

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de la adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes
con hemofilia y su relación con los episodios hemorrágicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Tamara Pérez Robles

Directores

**Juan Antonio Romero Garrido
Juana Benedí González
Irene Iglesias Peinado**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología



**EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
PROFILÁCTICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA Y SU
RELACIÓN CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS**

TESIS DOCTORAL

TAMARA PÉREZ ROBLES

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología



**EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
PROFILÁCTICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA Y SU
RELACIÓN CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR:

TAMARA PÉREZ ROBLES

Bajo la dirección de los Doctores:

José Antonio Romero Garrido

Juana Benedí González

Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2017



Los Dres. D. Jose Antonio Romero Garrido, Profesor Asociado, D^a. Juana Benedí González y D^a Irene Iglesias Peinado, Profesoras Titulares, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, como Directores,

Certifican:

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: "*Evaluación de la adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes con Hemofilia y su relación con los episodios hemorrágicos*" presentado por la Licenciada en Farmacia D^a Tamara Pérez Robles, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento y reúne todos los requisitos para optar al Grado de Doctora en Farmacia.

Concluido el trabajo bibliográfico y experimental, autorizamos la presentación de esta Tesis Doctoral, para que sea defendida ante el tribunal correspondiente.

En Madrid a 17 de abril de 2017.

Prof. Dr. D. Jose Antonio
Romero Garrido.

Prof. Dra. D^a Juana
Benedí González

Prof. Dra. D^a Irene
Iglesias Peinado.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Antonio Romero director de esta Tesis Doctoral, para el cual no encuentro palabras que puedan expresar mi agradecimiento, y sin cuyo esfuerzo y dedicación no hubiera sido posible llevar acabo este trabajo. Me gustaría agradecerle de manera especial el haber confiado en mí en la realización de este proyecto. Sus conocimientos en el campo de la hemofilia y de la investigación, sus consejos, su paciencia y su constante apoyo que ha hecho posible la finalización de esta Tesis Doctoral.

A las Dras Juana Benedí e Irene Iglesias, también directoras de esta Tesis Doctoral por su disponibilidad, sus aportaciones y tiempo que me han dedicado para llevar acabo este trabajo.

A todo el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz, por sus animos y apoyo para la realización de esta Tesis Doctoral especialmente a Alicia, Luis, Gema y a mis compañeras de despacho, Fátima y Natalia.

A mi familia, por su paciencia, su apoyo y ayuda incondicional que siempre me han demostrado, especialmente a quienes han vivido más de cerca este trabajo, mi madre M^a Cruz y mi hermano Tomás, gracias por estar ahí cuando os necesite.

A Valentin, por estar a mi lado animándome a continuar durante este tiempo y por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo.

A todos ellos, una vez más, mi más sincero agradecimiento

*Dedico esta tesis a
mi familia.*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. SUMMARY

II. RESUMEN

III. ÍNDICE DE TABLAS

IV. ÍNDICE DE FIGURAS

V. ABREVIATURAS

	Página
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA	3
1.1.1. HEMOSTASIA PRIMARIA	3
1.1.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA: COAGULACIÓN	5
1.1.3. FIBRINOLISIS	9
1.2. COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS: GENERALIDADES	10
1.3. HEMOFILIA	10
1.3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA HEMOFILIA	10
1.3.2. DEFINICIÓN	12
1.3.3. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA	13
1.3.4. DIAGNÓSTICO	15
1.3.4.a CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA	15
1.3.4.b PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO	16
1.3.4.c ESTUDIO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO DE PORTADORAS	17
1.3.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	17
1.3.5.a HEMORRAGIAS ARTICULARES	20

	Página
1.3.5.b <i>HEMATOMAS MUSCULARES</i>	27
1.3.5.c <i>HEMORRAGIAS EN OTRAS LOCALIZACIONES</i>	29
1.3.6. <i>TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA</i>	30
1.3.6.a <i>PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO</i>	31
1.3.6.b <i>TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A DEMANDA</i>	34
1.3.6.c <i>TRATAMIENTO SUSTITUTIVO PROFILÁCTICO</i>	35
1.3.6.d <i>TRATAMIENTOS ADYUVANTES</i>	41
1.3.6.e <i>COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO</i>	42
1.3.6.f <i>TRATAMIENTO DOMICILIARIO</i>	43
1.3.6.g <i>BARRERAS ASOCIADAS A LA PROFILAXIS</i>	44
1.3.7. <i>ADHERENCIA AL TRATAMIENTO</i>	46
1.3.7.a <i>DEFINICIÓN DE ADHERENCIA</i>	46
1.3.7.b <i>MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA</i>	46
1.3.7.c <i>FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA</i>	51
1.3.7.d <i>ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA</i>	54
1.3.8. <i>ADHERENCIA A LA PROFILAXIS EN HEMOFILIA</i>	57
1.3.8.a <i>MEDIDA DE LA ADHERENCIA A LA PROFILAXIS</i>	58
1.3.8.b <i>FACTORES ASOCIADOS CON LA ADHERENCIA A LA PROFILAXIS</i>	62
1.3.8.c <i>ADHERENCIA A LA PROFILAXIS Y EPISODIOS HEMORRÁGICOS</i>	66
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	71
3. MATERIAL Y MÉTODO	77
3.1. <i>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</i>	77
3.2. <i>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</i>	77
3.2.1. <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	77
3.2.2. <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	78
3.3. <i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	78
3.4. <i>VARIABLES DEL ESTUDIO</i>	79
3.4.1. <i>VARIABLES GENERALES</i>	79
3.4.2. <i>VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO</i>	79

	Página
3.4.3. VARIABLES RELACIONADOS CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS	81
3.4.4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO	81
3.4.4.a CUANTIFICACIÓN OBJETIVA DE LA ADHERENCIA	81
3.4.4.b EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA ADHERENCIA	83
3.4.5. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y SUBJETIVA	84
3.4.6. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS	84
3.4.7. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y OTROS FACTORES	84
3.4.8. FACTORES QUE DIFICULTAN O FACILITAN LA ADHERENCIA	85
3.5. OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES	85
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	86
3.7. ASPECTOS ÉTICOS	87
4. RESULTADOS	91
4.1. PACIENTES DEL ESTUDIO	91
4.2. VARIABLES GENERALES	91
4.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	91
4.2.2. VARIABLES CLÍNICAS	92
4.2.2.a TIPO DE HEMOFILIA Y GRAVEDAD	92
4.2.2.b ANTECEDENTES PREVIOS DE INHIBIDOR	93
4.2.2.c ANTECEDENTES DE HEMARTROS Y HEMATOMAS MUSCULARES	93
4.2.2.d PRESENCIA DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA	94
4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	96
4.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS	98
4.4.1. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS TOTALES	98
4.4.2. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS ARTICULARES	99
4.4.3. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS MUSCULARES	100

	Página
4.4.4. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS EN OTRAS LOCALIZACIONES	100
4.4.5. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS ARTICULARES	103
4.4.6. VARIABLES ANALÍTICAS	103
4.5. ADHERENCIA A LA PROFILAXIS	103
4.5.1. CUANTIFICACIÓN DE LA ADHERENCIA OBJETIVA	103
4.5.2. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA SUBJETIVA	106
4.6. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y LA SUBJETIVA	109
4.7. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS	113
4.8. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y OTROS FACTORES	117
4.9. FACTORES QUE DIFICULTAN Y FACILITAN LA ADHERENCIA	120
5. DISCUSIÓN	125
5.1. CARACTERIZACIÓN DEL MODELO DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA	125
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO	129
5.3. ADHERENCIA A LA PROFILAXIS	134
5.3.1. CUANTIFICACIÓN DE LA ADHERENCIA OBJETIVA	134
5.3.2. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA SUBJETIVA	139
5.4. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y SUBJETIVA	142
5.5. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS	144
5.6. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y OTROS FACTORES	148
5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	153
6. CONCLUSIONES	157
7. BIBLIOGRAFIA	161
8. ANEXOS	179

I. SUMMARY

TITLE

EVALUATION OF ADHERENCE TO PROPHYLACTIC TREATMENT IN HAEMOPHILIA PATIENTS AND ITS ASSOCIATION WITH BLEEDING EPISODES

BACKGROUND

Hemophilia is a congenital bleeding disorder caused by a deficiency of coagulation factor VIII in hemophilia A or factor IX in hemophilia B. The absence or deficiency of these coagulation factors is characterized by the occurrence of episodes of bleeding due to failure of secondary hemostasis or coagulation. The most characteristic clinical manifestations are repeated joint and muscle hemorrhages.

The treatment of choice in patients with hemophilia, especially in the severe form of the disease, is the prophylactic treatment. Effective haemophilia treatment requires appropriate therapeutic planning and optimal adherence. Low compliance with prophylaxis limits the effectiveness of treatment, reducing the prevention of bleeding episodes, favouring the onset of haemophilic arthropathy and decreasing the quality of life.

In most adherence studies conducted in haemophilia patients, acceptable adherence is defined as completing 75-80% of the prescribed dose. Low adherence to treatment is a common problem in diseases requiring long-term treatment. The lowest adherence rates are reported in patients with chronic conditions for which treatment involves changes in their lifestyle and significant daily effort, who have no discomfort, and who are not at immediate risk, as it happens with haemophilia.

Several factors have been identified as responsible for low adherence in haemophilia patients, particularly in adolescent and young adult patients. On the other hand, knowledge about the impact of non-adherent behavior on bleeding episodes is scarce. However, it is important to quantify the patient's actual adherence to the prescribed treatment and its relationship to clinical outcomes.

There is currently no consensus on how to measure adherence in haemophilia. Several studies have assessed the level of adherence to prophylaxis in haemophilia patients using different methods leading to very different results, which makes comparison difficult.

Those studies are mostly based on surveys and interviews with patients or their parents. This method could lead to a distortion of the true concept of adherence, as it uses a measurement with a strong subjective component. However, studies based on objective measurements of adherence are few and inconclusive.

The World Health Organisation recommends implementing a multimodal intervention that combines objective and subjective methods to gather information on the actual situation with the best possible accuracy.

In Spain, clotting factors are considered as medicines for hospital use and, as such, they can only be obtained from the hospital Department of Pharmacy. Since 2012 in the La Paz University Hospital (HULP), dispensing of Clotting Factors is made by the Hospital Department of Pharmacy by prior appointment which includes the dispensing of coagulation factors for a given treatment time.

OBJECTIVES

The main goal of this PhD thesis is to evaluate the adherence to prophylactic treatment using an objective method and its association with hemorrhagic episodes in adolescent and young adult patients with haemophilia aged 12 to 25 years. In addition, we intend to evaluate the subjective perception of these patients to their adherence, as well as the factors that can influence it.

To achieve the main goal, we set the following secondary objectives:

1. Quantify objective adherence to treatment, by a method of the medicine dispensing records from the HULP Pharmacy Service.
2. To know the subjective adherence from the patient's perspective.
3. Evaluate the relationship between objective adherence and adherence perceived by the patient (subjective adherence).
4. Analyze the relationship between objective adherence and the number of bleeding episodes.
5. Study the relationship between objective adherence and other potential affecting factors.
6. Identify the main factors that complicate and facilitate the patient to comply with their treatment.

RESULTS

A total of 52 patients who met the established inclusion criteria were included. All patients were men diagnosed with hemophilia aged 12 to 25 years. The mean age of the patients included was close to 18 years.

Most patients were diagnosed with hemophilia A and had the severe form of the disease. 11.5% of the patients presented antecedents of inhibitor. More than one third of the patients in the study had a history of hemarthros prior to the start of prophylaxis. At the time of inclusion in the study approximately 30% of the patients showed signs of arthropathy, with the majority of them presenting severe hemophilia A. The population studied began prophylaxis between the first year of life and 13 years of age. Most of the patients in the study came from secondary prophylaxis. The range of duration of prophylaxis of patients ranges covers 2 to 23 years.

The distribution of patients between both types of factor was similar. The mean dose of the prescribed factor in each administration did not reach 40 IU/kg in both types of hemophilia. The most frequent administration regimen was 3 times/week in hemophilia A and 2 times/week in hemophilia B.

The mean number of total haemorrhagic episodes during the two years analyzed together was 3.42, corresponding to an average of 1.28 episodes in 2012 and 2.12 during the year 2013. Most of bleeding episodes affected other locations different to the joint and muscle.

The mean of objective adherence of the patients in our study, measured through the dispensing records was greater than 80%. Seventy-two percent of patients achieved adherence levels $\geq 75\%$ versus 28% of patients who did not achieve adherence levels of 75%. Out of the total number of patients included in our study, approximately 80% completed the questionnaire for the measurement of subjective compliance. Eighty percent of patients rated their adherence to prophylaxis as "good" compared to the rest who rated their adherence as "fair". No patient rated their adherence as "poor".

Applying the Morisk-Green-Levine test from the questionnaire, we identified 44.2% of patients who did not respond affirmatively to any of the test questions (adherent patients) compared to 55.8% of patients, who answered affirmatively to a one or more test questions (non-adherent patients). None of the patients who completed the test answered yes to more than 2 questions of the test.

The question that the patients answered more frequently in an affirmative way was the one referring to forgetting about the administration of the factor.

The objective adherence in the patients of our study was globally correlated with the subjective adherence obtained with the questionnaire. Patients who perceived their adherence to prophylaxis as "good" achieved adherence measured in percent through dispensing records, significantly higher than patients perceived to be adherent as "fair".

We also observed that as patients answered affirmatively to any of the four questions of the Morisky-Green-Levine test (non-adherent patients), their percentage of objective adherence decreased statistically significantly. On the other hand, patients who stated in the questionnaire that they sometimes forget to administer the factor, as well as those who indicated a lower perceived capacity to follow up their prophylaxis were the patients who achieved lower adherence levels measured through the registries of dispensing.

With regard to the analysis of the relationship between objective adherence to prophylactic treatment and bleeding episodes, it did not show any statistically significant correlation between the level of adherence reached and the number of total bleeding episodes and at any location.

The analysis of the relationship between objective adherence and factors that may influence it such as age, clinical variables of the patient as well as variables related to treatment did not show any statistically significant influence in our population.

CONCLUSIONS

1^a.- The quantification of adherence to prophylactic treatment in adolescent and young adult patients with hemophilia, through an objective method such as the factor dispensing records from the Pharmacy Service, and their combination with a subjective method through a questionnaire, constitute a useful and simple tool for assessing adherence to treatment.

2^a.- Objective adherence achieved in hemophiliac patients, aged 12-25 years, quantified through the factor dispensing records, revealed a high level of patient adherence exceeding 80%.

3^a.- The degree of subjective adherence of patients assessed through the questionnaire, showed that the majority of patients perceived their adherence as "good". However, the subjective adherence data analyzed using the Morisky test, revealed that 55% of patients did not reach the level of adherence considered by the test. This fact was mainly related, to the positive response to the question related to forgetting about factor administration.

4^a.- Objective adherence quantified through the factor dispensing records, showed a statistically significant correlation with that perceived by the patient in the questionnaire. This statement is based, on the one hand, on patients who perceived their adherence as "good" achieving a significantly higher level of adherence than patients who perceived their adherence as "fair". On the other hand, as the patients answered affirmatively to one of the questions of the Morisky test, their level of objective adherence decreased statistically significantly. In addition, patients who reported forgetting factor administration, as well as those who indicated a lower ability to monitor their prophylaxis, were patients who achieved lower levels of objective adherence.

5.- The analysis of the relationship between objective adherence, and the number of bleeding episodes did not show any statistically significant relationship. This lack of correlation, can be attributed both to the high adherence of the patients, as well as to the low number of hemorrhagic episodes that presented the same.

6^a.- The analysis of the relation of the objective adhesion, and the factors that can influence it, showed no association. This fact was corroborated, because no differences were found in the adherence levels analyzed according to the factors considered as influential.

7^a.- The main factor identified as facilitator of adherence according to the perspective of patients, was the knowledge of the benefit that provides the treatment. However, the main barriers or difficulties of adherence to prophylaxis, were the forgetting of factor administration, problems related to venous access, as well as the frequency and time required for factor infusion. Most patients indicated that what could best help their prophylaxis better, would be a decrease in the frequency of factor infusion and oral therapy.

II. RESUMEN

TÍTULO

EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA Y SU RELACIÓN CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, que se produce como consecuencia del déficit o ausencia de proteínas que intervienen en la coagulación sanguínea. La enfermedad constituye una de las principales diátesis hemorrágicas congénitas debido a un defecto funcional, de la actividad coagulante del FVIII en la hemofilia A y del FIX en la hemofilia B.

La ausencia o deficiencia de estos factores de la coagulación se caracteriza, por la aparición de episodios de sangrado debido al fracaso de la hemostasia secundaria o coagulación. Las manifestaciones clínicas más características son las hemorragias articulares y musculares repetidas.

El tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia, especialmente en la forma grave de la enfermedad, es el tratamiento profiláctico. La efectividad del tratamiento de la hemofilia, exige una planificación terapéutica correcta y una adherencia óptima. La eficacia de los tratamientos puede verse limitada por un bajo nivel de adherencia, reduciéndose la prevención de los episodios hemorrágicos, favoreciéndose la aparición de artropatía hemofílica y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de los estudios de adherencia llevados a cabo en pacientes hemofílicos, definen como alta adherencia cuando es administrada entre el 75 y 80% de la dosis prescrita. La baja adherencia a los tratamientos es un problema común en las enfermedades que requieren un tratamiento prolongado. Los niveles más bajos de adherencia corresponden a pacientes con patologías crónicas, en los que el tratamiento exige cambios en su estilo de vida con un considerable esfuerzo diario y que no padecen malestar o riesgo inmediato, como es el caso de la hemofilia.

Son varios los factores que han sido identificados como responsables de una baja adherencia en los pacientes hemofílicos, especialmente en pacientes adolescentes y adultos jóvenes.

Por otra parte, el conocimiento sobre el impacto del comportamiento no adherente en los episodios de sangrado es escaso. Sin embargo, es importante cuantificar la adherencia real del paciente al tratamiento prescrito y su relación con los resultados clínicos.

Actualmente no existe consenso sobre cómo medir la adherencia en hemofilia. Diversos estudios han evaluado el grado de adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos con metodología diferente, obteniendo resultados muy dispares, que dificultan su comparación. Estos estudios han sido llevados a cabo en su mayoría mediante encuestas y entrevistas realizadas a pacientes o a padres. Este método podría ocasionar una distorsión en el verdadero concepto de la adherencia, por el uso de una medida con un componente subjetivo. Sin embargo, son escasos y poco concluyentes los estudios basados en medidas objetivas de la adherencia.

La Organización Mundial de la Salud recomienda realizar una evaluación multimodal, combinando métodos objetivos y subjetivos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible.

En España, los factores de la coagulación son considerados medicamentos de Uso Hospitalario. En el hospital Univeristario La Paz (HULP) desde el año 2012 la dispensación de los Factores de la Coagulación, se realiza desde el Servicio de Farmacia mediante una cita concertada previamente, que incluye la dispensación de los factores de coagulación para un tiempo determinado de tratamiento.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es evaluar la adherencia al tratamiento profiláctico mediante un método objetivo y su relación con los episodios hemorrágicos, en pacientes hemofílicos adolescentes y adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 12 y 25 años. Además, pretendemos evaluar la percepción subjetiva de estos pacientes a su adherencia, así como los factores que pueden influir sobre la misma.

Para abordar el objetivo principal, nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

1. Cuantificar la adherencia objetiva al tratamiento mediante un método de registros de dispensación de la medicación desde el Servicio de Farmacia del HULP.
2. Conocer la valoración subjetiva del grado de cumplimiento del paciente a su tratamiento: adherencia subjetiva.

3. Analizar la relación entre la adherencia objetiva obtenida y la adherencia subjetiva percibida por el paciente.
4. Analizar la relación entre la adherencia objetiva y los episodios hemorrágicos.
5. Estudiar la relación entre la adherencia objetiva y los principales factores que pueden influir en ella.
6. Identificar los principales factores que le dificultan y facilitan al paciente el cumplimiento de su tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 52 pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos. Todos los pacientes fueron varones diagnosticados de hemofilia con edades comprendidas entre los 12 y 25 años. La edad media de los pacientes incluidos fue próxima a los 18 años. La mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de hemofilia A y presentaron la forma grave de la enfermedad.

El 11,5% de los pacientes presentaron antecedentes de inhibidor. Más de un tercio de los pacientes del estudio presentaron antecedentes de hemartros previos al inicio de la profilaxis. En el momento de su inclusión en el estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes manifestaron signos de artropatía, presentando la mayoría de ellos hemofilia A grave.

La población estudiada inició la profilaxis entre el primer año de vida y los 13 años de edad. La mayoría de los pacientes del estudio procedían de una profilaxis secundaria. El rango de duración de la profilaxis de los pacientes osciló desde los 2 a los 23 años.

La distribución de los pacientes entre ambos tipos de factor fue similar. La dosis media de factor prescrita en cada administración no alcanzó las 40UI/kg en ambos tipos de hemofilia. La pauta de administración más frecuentes fue 3 veces/semana en la hemofilia A y 2 veces / semana en la hemofilia B.

La media de episodios hemorrágicos totales durante los dos años del estudio analizados conjuntamente fue de 3,42, correspondiendo a una media de 1,28 episodios en el año 2012 y 2,12 durante el año 2013. La mayoría de los episodios hemorrágicos afectaron a otras localizaciones diferentes a las articulares y musculares.

La media de adherencia objetiva de los pacientes de nuestro estudio, medida a través de los registros de dispensación fue superior al 80%. El 72% de los pacientes alcanzaron niveles de adherencia $\geq 75\%$ frente a un 28% de los pacientes que no alcanzaron niveles de adherencia del 75%.

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio aproximadamente el 80% de ellos cumplimentaron el cuestionario para la medida de la adherencia subjetiva. El 80% de los pacientes valoró su adherencia a la profilaxis como "buena" frente al resto que valoró su adherencia como regular. Ningún paciente calificó su adherencia como "mala". Aplicando el test de Morisk-Green-Levine de la encuesta, identificamos un 44,2% de pacientes que no respondieron afirmativamente a ninguna de las preguntas del test (pacientes adherentes) frente a un 55,8% de pacientes, que respondieron afirmativamente a una o mas preguntas del test (pacientes no adherentes). Ninguno de los pacientes que cumplimentaro el test respondió afirmativamente a más de 2 preguntas del test. La pregunta que respondieron los pacientes con más frecuencia de forma afirmativa fue la referente al olvido de la administración del factor.

La adherencia objetiva en los pacientes de nuestro estudio, se correlacionó de forma global con la adherencia subjetiva obtenida con el cuestionario. Los pacientes que percibieron su adherencia a la profilaxis como "buena", alcanzaron una adherencia medida en porcentaje a través de los registros de dispensación, significativamente mayor que los pacientes que percibieron su adherencia como "regular". Así mismo observamos, que a medida que los pacientes contestaban afirmativamente a alguna de las cuatro preguntas del test de Morisky-Green-Levine (pacientes no adherentes), su porcentaje de adherencia objetiva disminuía de forma estadísticamente significativa. Por otro lado, los pacientes que manifestaron en la encuesta que en ocasiones olvidan administrarse el factor, así como los que indicaron una menor capacidad percibida para el seguimiento de su profilaxis fueron los pacientes que alcanzaron menores niveles de adherencia medida a través de los registros de dispensación.

Con respecto al análisis de la relación entre la adherencia objetiva al tratamiento profiláctico y los episodios hemorrágicos, éste no mostró ninguna correlación estadísticamente significativa entre el nivel de adherencia alcanzado y el número de episodios hemorrágicos totales y en cualquier localización.

El análisis de la relación entre la adherencia objetiva y factores que pueden influir en ella como la edad, variables clínicas del paciente, así como variables relacionadas con el tratamiento, no mostró ninguna influencia estadísticamente significativa en nuestra población.

CONCLUSIONES

1ª.- La cuantificación de la adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con hemofilia, mediante un método objetivo como son los registros de dispensación del factor desde el Servicio de Farmacia, y su combinación con un método subjetivo a través de un cuestionario, constituye una herramienta útil y sencilla para la evaluación de la adherencia al tratamiento.

2ª.- La adherencia objetiva alcanzada en los pacientes hemofílicos, con edades comprendidas entre los 12-25 años cuantificada a través de los registros de dispensación del factor, reveló un alto nivel de adherencia de los pacientes que superó el 80%.

3ª.- El grado de adherencia subjetiva de los pacientes valorado a través del cuestionario, mostró que la mayoría de los pacientes percibió su adherencia como “buena”. Sin embargo, los datos de adherencia subjetiva analizados mediante la aplicación del test de Morisky, reveló que un 55% de pacientes no alcanzó el nivel de adherencia considerado por el test. Este hecho estuvo relacionado principalmente, con la respuesta positiva a la pregunta relacionada con el olvido de la administración del factor.

4ª.- La adherencia objetiva cuantificada a través de los registros de dispensación del factor, mostró una correlación estadísticamente significativa con la percibida por el paciente en el cuestionario. Esta afirmación esta basada por una parte, en que los pacientes que percibieron su adherencia como “buena” alcanzaron un nivel de adherencia objetiva significativamente mayor, que los pacientes que percibieron su adherencia como “regular”. Por otra parte, a medida que que los pacientes contestaron afirmativamente a alguna de las preguntas del test de Morisky, su nivel de adherencia objetiva disminuyó de forma estadísticamente significativa. Además, los pacientes que manifestaron en la encuesta el olvido de la administración del factor, así como los que indicaron una menor capacidad para el seguimiento de su profilaxis, fueron los pacientes que alcanzaron menores niveles de adherencia objetiva.

5ª.- El análisis de la relación entre la adherencia objetiva, y el número de episodios hemorrágicos no mostró ninguna relación estadísticamente significativa. Esta ausencia de correlación, se puede atribuir tanto a la alta adherencia de los pacientes, así como al escaso número de episodios hemorrágicos que presentaron los mismos.

6ª.- El análisis de la relación de la adherencia objetiva y los factores que pueden influir sobre la misma, no mostró ninguna asociación. Este hecho se vió corroborado, porque no se encontraron diferencias en los niveles de adherencia analizados en función de los factores considerados como influyentes.

7ª.- El principal factor identificado como facilitador de la adherencia según la perspectiva de los pacientes, fue el conocimiento del beneficio que les aporta el tratamiento. Sin embargo, se identificaron como principales barreras o dificultades de la adherencia a la profilaxis, el olvido de la administración del factor, problemas relacionados con los accesos venosos, así como la frecuencia y tiempo requerido para la infusión del factor. La mayoría de los pacientes indicaron que lo que más le podría ayudar a hacer mejor su profilaxis, sería una disminución de la frecuencia de infusión del factor y una terapia vía oral.

III. ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1	Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación	18
Tabla 2	Incidencia aproximada de las hemorragias según su localización	20
Tabla 3	Diagnóstico diferencial entre hemartrosis y sinovitis crónica	25
Tabla 4	Niveles plasmáticos de FVIII/FIX, dosis inicial y duración del tratamiento según el proceso hemorrágico	35
Tabla 5	Aspectos prácticos de las intervenciones para mejorar la adherencia	56
Tabla 6	Edad de los pacientes del estudio	91
Tabla 7	Peso medio de los pacientes del estudio	92
Tabla 8	Tipo de hemofilia y gravedad de los pacientes del estudio	92
Tabla 9	Distribución de la gravedad según el tipo de hemofilia	93
Tabla 10	Antecedentes previos de inhibidor en los pacientes del estudio	93
Tabla 11	Antecedentes de hemartros y hematomas musculares previos a la profilaxis	94
Tabla 12	Pacientes con artropatía al inicio del estudio	95
Tabla 13	Características de los pacientes con artropatía al inicio del estudio (N=16)	95
Tabla 14	Variables relacionadas con el tratamiento	97
Tabla 15	Dosis de factor (UI/Kg) en cada administración del tratamiento profiláctico	97
Tabla 16	Distribución de la pauta de administración prescrita según el tipo de hemofilia y gravedad	98
Tabla 17	Episodios hemorrágicos durante el periodo de estudio	101
Tabla 18	Variables analíticas de los pacientes del estudio	103
Tabla 19	Adherencia objetiva calculada a través del análisis de los registros de dispensación	104
Tabla 20	Adherencia objetiva dicotomizada	105

		Página
Tabla 21	Respuestas al test de Morisk-Green-Levine (adaptado) de los pacientes que respondieron el cuestionario	107
Tabla 22	Número de pacientes con respuestas afirmativas en el test Morisk-Green-Levine (adaptado) de los pacientes que respondieron al cuestionario	107
Tabla 23	Respuestas a la pregunta del cuestionario “¿Hasta qué punto te sientes capaz de seguir el tratamiento tal y como te lo dice tu médico?”	108
Tabla 24	Respuestas a la pregunta del cuestionario “En la actualidad, ¿cuánto esfuerzo te cuesta seguir el tratamiento?”	109
Tabla 25	Respuestas a la pregunta del cuestionario “En concreto, para tí, ¿cuánta dificultad te supone seguir el tratamiento?”	109
Tabla 26	Relación entre la adherencia objetiva y subjetiva	110
Tabla 27	Número de pacientes con respuestas afirmativas en el test Morisk-Green-Levine (adaptado) y su adherencia media objetiva	111
Tabla 28	Relación entre la adherencia objetiva y el número de episodios hemorrágicos totales	113
Tabla 29	Episodios hemorrágicos totales en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada	114
Tabla 30	Episodios hemorrágicos articulares (hemartros) en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada	114
Tabla 31	Episodios hemorrágicos musculares en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada	115
Tabla 32	Episodios hemorrágicos en otra localización en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada	115
Tabla 33	Distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia en 2012	116
Tabla 34	Distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia en 2013	117
Tabla 35	Distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia en 2012-2013	117
Tabla 36	Relación entre la adherencia objetiva y la edad	118
Tabla 37	Relación entre la adherencia objetiva y el tipo de hemofilia	118

		Página
Tabla 38	Relación entre la adherencia objetiva y la gravedad de la hemofilia	118
Tabla 39	Relación entre la adherencia objetiva y antecedentes de hemartros	119
Tabla 40	Relación entre la adherencia objetiva y la presencia de artropatía	119
Tabla 41	Relación entre la adherencia objetiva y el tipo de profilaxis	119
Tabla 42	Relación entre la adherencia objetiva y la pauta de administración del factor	119
Tabla 43	Relación entre la adherencia objetiva y la responsabilidad de la administración del factor	120
Tabla 44	Respuesta a las preguntas abiertas del cuestionario	121

IV. ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Hemostasia primaria	4
Figura 2	Modelo clásico de la coagulación	5
Figura 3	Fase de inicio de la coagulación sanguínea	7
Figura 4	Fase de amplificación de la coagulación sanguínea	8
Figura 5	Fase de propagación de la coagulación sanguínea	8
Figura 6	Herencia de la hemofilia	14
Figura 7	Gravedad de la hemartrosis y su expresión clínica	22
Figura 8	Esquema de los mecanismos implicados en el desarrollo de la artropatía hemofílica debida a hemartrosis de repetición.	27
Figura 9	Evolución histórica de los concentrados de factor de la coagulación	33
Figura 10	Estrategias de reemplazo de factor de la coagulación en diferentes edades y su impacto	38
Figura 11	Dimensiones de la adherencia	52
Figura 12	Definición de la adherencia a la profilaxis en hemofilia	58
Figura 13	Modelo predictor de adherencia en hemofilia	62
Figura 14	Diseño del estudio	78
Figura 15	Localización de los episodios hemorrágicos articulares (hemartros) durante el año 2012	102
Figura 16	Localización de los episodios hemorrágicos articulares (hemartros) durante el año 2013	102
Figura 17	Diagrama de dispersión correspondiente a los porcentajes de adherencia de cada paciente en el año 2012 y 2013	104
Figura 18	Grado de adherencia subjetiva percibida por los pacientes	106
Figura 19	Relación entre la adherencia objetiva (año 2013) y adherencia subjetiva	111
Figura 20	Relación entre el número de respuestas afirmativas en el test de Morisk-Green-Levine (adaptado) y la adherencia objetiva	112
Figura 21	Relación entre la pregunta ¿Te olvidas alguna vez de ponerte el factor? y la adherencia objetiva	113

V. ABREVIATURAS

5-HTA	5-Hidroxitriptamina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosín-difosfato
Ca ²⁺	Ión calcio
COX-2	Inhibidores de la ciclooxigenasa 2
DDAVP	1-deamino-8D-arginina-vasopresina
FIIa	Trombina
FIX	Factor IX
FIXa-FVIIIa	Complejo tenasa
FL	Fosfolipidos
FMH	Federación Mundial de Hemofilia
FT	Factor tisular
FV	Factor V
FVa	Factor V activado
FVII	Factor VII
FVIIa	Factor VII activado
FVIII	Factor VIII
FVIIIa	Factor VIII activado
FvW	Factor von Willebrand
FX	Factor X
FXa	Factor X activado
FXI	Factor XI
FXIa	Factor XI activado
FXII	Factor XII
FXIII	Factor XIII
GP	Glucoproteína
GPIa/IIa	Glucoproteína Ia/IIa
GPIb/IX	Glucoproteína Ib/IX
IL	Interleucinas
IL-1 β	Interleucina IL-1 β
IL-69	Interleucina IL-69
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council
MEMS	Monitors Events Medication Sytems
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	Factor activador de plaquetas
PAI-1	Activadores del plasminógeno tipo I
PAI-2	Activadores del plasminógeno tipo II
PAI-3	Activadores del plasminógeno tipo III
PEDNET	European Paediatric Network for Haemophilia Management
R GPIIb/IIIa	Receptor de glucoproteína específico de la plaqueta IIb/IIIa
SNC	Sistema Nervioso Central

TAFI	Inhibidor Fibrinolítico activado por Trombina
TFPI	Inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación
TNF α	Factor de necrosis tisular α
TP	Tiempo de protrombina
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TXA2	Tromboxano A2
U	Unidad
UI	Unidad Internacional
u-PA	Activador tipo uroquinasa
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia es un proceso dinámico que permite al organismo detener el daño producido por una lesión a nivel vascular, mantener la sangre en un estado fluido en condiciones fisiológicas y finalmente retirar el coágulo formado tras la reparación del daño vascular. En este proceso pueden distinguirse tres etapas (1):

- La hemostasia primaria: consiste en la adhesión y agregación plaquetaria al endotelio vascular dañado.
- La hemostasia secundaria o coagulación: activación de proteínas de la coagulación que acaban en la formación de un coágulo de fibrina.
- La fibrinólisis: consiste en la disolución del coágulo de fibrina una vez que se ha reparado el endotelio vascular.

1.1.1. HEMOSTASIA PRIMARIA

Esta fase de la hemostasia incluye la adhesión plaquetaria, la activación de las plaquetas y la propia agregación plaquetaria (2).

- **Adhesión plaquetaria:** constituye el primer paso que se produce sobre la superficie vascular lesionada, cuando las plaquetas entran en contacto con los elementos del subendotelio vascular. Las plaquetas se unen al colágeno subendotelial a través de la glucoproteína (GP) Ia/IIa (GPIa/IIa). Por otra parte, hay diversas proteínas adhesivas, entre las que destaca el factor von Willebrand (FvW), que se une a las fibras de colágeno subendoteliales y provoca un cambio conformacional en la estructura plaquetaria al acoplarse al complejo GPIb/IX de su membrana. Este proceso facilita que las plaquetas se adhieran al endotelio lesionado y permanezcan fijadas a la pared del vaso sanguíneo. En circunstancias normales, estos ligandos están ocultos bajo el endotelio vascular integro formando parte del subendotelio, de tal forma que sólo entrarán en contacto con la plaqueta cuando exista una lesión del endotelio vascular (2).

Introducción

- **Activación de las plaquetas:** en este proceso, intervienen numerosas cascadas de reacciones asociadas a proteínas G. Entre las consecuencias de la activación plaquetaria destacan: el incremento intraplaquetario del ión calcio (Ca^{2+}) que interviene en la reorganización de las proteínas del citoesqueleto de la plaqueta, originando cambios morfológicos en esta célula que dan lugar a la formación de pseudópodos. Estos pseudópodos facilitan la unión entre plaquetas, la exposición de fosfolípidos (FL) para la activación de factores y la liberación de mediadores de agregación plaquetaria. Entre los mediadores liberados se encuentran el tromboxano A_2 (TXA_2), formado a partir del ácido araquidónico intraplaquetario, el Factor activador de plaquetas (PAF) y otros productos contenidos en los lisosomas, como el adenosín-difosfato (ADP), 5-Hidroxitriptamina (5-HTA) o serotonina y fibrinógeno. Estos mediadores, van a activar y favorecen la agregación de otras plaquetas, lo que permitirá la unión entre plaquetas conocida como agregación plaquetaria (2).

-**Agregación plaquetaria:** este proceso, requiere la activación del complejo receptor de glucoproteína específico de la plaqueta IIb/IIIa (R GPIIb/IIIa). Éste se mantiene oculto en la plaqueta inactiva, sin embargo, se expone a la superficie por acción de varios agonistas, como el ADP, el TXA_2 y la trombina.

El R GPIIb/IIIa tiene capacidad para fijar diferentes proteínas, como el fibrinógeno y el FvW. En condiciones fisiológicas, el fibrinógeno se une de forma bivalente a estos receptores, estableciendo los puentes de unión entre las plaquetas y como consecuencia, las plaquetas se agregan de forma irreversible para formar el coágulo hemostático primario o tapón plaquetario (2) (**Figura 1**).

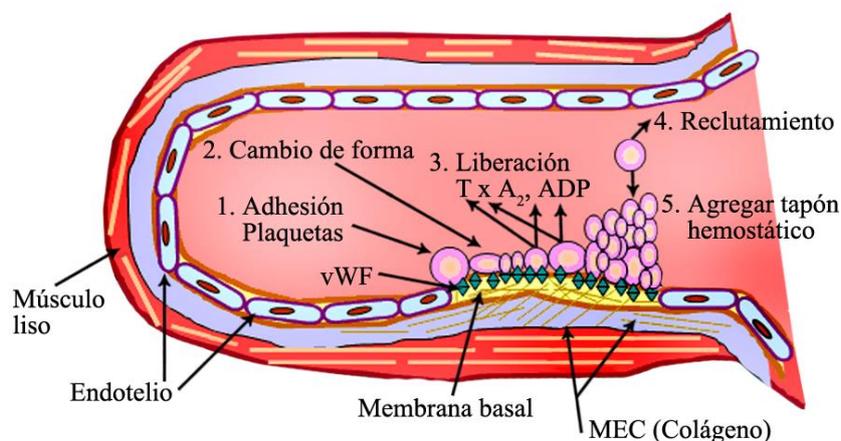


Figura 1.- Hemostasia primaria.

La lesión de la pared vascular, además de inducir la adherencia y la activación plaquetaria, provoca la liberación del Factor Tisular (FT), que interviene en el proceso de la hemostasia o coagulación.

1.1.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA: COAGULACIÓN

La coagulación de la sangre es un proceso multifactorial y dinámico en el que se desarrolla una cascada de reacciones proteolíticas. El objetivo final es convertir el fibrinógeno, proteína soluble en plasma, en fibrina, proteína insoluble que forma una red capaz de envolver el trombo plaquetario (2).

El modelo clásico de la coagulación propone que este proceso se lleva a cabo a través de dos vías: la extrínseca y la intrínseca. Ambas vías confluyen en la activación del Factor X (FX), que, junto con el Factor V (FV) activado (FVa), los FL aportados mayoritariamente por las plaquetas, y Ca^{2+} activan la protrombina, que se transforma en trombina y convierte el fibrinógeno en fibrina (3).

De acuerdo con este modelo, la activación de cualquiera de las dos vías conduce a la producción de grandes cantidades de trombina y la subsecuente formación de fibrina (Figura 2).

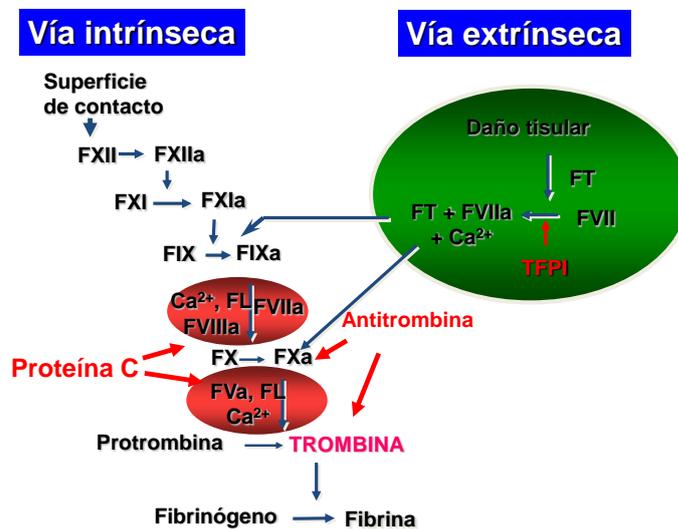


Figura 2.- Modelo clásico de la coagulación.

Introducción

Este modelo clásico de la coagulación ha sido reconsiderado debido a que no reproduce fielmente todo el mecanismo de la coagulación *in vivo*. Por una parte, no tiene en cuenta aspectos como la interacción con las células que participan en la coagulación, y por otra tampoco considera las interacciones entre las dos vías consideradas.

En este sentido, el modelo clásico de coagulación se encuentra muy limitado, para explicar los distintos grados de tendencia a la hemorragia resultantes de deficiencias de algunos componentes de las dos vías, como por ejemplo la ausencia de hemorragias en pacientes con deficiencia en el Factor XII (FXII), o la imposibilidad de coagulación ante la ausencia total de Factor VII (FVII). El modelo clásico de coagulación no logra explicar con detalle aspectos fisiopatológicos del proceso hemostático. Por este motivo, ha sido reemplazado por la actual teoría celular de la hemostasia (4) (**Figuras 3-5**).

Esta nueva teoría reemplaza la tradicional hipótesis de las cascadas y enfatiza a las células, como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático, mediante la interacción de superficies celulares, FT y FVII. Este nuevo modelo contempla tres fases: inicio, amplificación y propagación de la coagulación. Estas fases que se describen a continuación, ocurren simultáneamente en diferentes superficies celulares (5).

-Inicio: En esta fase es esencial el complejo formado por el FT y el FVII activado (FVIIa). Entre las células que expresan FT se encuentran fibroblastos, células mononucleares, macrófagos y células endoteliales. En estas células el FT no se encuentra expresado hacia del sistema vascular hasta que existe una pérdida de la integridad del mismo.

El FVII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva y sus funciones a las concentraciones fisiológicas, son prácticamente nulas. Se ha puesto de manifiesto, que en condiciones fisiológicas el FVIIa sin el FT no tiene capacidad de activación frente al Factor IX (FIX) o FX (5). El FT entra en contacto con el flujo sanguíneo cuando ocurre un daño o inflamación, interaccionando con el FVII de la sangre, iniciando el proceso de la coagulación. En esta fase, el complejo formado por FT y FVIIa ocasiona, por una parte, la activación de FX que forma un complejo con el FVa sobre la superficie fosfolípídica de la célula endotelial, y por otra ocasiona la activación de Factor IX (FIX). (**Figura 3**).

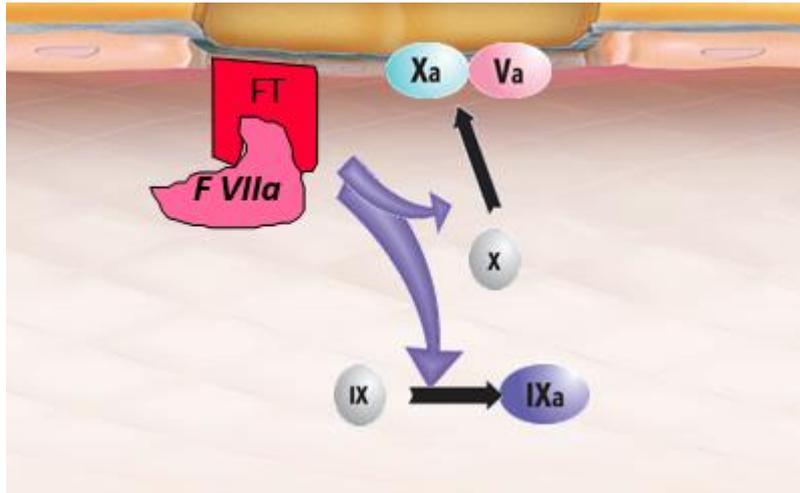


Figura 3.- Fase de inicio de la coagulación sanguínea.

-Amplificación: La interacción entre el FT y el FVIIa y la consiguiente formación del complejo FVIIa-FVa sobre los fosfolípidos endoteliales genera cantidades de trombina mediante la activación de protrombina, que resultan esenciales para amplificar el proceso de la coagulación. Esta interacción incrementa la actividad del Factor VII en 1×10^7 . El complejo FVIIa-FT activa al FIX y al FX, y el FXa, será capaz de generar pequeñas cantidades de trombina (FIIa) de manera local.

No obstante, pequeñas cantidades de trombina se generan continuamente fuera del torrente vascular, incluso con integridad de la pared vascular (4).

La trombina generada en esta fase resulta esencial por varias razones: por una parte, va a producir la activación del Factor XI (FXI), que una vez activado (FXIa) va a producir la activación del FIX sobre la superficie fosfolipídica de la plaqueta previamente activada por la trombina generada. Por otra parte, la trombina también va a producir la activación del Factor VIII (FVIII) sobre la superficie fosfolipídica de la plaqueta activada, actuando de cofactor del FIX sobre la superficie plaquetar.

Por último, el FV también va a ser activado sobre la plaqueta activada por la trombina, adhiriéndose a la matriz subendotelial descubierta por la lesión vascular. Al final de esta fase las plaquetas quedan cubiertas por distintos cofactores de la coagulación activados. Este complejo de plaqueta activada con los factores activados sobre su superficie va a ser responsable de la fase de amplificación de la coagulación (**Figura 4**).

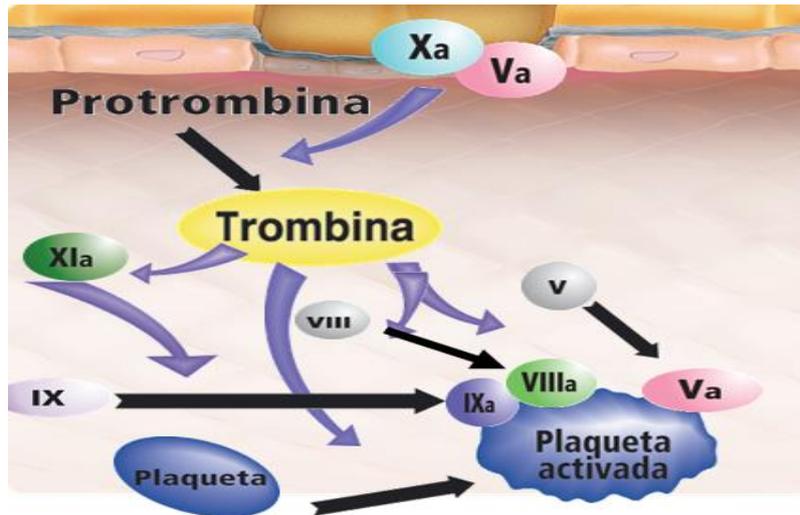


Figura 4.- Fase de amplificación de la coagulación sanguínea.

-Propagación: Los factores de coagulación activados en la fase anterior sobre la superficie de la plaqueta activada, van a captar a través del FIXa-FVIIIa (complejo tenasa) al FX circulante, activándolo sobre la superficie de la plaqueta activada junto a su cofactor FVa formando el complejo protrombinasa. Este complejo inicia la generación de trombina a gran escala, mediante la conversión de grandes cantidades de protrombina en trombina, produce la liberación de los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno, dando lugar a monómeros de fibrina. Por último, el Factor XIII (FXIII) estabilizador de la fibrina, y el Inhibidor Fibrinolítico activado por Trombina (TAFI), ambos modulados por la trombina, garantizan la formación de un tapón hemostático de fibrina suficientemente estable que limita la formación del coágulo (Figura 5).



Figura 5.- Fase de propagación de la coagulación sanguínea.

Para evitar que el equilibrio hemostático se desplace en sentido protrombótico, el propio mecanismo coagulante dispone de sistemas de control que evitan la formación excesiva de trombina. Entre los sistemas reguladores se incluyen la proteína C y S que actúan modulando la vía intrínseca de la coagulación, la antitrombina y el Inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación, producido por el endotelio y secretado hacia la pared del vaso (TFPI).

1.1.3. FIBRINOLISIS

La fibrinólisis es un mecanismo esencial para el mantenimiento de la hemostasia fisiológica, puesto que, además de disolver el coágulo una vez restablecida la integridad vascular, evita la formación de coágulos en localizaciones donde no se ha producido daño endotelial.

El sistema fibrinolítico tiene como función la lisis de la fibrina depositada en el árbol vascular. Es un sistema reactivo a la activación de la coagulación y a la generación final de trombina. La plasmina, una serínproteasa, es la enzima principal de este sistema. En condiciones fisiológicas, circula por el plasma humano en forma de proenzima (plasminógeno). La transformación del plasminógeno en plasmina la llevan a cabo los denominados activadores del plasminógeno: el Activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el Activador tipo uroquinasa (u-PA).

La plasmina es una enzima inespecífica capaz de degradar a la fibrina, al fibrinógeno, FV y FVIII y a otros muchos sustratos. Para regular esta actividad proteolítica de la plasmina, el plasma humano posee un inhibidor muy selectivo y potente, llamado alfa₂antiplasmina. Los activadores del plasminógeno también están regulados por los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipo I (PAI-1), tipo II (PAI-2) y tipo III (PAI-3) (6).

En circunstancias normales existe un perfecto equilibrio entre coagulación y fibrinólisis. La pérdida del equilibrio entre estos mecanismos da lugar a la aparición de diversos cuadros patológicos que se engloban como diátesis trombótica o diátesis hemorrágica.

En la diátesis trombótica predomina la actividad hemostática por diferentes causas: un incremento o una facilitación de los factores vasculares y sanguíneos que provocan la formación del trombo, déficit de los factores que contrarrestan la acción trombogénica o por una deficiencia de la actividad trombolítica.

En la diátesis hemorrágica, la actividad coagulante está disminuida bien, porque existe un déficit de los factores que promueven la coagulación o una disminución de su actividad, o bien porque exista una estimulación de la actividad fibrinolítica.

1.2. COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS: GENERALIDADES

Las coagulopatías congénitas son trastornos hereditarios de la hemostasia caracterizados por el déficit total o parcial de una proteína de la coagulación. Las coagulopatías congénitas, más frecuentes son el déficit de FVIII o hemofilia A, el déficit de FIX o hemofilia B y el déficit de FvW o enfermedad de von Willebrand (7). Las coagulopatías congénitas provocadas por el déficit parcial o total de otros factores de la coagulación son menos frecuentes y se integran en los denominados “trastornos hemorrágicos raros” (*rare bleeding disorders*) (8).

1.3. HEMOFILIA

1.3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA HEMOFILIA

Las primeras descripciones de la hemofilia están escritas en los papiros egipcios y en el libro antiguo sagrado de los judíos, conocido como el Talmud babilonio, que data del siglo V después de cristo (d.c) (9). En este libro viene recogida la no obligación de realizar una circuncisión al tercer hijo de una mujer de la que hubieran fallecido sus dos primeros hijos varones tras la realización de dicho procedimiento.

El médico hebreo *Moisés Maimónides*, en el siglo XII, descubrió que si los niños tenían hemofilia eran las madres las que la transmitían, por lo que aplicó una nueva ley, si una madre tenía hijos con este problema de sangrado y ella se volvía a casar, ninguno de sus nuevos descendientes varones deberían ser circuncidados. Este hecho fue un reconocimiento temprano de la naturaleza hereditaria de la enfermedad (10,11).

Los comienzos del siglo XIX se caracterizaron por un gran interés por esta enfermedad. Es aquí cuando se escriben las grandes revisiones monográficas sobre la hemofilia, especialmente referentes a su transmisión hereditaria y su sintomatología clínica.

El americano John Conrad Otto, en 1803, describió por primera vez la enfermedad señalando que, eran las mujeres las responsables de transmitir la enfermedad a una proporción de sus hijos varones (12).

Esta alteración de la coagulación de la sangre recibió diferentes nombres a lo largo de la historia. Friedrich Hopff en 1828, denominó por primera vez a esta enfermedad con el término actual de Hemofilia. Este término proviene del griego y significa amor por la sangre; "Hemofilia", del griego "hemo" (sangre) y "philia" (amor) (13,14).

A lo largo de los años, la hemofilia ha sido relacionada con la realeza, ya que la padecieron diversos miembros de la nobleza europea (12). Esto se debe a que el gen de la hemofilia fue transmitido de la Reina Victoria, a las familias regentes de España, Alemania y Rusia. De sus hijos, un varón llamado Leopoldo heredó la hemofilia, y dos hijas, Alicia y Beatriz, fueron portadoras de la enfermedad. La Reina Victoria no tenía antepasados con este trastorno, por lo que constituyó un ejemplo de que la hemofilia podía aparecer por una nueva mutación, sin antecedentes familiares.

La hija de Beatriz se casó con un miembro de la familia real española, y fue la responsable de transmitir el gen de la hemofilia al varón heredero del trono de España.

Durante el siglo XIX y principios del siglo XX se definía a la hemofilia como una enfermedad congénita, hereditaria, transmitida por las mujeres y padecida por los varones, con tendencia acentuada a las hemorragias cutáneas y en mucosas, espontáneas o por leves e insignificantes lesiones traumáticas. La enfermedad se incluyó dentro del grupo de las hemodistrofias endócrinas, pensando en que su origen estaba en la fragilidad de los endotelios vasculares (14).

En 1840, resultó eficaz la transfusión de sangre total, como tratamiento de un episodio hemorrágico en un paciente con hemofilia A. En 1893, Wright descubrió que la sangre extraída de los pacientes con hemofilia tenía una deficiencia en la coagulación comparada con la sangre normal. Posteriormente, en 1911, Addis llegó a la conclusión de que en la sangre de los pacientes con hemofilia había un retraso en la formación de trombina y que la anomalía del proceso de coagulación se podía corregir si se agregaba un preparado conteniendo sangre de un paciente sano (14).

En el año 1937 Patek y Taylor purificaron una parte del plasma de personas sanas que corregía el defecto de coagulación de los pacientes hemofílicos. Nació entonces lo que ellos llamaron "globulina" que más tarde denominaron, "globulina antihemofílica humana"(15). El Dr. Pavlovsky en 1944 logró la diferenciación de los dos tipos de hemofilia A y B.

A partir de ese momento se incrementaron los estudios dirigidos a establecer la causa de la hemofilia, aunque no fue hasta 1962 cuando se dio el nombre de factor VIII a aquella globulina antihemofílica humana. Este hecho marcó un antes y un después en la historia médica y clínica de los pacientes que padecían este trastorno de la coagulación. A partir de este descubrimiento, comienza a clarificarse la causa de la hemofilia y desarrollarse un tratamiento efectivo para la misma.

1.3.2. DEFINICIÓN

La hemofilia es una de las principales diátesis hemorrágicas congénitas. La enfermedad se produce como consecuencia del déficit o defecto funcional congénito de la actividad coagulante del FVIII en la hemofilia A o clásica, y del FIX en la hemofilia B o enfermedad de Christmas (2,16,17).

El FVIII es una glucoproteína plasmática compleja de 2351 aminoácidos que se sintetiza principalmente en los hepatocitos, aunque el riñón, las células endoteliales sinusoidales y los tejidos linfáticos también pueden sintetizar pequeñas cantidades de factor VIII (18,19). El FVIII es uno de los factores de coagulación más grandes y menos estables, que circula en plasma formando un complejo no covalente con el FvW. El FvW protege al FVIII de la degradación proteolítica prematura y lo concentra en sitios de lesión vascular. La vida media del FVIII es de unas 8-12 horas (20).

El FIX es una serina proteasa de 415 aminoácidos sintetizada en el hígado y dependiente de la vitamina K. La concentración plasmática del FIX es aproximadamente 50 veces la del FVIII, y tiene una semivida mayor, de aproximadamente 24 horas (21).

