma electrónica durante el control clínico habitual[34]. A lo largo de los años se han desarrollado herramientas de documentación electrónica, como dispositivos portátiles, para ayudar a abordar estas cuestiones, monitoreando más de cerca al paciente, lo que conduce a mejores resultados de la atención, una resolución más rápida de los problemas con la administración de la terapia y una mejor adherencia[35,36].

Los estudios más recientes han demostrado que las aplicaciones de salud que recopilan datos a través de dispositivos móviles o portátiles para realizar intervenciones en tiempo real tienen un mayor potencial para optimizar la atención de los pacientes con hemofilia[37].

Acceso a tratamiento, profilaxis y nuevas terapias

Recomendación 8. Debe asegurarse el acceso a todos los pacientes de cada país con diagnóstico de hemofilia, con y sin inhibidores, a un tratamiento durante toda la vida que incluya:

- Terapia de reemplazo: concentrados plasmáticos, recombinantes de vida media estándar y de vida media extendida.
- Agentes miméticos.
- Agentes rebalanceadores de la hemostasia.
- Agentes puente en pacientes con inhibidores.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 90,91%, de acuerdo con reservas menores 9,09%.

Recomendación 9. La profilaxis con agentes hemostáticos (de reemplazo y no reemplazo) debe iniciarse de manera temprana y ser el tratamiento estándar a lo largo de toda la vida de los pacientes con hemofilia grave con y sin inhibidores, y de aquellos con hemofilia moderada o leve con fenotipo hemorrágico (en pacientes con más sangrado de lo habitual relacionado con el nivel de factor).

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 95,45%, de acuerdo con reservas menores 4,55%.

Recomendación 10. Debido a que la hemofilia es una enfermedad crónica, que requiere tratamiento de alto costo, es importante que este sea considerado dentro del presupuesto de salud para garantizar el tratamiento idóneo y de forma continua para todo paciente diagnosticado.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 100%.

Recomendación 11. Se sugiere que la inclusión de nuevas terapias en los listados oficiales de medicamentos se realice de manera oportuna, basada en la mejor evidencia científica disponible y con sustento farmacoeconómico.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 95,45%, de acuerdo con reservas menores 4,55%.

Recomendación 12. Se recomienda el uso de herramientas de evaluación clínica y por imágenes de las estrategias de tratamiento adoptadas, que faciliten la documentación, el monitoreo de la evolución de la enfermedad y la evaluación del estado físico (salud articular), la capacidad funcional, los niveles de actividad, la participación y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con hemofilia.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 100%.

Discusión

La base del tratamiento de la hemofilia es prevenir los sangrados mediante una profilaxis a largo plazo (tratamiento profiláctico) y controlar las hemorragias agudas intercurrentes (tratamiento episódico), ya sea por reposición o sustitución de factores de la coagulación[8,22,28,38]. Dentro de las opciones disponibles de tratamiento de la hemofilia se encuentran[22,28]:

- Concentrados de factores de la coagulación para terapia de reemplazo, que pueden ser derivados de plasma y productos recombinantes, de vida media estándar o prolongada. Son muy seguros y eficaces para el tratamiento y la prevención de hemorragias; su eficacia disminuye por el desarrollo de anticuerpos inhibidores, que es la principal complicación, aumentando los episodios hemorrágicos y disminuyendo la calidad de vida del paciente.
- Terapias con agentes puente (concentrados de complejo protrombínico activado y factor VII recombinante activado), que se utilizan para la prevención y el tratamiento de los sangrados en pacientes con hemofilia A o B con inhibidor.
- Anticuerpos biespecíficos miméticos del factor VIII (emicizumab), como opción de profilaxis para pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores, de administración subcutánea, con vida media prolongada y alta eficacia en la prevención de episodios hemorrágicos.

La toma de decisiones sobre el tratamiento es un proceso desafiante y multifactorial para identificar la opción más adecuada para cada paciente, evaluando aspectos importantes del producto, como su eficacia, seguridad, calidad, pureza e inactivación viral. También deben considerarse el fenotipo hemorrágico, el estado articular y las preferencias del paciente, con el fin de mejorar la hemostasia, prevenir de manera eficaz las

hemorragias articulares, evitar o retrasar el desarrollo de artropatía hemofílica, y reducir las visitas a emergencias, los días de hospitalización, la necesidad de cirugías y el ausentismo escolar y laboral[22].

La evidencia científica demuestra que el tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia debe iniciarse en una etapa temprana con el objetivo de limitar el alcance de las hemorragias y reducir las complicaciones, y debe mantenerse durante toda la vida para cumplir los objetivos de la profilaxis, que son mantener la hemostasia y ofrecer una vida saludable y activa que permita participar de actividades físicas y sociales[22], lo que contribuye a mejorar los resultados en la salud articular[22,39-45]. Además, la administración de tratamiento profiláctico domiciliario favorece la adherencia terapéutica y mejora la calidad de vida de los pacientes[28].

Siendo la hemofilia una enfermedad rara, crónica y de alto costo, su tratamiento, específicamente en profilaxis, ayuda a prevenir la comorbilidad derivada de la enfermedad y ahorrar costos en cuanto a tratarla.

A pesar de los recientes avances, siguen existiendo necesidades insatisfechas y los pacientes con hemofilia continúan experimentando sangrados, deterioro funcional y articular, y dolor agudo y crónico, cuando existe evidencia del beneficio de la relación costo-efectividad de los tratamientos profilácticos para los pacientes con hemofilia[46-50].

El grupo de expertos señala que deben promoverse estudios farmacoeconómicos en todos los países, no solo considerando el precio del producto, sino también el costo de todo el proceso.

Dentro de las herramientas sugeridas para la evaluación del paciente con hemofilia se encuentran[22,51,52]:

– Herramientas para examen físico:
  - Puntaje de la FMH para examen físico (puntaje Gilbert)[53,54].
– Herramientas para medir el dolor:
  - Escala FACES de Wong-Baker[55,56].
  - Cuestionario Multidimensional del Dolor en la Hemofilia[57].
– Valoración de la enfermedad y eficacia de la terapia:
  - Pruebas de laboratorio (medición de inhibidores y titulación de factor).
  - Tasa anual de sangrado.
– Herramientas para medir la estructura y la función corporales en pacientes con hemofilia:
  - Puntaje de salud articular (HJHS, *Haemophilia Joint Health Score*)[54,58,59].
  - Estudios[60,61] por resonancia magnética[62], ultrasonido[12,63-65] y radiografías[66].
– Instrumentos para medir actividades y participación[67]:
  - Lista de actividades para pacientes con hemofilia (HAL, *Haemophilia Activities List*)[68-70].
  - Lista de actividades para pacientes con hemofilia pediátrica (PedHAL)[71-73].
  - Puntaje de independencia funcional en hemofilia (FISH, *Functional Independence Score in Hemophilia*)[74,75].
– Instrumentos para medir la calidad de vida relacionada con la salud:
  - EuroQol-5D[76-78].
  - SF-36[79,80].

Equipo multidisciplinario, formación y empoderamiento de asociaciones de pacientes, implementación de guías clínicas y fortalecimiento de políticas públicas

Recomendación 13. Para pacientes con hemofilia, el equipo básico de atención debería incluir un hematólogo pediatra, una enfermera terapista física y un consejero psicosocial entrenados en hemofilia, y acceso inmediato a un laboratorio especializado en coagulación. Un centro de hemofilia debe contar con un equipo multidisciplinario de especialistas entrenados en hemofilia para garantizar la atención integral de estos pacientes.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 72,73%, de acuerdo con reservas menores 22,73%, de acuerdo con reservas mayores 4,55%.

Recomendación 14. Las asociaciones deben generar actividades para gestionar los recursos que permitan el manejo integral de los pacientes. La formación técnica de la enfermedad tiene que ser impartida por el equipo de salud.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 81,82%, de acuerdo con reservas menores 9,09%, de acuerdo con reservas mayores 9,09%.

Recomendación 15. Todo país debería contar con una guía de tratamiento, que sea actualizada como máximo cada 5 años, y que incluya a la portadora y a la mujer con hemofilia.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 90,91%, de acuerdo con reservas menores 4,55%, en desacuerdo con reservas mayores 4,55%.

Recomendación 16. La decisión sobre el tratamiento debería incluir el componente económico y la asesoría científica del equipo de salud o del médico tratante.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo 81,82%, de acuerdo con reservas menores 9,09%, de acuerdo con reservas mayores 9,09%.

Discusión

En todo el mundo se reconoce la importancia de la atención integral para los pacientes con hemofilia, lo cual implica abordar todos los aspectos médicos y psicológicos que afectan tanto a los pacientes como a las familias. El objetivo principal de esta atención para pacientes con hemofilia es permitirles llevar su vida diaria como lo hacen las personas que no tienen la enfermedad, y para lograrlo es necesario tener un enfoque positivo y de colaboración entre las diferentes disciplinas de la salud[81].

La FMH propone un equipo básico formado por un director médico (normalmente un hematólogo pediatra), una enfermera coordinadora, un fisioterapeuta, un especialista en laboratorio y un asesor psicosocial. Todos ellos deben estar específicamente capacitados en los aspectos básicos de la enfermedad y su mejor abordaje. Por lo general, los pacientes más graves o con complicaciones de la enfermedad requieren tratamiento y atención integral brindada por un equipo extendido de especialistas[22].

Avanzando en la especialización de los equipos de atención a la hemofilia, el equipo multidisciplinario podría incluir especialistas en las áreas de hematología y pediatría, ortopedia y terapia física, odontología y cirujano dental, ginecología, asesor genético, enfermería, psicología y trabajo social, emergencias, tecnología clínica y farmacia clínica[81].

En muchos países latinoamericanos, las disparidades en el acceso a la atención médica son un desafío importante, a menudo exacerbado por las desigualdades socioeconómicas.

Las iniciativas de educación y concientización son cruciales para empoderar a los pacientes y sus familias a través de la organización de talleres, seminarios y campañas informativas para educar al público sobre condiciones de salud específicas, opciones de tratamiento y medidas preventivas.

Los conflictos entre grupos de pacientes y médicos pueden surgir de diversas fuentes, incluidas expectativas diferentes, fallas en la comunicación y desacuerdos sobre las decisiones de tratamiento. Un estudio realizado por Hullur et al.[82] indicó que la insatisfacción con el tratamiento y los desacuerdos con los médicos son causas comunes de conflicto, a menudo exacerbadas por largos tiempos de espera y consultas apresuradas. Comprender estos conflictos es esencial para fomentar un entorno sanitario colaborativo que priorice la atención centrada en el paciente. Los esquemas terapéuticos propuestos deben conciliarse con los pacientes y los familiares considerando las características de cada paciente, familia, entorno social y disponibilidad de fármacos.

Los grupos de pacientes desempeñan un papel muy importante en la mejora de la prestación de atención médica, la defensa de los derechos de los pacientes y la optimización de los resultados de salud en diversas afecciones médicas[83]. Están en una posición ideal para brindar educación centrada por pares y adaptada a las experiencias vividas de los pacientes. Este tipo de educación a menudo se enfoca en estrategias de autocuidado, apoyo emocional y consejos prácticos que pueden capacitar a los pacientes para que asuman un papel activo en la atención médica.

Por su parte, los profesionales de la salud son responsables de brindar educación médica basada en evidencias que abarquen el conocimiento clínico, las opciones de tratamiento y el manejo de condiciones de salud específicas. Esta educación a menudo incluye explicaciones detalladas de los procedimientos médicos, el manejo de medicamentos y las implicaciones de diversas opciones de tratamiento.

Al reconocer los distintos roles de cada grupo, los sistemas de salud pueden fomentar un entorno educativo más colaborativo y eficaz que, en última instancia, mejore la atención y los resultados de los pacientes.

Las guías de práctica clínica son enunciados que incluyen recomendaciones con el propósito de optimizar la atención al paciente, y están basadas en una revisión sistemática de las evidencias y una evaluación de los riesgos y los beneficios de las diversas opciones de tratamiento[84].

La implementación de guías de práctica clínica para enfermos con hemofilia es fundamental para mejorar la calidad de la atención médica y garantizar un enfoque basado en la evidencia. Lo recogido en este documento consiste en recomendaciones prácticas que ayudarán a los profesionales de la salud a manejar de forma adecuada a los pacientes con hemofilia. Algunos de los beneficios clave son[84,85]:

- Uniformidad y consistencia: las guías proporcionan un marco común para el manejo de la hemofilia, lo que ayuda a estandarizar las prácticas clínicas y reduce las variaciones en la atención.
- Mejora en la toma de decisiones: las guías basadas en la evidencia brindan información actualizada sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Esto permite a los médicos tomar decisiones informadas y personalizadas, lo que mejora potencialmente los resultados de cada paciente.

– Optimización de los recursos: al seguir las guías se evita el uso inapropiado de recursos médicos y se maximiza la eficiencia en el cuidado de los pacientes.
– Educación y empoderamiento del paciente y sus cuidadores: las guías también pueden ser útiles para educar a los pacientes y sus familias sobre la hemofilia, su manejo y la importancia del cumplimiento terapéutico.

Algunos estudios que evaluaron la frecuencia de revisión y actualización de las guías de práctica clínica indican que la frecuencia en su actualización es de entre 1 y 5 años después de la última publicación, dependiendo de los lineamientos de cada institución[86,87].

En muchos casos, las guías y los protocolos de tratamiento regionales son adaptaciones de guías internacionales al contexto local. El grupo de expertos recomienda actualizarlas al menos cada 5 años, dependiendo de la publicación de nueva evidencia que permita incluir terapias novedosas en los sistemas de salud, que resulten en una mejor atención a los pacientes mediante la optimización de recursos disponibles. Todos estos aspectos son contemplados por la última guía de la FMH, que sugiere la preparación de protocolos de tratamiento médico para garantizar la continuidad de la atención en caso de cambios en el personal de las clínicas[22].

Otro aspecto que hay que considerar para lograr una aproximación más adecuada de la atención a la hemofilia es la aplicación de las herramientas de economía de salud en el abordaje de esta enfermedad. La estimación de los costos directos e indirectos ha demostrado que la gravedad de la hemofilia se asocia con una mayor carga económica[2].

Con el objeto de superar las limitaciones de los análisis de costo-efectividad convencionales (donde la toma de decisiones depende más del impacto presupuestario a corto plazo que de una relación coste-efectividad «aceptable» alcanzada a muy largo plazo)[88], es indispensable considerar modelos innovadores de acceso en los sistemas de salud, incluyendo el rol de la farmacoeconomía en el proceso de adquisición de medicamentos, que permitan evaluar nuevas tecnologías sanitarias, con el objetivo de maximizar la utilización efectiva de los recursos disponibles y minimizar el impacto presupuestario.

La evaluación de tecnologías sanitarias es un proceso sistemático y multidisciplinario que tiene como objetivo identificar, evaluar y sintetizar toda la evidencia científica disponible para fundamentar las decisiones, que se puede aplicar a medicamentos, dispositivos médicos, vacunas, procedimientos y servicios para orientar la toma de decisiones en materia de políticas de salud[89-91]. Para ello se consideran los siguientes aspectos: caracterización del problema de salud específico y las alternativas de tratamiento actuales existentes; descripción de la tecnología bajo escrutinio; evidencia sobre seguridad, efectividad clínica (efectividad comparativa) y costo-efectividad; análisis del impacto presupuestario; análisis ético y consideraciones de cuestiones organizativas, sociales y legales[92].

Actualmente, en algunos países se están considerando modelos innovadores de acceso para ciertos productos, que son acuerdos entre fabricantes o productores de tecnologías sanitarias con financiadores o prestadores de salud, los cuales hacen posible el acceso (cobertura o reembolso) a tecnologías sanitarias bajo condiciones específicas[93], como por ejemplo los contratos de riesgo compartido.

Conclusión

La implementación de guías y recomendaciones de atención en hemofilia contribuye a una atención más efectiva, segura y centrada en el paciente. Se invita a todos los expertos en hemofilia de Latinoamérica a fomentar la colaboración entre centros y estimular la publicación de estudios latinoamericanos que presenten evidencias de la vida real sobre el manejo de la hemofilia, con el objetivo de tomar las mejores decisiones y brindar una atención médica personalizada a las personas con esta enfermedad.

Agradecimientos

Al Dr. G.F. Rojas Alba y a J.S. Vargas Segura, quienes participaron en la reunión presencial al inicio de este proyecto.

Financiamiento

Este Consenso Latinoamericano de Hemofilia fue posible gracias al patrocinio sin restricciones de la empresa Roche Servicios S. A. y a la colaboración de la empresa EDU-Pharma, quienes estuvieron a cargo del apoyo técnico-científico para la elaboración de este documento. Ningún miembro de la empresa patrocinadora ni de EDU-Pharma tuvieron influencia en las recomendaciones presentadas en este consenso.

