

# El envejecimiento y las comorbilidades: un problema emergente en hemofilia.

**Aging and comorbidities:  
an emerging problem in hemophilia**

**Miguel Tezanos Pinto**

*Fundación de la Hemofilia. Buenos Aires, Argentina*

migueltezanos@yahoo.com.ar



**Manejo de las emergencias  
e interurrencias en  
pacientes con hemofilia**

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 98 - 103  
Número Extraordinario  
XXII CONGRESO  
Octubre 2015

**Palabras clave:** Hemofilia,  
envejecimiento,  
enfermedad cardiovascular.

**Keywords:** Hemophilia,  
aging,  
cardiovascular disease.

La hemofilia no debe ser considerada desde los últimos años una enfermedad limitada a los niños y adolescentes. El mejor tratamiento con los concentrados antihemofílicos a partir de la década de los 70, tanto en su uso como demanda como la posterior introducción de la profilaxis, produjo un cambio altamente significativo. Estadísticas del año 1939 calculaban que la expectativa de vida era de 7.8 años mientras que más recientes (año 2001) alcanzaban a más de 70 años<sup>(1,2,3)</sup>.

La década del 80 estuvo signada por una verdadera catástrofe debido a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ello fue especialmente evidente en los adultos, los que fallecieron por infecciones oportunistas al poco tiempo del diagnóstico. Este fenómeno fue corroborado en nuestro Centro de Atención en Buenos Aires, a semejanza de lo sucedido en otros países del mundo, aun en aquéllos con mejores recursos económicos<sup>(4)</sup>.

Si se excluyen los pacientes infectados por el VIH,

la expectativa de vida en Holanda, en pacientes con hemofilia leve o moderada, alcanza los 75 años (casi semejante a la población en general) y las formas clínicas severas a los 71 años<sup>(3)</sup>. Resultados similares fueron publicados en el Reino Unido<sup>(1)</sup>.

En síntesis, las razones de una mayor expectativa de vida en hemofilia se resume en la **Tabla I**.

**Tabla I:**

**Razones de la mayor expectativa de vida**

- Disponibilidad y seguridad en la terapia de reemplazo
- Tratamiento multidisciplinario
- Profilaxis primaria y secundaria
- Mejor tratamiento en pacientes con inhibidores
- Terapia antiviral más efectiva (VIH, VHC)

Los pacientes mayores se enfrentan con los problemas relacionados a su enfermedad, a los que se agregan, cada vez con más frecuencia, los relacionados a su edad. De tal manera, los problemas cardiovasculares, urológicos y neoplasias han comenzado a desafiar a la comunidad médica en terrenos que eran muy infrecuentes.

**Tabla II**  
**Problemas relacionados con la edad**

- Enfermedad cardiovascular
- Cáncer
- Hipertrofia prostática
- Osteoporosis
- Obesidad
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia renal
- Diabetes
- Cataratas

### Enfermedad cardiovascular

Aunque la hipertensión arterial es observada más frecuentemente en el grupo de pacientes con hemofilia, el defecto de la coagulación parece proteger contra la enfermedad cardiovascular.

Se describe que en el Reino Unido la mortalidad por enfermedad cardiovascular isquémica en hemofilia es un 38% menor de lo observado en la población general<sup>(4)</sup>. Iguales observaciones fueron descriptas en los Estados Unidos<sup>(5)</sup>.

ATEROESCLEROSIS Y HEMOFILIA: varios estudios directos e indirectos trataron de evaluar la importancia de la aterosclerosis, la causa patológica subyacente a la cardiopatía isquémica en personas con hemofilia. Dalldor<sup>(6)</sup> y Foley<sup>(7)</sup> en estudios preliminares, encontraron patrones de aterosclerosis similares a los de personas sin hemofilia.

