

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**ANÁLISIS DEL DAÑO ARTICULAR EN
PACIENTES CON HEMOFILIA A EN EL HGU DR.
BALMIS: UN ESTUDIO EN VIDA REAL**

AUTOR: BOTELLA SÁNCHEZ DE ROJAS, JORGE.

TUTOR: MARCO VERA, PASCUAL

COTUTOR: CHOLBI LLOBELL, FRANCISCO

DEPARTAMENTO Y ÁREA: Dpto. Medicina Clínica, Área de Hematología

CURSO ACADÉMICO: 2024 - 2025

CONVOCATORIA: MAYO

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ABREVIACIONES	5
INTRODUCCIÓN.....	5
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

RESUMEN

Introducción: La hemofilia A es una coagulopatía hereditaria producida por el déficit de actividad del Factor VIII de la hemostasia. Los niveles de este, a su vez, condicionan la gravedad de la patología, permitiendo una correlación entre la analítica y la clínica.

Los sangrados articulares y musculares son las principales manifestaciones clínicas. Para evitar complicaciones hemorrágicas se utiliza profilaxis mediante factor VIII o emicizumab principalmente. Ante un mal control de la enfermedad, no es infrecuente que aparezca como complicación de las hemorragias articulares la artropatía hemofílica.

Objetivos: Evaluación del daño articular de los pacientes hemofílicos y relación de este con edad, tipo de profilaxis y capacidad hemostática global.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el Hospital General Universitario Dr. Balmis en el que se recogen los datos clínicos de los pacientes mediante bases de datos autorizadas.

Resultados: se observa una alta prevalencia (65%) de daño articular en los pacientes con hemofilia grave pese al tratamiento profiláctico y, dentro del grupo de pacientes con hemofilia leve o moderada, se plantea un posible beneficio del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda. Se encuentra una asociación significativa entre la edad y el daño articular, pero no se logra encontrar una asociación entre los estudios de capacidad hemostática y el daño articular.

Conclusiones: Pese al tratamiento profiláctico, los pacientes con hemofilia grave presentan una alta prevalencia de daño articular, mientras que los grupos de hemofilia moderada o leve podrían beneficiarse de este tipo de tratamiento. Estrategias personalizadas de tratamiento pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes atendiendo a sus necesidades vitales.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia A is an inherited coagulopathy caused by a deficiency in the activity of coagulation Factor VIII. The levels of this factor determine the severity of the disease, allowing for a correlation between laboratory findings and clinical presentation. Joint and muscle bleeds are the main clinical manifestations. To prevent hemorrhagic complications, prophylaxis is mainly administered using Factor VIII or emicizumab. In cases of poor disease control, hemophilic arthropathy may develop as a complication of joint bleeds.

Objectives: To evaluate joint damage in hemophilic patients and its relationship with age, type of prophylaxis, and overall hemostatic capacity.

Methods: Retrospective observational study conducted at HGU Dr. Balmis, collecting clinical data from patients using authorized databases.

Results: A high prevalence (65%) of joint damage was observed in patients with severe hemophilia despite prophylactic treatment. Within the group of patients with moderate or mild hemophilia, a potential benefit of prophylactic treatment over on-demand therapy is suggested. A significant association was found between age and joint damage, but no association was found between global hemostatic capacity studies and joint damage.

Conclusions: Despite prophylactic treatment, patients with severe hemophilia show a high prevalence of joint damage. Meanwhile, patients with moderate and mild hemophilia may benefit from prophylaxis. Personalized treatment strategies could improve patients' quality of life by addressing their individual needs.

LISTA DE ABREVIACIONES

FVIII: factor VIII de la hemostasia.

WFH: World Federation of Hemophilia/ Asociación Mundial de la Hemofilia.

TP: tiempo de protrombina

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

ETP: endogenous thrombin potential/ potencial endógeno de trombina.

HEAD-US: hemophilia early arthropathy detection with ultrasound/ diagnóstico temprano de artropatía hemofílica con ultrasonidos.

TTPico: Tiempo hasta el pico.

HAG: hemofilia A grave.

HAM: hemofilia A moderada.

HAL: hemofilia A leve.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una coagulopatía hemorrágica hereditaria producida por un déficit de la actividad del Factor VIII de la hemostasia. Clínicamente cursa con sangrados que afectan especialmente a articulaciones y músculos. Según la Asociación Mundial de Hemofilia (WFH), la prevalencia de la hemofilia A es de 1 caso por cada 5.000-10.000 varones nacidos vivos, con aproximadamente un 40- 60% de los casos graves (1, 20).