Conflicto de intereses

M. Berro: conferencista para Roche, Werfen y Scienza Uruguay. M.G. Arbesú-Ponce: conferencista para NovoNordisk, Roche, Octapharma, Pfizer, CSL Behring,

Bayer y Takeda y ha participado en Advisory Boards para NovoNordisk, Roche, Pfizer, Bayer y Takeda. A.J. Bustinza-Álvarez: conferencista Roche, NovoNordisk y Takeda y ha participado en Advisory Boards para NovoNordisk. M.V. Canonico-Zavalla: NovoNordisk y ha participado en Advisory Boards para NovoNordisk y Takeda. C.P. Casas-Patarroyo: conferencista para Takeda, Roche, Octapharma, NovoNordisk, Pfizer y ha participado en Advisory Boards para Roche, Novonordisk Takeda Biopass. D. Castillo-González: conferencias para Roche. A.R. Estrada-Romero: ha sido conferencista para Roche, CSL Behrinng, NovoNnodisk, Viphor. N.E. Loayza-Urcia: ha participado conferencista para Roche y Octapharma y ha participado como Investigador Clínico para Roche. K. Moreno-Peñarrieta: conferencista para Roche y Takeda (shire) y ha participado en Advisory Boards para Roche. C. Ochoa: es conferencista para Roche Ecuador y ha participado en Advisory Boards para Medicamenta Ecuatoriana, Roche Ecuador. S. Oliva-Lara: conferencista para Pfizer, NovoNordisk y ha participado en Advisory Boards para Bayer, Pfizer, NovoNordisk, Roche y Octapharma. G. Ramos-Ramos: conferencista para Octapharma, Bayer, Novonordisk, Roche y Takeda, y ha participado en Advisory Boards para Siemens y Novonordisk. I. Rodríguez-Grecco: ha participado en Advisory Boards para NovoNordisk, Octapharma, CSL Behring. G.F. Rojas Alba: conferencista para Roche y Octapharma. P. Sepúlveda: ha participado en Advisory Boards para Roche y Novonordisk.

Los demás participantes declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gac Med Mex. 2013;149:308-21.
2. Peral C, De Lossada Juste A, Lwoff N, Espinoza-Cámac N, Casado MA, Burke T, et al. Economic and humanistic burden of moderate and severe hemophilia A and B in Spain: real-world evidence insights from the CHESS II study. J Heal Econ Outcomes Res. 2024;11:112-33.
3. Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, Hansen J, Olsson A, Bruzelius M, et al. Haemophilia early arthropathy detection with ultrasound and haemophilia joint health score in the moderate haemophilia (MoHem) study. Haemophilia. 2021;27:e253-9.
4. Boadas A, Ozelo MC, Solano M, Berges A, Ruiz-Saez A, Linares A, et al. Haemophilia care in Latin America: assessment and perspectives. Haemophilia. 2018;24:e395-e401.
5. Castillo González D, Lardoeyt Ferrer R, Almagro Vásquez D, Lam-Díaz RM, Lavaut-Sánchez K, Gutiérrez-Díaz A, et al. Prevalence of hemophilia in six Cuban provinces. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30:155-61.
6. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. Am J Hematol. 1998;59:288-94.
7. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171:542-6.
8. Coppola A, Franchini M, Pappagallo G, Borchiellini A, De Cristofaro R, Molinari AC, et al. Current choices and management of treatment in persons with severe hemophilia A without inhibitors: a mini-Delphi consensus. J Clin Med. 2022;11:1-10.
9. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patientse. Haemophilia. 2013;19:790-8.
10. Berro M, Elichiry M, Wasen K, Insagaray J, Rodríguez I. Use of ultrasound for evaluation of painful joint episodes perceived as haemarthrosis in adult patients with severe haemophilia. Haemophilia. 2018;24:e124-5.
11. Sierra Aisa C, Lucía Cuesta JF, Rubio Martínez A, Fernández Mosteirín N, Iborra Muñoz A, Abío Calvete M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia. Haemophilia. 2014;20:e51-7.
12. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost. 2013;109:1170-9.
13. Querol F, Rodríguez-Merchán EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. Haemophilia. 2012;18:e215-26.
14. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, Mormile M, Ventre I, Morfini M, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. Blood Rev. 2019;33:106-16.
15. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste V. Point-of-care ultrasonography in orthopedic management of hemophilia: multiple uses of an effective tool. HSS J. 2018;14:307-13.
16. Dobón M, Lucía JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2003;9:76-85.
17. Querol F, Rodríguez-Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. Haemophilia. 2012;18:e215-26.
18. Li J, Liu W, Guo XJ, Ding XL, Lyu BM, Xiao J, et al. [HEAD-US-C quantitative ultrasound assessment scale in evaluation of joint damage in patients with moderate or severe hemophilia A received on-demand versus prophylaxis replacement therapy]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2018;39:817-21.
19. Strike KL, Iorio A, Jackson S, Lawson W, Scott L, Squire S, et al. Point of care ultrasonography in haemophilia care: recommendations for training and competency evaluation. Haemophilia. 2015;21:828-31.
20. Strike K, Uy M, Lawson W, Squire S, Iorio A, Stein N, et al. Point-of-care ultrasonography in haemophilia care: training and competency for muscular haematomas. Haemophilia. 2018;24:335-7.
21. Bailey C, Bakeer N, Wood A, von Drygalski A, Steiner B, Quon D, et al. National Hemophilia Fundation for all bleeding disorders. Practice guidelines for implementation and use of musculoskeletal ultrasound in the management of individuals with hemophilia and other bleeding disorders. Endorsed by the Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation. August 8, 2020. (Consultado el 27-05-2024.) Disponible en: https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/MASAC%20%20MSKUS%20%20Guideline%20w%20ALL%20authors%20%20Aug.%202021.pdf.
22. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26:1-158.
23. Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and factor IX activity measurements for hemophilia diagnosis and related treatments. Semin Thromb Hemost. 2023;49:609-20.
24. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. Semin Thromb Hemost. 2017;43:331-7.
25. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, Chowdary P, Jenkins PV, Murphy P, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. Haemophilia. 2020;26:6-16.

26. Kraemmer D, Königsbrügge O, Moik F, Wildner B, Ay C, Pabinger I. Pharmacokinetic-guided versus standard prophylaxis in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2023;21:3432-49.
27. Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pavlova A. Insights into the molecular genetic of hemophilia A and hemophilia B: the relevance of genetic testing in routine clinical practice. Hamostaseologie. 2022;42:390-9.
28. Álvarez Román MT, coordinadora. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Real Fundación Victoria Eugenia. Madrid: Arán; 2022. Disponible en: https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf.
29. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, Batt K, D'Oiron R, Escuriola Ettingshausen C, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. Hematology. 2019;24:39-48.
30. Teixeira L, Saavedra V, Sousa Santos B, Ferreira C. Portuguese haemophilia registry. Set of variables for a computerized solution. Hamostaseologie. 2017;37:131-7.
31. Tran H, Yang R, Fischer K, Makris M, Konkle BA. The importance and evolution of bleeding disorder registries. Haemophilia. 2024;30(Suppl 3):21-8.
32. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008;14:361-74.
33. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, Wong RSM, Tran H, Yang R, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. Haemophilia. 2018;24:366-75.
34. Walker I, Sigouin C, Sek J, Almonte T, Carruthers J, Chan A, et al. Comparing hand-held computers and paper diaries for haemophilia home therapy: a randomized trial. Haemophilia. 2004;10:698-704.
35. Dirzu N, Hotea I, Jitaru C, Brinza M, Urian L, Peters MC, et al. Mobile health technology for the personalized therapy of hemophilia. Front Med. 2021;8:1-11.
36. Mondorf W, Siegmund B, Mahnel R, Richter H, Westfeld M, Galler A, Pollmann H. Haemoassist — a hand-held electronic patient diary for haemophilia home care. Haemophilia. 2009;15:464-72.
37. Zapotocka E, Batorova A, Bilic E, Boban A, Escuriola Ettingshausen C, Faganel Kotnik B, et al. First experience of a hemophilia monitoring platform: florio HAEMO. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6:1-9.
38. Góis ACL de, Rabelo DA, Marques TF, Sá NM de. Equidad en situaciones límite: acceso al tratamiento para personas con hemofilia. Rev Bioetica. 2022;30:181-94.
39. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost. 2012;10:359-67.
40. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT study). J Thromb Haemost. 2011;9:700-10.
41. Meijón Ortigueira MM, Álvarez-Román MT, De La Corte Rodríguez H, Butta Coll N, Jiménez-Yuste V. Long-term impact of primary prophylaxis on joint status in patients with severe hemophilia A. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:100005.
42. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017;15:2115-24.
43. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379:811-22.
44. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137:2231-42.
45. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. 2014;20:65-72.
46. Seth T, Garg K, Mandal PK, Datta A, Verma S, Hanagavadi S, et al. Cost-effectiveness analysis of low-dose prophylaxis versus on-demand treatment for moderate-to-severe hemophilia A in India. Hematology. 2023;28:2277497.
47. Colombo GL, di Matteo S, Elisa Mancuso M, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. Clin Outcomes Res. 2011;3:55-61.
48. Shen MC, Chou SC, Chiou SS, Lin PC, Chen YC, Lin HY, et al. Efficacy, safety and cost of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: a nationwide observational study in Taiwan. Haemophilia. 2023;29:1499-508.
49. Castillo-Gonzàles D, Álvarez Sardiñas I, Macías Abraham C, Muñoz Bedoya AG. Emicizumab in hemophilia A with inhibitors: clinical and economic impact of its use in a Cuban patient. AboutOpen. 2022;9:83-6.
50. Polack B, Trossaërt M, Cousin M, Baffert S, Pruvot A, Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. Haemophilia. 2021;27:e1-11.
51. Beeton K, Feldman B, Mulder K, Poonnoose P, Van der Net J, Young N. Compendio de herramientas de valoración — eLearning Platform. Federacion Mundial de la Hemofilia. 2017. (Consultado el 24-06-2024.) Disponible en: https://elearning.wfh.org/es/resource/compendio-de-herramientas-de-valoracion/.
52. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. Haemophilia. 2017;23:11-24.
53. Federación Mundial de Hemofilia. Puntaje de la FMH para examen físico (puntaje Gilbert) — eLearning Platform. Federación Mundial de Hemofilia. 2011. (Consultado el 03-07-2024.) Disponible en: https://elearning.wfh.org/es/resource/puntaje-de-la-fmh-para-examen-fisico-puntaje-gilbert/.
54. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. Haemophilia. 2019;25:e1-10.
55. Wong-Baker FACES Foundation. Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale. 2016. (Consultado el 03-07-2024.) Disponible en: https://wong-bakerfaces.org/.
56. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. Haemophilia. 2000;6:649-57.
57. Paredes AC, Costa P, Almeida A, Pinto PR. A new measure to assess pain in people with haemophilia: the multidimensional haemophilia pain questionnaire (MHPQ). PLoS One. 2018;13:e0207939.
58. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: a multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6:1-11.
59. World Federation of Hemophylia. Hemophilia Joint Health Score (HJHS) — eLearning Platform. World Federation of Hemophylia. 2011. (Consultado el 03-07-2024.) Disponible en: https://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-joint-health-score-hjhs/.
60. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. Haemophilia. 2010;16(Suppl 5):107-14.
61. Keshava SN, Gibikote S, Doria AS. Imaging evaluation of hemophilia: musculoskeletal approach. Semin Thromb Hemost. 2015;41:880-93.
62. Chan MW, Leckie A, Xavier F, Uleryk E, Tadros S, Blanchette V, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. Haemophilia. 2013;19:e324-34.
63. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, Poonnoose P, Rayner T, Hilliard P, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. Haemophilia. 2015;21:e210-22.
64. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, Martinoli C, Jiménez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. Expert Rev Hematol. 2018;11:253-61.
65. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, Gibikote S, Mahata KM, Kavitha ML, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. Clin Radiol. 2019;74:897.e9-16.
66. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson I. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop Relat Res. 1980;149:153-9.
67. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, Zwagemaker A, de Kleijn P, Pisters MF, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. Haemophilia. 2018;24:e33-e49.
68. Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. Haemophilia. 2006;12:36-46.
69. van Genderen FR, van Meeteren NLU, van der Bom JG, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. Haemophilia. 2004;10:565-71.
70. Kempton CL, Schutgens REG, Buckner TW, Fischer K. Shortening the Haemophilia Activities List (HAL) from 42 items to 18 items. Haemophilia. 2021;27:1062-70.
71. Schutgens REG. The Paediatric Haemophilia Activities List (pedHAL) in routine assessment: changes over time, child-parent agreement and informative domains. Haemophilia. 2019;25:953-9.
72. Kuijlaars IAR, van der Net J, Bouskill V, Hilliard P, Juodyte A, Khair K, et al. Shortening the paediatric Haemophilia Activities List (pedHAL) based on pooled data from international studies. Haemophilia. 2021;27:305-13.
73. Groen WG, van der Net J, Helders PJM, Fischer K. Development and preliminary testing of a paediatric version of the Haemophilia Activities List (pedHAL). Haemophilia. 2010;16:281-9.
74. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, Cherian RS, Padankatti S, Pazani D, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). Haemophilia. 2007;13:620-6.
75. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, Shyamkumar NK, Kavitha ML, Bhattacharji S, et al. Functional independence score in haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. Haemophilia. 2005;11:598-602.
76. Devlin N, Parkin D, Janssen B. An introduction to EQ-5D instruments and their applications. En: Methods for analysing and reporting EQ-5D data. Cham (CH): Springer; 2020. p. 1-22.

77. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Qual Life Res. 2010;19:875-86.
78. EuroQol. EQ-5D-5L. 2024. (Consultado el 03-07-2024.) Disponible en: https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/.
79. RAND Health Care. 36-item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care. 2016. (Consultado el 03-07-2024.) Disponible en: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html.
80. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. J Clin Epidemiol. 1998;51:903-12.
81. Nomura S. Current status and challenges in delivering comprehensive care for patients with hemophilia. J Blood Med. 2023;14:629-37.
82. Hullur HM, Dandekar AA, Raje SS. Doctor-patient interactions with respect to type of practice. Int J Community Med Public Health. 2020;7:537.
83. Henao C, Lis-Gutiérrez JP, Lis-Gutiérrez M. Inequality in access to healthcare: a Latin American perspective. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;(3):355.
84. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. National Academies Press (US); 2011. Disponible en: https://nap.nationalacademies.org/catalog/13058/clinical-practice-guidelines-we-can-trust.
85. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ. 1999;318:527-30.
86. Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. Implement Sci. 2014;9:1-9.
87. Alonso-Voello P, Martínez García L, Carrasco JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey. Implement Sci. 2011;6:1-8.
88. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. Gestión Clínica y Sanitaria. 2044;7:88-94.
89. Rejón-Parrilla JC, Espin J, Epstein D. How innovation can be defined, evaluated and rewarded in health technology assessment. Health Econ Rev. 2022;12:1-11.
90. World Health Organization. 2015 Global Survey on Health Technology Assessment by National Authorities: main findings. World Heal. World Health Organization; 2015. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789241509749.
91. World Health Organization. Evaluating properties, effects and impacts of health technology. World Health Organization/Sweden National Authority for Containment. 2021. (Consultado el 14-09-2024.) Disponible en: https://www.who.int/europe/activities/evaluating-properties-effects-and-impacts-of-health-technology.
92. Mincarone P, Leo CG, Sabina S, Sarriá-Santamera A, Taruscio D, Serrano-Aguilar PG, et al. Reimbursed price of orphan drugs: current strategies and potential improvements. Public Health Genomics. 2017;20:1-8.
93. Klemp M, Frønsdal KB, Facey K. What principles should govern the use of managed entry agreements? Int J Technol Assess Health Care. 2011;27:77-83.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Evaluación de la prevención secundaria de trombosis en pacientes del sector III de Zaragoza

Evaluation of secondary prevention of thrombosis in patients from sector III of Zaragoza

Olga Gavin-Sebastián[1], Victoria Murillo-Cortés[2], Manuela Dobon-Rebollo[1], Neus Canal-Díaz[3], Carolina Navas[3] y María Lloret-Avellá[3]*

[1]Departamento de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [2]Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital de Barbastro, Huesca; [3]IQVIA Information S.A., Madrid. España