Técnicas de ultrasonidos fueron implementadas con el fin de detectar engrosamiento de la íntima y la media (IMT) carotídeas y placas arteriales. No se encontraron diferencias importantes en el IMT de personas con trastornos de la coagulación hereditarios, en comparación con el grupo de control. Debemos mencionar que todos estos estudios fueron relativamente pequeños, no se restringieron a la hemofilia severa y la media de edad de los sujetos era relativamente joven.

El infarto de miocardio (IM) y otras oclusiones arteriales son consideradas raras en hemofilia, espe-

cialmente en su forma clínica severa. Girolami<sup>(8)</sup>, en un estudio basado sobre la experiencia de centros de tratamiento y publicaciones obtenidas por Pubmed y/o Medline, reportó 42 casos de oclusiones arteriales (36 casos con IM y 6 con eventos cerebrovasculares). Es importante señalar que 26 casos estuvieron asociados a la infusión de concentrados antihemofílicos, tanto en pacientes sin inhibidores como en aquéllos con inhibidores. En estos últimos, la infusión de concentrados con cierta capacidad trombogénica parece ser decisiva, pero no puede ser determinado con certeza si los concentrados antihemofílicos conteniendo factores activados (aPCC y F VIIa) constituyen un riesgo adicional pues también se han descrito episodios similares con concentrados de factor VIII (de origen plasmático o recombinantes que carecen del factor von Willebrand).

Estos episodios enfatizan el uso de la infusión continua en pacientes que deben ser tratados por varios días o semanas, como es habitual en nuestro Centro.

### Tratamiento antitrombótico en Fibrilación auricular y síndrome coronario agudo

FIBRILACIÓN AURICULAR (FA): Esta patología se está observando con frecuencia en los pacientes mayores de 65 años. Tradicionalmente, se consideró la hemofilia como un factor de protección contra la formación de un trombo. Sin embargo, este concepto debe ser redefinido, debido a que la mayoría de las publicaciones se refieren a la hemofilia severa y esta protección debería ser, aunque hipotéticamente, inversamente proporcional al nivel del factor de la coagulación.

Debido a la imposibilidad de realizar estudios controlados, las principales guías de tratamiento se basan en las publicaciones de la van Creveld Klinik en la Universidad de Utrecht y el Centro Angelo Bianchi Bonomi de Milán<sup>(9, 10, 11, 12)</sup>.

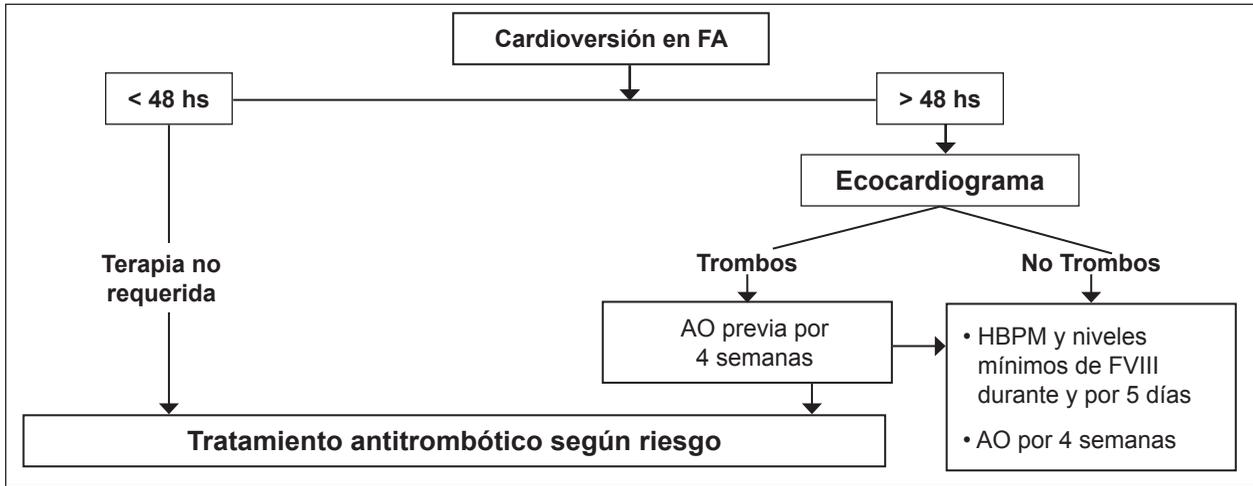
Estas guías evalúan el riesgo del embolismo usando criterios semejantes a los empleados en personas sin hemofilia.