Los factores VIII y IX de la coagulación son claves en el proceso hemostático a través de la generación adecuada de trombina. Después de la lesión vascular, la activación del complejo del FT y el FVII median la generación del FXa. Esta producción debe ser amplificada por el factor IX y el factor VIII para permitir que la coagulación progrese hasta su terminación.

En condiciones normales, el FVIII circula en el plasma de forma inactiva unido fuertemente a su transportador, el FvW. La activación del FVIII se produce fundamentalmente por la acción proteolítica de la trombina, otros activadores menos potentes son el FXa y el FIXa. Una vez que se genera el FVIIIa, éste se libera del FvW y se une tanto a los FL de la membrana de las plaquetas activadas, como al FIXa.

El complejo FVIIIa/FIXa se une a su sustrato, el FX, integrando el complejo tenasa, que, a su vez, conduce a la activación del FX (22). Por ello, el déficit o ausencia de FVIII o FIX producirá un sangrado ya que la amplificación y consolidación de la generación de factor Xa será insuficiente para mantener la hemostasia (23).

Los pacientes con hemofilia A y B van a presentar episodios de sangrado debido al fracaso de la hemostasia secundaria o coagulación. La hemostasia primaria responsable de la formación del tapón plaquetario es normal en la hemofilia, sin embargo, la estabilización del mismo es defectuosa por la generación de cantidades inadecuadas de trombina.

1.3.3. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La hemofilia (A y B) es una enfermedad hereditaria ligada al sexo ya que se produce por un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X. Es de carácter recesivo, por esta razón, afecta mayoritariamente a los hombres, siendo las mujeres generalmente portadoras y transmisoras del defecto genético (**Figura 6**).

La hemofilia A o B sintomática raramente afecta a las mujeres, pero puede darse cuando aparecen determinados mecanismos genéticos, como son la presencia de una alto grado de lyonización de los alelos del factor VIII o IX en las portadoras, en mujeres con síndrome de Turner y en presencia de una mutación que afecte a ambos padres (padre con hemofilia y madre portadora) (23,24).

Los genes del FVIII y el FIX se encuentran en el brazo largo del cromosoma X. El gen del FVIII contiene 186.000 pares de bases (26 exones y 25 intrones) y es considerablemente mayor que el gen del FIX, que contiene 34.000 pares de bases (8 exones y 7 intrones).

Debido a su gran tamaño, el gen del FVIII es más susceptible a las mutaciones, lo que puede explicar la mayor prevalencia de la hemofilia A que de la hemofilia B (alrededor de 5:1) (25,26). Se han identificado más de 4.000 variantes patogénicas en los genes del FVIII y del FIX de la coagulación. Se han descrito diferentes tipos de mutaciones responsables de la hemofilia A, según los diferentes grados de gravedad de la enfermedad. Así, la mutación más común del gen del FVIII, responsable de al menos el 45% de los casos de hemofilia A grave, implica la inversión del intrón 22 en el cromosoma X (27). Se ha descrito una segunda inversión, que implica el intrón 1, hasta en un 5% de los casos (28).

Introducción

Las mutaciones que conducen a estas recombinaciones parecen surgir predominantemente en la línea germinal masculina y producen secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) desunidas e invertidas, que impiden la transcripción de una molécula normal de longitud completa del factor VIII.

Otras posibles alteraciones genéticas en la enfermedad grave son, la pérdida de un fragmento del gen (delección), mutaciones puntuales o la pérdida o inserción de uno o dos nucleótidos.

Sin embargo, en la hemofilia A de carácter leve o moderada, las causas más frecuentes son una mutación puntual de un nucleótido que da lugar a la sustitución de un aminoácido por otro, con disminución subsiguiente de su secreción a la sangre o de su función coagulante.

En la hemofilia B las alteraciones más frecuentes son delecciones y mutaciones puntuales del tipo codón de parada (29).

Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones por herencia materna. No obstante, tanto los genes del FVIII como del FIX son proclives a nuevas mutaciones, por lo que en aproximadamente el 30% de los casos de hemofilia ocurren espontáneamente, sin antecedentes familiares de hemofilia o portador materno de una mutación (30).

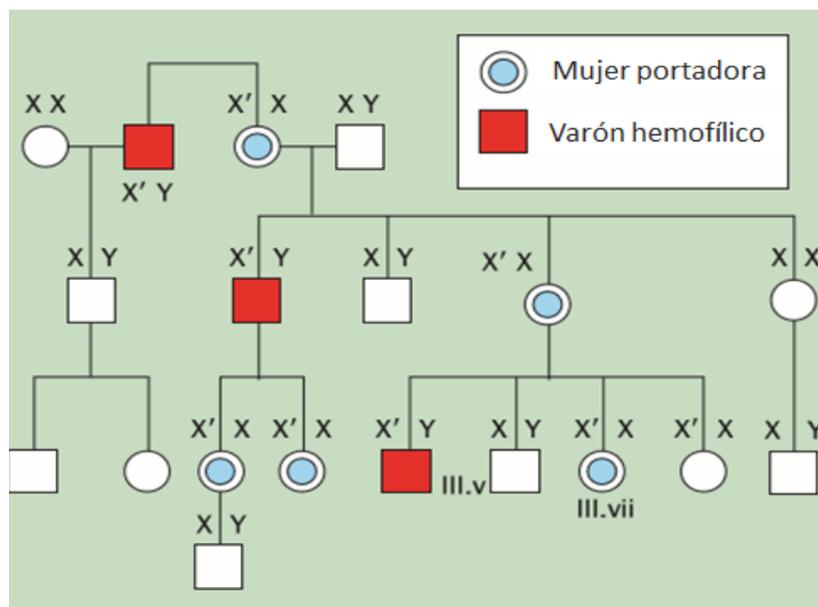


Figura 6.-Herencia de la hemofilia.

Según los datos existentes actualmente, la incidencia de la hemofilia A y B es igual en todos los grupos étnicos y raciales (7). Se estima que la prevalencia de la hemofilia a nivel mundial es de aproximadamente 400.000 varones afectados (31). La hemofilia A ocurre en 1 de cada 5.000 nacimientos de varones vivos y representa alrededor del 80% de los casos de hemofilia. La hemofilia B ocurre menos frecuentemente, con una incidencia de 1 de cada 30.000 nacimientos de varones vivos.

A nivel nacional, el estudio de Aznar et al (32) constituye el primer trabajo llevado a cabo en España para determinar la prevalencia de la hemofilia A y B y sus complicaciones. Este estudio mostró, que aproximadamente 2.900 personas (1 de cada 7.700 varones) se ven afectados por esta enfermedad en España y que la frecuencia de la hemofilia A frente a la B es de aproximadamente 6,5:1.

Hoy en día, el aumento de la esperanza de vida de los pacientes hemofílicos ha provocado un aumento de la prevalencia, sobre todo a expensas de los hemofílicos graves, que en el pasado fallecían durante los primeros años de su vida.

1.3.4. DIAGNÓSTICO

Cuando no existen antecedentes familiares se puede sospechar de la enfermedad en un paciente que presenta hemorragias espontáneas o una hemorragia secundaria a un traumatismo leve, en particular, cuando se produce a una edad temprana o en el mismo momento del nacimiento. Posteriormente, se realizarán pruebas de coagulación y se confirmará el diagnóstico con una medición específica de la actividad del factor de coagulación para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX y / o la realización de pruebas genéticas (30).

1.3.4.a CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA

El nivel promedio normal de la actividad plasmática del factor FVIII y IX de la coagulación se define como 100% (una "unidad" [U] por mL, o 100 U/dL de plasma) y el rango normal es de aproximadamente 50 a 150% (33).

La gravedad de la hemofilia se define por el nivel de la actividad del factor de coagulación clasificándose en grave, moderada o leve (34,35) (**Tabla 1**).

En la hemofilia grave, la actividad del FVIII o FIX está por debajo del 1% ($<0,01$ U / ml). Esta se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes con hemofilia. La hemofilia moderada se produce en aproximadamente el 10% de los pacientes hemofílicos, y se caracteriza por presentar niveles de FVIII o FIX entre el 1% y el 5% de la normal (0,01 y 0,05 U / mL). La hemofilia leve se presenta en el 30%-40% de los pacientes hemofílicos y en este caso los niveles de actividad del FVIII o FIX son superiores al 5% del normal ($> 0,05$ U / mL) (30).

Se ha descrito una mayor frecuencia de formas graves en hemofilia A que en la hemofilia B (17,36). La proporción descrita de los grados de intensidad de hemofilia en España según el estudio de Aznar et al (32), es de 32,3% de formas graves, 16,4% de formas moderadas y 51,3% de formas leves.

1.3.4.b PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO

En un paciente que presenta tendencia al sangrado de origen desconocido deben realizarse inicialmente tres test diagnósticos: recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) o tiempo de cefalina. En un paciente hemofílico A o B se aprecia una cifra de plaquetas normal, un TP normal y una prolongación del TTPa.

Posteriormente, es necesario realizar la medición de la actividad coagulante del factor VIII y del factor IX determinada por un método coagulativo o cromogénico (37,38).

En las técnicas coagulativas se emplean mezclas de plasma problema con plasma carente del factor que se quiere dosificar y se mide el TTPa. Los resultados obtenidos se interpolan a una curva realizada con diluciones de un plasma de referencia. En el caso del FVIII, también están disponibles técnicas cromogénicas en las que un sustrato, tras ser activado, genera un cambio de color que es medido fotométricamente a 405 nm.

Se han observado discrepancias en los resultados en función del método utilizado. Ello ha hecho que fuera necesaria la estandarización, una iniciativa que intenta definir cuáles son los procedimientos mínimos requeridos para conseguir una concordancia de los resultados entre diferentes laboratorios y métodos, y en la que se enfatiza la conveniencia del uso de los estándares de referencia apropiados (39).

El método cromogénico es el que recomienda el Comité de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) como método de referencia para determinar la actividad del FVIII, tanto en plasma como en concentrados de FVIII (37).

1.3.4.c ESTUDIO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO DE PORTADORAS

El estudio molecular es esencial para decidir la estrategia terapéutica, el consejo genético de las portadoras de una mutación en el gen del FVIII o FIX, así como para valorar el riesgo de desarrollo de inhibidores asociados al tratamiento.

En pacientes con hemofilia A grave, el estudio molecular se inicia determinando la inversión del intrón 22 en sangre periférica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Cuando no se encuentra esta mutación, al igual que ocurre en pacientes con hemofilia moderada o leve, o bien con hemofilia B, se procede directamente a la secuenciación del gen del FVIII o del gen del FIX.

En las portadoras de la mutación genética responsable de la hemofilia que están embarazadas, se debería conocer el sexo fetal con la debida antelación para planificar correctamente el parto y evitar posibles complicaciones. Las técnicas de detección ADN fetal en sangre materna poseen una alta sensibilidad y especificidad a partir de la semana 7 del embarazo. El uso de estas técnicas evita el empleo de otras más invasivas (40,41). Si el feto es varón, se debe realizar una biopsia de vellosidad corial entre las semanas 9 y 12 (preferiblemente en la semana 12) para determinar la presencia de la mutación responsable.

1.3.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia a las hemorragias. Las hemorragias más características son las hemorragias articulares (hemartrosis) y musculares. Las hemartrosis de repetición en una misma articulación llevan a una hipertrofia de la membrana sinovial con destrucción del cartílago articular y al desarrollo de la artropatía hemofílica, siendo esta una de las principales complicaciones de la enfermedad (42).

Introducción

La frecuencia e intensidad de estas hemorragias generalmente guarda relación con el nivel del factor de coagulación circulante (34,35,43) (**Tabla 1**). No obstante, también existe una cierta variabilidad en la tendencia hemorrágica del paciente, que parece estar relacionada con variables genéticas, moleculares y físicas (44,45).

En este sentido, hay evidencia de heterogeneidad fenotípica con respecto a la gravedad de la hemorragia clínica en individuos con hemofilia asociados con el mismo nivel de actividad del FVIII o IX (46). Además, se ha descrito que un 10% de los pacientes con hemofilia A grave presenta diátesis hemorrágica leves a pesar de presentar niveles de factor VIII bioquímicamente indetectables (44,47). Por otro lado, en el estudio de Miesbach et al (45), se observó que la tendencia hemorrágica de varones con hemofilia A grave fue mayor en aquellos con inversión de intrón 22 que en los que presentaban mutaciones erróneas. También, se han observado tendencias de sangrado disminuidas en individuos con hemofilia grave que tienen trombofilias coexistentes, como el polimorfismo del factor V Leiden o la deficiencia de proteína C o proteína S. Por ello, algunos autores opinan que la definición de hemofilia debería hacer referencia no sólo al nivel de factor, sino también al patrón hemorrágico de cada paciente (48).

Tabla 1.- Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación.

Gravedad	Nivel de factor	Episodios hemorrágicos
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) ó < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas desde la primera infancia. Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) ó 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales. Hemorragias prolongadas tras traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) ó 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves tras traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

UI= Unidades Internacionales. Tomado de Blanchette et al (34).

Los pacientes con hemofilia grave, sin un tratamiento adecuado, presentan sangrados espontáneos en edades precoces y desarrollan artropatía al inicio de la edad adulta.

En los pacientes con hemofilia moderada, los episodios hemorrágicos espontáneos son generalmente ocasionales, suelen presentar sangrados secundarios a traumatismos o cirugías menores, y también pueden desarrollar artropatía, aunque con menos frecuencia que en la hemofilia grave. Por último, en la hemofilia leve, los episodios hemorrágicos son poco frecuentes por lo que pueden pasar varios años hasta que sea diagnosticada la enfermedad por un sangrado excesivo tras una cirugía o traumatismos importantes (33,49).

En cuanto a la edad media del diagnóstico de la hemofilia, esta difiere dependiendo de su gravedad, existiendo cierta controversia entre los diferentes trabajos publicados al respecto. En el estudio de Kulkarni et al (50), en el que se incluyeron 13.399 pacientes con hemofilia grave, moderada y leve, la edad media del diagnóstico fue de 1 mes, 8 meses y 36 meses respectivamente. Sin embargo, el trabajo de Ljung et al (51) realizado en 140 niños de Suecia con hemofilia grave y moderada, mostró una edad media del diagnóstico de la enfermedad de 9 y 22 meses respectivamente.

La hemofilia leve puede pasar desapercibida durante períodos largos de tiempo principalmente en ausencia de antecedentes familiares. Por ello, existe una gran variabilidad en cuanto a la edad media del diagnóstico de la enfermedad leve, llegando en ocasiones a establecerse el diagnóstico entre los 14 y 62 años (52).

Por otro lado, el rango de edades para la primera hemorragia es amplio, algunos niños presentan un sangrado severo al nacer y otros no presentan episodios hemorrágicos hasta los 4 años de edad (53,54).

Las hemorragias se pueden clasificar según su localización en externas, cuando la sangre es liberada fuera del organismo, e internas, cuando la sangre queda en una cavidad preformada del organismo, provocando hematomas. La mayor parte de las hemorragias en los pacientes hemofílicos son internas y principalmente van a afectar al aparato músculo esquelético (30) **(Tabla 2)**.

Cabe destacar, algunas hemorragias que pueden poner en riesgo la vida del paciente y requieren un tratamiento inmediato, como son las que se localizan a nivel del sistema nervioso central, en concreto, las hemorragias intracraneales (30).

Tabla 2.- Incidencia aproximada de las hemorragias según su localización.

Localización de la hemorragia	Incidencia aproximada
<u>Hemartrosis</u> - Más frecuentes en de las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos - Menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas, cadera	75-85%
<u>Músculos</u>	10-20%
<u>Hemorragias en otras localizaciones</u> (hematuria, gastrointestinales, etc.)	5-10%
<u>Sistema nervioso central</u>	<5%

1.3.5.a HEMORRAGIAS ARTICULARES

Las hemorragias articulares (hemartros) constituyen la afectación músculoesquelética más importante en la hemofilia, ya que suponen el 75-85% de todos los sangrados que se producen en el paciente con hemofilia grave o moderada (30,55,56).

La enfermedad articular debida a episodios hemorrágicos articulares constituye la principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia grave, y tiene un gran impacto sobre su calidad de vida. En 1892, Köning relaciona por primera vez la artritis observada en pacientes hemofílicos con las hemorragias articulares, pero no es hasta 1959 cuando se describe la historia natural del proceso (57) .

Las características de las hemartrosis son la hinchazón, los depósitos de hierro en el tejido sinovial y subsinovial, la infiltración de los tejidos por neutrófilos, linfocitos y monocitos, la hipertrofia sinovial y el incremento de la vascularización tisular.

Las hemartrosis recurrentes, con expresiones clínicas o subclínicas, conducen a la sinovitis hipertrófica, a la degradación cartilaginosa progresiva y a la lesión ósea que conlleva a una artropatía destructiva invalidante con dolor crónico y discapacidad funcional (58).

Hemartrosis aguda

Los hemartros proceden de la membrana sinovial, originándose en el plexo subsinovial. Cualquier paciente con hemofilia grave sin tratamiento, experimentará una hemorragia intraarticular a partir de los 2-5 años de edad y desarrollará una artropatía en la tercera década de la vida. No se han descrito diferencias clínicas en este sentido entre pacientes con hemofilia A y B. Los pacientes graves sin tratamiento, pueden llegar a sufrir hasta 30-35 hemartros al año (59).

Estudios publicados como el de Pollmann et al (54), llevado a cabo en niños con hemofilia A grave, mostró que el 44% de los pacientes tienen su primer episodio hemorrágico durante el primer año de vida, mientras que el resto no sufrieron episodios hemorrágicos hasta los 4 años de edad. Sin embargo, la edad promedio para el primer sangrado a nivel articular fue de 1,91 años.

En la hemofilia grave son características las hemorragias articulares ante mínimos traumatismos, que incluso pueden pasar inadvertidos al paciente, denominándose entonces espontáneas. Éstas se pueden presentar en cualquier articulación, aunque en el 80% de los casos se localizan en las articulaciones móviles o diartrosis como la rodilla, tobillo y codo, siendo la articulación de la rodilla la más afectada (43).

Dichas articulaciones se caracterizan por presentar una cavidad articular y unas superficies óseas articulares envueltas por una membrana sinovial, reforzada toda esta estructura por una cápsula articular que está formada por ligamentos pasivos, que actúan como elementos de contención durante el movimiento, y por ligamentos activos que actúan como estabilizadores. Articulaciones como la cadera, el hombro y la muñeca se ven menos afectadas, siendo inusual el sangrado de las pequeñas articulaciones de la mano o pie.

La hemartrosis aguda se define como un episodio de instauración rápida de pérdida de movilidad, comparada con la existente previamente asociada a una combinación de los siguientes síntomas y signos: dolor o una situación inusual en la articulación, inflamación palpable, calor en la piel y zona afectada y limitación funcional (**Figura 7**).

Muchos pacientes describen un “aura prodrómica” como leve molestia y sensación de hormigueo, seguida por una leve limitación articular que puede durar hasta una hora. La hemorragia generalmente afecta a una sola articulación, aunque en ocasiones pueden sangrar dos o más articulaciones simultáneamente (60).

Introducción

Se denomina “articulación diana” aquella que es asiento de hemorragias repetidas. Como consecuencia de ello, dicha articulación cada vez es más sensible a padecer nuevos episodios de hemartrosis y tiene un alto riesgo de presentar secuelas invalidantes (61). La definición más consensuada de “articulación diana” es la que la define como aquella articulación en la que se han producido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses consecutivos (62).

A pesar de ello, se ha observado pacientes sin antecedentes conocidos de hemartrosis que, sin embargo, han desarrollado artropatía hemofílica. Esto sugiere que existen hemorragias subclínicas que pasan desapercibidas y que serían las responsables del daño articular (63).



Figura 7.- Gravedad de la hemartrosis y su expresión clínica.

Artropatía hemofílica

Las hemartrosis repetidas, conducen a un deterioro articular y a la aparición de artropatía a una edad temprana. Ésta es la principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia grave.

La artropatía hemofílica es la consecuencia de la extravasación repetida de sangre en las cavidades articulares y se caracteriza por dos rasgos fundamentales: la sinovitis crónica y la destrucción del cartílago.

Es por ello que la artropatía hemofílica presenta características inflamatorias y degenerativas y tiene características comunes con la artritis reumatoide. Se ha observado depósitos de hierro en el 75% de las células de la capa íntima en pacientes con artropatía hemofílica, frente un 25% de los pacientes con artritis reumatoide, siendo esta una de las características diferenciales más importantes entre ambas (64).

En el deterioro articular provocado por la hemartrosis recidivante intervienen distintos mecanismos: i) Componente mecánico que comienza con la distensión de la cápsula articular, dolor, inhibición muscular refleja, hipotrofia muscular e inestabilidad articular; ii) Componente bioquímico que provoca una alteración en la composición de los elementos del líquido sinovial, lesiones en el cartílago y consecuentemente deformidades óseas irreversibles y, iii) Proceso inflamatorio que comienza con la hipertrofia sinovial que conduce a una sinovitis crónica con liberación de enzimas estableciéndose una inflamación mantenida que lesiona el cartílago y puede progresar a la deformidad ósea (65).

En general, se considera la hipótesis de que una articulación cuando sangra de forma recurrente sufre una inflamación del tejido sinovial con hipertrofia del mismo lo que da lugar a una sinovitis, con la consiguiente alteración en la composición del líquido sinovial, cambios en la morfología del cartílago y, por último, una hipotrofia muscular refleja. Todo ello representa el inicio del desarrollo de la artropatía. El daño articular es mayor si la articulación está sometida a carga o cuando se da durante la etapa del desarrollo ósteoarticular.

Los mecanismos biológicos por los que se produce el daño articular a partir de las hemartrosis, no se conocen con exactitud, aunque la participación del hierro parece ser fundamental en el desarrollo de la sinovitis y el establecimiento de la cronicidad del daño articular.

Los depósitos de hierro son secundarios a los hemartros de repetición, que no pueden ser eliminados, por lo que se almacenan en los sinoviocitos de la membrana sinovial, en forma de hemosiderina, e incrementan la respuesta inflamatoria. En las zonas de contacto con el cartílago hialino, la sinovial se transforma en tejido de granulación que invade y destruye, progresivamente, el cartílago dando lugar a la artropatía hemofílica (65).

Sinovitis

La membrana sinovial forma parte de la cubierta interna de la cápsula sinovial articular. Es un tejido formado por una capa subíntima compuesta por tejido colágeno y vasos sanguíneos y linfáticos y, una capa íntima constituida por sinoviocitos A (macrófagos) y sinoviocitos B (fibroblastos). Estas células son las encargadas de sintetizar y segregar componentes del líquido sinovial que intervienen en la nutrición y lubricación articular. En los sinoviocitos tipo A se condensa la hemosiderina procedente de la sangre reabsorbida tras las hemartrosis, presentando los sinoviocitos tipo B una mayor actividad metabólica (65). La sinovitis hemofílica se define como una alteración proliferativa de la membrana sinovial, que aparece tras hemartros repetidos en una articulación. Esta alteración es clave en el inicio de la artropatía hemofílica provocando síntomas y signos inflamatorios, que a su vez influyen en el proceso degenerativo articular (58).

En las hemartrosis agudas aisladas cuando la sinovial y los tejidos osteocondrales se exponen a la sangre se produce una reacción inflamatoria mediada por neutrófilos, monocitos y macrófagos que expresan factores de crecimiento que favorecen la migración, proliferación y remodelación del tejido dañado. Las hemartrosis agudas suelen resolverse en una semana, al ser la sangre progresivamente eliminada de la articulación por las células sinoviales y por los macrófagos (58,66). Sin embargo, tras episodios recurrentes, se incrementan los depósitos de hemosiderina fagocitada favoreciendo la proliferación de células sinoviales, y la infiltración de monocitos y macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tisular α (TNF- α) y las interleucinas (IL) 1- β , (IL-1 β) y IL-69. Estos mediadores inflamatorios son potenciados por la proliferación de sinoviocitos tipo B que, conjuntamente con el hierro, incrementan la proliferación de sinoviocitos tipo A o fibroblastos así como la neovascularización de la capa subíntima, produciéndose la hipertrofia de la sinovial (67).

La sinovitis hipertrófica es un tejido vellosa, friable y muy vascularizado, lo que la hace más susceptible a posteriores hemorragias ante mínimos estímulos. Así, se inicia el círculo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis que hará que una sinovitis aguda se cronifique. Con el tiempo la membrana sinovial pasará de ser un tejido hiperémico a convertirse en un tejido fibroso (68). La sinovitis hemofílica se manifiesta clínicamente como una masa consistente palpable que corresponde a la sinovial engrosada.

Es de suma importancia conocer las características clínicas que diferencian una sinovitis crónica de una hemartrosis, con el fin de establecer las pautas de tratamiento más adecuadas (**Tabla 3**).

Tabla 3.- Diagnóstico diferencial entre hemartrosis y sinovitis crónica.

	HEMARTROSIS	SINOVITIS CRÓNICA
Instauración	Aguda	Crónica
Dolor	Intenso	Leve
Exploración	Caliente, blanda, sensible	Caliente, consistente, inestable
Movilidad articular	Marcada limitación	Completa o ligeramente disminuida en los límites del recorrido
Contractura	En flexión (posición antiálgica)	No
Balance muscular	Inferior a 3*	Prácticamente normal
Respuesta a tratamiento	Responde rápidamente a la administración de tratamiento hematológico sustitutivo. Escasa respuesta a medicación analgésica o antiinflamatoria	No responde rápidamente a tratamiento hematológico sustitutivo. Responde a corticoides o antiinflamatorios

* Según escala internacional de 0 a 5, donde la normalidad es el valor 5.

Destrucción articular

Se ha demostrado que la hemartrosis recurrente conduce a la destrucción articular, sin embargo, se desconoce el número de episodios hemorrágicos articulares necesarios para causar un daño articular irreversible (58).

La destrucción del cartílago resulta de la producción de enzimas y citocinas proinflamatorias por monocitos/macrófagos que han infiltrado la membrana sinovial. Además, se ve favorecido por la distensión mecánica de la cápsula articular y el aumento de la presión intra-articular causada por la presencia de sangre, con un efecto directo lesivo sobre los condrocitos.

Introducción

Todo ello, induce a la apoptosis de los condrocitos y a la inhibición de la síntesis de proteoglicanos (69). Además, los condrocitos activados por la IL-1 β producen peróxido de hidrógeno, que aumenta el estrés oxidativo, y causa la pérdida irreversible de condrocitos (70).

El cartílago es entonces incapaz de restaurar la síntesis de matriz cartilaginosa, conduciendo a un daño articular permanente y progresivo. Con la progresión de la enfermedad se estrecha el espacio articular, y se producen osteofitosis, esclerosis subcondral, quistes óseos subcondrales, osteopenia y deformidad articular. Por último, se desarrolla una artrosis incapacitante que tiene como resultado final una articulación fibrótica, destruida y anquilosada (**Figura 8**).

Clínicamente aparece una articulación voluminosa, dolorosa, con limitación del arco articular y deformidad acompañada de hipotrofia muscular. Otras complicaciones a largo plazo son la necrosis avascular, la condrocalcinosis y la artrosis precoz.

Es importante realizar una valoración periódica del estado articular, para posteriormente instaurar y valorar estrategias terapéuticas con el objetivo de prevenir la progresión de la enfermedad articular. Existen sistemas de puntuación ortopédicos y de imagen con diferentes grados de validación. En las hemartrosis agudas las radiografías convencionales son de poca utilidad. La ultrasonografía es una técnica fácilmente disponible, económica, no invasiva e inocua. Es ideal para detectar líquido intra-articular, valorar las características de la sinovial y de los tejidos blandos subyacentes. Además, permite evaluar la respuesta al tratamiento y determinar el grado de sinovitis.