Resumen

Introducción: *La tromboembolia venosa (TEV) es un desafío clínico significativo con escasa evidencia en la práctica clínica española.* **Objetivo:** *Evaluar las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de pacientes tratados con ACOD para prevenir secundariamente la TEV.* **Material y métodos:** *Estudio descriptivo, observacional, unicéntrico, longitudinal y retrospectivo en una cohorte de 118 pacientes con TEV del sector III de Zaragoza, tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para prevención secundaria, entre febrero de 2012 y julio de 2024.* **Resultados:** *De los 118 pacientes, 70 recibieron rivaroxabán y 48 apixabán. La edad media fue de 60,2 años, con diferencias significativas entre los grupos (rivaroxabán: 59,4 años; apixabán: 65,7 años; p = 0,0013). Un 26,3% presentaron factores de riesgo que justificaron el tratamiento anticoagulante. Las complicaciones incluyeron un 0,8% de eventos trombóticos y un 9,3% de eventos hemorrágicos, sin diferencias significativas entre los grupos. La edad y los factores de riesgo son determinantes en la prevención secundaria de la TEV.* **Conclusiones:** *Los ACOD en dosis de prevención secundaria son una alternativa eficaz y segura en pacientes con alto riesgo de retrombosis.*

Palabras clave: *Prevención secundaria. Enfermedad tromboembólica venosa. Trombosis venosa profunda. Embolia pulmonar. Anticoagulantes orales de acción directa. Factor de riesgo.*

Abstract

Introduction: *Venous thromboembolism (VTE) presents a significant clinical challenge, but there is currently a lack of evidence in clinical practice in Spain.* **Objective:** *To evaluate the epidemiological, clinical, and biological characteristics of patients treated with DOACs for secondary prevention of VTE.* **Material and methods:** *Descriptive, observational, single-centre, longitudinal and retrospective study of a cohort of 118 patients diagnosed with VTE in sector III of Zaragoza, who were prescribed anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants (DOACS) for secondary prevention, from February 2012 to July 2024.* **Results***: This study evaluated 118 patients, with 70 receiving rivaroxaban and 48 receiving apixaban. The mean age of the patients was 60.2 years, with significant differences between the treatment groups (rivaroxaban: 59.4 years; apixaban: 65.7 years; p = 0.0013). Additionally, 26.3% of patients had risk factors that justified the decision of suggesting anticoagulant treatment. Observed complications included 0.8% of thrombotic events and 9.3% of bleeding events, with no significant differences between groups. This analysis suggests that age and associated risk factors are determinants in the secondary prevention of VTE.* **Conclusions:** *DOACS administered at secondary prevention doses in selected patients represent an effective and safe alternative for patients at high risk of rethrombosis.*

Keywords: *Secondary prevention. Venous thromboembolic disease. Deep vein thrombosis. Pulmonary embolism. Direct oral anticoagulants. Risk factor.*

***Correspondencia:**
Olga Gavin-Sebastián
E-mail: ogavin@hotmail.es

Fecha de recepción: 21-12-2024
Fecha de aceptación: 30-01-2025
DOI: 10.24875/RHT.24000014

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):14-23
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La tromboembolia venosa (TEV) es un proceso caracterizado por la formación de un coágulo sanguíneo en la circulación venosa o arterial, interrumpiendo el paso normal de la sangre y causando diversas alteraciones, dependiendo del tipo de vaso que ocluya[1]. Las principales manifestaciones son la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP)[2].

La TEV es la afección cardiovascular aguda más frecuente después del infarto de miocardio y del ictus[3]. En España, la tasa de incidencia de la TVP oscila entre 53 y 162 casos por 100.000 habitantes, mientras que para la EP es de 39 a 115 casos por 100.000 habitantes[4,5]. Por otro lado, la TEV también se asocia con una importante tasa de mortalidad, siendo causa de más de 370.000 muertes en seis países europeos[6]. De hecho, cerca del 20% de los pacientes con EP mueren antes de 30 días tras el diagnóstico[7]. Además, la incidencia de la TEV está asociada con la edad, siendo ocho veces mayor en los pacientes con 80 años que en aquellos que tienen 50 años[4]. Teniendo en cuenta que se estiman en 8500 millones de euros los costes anuales asociados a la hospitalización, los gastos prevenibles y los gastos indirectos asociados a la enfermedad, se prevé que en los próximos años aumente sensiblemente la carga de estas patologías para los sistemas de salud en las poblaciones mayoritariamente envejecidas de la Unión Europea.

La TVP normalmente se origina en las válvulas del sistema profundo distal de los miembros inferiores y puede crecer progresivamente hacia territorio femoropoplíteo e ileocavo[7]. Las formas más distales tienen menor repercusión, y las formas más proximales tienen mayor relevancia clínica y una tasa más alta de complicaciones. También ocurre en otros niveles, como los miembros superiores, el eje espleno-portal, los senos venosos cerebrales o la vena renal[2]. La TVP provoca una oclusión total o parcial de la luz de una vena por un trombo en las extremidades, y puede dar lugar a que el trombo o coágulo se desprenda y provoque una EP, un infarto o un ictus[1,2,8]. Su diagnóstico se basa en la probabilidad pretest medida mediante escalas validadas (escala de Wells), el valor del dímero D y la ecografía Doppler[1,9,10].

La EP o se trata de una oclusión de la luz de la arteria de la circulación pulmonar por un trombo ocasionado *in situ* por daños locales, o por un émbolo trombótico originado en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. La presentación clínica es heterogénea, con síntomas como disnea, taquipnea, síncope e hipotensión, e incluso hay casos de EP incidental completamente asintomáticos. Al igual que la TVP, el diagnóstico se basa en la sospecha por signos clínicos y en la analítica sanguínea para evaluar el dímero D, y requiere confirmación diagnóstica con una prueba de imagen, preferentemente con una angiografía por tomografía computarizada, aunque también se pueden emplear otras como la gammagrafía de ventilación-perfusión o la angiografía convencional[11].

La TEV es una patología multifactorial que ocurre cuando en un mismo individuo suceden a la vez uno o más factores favorecedores: factores ambientales y factores relacionados con el paciente[1]. Los factores de riesgo se pueden dividir en: 1) identificables, si se logra filiarlos, o no identificables; 2) transitorios o permanentes; y 3) hereditarios o no[12]. Las enfermedades trombóticas arterial y venosa son expresiones diferentes de la misma patología, por lo que los factores de riesgo cardiovascular pueden ser favorecedores del evento, como la obesidad, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus*[12,13].

La TEV recurrente es la formación de un trombo en un segundo tiempo, independientemente de la localización del episodio previo, fenómeno que sucede con relativa frecuencia[2]. La incidencia de la TEV recurrente no parece depender de las manifestaciones clínicas del primer evento, pero con mayor frecuencia suele ocurrir de la misma forma clínica que aquel. Además, las recurrencias están en íntima relación con el factor que provocó el primer episodio. Así, en un estudio, el riesgo de TEV recurrente después de una TVP causada por un factor de riesgo identificable y transitorio, tras interrumpir la anticoagulación, fue del 3,3 % por paciente y año hasta los 24 meses[14]. El riesgo anual de recurrencia en los casos de TEV con factor de riesgo no identificado tras la retirada del tratamiento es del 10% en los primeros años, y aumenta hasta el 50% a los 10 años[15]. Estos pacientes representan un 25-30% del total de los pacientes con TEV[16].

El tratamiento de la TEV se basa en una anticoagulación temprana y adecuada, dividida en tres fases: aguda (5-21 días), inicial (3-6 meses) y extendida (más de 6 meses)[17,18]. La terapia anticoagulante se ajusta según el tipo de evento, su gravedad y las características del paciente. La fase primaria dura de 3 a 6 meses, siendo esta la duración mínima recomendada. Una vez finalizado el tratamiento inicial hay que reevaluar al paciente para conocer si existe necesidad o no de extender el tratamiento de forma indefinida para prevenir otros eventos trombóticos en el futuro, es decir, la prevención secundaria. No obstante, se debe tener

en cuenta que la instauración del tratamiento siempre tiene que estar condicionada por la reevaluación periódica del riesgo trombótico y hemorrágico[16].

En las guías de práctica clínica de la American Society of Hematology (ASH) del año 2020 se establecen una serie de recomendaciones para la selección de los pacientes que son candidatos a prevención secundaria de la trombosis recurrente con tratamiento anticoagulante extendido[19]. Los criterios se basan en identificar a los pacientes con TEV sin factor de riesgo identificado o con factores de riesgo permanentes, y en los casos más difíciles o dudosos utilizar métodos adicionales, como escalas pronósticas, dímero D o detección de trombosis venosa residual con ecografía, aunque estas herramientas no deben ser utilizadas de forma sistemática.

En el momento actual no existe una recomendación en las guías de práctica clínica sobre qué marcadores biológicos son indicadores de retrombosis, pero sí pueden ayudar a tomar decisiones, por lo que su determinación forma parte de la valoración del riesgo trombótico de los pacientes. El dímero D, que es un marcador de fibrinólisis, puede permitir evaluar el riesgo de recurrencia junto con otro marcador inflamatorio como es el factor VIII[20,21].

La terapia anticoagulante se puede administrar de forma inyectable con heparinas o fondaparinux, u oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)[10,22].

El tratamiento a largo plazo con AVK suele relacionarse con importantes limitaciones, como la necesidad de monitorización en el laboratorio del *International Normalized Ratio* (INR), lo que aumenta la complejidad del manejo terapéutico de los pacientes[23]. En cambio, los ACOD suponen una mejora en el tratamiento de estos pacientes debido a su rápido inicio de acción, su buena farmacocinética y su predecible biodisponibilidad oral, que permite que no sea necesaria la monitorización[10,24]. Además, en comparación con los AVK, los ACOD presentan un menor número de interacciones cuando se administran de forma concomitante con otros fármacos[25]. De hecho, en la actualidad, las guías de práctica clínica recomiendan los ACOD sobre los AVK con un nivel de recomendación y evidencia la en todos ellos, y para todas las fases del tratamiento[19,25-27].

En España, los ACOD solo están financiados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en los pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo[28], y para la profilaxis de TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla[29]. En consecuencia, se ha dificultado el acceso de los pacientes con TVP o EP a estos fármacos debido a su coste superior a corto plazo respecto a la alternativa terapéutica (los AVK)[30-32].

Por ello, el objetivo de este trabajo es evaluar las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes tratados con ACOD como prevención secundaria de la TEV, para lograr un mayor conocimiento de su seguridad y efectividad en la práctica clínica habitual en España.

Método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, observacional, unicéntrico, longitudinal y retrospectivo de una cohorte de 118 pacientes con diagnóstico de TEV del sector III de Zaragoza que tienen indicación de tratamiento anticoagulante como prevención secundaria.

El listado de pacientes, así como los datos epidemiológicos, clínicos y biológicos, se obtuvieron retrospectivamente de las historias clínicas electrónicas de pacientes vistos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en la consulta de hemostasia y trombosis del servicio de hematología. El periodo de recogida de los datos fue de febrero de 2012 a julio de 2024.

Se obtuvo la autorización para la investigación dentro del Sector Zaragoza III a través de la dirección del centro.

Población de estudio

Se incluyeron 118 pacientes mayores de 18 años que habían sufrido TEV y se encontraban en tratamiento con ACOD como prevención secundaria en el sector III de Zaragoza, con un mínimo de 6 meses de seguimiento y una ventana de 15 días. Se incluyeron aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento de prevención secundaria entre febrero de 2012 y diciembre de 2023. Se excluyeron los pacientes que rechazaron el tratamiento con anticoagulantes y aquellos en los que se identificó un factor de riesgo de TEV o una patología causante de trombosis que justificara otro tratamiento o la suspensión de este.

Recogida de los datos

Los datos se recabaron de la base de datos de la consulta de hemostasia y trombosis del servicio de hematología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza, que corresponde al sector III de Aragón. Para preservar la privacidad de los pacientes, se implementó un proceso de pseudoanonimización de los datos que consiste en la sustitución de información

Tabla 1. Descripción de las variables sociodemográficas según el tipo de tratamiento en prevención secundaria recibido

Variable	Apixabán	Rivaroxabán	Total	p
Edad (años) a la que padecieron la trombosis				
Media (DE)	65,67 (15,61)	56,39 (15,72)	60,16 (16,27)	0,0013
n válido	48	70	118	
Grupos de edad (años)				
< 40	3 (6,3%)	11 (15,7%)	14 (11,9%)	0,0015
40-49	7 (14,6%)	7 (10,0%)	14 (11,9%)	
50-59	5 (10,4%)	15 (21,4%)	20 (16,9%)	
60-69	8 (16,7%)	25 (35,7%)	33 (28,0%)	
70-79	15 (31,3%)	8 (11,4%)	23 (19,5%)	
≥ 80	10 (20,8%)	4 (5,7%)	14 (11,9%)	
n válido	48	70	118	
Sexo, n (%)				
Hombre	26 (54,2%)	48 (68,6%)	74 (62,7%)	0,1119
Mujer	22 (45,8%)	22 (31,4%)	44 (37,3%)	
n válido	48	70	118	

DE: desviación estándar.

identificable por códigos únicos, de manera que los datos no puedan ser directamente vinculados a individuos concretos sin información adicional. Los datos se almacenaron en un entorno seguro y solo el personal autorizado tuvo acceso a la clave de pseudoanonimización. Además, se cumplieron todas las normativas establecidas por el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea para asegurar la protección y la privacidad de los datos personales.

Análisis de los datos

En el análisis estadístico se utilizaron la media y la desviación estándar para presentar las variables cuantitativas, y el porcentaje para las variables cualitativas. Para la comparación de variables categóricas se empleó el test de χ^2, y para la comparación de variables continuas la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SAS Enterprise Guide, versión 7.15 (SAS Institute, Cary, NC). El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$ para todos los casos.

Resultados

Características sociodemográficas

Entre febrero de 2012 y julio de 2024 se evaluaron 118 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 70 estaban tratados con rivaroxabán y 48 con apixabán, ambos fármacos dirigidos al tratamiento en prevención secundaria de la TEV. En la tabla 1 se ofrece un resumen de las características sociodemográficas de la población estudiada. La media de edad fue de 60,2 (± 16,3) años y hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento, siendo menor en los pacientes tratados con rivaroxabán (59,4 ± 15,7 años) que en los tratados con apixabán (65,67 ± 15,6 años) ($p = 0,0013$). Además, al considerar los rangos de edad se observó que la mayoría de los pacientes tratados con rivaroxabán tenían entre 60 y 69 años (35,7%), frente al 16,7% de los del grupo de apixabán ($p = 0,0015$). El 62,7% de los pacientes incluidos eran hombres y no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto a sexo ($p = 0,1119$).

Factores de riesgo

En la figura 1 se muestran los motivos por los que se decidió el tipo de tratamiento en la indicación de prevención secundaria, cuyas distribuciones son las siguientes: el 33,1% de los pacientes padecieron trombosis de repetición, el 24,5% TVP proximal, el 19,5% EP y el 16,1% con TVP + EP. La trombosis portal y la TVP + trombosis inusual fueron menos frecuentes (4,2% y 2,5%, respectivamente).

En cuanto a los grupos de tratamiento, el 40% de los pacientes que tuvieron trombosis de repetición fueron tratados con rivaroxabán y el 22,9% con apixabán. En el caso de la EP, el apixabán fue suministrado en mayor medida, a un 37,5% de los pacientes, y el rivaroxabán se administró a un 7,1%. Respecto a la trombosis portal, todos los pacientes recibieron tratamiento

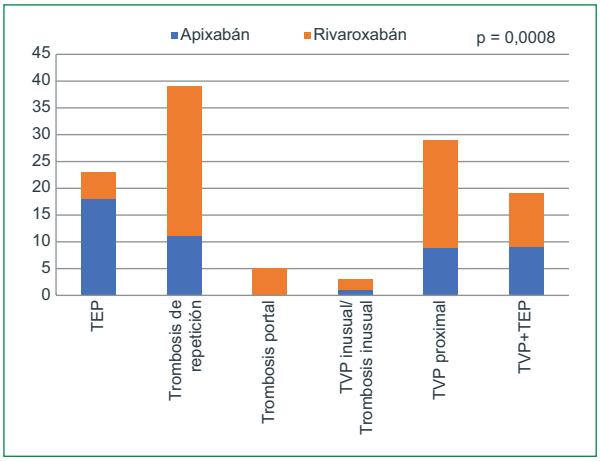


Figura 1. Tipo de evento según el tipo de tratamiento recibido.

con rivaroxabán (7,1%). Para la TVP inusual y la trombosis inusual, la distribución fue similar: el 2,9% de los pacientes fueron tratados con rivaroxabán y el 2,1% con apixabán. Del mismo modo, en los casos de TVP + EP el 14,3% de los pacientes fueron tratados con rivaroxabán, mientras que el 18,8% recibieron apixabán. Para la TVP proximal, la mayoría de los pacientes fueron tratados con rivaroxabán, mientras que el 18,8% recibieron apixabán.

Los análisis estadísticos realizados fueron significativos para los grupos de tratamiento. Entre las características basales de los pacientes, había más tratados con apixabán con EP (37,5%) y en el grupo de rivaroxabán solo había un 7,1% (p = 0,0008); la selección del fármaco se basaba en la práctica clínica habitual.