El primer intento para controlar el ritmo cardíaco debe ser la cardioversión, la cual no requiere anticoagulación si se efectúa en un período menor de 48 horas desde su comienzo. En los casos de diagnóstico mayor de 48 hs., un ecocardiograma transesofágico debe efectuarse para descartar trombos auriculares y evitar la terapia anticoagulante preventiva de 4 semanas de duración. En los casos no complicados, la heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas por 5 días, manteniendo niveles mínimos de Factor VIII/IX de más del 60%, es suficiente.

Ante la presencia de trombos, la anticoagulación con antivitaminicos K para obtener un rango internacional normatizado (RIN) entre 2-3 debe indicar-

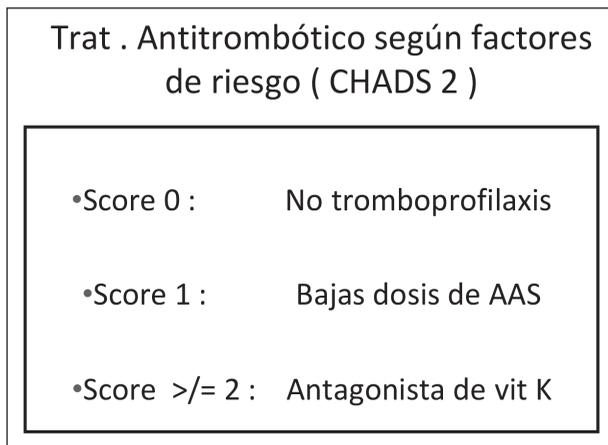
se por 4 ó más semanas previas a la cardioversión. Todas estas estrategias requieren una adecuada profilaxis posterior.

**Cuadro 1**



La terapia anticoagulante oral se recomienda para pacientes con FA valvular ó en casos de FA no valvular, si el score del CHADS<sub>2</sub> es, por lo menos, 2. En casos de alto riesgo de sangrado, la terapia antiplaquetaria dual con aspirina (AAS) y clopidogrel es sugerida como una alternativa. Cuando el score de CHADS<sub>2</sub> es 1, la terapia con AAS es preferible a la anticoagulación oral y, finalmente, si el score es 0, no se recomienda tratamiento antitrombótico.

**Cuadro 2**



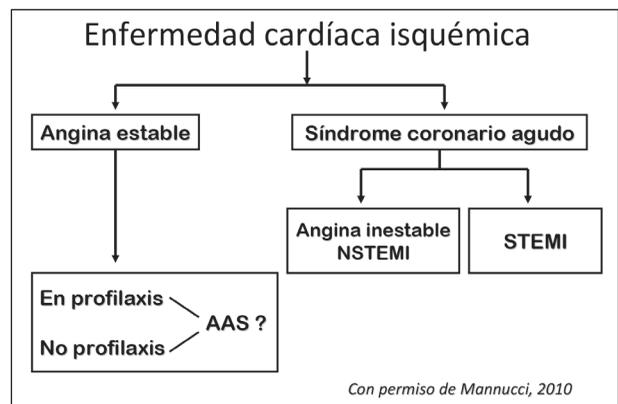
Recientemente, se ha insinuado que el apixaban, inhibidor del factor Xa, podría reemplazar al AAS por reducir el riesgo de la hemorragia gastrointestinal, pero el criterio continua siendo puramente especulativo, máxime por no contar con un antídoto específico<sup>(13)</sup>.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (IHD): El espectro de la IHD tiene un amplio rango, desde la angina estable al

síndrome coronario agudo (ACS), el cual representa a la angina inestable, al infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y al infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). El NSTEMI puede diferenciarse de la angina inestable por la elevación de las enzimas cardíacas que indican progresión al infarto y necrosis. Ambos, la angina inestable y el NSTEMI se diferencian del STEMI en que no requieren una terapia de reperfusión inmediata<sup>(14)</sup>.