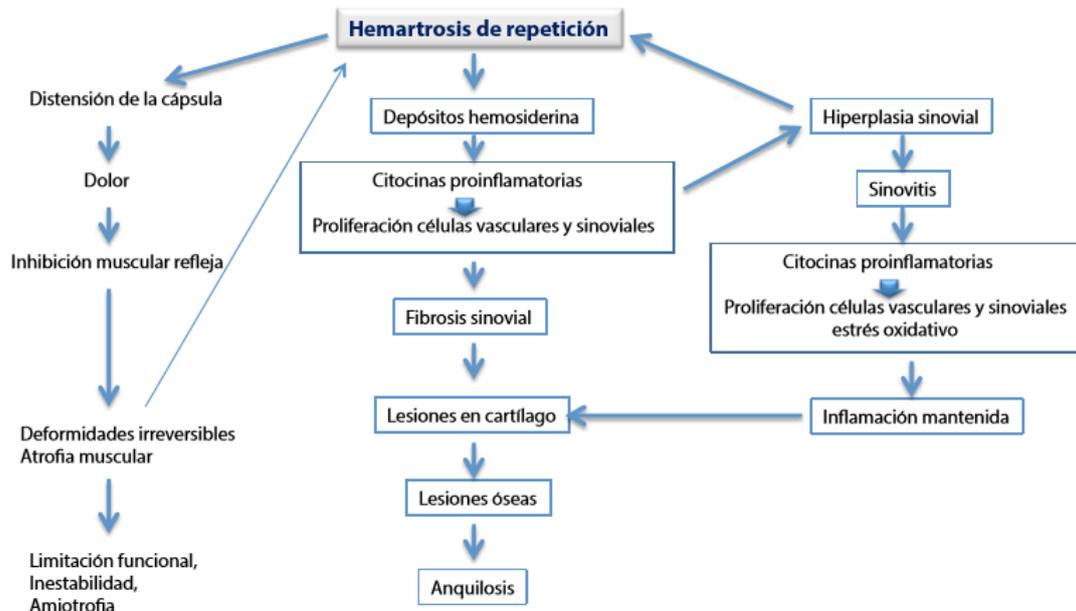


Figura 8.- Esquema de los mecanismos implicados en el desarrollo de la artropatía hemofílica debida a hemartrosis de repetición.

1.3.5.b HEMATOMAS MUSCULARES

Los hematomas musculares representan entre el 10-25% de las complicaciones hemorrágicas en el paciente hemofílico (71). Estos hematomas, aparecen normalmente en los primeros meses de vida prácticamente en el 100% de los hemofílicos graves sin tratamiento profiláctico.

Un hematoma muscular se define como una tumefacción o hinchazón por la acumulación de sangre en el espesor de un tejido y expresa la contención mecánica de la sangre que fluye desde los vasos sanguíneos lesionados (71).

La etiología de los hematomas musculares se relaciona con traumatismos más o menos intensos, aunque también, en el caso de pacientes con hemofilia grave, pueden estar relacionados con episodios espontáneos, gestos y/o sobrecargas que pasan inadvertidas en el contexto de las actividades de la vida diaria.

Los hematomas típicos que aparecen en la infancia, sobre todo cuando el niño adquiere cierta independencia, coincidiendo con la etapa de gateo, suelen ser hematomas subcutáneos o superficiales.

Introduccion

Los hematomas musculares pueden ocurrir en cualquier músculo del organismo. Sin embargo, entre las localizaciones que más frecuentemente se asocian a un compromiso neurovascular se encuentran, los músculos flexores de las extremidades que requieren tratamiento inmediato para prevenir un daño irreversible. También se incluyen en este grupo, el músculo iliopsoas que puede implicar un riesgo de parálisis del nervio femoral, crural y femorocutáneo. Los músculos del compartimento posterosuperior y posterior profundo de la pierna que pueden suponer un riesgo de afectación del nervio peroneo y tibial posterior y el grupo flexor de los músculos del antebrazo, que puede conducir a una contractura isquémica de Volkmann.

Localizaciones más superficiales incluyen los músculos bíceps braquial, isquiotibiales, cuádriceps y glúteos. Los hematomas en los gemelos son también frecuentes debido a la participación de este grupo muscular en todas las actividades de la marcha (72).

Las manifestaciones clínicas vendrán determinadas por la ubicación e intensidad del hematoma muscular, aunque de forma general se presenta tumefacción, calor local, opresión, cambio de coloración de la piel, parestesias y contractura muscular con impotencia funcional y limitación de la movilidad. Son característicos una postura antiálgica, y dolor intenso cuando se contrae activamente el músculo lesionado. Si se localizan en músculos grandes puede dar lugar a un descenso de la hemoglobina y anemia. En los hematomas profundos algunos de estos signos pueden estar ausentes, dificultando el diagnóstico. De los hematomas profundos, el del iliopsoas es el más frecuente suponiendo un 1% de todas las hemorragias.

Con relativa frecuencia se producen secuelas importantes como son flexos de codo, cadera, rodilla y tobillo. En ocasiones, estos hematomas musculares pueden dar lugar a los temidos pseudotumores hemofílicos. De igual manera, pueden dar lugar a complicaciones muy graves como el denominado síndrome compartimental que ocasiona trastornos sensitivomotores que requieren cirugía urgente.

Pseudotumor hemofílico

El pseudotumor hemofílico es básicamente un hematoma encapsulado que afecta al músculo y puede encontrarse en varias etapas de organización, observándose hasta calcificaciones dentro de él. Constituye una complicación rara de la hemofilia producida por hemorragias recurrentes que se acompaña de una afectación del hueso, y ocurre entre el 1 y 2 % de los individuos con hemofilia grave (73).

Se distinguen dos tipos de pseudotumor que se diferencian por sus características clínicas. El primero ocurre en huesos largos periféricos especialmente alrededor del fémur, y suelen diagnosticarse en una fase temprana en función de la deformidad que provocan. Un segundo tipo se relaciona preferentemente con el área pélvica, normalmente son intraabdominales y de crecimiento lento diagnosticándose en fases más tardías (73).

El tratamiento de esta complicación es conservador e incluye inmovilización y tratamiento sustitutivo como primera elección. En el caso de ausencia de respuesta adecuada o cuando existe un compromiso de los tejidos circundantes se recomienda la exéresis quirúrgica.

1.3.5.c HEMORRAGIAS EN OTRAS LOCALIZACIONES

Aunque entre el 80-90% de las manifestaciones hemorrágicas del paciente hemofílico afectan al sistema musculoesquelético, un 5-10% de las hemorragias afectan a otros territorios (30).

-Hematuria: es probablemente el tercer tipo de sangrado más frecuente en hemofílicos graves. Es mucho más frecuente en pacientes hemofílicos adultos, situándose entre el 31-70%, frente al 16-21% de los varones sanos mayores de 50 años (74). La mayoría de los episodios ocurren sin traumatismo, son de corta duración y ceden espontáneamente con el reposo. Sin embargo, en ocasiones la formación de coágulos puede provocar una obstrucción uretral y desencadenar un cólico nefrítico.

-Hemorragias gastrointestinales: son una causa relativamente común de sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos. Su incidencia varía entre el 10-25% de los hemofílicos (75). La úlcera péptica, junto con la hemorragia de origen desconocido y la gastritis son las tres principales causas de hemorragia gastrointestinal en los pacientes hemofílicos (76). Aunque el riesgo absoluto de sufrir una hemorragia gastrointestinal del tracto superior en la población hemofílica no se conoce, Eyster et al (75), encontraron una incidencia anual de eventos clínicamente importantes del 1,3% frente al 0,1% descrito en la población general.

-Hemorragias de la cavidad oral: Los pacientes con hemofilia pueden sufrir hemorragias de la cavidad oral en muchas ocasiones a lo largo de su vida. Sonis et al (77), describieron que un 9% de los eventos hemorrágicos de los hemofílicos afectan a la cavidad oral. Los puntos de sangrado más frecuentemente involucrados son el frenillo labial, seguido de la lengua, mucosa bucal y por último encías y paladar (77).

Los sangrados bucales habitualmente son secundarios a una causa traumática, a una higiene bucal deficiente o de causa iatrogénica.

-Hemorragias en el sistema nervioso: Las hemorragias en el Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen una de las complicaciones más importantes en pacientes con hemofilia, debido tanto a su elevada mortalidad como a sus posibles secuelas. Su incidencia en la hemofilia grave es del 2-8%. Está asociada a antecedentes traumáticos en aproximadamente el 50% de los casos, con una mortalidad del 30%, siendo la hemorragia intraparenquimatosa cerebral la responsable de la mitad de los casos (20). Las hemorragias cerebrales son 20-50 veces más frecuentes en varones con hemofilia que en la población general. El periodo neonatal es el momento de mayor riesgo de sufrir una hemorragia cerebral, siendo la causa más frecuente, el traumatismo en el momento del parto (78,79).

No se han encontrado diferencias en la incidencia de aparición de hemorragias en el SNC en pacientes con hemofilia A o B. Aunque se presenta con más frecuencia en pacientes con hemofilia grave, también se han descrito casos en pacientes con hemofilia leve-moderada (80).

-Hematomas en tejido subcutáneo y conjuntivo: Los hematomas del tejido subcutáneo y conjuntivo se manifiestan como tumefacción y dolor, pudiendo ser superficiales o profundos. En la hemofilia grave o moderada estos hematomas pueden aumentar de tamaño y comprimir los tejidos adyacentes, así como los vasos sanguíneos y las estructuras nerviosas (20).

En este grupo de hematomas se incluyen los retroorbitarios, los del suelo de la boca, los hematomas faríngeos y retrofaríngeos, los hematomas de la celda renal y los retroperitoneales. El hematoma retrofaríngeo es una verdadera urgencia médica debido al resgo de compromiso de la vía aérea (81).

1.3.6. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

El tratamiento de la hemofilia se basa fundamentalmente en la reposición de la proteína deficitaria, el factor VIII en la hemofilia A y factor IX en la hemofilia B. El objetivo del tratamiento es la prevención y tratamiento de los sangrados.

1.3.6.a PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

El concepto de terapéutica en pacientes con hemofilia, se define como el desarrollo de todas las medidas encaminadas a conseguir la misma calidad de vida que otro individuo coetáneo no afecto. Este concepto se contempla dentro de lo que se conoce como “tratamiento integral de la hemofilia” y es competencia de los Centros y Unidades de Hemofilia (82). La atención integral por un equipo multidisciplinar con experiencia en trastornos de la coagulación contribuye a la salud física y psicosocial y la calidad de vida. Del mismo modo que disminuye la morbilidad y mortalidad de los paciente hemofílicos (30).

La base del tratamiento de la hemofilia es la administración intravenosa sustitutiva del factor deficitario mediante concentrados del factor de la coagulación correspondiente.

La dosis, el modo de administración y la frecuencia de las infusiones dependerán del tipo de hemofilia, el lugar y la gravedad del sangrado, el peso del paciente y la existencia o no de inhibidores contra el factor deficitario.

Se considera como puntos básicos del tratamiento sustitutivo son los siguientes:

- Ante un episodio hemorrágico, el tratamiento debe iniciarse de manera precoz, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas. Los pacientes saben, en general, cuándo se inicia una hemorragia articular. El inicio del tratamiento en esta fase temprana permite detener la hemorragia, requiere menos dosis de factor y se consigue una recuperación más rápida (83).
- Ante la duda de la presencia de un episodio hemorrágico se recomienda administrar tratamiento.
- Evitar inyecciones musculares y la realización de ejercicios violentos.
- Evitar el uso de fármacos que afecten a la funcionalidad plaquetaria, como antiagregantes y antiinflamatorios (excepto los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 [COX-2]). En caso de dolor o fiebre, puede utilizarse paracetamol o metamizol (84).

Tanto para la prevención del sangrado como para la resolución de los episodios hemorrágicos se utilizan medicamentos constituidos por concentrados de factores de la coagulación.

Concentrados de factor de la coagulación

Hasta hace poco más de 50 años, los pacientes hemofílicos sólo podían ser tratados con sangre completa o plasma cuyo contenido en FVIII y FIX era insuficiente para detener las hemorragias graves.

Judith Pool en 1964, encontró que la fracción del plasma insoluble en frío, conocida como crioprecipitado, contenía cantidades elevadas de FVIII (85). Este hallazgo facilitó la elaboración de grandes cantidades de crioprecipitados en los bancos de sangre y marcó el inicio del fraccionamiento plasmático por parte de la industria para la producción de concentrados comerciales.

La aplicación de esta terapia cambió el pronóstico de la hemofilia y la esperanza de vida de los pacientes experimentó un crecimiento significativo (49,85,86).

Los primeros concentrados de FVIII y FIX se obtuvieron en la década de los años 70. Posteriormente, la demostración de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus de la hepatitis C (VHC), obligó a realizar una selección más rigurosa de los donantes, a la introducción de métodos de inactivación y/o eliminación viral y el desarrollo de nuevas metodologías para conseguir concentrados de mayor pureza.

En los últimos años, la aplicación de técnicas de ingeniería genética y la secuenciación de los genes del FVIII y del FIX culminaron con el desarrollo en 1990, de concentrados de factores recombinantes altamente seguros y eficaces (**Figura 9**).

Actualmente, los concentrados de factores de la coagulación se clasifican en dos tipos:

- **Derivados del plasma:** los hemoderivados disponibles actualmente son muy eficaces para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos y poseen un bajo riesgo de transmisión de enfermedades virales. No obstante, caber mencionar que su fuente de obtención es limitada.
- **Recombinantes:** su interés se relacionó con el deseo de obviar la necesidad de donantes y de disponer de una producción ilimitada de concentrados de factores de la coagulación sistémicos, que evitaran la transmisión de enfermedades virales secundarias al uso de hemoderivados.

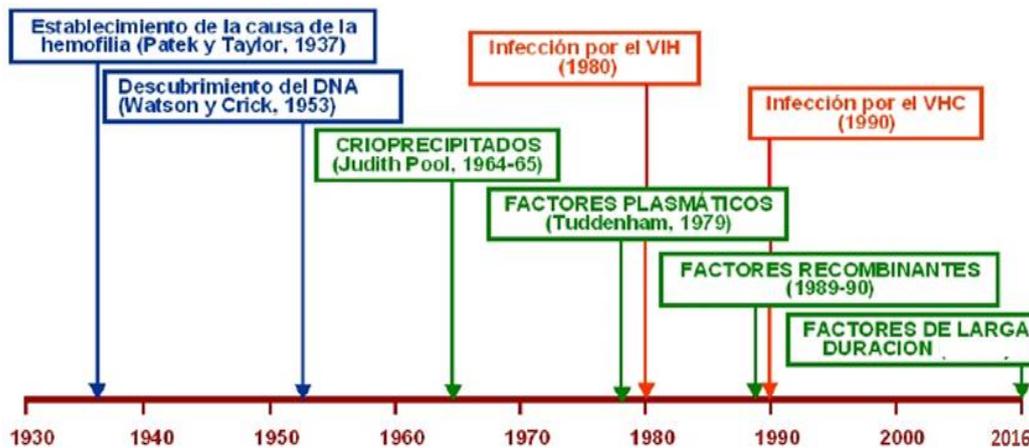


Figura 9.- Evolución histórica de los concentrados de factor de la coagulación.

En la actualidad, el desarrollo del tratamiento sustitutivo en hemofilia, va dirigido a potenciar la actividad procoagulante, mejorar el perfil farmacocinético y reducir la inmunogenicidad (anticuerpos neutralizantes) de los factores de la coagulación.

Los progresos de la bioingeniería han supuesto la obtención de moléculas con menor aclaramiento plasmático, lo que permite reducir la frecuencia y la dosis de las infusiones. También se ha conseguido disminuir la capacidad inmunogénica de los factores de la coagulación. Todas estas mejoras en los aspectos farmacológicos han contribuido a una mayor calidad de vida y seguridad viral a los pacientes hemofílicos.

Por otro lado, la hemofilia continúa siendo uno de los primeros objetivos de diversas terapias génicas y celulares. De hecho, actualmente hay en curso varios ensayos clínicos sobre terapia génica en hemofilia (16).

Los concentrados de factor de la coagulación pueden administrarse en forma de bolos intravenosos o en perfusión intravenosa continua.

-Administración de bolos intravenosos: consiste en la administración intravenosa directa del factor durante 2-5 minutos. Como consecuencia, se van a producir picos y valles. Los picos se corresponden con los niveles máximos de factor alcanzados en plasma, mientras que los valles, con los niveles mínimos existentes antes de la siguiente administración. Ambos parámetros están relacionados con la vida media y el aclaramiento del concentrado en cada paciente. Este modo de administración del factor es el habitual en los pacientes hemofílicos.

-Administración en infusión continua: consiste en la administración intravenosa del factor mantenida en el tiempo. En este caso el intervalo de dosis desaparece, con lo que se evitan oscilaciones en los niveles plasmáticos (87). No obstante, este modo de administración del factor sólo se utiliza en aquellas situaciones en las que deben mantenerse valores elevados de factor durante un tiempo prolongado, sobre todo en intervenciones quirúrgicas o hemorragias agudas graves.

Dentro de la terapia sustitutiva con concentrados de factor de la coagulación existen a su vez dos modalidades de tratamiento; el tratamiento a demanda y el tratamiento profiláctico. Ambas modalidades pueden realizarse en el ámbito domiciliario, y requerir de tratamiento adyuvante.

1.3.6.b TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A DEMANDA

El tratamiento sustitutivo a demanda consiste en la administración del concentrado de factor una vez que se ha producido la hemorragia, con el objetivo de detener el proceso de sangrado.

La cantidad de factor a administrar, el intervalo terapéutico y su duración dependerá de la gravedad del episodio hemorrágico (**Tabla 4**). No existe un consenso en cuanto a la dosis óptima de factor a administrar en los distintos tipos de hemorragia.

Dado que existe una gran diferencia entre pacientes en cuanto a su recuperación plasmática y vida media de los factores VIII y IX, los estudios farmacocinéticos son de gran utilidad para el ajuste de la dosis.

En la hemofilia A, en general, las recomendaciones sobre la dosis se han generado de forma empírica a lo largo de la experiencia en el tiempo. Sin embargo, se sabe que, en la terapia sustitutiva, cada unidad de FVIII administrada por kilogramo de peso corporal aumenta los niveles plasmáticos en un 2% (0,02 UI/ml) y que la vida media del FVIII es de 8-12 horas (20). Para el cálculo de la dosis de FVIII a administrar, se utiliza la siguiente fórmula:

$\text{Unidades necesarias de FVIII} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de FVIII (\% o UI/dl)} \times 0,5$
--

En la hemofilia B, debido a un equilibrio en la distribución con el espacio extravascular, el volumen de distribución del FIX es aproximadamente dos veces superior al del FVIII. La vida media del FIX es más prolongada que la del FVIII, de unas 18-24 horas.

Una unidad de FIX administrada por kilogramo de peso aumenta los niveles plasmáticos entre un 1 y un 1,4% (0,01-0,014 UI/ml). Para el cálculo de la dosis de FIX a administrar, se utiliza la siguiente fórmula:

$\text{Unidades necesarias de FIX} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de FIX (\% o UI/dl)}$

Tabla 4. Niveles plasmáticos de FVIII/FIX, dosis inicial y duración del tratamiento según el proceso hemorrágico.

Tipo de hemorragia	Niveles plasmáticos (%)		Dosis inicial (UI/kg)		Duración del tratamiento
	FVII	FIX	FVIII	FIX	
Hemartrosis Hematomas superficiales Orofaringea o dental Epistaxis	50-100	40-70	25-50	40-70	Administración cada 12-24 horas hasta la resolución de los síntomas inflamatorios en hemartrosis o hasta el cese de la hemorragia en el resto de los sangrados.
SNC Retroperitoneal Digestiva grave Cirugía mayor	100	80-100	50	> 70	Se recomienda infusión continua. Si administración es en bolos, cada 8-12 h. Duración como mínimo de 10-14 días.

FVIII: Factor VIII; FIX: Factor IX; SNC: Sistema Nervioso Central; UI: Unidades Internacionales.

1.3.6.c TRATAMIENTO SUSTITUTIVO PROFILÁCTICO

Se entiende como profilaxis el tratamiento sustitutivo continuado de larga duración, consistente en la administración intravenosa regular de concentrados del factor deficitario. Su objetivo es prevenir la aparición de hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica (88).

Introducción

El concepto de profilaxis en hemofilia surge de la observación que los pacientes con hemofilia moderada o leve presentan un menor número de sangrados y menor desarrollo de artropatía que los pacientes con la afectación grave (88–91).

La profilaxis, pretende convertir a las personas con hemofilia grave en personas con hemofilia moderada, es decir, mantener niveles de factor $>1\%$ de forma constante. Para ello, se requiere la administración intravenosa de concentrado de factor varias veces a la semana.

No obstante, el objetivo de mantener niveles superiores al 1% no tiene en cuenta las variaciones en el aclaramiento, o en la vida media de los factores de coagulación, así como la variedad clínica entre los pacientes hemofílicos (88).

Los esquemas iniciales de profilaxis surgen de descripciones anecdóticas en América del Norte (92). Sin embargo, la experiencia del grupo sueco ha sido la más influyente para el resto de la comunidad científica, demostrando los beneficios de la utilización de la profilaxis (88,93).

Estos beneficios se observaron en el estudio de Nilsson et al (93), que incluyó resultados de la profilaxis tras 25 años de seguimiento de una población de 60 pacientes (52 pacientes con hemofilia A y 8 con hemofilia B) con edades entre 3 y 32 años de edad. La población del estudio inició la profilaxis entre el primer y segundo año de vida (24-40 UI FVIII/kg tres veces por semana en los casos de hemofilia A, y 25-40UI FIX/kg dos veces por semana en hemofilia B).

Los resultados de dicho estudio sugieren la posibilidad de prevenir la artropatía hemofílica, ya que todos los pacientes fueron capaces de desarrollar una vida normal, con nula o escasa enfermedad articular.

Del estudio de los resultados del grupo sueco surge la necesidad del inicio de los esquemas de profilaxis de forma precoz. A partir de entonces es cuando diferentes foros y organizaciones, recomiendan la instauración de la profilaxis como tratamiento inicial en los pacientes con hemofilia en edad infantil.

Desde 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomiendan el tratamiento profiláctico continuado (94). Ya entonces, el Comité Médico y Científico de la Fundación Nacional de Hemofilia de Estados Unidos (MASAC)¹, tras la experiencia sueca en profilaxis (93), recomendó iniciar en

¹ Acrónimo Inglés: Medical and Scientific Advisory Council

niños con hemofilia grave un régimen de profilaxis a partir del primer o segundo año de edad (95). En 1994 en Canadá y en 1996 en los Países Bajos, la propuesta de tratamiento fue la misma (96). Posteriormente, a pesar de la escasez de estudios controlados, la profilaxis fue universalmente aceptada como tratamiento estándar en niños hemofílicos graves en países con suficientes recursos sanitarios (88).

En el año 2001, el MASAC reafirma las consideraciones previas en relación con la profilaxis considerándola como la modalidad de tratamiento óptimo en pacientes con hemofilia grave de cualquier edad (97).

En 2007, Manco-Johnson et al (98) publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico en el que, por primera vez, se establece evidencia científica de la eficacia del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda. En este estudio que incluyó, 65 niños con hemofilia grave menores de 30 meses, se evidenció tras 6 años de seguimiento, que un 93% de los pacientes en profilaxis presentaron parámetros de función y estructura articular dentro de la normalidad frente al 55% en tratamiento a demanda. Estos autores concluyeron que el riesgo relativo de daño articular en el grupo a demanda era seis veces mayor que en los pacientes en profilaxis.

Otro estudio realizado en el Royal Free de Londres, en el que fueron analizados 133 pacientes hemofílicos, el número de episodios de sangrados espontáneos, fueron significativamente menores en los pacientes en profilaxis frente a los pacientes a demanda, con un consumo de factor tres veces superior (99).

En la actualidad, los beneficios significativos de la profilaxis frente al tratamiento a demanda son concluyentes, y esta modalidad de tratamiento se ha establecido como la única capaz de prevenir el desarrollo de la artropatía hemofílica.

Se ha propuesto tres modalidades de profilaxis: primaria, secundaria y terciaria (**Figura 10**). Aunque no existe un consenso unánime, la definiciones más aceptadas de cada modalidad son las siguientes (62):

-Profilaxis primaria: la profilaxis primaria se define como la terapia de reemplazo continuo regular iniciada en ausencia de enfermedad articular, determinada por examen físico y/o estudios de imagen y que se inicia antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y los 3 años de edad. La evidencia en la que se basa esta definición, procede de los resultados de los estudios de cohorte de pacientes con hemofilia grave seguidos durante décadas en los centros de tratamiento de hemofilia en Malmo (Suecia), y el van Creveld Kliniek en Utrecht, (Holanda) (100,101).

Introduccion

Así como de los resultados de estudios prospectivos más recientes realizados en niños con hemofilia grave (98,102).

A su vez el termino “continuo” se define como la intención de aplicar un tratamiento durante 52 semanas/año y recibir un mínimo de infusiones con una frecuencia definida “a priori” durante por lo menos 45 semanas/año (85%) (62). La principal limitación de esta definición es que el daño articular temprano puede no ser detectado en un examen físico, pudiendo pasar desapercibidas algunas hemorragias subclínicas.

-Profilaxis secundaria: en esta modalidad se incluye la terapia de reemplazo continuo regular después de dos o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de la enfermedad articular determinada por el examen físico y / o estudios de imagen.

-Profilaxis terciaria: similar a la anterior pero que comienza después de la aparición de enfermedad articular confirmada con examen físico y radiográfico de las articulaciones afectadas. En esta modalidad frecuentemente se incluyen niños mayores o adultos que no recibieron profilaxis y pacientes con anticuerpos (inhibidores) frente al factor VIII o factor IX.

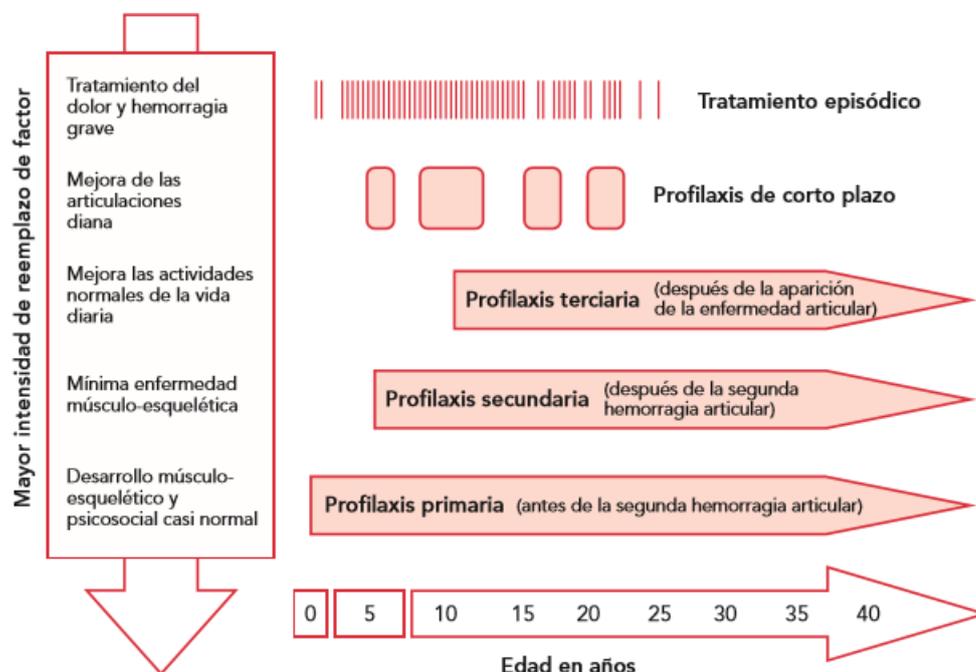


Figura 10. -Estrategias de reemplazo de factor de la coagulación en diferentes edades y su impacto.

Profilaxis en niños

La European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET) define la profilaxis en niños como la administración continuada de factor durante un mínimo de 46 semanas/año (103). La profilaxis puede ser primaria o secundaria y se clasifica a su vez como:

-Profilaxis primaria A: Tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) iniciada después de la primera hemorragia articular y antes de los 2 años de edad.

-Profilaxis primaria B: Tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) que comienza antes de los 2 años de edad, sin necesidad de hemartrosis previa.

-Profilaxis secundaria A: Tratamiento regular y continuado (a largo plazo) que comienza después de dos o más hemorragias articulares o a una edad superior a los 2 años.