Gravedad de la hemofilia

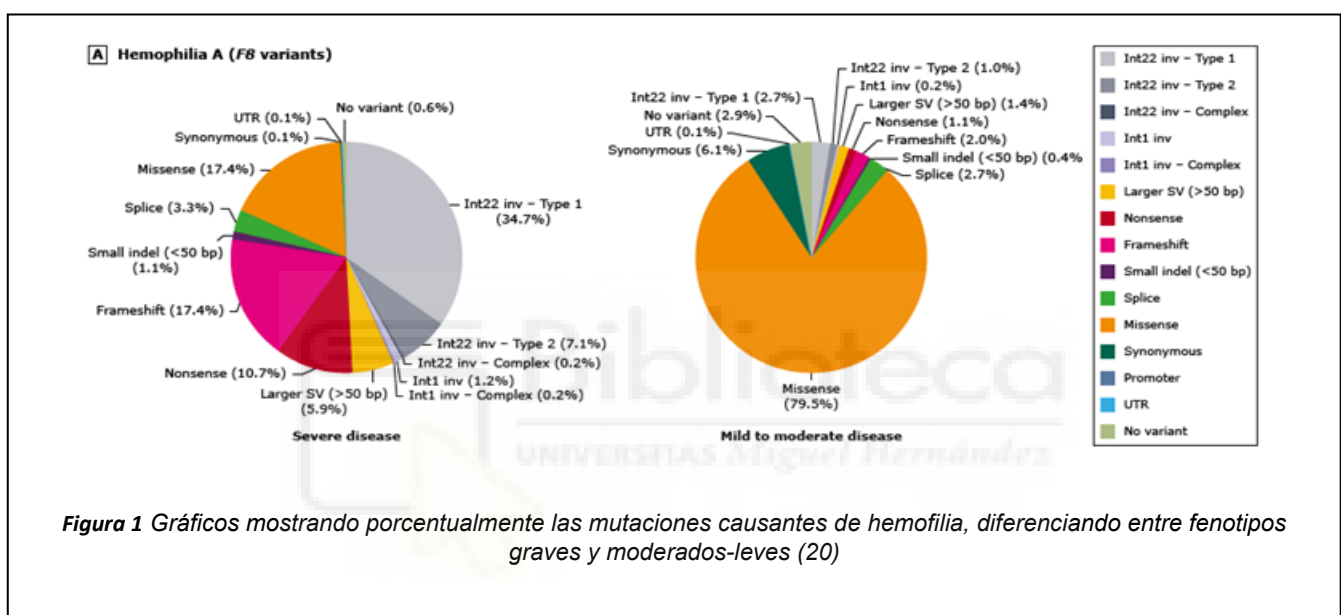
La gravedad de la hemofilia A se establece en función de la actividad del factor VIII, determinado en una muestra de plasma del paciente. Mediante este criterio la enfermedad se clasifica en grave (FVIII < 1 UI/dL o < 1% del valor normal), moderada (FVIII 1-5 UI/dL o 1-5% del valor normal) o leve (FVIII 5-40 UI/dL o 5-40% del valor normal). (1, 2, 19). La gravedad de los síntomas se relaciona de forma inversa con la cantidad de factor VIII, presentándose sangrados espontáneos en articulaciones y músculos en la hemofilia grave y sangrados excesivos secundarios a traumatismos u operaciones en la hemofilia leve. Sin embargo, esto no se cumple de manera estricta, ya que los pacientes con hemofilia leve o moderada sufrirán sangrados espontáneos repetitivos, algunos de ellos subclínicos a lo largo de su vida, pero que pueden ser causa de lesión articular (1, 2).

Herencia genética y mutaciones

La hemofilia A es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X en la que se ve alterado el gen F8. Debido al tipo de herencia, los varones presentarán la patología al heredar el cromosoma X mutado mientras que las mujeres deberán heredar cromosomas X alterados de ambos progenitores. Si una mujer presenta un cromosoma X sano y otro afectado se considera portadora. En este último caso existe variabilidad, ya que no siempre que una mujer presenta la alteración en heterocigosis es portadora asintomática, sino que hay casos en los que sí se puede evidenciar sintomatología debido a la inactivación de uno de los cromosomas, siendo conocida esta situación como efecto de lionización (1, 2, 3).

Es debido a esta variabilidad entre genotipo y expresión clínica que actualmente se considera que una mujer con único cromosoma X alterado es hemofílica y no solamente portadora cuando el nivel de FVIII que presenta es < 40% (1).

Entre las mutaciones que causan alteraciones en el gen F8 se encuentran delecciones extensas, mutaciones sin sentido, la inversión del intrón 22 o del 1 y mutaciones con cambio de sentido, además de las puntuales que son menos disruptivas. Normalmente, la gravedad de la mutación corresponderá con la gravedad de la hemofilia. La inversión del cromosoma 22 es la causa más común de hemofilia grave, asociándose hasta un 40% de los casos con esta mutación. Por otra parte, las mutaciones puntuales son más características de hemofilia leve/moderada. (1,7, 8)



Las diferentes mutaciones van a afectar tanto a la clínica presentada por los pacientes como al desarrollo de inhibidores (isoanticuerpos contra el FVIII exógeno infundido como tratamiento). Las mutaciones que más se relacionan con la aparición de inhibidores coinciden con las que se asocian con una clínica más grave.

Hasta un 40% de los casos con hemofilia grave desarrollan inhibidores tras 20-50 exposiciones al factor VIII mientras que los que padecen hemofilia leve/moderada, aunque no presentaron tanto riesgo, tienen un 10% más de posibilidades que la población general o incluso más dependiendo de la mutación. (7)

Otras trombopatías pueden ser comórbidas con la hemofilia, alterando sus manifestaciones. En la mutación del factor V de Leiden, existe un estado protrombótico, atenuar los sangrados y haciendo que el fenotipo del paciente hemofílico no se corresponda con su alteración genética en cuanto a gravedad y tiempo de aparición de las manifestaciones. (2)

Manifestaciones Clínicas

La localización más frecuente de los sangrados espontáneos son las articulaciones y los músculos. Las hemorragias articulares o hemartros ocurren de manera más frecuente en tobillos, rodillas y codos, causando dolor, inflamación e impotencia funcional. Normalmente se afecta sólo una articulación, pero pueden presentarse hemorragias en más de una al mismo tiempo. Se utiliza el término “articulación diana” para describir una articulación que ha sufrido más de 3 sangrados en un periodo de tiempo igual o inferior a 6 meses. (1,2)

En el caso de los hematomas musculares, la localización más frecuente será en músculos largos como el psoas ilíaco, cuádriceps o músculos de las extremidades superiores como el bíceps, presentando en algunos pacientes datos clínicos compatibles con síndrome compartimental.

Aunque menos frecuentemente, en la hemofilia los sangrados también se van a producir en otras localizaciones. Entre ellas se encuentran las mucosas nasales, yugales, encías y orofaringe, aparato digestivo, aparato genitourinario o intracraneales. (2)