En angina estable, los pacientes con hemofilia moderada o en aquellos que reciben tratamiento hasta mantener niveles del 5%, está indicada la administración de AAS (100 mg/día). En hemofilia severa sin posibilidades de una profilaxis, los agentes antiplaquetarios están contraindicados.

**Cuadro 3**

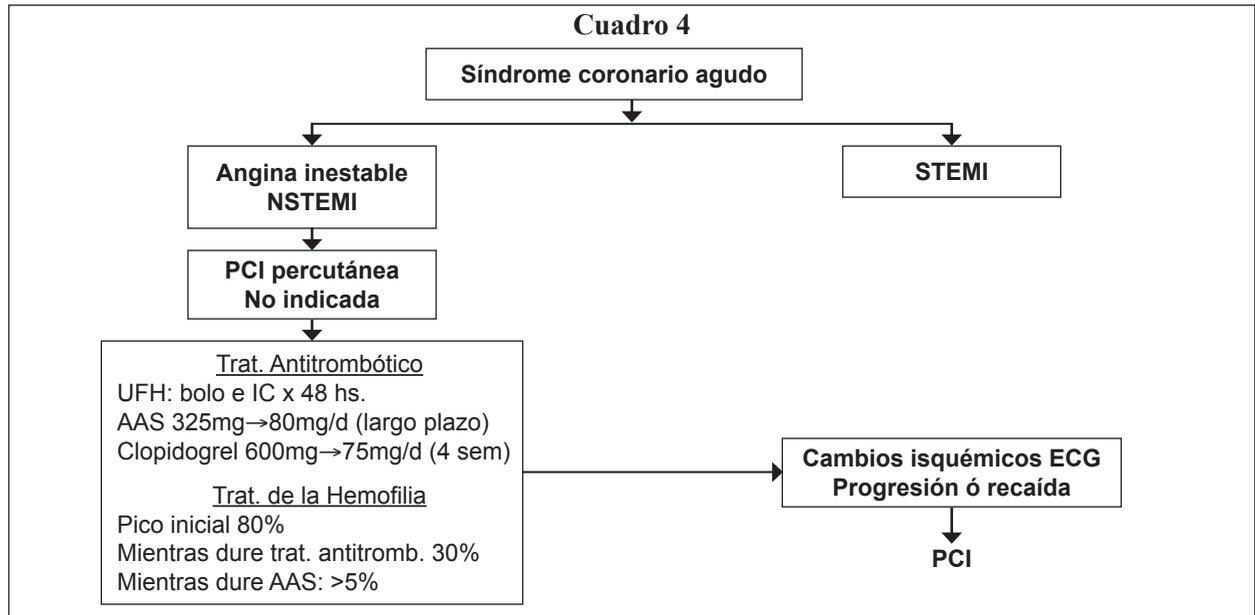


Con permiso de Mannucci, 2010

La intervención coronaria percutánea primaria (PCI) no está indicada en pacientes con angina inestable o NSTEMI. Deben recibir tratamiento antitrombótico

co con heparina no fraccionada (UFH) en un bolo de 70 U/kg e infusión continua por 48 horas. Debe complementarse con agentes antiplaquetarios: AAS 325 mg y, luego, 80 mg/día durante un plazo largo y clopidogrel con una dosis de carga de 600 mg y, luego, 75 mg por 4 semanas.

Este tratamiento debe ser sostenido por el tratamiento de la enfermedad de base. Se sugiere un pico inicial de 0,8 UI/dl mientras dure el tratamiento antitrombótico. Niveles de 0,05 UI/dl deben mantenerse mientras dure el tratamiento con AAS.