Por otro lado, el 64,6% de los pacientes no presentaron ningún tipo de trombofilia y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de trombofilia entre los dos grupos (p = 0,6895). La trombofilia genética fue el tipo más común (55,2%). Hubo 5 pacientes con trombofilia plasmática (17,2%), 4 pacientes con trombofilia genética y plasmática (13,8%), 3 pacientes con trombofilia adquirida (10,3%) y 1 paciente con trombofilia genética y adquirida (3,4%).

Un 26,3% de la muestra presentó algún factor de riesgo que favoreció la decisión de mantener el tratamiento con anticoagulante de forma extendida, más allá de los 6 meses. Entre ellos cabe destacar la enfermedad sistémica como la situación clínica más frecuente (51,6%). No obstante, se observó una diferencia entre los grupos de tratamiento, dado que en los pacientes tratados con rivaroxabán hubo un 46,7% de cirrosis, frente a un 0% con apixabán, y un 6,7% con movilidad reducida, frente a un 43,8% con apixabán, resultando en una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,0028) (Tabla 2).

La presencia de factores de riesgo como hipertensión arterial y dislipidemia fue significativamente mayor en el grupo de apixabán (60,4% y 58,3%, respectivamente) que en el grupo de rivaroxabán (37,1% y 35,7%, respectivamente) (p = 0,0128 y p = 0,0152) (Fig. 2). La obesidad también fue más prevalente en el grupo de apixabán (43,8%) que en el de rivaroxabán (12,9%) (p = 0,0002) (Fig. 2). En general, los pacientes tratados con apixabán presentaron un mayor número de factores de riesgo, con un 20,8% de pacientes teniendo cuatro o más factores de riesgo, en comparación con el 5,7% en el grupo de rivaroxabán (p = 0,0030) (Tabla 2).

Análisis de los resultados de laboratorio y diagnóstico por la imagen

En la tabla 3 se describen las variables de laboratorio según el tipo de tratamiento en prevención secundaria. Los niveles de dímero D (ngFEU/ml) medidos en el intervalo de tiempo entre la terminación del tratamiento y previo a la decisión de tratamiento en prevención secundaria oscilaron entre 29,0 y 2511,0 en el grupo de apixabán, y entre 79,0 y 3711,0 en el grupo de rivaroxabán. En concreto, los niveles medios de dímero D fueron significativamente más altos en el grupo de apixabán (691,7 ± 597,2) en comparación con el grupo de rivaroxabán (505,8 ± 609,3) (p = 0,0338). Los resultados de la comparación del resto de las variables no fueron estadísticamente significativos.

El seguimiento mayoritario realizado por imagen a los 6 meses según el tipo de tratamiento administrado en prevención secundaria fue mediante ecografía Doppler en el 60,2% de los pacientes.

Complicaciones desde el inicio de la prevención secundaria

Los pacientes llevaban una mediana de 1,8 (1,0-2,6) años en prevención secundaria desde la extracción de los datos. En la tabla 4 se presentan los diferentes tipos de complicaciones observadas en los pacientes desde el inicio de la prevención secundaria según el tratamiento recibido en ese estadio. Hubo un 0,8% que experimentaron un evento trombótico durante el periodo de observación y un 9,3% que experimentaron un evento hemorrágico; la mayoría de ellos fueron hemorragias menores (54,5%) (Fig. 3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre

Tabla 2. Descripción de las variables clínicas según el tipo de tratamiento en prevención secundaria recibido

Variable	Apixabán	Rivaroxabán	Total	p
Factor de riesgo que favorece la decisión de mantener el tratamiento según la situación clínica, n (%)				
No	32 (66,7%)	55 (78,6%)	87 (73,7%)	0,1489
Sí [2]	16 (33,3%)	15 (21,4%)	31 (26,3%)	
n válido	48	70	118	
Tipo de factor de riesgo que ha podido ser la causa o el precipitador del evento trombótico, n (%) [2]				
Cirrosis	0	7 (46,7%)	7 (22,6%)	0,0028
Enfermedad sistémica	9 (56,3%)	7 (46,7%)	16 (51,6%)	
Movilidad reducida	7 (43,8%)	1 (6,7%)	8 (25,8%)	
n válido	16	15	31	
Número de factores de riesgo presentados, n (%)				
0	4 (8,3%)	20 (28,6%)	24 (20,3%)	0,0030
1	6 (12,5%)	13 (18,6%)	19 (16,1%)	
2	14 (29,2%)	24 (34,3%)	38 (32,2%)	
3	14 (29,2%)	9 (12,9%)	23 (19,5%)	
≥ 4	10 (20,8%)	4 (5,7%)	14 (11,9%)	
n válido	48	70	118	

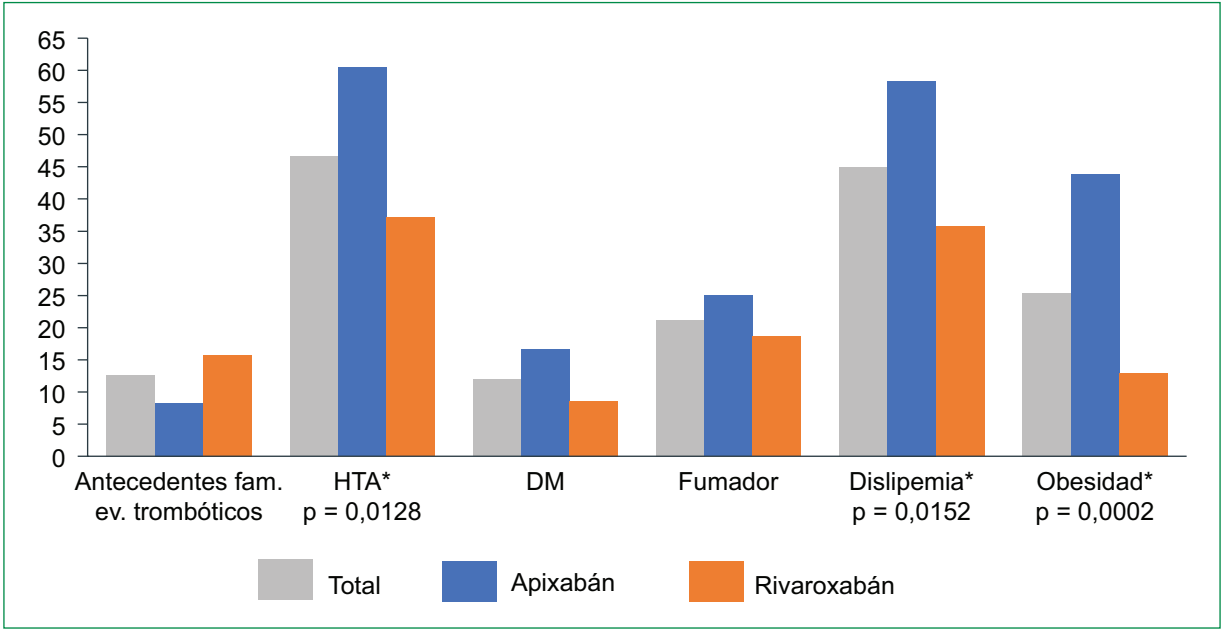


Figura 2. Tipo de factores que favorecen la decisión de mantener el tratamiento.

los dos grupos en cuanto a la aparición de estos eventos, ni se apreciaron diferencias respecto al tipo de evento hemorrágico en concreto.

En lo que respecta a la media de edad de los pacientes sin complicaciones hemorrágicas, fue de 61,4 (± 15,7) años, mientras que para aquellos con complicaciones fue de 48,2 (± 17,3) años. La diferencia en las edades medias entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p = 0,0160).

Discusión

Nuestro estudio ofrece información relevante sobre la seguridad y la eficacia de estos fármacos, así como sobre las características clínicas y demográficas que pueden influir en su selección y en los resultados. Los principales hallazgos se centran en las diferencias de edad, la incidencia de EP, las complicaciones y los factores de riesgo asociados con el tratamiento con rivaroxabán y apixabán.

Tabla 3. Descripción de las variables de laboratorio según el tipo de tratamiento en prevención secundaria recibido

Variable	Apixabán	Rivaroxabán	Total	p
Dímero D (ngFEU/ml) Media (DE) n válido	 691,65 (597,20) 34	 505,83 (609,31) 48	 582,88 (607,62) 82	0,0338
Dímero D (ngFEU/ml) - positivo/negativo, n (%) Negativo Positivo n válido	 23 (67,6%) 11 (32,4%) 34	 37 (77,1%) 11 (22,9%) 48	 60 (73,2%) 22 (26,8%) 82	0,3420
Factor VIII, n (%) Media (DE) n válido	 198,60 (91,38) 10	 163,29 (31,91) 41	 170,22 (50,18) 51	0,4336
Factor VIII- positivo/negativo, n (%) Negativo Positivo n válido	 7 (70,0%) 3 (30,0%) 10	 40 (97,6%) 1 (2,4%) 41	 47 (92,2%) 4 (7,8%) 51	0,0037
PFA, n (%) No Normal Acortado n válido	 10 (90,9%) 0 1 (9,1%) 11	 21 (61,8%) 8 (23,5%) 5 (14,7%) 34	 31 (68,9%) 8 (17,8%) 6 (13,3%) 45	0,1489

PFA: analizador de función plaquetaria.

Tabla 4. Descripción de las complicaciones desde el inicio de la prevención secundaria según el tipo de tratamiento en prevención secundaria recibido

Variable	Apixabán	Rivaroxabán	Total	p
Evento trombótico, n (%) No Sí n válido	 48 (100,0%) 0 48	 69 (98,6%) 1 (1,4%) 70	 117 (99,2%) 1 (0,8%) 118	0,4056
Evento hemorrágico, n (%) No Sí n válido	 45 (93,8%) 3 (6,3%) 48	 62 (88,6%) 8 (11,4%) 70	 107 (90,7%) 11 (9,3%) 118	0,3419
Tipo de evento hemorrágico, n (%) Hemorragia menor Hemorragia mayor Hemorragia clínicamente relevante n válido	 2 (66,7%) 0 1 (33,3%) 3	 4 (50,0%) 1 (12,5%) 3 (37,5%) 8	 6 (54,5%) 1 (9,1%) 4 (36,4%) 11	0,7802

El estudio se realizó en una cohorte retrospectiva de 118 pacientes en tratamiento con ACOD como indicación de prevención secundaria. De ellos, 70 recibían rivaroxabán (10 mg/24 h) y 48 apixabán (2,5 mg/12 h). La edad media de los pacientes fue de 60,2 años, y el 62,7% eran hombres (sin diferencias significativas por sexo). Estos datos van en consonancia con los principales estudios que dieron indicación a estos fármacos, que indican que la incidencia es mayor en los hombres en todos los grupos de edad si se excluyen los factores de riesgo específicos de las mujeres, como la anticoncepción hormonal y el embarazo[33,34].

En cuanto a la forma de presentación de la TEV, en nuestro estudio el 33,1% de los pacientes tuvieron trombosis de repetición, el 24,5% TVP proximal, el 19,5% EP aislada y el 16,1% TVP + EP de forma concomitante. En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes se encontraban bajo tratamiento de prevención secundaria habiendo sufrido más de un episodio de TEV, y en el resto podemos concluir que la TVP es más frecuente que la EP de forma aislada, y que la enfermedad se manifiesta en multitud de casos combinada con TVP + EP concomitante. Estos datos van en consonancia con los aportados por los estudios de indicación de los ACOD[33,34].

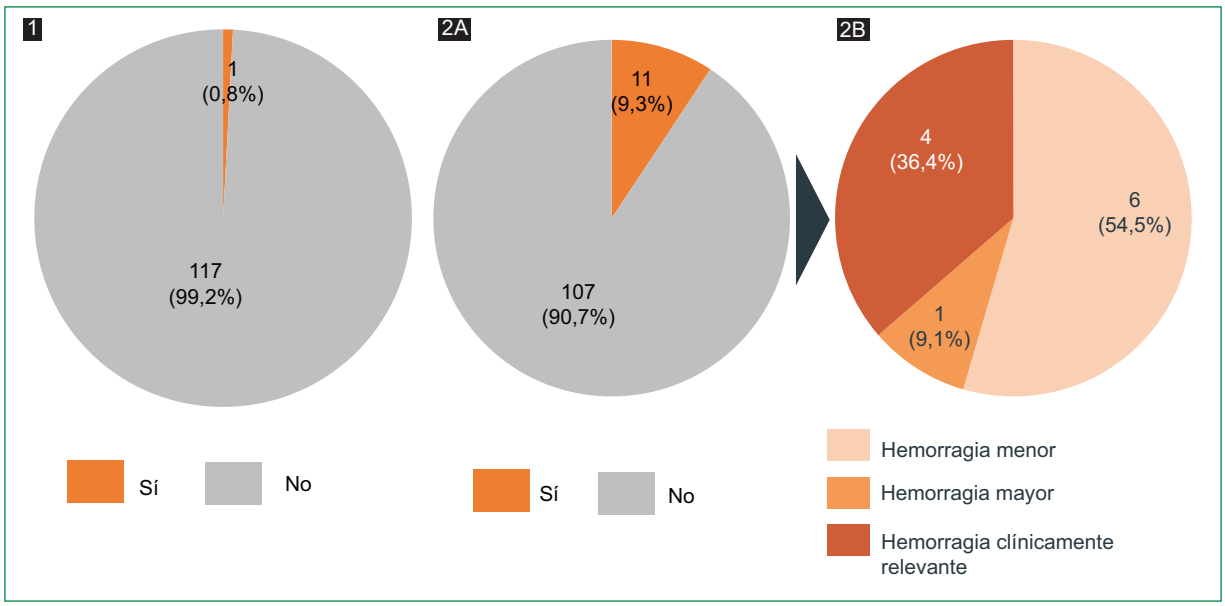


Figura 3. Presencia de complicaciones en los pacientes según tipo de evento. **1:** presencia de evento trombótico. **2A:** presencia de evento hemorrágico. **2B:** tipo de evento hemorrágico.

La utilidad de las pruebas de trombofilia para predecir el riesgo de recurrencia sigue siendo un tema debatido. Recibir un diagnóstico y la etiqueta de trombofilia puede generar inquietud y llevar a intervenciones innecesarias al paciente, en especial considerando que muchas personas con trombofilias de bajo riesgo, como el factor V Leiden en su forma heterocigota, no desarrollarán un evento de TEV ni tienen un riesgo elevado de recurrencias. Además, es importante destacar que la investigación sobre trombofilia hereditaria se ha centrado principalmente en poblaciones caucásicas; por ejemplo, el factor V Leiden es frecuente en este grupo, pero extremadamente poco común en poblaciones no caucásicas[35].

En consecuencia, aún no está claro si las pruebas de trombofilia influyen en las decisiones sobre la duración de la anticoagulación en la práctica clínica. El objetivo de las pruebas genéticas de trombofilia es detectar los estados protrombóticos hereditarios o adquiridos actualmente conocidos. En nuestra cohorte hemos identificado trombofilia en el 35,4% de los pacientes. Sin embargo, estos hallazgos no permiten tomar decisiones sobre la prevención secundaria basándonos únicamente en los resultados de dichas pruebas, ya que solo una proporción de los pacientes la presenta. Esto es concordante con los principales estudios citados en esta discusión, que reportan aproximadamente un 30% de pacientes con un estado protrombótico conocido. Tales resultados sugieren la probable existencia de otros estados protrombóticos aún no identificados y respaldan la teoría del modelo multifactorial en el desarrollo de la TEV.

Los factores de riesgo cardiovascular se encuentran entre los agentes causales de daño a la pared vascular que contribuyen a la aparición de TEV, por lo que resulta interesante estudiar su presencia en nuestra serie de pacientes. La mayoría de nuestros pacientes presentan hipertensión arterial (46,6%) o dislipidemia (44,9%).

Uno de los hallazgos más destacables fue la diferencia de edad entre los grupos de tratamiento, siendo los pacientes tratados con apixabán significativamente mayores que los del grupo de rivaroxabán (65,7 frente a 59,4 años; p = 0,0013). Esto podría explicarse por diferencias en la tolerabilidad o por preferencias clínicas, ya que el apixabán con frecuencia se recomienda en pacientes de mayor edad debido a su perfil más favorable en cuanto al riesgo de sangrado.

El mayor número de pacientes con EP en el grupo de apixabán (37,5% frente a 7,1%; p = 0,0008) plantea cuestiones importantes. Es posible que los pacientes tratados con apixabán tuvieran características basales de mayor riesgo, como obesidad (43,8% frente a 12,9%; p = 0,0002) o hipertensión arterial (60,4% frente a 37,1%; p = 0,0128), que pueden predisponer a una mayor incidencia de EP. Estos resultados refuerzan la necesidad de individualizar el tratamiento anticoagulante, considerando el perfil de riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.