Diagnóstico de hemofilia A

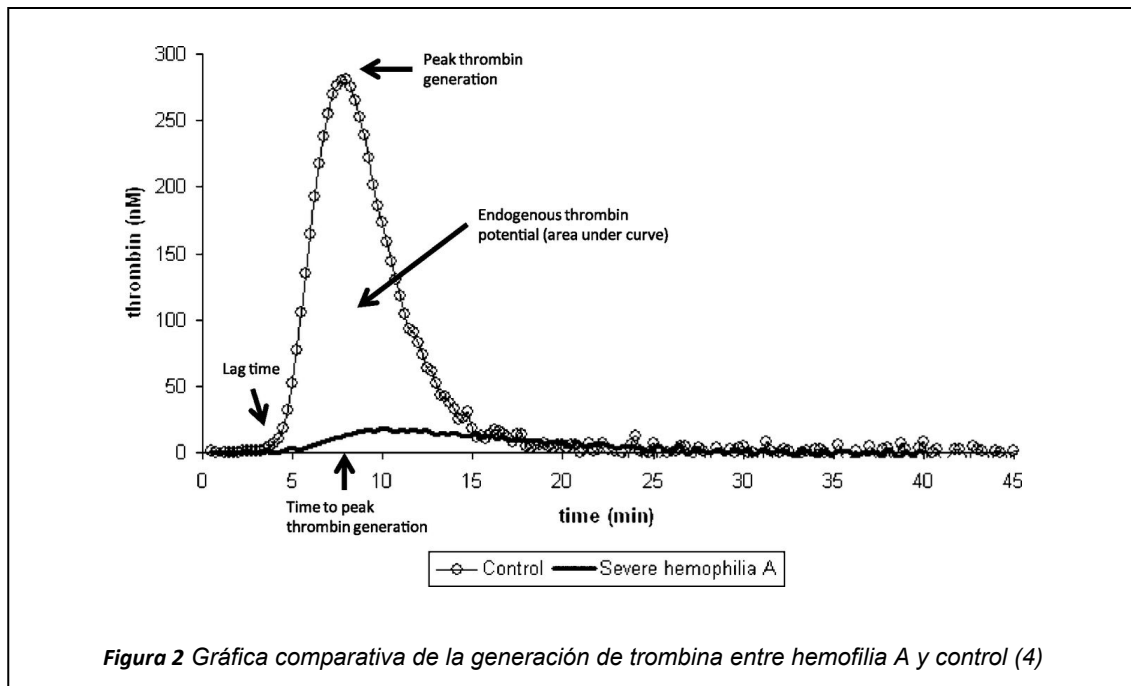
El protocolo para diagnosticar la hemofilia A consistirá inicialmente en la sospecha por la clínica y por los antecedentes familiares. La confirmación diagnóstica se realizará mediante pruebas de laboratorio. Se realizará un test de hemostasia que incluirá tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y número de plaquetas con el fin de descartar patologías que clínicamente sean similares. En la

hemofilia solo se espera encontrar alterado el TTPa, mientras que TP y número de plaquetas serán normales.

Para establecer el diagnóstico se requiere determinar la actividad del FVIII. Se dispone de pruebas por técnica coagulante y por técnica de sustrato cromogénico (1, 2). En la primera, se realiza una medición del TTPa, tomando como referencia el tiempo de coagulación en el plasma de una persona sana. Se considera normal la actividad entre un rango del 55 al 150% con respecto al plasma de referencia, midiéndose el 100% como un valor de 1 UI/ml.

Los test cromogénicos consisten en una prueba de dos fases en la que el tiempo de coagulación puede medirse mediante la liberación de un producto cromogénico por densidad óptica. (1,2) Esta prueba es más sensible para obtener el diagnóstico de hemofilia leve y además es más fiable que la técnica coagulante al no ser alterada por otras variables como la variación en niveles de otros factores de coagulación. (1, 2)

Por otra parte, la generación de trombina, medida mediante ETP (endogenous thrombin potential), pico máximo de trombina, tiempo hasta el pico y lag time (tiempo de latencia hasta comenzar la generación de trombina) es especialmente útil para realizar el seguimiento, así como la respuesta al tratamiento en pacientes con hemofilia. (4)



Tratamiento de la hemofilia

Los principales agentes que se utilizan para el tratamiento de la hemofilia son las infusiones intravenosas de factor VIII, emicizumab y, recientemente, terapia génica. El factor VIII puede administrarse en forma de concentrados extraídos del plasma o como factor recombinante con o sin vida media extendida. Por otra parte, emicizumab es un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a los factores IXa y X específicamente, sustituyendo de esta manera al FVIII. Presenta como principal ventaja que, al no compartir epítopos con el FVIII, no hay riesgo de generar anticuerpos inhibidores (10). Sin embargo, la terapia con emicizumab no es útil para tratar los sangrados agudos (10). Además de estas opciones, las investigaciones más recientes tienen como foco de atención la terapia génica asociada a adenovirus. Las más avanzadas de estas terapias consisten en la administración sistémica de adenovirus que sirven como vectores para introducir un codón del gen F8 optimizado. Estos se dirigirán a los hepatocitos debido a las proteínas de la cápside del virus, que son las que determinarán su tropismo (11).

El manejo de la hemofilia se puede abordar desde dos puntos: el tratamiento agudo y la profilaxis. De estas dos estrategias, la profilaxis mediante administración de factor VIII o emicizumab es la que ha demostrado mejores resultados para reducir tanto sangrados como complicaciones a largo plazo en la hemofilia, especialmente en casos en los que el fenotipo es grave (7, 10). El uso de emicizumab se indica cada vez más en la profilaxis en pacientes con y sin inhibidores, al no haber riesgo de desarrollo de estos como sí lo habría con la administración de factor VIII. La profilaxis puede ser primaria o secundaria, dependiendo de si el paciente aún no ha presentado sangrados o si ha tenido episodios pasados.

Por otra parte, el tratamiento de los episodios de sangrado se realizará principalmente mediante la infusión de FVIII. En pacientes sin historia de desarrollo de inhibidores se puede administrar de manera aislada, con lo que se debería conseguir una buena hemostasis. Sin embargo, en pacientes que hayan desarrollado inhibidores, lo más probable es que sea necesario el tratamiento mediante factor VII recombinante. (1, 12)

Artropatía hemofílica

Las hemorragias articulares, especialmente si son recurrentes, son el factor precipitante para desarrollar una artropatía hemofílica.

Esta patología se desarrolla por la degeneración del cartílago articular y hueso subcondral mediante mecanismos tanto inflamatorios como degenerativos que tienen como causa los depósitos de hemosiderina originados por los sangrados. Estos depósitos provocan sinovitis, un trastorno inflamatorio de la membrana sinovial en el que se presenta tanto hipertrofia de esta como neoangiogénesis. (16)

En la sinovitis se implica un complejo denominado inflamósoma en la artropatía hemofílica. Se considera imprescindible para la secreción de la interleucina 1 β . Por otra parte, el hierro en el espacio articular es el responsable de la expresión de citocinas inflamatorias (16). Estas citocinas activan a los monocitos/macrófagos que a su vez

desencadenan la liberación de óxido nítrico, metaloproteasas de matriz y activador tisular del plasminógeno, produciendo finalmente la activación de linfocitos T, fibroblastos y osteoclastos que causarán el daño en el cartílago articular y hueso subcondral. (16)