-Profilaxis secundaria B: Tratamiento regular, pero intermitente (a corto plazo), debido a hemorragias frecuentes, o que se establece con motivo de cirugía, rehabilitación etc.

El objetivo de la profilaxis en niños es la consecución de un desarrollo músculo-esquelético normal, así como evitar la aparición de hemorragias que puedan comprometer la vida del paciente. Como el número de episodios hemorrágicos articulares que conducen al deterioro articular irreversible no es conocido, es recomendable no demorar el inicio de la profilaxis tras la primera hemorragia intraarticular (104,105)

El estudio de Manco-Johnson et al (98), así como los resultados más recientes del estudio aleatorizado ESPRIT (106) han confirmado la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento "a demanda" en esta población.

Hoy en día, existe consenso en que el tratamiento de elección para prevenir la artropatía en niños con hemofilia grave es la profilaxis primaria, la cual debe iniciarse antes de la aparición de lesiones articulares.

Actualmente se usan tres protocolos de tratamiento profiláctico: los protocolos de la escuela sueca, holandesa y canadiense. Los protocolos difieren sobre todo en términos de la frecuencia de tratamiento. Los tres protocolos persiguen el objetivo de prevenir los sangrados y propiciar un desarrollo musculoesquelético normal (107).

Introduccion

El protocolo sueco, de la escuela de Malmö o de dosis completa, es el régimen de referencia y el que goza de mayor aceptación. Según este protocolo la profilaxis se inicia a la edad de 1 ó 2 años, o incluso antes, (antes de la primera hemorragia intraarticular) y se mantiene durante toda la vida. Consiste en la administración de 25 a 40 UI/kg administrada 3 veces por semana o en días alternos a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B. Se determinan los niveles “valle” y la dosis se ajusta para mantener unos niveles de factor >1% (93).

El protocolo holandés, de la escuela de Utrech o de dosis intermedia se modifican las dosis o la frecuencia de infusión en función de la respuesta clínica. Las dosis empleadas son 15-25 UI/kg tres veces por semana para la hemofilia A y 30-50 UI/kg, 1 o 2 veces por semana en el caso de la hemofilia B. Este protocolo considera de mayor interés la incidencia de episodios hemorrágicos para el ajuste posológico, en lugar del nivel valle (108).

El protocolo canadiense, o de dosis escaladas consiste en un protocolo complejo en el que se empieza con una dosis única de 50 UI/kg a la semana que también se modifica en función de la respuesta clínica. Este régimen incluye estudios farmacocinéticos individualizados para el ajuste de la dosis (109).

No obstante, todos los protocolos concluyen que los regímenes deben ser individualizados y basados en la edad, los accesos venosos y fenotipo hemorrágico. El comienzo en niños menores de dos años conviene hacerse una vez a la semana y escalonarlos en función de la accesibilidad venosa. Es recomendable administrar la profilaxis haciéndola coincidir con situaciones de mayor actividad física.

Profilaxis en el paciente adulto

En la actualidad existe controversia sobre si el tratamiento profiláctico, iniciado a temprana edad, debe suspenderse al llegar el paciente a la edad adulta. Las recomendaciones tanto de la MASAC como la OMS y la FMH son, que, si es posible, la profilaxis se continúe durante toda la vida (48). Sin embargo, puede haber argumentos a favor de la interrupción de la profilaxis. Estos están basados en que los adultos presentan articulaciones maduras, son menos activos físicamente y más estables psicológicamente que los niños y adolescentes. Por lo tanto, esta población presenta unas articulaciones menos vulnerables y con menor probabilidad de traumatismos y de hemartros provocados (88).

Tampoco se dispone de datos suficientes para el establecimiento de criterios sobre la conveniencia de iniciar o no la profilaxis en adolescentes o adultos que, ya han desarrollado patología articular. Sin embargo, la implantación de la profilaxis secundaria en este tipo de pacientes está siendo más generalizada.

Diferentes estudios han observado que la profilaxis secundaria mantenida durante más de 45 semanas/año, se asocia con menor incidencia hemorrágica y menor progresión de la artropatía (110–112). Varios estudios respaldan el tratamiento profiláctico secundario frente al tratamiento a demanda.

En el estudio de Collins et al (113) se comparó la eficacia del tratamiento a demanda y el tratamiento profiláctico, observándose que la incidencia de hemartros durante el tratamiento a demanda fue de una media de 15 en un semestre frente a 0 de media en el régimen de profilaxis. Además, la función articular mejoró significativamente durante la profilaxis. En otro estudio prospectivo en el que también se comparó el tratamiento a demanda frente a dos esquemas de profilaxis, se evidenció un mayor número de episodios hemorrágicos en los pacientes en tratamiento a demanda (114). De manera similar, en un estudio nacional prospectivo donde se evaluó el cambio a una profilaxis secundaria desde un tratamiento a demanda, se observó una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida de los pacientes, así como una disminución de los hemartros (115).

No obstante, según otros autores, no existen datos convincentes que apoyen el cambio a profilaxis secundaria en pacientes adultos que han estado toda su vida en tratamiento a demanda y que tienen ya una artropatía establecida (116). En este sentido, en algunos estudios la profilaxis secundaria no revirtió el daño articular (97), por lo que no existe un consenso en cuanto al beneficio de la profilaxis secundaria en esta población.

1.3.6.d TRATAMIENTOS ADYUVANTES

Aunque el tratamiento sustitutivo con concentrados de factor de la coagulación suele ser la base del tratamiento de la hemofilia, otros fármacos han mostrado también su efectividad en determinadas situaciones.

En pacientes con hemofilia A leve o moderada puede ser suficiente la administración 1-deamino-8D-arginina-vasopresina (DDAVP) a dosis de 0,3 µg/Kg o mediante spray nasal, para la prevención y tratamiento de hemorragias leves (117).

Los antifibrinolíticos son efectivos en las hemorragias localizadas en zonas de gran actividad fibrinolítica como es el caso de la boca. También, ciertos inhibidores de la COX-2 pueden ser administrados como antiinflamatorios en las hemartrosis (30).

En presencia de sinovitis activa además del tratamiento con concentrados de factor de la coagulación puede ser necesario realizar otros procedimientos como la sinoviortesis o la sinovectomía artroscópica².

Medidas como la protección de la zona lesionada, el reposo de la misma, la aplicación de hielo, la compresión y la elevación del miembro donde se ubica, pueden ser empleados en músculos y articulaciones. La fisioterapia o rehabilitación es obligatoria para fortalecer los músculos o corregir los defectos de grupos musculares.

1.3.6.e COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII/IX, representa actualmente la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia (118).

La presencia de anticuerpos inhibidores reduce la eficacia del tratamiento sustitutivo y supone una mayor morbilidad y requerimiento de recursos económicos (119).

Los inhibidores son alo-anticuerpos que neutralizan la actividad del factor infundido. La frecuencia de aparición de inhibidores se estima entre un 20-33% en los pacientes con hemofilia A grave, siendo menor en los casos de hemofilia A moderada/leve (3-13%) y en los pacientes con hemofilia B (1-3%) (120). En el desarrollo de inhibidores intervienen diferentes factores, incluyendo factores genéticos y factores relacionados con el tratamiento, como la edad de inicio del mismo, modo de administración, intensidad del tratamiento, tipo de concentrado de factor o su administración coincidiendo con situaciones que produzcan la activación del sistema inmunitario (118). Algunos autores han constatado que la aparición de inhibidores es más frecuente tras las primeras exposiciones a los concentrados del factor deficitario (119).

El manejo de los pacientes con inhibidor es uno de los mayores retos dentro del tratamiento de la hemofilia. En estos pacientes se plantean dos objetivos de tratamiento, uno inmediato que será el tratamiento de los episodios hemorrágicos, y otro a largo plazo, la eliminación del inhibidor de forma permanente.

² Sinoviortesis: lisar la membrana sinovial mediante procedimientos químicos o radiactivos.

1.3.6.f TRATAMIENTO DOMICILIARIO

El tratamiento domiciliario consiste en la administración intravenosa de los concentrados por los propios pacientes o sus padres, fuera del ámbito hospitalario.

El origen del tratamiento domiciliario se remonta a 1974, y surgió ante la necesidad de administrar de forma precoz la proteína deficitaria, en aquellos pacientes con domicilios distantes de las unidades de tratamiento de hemofilia (121). Este modelo se fue introduciendo de manera progresiva y en el momento actual, es la modalidad terapéutica estándar habitual en países desarrollados (122).

En nuestro país en 1982 por Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo, se aprobó el auto-tratamiento en el paciente hemofílico, lo que permitía el tratamiento domiciliario y facilitaba el tratamiento precoz de la hemofilia. Actualmente el tratamiento domiciliario incluye regímenes de tratamiento a demanda, así como regímenes profilácticos.

El tratamiento domiciliario aporta una serie de ventajas entre las que se incluyen:

- Facilitar el tratamiento precoz de las hemorragias aumentando su eficacia y reducción del dolor.
- Facilitar la adherencia a los programas de profilaxis.
- Flexibilizar la vida familiar con un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y familiares.
- Reducir del número de visitas a las unidades de hemofilia y servicios de urgencias, reducir el absentismo escolar y laboral, así como el coste global del tratamiento cuando se utiliza correctamente.

No obstante, esta modalidad de tratamiento no está exenta de inconvenientes o riesgos como son:

- El diagnóstico incorrecto de un episodio hemorrágico agudo por parte del paciente: lo que conlleva demoras, infradosificaciones, o sobretratamientos con subyacente pérdida de eficacia e incremento de costes.
- Falta de adherencia a los tratamientos indicados.
- Problemas psicológicos derivados de inseguridad, estrés, etc.

- Otros como el mal uso, por mal acceso venoso, mala preparación del producto, incorrecto almacenamiento, etc.

Por ello, antes de iniciar el tratamiento domiciliario se requiere un programa de adiestramiento previo. Dicho programa debe incluir conceptos sobre los diversos aspectos de la hemofilia: diagnóstico del episodio hemorrágico, su tratamiento y posibles complicaciones, posibles recursos para solventar los problemas que puedan surgir, y las características del factor que van a utilizar.

Junto con la formación teórica, los padres y/o pacientes deben aprender a efectuar técnicas de administración, a utilizar los catéteres centrales, así como a administrar/se el producto con suficiente garantía incluyendo aspectos relacionados con el almacenamiento, medidas de asepsia, forma de preparación, recogida del material desechable etc. El periodo de formación es de 3 a 6 meses. En caso de niños pequeños la formación se dirigirá a padres o tutores. A partir de los 10 años los niños deben tomar el relevo, y perder el miedo a la punción venosa, así como adquirir conocimientos sobre su enfermedad.

1.3.6.g BARRERAS ASOCIADAS A LA PROFILAXIS

A pesar de las ventajas que aporta el tratamiento profiláctico, éste conlleva una serie de barreras, derivadas fundamentalmente de (123):

- La administración intravenosa del factor de la coagulación: se administra cada 2, 3 o 4 días desde la niñez, lo que hace que el paciente perciba la profilaxis como una terapia incómoda, generando estrés y dudas en los padres respecto a su idoneidad, pudiendo distorsionar la percepción del beneficio a medio y largo plazo. A esto hay que añadir las complicaciones asociadas a la vía de administración como pérdidas de acceso venoso, infecciones y complicaciones trombóticas.
- Percepción de la necesidad de tratamiento: este aspecto supone una de las mayores barreras asociadas al tratamiento profiláctico. Los pacientes que comienzan la profilaxis entre el primer y segundo año de vida, generalmente, no padecen las incomodidades asociadas a los episodios hemorrágicos, por lo que pueden no ser conscientes de las consecuencias de la falta de administración del factor.

Esta circunstancia podría generar dudas sobre la necesidad del estricto cumplimiento del tratamiento tanto en los pacientes como en los progenitores. Del mismo modo, determinados pacientes presentan una sintomatología más leve que el resto, lo cual hace que en ocasiones no sean conscientes de la gravedad de su patología y de la necesidad de un tratamiento continuado.

- El alto coste que supone la administración en régimen de profilaxis: el consumo de factor en regímenes de profilaxis incrementa el coste del tratamiento de 2 a 2,5 veces si se compara con el utilizado "a demanda". Como consecuencia de ello en ocasiones se generan dudas desde la perspectiva gestora, respecto al coste-efectividad del tratamiento en las condiciones demostradas según la evidencia científica.

Por otro lado, los pacientes hemofílicos en tratamiento profiláctico se encuentran con otro tipo de inconvenientes como son, la administración del factor fuera del domicilio (trabajo, colegio, viajes, excursiones), así como el hecho de que muchos de ellos tienden a ocultar a sus compañeros y amigos la enfermedad.

Las barreras comentadas anteriormente pueden desencadenar en la falta de cumplimiento del tratamiento profiláctico establecido, desencadenando a medio y largo plazo graves consecuencias musculoesqueléticas.

La falta o escasa adherencia al tratamiento es uno de los problemas más importantes asociados al tratamiento profiláctico y la consecución por tanto de los objetivos que dicho tratamiento pretende.

1.3.7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

1.3.7.a DEFINICIÓN DE ADHERENCIA

La definición de adherencia ha sufrido cambios y adaptaciones a lo largo de los años, no existiendo actualmente una uniformidad en la terminología utilizada para describir las desviaciones de las terapias prescritas (124).

Tradicionalmente se ha utilizado el término “cumplimiento” propuesto por Haynes et al (125) para definir el grado en el que un paciente sigue las recomendaciones del prescriptor. Este término ha sido puesto en cuestión, ya que parece implicar que el paciente tiene un rol pasivo en su tratamiento, limitándose a tomar el medicamento tal y como se lo han prescrito. Asimismo, el término “incumplimiento” culpabiliza al paciente que falla a la hora de seguir las instrucciones médicas

Actualmente se prefiere el término “adherencia”, definido por la OMS como el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente. Por tanto, esta definición a diferencia del término cumplimiento, resalta tanto la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear un clima de diálogo que facilite la toma de decisiones compartidas (126). En este sentido, también se ha definido la adherencia como el nivel de participación alcanzado por el paciente en un régimen de medicación, una vez que un individuo ha aceptado dicho régimen. Esta definición pone de manifiesto la participación activa del paciente (127).

La falta de adherencia a los tratamientos crónicos es un problema de salud pública de gran magnitud que conlleva múltiples consecuencias tanto clínicas como económicas (128). Las tasas de no adherencia a los tratamientos crónicos varían entre el 15%-93%, con un promedio estimado del 50% (126) (129).

1.3.7.b MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA

Al igual que la definición de la adherencia, existen múltiples métodos para medirla. Todos los métodos disponibles actualmente presentan ventajas e inconvenientes. A pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre el incumplimiento terapéutico, la complejidad técnica de su evaluación ha impedido contar con un “patrón de oro” de medida de la adherencia (130,131).

Por ello, las recomendaciones para realizar una aproximación más exacta de la adherencia es el uso simultáneo de al menos dos métodos combinados, con el objetivo de solventar las carencias o limitaciones que presenten cada uno de ellos (132,133).

En la clínica es muy importante identificar a los pacientes no adherentes, incorporando esta actividad a práctica clínica diaria. Por ello, conviene emplear métodos sencillos que no consuman grandes esfuerzos o tiempo para los profesionales sanitarios.

Knobel et al (134) señaló que un método de medida de la adherencia debe ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible y aplicable en diferentes situaciones. Además, debe ser un método rápido y económico.

Los métodos disponibles para medir la adherencia al tratamiento se clasifican en (131,135,136):

- Métodos objetivos: son aquellos que no dependen de la subjetividad del paciente o del profesional sanitario. Estos a su vez pueden ser directos e indirectos.
 - Métodos subjetivos: son métodos indirectos que dependen de la información aportada por el paciente, familiar o profesional sanitario.
- Los **métodos objetivos directos** se basan en la cuantificación de un fármaco, sus metabolitos, o de sustancias trazadoras en algún fluido biológico, como la sangre u orina. Estos métodos usados adecuadamente y con fármacos de vida media larga, permiten, valorar el cumplimiento y ajustar la prescripción para conseguir rangos terapéuticos óptimos.

Aunque se considera el método más objetivo, la gran variabilidad intra e interindividuales existentes, dificulta la interpretación de los resultados en la mayoría de los casos, lo que dificulta a su vez el establecimiento de un umbral estándar para clasificar los pacientes como adherentes y no adherentes (137).

Por otra parte, pueden aparecer falsos resultados debido a que se refieren a la última dosis administrada y no al régimen terapéutico. Además, se trata de métodos complejos y costosos que están fuera del alcance de la práctica clínica habitual, es por ello que se reservan prácticamente para ensayos clínicos con fármacos (136).

- Los **métodos objetivos indirectos** valoran la adherencia al tratamiento a partir de circunstancias que se relacionan con la misma y con el grado de control de la enfermedad. Pueden resultar menos fiables que los directos, ya que no están basados en la cuantificación directa del fármaco en el organismo. Sin embargo, son más sencillos y baratos, además pueden reflejar la conducta de los pacientes, por lo que son muy útiles en la práctica clínica. Dentro de los métodos objetivos indirectos los más utilizados son:

a) Registros de dispensación de Farmacia : este método objetivo e indirecto, parte de dos premisas, la primera que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada, y la segunda, que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa (138). La medida de la adherencia con este método se calcula teniendo en cuenta las fechas de dispensación y el número de unidades galénicas dispensadas. Puede calcularse de modo global, o por cada medicamento (138).

Se trata de un método factible, relativamente económico que permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimiento longitudinal de los pacientes (135). Este método ha demostrado una buena correlación con los resultados clínicos en patologías crónicas como el VIH (137,139–141) y una aceptable especificidad y sensibilidad (142,143).

b) Recuento de comprimidos: se basa en el recuento de la medicación que queda en el envase que se ha prescrito al paciente, y que éste debe aportar en la visita siguiente. Si el recuento se hace por sorpresa en el domicilio del paciente, aumenta su fiabilidad. Conociendo la fecha de inicio, puede calcularse los comprimidos tomados y observar qué porcentaje representan sobre los prescritos.

Es un método poco costoso, permite una medida cuantitativa de la adherencia y es relativamente poco sofisticado. Sin embargo, su aplicación presenta ciertas dificultades, ya que es fundamental saber la fecha exacta del inicio del tratamiento y del envase que se prescribe, que el paciente disponga de un número de comprimidos superior al que probablemente consumirá hasta la fecha de control, y disponer del envase en el momento del recuento. Además, en la población general sobreestima la adherencia real, porque no tiene en cuenta si los comprimidos que faltan, han sido realmente tomados por el paciente, desechados o entregados a otra persona.

Otra limitación para su aplicación en la rutina diaria, es el hecho de que aportar la medicación puede ser molesto y aparatoso para el paciente. También recontar la medicación puede ser un obstáculo para los profesionales sanitarios, ya que requiere tiempo y personal (138,144).

c) Monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MEMS) (Monitors Events Medication Systems): es un sistema sofisticado de recuento de comprimidos que incorpora a la tapa del envase que los contiene, un monitor electrónico que registra la fecha y hora de las aperturas que se hacen. Posteriormente, la información es procesada por un programa informático (135,138). Es un método caro, manipulable y no válido para todos los envases. Además, puede sobrestimar el cumplimiento cuando la apertura del envase no se acompaña de la toma de la medicación. Por otro lado, el mismo hecho de aceptar el dispositivo y la presencia continua de un sistema de registro, que supone de hecho una intervención, deben ser considerado como un posible sesgo a la hora de valorar la adherencia (138).

Otros métodos objetivos e indirectos de medida de la adherencia menos frecuentes son la **valoración de asistencia a citas programadas** y la **valoración de la eficacia terapéutica alcanzada**.

- Los **métodos subjetivos indirectos** valoran las conductas y los conocimientos sobre la enfermedad y el tratamiento que tienen los pacientes. Son sencillos, económicos y los más adecuados cuando la población a valorar es amplia. Sin embargo, son poco objetivos ya que la información que utilizan procede del propio enfermo, de un familiar, o del médico lo que hace que, en general, sobreestimen la adherencia al tratamiento.

Los más utilizados son los basados en la entrevista clínica del paciente. Se basan en preguntar directamente al enfermo sobre su cumplimiento y permiten conocer las causas de no adherencia. Son métodos sencillos, baratos y muy fiables si el enfermo se confiesa mal cumplidor (131,145,146). Sin embargo, cuando se comparan con otros métodos más exactos, se comprueba que un número importante de paciente que aseguran tomar la medicación, no dicen la verdad este hecho puede dar lugar un sesgo de la respuesta obtenida (127,135).

Introduccion

Uno de los cuestionarios más frecuentemente utilizados es el de **Morisky-Green-Levine (MMAS-4)**³. Es un cuestionario validado para la población española, que fue originalmente desarrollado por Morisky, Green y Levine (147), para valorar la adherencia a la medicación en pacientes hipertensos.

Desde su introducción son numerosos los trabajos que han utilizado este cuestionario para valorar la adherencia al tratamiento en gran variedad de patologías crónicas como la hipertensión, VIH, esquizofrenia, diabetes, cáncer, dislipemias y EPOC (148–154).

El cuestionario consiste en una serie de cuatro preguntas de contraste con respuesta dicotómica (si/no), que reflejan la conducta del paciente respecto al cumplimiento del tratamiento. Con este cuestionario se pretende valorar si el paciente adopta actitudes correctas en relación al tratamiento, asumiendo que si estas actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. En este sentido, se considera buen cumplidor al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas, mientras que a partir de una respuesta incorrecta el paciente se considera que es incumplidor. Por otro lado, este test presenta la ventaja de proporcionar información acerca de las causas del incumplimiento, en función de las respuestas incorrectas del paciente.

Las cuatro preguntas que incluye el test, son las siguientes:

1. “¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?”
2. “¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?”
3. “Cuándo se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?”
4. “Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?”

Un paciente se considera que es cumplidor cuando responde correctamente a las 4 preguntas (No/Si/No/No). Existe otra variante que modifica la segunda pregunta para hacer que la respuesta correcta sea “No”, (“¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas?” o “¿es descuidado con el horario de la medicación?”) y de este modo el paciente será cumplidor cuando responde a las cuatro preguntas “No”.

³ Acrónimo Ingles: Morisky Medication Adherence Scale

Este cuestionario plantea la adherencia como una variable cualitativa, dicotómica, lo que condiciona notablemente su interpretación y aplicación. No obstante, dado que es un cuestionario multi-ítem, la suma de varias respuestas permite una categorización intermedia, asignando una calificación de alta, moderada o baja, en función del número de “Sí” de las respuestas.

En 2008 se desarrolló el “Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (155), a partir de la escala de cuatro ítems previamente validada por Morisky, Green y Levine. Fue completada con ítems adicionales abordando las circunstancias que rodean la adherencia. Proporciona información sobre conductas relacionadas con el uso de medicamentos que pueden ser involuntarias como la falta de memoria, o intencionados como no tomar los medicamentos debido a sus efectos secundarios. La escala MMAS-8 está disponible en varios idiomas y se ha utilizado ampliamente en diversos tipos de estudios.

Otros cuestionarios empleados para evaluar la adherencia son:

- Test de Batalla: test de conocimiento del paciente sobre su enfermedad (112).
- Test de Haynes-Sackett : test de cumplimiento autocomunicado (135).
- Test de adherencia SMAQ (“Simplified medication adherence questionnaire”): cuestionario validado en la población española VIH (156).
- Escala MARS (“The Medication Adherence Report Scale”): cuestionario de 30 preguntas que contiene ítems sobre creencias en salud, experiencias y comportamiento (157).
- BMQ (“Brief Medication Questionnaire”): breve cuestionario de la medicación (158).

1.3.7.c FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

En la adherencia terapéutica influyen simultáneamente varios factores. Estos se pueden agrupar en cinco grandes conjuntos denominados “dimensiones”. Dicha clasificación toma como criterio el actor principal analizado, siendo de especial trascendencia aquellos factores que se pueden modificar en la práctica (**Figura 11**).

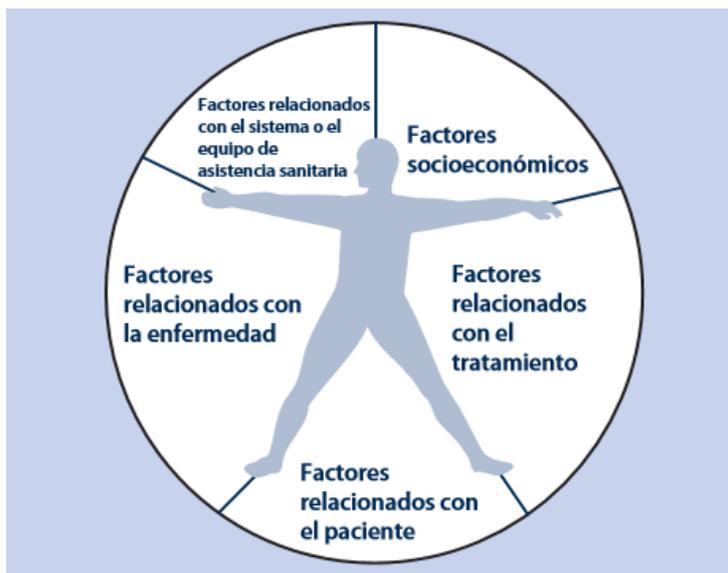


Figura 11.- Dimensiones de la adherencia.

-Factores relacionados con el paciente

Son los relacionados con el conocimiento, las actitudes, creencias, percepciones y expectativas del paciente. Entre los factores relacionados con el paciente que influyen sobre la adherencia se incluyen: olvido, estrés psicosocial, angustia por los posibles efectos adversos, baja motivación, grado de conocimiento de la enfermedad, habilidad para controlar los síntomas de la enfermedad y el tratamiento, no percibir la necesidad de tratamiento, falta de efecto percibido del tratamiento, las creencias negativas con respecto a la efectividad del tratamiento, entender mal y no aceptar la enfermedad, ansiedad sobre la complejidad del régimen medicamentoso y sentirse estigmatizado por la enfermedad entre otros.

La edad es un factor que influye sobre la adherencia terapéutica, pero de manera irregular. Debe evaluarse por separado para cada patología, y, si fuera posible, por las características del paciente y por el grupo de edad de desarrollo (niños dependientes de los padres, adolescentes, adultos y pacientes ancianos).

La adherencia al tratamiento por los niños y adolescentes comprende de 43-100%, con un promedio de 58% en los países desarrollados. Algunos autores han indicado que los adolescentes se adhieren menos al tratamiento que los niños más pequeños (159).

-Factores relacionados con la enfermedad

La bibliografía es coincidente en que las patologías crónicas generan mayores problemas de adherencia que las agudas, así como que la ausencia de síntomas percibidos por el paciente conducen a peores tasas de cumplimiento. Otras como el tiempo de evolución de la enfermedad, su naturaleza o las expectativas de curación también se han estudiado, destacándose entre todas unas mejores aceptaciones del tratamiento cuanto más asumido está el proceso patológico por parte del paciente (160).

-Factores relacionados con el tratamiento

Son muchos los factores relacionados con el tratamiento que influyen sobre la adherencia. Destaca la mayor complejidad del tratamiento farmacológico relacionado con el número de fármacos, tomas diarias o duración. Otro factor mencionado a menudo por los pacientes que contribuye a alterar la posología “motu proprio” es el temor a las reacciones adversas de los fármacos. También influye sobre la adherencia la falta de confianza en la efectividad del tratamiento, así como su interferencia con los hábitos y costumbres del paciente. En este sentido, se ha observado una mayor dificultad en la adherencia a tratamientos que implican cambios en el estilo de vida del paciente (126,161).

-Factores socioeconómicos

Algunos factores a los que se les atribuye un efecto considerable sobre la adherencia son: un estado socioeconómico deficiente, la pobreza, el analfabetismo, el bajo nivel educativo, la situación laboral, el alto coste de la medicación, las creencias populares acerca de la enfermedad y el tratamiento, así como la disfunción familiar (126).

-Factores relacionados con el sistema sanitario

Dentro de este grupo se incluyen factores como la confianza recíproca profesional sanitario - paciente, la continuidad asistencial y una adecuada accesibilidad al centro dispensador (160,162).