En cuanto a las complicaciones, la tasa general de eventos hemorrágicos fue del 9,3%, mientras que los eventos trombóticos recurrentes fueron escasos (0,8%). Aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos en este aspecto, los hallazgos confirman que los ACOD son una opción segura en la práctica clínica, alineándose con estudios previos que han demostrado su eficacia y la menor necesidad de monitorización en comparación con los AVK.

Los pacientes llevaban una mediana de 1,8 (1,0-2,6) años en prevención secundaria en el momento de la extracción de los datos. En los estudios de registro se testa una duración de 24 meses, lo que nos permite comprobar que la extensión en el tiempo de la anticoagulación en prevención secundaria es segura y no conlleva una mayor aparición de eventos trombóticos, hemorrágicos u otros que motiven su suspensión o un cambio de tratamiento[33,34].

Comparativamente con la literatura existente, los resultados obtenidos coinciden con las recomendaciones de las guías de la ASH de 2020, que destacan a los ACOD como la opción preferida para la prevención secundaria de la TEV por su eficacia y perfil de seguridad.

Este estudio contribuye al conocimiento clínico al centrarse en población española, cuyo acceso a estos fármacos ha estado limitado por cuestiones económicas y de financiación. Además, los datos sobre factores de riesgo como la obesidad, la dislipidemia y la movilidad reducida respaldan investigaciones previas que subrayan la importancia de evaluar el contexto clínico del paciente antes de iniciar la terapia.

Las principales limitaciones de este trabajo son el tamaño de la muestra, que es reducido, probablemente debido a la situación de financiación de estos tratamientos en nuestro medio, y el diseño retrospectivo y unicéntrico, que también puede limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. Además, la falta de información sobre la adherencia al tratamiento podría haber influido en los resultados. Por último, aunque se identificaron diferencias significativas entre los grupos, es importante considerar que estas podrían deberse a factores no controlados en el análisis, como la gravedad inicial de la TEV o diferencias en el manejo clínico.

Conclusiones

Los ACOD a dosis de prevención secundaria son una alternativa segura y eficaz en los pacientes con indicación de tratamiento a largo plazo. Los datos resultantes de nuestro estudio indican que la selección de este tratamiento se debe basar en una evaluación integral del paciente, teniendo en cuenta los factores de riesgo trombótico, las características demográficas y las preferencias individuales, y su indicación debe reevaluarse de forma constante durante el seguimiento del paciente.

Son necesarios estudios multicéntricos y prospectivos para confirmar estos hallazgos y abordar las limitaciones del presente trabajo.

Financiamiento

Este estudio ha sido financiado por la Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia.

Conflicto de intereses

C. Navas y M. Lloret-Avellá son empleadas de IQVIA Information S.A.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. National Heart, Lung and Blood Institute. ¿Qué es el tromboembolismo venoso? NIH; 2022. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/tromboembolia-venosa#:~:text=El%20tromboembolismo%20venoso%20(TEV)%2C,profunda%20y%20la%20embolia%20pulmonar.
2. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA. 1998;279:458-62.
3. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2363-71.
4. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118:1340-7.
5. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J. 2020;41:522-9.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98:756-64.
7. IntraMed. Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Disponible en: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=89456.

8. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. Lancet. 1960;275:1309-12.
9. Muñoz Rodríguez FJ. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. Rev Clin Esp. 2020;220:41-9.
10. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola V-P, et al. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. 2020;73:497.e1-58.
11. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004;350:2257-64.
12. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2023;20:248-62.
13. Cukic V, Baljic R. The most common detected risk and etiologic factors of pulmonary thromboembolism. Mater Sociomed. 2012;24:223-6.
14. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130:1636-61.
15. Alonso-Beato R, Lago-Rodríguez MO, López-Rubio M, Gómez-Tórtola A, García-Fernández-Bravo I, Oblitas CM, Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P. Riesgo de recurrencia de la trombosis en pacientes con tromboembolia venosa asociada a COVID-19 y a cirugía [Risk of thrombosis recurrence among patients with COVID-19- and surgery-associated venous thromboembolism]. Rev Clin Esp. 2023 May;223(5):255-261. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2023.02.009. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37124998; PMCID: PMC10073585.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
17. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:32-67.
18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e419S-96S.
19. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4:4693-738.
20. López-Salvio YM, Herrera-Rodríguez LJ, Guzmán-Silahua S, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Dímero D: papel en patología trombótica. El Residente. 2018;13:12-22.
21. Tello-González A, Rubio-Jurado B, Íñiguez-Franco P, Rebolloso E, Cruz DEG, Salazar-Páramo M, et al. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica. El Residente. 2011;6:51-8.
22. Santos AT. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Rev Clin Esp. 2020;220:57-68.
23. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. Pharmacol Ther. 2011;130:46-58.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:799-808.
25. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.
26. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61:9-82.
27. Working Group of the SEC for the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism, Expert Reviewers for the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism, and the SEC Guidelines Committee; Working Group of the SEC for the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism; SEC Guidelines Committee. Comments on the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73:452-6.
28. Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, García-Bragado F, Navarro A, González P, et al. Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin K antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism. Farm Hosp. 2016;40:187-208.
29. BIFIMED. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de Financiación de los Medicamentos. Nomenclátor de marzo de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=605460.
30. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. AEMPS; 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf?x12095.
31. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Nota de prensa. 2020. Disponible en: https://www.separ.es/node/1861.
32. Sociedad Española de Cardiología (SEC). Nota de prensa: La SEC apoya el uso de anticoagulantes de acción directa para tratar el tromboembolismo pulmonar. 2020. Disponible en: https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/11652-la-sec-apoya-el-uso-de-anticoagulantes-de-accion-directa-para-tratar-el-tromboembolismo-pulmonar.
33. Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376:1211-22.
34. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368:699-708.
35. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. Haematologica. 2007;92:1107-14.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Análisis asistido por inteligencia artificial de la eficacia, la seguridad y la eficiencia de concentrados de factor VIII pegilados en la hemofilia A basado en las fichas técnicas

Artificial intelligence-assisted analysis of efficacy, safety, and efficiency of pegylated factor VIII concentrates in hemophilia A based on product inserts

Manuel Rodríguez-López[1], Michael Calviño-Suárez[2], Ramiro Núñez-Vázquez[3] y Raquel Ocampo-Martínez[1]*

[1]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigacion Sanitaria Galicia-Sur (IISGS), EOXI Vigo, Vigo, Pontevedra; [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña; [3]Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España

Resumen

Introducción: *Existen distintos concentrados de factor VIII pegilados, con características diferentes.* **Objetivo:** *Evaluar el uso de la IA básica, específicamente ChatGPT-4o (OpenAI®), para comparar los distintos CFVIII pegilados ante la falta de estudios comparativos directos y las limitaciones de las comparaciones indirectas.* **Material y método:** *Se comparan Adynovi®, Jivi® y Esperoct®, a partir de sus fichas técnicas, con cálculos basados en un paciente promedio de 70 kg. ChatGPT4o realiza análisis estadísticos para comparar la eficacia (tasa anualizada de sangrado [TAS]) y el consumo de factor.* **Resultados:** *ChatGPT4o sugiere que Esperoct® (50 UI/kg, 2 veces/semana) es el régimen más costo-eficiente por consumo anual y TAS baja. Adynovi® muestra un perfil de seguridad ligeramente favorable, sin diferencias estadísticamente significativas en TAS o consumo anual de factor (p > 0,05) entre regímenes, sugiriendo similar eficacia entre las opciones.* **Conclusiones:** *Aunque las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas son herramientas validadas para comparaciones indirectas en hemofilia, presentan limitaciones. ChatGPT4o podría ayudar a abordarlas sin sustituir la validación clínica. La inteligencia artificial, incluyendo ChatGPT4o, podría mejorar la accesibilidad y la precisión de las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas, pero aún requiere una validación continua.*

Palabras clave: *Inteligencia artificial generativa. ChatGPT. CFVIII pegilados. Hemofilia A.*

Abstract

Introduction: *There are different pegylated factor VIII concentrates, with different characteristics.* **Objective:** *To evaluate the use of basic AI, specifically ChatGPT-4o (OpenAI®), to compare different pegylated CFVIII products due to the lack of direct comparative studies and the limitations of indirect comparisons.* **Material and method:** *Adynovi®, Jivi® and Esperoct® are compared from their data sheets, with calculations based on an average patient weighing 70 kg. ChatGPT4o performs statistical analyses to compare efficacy (annualised bleeding rate [ABR]) and factor consumption.* **Results:** *ChatGPT4o suggests that Esperoct® (50 IU/kg, 2 times/week) is the most cost-efficient regimen by annualised consumption and low ABR. Adynovi® shows a slightly favourable safety profile, with no statistically significant differences in ABR or annual factor consumption*

***Correspondencia:**
Manuel Rodríguez-López
E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-11-2024
Fecha de aceptación: 30-01-2025
DOI: 10.24875/RHT.24000005

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):24-28
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

(p > 0.05) between regimens, suggesting similar efficacy between the options. **Conclusions:** *Although matching-adjusted indirect comparisons are validated tools for indirect comparisons in haemophilia, they face limitations. ChatGPT4o could help address them without replacing clinical validation. Artificial intelligence, including ChatGPT4o, could improve the accessibility and accuracy of matching-adjusted indirect comparisons, but still requires ongoing validation.*

Keywords: *Generative artificial intelligence. ChatGPT. Pegylated FVIIIC. Hemophilia A.*

Introducción

En España, actualmente están disponibles tres concentrados de FVIII (CFVIII) de vida media extendida, en los cuales la técnica empleada para la prolongación de la semivida plasmática ha sido la pegilación. Estos CFVIII pegilados (rurioctocog alfa pegol, damoctocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol) presentan características estructurales y farmacocinéticas que permitirían definirlos como productos de vida media extendida[1], aunque esto solo se traduce en una mejora marginal en cuanto a la ampliación del intervalo de administración (Tabla 1) en la mayoría de los pacientes. Los datos farmacocinéticos, así como los resultados de eficacia, no son necesariamente comparables entre distintos ensayos clínicos realizados con estas moléculas por las diferencias metodológicas y del perfil de pacientes estudiados. Estos productos han demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento y la prevención del sangrado en pacientes con hemofilia A en distintos escenarios, tanto en ensayos clínicos como en la vida real. Ante la falta de estudios *head to head* que comparen los diferentes concentrados, las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas han demostrado su utilidad para ayudar en la toma de decisiones clínicas en la hemofilia A, Con todo, la utilidad está ligada al rigor metodológico y al mantenimiento de un contexto clínico adecuado. La falta de consistencia y de medidas de contexto puede limitar la aplicabilidad de los resultados, y estos nunca deben sustituir al juicio clínico[2].

El objetivo del presente estudio fue evaluar el potencial de uso de la inteligencia artificial (IA) básica, en este caso ChatGPT4o (OpenAI®), como herramienta para comparar los distintos CFVIII pegilados, ante la ausencia de estudios comparativos directos y por las limitaciones de las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas.

Método

Se toman como referencia para la comparación los datos comunicados en las fichas técnicas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos[3-5] y se procede a efectuar los análisis estadísticos propuestos por ChatGPT4o, con el fin de comparar la eficacia, la seguridad y la eficiencia, considerando para los cálculos un paciente promedio de 70 kg de peso. De acuerdo con los resultados, se le solicita, a igualdad de precio, que recomiende cuál es el tratamiento con mejor ratio coste-eficiencia (Tabla 1).

Resultados

En primer lugar, basándose en los resultados de la figura 1, ChatGPT4o efectúa un análisis descriptivo y concluye que, para maximizar la eficacia y minimizar la frecuencia de administración, Esperoct® en dosis de 50 UI/kg cada 4 días sería preferible en términos de control del sangrado. Si el costo anual es una preocupación, y una eficacia levemente menor es aceptable, Jivi® semanal podría ser una opción viable por su menor consumo de UI/kg. Según las diferencias observadas en el consumo anual y la tasa anualizada de sangrado (TAS), el régimen menos recomendable sería el de Esperoct® 75 UI/kg semanal, debido a su TAS elevada (3,57). Aunque el consumo anual es relativamente bajo, la efectividad en la reducción de sangrados es menor, lo cual podría implicar un control insuficiente de los episodios hemorrágicos en los pacientes (Fig. 1).

Se le pide a ChatGPT4o que efectué un análisis estadístico más profundo y justifique las técnicas seleccionadas para llevarlo a cabo. Selecciona un test de ANOVA y la prueba de Kruskal-Wallis. ¿Por qué? Justifica el uso de ANOVA porque es especialmente útil si los datos cumplen supuestos de normalidad en cada grupo de análisis y homogeneidad de varianzas entre los grupos, siendo un análisis paramétrico robusto para comparar múltiples grupos de manera eficiente. Considera el uso de la prueba de Kruskal-Wallis por ser una alternativa no paramétrica al ANOVA, ideal cuando los datos no cumplen los supuestos de normalidad o homocedasticidad. No considera la prueba t porque está comparando varios productos, ni la χ^2 al estar considerando datos continuos, no categóricos.

En relación con la TAS, el análisis con ANOVA muestra un valor de p de 0,80 (> 0,05), razón por la que

Tabla 1. Concentrados de factor VIII pegilados disponibles en España

Medicamento (año de autorización)	Laboratorio titular	Principio activo	Origen/células cultivo	Vida media F8 (h)	Posología, profilaxis
Adynovi® (2018)	Baxalta Innovations GmbH	Rurioctocog alfa pegol	CHO	14,7	3 a 4 días
Jivi® (2019)	Bayer AG	Damoctocog alfa pegol	BHK	17	3 a 7 días
Esperoct® (2019)	NovoNordisk A/S	Turoctocog alfa pegol	CHO	14-20	4 días

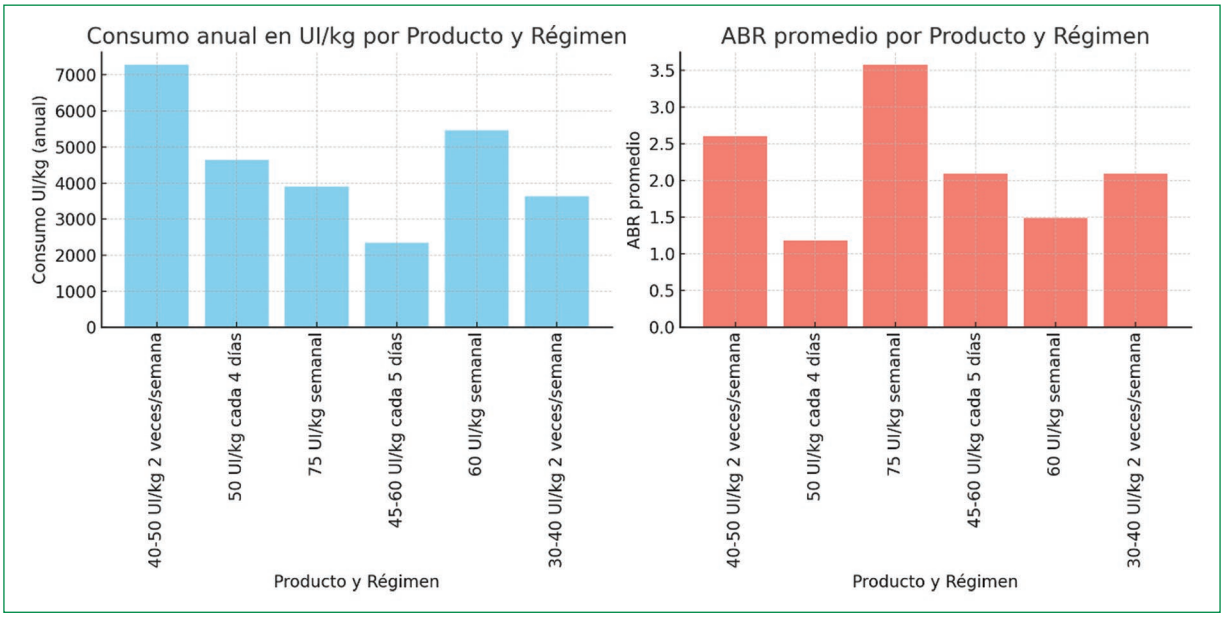


Figura 1. Grafica de consumos y tasas anualizadas de sangrado por producto y régimen.

indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en las TAS promedio entre los productos y regímenes analizados. La prueba de Kruskal-Wallis arroja un valor de p de 0,64, con lo que ambos análisis indican que las diferencias observadas en las TAS entre los productos y regímenes no son estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En cuanto al consumo anual de factor, el análisis con ANOVA muestra un valor p de 0,22, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en el consumo anual en UI/kg entre los productos y regímenes. La prueba de Kruskal-Wallis muestra un valor p de 0,30. Ambos análisis indican que no hay diferencias estadísticamente significativas en el consumo anual entre los productos y regímenes ($p > 0,05$).