Otro factor que se ha demostrado muy relevante para la patogénesis de la artropatía hemofílica es el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV). Se ha demostrado un aumento de FCEV circulante o sinovial en los pacientes con artropatía hemofílica grave, demostrando que durante las fases avanzadas de esta patología existe un estado angiogénico (16),

Esta patología es más frecuente en articulaciones sinoviales grandes uniaxiales que en multiaxiales como caderas u hombros. Además de esto, las articulaciones de carga sufren más este proceso, explicando por qué tobillos y rodillas estén más afectadas que los codos, que se suelen afectar como resultado de la necesidad de compensar con estas articulaciones la afectación de las ya mencionadas en procesos como levantarse o el uso de ayudas para caminar como muletas. (5,7)

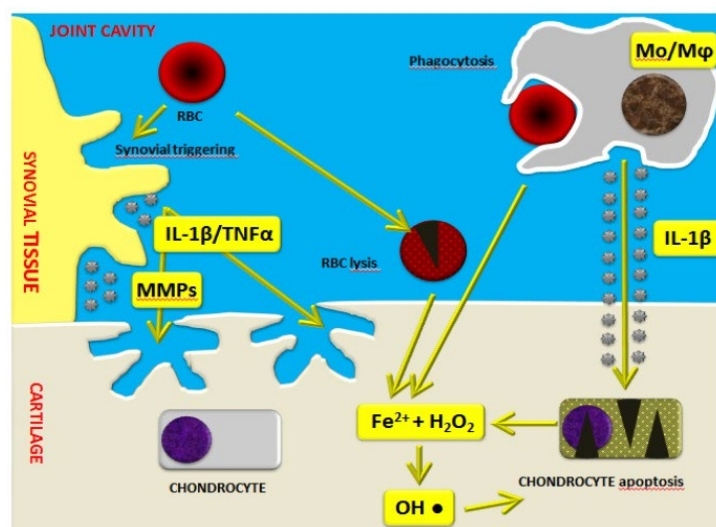


Figura 3 Esquema de los factores que contribuyen al desarrollo de la artropatía hemofílica (16).

Diagnóstico por imagen de la artropatía hemofílica

Las pruebas de imagen son de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de la degeneración articular en la artropatía hemofílica. Las pruebas más utilizadas son la ecografía y la resonancia magnética nuclear (6, 8).

La ecografía es una técnica de gran utilidad para detectar alteraciones en los tejidos blandos y es por ello por lo que representa una de las mejores opciones para el diagnóstico de las fases iniciales de la artropatía hemofílica. Permite evaluar el cartílago, así como líquido intraarticular, siendo una herramienta muy precisa para confirmar la presencia de hemorragias. Además, se ha encontrado asociación entre los hallazgos ecográficos y la capacidad funcional de los pacientes, reafirmando así la ecografía como un importante elemento diagnóstico en esta patología. (8, 9)

La escala HEAD-US diseñada por Martinoli *et al.* permite una valoración estandarizada de las alteraciones en las articulaciones, haciendo así más sencillo el seguimiento de la progresión de la afectación. Las articulaciones valoradas son los tobillos, rodillas y codos y los componentes de esta escala son: hipertrofia sinovial (puntuación 0-2), afectación del cartílago articular (puntuación 0-4) y afectación del hueso subcondral (puntuación 0-2). (8,9)

La prueba de imagen *gold standard* para detectar cambios en partes blandas, así como osteocondrales es la resonancia magnética nuclear. El inconveniente de esta prueba complementaria es que, aun siendo más sensible y específica que la ecografía, su coste, accesibilidad y el tiempo que se requiere para aplicarla es mayor que en la primera. (8)

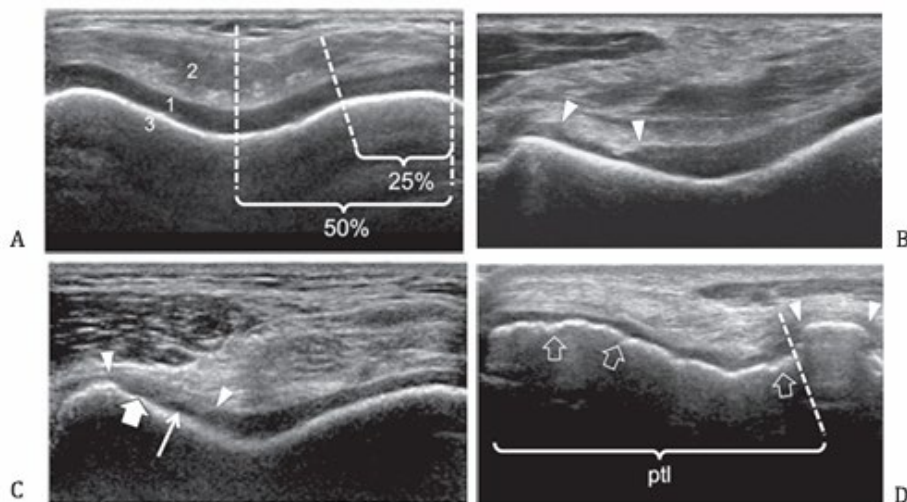


Figura 4 Ecografías mostrando los diferentes grados de afectación en la rodilla:

A: Rodilla normal. 1- Cartílago articular. 2- tendón del cuádriceps 3- Hueso subcondral. **B:** Cartílago afectado grado 1. (daño en cartílago en menos del 25% de la cara troclear de la superficie articular) **C:** Cartílago afectado grado 2 (más del 50% afectado de la cara troclear de la superficie articular) **D:** Cartílago grado 3 (más del 50% afectado con afectación de ambas caras de la superficie articular) y hueso subcondral grado 1 (apariencia irregular)

Tratamiento de la artropatía hemofílica

La rehabilitación mediante fisioterapia está indicada tanto tras los episodios agudos de sangrado como en la artropatía ya establecida. Debe realizarse de manera individualizada, teniendo como objetivos principales restaurar la fuerza y el rango de movimiento completo de la articulación afectada, además de trabajar el manejo del dolor. (1,19)

La sinovectomía, se puede realizar tanto por cirugía abierta de la articulación como por vía artroscópica. Este procedimiento estaría indicado si la inflamación sinovial es crónica y presenta sangrados recurrentes pese al tratamiento médico. El fin de la sinovectomía es el de retirar la membrana sinovial engrosada que contribuye al estado inflamatorio de la articulación. Sin embargo, el control de la enfermedad de base tras la cirugía es

especialmente importante, puesto que, de lo contrario, el daño articular seguirá progresando. (1, 19)