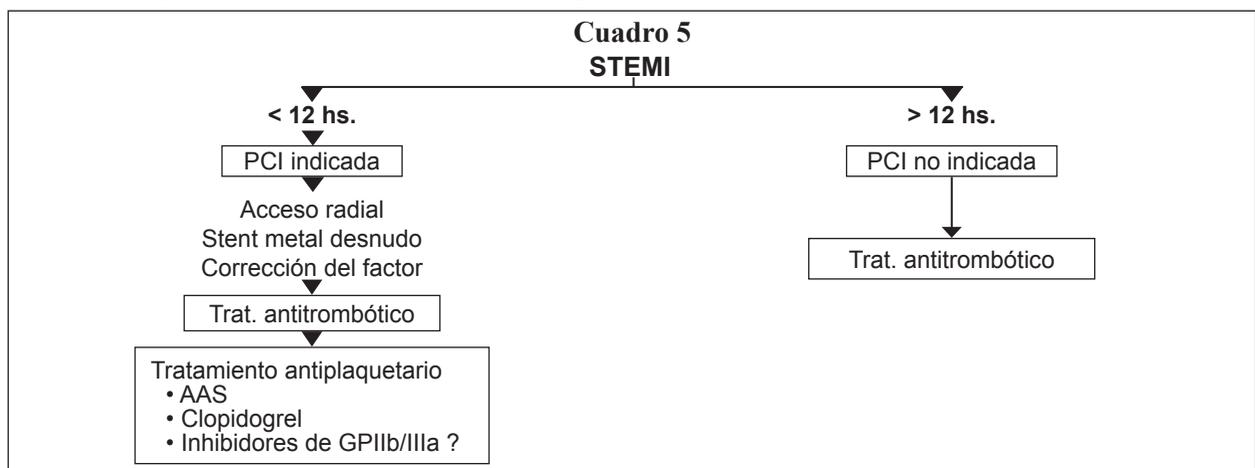
El paciente con un STEMI debe ser tratado en forma diferencial: el infarto que comenzó con más de 12 horas al diagnóstico y el reciente (< 12 hs. desde el diagnóstico).

En el primer caso, y a pesar de no contar con un número de pacientes que fundamente el mejor tratamiento, se repite el tratamiento antitrombótico recomendable para pacientes con NSTEMI.

En los casos con un STEMI < de 12 horas al diagnóstico, la indicación de PCI es indiscutible. Existen algunas controversias sobre el acceso vascular; si bien la totalidad de las primeras descripciones hacían hincapié en el uso de la arteria radial por

el riesgo de las complicaciones que puede generar el acceso femoral (hematoma retro peritoneal, hematoma extenso en muslo), una última publicación describe el uso de la arteria femoral en 6/7 pacientes, sin complicaciones<sup>(15)</sup>.

A pesar de que el stent con liberación de drogas tiene un menor riesgo de repetir los procedimientos de revascularización que los stents de metal desnudo, la necesidad de un mayor tiempo de terapia antiplaquetaria no los hace aconsejables. Además, no hay diferencias de riesgo de mortalidad después de los 2 años<sup>(16)</sup>.



CIRUGÍA CARDIOVASCULAR: La literatura sigue careciendo de series que engloben un número significativo de pacientes y se limitan a la descripción de casos individuales o a grupos limitados. Todos los expertos en esta materia puntualizan que esta cirugía es posible si las indicaciones cardiológicas son terminantes.

La serie más reciente<sup>(17)</sup> se limita a 6 casos con hemofilia A, de los cuales 4 eran de una forma clínica leve en la cual se incluyeron los reemplazos valvulares, la cirugía coronaria de revascularización y otros.

Aun teniendo en cuenta que tales procedimientos constituyen un desafío mayor, ellos pueden efectuarse y los resultados no demuestran mayor morbimortalidad. Esta indicación requiere la más estrecha colaboración entre cirujano, hematólogo, cardiólogo, hemoterapeuta y la unidad de cuidados intensivos.