Respecto a la seguridad, en general, Adynovi® tiene un perfil de seguridad ligeramente favorable en comparación con Jivi® y Esperoct®, especialmente en términos de reacciones inmunitarias y eventos adversos graves. Las reacciones adversas graves, como la anafilaxia, son menos frecuentes en comparación con las complicaciones relacionadas con anticuerpos anti-PEG observadas con los otros productos.

Cuando se le pide que efectúe un análisis de coste-eficiencia y recomiende un producto y un régimen, asumiendo el mismo coste unitario para las tres opciones, ChatGPT4o concluye que la mejor opción es Esperoct® cada 5 días, seguido del Jivi® cada 7 días. Si el objetivo es maximizar la eficiencia en relación al costo-eficacia bajo un mismo coste unitario, Esperoct® en régimen de 50 UI/kg cada 4 días se perfila como la opción más costo-eficiente en términos de balance entre bajo consumo anual (4641 UI/kg) y baja TAS (1,18), seguido por Jivi® en régimen semanal de 60 UI/kg, con menor consumo anual (3276 UI/kg) que Esperoct®, pero con una TAS ligeramente más alta (1,49).

Analizando si existen diferencias estadísticamente significativas en términos de eficiencia, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis se obtiene un valor de p de 0,30 (p > 0,05) para el consumo anual de factor y de 0,64, para la TAS. Esto sugiere que, en términos de eficiencia, las diferencias observadas entre los productos y regímenes no son lo bastante significativas como para afirmar que un régimen o producto es notablemente superior en cuanto a eficiencia.

Discusión

En el momento actual, a diferencia de la IA, las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas son herramientas estadísticas perfectamente validadas para la comparación de productos en la hemofilia A, y se han realizado para distintos CFVIII. Por ejemplo, en 2019, Batt et al.[6] concluyeron que, al comparar damoctocog alfa pegol con otros CFVIII, como efmoroctocog alfa, rurioctocog alfa pegol y octocog alfa, la TAS era similar, pero el uso de factor era un 20-40% menor. Con todo, esta comparación indirecta emparejada ajustada presenta limitaciones: características basales no documentadas, ausencia de un grupo de referencia común y diferencias en la duración de la exposición al tratamiento, entre otras. ChatGPT4o podría mitigar algunas de las limitaciones de las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas, aunque no podría eliminarlas por completo debido a la naturaleza intrínseca de los datos y las limitaciones de los estudios indirectos. Por ejemplo, no podría compensar por completo la falta de un grupo de referencia común ni las limitaciones de superposición de poblaciones, ya que estos problemas son estructurales. Por otro lado, como siempre se recuerda, son fundamentales la calidad y la exactitud de los datos de entrenamiento empleados. En otras comparaciones indirectas emparejadas ajustadas[7,8] también se han reportado limitaciones similares, por lo que los resultados, siendo interesantes, deben interpretarse con cautela y obligan a una confirmación adicional para su aplicación clínica. ChatGPT4o muestra capacidad para consolidar grandes cantidades de información de diferentes fuentes[9], pudiendo presentarla de manera accesible, pero su uso aún requiere la validación necesaria para estos fines. Con todo, en nuestra opinión, el análisis comparativo efectuado entre los productos pegilados es bastante exacto y entra dentro de la lógica, tanto por su estructura como por los resultados reportados. Los tres CFVIII comparados han mostrado eficacia y seguridad, cumpliendo sin problemas la función para la que fueron diseñados. Sin embargo, por el adecuado equilibrio entre consumo, carga de tratamiento y eficacia, probablemente Esperoct® a la dosis de 50 UI/kg, dos veces por semana, resulte la opción de tratamiento más adecuada entre los productos pegilados comparados.

Conclusiones

ChatGPT4o y otras plataformas de IA tienen el potencial de mejorar la eficiencia, la precisión y la accesibilidad de las comparaciones indirectas emparejadas ajustadas en hemofilia A, al simplificar el manejo de datos complejos y la interpretación de los resultados. Su integración en el proceso puede contribuir a comparaciones más robustas y a una mejor comunicación de los hallazgos, beneficiando tanto a investigadores como a clínicos y pacientes. Con todo, ChatGPT4o y otras plataformas de IA requieren procesos de validación continua que permitan implementar su uso generalizado para análisis de estas características.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII — a critical review of the evidence. Haemophilia. 2018;24:348-58.
2. Batt K, Klamroth R, Mancuso ME, Tiede A, Mantovani LG. The importance of clinical context and consistency in methodology when using matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) to compare outcomes. Int J Gen Med. 2024;17:3927-32.
3. Esperoct, ficha técnica. EMA. (Consultado el 5/11/2024.) Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160170/anx_160170_es.pdf.
4. Adynovi, ficha técnica. EMA. (Consultado el 5/11/2024.) Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139593/anx_139593_es.pdf.
5. Jivi, ficha técnica. EMA. (Consultado el 5/11/2024.) Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230623159402/anx_159402_es.pdf.
6. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. J Blood Med. 2019;10:147-59.
7. Kessler C, Corrales-Medina FF, Mannucci PM, Tarantino MD. Matching-adjusted indirect comparison between personalized prophylaxis with simoctocog alfa versus standard prophylaxis with emicizumab in adults with hemophilia A. Blood. 2023;142(Suppl 1):5482.
8. Kessler CM, Corrales-Medina FF, Mannucci PM, Jiménez Yuste V, Tarantino MD. Clinical efficacy of simoctocog alfa versus extended half-life recombinant FVIII concentrates in hemophilia A patients undergoing personalized prophylaxis using a matching-adjusted indirect comparison method. Eur J Haematol. 2023;111:757-67.
9. Van de Wyngaert C, Iarossi M, Hermans C. How good does ChatGPT answer frequently asked questions about haemophilia? Haemophilia. 2023;29:1646-8.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inhibidores del factor XI: ¿se puede mejorar la eficacia y seguridad de AVK y ACOD?

Factor XI inhibitors: can the efficacy and safety of VKAs and DOACs be improved?

José A. Páramo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Resumen

Los anticoagulantes orales de uso clínico, representados por los antivitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), han demostrado su eficacia en la prevención y tratamiento de numerosos problemas trombóticos arteriales y venosos, pero su empleo se asocia con un aumento de complicaciones hemorrágicas. La inhibición del factor XI emerge como una estrategia prometedora en el tratamiento de esos procesos, pero con una menor incidencia de hemorragias, por la menor contribución de este factor en la hemostasia en relación con su importante papel en la trombosis. Ello ha favorecido el desarrollo clínico de diversos grupos de inhibidores del factor XI, tales como oligonucléotidos antisentido, anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas. Estos agentes han demostrado marcada eficacia y seguridad en estudios en fase II, y se están completando estudios en fase III en la prevención y tratamiento de trombosis venosas y arteriales, motivo de la presente revisión.

Palabras clave: *Inhibidores factor XI. Trombosis venosa. Trombosis arterial. Infarto agudo de miocardio. Cáncer y trombosis.*

Abstract

Current available anticoagulants, represented by vitamin K antagonists (AVKs) and direct oral anticoagulants (ACODs), have demonstrated their efficacy in the prevention and treatment of venous and arterial thrombosis, but they are associated with an increase of bleeding complications. Inhibition of factor XI has emerged as a promising strategy to mitigate bleeding while preserving antithrombotic efficacy, because factor XI inhibition uncouples thrombosis from hemostasis. A variety of novel drugs, including antisense oligonucleotides, monoclonal antibodies and small molecules, have demonstrated both efficacy and safety in phase II trials, with phase III studies ongoing, which are covered in the current review.

Keywords: *Factor XI inhibitors. Venous thrombosis. Arterial thrombosis. Acute myocardial infarction. Cancer and thrombosis.*

Correspondencia:
José A. Páramo
E-mail: japaramo@unav.es

Fecha de recepción: 05-11-2024
Fecha de aceptación: 26-02-2025
DOI: 10.24875/RHT.24000006

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):29-35
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La trombosis en territorio arterial y venoso, causante de cuadros clínicos como el infarto agudo de miocardio, el ictus isquémico y la tromboembolia venosa (TEV), es una causa importante de morbimortalidad. Es por ello que la terapia anticoagulante, basada fundamentalmente en el empleo de heparinas, antivitamina K (AVK) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) es de gran eficacia en la prevención y tratamiento de la trombosis, pero no están exentos de complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas, como la hemorragia intracraneal, de curso potencialmente fatal[1,2]. La heparina y la AVK actúan sobre diversos factores de la coagulación, mientras que los ACOD lo hacen sobre dianas específicas, lo que conlleva un menor riesgo hemorrágico, pero aún clínicamente importante (Fig. 1)[1,2].

El factor XI, un precursor del sistema de contacto de la cascada de la coagulación, juega un papel escaso en la hemostasia, pero contribuye significativamente a la propagación de la trombosis[3]. Son diversas las evidencias experimentales y clínicas que apoyarían este hecho: sujetos con déficit congénito de factor XI presentan escasas complicaciones hemorrágicas y una reducción del riesgo trombótico, estudios epidemiológicos indican un riesgo elevado de trombosis venosa en sujetos con niveles elevados de factor XI y la inhibición de este factor reduce la trombosis en modelos animales sin aumentar la hemorragia[4-7].

El factor XI es una serina proteasa sintetizada fundamentalmente en el hígado, que es convertido en factor XI activo (FXIa) por acción del factor XII o trombina. Durante el proceso hemostático la activación de la coagulación es dependiente de la vía del factor tisular (FT) que forma un complejo con el factor VII para generar trombina y formar fibrina, sin la necesidad del concurso del FXIa. Sin embargo durante el proceso trombótico el FXIa contribuye de forma importante al crecimiento del trombo[3,8,9].

En resumen, el FXIa juega un papel importante en la trombosis patológica, fundamentalmente durante la fase de amplificación, lo que favorece la generación de importantes cantidades de trombina que contribuyen al crecimiento intravascular del trombo. En este trabajo se revisarán los estudios recientes sobre el empleo de los inhibidores del factor XI en patologías trombóticas y en diversos escenarios clínicos.

Características farmacológicas de los inhibidores del factor XI

Se han desarrollado diversos agentes que tienen como diana el FXI o el FXIa e incluyen: oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales, inhibidores compuestos por pequeñas moléculas y aptámeros[10-13]. La tabla 1 muestra las características farmacológicas de los compuestos con mayor desarrollo clínico[14].

Oligonucleótidos antisentido

Constituidos por 12 a 30 pares de bases se unen específicamente al ARNm modulando la degradación del factor XI e inhibiendo la síntesis a nivel del hígado. Su efecto es lento y ocurre tras varias semanas de la administración, con una semivida de dos semanas, lo que permite la administración con intervalos mensuales. Los preparados que se encuentran en fase de investigación clínica son fesomersen e IONIS-FXIRx.

Anticuerpos monoclonales

Ejercen su efecto neutralizante al bloquear bien la activación del factor XI o bien la actividad del FXIa. Los preparados que se encuentran en fase de investigación clínica son osocimab, abelacimab y sixomab administrados por vía parenteral, con una semivida de 30 a 44 días. Al no ser metabolizados ni excretados por el hígado y riñón son de especial interés en pacientes con insuficiencia renal.

Pequeñas moléculas

Bloquean el centro activo del factor XI, muestran buena biodisponibilidad por vía oral y tienen un rápido inicio de acción. Presentan metabolismo hepático y excreción renal, con una semivida de 14 a 24 horas. Los preparados que se encuentran en fase de investigación clínica son asundexian y milvexian.

Aptámeros

Se trata de pequeños oligonucleótidos de cadena sencilla que inhiben directamente el factor XI o el factor XIa. Presentan un rápido inicio y cese de acción, escasa inmunogenicidad y no eliminación renal. Poseen corta semivida y se administran por vía subcutánea o intravenosa. El preparado más desarrollado a nivel preclínico es el *factor eleven inhibitor aptamer* (FELIAP).

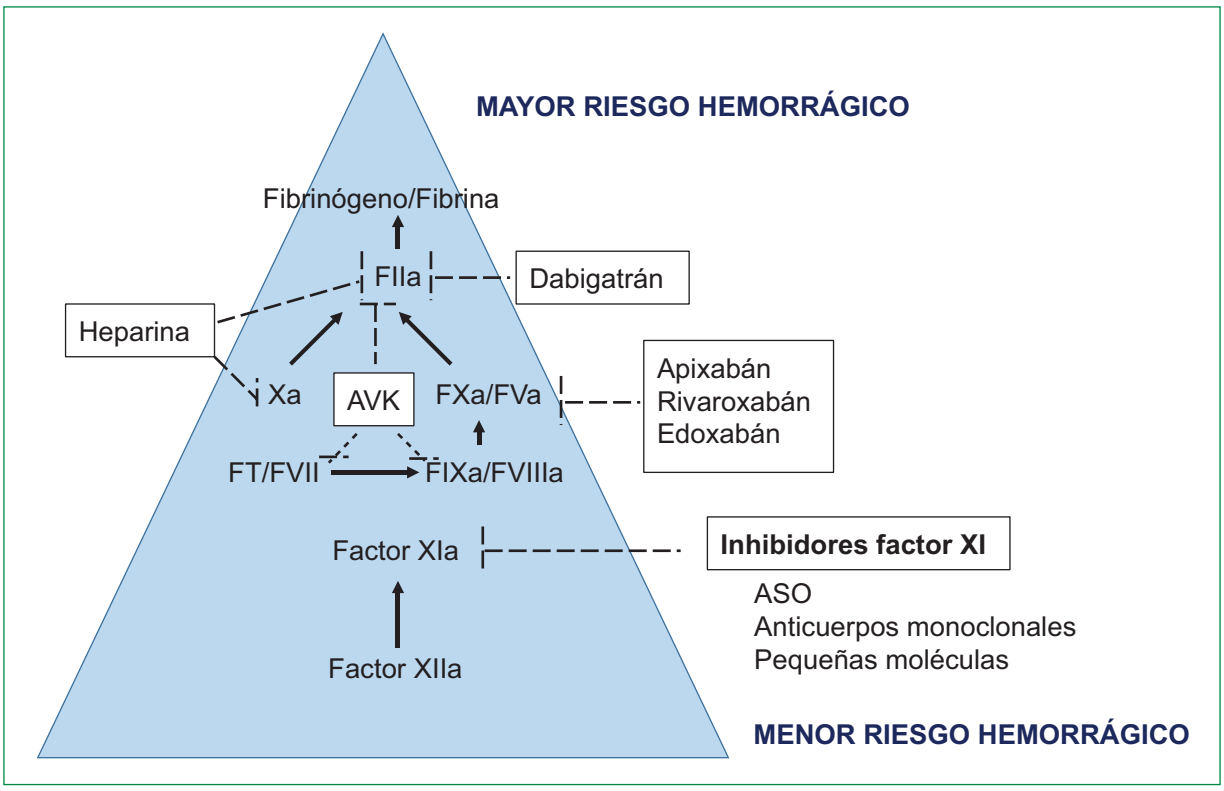


Figura 1. Umbral de complicaciones hemorrágicas asociadas a los diferentes anticoagulantes.
ASO: oligonucleótido antisentido; FT: factor tisular.

Tabla 1. Farmacología de los inhibidores del FXI de uso clínico en estudios fases 2 y 3

Fármaco	ASO	Ac. monoclonales	Pequeñas moléculas
Agentes	Fesomersen IONIS/FXIRS	Abelacimab, xisomab, osocimab	Asundexian, milvexian
Mecanismo	Degradación ARNm	Inhibición directa FXI, FXIa o activación por FXIIa	Inhibición directa FXIa
Pauta administración	SC	IV o SC	Oral
Dosis	Semanal	Mensual	Diaria
Inicio acción	Semanas	Horas	Minutos/horas
Semivida	2 semanas	30-44 días	14-24 horas
Interacciones farmacológicas	Ninguna	Ninguna	Citocromo p450 (milvexian)
Excreción renal	Mínima	No	No
Metabolismo hepático	Mínimo	No	No

Ac.: anticuerpos; ASO: oligonucleótido antisentido; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Estudios clínicos con inhibidores del factor XI

Tromboembolia venosa

Los principales estudios en el ámbito de la TEV se han realizado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor[15-18] (Tabla 2).