Por otra parte, se encuentra la sinoviortesis, consistente en la inyección de agentes químicos o radioisótopos intraarticulares, causando la esclerosis de la membrana sinovial. Están indicadas ante los casos de sinovitis en los que se haya documentado dos o más sangrados en una misma articulación durante un lapso de 6 meses a pesar del tratamiento óptimo (1, 13, 19). La sinoviortesis con radioisótopos es preferible, ya que, además de ser más consistente y rápida que la química, esta segunda puede ser dolorosa y requerir anestesia intraarticular u oral. (1, 19)

Lo que se pretende con estos tratamientos es reducir el dolor producido por la artropatía hemofílica. Esto se consigue porque, al disminuir la sinovitis, se reducirá la inflamación y la frecuencia con la que se sufren sangrados, causando consecuentemente una menor clínica de dolor. A su vez, esta mejoría clínica permite realizar una rehabilitación adecuada, mejorando de manera indirecta la función de la articulación. (1)

En los casos en los que no se responda ni a tratamiento conservador ni a tratamiento quirúrgico, está indicado sustituir la articulación afectada por una prótesis (1,13).

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Los pacientes graves presentarán un grado de daño articular mayor al de los hemofílicos leves y moderados. La afectación articular dentro de cada categoría de gravedad se verá influenciada por el tipo de tratamiento recibido. Los pacientes con hemofilia no grave podrían tener afectación articular por sangrados subclínicos no tratados con profilaxis.

OBJETIVOS

Principales

- 1.- Análisis del daño articular en pacientes con Hemofilia A grave en profilaxis.
- 2.- Análisis del daño articular en los pacientes con Hemofilia A moderada y leve con o sin profilaxis.

Secundarios

- 3.- Evaluación de la relación entre daño articular, la edad de los pacientes y tipo de profilaxis.
- 4.- Determinar la capacidad hemostática global de los pacientes con hemofilia y su relación con el daño articular y los niveles de FVIII.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo.

Población del estudio: Criterios de Inclusión.

- 1.- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de hemofilia A grave.
- 2.- Pacientes con hemofilia A grave en profilaxis antihemorrágica.
- 3.- Pacientes de más de 12 años con diagnóstico de hemofilia A moderada y leve.
- 4.- Pacientes con hemofilia A moderada o leve.
- 5.- Todos los pacientes incluidos son pacientes diagnosticados, seguidos y tratados en el Hospital Dr. Balmis de Alicante (Servicios de Hematología y Hemoterapia y de Rehabilitación y Medicina Física).

Tamaño muestral:

Tamaño muestral escogido por conveniencia basada en el número de pacientes del HGUA que cumplen los criterios de inclusión y otorgan su consentimiento para el uso de sus datos en una base anonimizada.

Lugar de estudio:

HGU Dr. Balmis

Variables a estudio:

Edad, género, tiempo de evolución de la hemofilia, nivel de factor VIII por técnica coagulante, nivel de factor VIII por técnica cromogénica, parámetros de generación de trombina: (tiempo de latencia, ETP, pico máximo y tiempo al pico), grado de afectación articular (HEAD-US), articulación diana, historia de inhibidores y tratamiento profiláctico.

Procedimiento: Recogida de variables

Los datos fueron recogidos desde el HGU Dr. Balmis, mediante el acceso a bases de datos anonimizadas autorizadas por el comité de ética del HGU Dr. Balmis y el acceso a historias clínicas bajo tutela, eliminando toda identificación de los pacientes.

RESULTADOS

1.- Análisis del daño articular en pacientes con Hemofilia A grave en profilaxis

Se incluyeron 26 pacientes con hemofilia A grave (HAG), todos en tratamiento profiláctico en el momento de la inclusión. La mediana de edad fue de 21,0 años (10,0-35,0). Los valores de FVIIIcr-basal y de FVIIIc-sin tratamiento fueron de 0,4 UI/dL (0,1-0,5) y de 0,5 UI/dL (0,2-0,5) respectivamente. El daño articular, evaluado mediante HEAD-US, se determinó en 23 pacientes. Se identificó daño articular (HEAD-US > 0) en 17 pacientes (65 % del total de pacientes con HAG).

2.- Análisis del daño articular en los pacientes con Hemofilia A moderada y leve con o sin profilaxis

Se incluyeron 5 pacientes con hemofilia A moderada (HAM), 2 de los cuales estaban en profilaxis en el momento de la inclusión. En el grupo de pacientes en profilaxis, 1 presentó daño articular, mientras que todos los pacientes en tratamiento a demanda (3 pacientes) presentaron daño articular. Por otra parte, se incluyeron 15 pacientes con hemofilia A leve (HAL). En este grupo, 1 paciente estaba en profilaxis y presentaba daño articular en el momento de la inclusión. Entre los pacientes en tratamiento a demanda, 8 presentaron daño articular.

3.- Evaluación de la relación entre daño articular, la edad de los pacientes y tipo de profilaxis.