En relación a los pacientes en los que se debe ser evaluada la adherencia, idealmente se recomienda que se haga de manera rutinaria, y de un modo no enjuiciador, cada vez que se prescriba, dispense o revise la medicación. Sin embargo, dada la presión asistencial, puede resultar imposible evaluar la adherencia en todos los pacientes y quizá sea más realista centrar la atención en los pacientes con mayor riesgo de falta de adherencia. En este sentido, se han estudiado una serie de predictores asociados a la baja adherencia que pueden ayudar a detectar a estos pacientes (131):

- Complejidad del tratamiento.
- Efectos adversos de la medicación.
- Inadecuada relación médico-paciente.
- Atención fragmentada: falta de coordinación entre distintos prescriptores.
- Enfermedad asintomática.
- Seguimiento inadecuado o ausencia de plan terapéutico al alta.
- Inasistencia a las citas programadas.
- Falta de confianza en el beneficio del tratamiento por parte del paciente.
- Falta de conocimiento de la enfermedad por parte del paciente.
- Deterioro cognitivo.
- Presencia de problemas psicológicos, particularmente depresión.
- Dificultades para acceder a la asistencia o a los medicamentos.
- Coste de la medicación.

1.3.7.d ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

A pesar de la gran diversidad de estudios sobre intervenciones para mejorar la adherencia, no existe una evidencia clara sobre su efecto para favorecer el cumplimiento o los parámetros clínicos (2,4,11,12). No obstante, en un metanálisis llevado a cabo en enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca, VIH, y diabetes) donde se evaluó la asociación entre adherencia terapéutica y mortalidad, se observó que una buena adherencia (75-90%) estaba ligada con resultados positivos en salud (163).

Una revisión sistemática evaluó hasta 67 intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento y/o los resultados clínicos. Se observó que alrededor del 50% de las intervenciones probadas mejoraron significativamente el cumplimiento aunque tan sólo en el 33% de ellas se demostró una mejoría estadísticamente significativa en los resultados clínicos (164) .

Existe una gran dificultad para establecer qué tipo de intervención es la más efectiva y no se ha demostrado que una determinada intervención, aislada o en conjunto, sea eficaz en todos los pacientes, enfermedades o entornos (126,164). Esto podría deberse a la ausencia de denominadores comunes en las intervenciones probadas, así como a las importantes limitaciones que presentan los estudios publicados. Entre estas limitaciones destacan el uso de medidas de adherencia imprecisas y poco objetivas, muestra pequeña de pacientes, e intervenciones complejas difíciles de extrapolar.

La combinación de diferentes intervenciones es considerada por la mayor parte de los autores, como la mejor estrategia frente a las intervenciones aisladas. La decisión final sobre qué estrategia a seguir, debe ser individualizada teniendo en cuenta las circunstancias que rodean a cada paciente y su patología (126).

Cualquier estrategia de intervención, para maximizar su eficacia, debería incidir en la no culpabilización del paciente, el fortalecimiento de los vínculos de confianza con el personal sanitario, la simplicidad de las intervenciones, la multidisciplinariedad de los agentes implicados y la individualización de las técnicas empleadas (126). De forma general, las estrategias que aparecen más frecuentemente descritas en la literatura científica podrían agruparse en las categorías que se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5.- Aspectos prácticos de las intervenciones para mejorar la adherencia.

TIPO DE INTERVENCIÓN	INTERVENCIONES EN LA PRÁCTICA
<p>Reducción de la complejidad del tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la frecuencia de dosis - Reducción del número de fármacos. - Adaptación de la pauta a los hábitos de vida. - Organizadores de medicación (sistemas personalizados de dosificación, calendarios, cuentadosis, etiquetas, etc).
<p>Información / Educación sanitaria (oral y escrita)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Explicación de por qué, para qué, cuándo y cómo tomar medicamentos; qué hacer si se me olvida; relevancia de los efectos adversos, etc. - Información sobre la enfermedad y su evolución (qué es la enfermedad, por qué es importante, causas, síntomas, factores que influyen, etc). - Transmitir la información más relevante al principio y al final de la intervención.
<p>Relación profesional sanitario-paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Habilidades para la interacción: amabilidad, ánimo, cercanía, cooperación. - Escucha activa, percepción de temores o expectativas sobre el tratamiento y/o la enfermedad - Consideración de aspectos culturales. - Potenciar la participación activa del paciente para integrar la nueva conducta en su actividad diaria.
<p>Soporte social y familiar</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar accesibilidad al centro (transporte, citación, etc.). - Valorar disponibilidad de tiempo para acudir al médico a por recetas. - Valorar el posible apoyo familiar.

1.3.8. ADHERENCIA A LA PROFILAXIS EN HEMOFILIA

La mayoría de los pacientes con hemofilia pueden seguir una vida prácticamente normal gracias al tratamiento profiláctico con concentrados de factor de la coagulación.

El tratamiento profiláctico consiste en la administración regular del factor varias veces a la semana. Su objetivo es prevenir la aparición de hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica. Sin embargo, su efectividad exige una planificación terapéutica correcta y una adherencia óptima.

La definición de la adherencia a la profilaxis es variable, en la mayoría de los estudios que han evaluado la adherencia en hemofilia definen como una alta adherencia cuando es administrada entre el 75 y 80% de la dosis prescrita (131,165–171).

En este sentido, Schrijvers et al (172) en 2016, publicaron el primer estudio sobre la definición de adherencia a la profilaxis en hemofilia. El objetivo de este estudio fue establecer un consenso sobre un conjunto de definiciones de la adherencia a la profilaxis desde una perspectiva clínica. Para ello emplearon la metodología Delphi, que proporciona una estrategia sistemática y validada para lograr un consenso entre expertos. Además, añadieron como estrategia de validación adicional casos clínicos para aumentar la fiabilidad de los resultados y permitir a los expertos probar la definición en diferentes situaciones clínicas. Estos autores concluyeron, que los aspectos más importantes de la no adherencia estaban relacionados con tres dominios fundamentales: la pérdida de infusiones de factor, los cambios en la dosificación y los cambios o desviaciones en el tiempo de la administración de la profilaxis.

En base a estos aspectos, los expertos establecieron tres categorías de pacientes en relación a su adherencia (**Figura 12**):

- a) adherentes: cuando perdían <15% de las infusiones profilácticas y/o se desviaban <10% en la dosis (UI) y/o desviaban <30% en el tiempo (hora).
- b) adherentes subóptimos: se definió como la falta o pérdida del 15-25% de infusiones profilácticas o una desviación en la dosis (UI) <25% o una de desviación en el tiempo > 30%.
- c) No adherentes: se definió como falta o pérdida > 25% de infusiones profilácticas o una desviación en la dosis (UI) > 25%, o una combinación de ambos.

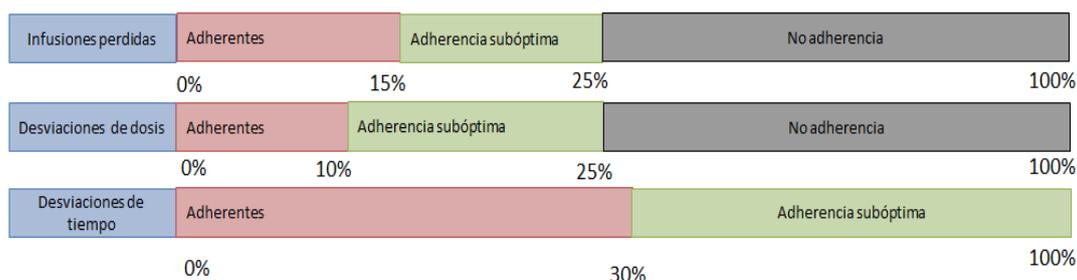


Figura 12.- Definición de la adherencia a la profilaxis en hemofilia.
Evaluación durante un período de 4 semanas: infusiones prescritas versus administradas, extraídas del diario de infusión. Adaptado de Schrijvers et al (172)

La definición de adherencia según estos autores está en línea con las definiciones de adherencia incluidas en diferentes ensayos clínicos con respecto a la proporción de infusiones perdidas y desviaciones en las dosis administradas. Sin embargo, el dominio del tiempo, entendido como dosis administradas a una hora diferente, no fue considerado en estos estudios (47,166,170,173).

Por otro lado, los tres dominios del tratamiento identificados en el consenso: pérdida de infusiones, desviaciones en la dosis y en el tiempo, también han sido descritos en otros trabajos como el cuestionario de adherencia VERITAS-Pro (171).

1.3.8.a MEDIDA DE LA ADHERENCIA A LA PROFILAXIS

No existe un consenso sobre cómo medir la adherencia en hemofilia al igual que ocurre en otras patologías. Diversos estudios han evaluado el grado de adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos con metodología diferente, obteniendo resultados muy dispares y que dificultan su comparación. En este sentido, se han reportado niveles de adherencia a la profilaxis en pacientes con hemofilia grave que varían de un 44% hasta un 87% (166,167,174–176).

Una evaluación adecuada de la adherencia es un aspecto fundamental en la valoración de la eficacia del tratamiento, ya que un mal resultado clínico se puede atribuir incorrectamente a una infradosificación en lugar de a una falta de adherencia.

Del mismo modo, la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos aleatorios también depende de una evaluación precisa de la adherencia.

En este sentido, en el estudio de Manco-Johnson et al (98) que evaluó la eficacia de la profilaxis frente al tratamiento a demanda, se midió la adherencia a través de la revisión de los registros de infusión. Basándose en esta evaluación, los sujetos tuvieron una adherencia superior al 95% y ningún sujeto fue excluido del estudio debido a una falta de adherencia. Por lo tanto, las diferencias de tratamiento que se encontraron en el ensayo fueron reales, y no relacionadas con una falta de adherencia en cualquiera de los grupos.

La medida más objetiva de la adherencia a la profilaxis sería la determinación de los niveles de factor en plasma. Sin embargo, este método no es práctico en la clínica y, además, niveles bajos de factor de la coagulación podrían estar relacionados no sólo con la adherencia sino también con factores farmacocinéticos o farmacodinámicos.

Los métodos más comúnmente empleados para la medida de la adherencia a la profilaxis en hemofilia, han sido el uso de autoinformes incluyendo entrevistas de pacientes o padres, cuestionarios, diarios y registros de infusión.

Por otra parte, varios trabajos han desarrollado sistemas de puntuación para valorar la adherencia utilizando los registros de infusión del paciente:

-Du Treil et al (177), desarrollaron un sistema de puntuación para medir la adherencia al tratamiento profiláctico y al tratamiento a demanda. El sistema de puntuación se basó en la revisión de los registros de prescripción del factor y los registros de infusión de factor del paciente, puntuando cada semana de infusión de factor. Los niños recibieron un punto si la infusión de factor se encontraba entre el 80-150% de la prescrita y no recibían ningún punto si la infusión de factor era < 80% o >150%. Los adultos recibieron un punto si la infusión de factor se encontraba entre el 80-120% de la prescrita y no recibían ningún punto si la infusión de factor era < 80% o >120%. Se sumaron las puntuaciones semanales y el total se dividió por el número de semanas para obtener un percentil de adherencia. El 100% fue considerado como una adherencia perfecta mientras el 0% fue considerado como no adherencia. En base a esta puntuación se definió baja adherencia (< 33%), moderada adherencia, (34-66%) y alta adherencia (67-100%).

-Shapiro et al (170) también desarrollaron un sistema de puntuación basado en la revisión de registros de infusión del paciente. Se consideró como alta adherencia cuando el paciente recibió al menos el 80% de las infusiones.

Introducción

-García Dasí et al (166) también utilizaron para cuantificar la adherencia a la profilaxis los registros de infusión del paciente, definiendo en este caso como alta adherencia cuando eran administradas al menos el 75% de las dosis prescritas.

Sin embargo, el uso de los registros de infusión cumplimentados por el paciente es un método que puede resultar poco fiable. En este sentido se ha descrito que el 50% de los pacientes hemofílicos no mantienen registros escritos de las infusiones de factor y por tanto, lleva asociado un sesgo de selección de la población estudiada (167,177).

Los registros de la administración también se pueden mantener electrónicamente, mediante dispositivos móviles, que pueden registrar la administración del tratamiento en tiempo real llegando dicha información de manera inmediata a los centros de la hemofilia. Estos dispositivos pueden vincularse con bases de datos nacionales de hemofilia y permitir la trazabilidad de los medicamentos. Sin embargo, a menos que un profesional de la salud supervise estos informes con frecuencia no abordan ni apoyan la adherencia (178).

Por otro lado, varios trabajos publicados han evaluado la adherencia a la profilaxis desde la perspectiva del paciente a través de entrevistas o cuestionarios (167,168,179), así como desde la perspectiva de los profesionales sanitarios (169,180,181).

Uno de los más destacados es el cuestionario Veritas-Pro (Validated Haemophilia Regimen Treatment Adherence Scale for Profilaxis) (171). Este cuestionario es un instrumento cuantitativo y multidimensional para medir la adherencia a la profilaxis en niños y adultos. Fue desarrollado y validado en Estados Unidos en el año 2010, con el objetivo de valorar la adherencia a la profilaxis desde la perspectiva del paciente. Está compuesto por 24 ítems divididos en seis subescalas que examinan hasta qué punto el paciente se administra las infusiones de factor: en el momento recomendado (tiempo), a la dosis recomendada (dosificación), planifica con anticipación el tratamiento para asegurarse de que tienen suficientes suministros (planificación), recuerde administrarse las infusiones (recordar), omite infusiones (omisión) y se comunica adecuadamente con el centro de hemofilia (comunicación). Las puntuaciones oscilan desde 24 hasta 120, donde una menor puntuación indica mayor adherencia. El cuestionario fue validado en una cohorte americana de 67 sujetos con una edad media de 15 años.

Para su validación se utilizaron los registros de infusión del paciente y una escala de valoración subjetiva de la adherencia de 0-10 (de menor a mayor adherencia), cumplimentada por el paciente y por dos profesionales de la salud de manera independiente. El punto de corte de adherencia se estableció en puntuaciones del cuestionario <56. Entre las limitaciones del estudio de validación de Veritas-Pro destaca, su pequeño tamaño muestral y el uso del formato de autoinformes en todas las formas de medida de la adherencia, ya que era el mismo individuo el que completaba el cuestionario Veritas-Pro, los registros de infusión y la escala de valoración subjetiva de la adherencia. Es por ello, que no se puede descartar un cierto sesgo en el método utilizado para su validación.

El cuestionario no fue validado en población europea hasta el año 2014, en donde el estudio de Lock et al (182) demostró su aplicabilidad fuera de los Estados Unidos, en concreto en una población pediátrica holandesa en tratamiento profiláctico. Los autores del estudio concluyeron que Veritas-Pro es una herramienta valiosa para cuantificar la adherencia al tratamiento de la hemofilia en los Países Bajos, y sugirieron que también podría ser útil en otros países europeos una vez adaptado y traducido adecuadamente. En el año 2016 se publicó un estudio que utiliza la versión alemana del cuestionario para medir la adherencia a la profilaxis en pacientes con diferentes rangos de edad (183). No obstante, cabe resaltar, que no se dispone de una versión validada y adaptada de Veritas-Pro en el contexto español.

El uso de registros de infusión, entrevistas y cuestionarios, son métodos de medida de la adherencia relativamente fáciles de aplicar, sin embargo, los resultados pueden verse afectados por el sesgo de memoria o por una incorrecta cumplimentación de los mismos.

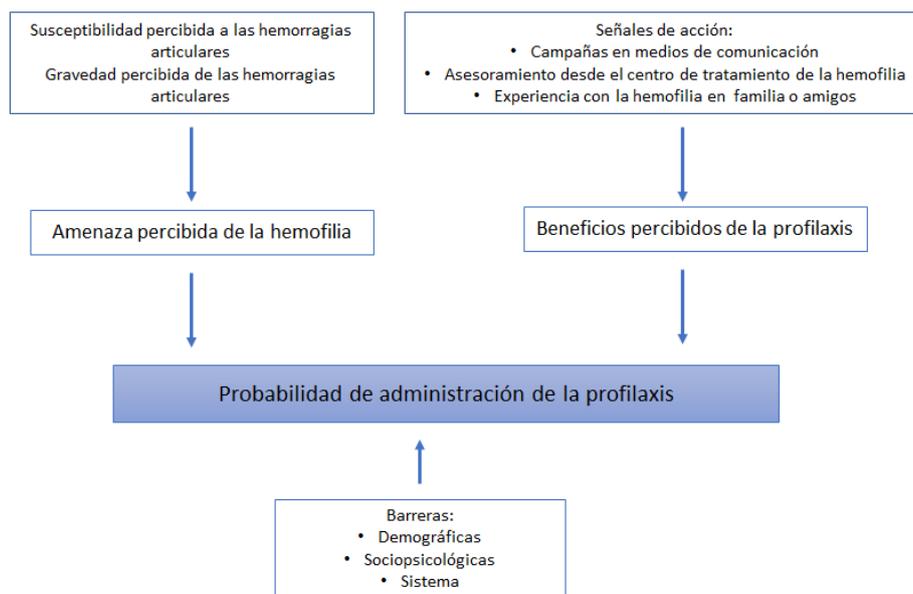
Por otra parte, Kate Khair (184) publicó un artículo en donde propone un cambio de la medición de la adherencia al tratamiento en hemofilia a la medición de la concordancia, definida como un acuerdo entre el paciente y el proveedor sobre la mejor manera en que el paciente puede manejar su tratamiento. Es decir, tiene que existir previamente un plan de tratamiento acordado con el paciente para posteriormente medir la adherencia según ese acuerdo. La incapacidad de seguir dicho acuerdo es lo que se denominaría como “no adherencia”.

La OMS recomienda realizar una evaluación multimodal de la adherencia en las patologías crónicas, combinando métodos objetivos y subjetivos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible.

1.3.8.b FACTORES ASOCIADOS CON LA ADHERENCIA A LA PROFILAXIS

Las diferentes conductas de los pacientes hemofílicos respecto a la adherencia al tratamiento han sido estudiadas según un modelo de creencias en salud (HBM)⁴ (165,185). Los componentes más importantes del modelo incluyen las percepciones del propio individuo sobre: el nivel de susceptibilidad personal a la enfermedad, el grado de severidad de las consecuencias (orgánicas y/o sociales), los beneficios potenciales o la eficacia del tratamiento para prevenir o reducir la susceptibilidad y/o gravedad.

Además, también contempla las barreras físicas, psicológicas, financieras y los costes relacionados con el inicio o continuación del tratamiento. Este modelo también considera que debe darse un estímulo o señal de acción para desencadenar el comportamiento apropiado del paciente (**Figura 13**).



**Figura 13.- Modelo predictor de adherencia en hemofilia.
Adaptado de Thornburg et al (185).**

⁴ Acrónimo Inglés: Health belief model

En base a este modelo la probabilidad de infusión del factor profiláctico depende de la susceptibilidad y riesgos percibidos a las hemorragias articulares, la eficacia percibida de la profilaxis, así como de los diferentes estímulos y barreras asociadas al tratamiento.

Los pacientes en profilaxis primaria son frecuentemente asintomáticos y pueden no ser conscientes de los beneficios de la profilaxis. En este sentido, se ha identificado como un factor que dificulta la adherencia al tratamiento profiláctico, la incapacidad del paciente para comprender los beneficios que aporta la profilaxis (123,186).

Del mismo modo algunos autores han señalado que la profilaxis está limitada por la reducción, fluctuación o desaparición de los síntomas de la enfermedad (123,167).

Por otro lado, el régimen de tratamiento profiláctico es complejo, requiriendo la preparación del factor y su infusión intravenosa varias veces a la semana. Este tratamiento se realiza en el domicilio, de modo que no es supervisado directamente por un médico o enfermera.

Se han identificado diferentes barreras que afectan al tratamiento profiláctico y por tanto, a la adherencia del mismo: problemas de tiempo y/o comodidad (167,168,185), el olvido (167), enfrentarse diariamente a la enfermedad (168), el estrés social y/o familiar (123,167,168), los costes (123,168), la falta de supervisión (186), la falta de compromiso (186), la falta de accesos venosos (167,168,186,187), el riesgo de complicaciones (123) y la transición a la adolescencia (168,186,188–190).

La adolescencia y la transición a la edad adulta supone una barrera significativa para la adherencia a la profilaxis. Los médicos han identificado ésto como una razón para no prescribir profilaxis.

El comienzo de la profilaxis en la infancia temprana hace que los niños se adapten mejor al tratamiento y lo asuman como parte normal de su vida. Son los padres o tutores los que se encargan del tratamiento hasta que, a la edad de 12-13 años, toman el relevo los propios pacientes (179,191). En este período, los pacientes necesitan aprender a realizar la autoinfusión del factor de forma independiente y aprender habilidades complejas de autogestión, como el tratamiento de hemorragias, la gestión de stocks y la comunicación con los proveedores de atención de salud (192).

Introducción

Durante la adolescencia y la edad adulta joven, el deseo de ser como los demás a menudo conduce a la no adherencia. En este sentido se ha descrito que hasta dos tercios de los adultos jóvenes experimentará una suspensión o reducción de las dosis administradas (188).

Lindvall et al (179) sugirieron que los adolescentes con hemofilia tienen una menor necesidad percibida de tratamiento y una menor adherencia a la profilaxis. Así mismo indicaron que las medidas para mejorar la adherencia durante la adolescencia son críticas, ya que los adolescentes a menudo asumen la responsabilidad de la autoinfusión y el auto-tratamiento. De Moerloose et al (167) observaron una variación en la tasa de adherencia basada en la edad, encontrándose una correlación significativa entre la adherencia y la edad del paciente. En dicho estudio, la alta adherencia se definió como una administración del factor entre el 76-100% en comparación con la dosis prescrita. Aproximadamente el 82% de los adultos tenían alta adherencia en comparación con el 98% de los adolescentes y el 92% de los niños.

Richards et al (193) realizaron una encuesta a 21 médicos de hemofilia, con el objetivo de estudiar la práctica y las opiniones con respecto a la profilaxis en 5.000 pacientes de 16 a 24 años y mayores de 50 años. Dieciocho médicos indicaron que considerarían la posibilidad de modificar la profilaxis en la mayoría de los adolescentes y adultos jóvenes, sobretodo de 16 a 20 años de edad. Los cambios recomendados incluyeron la reducción de la frecuencia de dosificación, la reducción de la dosis por infusión, e incluso el cambio al tratamiento a demanda con la opción de reiniciar la profilaxis en un futuro. Una de las principales razones de dichos cambios en el tratamiento fue la preocupación por la mala adherencia.

Una revisión sistemática de la literatura ha identificado como principales determinantes asociados a la no adherencia a la profilaxis una mayor edad, la ausencia de síntomas, la falta de creencia en la necesidad de tratamiento y la relación con el proveedor de atención de salud. Por el contrario, se identificó como motivadores o facilitadores de una alta adherencia a la profilaxis, la experiencia de los síntomas, una creencia positiva de necesidad de tratamiento y una buena relación con el proveedor de atención de salud (194).

En un estudio cualitativo posterior, se estableció un modelo con respecto al proceso subyacente de la no adherencia desde la perspectiva de los pacientes. Se identificó que la adherencia estaba determinada por la posición de la profilaxis en la vida del paciente. Dicha posición está influenciada por dos aspectos principales: las habilidades de autogestión o capacidad de ejercer profilaxis y la aceptación de hemofilia o percepción de hemofilia (195).

Por otro lado, dado las numerosas barreras a la adherencia, es importante identificar maneras de mejorar la adherencia al tratamiento. El tiempo dedicado en el centro de tratamiento de la hemofilia y la calidad de las relaciones entre los pacientes y los profesionales de la salud se han asociado con una mayor adherencia (167). Las estrategias posibles para mejorar la adherencia incluyen intervenciones educativas, intervenciones centradas en el comportamiento y el autocontrol, así como intervenciones desde las instituciones. Los médicos también pueden modificar el esquema de profilaxis con el objetivo de mejorar la adherencia. Por ejemplo, la implementación de un régimen de profilaxis graduado para reducir el número de infusiones por semana y en consecuencia del tiempo, así como promover la profilaxis antes de la práctica / juegos (196,197).

Las mejoras en los concentrados de factor, como la disminución de los volúmenes de infusión, las técnicas de administración más fáciles y los productos bioingeniería con vida media más larga, también pueden facilitar las infusiones de factores regulares (198). Otras variables como la situación socioeconómica y la dinámica familiar no son modificables, pero pueden definir subpoblaciones de pacientes que requieren más educación y un seguimiento regular. El apoyo y la educación de los pacientes hemofílicos ha demostrado mejorar la educación y la comprensión de auto-cuidado, y la adherencia al tratamiento (122).

Ho et al (175) sugieren la participación de los pacientes en la creación de regímenes de tratamiento profiláctico individualizado y adaptado, utilizando la historia de sangrado, apoyo telefónico y revisión de tratamiento para mejorar el compromiso de los pacientes en la autogestión de su tratamiento. Estos autores lo definen como concordancia de tratamiento; un acuerdo entre el paciente y el prescriptor sobre la mejor manera en que el paciente puede manejar su tratamiento.

En este sentido, se ha observado que los pacientes hemofílicos motivados, son más propensos a adherirse a los programas de profilaxis. Estos pacientes se caracterizan por presentar una buena relación con sus proveedores de atención de la hemofilia, tienen una creencia en la necesidad de su tratamiento y asocian los síntomas con la falta de tratamiento (194). Broderick et al (199) mostraron que los mensajes cortos de texto (SMS), enviados semanalmente a los niños con hemofilia mejoraban la administración del tratamiento y el registro del mismo.

1.3.8.c ADHERENCIA A LA PROFILAXIS Y EPISODIOS HEMORRÁGICOS

El mantenimiento de altos niveles de adherencia a la profilaxis es crucial para prevenir el sangrado y la artropatía hemofílica. Los episodios hemorrágicos pueden conducir a un daño irreversible, especialmente si está localizada en una articulación o en el sistema nervioso central (46,188,200). Dichos sangrados pueden provocar limitaciones en el funcionamiento diario, una discapacidad motora y cognitiva, así como reducir la participación y la autonomía del paciente.

Varios trabajos han descrito una asociación entre la adherencia a la profilaxis y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia. Du Treil et al (177) describieron una asociación entre el nivel de adherencia y la calidad de vida, medida por una escala de dolor corporal. De manera similar, en el estudio de García Dasi et al (166) también observaron una relación entre el nivel de adherencia a la profilaxis y la calidad de vida, medida a través de un cuestionario (Haemo-QoI).

También hay evidencia que la falta de adherencia puede tener un efecto negativo en los resultados a largo plazo, limitando el funcionamiento físico (176,200,201). Esta evidencia se ha constatado tanto por los resultados de la resonancia magnética (200), como en el número de cirugías ortopédicas (200).

Sin embargo, se sabe poco sobre el impacto del comportamiento no adherente en los episodios de sangrado, siendo limitados los estudios que abordan esta cuestión.

Shapiro et al (170) en un análisis de seis ensayos clínicos de factor VIII , estudiaron el efecto de la adherencia a la profilaxis en la prevención de episodios hemorrágicos. Los pacientes que presentaron una alta adherencia al tratamiento tuvieron tasas más bajas de episodios hemorrágicos en general y articulares no traumáticos en particular.

Garcia Dasi et al (164), también observaron un mayor número de articulaciones diana en los pacientes menos adherentes, así como una mayor aparición de hemorragias articulares. Sin embargo, en otros trabajos como el de Schrijvers et al (202) no observaron ninguna relación entre el nivel de adherencia y los episodios hemorrágicos articulares.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, que se produce como consecuencia del déficit o ausencia de proteínas de la coagulación sanguínea. La enfermedad constituye una de las principales diátesis hemorrágicas congénitas debido a un defecto funcional, de la actividad coagulante del FVIII en la hemofilia A y del FIX en la hemofilia B. Los factores FVIII y FIX, son indispensables en el proceso hemostático para la adecuada generación de trombina y la formación de un coágulo estable (22,23). La hemofilia se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por la aparición de episodios de sangrado debido al fracaso de la hemostasia secundaria o coagulación.