Las recomendaciones de la Clínica Angelo Bonomi para la cirugía valvular son:

- 1) mantener niveles altos de FVIII/IX durante 10 días o más según los requerimientos.
- 2) Post primera infusión del concentrado anti-hemofílico, iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante el mismo período.
- 3) Posteriormente a dichos tratamientos, se indican derivados cumarínicos en las dosis necesarias para alcanzar un RIN de 2,5-3,5

Las válvulas biológicas en el caso de la hemofilia deben recomendarse enfáticamente ya que acortan el período de anticoagulación.

### Conclusiones:

Los tratamientos que se pudieron introducir en los países de alto impacto económico han mejorado tan sustancialmente la expectativa de vida de los pacientes que las patologías asociadas a la edad constituyen un desafío mayor. Las más frecuentes están comprendidas en el área cardiovascular y lo expuesto trata de brindar información y sugerir el mejor tratamiento.

### Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

### Bibliografía

- 1.- DARBY SC, KAN SW, SPOONER RJ y col. Mortality rates, life expectancy and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *BLOOD* 2007; 110: 815-25
- 2.- IKKALA E, HELSKE T, MYLLYLÄ G y col. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *Br J Haematol* 1982; 52: 7-12
- 3.- PLUG I, VAN DER BOM JG, PETERS M y col. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J THROMB HAEMOST* 2006; 4: 510-6
- 4.- MONTAGNIER L: Comunicación personal.
- 5.- KULKARNI R, SOUCIE JM, EVATT BL Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia *AM J HEMATOLOGY* 2005; 79: 36-42
- 6.- DALLDORF FG, TAYLOR RE, BLATT PM Atherosclerosis in severe hemophilia: a post-mortem study. *ARCH PATHOL LAB MED* 1981; 105: 652-4
- 7.- FOLEY CJ, NICHOLS L, JEONG K y col. Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J THROMB HAEMOST*. 2010; 8: 208-11
- 8.- GIROLAMI A, RUZZON E., FABRIS F. y col. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *ACTA HAEMATOL*: 2006; 116: 120-5
- 9.- MANNUCCI PM and MAUSER-BUNSCHOTEN EP Cardiovascular disease in haemophilia patients: A contemporary issue. *HAEMOPHILIA* 2010, 16 (Suppl 3): 58-66
- 10.- MANUCCI PM. Management of antithrombotic therapy for acute coronary syndromes and atrial fibrillation in patients with haemophilia. *EXPERT OPIN PHARMACOTHER* 2012; 13: 505-10
- 11.- MAUSER-BUNSCHOTEN EP, FRANSEN VAN DEPUTÉ and SCHUTGENS R.E. Co-morbidity in the ageing haemophilia patients: the down side of increased life expectancy. *HAEMOPHILIA* 2009; 15: 853-63

- 12.- AGUILAR C. Antithrombotic therapy in a patient with mild haemophilia A and atrial fibrillation in case report and brief review of the literature. BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSIS 2015; 26: 346-349.
- 13.- AGUILAR C. Might apixaban be the optimal oral anticoagulant for haemophilics with atrial fibrillation? HAEMOPHILIA (2015), 21, e322-e343-
- 14.- SCHUTGENS REG, TUINENBURG A, ROOSSENDAL G y col. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. HAEMOPHILIA (2009), 15, 952-958
- 15.- FOGARTY PF, MANCUSO ME, KASTHURI R y col. Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: results of an international, retrospective, 10 years survey. HAEMOPHILIA 2015, 1-9
- 16.- MALENKA DJ, KAPLAN AV, LUCAS FL y col. Outcomes following coronary stenting in the era of bare-metal vs. the era of drug-eluting stents. JAMA 2008; 299: 2868-76
- 17.- TANG M, WIERUP P, TERP K y col. Cardiac surgery in patients with haemophilia. HAEMOPHILIA 2009; 15, 101-107