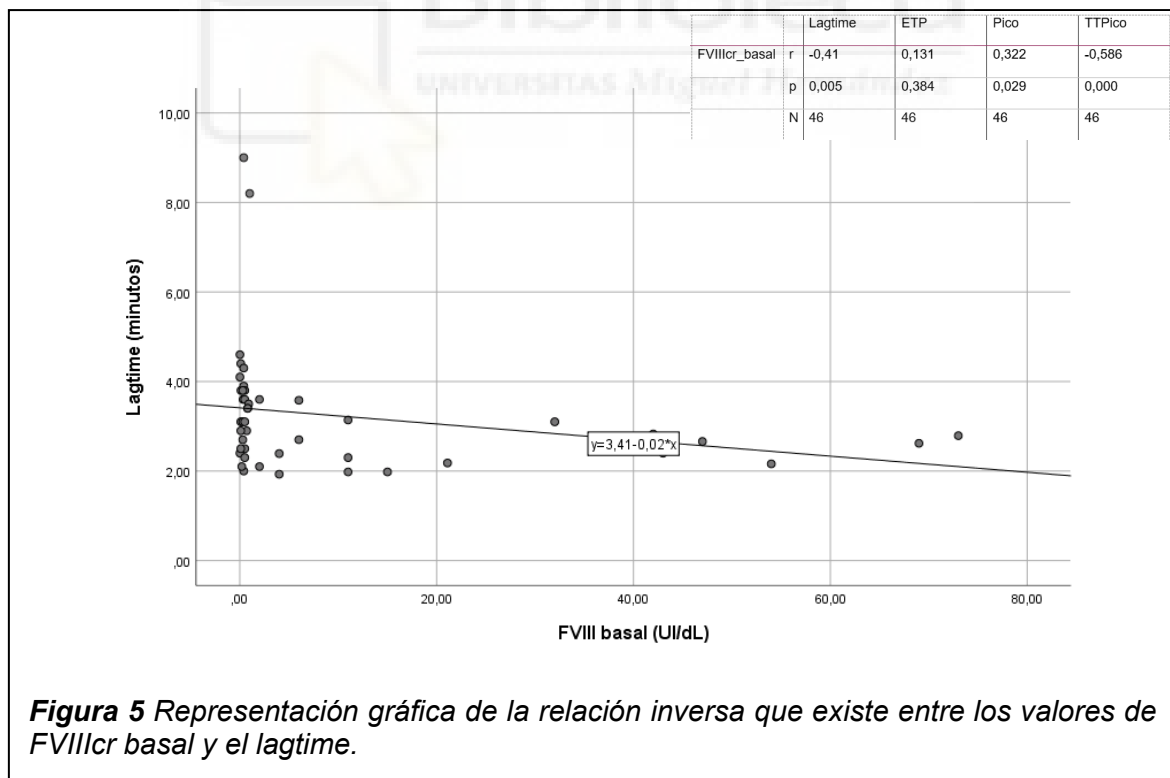
En los pacientes con HAG, no se observó una relación entre el producto usado para la profilaxis (emicizumab o FVIII de vida media extendida) y la presencia de daño articular. Por otro lado, la mediana de edad de los pacientes con daño articular fue mayor ($p < 0,001$) que la de los pacientes sin daño articular con valores de 29 años (20–36) y 5 años (5–9), respectivamente. En los pacientes con HAM no es viable establecer un análisis del efecto de la profilaxis y la edad en el daño articular ya que sólo hay 1 caso en el grupo de pacientes con daño articular. En el caso de los pacientes con HAL, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de los pacientes con y sin daño articular ($p = 0,159$): 29,0 años (25,0-31,0) y 25,0 años (14,0-25,0), respectivamente, aunque se requiere un estudio más amplio para confirmar este hallazgo.

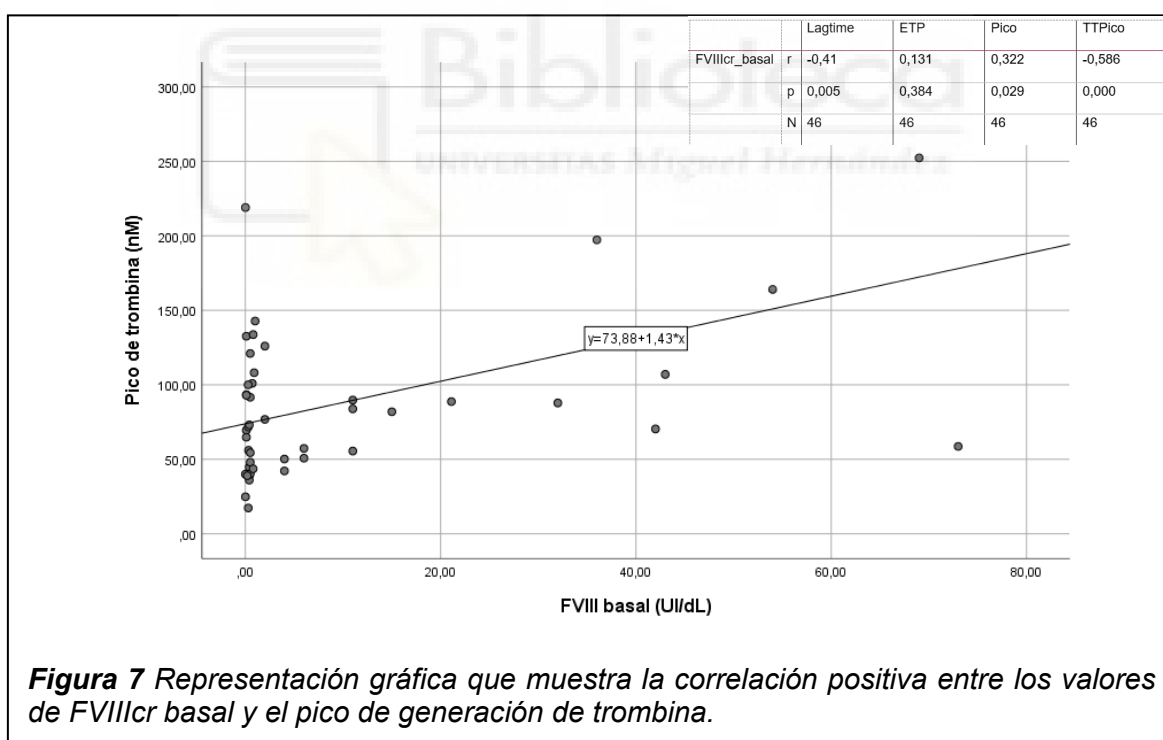
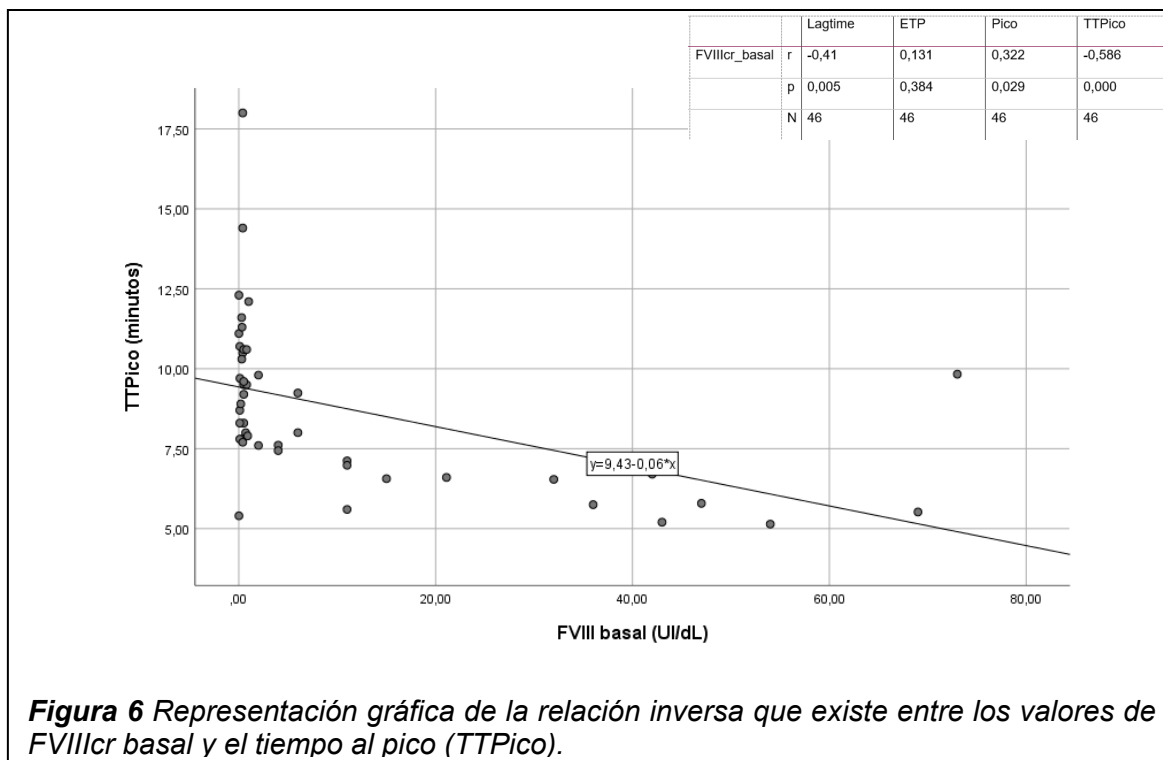
4.- Determinar la capacidad hemostática global de los pacientes con hemofilia y su relación con el daño articular y los niveles de FVIII.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles basales de FVIII y la capacidad hemostática global. Los pacientes con mayor nivel de FVIII basal presentaron menores valores de lagtime y tiempo al pico (TTPico), y mayores picos de trombina (Tabla 1, Figuras 5, 6 y 7).