Las manifestaciones clínicas más características son las hemorragias articulares y musculares repetidas. Las manifestaciones articulares se caracterizan por una destrucción prematura de las articulaciones, y el desarrollo de artropatía hemofílica a edades muy precoces, que pueden ocasionar una situación invalidante (42,58). Del mismo modo, las manifestaciones debidas a los episodios hemorrágicos musculares, pueden producir situaciones graves tanto por el grupo muscular afectado como por la duración del episodio hemorrágico. Estos episodios pueden ocasionar pseudotumores hemofílicos y/o el denominado síndrome compartimental con consecuencias sensitivomotoras que requieren cirugía urgente (72,73). Además los episodios hemorrágicos, pueden afectar a otras localizaciones como el aparato urinario y digestivo, cavidad oral, tejido subcutáneo y conjuntivo y el SNC pudiendo comprometer la vida del paciente (74–79).

El tratamiento de la hemofilia en se basa fundamentalmente en la terapia sustitutiva, mediante la reposición de la proteína deficitaria: FVIII para la hemofilia A y FIX para la hemofilia B. La reposición del factor deficitario se realiza mediante la administración intravenosa del mismo, a través de medicamentos constituidos por concentrados de la proteína deficitaria. La dosis, frecuencia y modo de administración dependen del tipo de hemofilia, la localización y gravedad del sangrado, el peso del paciente y la presencia de anticuerpos inhibidores contra el factor administrado. No obstante, el carácter crónico e incurable de la hemofilia requiere la administración intravenosa de estos medicamentos desde el inicio hasta el final de la vida del paciente, aplicando los conocidos esquemas de tratamiento sustitutivo "a demanda" y "en profilaxis".

Por otra parte, diversos autores han constatado que el tratamiento sustitutivo profiláctico continuado de larga duración, consistente en la administración intravenosa regular de concentrados del factor deficitario, previene la aparición de episodios hemorrágicos, el desarrollo de la artropatía hemofílica, así como otras consecuencias derivadas de la enfermedad. Del mismo modo, estos autores consideran que son necesarias cantidades mínimas de factor en plasma, que desarrollen una actividad coagulante suficientemente efectiva para que pueda desarrollarse el proceso de la coagulación de forma adecuada (88–90,98,106).

Además, la prevención de las hemorragias se ha correlacionado con una disminución de los ingresos hospitalarios, y de las visitas médicas, tanto a consultas clínicas como a servicios de urgencias (203). Del mismo modo, también se ha puesto de manifiesto una disminución de los episodios de sangrado asociados a traumatismos, un aumento de la tolerancia a niveles altos de actividad y un mejor rendimiento académico (204,205).

Por todo ello, el tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia, especialmente en la forma grave de la enfermedad, es el tratamiento en profilaxis con medicamentos constituidos con concentrados de factores de la coagulación sanguínea. La efectividad del tratamiento de la hemofilia, y concretamente de la profilaxis, exige una planificación terapéutica correcta y una adherencia o cumplimiento óptimos. La eficacia de los tratamientos puede verse limitada por un bajo nivel de adherencia, reduciéndose la prevención de los episodios hemorrágicos, favoreciéndose la aparición de artropatía hemofílica y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes.

La baja adherencia a los tratamientos es un problema común en las enfermedades que requieren un tratamiento prolongado. Los niveles más bajos de adherencia, corresponden tanto a pacientes con patologías crónicas, en los que el tratamiento requiere cambios en su estilo de vida, con un considerable esfuerzo diario, así como a pacientes que no sienten malestar o riesgo inmediato, como es el caso de la hemofilia.

Son varios los factores que han sido identificados como responsables de una baja adherencia en los pacientes hemofílicos, especialmente en pacientes adolescentes: la falta de conocimiento de la enfermedad, las dificultades que conllevan los accesos venosos, la interferencia en los hábitos cotidianos, el escaso soporte familiar y la rebeldía juvenil.

Todos estos factores han sido descritos como influyentes en la reducción de la adherencia a los tratamientos profilácticos en hemofilia, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, que precisamente son etapas de la vida en las que existe una mayor actividad, y en consecuencia es más necesario el mantenimiento de un nivel de coagulación adecuado.

Por otra parte, el conocimiento sobre el impacto del comportamiento no adherente en los episodios de sangrado es escaso. Sin embargo, es importante cuantificar la adherencia real del paciente al tratamiento prescrito y su relación con los resultados clínicos.

Actualmente no existe un consenso sobre la medida de la adherencia en hemofilia, ni un parámetro clínico que indique el nivel de adherencia de los pacientes. No obstante, diversos estudios han evaluado el grado de adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos con metodología diferente y obteniendo resultados muy dispares. Estos estudios han sido realizados en su mayoría por métodos subjetivos, mediante encuestas y entrevistas realizadas a los pacientes o a sus padres. Estos métodos de medida de adherencia, pueden introducir una distorsión en el verdadero concepto de la misma, por el uso de una medida con un fuerte componente subjetivo.

Sin embargo, son escasos y poco concluyentes, los estudios basados en medidas objetivas de la adherencia, en los tratamientos profilácticos de hemofilia, así como su relación con los episodios de sangrado. En este sentido, la OMS recomienda, en estas situaciones y para obtener una información de la situación real con la mayor exactitud posible, realizar una evaluación multimodal de la adherencia combinando métodos objetivos y subjetivos.

Diversos estudios internacionales, han puesto de manifiesto que los pacientes con hemofilia presentan tasas de falta de adherencia similares a otras poblaciones de enfermedades crónicas. Esta falta de adherencia ha sido descrita como una importante barrera de la profilaxis, a pesar del apoyo de un modelo integral de atención que recibieron la mayoría de los sujetos de los estudios.

Por otra parte, estos estudios incluyen multitud de centros de diversos países, en los cuales cada uno de los países participantes tiene una normativa específica en relación al tratamiento de la hemofilia. Por este motivo, resulta difícil extrapolar los resultados de estos estudios a un país determinado.

Justificación y objetivos

En España, los medicamentos constituidos por concentrados de factores de la coagulación, son considerados medicamentos de Uso Hospitalario (UH), que solamente pueden obtenerse en los Servicios de Farmacia de los centros hospitalarios. En el Hospital Universitario La Paz (HULP), desde el año 2012, la dispensación de estos medicamentos se realiza, mediante una cita concertada en la que se ofrece una consulta de Atención Farmacéutica, que incluye la dispensación de los factores de coagulación para un tiempo determinado de tratamiento. Los pacientes son atendidos de forma individualizada y personalizada por un farmacéutico especialista, lo que permite realizar un seguimiento fármaco-terapéutico de cada paciente en el momento de la dispensación, incluyendo la evaluación de la adherencia al tratamiento.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es evaluar la adherencia al tratamiento profiláctico mediante un método objetivo y su relación con los episodios hemorrágicos, en pacientes hemofílicos adolescentes y adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 12 y 25 años. Además, pretendemos evaluar la percepción subjetiva de estos pacientes a su adherencia, así como los factores que pueden influir sobre la misma.

Para abordar el objetivo principal, nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

1. Cuantificar la adherencia objetiva al tratamiento mediante un método de registros de dispensación de la medicación desde el Servicio de Farmacia del HULP.
2. Conocer la valoración subjetiva del grado de cumplimiento del paciente a su tratamiento: adherencia subjetiva.
3. Analizar la relación entre la adherencia objetiva obtenida y la adherencia subjetiva percibida por el paciente.
4. Analizar la relación entre la adherencia objetiva y los episodios hemorrágicos.
5. Estudiar la relación entre la adherencia objetiva y los principales factores que pueden influir en ella.
6. Identificar los principales factores que le dificultan y facilitan al paciente el cumplimiento de su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El presente trabajo constituye un estudio postautorización observacional, retrospectivo y unicéntrico realizado en el Hospital Universitario La Paz.

Este estudio fue autorizado y clasificado como estudio observacional postautorización (EPA) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según lo establecido en la Orden SAS/3470/ 2009 del 16 de diciembre.

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En el estudio se incluyeron 52 pacientes entre 12-25 años diagnosticados de hemofilia A o hemofilia B, en tratamiento profiláctico con concentrados de factor de la coagulación y en seguimiento por la Unidad de Coagulopatías Congénitas y el Servicio de Farmacia del HULP.

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de hemofilia A o hemofilia B.
- Pacientes con edad entre 12 y 25 años inclusive.
- Pacientes tratados con concentrados de factor de la coagulación en régimen de profilaxis que llevasen al menos 12 meses en tratamiento.
- Pacientes en seguimiento por la la Unidad de Coagulopatías Congénitas y el Servicio de Farmacia del HULP.
- Consentimiento informado firmado por el paciente o por padres, en el caso de pacientes menores de edad (Anexo 1).

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que se excluyeron fueron aquellos con alguno de los siguientes criterios:

- Negativa del paciente o de los padres del paciente en caso de ser menor de edad, a participar en el estudio.
- Pacientes incluidos en un ensayo clínico durante el periodo del estudio.
- Pacientes con presencia de anticuerpos frente al FVIII o al FIX (inhibidor) durante el periodo del estudio.
- Imposibilidad de acceso a la historia clínica.

3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados del total de pacientes a los cuales se les había dispensado factor de la coagulación en el Servicio de Farmacia del HULP durante los años 2012 y 2013.

La inclusión de los pacientes en el estudio se llevo acabo en enero de 2014, momento en el cual los pacientes cumplimentaron un cuestionario para la evaluación subjetiva de su adherencia. Se analizaron de forma retrospectiva lo datos de adherencia objetiva al tratamiento y de evolución clínica de cada paciente durante los dos años anteriores al momento de inclusión (años 2012 y 2013) (**Figura 14**).



Figura 14. - Diseño del estudio.

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.1. VARIABLES GENERALES

Las variables de tipo general recogidas en el estudio fueron fundamentalmente variables sociodemográficas y clínicas, necesarias para la caracterización de nuestra población y sirvieron también para evaluar su influencia en la adherencia al tratamiento profiláctico.

-Variables sociodemográficas:

- Sexo.
- Edad.
- Peso (Kg).

-Variables clínicas:

- Tipo de hemofilia (hemofilia A o hemofilia B) y gravedad de la hemofilia (leve, moderada o grave).
- Antecedentes previos de anticuerpos frente al factor (inhibidor).
- Antecedentes de episodios hemorrágicos articulares (hemartros) y hematomas musculares previos al inicio de la profilaxis.
- Presencia de artropatía hemofílica al inicio del estudio:
 - Sí/no.
 - Localización de la artropatía y lateralidad.
 - Momento de aparición (antes o después del inicio de la profilaxis).

3.4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Para la caracterización de nuestra población y para poder evaluar la adherencia objetiva a la profilaxis, se recogieron variables relacionadas con el tratamiento. Además, estas variables nos sirvieron para evaluar su influencia en la adherencia al tratamiento profiláctico.

Material y métodos

Estas variables fueron:

- Edad de inicio del tratamiento profiláctico.
- Régimen de profilaxis (primaria /secundaria). La definición del tipo de tratamiento profiláctico se realizó siguiendo las recomendaciones del grupo PEDNET (European Pediatric Network for Haemophilia Treatment)(103):
 - Profilaxis primaria: tratamiento continuado que se instaura después de la primera hemorragia articular y antes de los dos años de edad; ó tratamiento continuado que se instaura antes de los dos años de edad en un paciente que no ha sufrido hemorragia articular alguna.
 - Profilaxis secundaria: tratamiento continuado que se instaura después de dos o más hemorragias articulares; o tratamiento continuado que se instaura después de los dos años de edad.
- Duración del tratamiento profiláctico (años).
- Origen del factor de la coagulación: plasmático/recombinante.
- Pauta posológica del tratamiento profiláctico con factor de la coagulación durante los dos años del estudio:
 - Dosis: expresada en UI (Unidades Internacionales) /kg.
 - Frecuencia: cada 48 horas, 3 veces/semana, 2 veces/semana ó 1 vez/semana.
- Documentación de cambios en la pauta posológica del tratamiento profiláctico y las causas que lo motivaron durante la duración del estudio.
- Dosis extras de factor requeridas por episodio de sangrado (UI).
- Responsabilidad de la administración del factor (paciente vs persona autorizada).
- Número total de UI de factor prescritas al año.
- Número total de UI de factor dispensadas al año.

3.4.3. VARIABLES RELACIONADOS CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

Para analizar la evolución clínica de los pacientes durante el periodo del estudio y su relación con la adherencia objetiva al tratamiento profiláctico se recogieron variables clínicas y analíticas:

- Número de episodios hemorrágicos totales/paciente/año.
- Número de episodios hemorrágicos articulares /paciente/año.
- Número de episodios hemorrágicos musculares /paciente/año.
- Número de episodios hemorrágicos en otra localización /paciente/año.
- Localización de los episodios hemorrágicos articulares (tobillo, rodilla, cadera, hombro), musculares y otras localizaciones.
- Número y tipo de procedimientos quirúrgicos articulares durante el periodo de estudio.
- Variables analíticas: hemoglobina (mg/dl), hematocrito (%).

3.4.4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

3.4.4.a CUANTIFICACIÓN OBJETIVA DE LA ADHERENCIA

La variable adherencia objetiva al tratamiento profiláctico se midió de forma retrospectiva para cada paciente del estudio. Se calculó la adherencia objetiva de forma independiente en cada año de estudio (adherencia año 2012 y adherencia año 2013), así como la adherencia global correspondiente a los dos años del estudio (adherencia 2012-2013).

Para su cálculo, se utilizaron los registros de dispensación de factor de la coagulación de cada paciente. Estos registros se obtuvieron del módulo de hemofilia de la aplicación informática de Gestión clínico-económica (Farmatools®) del Servicio de Farmacia.

Material y métodos

Por un lado, se utilizaron las fechas de dispensación correspondientes al año 2012 y 2013 de forma independiente para calcular la adherencia en cada año del estudio (adherencia año 2012 y adherencia año 2013). Por otro lado, para el cálculo de la adherencia global de los dos años (adherencia 2012-2013) se consideró de forma conjunta los registros de dispensación de los dos años como un único periodo de tiempo.

En el cálculo se incluyeron el número de unidades internacionales de factor (UI) dispensado desde la primera fecha de dispensación del año hasta la penúltima, ambas inclusive. El cálculo de la adherencia al tratamiento de cada paciente se realizó, dividiendo el número de UI totales dispensadas entre el número de UI totales previstas y multiplicado por cien.

Las UI totales previstas corresponden a las UI totales de factor necesarias para cumplir el tratamiento profiláctico prescrito en los días incluidos desde la primera fecha de dispensación hasta la última. Para el cálculo de la UI totales previstas, se tuvo en cuenta la dosis y pauta de factor de la coagulación prescrito para cada paciente en el periodo de estudio considerado, así como los cambios de dosis y/o pauta que se efectuaron durante el mismo.

$$\text{Adherencia (\%)} = \text{n}^{\circ} \text{ UI totales dispensadas}^{\text{a}} / \text{n}^{\circ} \text{ UI totales previstas}^{\text{b}} \times 100$$

^aSe utilizan las fechas de dispensación, incluyendo UI dispensadas desde la primera dispensación del año hasta la penúltima (ambas inclusive). ^bUI necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera fecha de dispensación hasta la última.

La variable adherencia obtenida en forma de porcentaje se categorizó en adherencia $\geq 75\%$ y adherencia $<75\%$. Los pacientes con adherencias $\geq 75\%$ se consideraron pacientes adherentes y los pacientes con adherencias $<75\%$ se consideraron como no adherentes.

Las dosis de factor utilizadas por el paciente para cubrir episodios hemorrágicos se consideraron dosis extras (dosis fuera de la profilaxis). Las dosis extras sólo se tuvieron en cuenta en el cálculo de la adherencia cuando el paciente utilizó el factor suministrado por el Servicio de Farmacia.

Sin embargo, cabe mencionar que en nuestro hospital habitualmente los episodios hemorrágicos que requieren dosis extras de factor son evaluados y tratados en la Unidad de Coagulopatías de nuestro centro.

En este caso, el factor administrado al paciente es el existente en la Unidad de Coagulopatías y no el dispensado al paciente para cubrir su profilaxis, por lo que este factor administrado no se tuvo en cuenta en el cálculo de la adherencia a la profilaxis.

3.4.4.b EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA ADHERENCIA

Para la medida de la adherencia subjetiva desde la perspectiva del paciente se desarrolló un cuestionario “*ad hoc*”, que fue entregado al paciente para su cumplimentación en el momento de su inclusión en el estudio (Anexo 2). Los pacientes cumplimentaron el cuestionario en la sala de espera de la consulta de Atención Farmacéutica del Servicio de Farmacia, mientras se les preparaba la medicación que les iba a ser dispensada. En los casos en los que no acudiera el paciente personalmente, se entregó el cuestionario junto a un sobre franqueado para su remisión al Servicio de Farmacia.

El cuestionario incluyó una primera parte relacionada con datos demográficos y de responsabilidad de la administración del factor (paciente o persona responsable). Posteriormente, se incluyeron tres preguntas abiertas para abarcar las cuestiones relativas a las facilidades y dificultades que el paciente encuentra para llevar su tratamiento tal y como se lo prescribe su médico.

A continuación, se incluyó una pregunta que pretendía medir la valoración subjetiva que tiene el paciente sobre su grado de adherencia al tratamiento (mala, regular, buena). El hecho de ofrecer al paciente la alternativa “regular” se hizo con el objeto de identificar pacientes no cumplidores, pero con una percepción subjetiva próxima al cumplimiento.

Posteriormente le siguieron las cuatro preguntas del test Morisk-Green-Levine (147) adaptadas a esta patología. El paciente tenía que responder “SI” o “NO” en cada una de las cuatro preguntas. Se consideraron pacientes adherentes a quienes contestan “NO” a las cuatro preguntas y pacientes no adherentes a quienes contestan “SI” a una o más preguntas.

Además, la suma de varias respuestas del test permite una graduación de la adherencia (alta, moderada o baja) en función del número de “SI” de las respuestas.

Por último, se solicitó la valoración subjetiva del paciente con respecto al esfuerzo, dificultad y capacidad percibida para el cumplimiento de su profilaxis a través de tres escalas numeradas del 0 al 10. El 0 significa en cada caso ningún esfuerzo, ninguna dificultad o nada capaz, y el 10 muchísimo esfuerzo, muchísima dificultad o completamente capaz.

3.4.5. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y SUBJETIVA

La adherencia percibida por el paciente se relacionó con la adherencia objetiva calculada a través de los registros de dispensación correspondientes al año 2013 del estudio. Para establecer dicha relación, se comparó la adherencia objetiva alcanzada ese año y la dicotomizada, con las respuestas del cuestionario “ad hoc”. Se comparó la adherencia objetiva con los resultados del grado de adherencia percibida (mala, regular, buena), con los resultados de las preguntas de el Test Morisk-Green-Levine, así con los resultados del grado de esfuerzo, dificultad y capacidad percibida por el paciente.

3.4.6. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

Para estudiar la relación entre la adherencia objetiva y los episodios hemorrágicos, se relacionó la adherencia objetiva obtenida y la categorizada, con el número de episodios hemorrágicos. Esta relación se estudió de forma global en los dos años del estudio y de forma independiente en cada año del mismo.

3.4.7. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y OTROS FACTORES

Para estudiar la relación entre la adherencia objetiva durante el periodo del estudio y los factores que pueden influir en ella, se estudió la asociación de la adherencia objetiva alcanzada y dicotomizada con la siguientes variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento:

- Edad (<18 ó ≥18 años).
- Tipo de hemofilia.
- Gravedad de la hemofilia.
- Antecedentes de hemartros previos a la profilaxis.

- Presencia de artropatía.
- Edad de inicio de la profilaxis.
- Profilaxis primaria o secundaria
- Duración de la profilaxis.
- Pauta de la profilaxis.
- Responsabilidad en la administración del factor (paciente vs persona autorizada).

3.4.8. FACTORES QUE DIFICULTAN O FACILITAN LA ADHERENCIA

Para la identificación de los factores que dificultan o facilitan la adherencia del paciente se tuvieron en cuenta las respuestas de los pacientes a las tres preguntas abiertas del cuestionario “*ad hoc*” que abarcaban dichos aspectos.

3.5. OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Las variables generales, analíticas y las relacionadas con el tratamiento se obtuvieron de las Historias Clínicas de cada paciente. La pauta posológica del factor de cada paciente se obtuvo del documento de prescripción del Servicio de Hematología. Las UI de factor dispensadas durante el periodo de estudio, se recogieron del módulo de hemofilia de la aplicación informática de Gestión clínico-económica (Farmatools®) del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

El número de episodios hemorrágicos, así como las dosis extras de factor y el peso de cada paciente, se obtuvieron a través de los datos recogidos en la historia farmacoterapéutica del mismo. Estos datos fueron registrados durante la entrevista clínica al paciente, en el momento de la dispensación del factor de la coagulación en la consulta de Atención Farmacéutica. Posteriormente estas variables fueron contrastadas con las registradas en la historia clínica del paciente.

La recogida de las variables se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado previamente al inicio del estudio. Posteriormente, estos datos junto con los resultados del cuestionario de adherencia, fueron transferidos a un CRD en formato Excel® para su posterior procesamiento estadístico.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo de variables

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y asociadas con el tratamiento.

Las variables categóricas se describieron a partir de frecuencias absolutas y porcentajes. La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante la media con su desviación estándar (DE), mediana, cuartiles y valor máximo y mínimo.

Ánalysis comparativo de variables

Se estudió la relación entre las siguientes variables:

- Relación entre la adherencia objetiva (%) y dicotomizada (<75% y ≥75%) con la adherencia subjetiva del paciente (respuestas del cuestionario).
- Relación entre la adherencia objetiva (%) y dicotomizada (<75% ó ≥75%) con el número de episodios hemorrágicos.
- Relación entre la adherencia objetiva (%) y dicotomizada con otros factores que pueden influir en ella.

Para evaluar estas asociaciones, se aplicó la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher (cuando no cumplió criterios para ser usado la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson) cuando se trató de variables cualitativas. La prueba de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis se usaron para determinar la asociación entre variables cuantitativas y cualitativas. Las variables cuantitativas se analizaron con correlaciones bivariadas de Spearman.

Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos, cuando el valor de la p fue menor o igual a 0,05 ($p \leq 0,05$). Los datos se analizaron con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3.7. ASPECTOS ÉTICOS

Siguiendo las directrices sobre estudios observacionales para medicamentos de uso humano, el estudio fue evaluado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes y se veló por el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y lo indicado en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Se elaboró un formulario de consentimiento informado para el paciente que incorporó un documento de información. En este consentimiento informado se incluye la autorización expresa del paciente para consultar los datos recogidos en su historia clínica (Anexo 1).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. PACIENTES DEL ESTUDIO

En el periodo de estudio, se identificaron un total de 68 pacientes varones, con hemofilia A o B con edades comprendidas entre los 12 y 25 años en tratamiento profiláctico con factores de la coagulación en el Hospital Universitario La Paz.

De ellos se excluyeron 16 pacientes, 4 por imposibilidad de acceder a su historia clínica y 12 porque, tras revisar su historia clínica, alternaron el régimen de profilaxis con un régimen a demanda durante el periodo del estudio.

Finalmente incluimos en este estudio un total de 52 pacientes varones que cumplieron los criterios de inclusión.

4.2. VARIABLES GENERALES

4.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes del estudio fue de 17,56 años (DE = 4,24). Veintiocho pacientes fueron menores de 18 años (53,80%) frente a 24 que tenían 18 años o más (46,20 %) (**Tabla 6**). En relación al peso que mostraron los pacientes durante el periodo de estudio, éste se situó en una media de 60,69Kg (DE=16,54) en el año 2012 y 63,13Kg (DE=16,24) en el año 2013 (**Tabla 7**).

Tabla 6.- Edad de los pacientes del estudio.

Edad	
Media (DE)	17,56 años (4,24)
Nºpacientes (%) < 18 años	28 (53,80)
Nºpacientes (%) ≥ 18 años	24 (46,20)

DE = Desviación Estándar.

Tabla 7.- Peso medio de los pacientes del estudio.

Peso (Kg)	2012	2013
Media (DE)	60,69 (16,54)	63,13 (16,24)

DE = Desviación Estándar.

4.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

4.2.2.a TIPO DE HEMOFILIA Y GRAVEDAD

Cuarenta y dos pacientes estaban diagnosticados de hemofilia A constituyendo el 80,80% de la cohorte del estudio, mientras que 10 pacientes estaban diagnosticados de hemofilia B (19,20%).

Con respecto a la gravedad de la hemofilia, 46 pacientes (88,50%) presentaban la forma grave de la enfermedad, mientras que 5 pacientes (9,60%) la forma moderada, y sólo 1 (1,90%) presentó la forma leve de la enfermedad (**Tabla 8**).

De los 42 pacientes diagnosticados de hemofilia A, 40 pacientes (95,24%) presentaban la forma grave de la enfermedad, frente a 1 paciente (2,38%) que presentaban la forma moderada y otro la forma leve (2,38%). De los 10 pacientes diagnosticados de hemofilia B, 6 pacientes (60%) presentaban la forma grave, mientras que los otros 4 pacientes (40%) la hemofilia era moderada (**Tabla 9**).

Tabla 8.- Tipo de hemofilia y gravedad de los pacientes del estudio.

Variable	N° Pacientes	Porcentaje %
Tipo de hemofilia		
Hemofilia A	42	80,80
Hemofilia B	10	19,20
Gravedad		
Grave	46	88,50
Moderada	5	9,60
Leve	1	1,90

Tabla 9.- Distribución de la gravedad según el tipo de hemofilia.

Tipo de hemofilia	N° Grave (%)	N° Moderada (%)	N° Leve (%)
Hemofilia A (N°=42)	40 (95,24)	1 (2,38)	1(2,38)
Hemofilia B (N°=10)	6 (60)	4 (40)	0

N°= número de pacientes.

4.2.2.b ANTECEDENTES PREVIOS DE INHIBIDOR

De los pacientes incluidos en el estudio, 6 (11,50%) presentaron antecedentes previos de anticuerpos frente al factor de la coagulación (inhibidor). Los 6 pacientes estaban diagnosticados de hemofilia A grave. En 4 de los 6 pacientes el diagnóstico del inhibidor se produjo antes de iniciar la profilaxis, mientras que en los otros 2 pacientes el diagnóstico del inhibidor se produjo durante el tratamiento profiláctico (**Tabla 10**).

Tabla 10.- Antecedentes previos de inhibidor en los pacientes del estudio.

Antecedentes de inhibidor	N°pacientes	Porcentaje %
No	46	88,50
Si	6	11,50
- Antes de la profilaxis	4	66,67
- Durante la profilaxis	2	33,33

4.2.2.c ANTECEDENTES DE HEMARTROS Y HEMATOMAS MUSCULARES

En relación a los antecedentes de hemartros previos al inicio de la profilaxis, el 75% de nuestra cohorte de pacientes (39 pacientes) presentó antecedentes de hemartros mientras que el 25% (13 pacientes) no presentó hemartros previos a la profilaxis.

Resultados

De los 39 pacientes que presentaron hemartros, en 23 de ellos (59%) afectaron a más de una articulación frente a 16 pacientes (41%), en el que los hemartros sólo afectaron a una articulación. Los hemartros se localizaron mayoritariamente en tobillo, seguido de rodilla, codo, cadera y hombro (**Tabla 11**).

En cuanto a los episodios musculares (datos no disponibles en 6 pacientes), 25 pacientes (54,30%) presentaron antecedentes documentados de hematomas musculares previos al inicio de la profilaxis, frente a 21 (45,70%) que no presentaron episodios hemorrágicos musculares (**Tabla 11**).

Tabla 11.- Antecedentes de hemartros y hematomas musculares previos a la profilaxis.

Antecedentes de hemartros	NºPacientes (%)
Hemartros previos a la profilaxis	
No	13 (25,00)
Si	39 (75,00)
Nº de localizaciones diferentes	
1	16 (41,00)
2	10 (25,60)
3	10 (25,60)
4	3 (7,8)
Localización	
Tobillo	34 (87,20)
Rodilla	22 (56,40)
Codo	16 (41,00)
Cadera	4 (10,30)
Hombro	2 (5,10)
Antecedentes de hematomas musculares	NºPacientes (%)^a
No	21 (45,70)
Si	25 (54,30)

^a Datos no disponibles en 6 pacientes.