– Oligonucleótidos antisentido. El estudio más importante empleó IONIS-FXIRX iniciado con diferentes dosis por vía subcutánea desde 36 días antes de la cirugía y continuado hasta 3 días del postoperatorio. La incidencia de TEV determinada mediante flebografía bilateral fue del 27% con la dosis de 200 mg, 4% con la de 300 mg y 20% con

Tabla 2. Estudios aleatorizados para prevención de la tromboembolia venosa en cirugía ortopédica mayor

	FXI-ASO TKA[15]	FOXTROT[16]	ANT005[17]	AXIOMATIC-TKR[18]
Pacientes	300	813	412	1.242
Fármaco	IONIS-FXIRX	Osocimab	Abelacimab	Milvexian
Dosis	200 o 300 mg SC días 36, 35, 33, 31,28, 21,14 y 7 preoperatorio y 6 horas y 3 días postoperatorio	0,3 o 1,8 mg/kg preoperatorio 0,3, 0,6, 1,2 o 1,8 mg/kg IV postoperatorio	30,75,150 mg IV 4-8 horas postoperatorio	25,50,100 o 200 mg VO x2 día 50 o 200 mg/día VO
Control	Enoxaparina 40 SC	Enoxaparina 40 SC vs. apixabán 2,5 mg x2/día	Enoxaparina 40 SC	Enoxaparina 40 SC
Seguimiento	8-12 días postoperatorio	10-13 días postoperatorio	8-12 días postoperatorio	10-14 días postoperatorio
Incidencia trombosis	27%, 200 mg 4%, 300 mg 30%, control	29,9%, 0,3 mg preoperatorio 11,3%, 1,8 mg preoperatorio 23,7%, 0,3 mg postoperatorio 15,7%, 0,6 mg postoperatorio 16,5%, 1,2 mg postoperatorio 17,9%, 1,8 mg postoperatorio 26,3%, enoxaparina 14,5%, apixabán	TEV 13%, 30 mg 5%, 75 mg 4%, 150 mg 22%, enoxaparina	TEV 21%, 25 mg x2/día 11%, 50 mg x2/día 9%, 100 mg x2/día 8%, 200 mg x2/día 25%, 25 mg/día 24%, 50 mg/día 7%, 200 mg/día 21%, enoxaparina
Incidencia hemorragia	3%, IONIS 8%, enoxaparina	HM/HNMCR 4,7%, osocimab 5,9%, enoxaparina 2%, apixabán	HM/HNMCR 2%, 2% y 0%, abelacimab 30, 75 y 150 0%, enoxaparina	4% en milvexian y enoxaparina

HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante; HR: *hazard ratio;* IV: vía intravenosa; TEV: tromboembolia venosa; VO: vía oral; SC: vía subcutánea.

enoxaparina (grupo comparador). La incidencia de hemorragias fue del 3% en el grupo de IONIS vs. 8% con enoxaparina[15].

– Anticuerpos monoclonales. El estudio FOXTROT comparó dosis escaladas de osocimab comparado con enoxaparina y apixabán. Las dosis altas de osocimab no fueron inferiores a enoxaparina en la prevención de TEV, pero ninguna de las dosis fue superior a apixabán[16]. En cuanto a complicaciones hemorrágicas, fueron del 5% con osocimab, 6% con enoxaparina y 2% con apixabán. Otro estudio en una pequeña serie empleó abelacimab, demostrando superioridad sobre enoxaparina[17].
– Pequeñas moléculas. El estudio AXIOMATIC-TKR examinó diferentes dosis de milvexian en comparación con enoxaparina, observando una reducción significativa de eventos trombóticos (12 vs. 30%), con una incidencia similar de complicaciones hemorrágicas[18].

Un metaanálisis comparando inhibidores del factor XI con heparina de bajo peso molecular en la prevención de la TEV, que incluía cuatro estudios aleatorizados, objetivó una reducción de eventos trombóticos (*odds ratio* [OR]: 0,50: intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,36-0,69), así como una reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas (OR: 0,41; IC95%: 0,22-0,75)[19].

Trombosis arterial

Los principales estudios en trombosis arterial han sido en la prevención de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular (Tabla 3), en ictus no cardioembólico (Tabla 4) y en pacientes con infarto agudo de miocardio:

– Anticuerpos monoclonales. El estudio en fase II AZALEA-TIMI71 finalizó precozmente tras comprobar una reducción de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante con dos dosis mensuales de abelacimab por vía subcutánea comparado con rivaroxabán en pacientes con FA, por lo que en la actualidad se está llevando a cabo un estudio fase III con la dosis de 150 mg (comunicación American Heart Association 2023).
– Pequeñas moléculas. El estudio PACIFIC-AF comparó dos dosis de asundexian por vía oral frente apixabán en pacientes con FA, observando una reducción significativa de complicaciones hemorrágicas (50% con la dosis más baja y 84% con la dosis más alta)[20].

Tabla 3. Estudios aleatorizados fases II y III en fibrilación auricular

Variable	PACIFIC-AF[20]	OCEANIC-AF[21]
Pacientes	755	14.830
Fármaco	Asundexian	Asundexian
Dosis	20, 50 mg/día VO	50 mg/día VO
Control	Apixabán 5 mg x2/día VO	Apixabán 5 mg x2/día VO
Seguimiento	12 semanas	155 días
Incidencia tromboais	0,8% asundexian 20 1,6% asundexian 50 1,2% apixabán	1,3% asundexian 0,4% apixabán HR 3,79
Incidencia hemorragia	HM/HNMCR Ratios vs. apixabán 0,50 asundexian 20 0,16 asundexian 50 0,33 *pool* asundexian	HM 0,2% asundexian 0,7% apixabán HR 0,32

HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante; HR: *hazard ratio*; SC; vía subcutánea; VO: vía oral.

Tabla 4. Estudios aleatorizados fase II en ictus no cardioembólico

Variable	PACIFIC-STROKE[23]	AXIOMATIC-SSP[24]
Pacientes	1.808	2.366
Fármaco	Asundexian	Milvexian
Dosis	10,20,50 mg/día VO	25 mg/día 25, 50, 100, 200 mg x2/día VO
Control	Placebo	Placebo
Seguimiento	26 semanas	90 días
Incidencia trombosis	19% asundexian 10 22% asundexian 20 20% asundexian 50 19% placebo	16,7% milvexian 25 vs. 16,8% placebo No se observó dosis-respuesta en relación con dosis de milvexian
Incidencia Hemorragia	HM/HNMCR 4% asundexian 10 3% asundexian 20 4% asundexian 50	HM/HNMCR 1% milvexian 25/día 1% milvexian 25 x2/día 2% milvexian 50 x2/día 2% milvexian 100 x2/día 1% milvexian 200 x2/día 1% placebo

HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante.

El OCEANIC-AF fue un estudio en fase III que comparó asundexian 50 mg/día con apixabán y demostró no inferioridad de asundexian para la prevención del ictus isquémico, con una incidencia del 1,3 vs. 0,4% con apixabán y una menor tasa de complicaciones hemorrágicas (0,2 vs. 0,7%)[21]. Un estudio en curso, LIBREXIA-AF compara otra pequeña molécula, milvexian, con apixabán, en la prevención del ictus en pacientes con FA[22].

En el ámbito del ictus isquémico, el PACIFIC-STROKE utilizó tres dosis diferentes de asundexian o placebo administradas 36 horas tras el ictus. La dosis más elevada (50 mg) mostró un beneficio que no fue estadísticamente significativo, sin diferencias en cuanto a complicaciones hemorrágicas[23]. Un estudio posterior mostró que el asundexian redujo el objetivo compuesto de ictus y ataque isquémico transitorio. El estudio AXIOMATIC-SSP evaluó cinco dosis de milvexian comparado con placebo en pacientes con ictus reciente que recibieron además doble terapia antiplaquetaria. Si bien no se observaron diferencias en el objetivo primario, nuevo ictus o infarto detectado con resonancia cerebral, un análisis secundario objetivó menores tasa de ictus isquémico con milvexian[24].

En el ámbito del infarto agudo de miocardio, el estudio PACIFIC-AMI investigó dosis crecientes de asundexian en sujetos sometidos a intervencionismo coronario, de los que un 80% recibieron doble terapia antiplaquetaria. Tras un año de seguimiento no se observaron diferencias en el objetivo primario de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante con asundexian vs. placebo[25]. Futuros estudio evalúan el efecto de la dosis de asundexian de 50 mg/día en estos pacientes.

Pacientes con cáncer y trombosis

Dos estudios fase III en curso, ASTER (NCT0517049), que evalúa abelacimab con apixabán administrado durante 6 meses, y MAGNOLIA (NCT05171075), que evalúa abelacimab vs. dalteparina en pacientes con trombosis asociada a cáncer, durante un periodo de tiempo similar, definirán si esta estrategia es beneficiosa en comparación con otras medidas anticoagulantes empleadas en la prevención de trombosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal y hemodiálisis

Los pacientes con enfermedad renal en programa de hemodiálisis presentan un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, lo que supone un reto importante para el empleo de anticoagulantes.

El hecho de que el circuito de hemodiálisis suponga un estímulo para la activación de la coagulación vía sistema contacto, hace que inhibidores de esta fase sean de gran interés en este escenario clínico.

– Oligonucleótidos antisentido. Se han empleado diferentes dosis de fesomesen mensual en fase II en pacientes en hemodiálisis, sin incremento significativo del riesgo hemorrágico[26].
– Pequeñas moléculas. El estudio COVERT comparó osocimab con placebo, sin observar un incremento de complicaciones hemorrágicas, pero con una reducción en la incidencia de coágulos en el circuito de diálisis[27].

Conclusiones

El anticoagulante «ideal» para la prevención y tratamiento de la trombosis sería aquel con alta eficacia y exento de complicaciones hemorrágicas. Desde un punto de vista de la hemostasia, la inhibición del factor XI representa una prometedora diana. Se han desarrollado diversos agentes que incluyen oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas que han mostrado eficacia y seguridad en estudios en fase II en pacientes con trombosis, por lo que estudios en fase III en curso tendrán que demostrar su superioridad sobre los anticoagulantes convencionales.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Ruff C, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. Lancet. 2014;383: 955-62.
2. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HS. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood. 2014;124:1968-75.
3. Gailani D, Gruber A. Trageting factor XI and factor XIa to prevent thrombosis. Blood. 2024;143:1465-75.
4. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligshon U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. Blood. 2008;111:4113-17.
5. Visser M, Heitmeier S, Ten Cate H, Spronk HMH. Role of factor XIa and plasma kallicrein in arterial and venous thrombosis. Thromb Haemost. 2020;120:883-993.
6. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk, factor for venous thrombosis N Engl J Med 2000; 342:696-701.
7. Eikelboom JW, Mundi H, Alexander JH, Caso V, Connolly SJ, Coopolecchia R, et al. Bleeding outcomes in patients treated with asundexian in phase II trials. J Am Coll Cardiol. 2024;83:669-78.
8. Patel SM, Ruff CT. Will factor XI inhibitors replace current anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation? Curr Cardiol Reports. 2024;26:911-17.
9. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis. J Am Coll Cardiol. 2021; 78:625-31.
10. Páramo JA, Marcos-Jubilar M. Factor XI inhibitors: A new era in antithrombotic therapy. Med Clin (Barc). 2024;162:73-6.
11. Ageno W, Caramelli B, Donadini MP, Giraldi L, Riva N. Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants. Lancet Hematol. 2024;11(12):e938-e950.
12. Galli M, Laborante R, Ortega-Paz L, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, et al. Factor XI in early clinical trials: a meta-analysis. Thromb Haemost. 2023;123:576-84.
13. Chan NC, Weitz JI. New therapeutic targets for the prevention and treatment of venous thromboembolism with focus on factor XI inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;43:1755-63.
14. Greco A, Laudan C, Pagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, et al. Pharmacology and clinical development of factor XI inhibitors. Circulation. 2023;147:897-913.
15. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob G, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. N Engl J Med. 2015;372:232-40.
16. Weitz JI, Bauersachs R, Becker R, Berkoviwitz SD, Freitas MCS, Lassen MR, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. JAMA. 2020;323:130-9.
17. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al ANT-005 investigators. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism N Engl J Med. 2021;385:609-17.
18. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2021;385:2161-72.
19. Presume J, Ferreira J, Ribeiras R, Mendes M. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Systematic review and meta-analysis. J Thromb Hemost. 2022;20:2930-38.
20. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Schuyler Jones W, et al. Safety of the oral factor XI inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. Lancet. 2023;399:1383-90.
21. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, van Gelder JC, Russo AM, et al.; OCEANIC-AF Steering Committe and Investigators. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2025;392(1):23-32.

22. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, Shimizu W, Potpara P, Ruff C, et al. Milvexian vs. apixaban for stroke prevention in atrala fibrillation; the LIBRE-XIA atrial fibrillation trial rationale and design. Am Heart J. 2024;277:145-58.
23. Shoamanesh A, Mundi H, Smith EE, Masjuan I, Milanov I, Hirano T, et al.; PACIFIC-Stroke Investigators. Factor XI inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, doube-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet. 2022;400:997-1007.
24. Sharma M, Molina CA, Toyoda K, Berecki D, Bandiwala SI, Kasner SE, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, International, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. Lancet Neurol. 2024;23:46-59.
25. Rao SV, Kirsch B, Batt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, et al.; PACIFIC-AMI Investigators. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind parallel-group, dose finding trial of the oral factor XI inhibitor Asundexian to prevent adverse cardiovascular outcome after acute myocardial infarction. Circulation. 2022;146:1196-206.
26. Winkelmayer WC, Lensing AWA, Thadhani RI, Mahaffey KW, Walsh M, Pap ÁF, et al.; RE-THINC Investigators. A phase II randomized controlled trial evaluated antithrombotic treatment with fesomersen in patients with kidney failure on hemodialysis. Kidney Int. 2024;106:145-53.
27. Weitz JI, Tanko LB, Floege J, Fox KAA, Batt DL, Thadhani R, et al. Anticoagulation with osocimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. Nature Med. 2024; 30:435-42.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

CASO CLÍNICO

Pseudotumor hemofílico complicado con fractura de fémur: a propósito de un caso

Hemophilic pseudotumor complicated by femur fracture: a case report

Ignacio Pereira[1], Maximiliano Berro[1], Juan Insagaray[1], Alexis Sosa[2], Ismael Rodríguez[1] y Rogelio Rey[2]*

[1]Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional; [2]Cátedra de Traumatología y Ortopedia. Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay

Introducción

El pseudotumor hemofílico es una acumulación de sangre encapsulada causada por hemorragias reiteradas en tejidos blandos que no recibieron el tratamiento adecuado[1]. Su incidencia en pacientes con hemofilia es de aproximadamente el 1-2%[2,3]. Debido a su rareza, no existen pautas estandarizadas para su tratamiento.

Dentro de los tratamientos disponibles se encuentran factores de la coagulación, resección quirúrgica, radioterapia y otros como la embolización endovascular[4].

A continuación presentamos un estudio observacional descriptivo, tipo reporte de caso clínico.

Caso clínico

Varón de 42 años con diagnóstico de hemofilia A grave (factor VIII basal 0.48%) bajo profilaxis terciaria con factor VIII derivado plasmático a una dosis de 20 UI/kg bisemanal. El paciente presenta artropatía hemofílica y dos pseudotumores de larga evolución: uno en el tercio superior de la pierna izquierda (16 cm de diámetro) y otro en la cara anterior del muslo derecho (25 cm de diámetro).

Consulta en el servicio de emergencia de un hospital terciario por dolor agudo en el muslo derecho; al incorporarse en bipedestación percibió un crujido.

En la exploración física destaca aumento de tamaño y dolor intenso localizado en el pseudotumor del muslo derecho.

Se realiza radiografía simple de miembro inferior que evidencia fractura lineal de fémur distal no desplazada.

La tomografía computada revela una masa polilobulada de densidad heterogénea (25 × 13 × 12 cm), con calcificaciones y trazo de fractura lineal completo. Se inicia tratamiento conservador con factor VIII plasmático y se coloca férula de yeso, quedando internado en sala de medicina.

Plan de tratamiento hemostático con factor VIII derivado plasmático: 50 IU/kg en bolo el día 1, 25 UI/kg c/12 h los días 2 a 6, y 25 UI/kg c/24 h los días 7 a 10.

El día 10 se decide alta a domicilio, dada la buena evolución clínica, con férula de yeso y tratamiento profiláctico con factor VIII 25 UI/kg trisemanal. Desde el ingreso se asocia tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg al día.