			Lagtime	ETP	Pico	TTPico
Rho de Spearman	FVIIIcr_basal	r	-0,41	0,131	0,322	-0,586
		p	0,005	0,384	0,029	0,000
		N	46	46	46	46

Tabla 1: Relación entre los niveles basales de FVIII y la capacidad hemostática global.





No se hallaron diferencias significativas en la capacidad de generación de trombina entre los pacientes con y sin daño articular. La Tabla 2 muestra las medianas y rangos intercuartiles (p25–p75) por grupo.

Variable	Sin daño articular (HEAD_US = 0)	Con daño articular (HEAD_US = 1)	p-valor
Lagtime	3.02 (2.40–3.65)	2.87 (2.42–3.56)	0.686
ETP	911.50 (762.75–1180.25)	787.65 (622.17–1090.50)	0.396
Pico	91.00 (55.88–135.15)	72.40 (50.33–98.25)	0.284
TTPico	7.39 (6.30–10.38)	8.30 (7.60–9.82)	0.411

Tabla 2: Capacidad hemostática global de pacientes con y sin daño articular.

DISCUSIÓN

En este trabajo se analizó el daño articular en pacientes con hemofilia A y su relación con distintas variables clínicas, incluyendo el tipo de tratamiento recibido, la edad y la capacidad de generación de trombina.

En los pacientes con HAG, todos en tratamiento profiláctico en el momento de la inclusión, se observó daño articular en el 65 % de los pacientes. Este hallazgo indica que, aunque la profilaxis reduce el riesgo de hemartrosis, no garantiza la ausencia de deterioro articular. Una posible explicación es la posible ocurrencia de eventos de sangrados subclínicos que, sumado a una mediana de edad de 21 años el grupo de pacientes estudiados podría sugerir una exposición prolongada a microsangrados articulares. También podrían influir otros factores como la intensidad y la adherencia al régimen profiláctico además del tipo de actividad física desarrollada por el paciente.

En el caso de los pacientes con HAM y HAL, se observó mayor proporción de daño articular en aquellos tratados a demanda en comparación con quienes recibían profilaxis. Si bien el número de pacientes con HAM fue muy reducido, los resultados apuntan a un posible efecto protector de la profilaxis en este subgrupo. Además, la literatura demuestra que los pacientes con HAM en tratamiento profiláctico tienen un beneficio clínico en la salud articular, especialmente casos con un fenotipo grave o con daño articular establecido. (1, 10, 21). En HAL, aunque no se halló una diferencia

estadísticamente significativa en la edad entre los pacientes con y sin daño articular, se observó una tendencia a mayor edad en aquellos con daño articular, lo que sugiere que el riesgo articular podría aumentar con el tiempo en ausencia de tratamiento preventivo.

En cuanto a la relación entre la edad y el daño articular, se confirmó una diferencia significativa: los pacientes con daño articular eran notablemente mayores que aquellos sin daño. Este resultado respalda la hipótesis de que la exposición acumulada a microhemorragias articulares podría contribuir progresivamente al deterioro articular. (5, 7, 16). Respecto a la capacidad hemostática global, se exploró la posible asociación entre los niveles de Lagtime, ETP, Pico y TTPico y la presencia de daño articular. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin daño articular en ninguno de estos parámetros. Estos resultados indican que, al menos en esta cohorte, la generación de trombina no discriminó entre pacientes con diferente grado de afectación articular. Esto podría deberse a varios factores, como el tamaño muestral, la heterogeneidad en el tratamiento previo o el riesgo de sangrado asociado a la actividad física del paciente. Otro factor es que, por el carácter crónico de la artropatía hemofílica, dificulta que los pacientes con fenotipos más graves mantengan sus niveles basales de los parámetros de hemostasia debido a que se les mantendrá en profilaxis. A su vez, al obtenerse estas variables en HAG en profilaxis, la generación de trombina obtenida será similar a los pacientes HAM o HAL sin tratamiento (15)

Este estudio presenta limitaciones, como el tamaño muestral reducido en los subgrupos de HAM/HAL, y aunque la recogida de las variables se hizo mediante un diseño transversal, sí que se incluyó el tiempo de evolución de la enfermedad.

Otra limitación es la pérdida de pacientes en el estudio estadístico por falta de datos, siendo la causa principal la falta de seguimiento en consulta, especialmente en HAM y HAL, que condiciona la dificultad para obtener una valoración cuantitativa precisa mediante HEAD-US.

A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona datos relevantes sobre la prevalencia del daño articular en pacientes con hemofilia A tratados en la práctica clínica, y plantea la utilidad de las pruebas globales de coagulación en la evaluación del riesgo articular. Nuestros datos, de acuerdo con la literatura, nos llevarían a considerar de forma personalizada la profilaxis antihemorrágica en pacientes con hemofilia no grave.

CONCLUSIONES

1. En pacientes con hemofilia A grave en profilaxis, se observó una alta prevalencia de daño articular (65%).
2. En hemofilia A moderada y leve, el daño articular fue más frecuente en quienes recibían tratamiento a demanda, lo que apunta a un posible beneficio de la profilaxis también en formas no graves de la enfermedad.
3. La edad se asoció significativamente con la presencia de daño articular, lo que refuerza el papel del tiempo de exposición a microhemorragias en el desarrollo de la artropatía hemofílica.
4. No se encontraron diferencias en la capacidad hemostática global entre pacientes con y sin daño articular, lo que sugiere una utilidad limitada de estas pruebas para predecir el daño articular.
5. Nuestros resultados apoyan la necesidad de estrategias preventivas personalizadas, según el tipo de actividad vital del paciente hemofílico para instaurar profilaxis antihemorrágica y controles clínicos con evaluación sistemática con HEAD-US.

BIBLIOGRAFÍA

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.
2. Malec L. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia A and B. Shapiro AD, Tirnauer JS.In: *UpToDate*. [Dec 06, 2024.]. [Accedido el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: [Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia A and B - UpToDate](#)
3. Shoukat HMH, Ghous G, Tarar ZI, Shoukat MM, Ajmal N. Skewed Inactivation of X Chromosome: A Cause of Hemophilia Manifestation in Carrier Females. Cureus. 2020 Oct 28;12(10):e11216. doi: 10.7759/cureus.11216.
4. Young G, Sørensen B, Dargaud Y, Negrier C, Brummel-Ziedins K, Key NS. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. Blood. 2013 Mar 14;121(11):1944-50. doi: 10.1182/blood-2012-08-378935.
5. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):1895-902. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x.
6. Cross S, Vaidya S, Fotiadis N. Hemophilic arthropathy: a review of imaging and staging. Semin Ultrasound CT MR. 2013 Dec;34(6):516-24. doi: 10.1053/j.sult.2013.05.007.
7. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jun 24;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x.

8. Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. *J Blood Med*. 2022 Oct 17;13:589-601. doi: 10.2147/JBM.S343924.
9. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, Russo G, Santagostino E, Tagliaferri A, Tagliafico A, Morfini M. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013 Jun;109(6):1170-9. doi: 10.1160/TH12-11-0874.
10. Malec L. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. Shapiro AD, Tirnauer JS.En: *UpToDate*. [Dec 06, 2024]. [Accedido el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: [Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis - UpToDate](#)
11. Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Hemophilia. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:231-247. doi: 10.1146/annurev-med-043021-033013.
12. Lewandowska M. Acute treatment of bleeding and surgery in hemophilia A and B. Shapiro AD, Tirnauer JS.In: *UpToDate*. [Apr 30, 2024]. Accedido el 6 de febrero de 2025. Disponible en: [Acute treatment of bleeding and surgery in hemophilia A and B - UpToDate](#)
13. Lewandowska M.Chronic complications and age-related comorbidities in people with hemophilia. Shapiro AD, Tirnauer JS.In: *UpToDate*. [Jan 17, 2025.]. [Accedido el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: [Chronic complications and age-related comorbidities in people with hemophilia - UpToDate](#)
14. Malec L. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication. Shapiro AD, Tirnauer JS.In: *UpToDate*. [Jan 21, 2025.]. [Accedido el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: [Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication - UpToDate](#)

15. Dargaud Y, Negrier C, Rusen L, Windyga J, Georgiev P, Bichler J, Solomon C, Knaub S, Lissitchkov T, Klamroth R. Individual thrombin generation and spontaneous bleeding rate during personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018 Jul;24(4):619-627. doi: 10.1111/hae.13493.
16. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med*. 2017 Jun 25;6(7):63. doi: 10.3390/jcm6070063.
17. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, McLaughlin P, Lobet S, Hernandez G, Akins S, Wells AJ, Manco-Johnson M, John J, Austin S, Chowdhary P, Hermans C, Nugent D, Bakeer N, Mangles S, Hilliard P, Blanchette VS, Feldman BM. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Mar 25;6(2):e12690. doi: 10.1002/rth2.12690. Erratum in: *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Apr 25;6(3):e12713. doi: 10.1002/rth2.12713. Erratum in: *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Apr 27;7(3):100157. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100157.
18. Plut D, Kotnik BF, Zupan IP, Kljucsek D, Vidmar G, Snoj Z, Martinoli C, Salapura V. Diagnostic accuracy of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US): a comparative magnetic resonance imaging (MRI) study. *Radiol Oncol*. 2019 Jun 1;53(2):178-186. doi: 10.2478/raon-2019-0027.
19. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorb*. 2011 Dec 27;1:51-59. doi: 10.15256/joc.2011.1.2.
20. Heiman, M. Genetics of hemophilia A and B. Shapiro AD, Tirnauer JS, Raby BA. In: *UpToDate*. [Oct 03, 2024]. [Accedido el 15 de abril de 2025]. Disponible en: [Genetics of hemophilia A and B - UpToDate](#)
21. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, De Bosch N, Baghaipour M, Tien SL, Chuansumrit A, D'Amico EA, van Zyl A, Sabour A, Candela M, Ricciardi JBS, Ruiz-Sàez A, Ravanbod R, Lam JCL,

Jaovisidha S, Kavitha ML, Gibikote S, Shyamkumar N, Srivastava A; MUSFIH Study group. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage - the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):538-546. doi: 10.1111/hae.13242.