Al mes, una nueva tomografía computada evidenció desplazamiento del foco de fractura con cabalgamiento, además de la persistencia del pseudotumor con las mismas dimensiones (Fig. 1). Se decidió el ingreso hospitalario del paciente para la resolución quirúrgica de la fractura desplazada y del pseudotumor. Para la cirugía se realizó el siguiente plan hemostático: 50 IU/kg de factor VIII en bolo en el preoperatorio inmediato; los

***Correspondencia:**
Ignacio Pereira
E-mail: pereiranacho95@gmail.com

Fecha de recepción: 03-11-2024
Fecha de aceptación: 24-02-2025
DOI: 10.24875/RHT.24000004

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):36-40
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

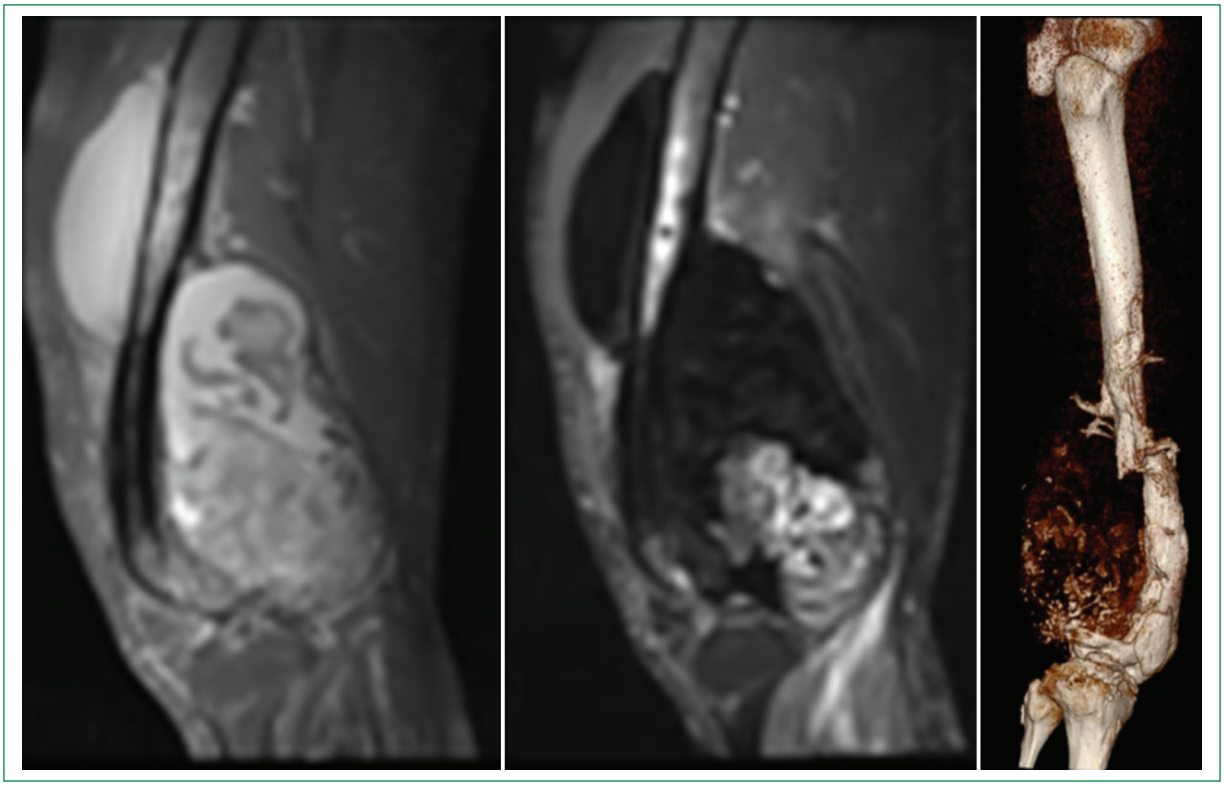


Figura 1. Tomografía computada y reconstrucción 3D. Se observa una fractura desplazada y con cabalgamiento en relación con un pseudotumor conocido.

días 2 a 6, 25 UI/kg c/8 h; los días 7 a 14, 25 UI/kg c/12 h; los días 15 a 17, 15 UI/kg c/12 h; y los días 18 a 20, 20 UI kg c/24 h. Se realizaron dosificaciones seriadas del porcentaje de actividad del factor VIII (Tabla 1).

El procedimiento quirúrgico se dividió en tres etapas: apertura, lavado y relleno de la cavidad. Bajo anestesia general se realizó un abordaje lateral amplio del muslo, centrado en el epicentro de la cavidad, abarcando desde el fémur proximal hasta el distal, donde había una fistulización. Al abrir la cavidad, el contenido del tumor drenó espontáneamente. Se retiró el material hemorrágico en una sola pieza, se corrigió la fractura y se rellenó con hidroxiapatita. Se estabilizó la fractura con una placa y tornillos, y finalmente se cerró la herida con drenaje y vendaje compresivo (Fig. 2).

El paciente no presentó complicaciones posoperatorias. Dada la buena evolución clínica, se decidió el alta tras 21 días de internación, con indicación de profilaxis con factor VIII trisemanal a dosis de 25 UI/kg. Se realizó terapia de rehabilitación física y, a los 12 meses, el paciente podía caminar a ritmo normal con retorno a sus actividades de la vida diaria (Fig. 3).

La anatomía patológica describió abundantes mallas de fibrina parcialmente organizadas, glóbulos rojos y algunas calcificaciones amorfas en ausencia de infiltrados inflamatorios; hallazgos compatibles con el diagnóstico de pseudotumor hemofílico.

Discusión

La hemofilia es una coagulopatía congénita causada por mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X en los genes del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B)[5].

En 1918, Starker describió por primera vez el pseudotumor hemofílico en un adolescente de 14 años con compromiso del fémur[4]. El pseudotumor hemofílico es una complicación de la hemofilia que consiste en un hematoma encapsulado con aumento progresivo por sangrados recurrentes, pudiendo poner en peligro las extremidades o la vida. Su etiopatogenia se relaciona con sangrados recurrentes que no recibieron un tratamiento adecuado[5].

Los pseudotumores ocurren con mayor frecuencia en relación a los huesos largos[6], pero los huesos pequeños de las manos y los pies también pueden verse afectados.

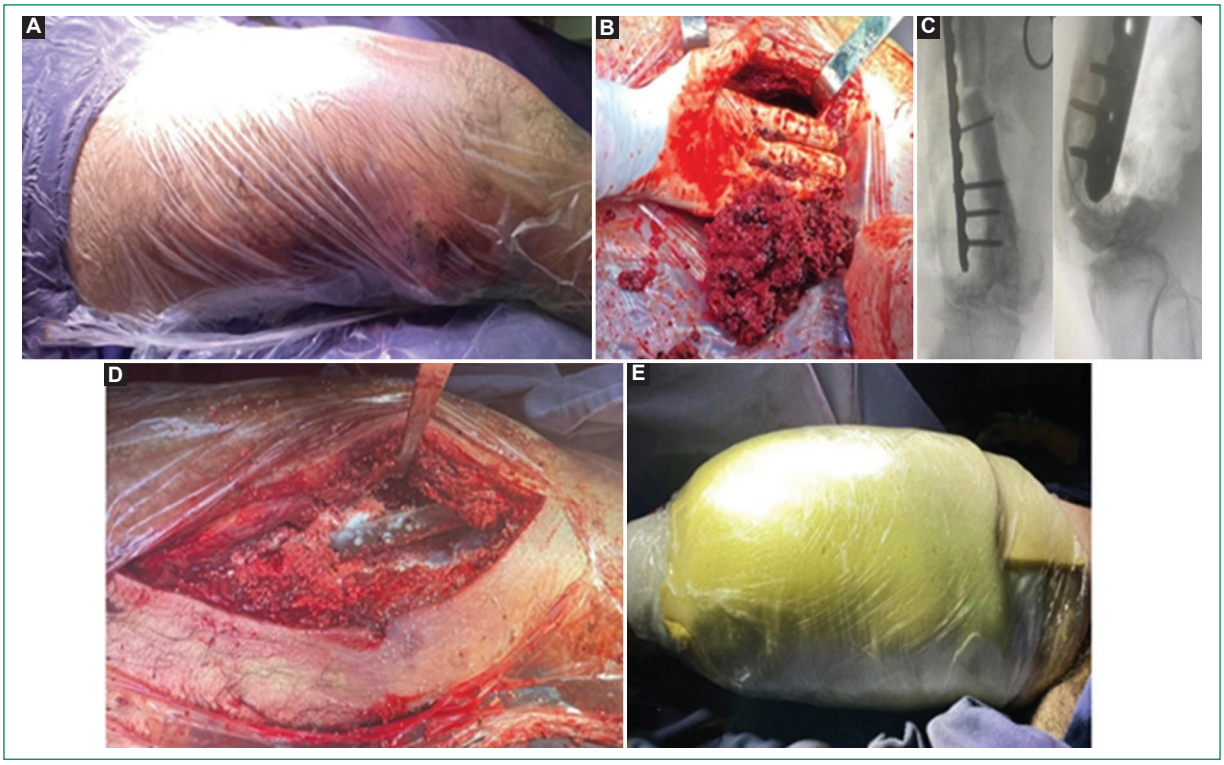


Figura 2. **A:** abordaje lateral centrado en la masa tumoral. **B:** evacuación del contenido. **C:** revitalización del foco de fractura y fijación con osteosíntesis. **D:** aspecto de la hidroxiapatita. **E:** vendaje circunferencial compresivo con polifón y campos adherentes.



Figura 3. Paciente en bipedestación a los 12 meses de posoperatorio.

Tabla 1. Dosis de factor VIII plasmático y dosificación del porcentaje de actividad del factor VIII coagulante durante la cirugía y el posoperatorio

Dosis factor VIII plasmático	Día	Porcentaje actividad factor VIII (%)
50 UI/kg	1	78%
25 UI/kg c/8 h	2	72%
	3	77%
	4	139%
	5	-
	6	-
25 UI/kg c/12 h	7	113%
	8	72%
	9	68%
	10	139%
	11	92%
	12	72%
	13	52%
	14	31%
	15	35%
15 UI/kg c/12 h	16	45%
	17	-
20 UI/kg c/24 h	18	32%
	20	50%

Clínicamente se presentan como una masa firme e indolora que aumenta de tamaño, adherente a las estructuras profundas[1,7,8].

En términos de diagnóstico, la tomografía computada es de mayor utilidad que la radiografía simple, ya que permite discriminar el tamaño, las relaciones y la presencia de cápsula fibrosa[5]. La resonancia magnética es equivalente, pero la limitante es su disponibilidad[9,10].

El tratamiento de un pseudotumor depende de su ubicación, tamaño, crecimiento y compromiso de estructuras adyacentes. Las opciones son terapia de reemplazo con factor y monitoreo, radiación o escisión quirúrgica, no habiendo hasta el momento actual pautas estandarizadas a seguir.

La escisión quirúrgica puede ser necesaria en caso de pseudotumores grandes y relaciones anatómicas complejas, como fue el caso de nuestro paciente. La cirugía fue planificada utilizando tratamiento con concentrado de factor y se realizó en un centro especializado en hemofilia, con dosificaciones de factor VIII diarias.

La evidencia del tratamiento quirúrgico del pseudotumor se basa en reportes de casos o series de casos. En un estudio multicéntrico por Magallón et al.[3], 8 de 14 pacientes con cirugía de pseudotumor tuvieron buena evolución en comparación con el tratamiento conservador con factor, con el cual solo 2 de 15 pacientes tuvieron buena evolución.

En un estudio retrospectivo de Lin et al.[3], de 14 años (2006-2017), en el centro de hemofilia del Hospital de Nanfang, en China, se diagnosticaron 39 pacientes con pseudotumor hemofílico y se decidió tratamiento quirúrgico en 34 de ellos, con buena evolución. En otro estudio retrospectivo de Kamal et al.[8], durante un período de 7 años, en un departamento de ortopedia y traumatología de Indonesia, se describen 6 pacientes con hemofilia A y pseudotumor, concluyendo que la cirugía fue el tratamiento más efectivo para estos pacientes.

En caso de cirugía mayor en un paciente con hemofilia A grave, las guías de la Federacion Mundial de Hemofilia recomiendan factor VIII, un 80-100% preoperatorio, un 60-80% los días 1 a 3, un 40-60% los días 4 a 6, y un 30-50% los días 7 a 14. Este mismo esquema fue el utilizado por Lin et al.[3] en 34 cirugías de pseudotumor.

Como se ve en la tabla 1, se lograron unos niveles de factor VIII adecuados para el tipo de cirugía planteada.

Conclusiones

Reportamos el caso de un hombre de 42 años con pseudotumor hemofílico y una fractura patológica en la diáfisis femoral, tratado con resección radical y cirugía ortopédica. Este caso es el primero documentado en nuestro país que asocia una fractura patológica con el tratamiento quirúrgico de un pseudotumor hemofílico, y se caracterizó por una evolución muy favorable.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado del paciente, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Ahlberg AKM. On the natural history of hemophilic pseudotumor. J Bone Jt Surg Ser A. 1975;57:1133-6.
2. Doyle AJ, Back DL, Austin S. Characteristics and management of the haemophilia-associated pseudotumours. Haemophilia. 2020;26:33-40.
3. Magallón M, Monteagudo J, Altisent C, Vidal F, Puig L, Aznar JA, et al. Pseudotumor hemofílico: experiencia multicéntrica en un periodo de 25 años. Am J Hematol. 1994;45(2):103-108. doi:10.1002/ajh.2830450202.
4. Gao S, He M. Resection and total femoral prosthesis reconstruction treatment of massive femoral hemophilic pseudotumor: a case report. Int J Surg Case Rep. 2022;93:106986.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia; 2020. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158. Disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf.
6. Gilbert MS. The hemophilic pseudotumor. Prog Clin Biol Res. 1990;324:257-62.
7. Jensen PS, Putman CE. Hemophilic pseudotumor: diagnosis, treatment, and complications. Am J Dis Child. 1975;129:717-9.
8. Kamal AF, Waryudi A, Kurniawan A, Lubis AM, Gatot D. Various surgical treatment of hemophilic pseudotumor: a case series. Arch Bone Jt Surg. 2019;7:514.
9. Carlos Rodriguez-Merchan E. Hemophilic pseudotumors: diagnosis and management. Arch Bone Jt Surg. 2020;8:121.
10. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1992;158:119-23.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

IMAGEN DEL TRIMESTRE

Hiperfibrinólisis fulminante detectada mediante tromboelastometría

Fulminant hyperfibrinolysis detected through thromboelastometry

Sara Martínez-Rodríguez, Ricardo Rubio-Sánchez y Rocío Cabra-Rodríguez*

Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

La hiperfibrinólisis es un trastorno de la coagulación sanguínea en el cual se activa de forma excesiva la fibrinólisis, pudiendo dar lugar a una hemorragia masiva. La tromboelastometría es una prueba viscoelástica que permite evaluar el estado de la coagulación de forma rápida y en el punto de atención al paciente. Mediante esta técnica se obtiene una representación visual con importante información sobre la activación de la coagulación, la formación del coágulo y su estabilidad[1,2].

El EX-test y el IN-test miden la activación en presencia de factor tisular y la activación por contacto, correlacionándose con el tiempo de protrombina y con el tiempo de tromboplastina parcial activada, respectivamente[3]. El FIB-test utiliza citocalasina D, eliminando la contribución de las plaquetas, y por tanto representa la



Figura 1. Representación de hiperfibrinólisis fulminante en ClotPro®. A(x): amplitud después de (x) minutos; CFT: tiempo de formación del coágulo; CT: tiempo de coagulación; MCF: máxima firmeza del coágulo; ML: lisis máxima.

***Correspondencia:**
Ricardo Rubio-Sánchez
E-mail: ricrubsan@gmail.com

Fecha de recepción: 09-01-2025
Fecha de aceptación: 21-02-2025
DOI: 10.24875/RHT.25000001

Disponible en línea: 08-05-2025
Hemost Trombos. 2025;2(1):41-42
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

contribución del fibrinógeno al coágulo. Estos test se realizan normalmente en todos los pacientes, mientras que el AP-test se reserva para los casos de hiperfibrinólisis, ya que utiliza aprotinina para inhibir la fibrinólisis[1,2].

En la figura 1 se muestra un caso de hiperfibrinólisis fulminante, de un paciente de 65 años que acudió a urgencias tras una caída por unas escaleras. El EX-test, el FIB-test y el IN-test muestran una lisis rápida y fulminante del coágulo de fibrina antes de que termine de formarse, como se refleja en la baja amplitud del coágulo después de 5 minutos (A5). En cambio, el AP-test utiliza aprotinina (un potente antagonista directo de la plasmina, que es la proteasa efectora de la fibrinólisis), muestra la firmeza máxima del coágulo en caso de no existir hiperfibrinólisis (A5 es normal en este test) y confirma la utilidad del tratamiento antifibrinolítico.

En definitiva, la tromboelastometría es crucial para la detección precoz de trastornos de la coagulación, ya que una intervención clínica tardía podría suponer un sangrado significativo en el paciente y mayor riesgo de muerte.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. McNeil JS, Kleiman AM. Fulminant hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry. Anesthesiology. 2017;127:892.
2. Dekker SE, Viersen VA, Duvekot A, de Jong M, van den Brom CE, van de Ven PM, et al. Lysis onset time as diagnostic rotational thromboelastometry parameter for fast detection of hyperfibrinolysis. Anesthesiology. 2014;121:89-97.
3. Saito T, Hayakawa M, Honma Y, Mizugaki A, Yoshida T, Katabami K, et al. Relationship between severity of fibrinolysis based on rotational thromboelastometry and conventional fibrinolysis markers. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620933003.