4.2.2.d PRESENCIA DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

En el momento de su inclusión en el estudio, 36 pacientes (69,20%) no presentaban artropatía, mientras que 16 (30,80%) presentaban artropatía en diferentes localizaciones. Todos los pacientes con artropatía estaban diagnosticados de hemofilia grave, 14 de hemofilia A y 2 de hemofilia B.

En 4 pacientes (25%) la artropatía fue diagnosticada antes de iniciar la profilaxis, mientras que en los otros 12 pacientes (75%) el diagnóstico de la artropatía se produjo una vez iniciada la profilaxis. La edad media de los pacientes que presentaban artropatía se situó en 19,5 años (DE= 4,18).

Doce de los 16 pacientes (75%) sólo presentaban artropatía en una articulación mientras que en los otros 4 pacientes (25%) la artropatía afectaba a más de una articulación. Las articulaciones más frecuentemente implicadas fueron tobillo, rodilla y codo. La artropatía de tobillo estuvo presente en 14 pacientes siendo en 4 de ellos bilateral. Mientras que la artropatía de rodilla estuvo presente en 5 pacientes y de éstos sólo en un caso fue bilateral (**Tablas 12 y 13**).

Tabla 12.-Pacientes con artropatía al inicio del estudio.

Presencia de artropatía	Nº Pacientes (%)
NO	36 (69,20)
SI	16 (30,80)

Tabla 13. - Características de los pacientes con artropatía al inicio del estudio (N=16).

Variable	NºPacientes (%)
Tipo de hemofilia	
Hemofilia A grave	14 (87,50)
Hemofilia B grave	2 (12,50)
Presencia de artropatía	
Antes de la profilaxis	4 (25,00)
Después del inicio de la profilaxis	12 (75,00)
Nº de articulaciones afectadas	
1	12 (75,00)
2	1 (6,25)
3	3 (18,75)
Localización de la artropatía	
Tobillo	14 (87,50)
Tobillo bilateral	4 (25,00)
Rodilla	5 (31,30)
Rodilla bilateral	1 (6,30)
Codo	4 (25,00)

4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

La población estudiada inició la profilaxis entre el primer año de vida y los 13 años de edad, situándose la media en los 5,10 años (DE=3,45). Cabe destacar que la edad de inicio de la profilaxis en los pacientes con artropatía fue ligeramente superior al resto de la población, situándose la media de edad en 6,79 años (DE= 4,1 años). Además, esta media de edad fue todavía mayor en los 4 pacientes que presentaban la artropatía antes del inicio de la profilaxis, siendo en este caso de 12,92 años (DE=0,51).

En relación al tipo de profilaxis que iniciaron los pacientes del estudio, 42 pacientes (80,8%) procedían de una profilaxis secundaria, mientras que 10 (19,2%) iniciaron una profilaxis primaria. Todos los pacientes que presentaban artropatía al inicio del estudio (16 pacientes) procedían de una profilaxis secundaria.

La duración de la profilaxis en los pacientes del estudio se situó entre 2 y 23 años, encontrándose una duración media de 12,55 años (DE= 4,70).

En cuanto al origen del factor de coagulación administrado durante el periodo del estudio, 30 pacientes (57,70%) estuvieron en tratamiento con factor de origen recombinante y 22 pacientes (42,30%) con factor de origen plasmático (**Tabla 14**).

La dosis media de factor prescrita en cada administración a los pacientes del estudio, en función del tipo de hemofilia y en cada año del estudio se muestra en la **Tabla 15**.

En relación al régimen de profilaxis, éste osciló desde administraciones cada 48 horas, 3, 2 y 1 vez por semana, dependiendo del tipo de hemofilia y gravedad que presentaban los pacientes (**Tabla 16**).

Tabla 14.- Variables relacionadas con el tratamiento.

Variable	Resultado
Edad inicio de la profilaxis (años)	
Media (DE)	5,10 (3,45)
Mediana (Q1-Q3)	4,28 (2,18-7,46)
Mínimo-máximo	0,15-13,57
Régimen de profilaxis: N (%)	
Primaria	10 (19,20)
Secundaria	42 (80,80)
Duración de la profilaxis (años)	
Media (DE)	12,55 (4,70)
Mediana (Q1-Q3)	13,00 (9-16)
Mínimo-máximo	2-23
Origen factor administrado: N (%)	
Recombinante	30 (57,70)
Plasmático	22 (42,30)

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil. N= Número de pacientes.

Tabla 15.- Dosis de factor (UI/Kg) en cada administración del tratamiento profiláctico.

UI de Factor/kg		2012	2013
Hemofilia A N=42	Media (DE)	39,60 (9,59)	38,25 (9,78)
	Mediana (Q1-Q3)	39,25 (32,30-46,02)	38,50 (29,64-46,02)
	Mínimo-máximo	21,51-66,67	21,05-58,48
Hemofilia B N=10	Media (DE)	37,43 (5,08)	35,28 (5,80)
	Mediana (Q1-Q3)	38,46 (27,52-41,97)	37,10 (29,2-40,41)
	Mínimo-máximo	27,78-42,86	27,80-42,86

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil, UI/kg =Unidades Internacionales/ Kg de peso.

Resultados

Tabla 16.- Distribución de la pauta de administración prescrita según el tipo de hemofilia y gravedad.

Tipo de hemofilia y gravedad		Nº pacientes (%)			
		Pauta de administración 2012-2013 ^a			
		1 vez/sem	2 veces/sem	3 veces/sem	Cada 48horas
Hemofilia A N=42	Grave	0	4 (9,52)	18 (42,86)	18 (42,86)
	Moderada	0	0	1 (2,38)	0
	Leve	0	0	1 (2,38)	0
Hemofilia B N=10	Grave	2 (20)	4 (40)	0	0
	Moderada	2 (20)	2 (20)	0	0
	Leve	0	0	0	0

^asólo un paciente cambio de pauta (de 3 a 2 veces a la semana) a finales del año 2013.

4.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

4.4.1. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS TOTALES

La media de episodios hemorrágicos totales de los pacientes durante los dos años del estudio calculados como un único periodo fue de 3,42 (DE= 4,79) episodios. La media de episodios hemorrágicos por año analizado de forma independiente fue diferente, 1,28 (DE=2,88) durante el año 2012 mientras que en el año 2013 se obtuvo una media de 2,12 (DE= 2,67) episodios (**Tabla 17**).

El número de episodios hemorrágicos totales por paciente durante el periodo de estudio osciló entre 0-28. Once pacientes (22%) no presentaron ningún episodio mientras que los 39 pacientes restantes (78%) presentaron entre 1-28 episodios hemorrágicos totales.

El número de episodios hemorrágicos totales por paciente analizado de forma independiente en cada año del estudio osciló entre 0-16 en el año 2012 y 0-12 en el año 2013.

Veinticinco pacientes (50%) no presentaron ningún episodio hemorrágico durante el año 2012 mientras que los 25 pacientes restantes (50%) presentaron entre 1-16 episodios hemorrágicos durante ese año. Sin embargo, en el año 2013 fueron 15 pacientes (28,85%) los que no presentaron ningún episodio hemorrágico mientras que 37 pacientes (71,15%) presentaron entre 1-12 episodios hemorrágicos.

4.4.2. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS ARTICULARES

La media de episodios hemorrágicos articulares totales durante los dos años del estudio calculados como un único periodo fue de 0,98 (DE= 2,27) episodios. La media de episodios hemorrágicos por año analizado de forma independiente fue similar, alcanzándose un valor de 0,48 (DE= 1,88) durante el año 2012 y 0,5 (DE= 0,83) en el año 2013 (**Tabla 17**).

El número de episodios hemorrágicos articulares totales por paciente durante el periodo de estudio osciló entre 0-15 episodios. Treinta pacientes (60%) no presentaron ningún episodio hemorrágico articular durante los dos años del estudio mientras que 20 pacientes (40%) presentaron entre 1-15 episodios.

El análisis del número de episodios hemorrágicos articulares por paciente analizado de forma independiente en cada año del estudio osciló entre 0-13 en el año 2012 y 0-3 en el año 2013. Durante el año 2012, 41 pacientes (82%) no presentaron ningún episodio hemorrágico articular frente a 9 pacientes (18%) que presentaron entre 1-13 episodios. Sin embargo, en el año 2013 fueron 35 pacientes (67,31%) los que no presentaron ningún episodio hemorrágico mientras que 17 pacientes (32,69%) presentaron entre 1-3 episodios hemorrágicos.

Con respecto a la localización de los episodios hemorrágicos articulares, las articulaciones más frecuentemente implicadas fueron las articulaciones del codo, rodilla, tobillo y hombro. La distribución del total de episodios hemorrágicos articulares según su localización en cada año del estudio, se muestran en las **Figuras 15 y 16**.

4.4.3. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS MUSCULARES

El número de episodios hemorrágicos de localización muscular durante el periodo de estudio fue en general bajo.

La media de episodios hemorrágicos musculares totales durante los dos años de estudio considerados como un único periodo fue de 0,14 (DE=0,35) episodios. La media de episodios hemorrágicos musculares por año analizado de forma independiente fue de 0,04 (DE = 0,19) durante el año 2012 y 0,10 (DE = 0,29) durante el año 2013 (**Tabla 17**).

Sólo 7 pacientes (14%) presentaron un episodio hemorrágico a nivel muscular durante los dos años del estudio mientras que 43 pacientes (86%) no presentaron ninguno. Dos pacientes presentaron episodios hemorrágicos musculares durante el año 2012, que se localizaron en el músculo deltoides y gemelo y 5 pacientes durante el año 2013 que se localizaron en el muslo (4 pacientes), y músculo psoas (1 paciente).

4.4.4. NÚMERO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS EN OTRAS LOCALIZACIONES

Los episodios hemorrágicos que implicaron otra localización diferente a la articular y a la muscular fueron los más frecuentes. Estos episodios incluyeron epistaxis, hemorragias en la cavidad oral, hematuria y hematomas superficiales.

La media de estos episodios durante los dos años de estudio considerados como un único periodo fue de 2,30 (DE= 4,38) episodios. La media de episodios hemorrágicos por año analizado de forma independiente fue notablemente diferente, siendo de 0,76 (DE= 2,33) en el año 2012 frente a 1,52 (DE= 2,59) en el año 2013 (**Tabla 17**).

El número de estos episodios por paciente durante el periodo de estudio, osciló entre 0-28 episodios. Sólo 18 pacientes (36%) no presentaron ningún episodio en otra localización durante los dos años del estudio frente a 32 pacientes (64%) que presentaron entre 1-28 episodios. Analizados de forma independiente en cada año del estudio osciló entre 0-16 episodios en el año 2012 y 0-12 en el año 2013.

No presentaron ningún episodio en otra localización 33 pacientes (66%) en el año 2012, mientras que 17 pacientes (34%) presentaron entre 1-16 episodios. Sin embargo, en el año 2013 fueron 22 (42,31%) los que no presentaron ningún episodio en otra articulación mientras que 30 (57,69%) presentaron entre 1-12 episodios.

Tabla 17.-Episodios hemorrágicos durante el periodo de estudio.

EPISODIOS HEMORRÁGICOS		Año 2012 (N=50) ^a	Año 2013 (N=52)	Años 2012-2013 (N=50) ^a
Episodios hemorrágicos totales	Nº episodios	64	110	171
	Nº (%) pacientes sin episodios	25 (50)	15 (28,85)	11 (22)
	Nº (%) pacientes ≥1 episodio	25 (50)	37 (71,15)	39 (78)
	Media (DE)	1,28 (2,88)	2,12 (2,67)	3,42 (4,79)
	Mediana (Q1-Q3)	0,5 (0-1,25)	1,5 (0-3)	2,5 (1-4)
	Mínimo-máximo ^b	0-16	0-12	0-28
Episodios hemorrágicos articulares	Nº episodios	24	26	49
	Nº (%) pacientes sin episodios	41 (82)	35 (67,31)	30 (60)
	Nº (%) pacientes ≥1 episodio	9 (18)	17 (32,69)	20 (40)
	Media (DE)	0,48 (1,88)	0,5 (0,83)	0,98 (2,27)
	Mediana (Q1-Q3)	0,00 (0-0)	0,00 (0-1)	0,00 (0-1)
	Mínimo-máximo ^b	0-13	0-3	0-15
Episodios hemorrágicos musculares	Nº episodios	2	5	7
	Nº (%) pacientes sin episodios	48 (96)	47 (90,38)	43 (86)
	Nº (%) pacientes ≥1 episodio	2(4)	5 (9,62)	7 (14)
	Media (DE)	0,04 (0,19)	0,10 (0,29)	0,14 (0,35)
	Mediana (Q1-Q3)	0,00 (0-0)	0,00 (0-0)	0,00 (0-0)
	Mínimo-máximo ^b	0-1	0-1	0-1
Episodios hemorrágicos en otra localización	Nº episodios	38	79	115
	Nº (%) pacientes sin episodios	33 (66)	22 (42,31)	18 (36)
	Nº (%) pacientes ≥1 episodio	17 (34)	30 (57,69)	32 (64)
	Media (DE)	0,76 (2,33)	1,52 (2,59)	2,30 (4,38)
	Mediana (Q1-Q3)	0,00 (1-0)	1,00 (0-2)	1,00 (0-2,25)
	Mínimo-máximo ^b	0-16	0-12	0-28

^aDatos no disponibles en 2 pacientes durante el año 2012 y 2012-2013. ^b dato referido por paciente. DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil. N= Número de pacientes.

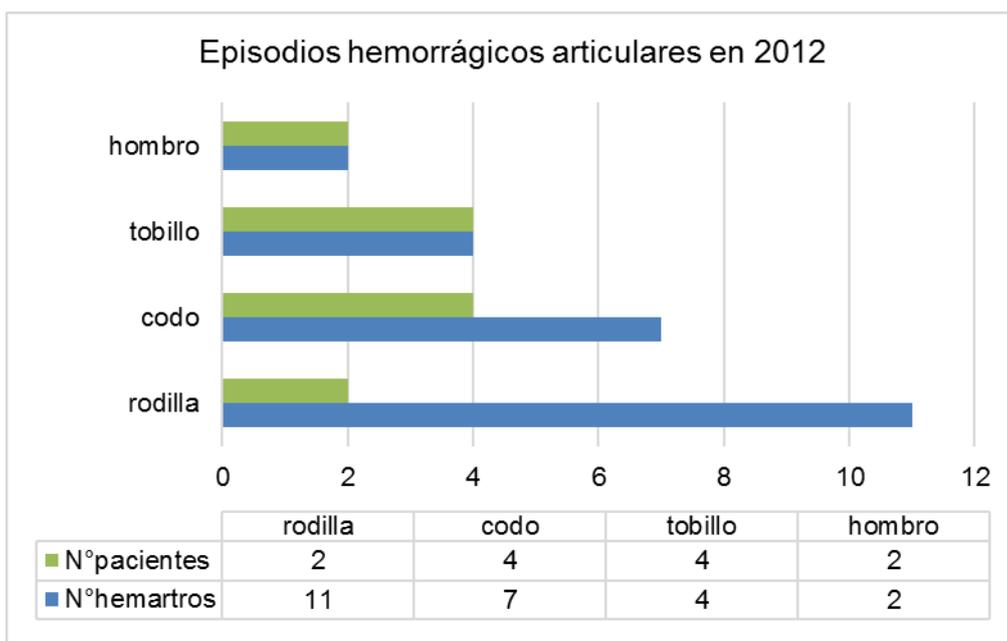


Figura 15.- Localización de los episodios hemorrágicos articulares (hematomos) durante el año 2012.

N° pacientes con hematomos = 9
 N° hematomos totales/año = 24.

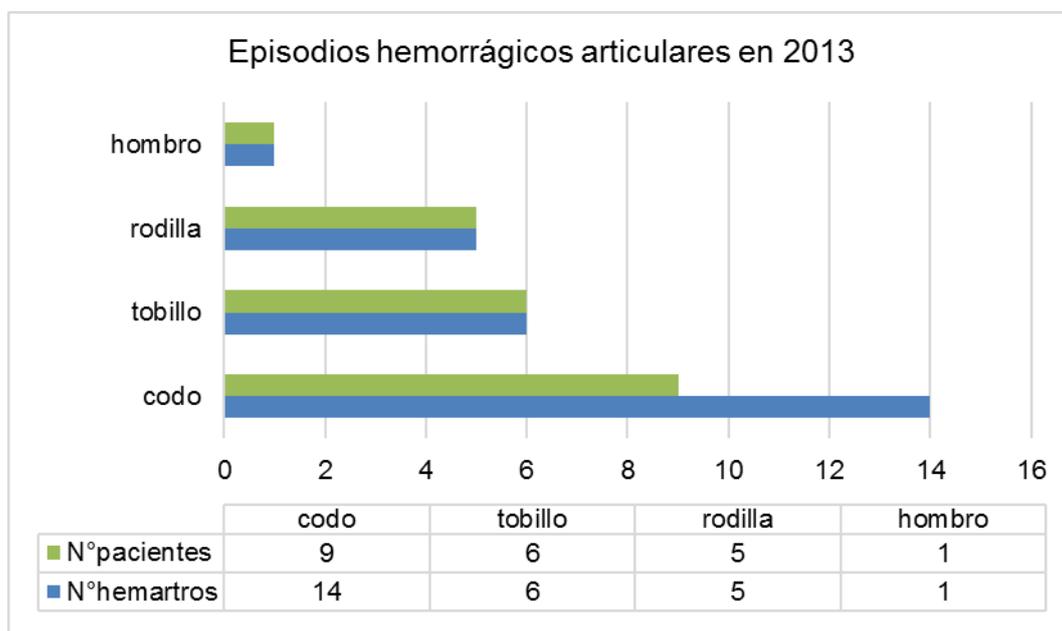


Figura 16.- Localización de los episodios hemorrágicos articulares (hematomos) durante el año 2013.

N°pacientes con hematomos= 17
 N°hematomos totales/año = 26.

4.4.5. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS ARTICULARES

Durante el periodo de estudio, sólo un paciente fue sometido a una intervención quirúrgica articular que consistió en una sinoviortesis en ambas rodillas. Este paciente presentaba una artropatía de rodilla bilateral, diagnosticada antes del inicio del tratamiento profiláctico. Además, durante el periodo de estudio presentó sinovitis crónica en ambas rodillas con episodios hemorrágicos asociados.

4.4.6. VARIABLES ANALÍTICAS

Las variables analíticas hemoglobina y hematocrito de los pacientes permanecieron dentro de la normalidad durante el tiempo del estudio (**Tabla 18**).

Tabla 18.- Variables analíticas de los pacientes del estudio.

Variables analíticas		Año 2012 (N=28) ^a	Año 2013 (N=40) ^b
Hemoglobina (mg/dl)	Media (DE)	14,23 (1,22)	14,89 (1,04)
	Mediana (Q1-Q3)	14,20 (13,22-15,40)	14,87 (14,22-15,67)
	Mínimo-máximo	11,55-16,20	12,80-16,85
Hematocrito (%)	Media (DE)	41,48 (6,33)	45,53 (3,22)
	Mediana (Q1-Q3)	42,70 (39,50-44,80)	45,32 (43,07-47,52)
	Mínimo-máximo	38,20-48,90	39,90-53,25

^aDatos no disponibles en 24 pacientes. ^bDatos no disponibles en 12 pacientes. DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil. N= Número de pacientes.

4.5. ADHERENCIA A LA PROFILAXIS

4.5.1. CUANTIFICACIÓN DE LA ADHERENCIA OBJETIVA

La adherencia media global de los pacientes obtenida mediante el análisis de los registros de dispensación correspondientes a los dos años del estudio, fue del 85,00% (DE= 21,29%). La adherencia media correspondiente a cada año de estudio analizado de forma independiente fue similar, alcanzando el 86,71% (DE =20,02%) en el año 2012 y el 85,72% (DE = 23,72%) en el año 2013 (**Tabla 19**).

Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de adherencias alcanzadas en cada año del estudio, ni entre éstas con la adherencia global ($p>0,05$) (**Figura 17**).

En los dos años de estudio se observaron pacientes con adherencias superiores al 100%. En el año 2012, 10 pacientes mostraron adherencias objetivas superiores al 100%, con una media de adherencia de 112,28 (DE=11,05) y en el año 2013 fueron 12 pacientes, con una media de adherencia de 113,47 (DE= 16,25).

Tabla 19.- Adherencia objetiva calculada a través del análisis de los registros de dispensación.

Adherencia objetiva %	Año 2012 (N=50) ^a	Año 2013 (N=52)	Años 2012-2013 (N=50) ^a
Media (DE)	86,71 (20,02)	85,72 (23,72)	85,00 (21,29)
Mediana (Q1-Q3)	88,89 (77,47-99,39)	86,76 (73,70-99,90)	87,00 (72,78-97,36)
Mínimo-máximo ^b	42,78-135,56	32,65-152	31,20-142,83

^a Datos no disponibles en 2 pacientes durante el año 2012 y 2012-2013. ^b Dato referido por paciente. DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil. N= Número de pacientes.

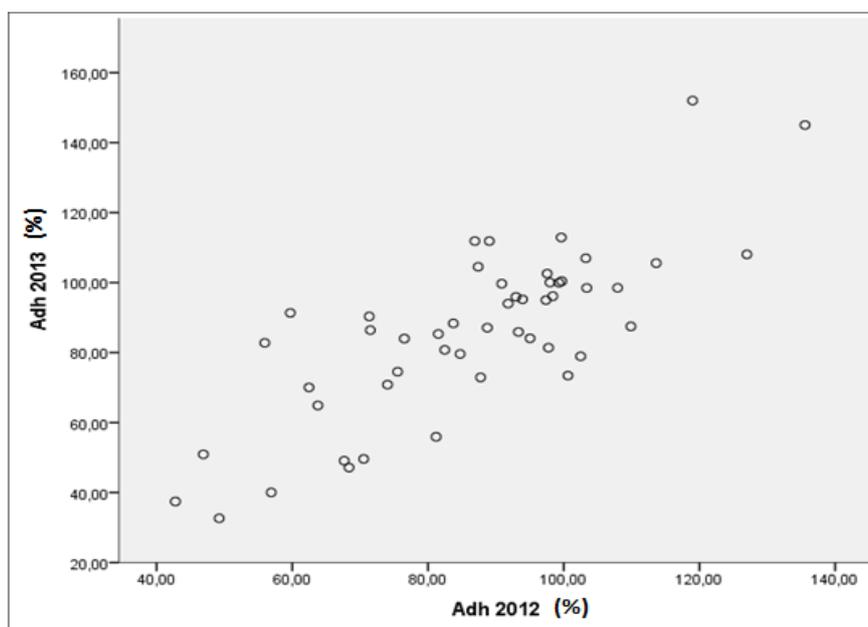


Figura 17.- Diagrama de dispersión correspondiente a los porcentajes de adherencia de cada paciente en el año 2012 y 2013.

Durante los dos años de estudio 36 pacientes (72,00%) mostraron una adherencia objetiva igual o superior al 75%, mientras que 14 pacientes (28,00%) mostraron una adherencia inferior al 75%. La adherencia media en el grupo de pacientes con adherencia $\geq 75\%$ fue del 95,00% (DE= 14,18) frente a una media de adherencia del 59,28% (DE= 13,33) en el grupo de pacientes con adherencias $<75\%$.

Los resultados de adherencia analizados para cada año de estudio fueron similares. Tanto en el año 2012 como en el año 2013, un total de 14 pacientes mostraron adherencias objetivas inferiores al 75%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia dicotomizada en ambos años ($p>0,05$) (Tabla 20).

Tabla 20.- Adherencia objetiva dicotomizada.

Adherencia objetiva dicotomizada		Año 2012 (N=50)^a	Año 2013 (N=52)	Años 2012-2013 (N=50)^a
Adh$\geq 75\%$	Nºpacientes (%)	36 (72)	38 (73,10)	36 (72)
	Media (DE)	96,50 (13,09)	96,52 (15,99)	95,00 (14,18)
	Mediana (Q1-Q3)	96,21 (87,57-101,56)	95,11 (85,32-102,56)	93,98 (85,64-100,11)
	Mínimo-máximo ^b	75,53-135,56	76,32-152	75,39-142,83
Adh$<75\%$	Nºpacientes (%)	14 (28)	14 (26,90)	14 (28)
	Media (DE)	61,51 (9,85)	56,39 (14,58)	59,28 (13,33)
	Mediana (Q1-Q3)	63,12 (55,95-70,52)	53,43 (47,14-70,83)	62,53 (48,35-68,61)
	Mínimo-máximo ^b	42,78-74,04	32,65 -74,53	31,20-74,98

^aDatos no disponibles en 2 pacientes durante el año 2012 y 2012-2013. ^bdato referido por paciente. DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil. N= Número de pacientes.

4.5.2. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA SUBJETIVA

De los 52 pacientes incluidos en el estudio, 43 (82,70%) cumplieron el cuestionario "ad hoc". En relación a la valoración subjetiva percibida por los pacientes sobre su grado de adherencia al tratamiento profiláctico (buena, regular, mala), 36 de los 43 pacientes (83,72%) que cumplieron el cuestionario valoraron su adherencia como "buena", mientras que 7 de los 43 pacientes (16,28%) la valoraron como "regular". Ninguno de los pacientes que completó el cuestionario valoró su adherencia como "mala" (**Figura 18**).

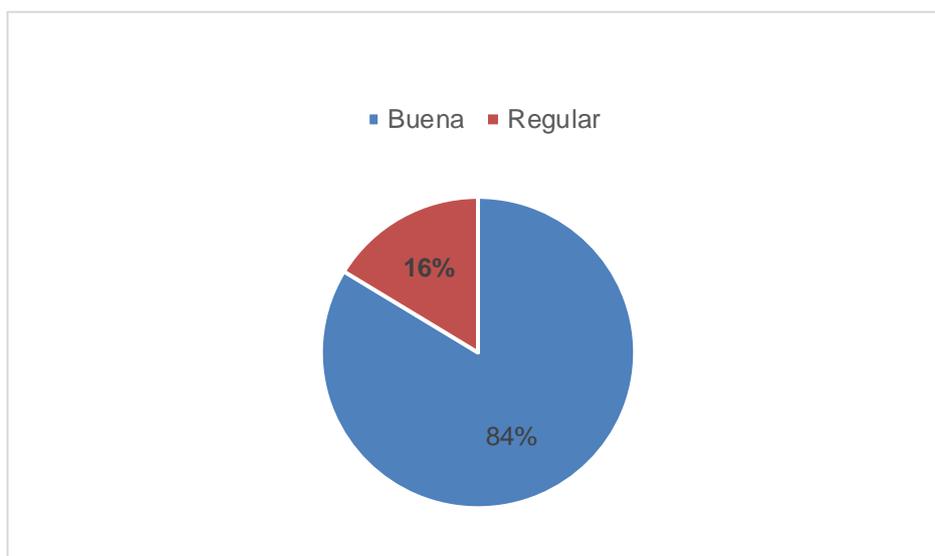


Figura 18.- Grado de adherencia subjetiva percibida por los pacientes.

En cuanto a las respuestas de los pacientes a las preguntas del test de Morisk-Green-Levine adaptado de la encuesta, los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 21**.

De los 43 pacientes que cumplieron el cuestionario, 21 de ellos (48,8%) afirmaron que olvidan ponerse el factor en alguna ocasión, mientras que los 22 pacientes restantes (51,2%) respondieron que no. Con respecto a la pregunta "¿Te despistas con el día en que debes ponerte el factor?" sólo 11 pacientes (25,6%) afirmaron que sí frente a 32 pacientes (74,4%) que respondieron que no.

A la pregunta, "Cuando te encuentras bien ¿Dejas de ponértelo?" sólo 6 pacientes (14%) afirmaron que sí dejan de ponérselo cuando se encuentran bien, frente a 37 pacientes que indicaron que no. Por último, a la pregunta del test "Si alguna vez te sientes mal ¿Dejas de ponértelo?" ningún paciente respondió afirmativamente.

Tabla 21.- Respuestas al test de Morisk-Green-Levine (adaptado) de los pacientes que respondieron el cuestionario.

PREGUNTAS TEST DE MORISK-GREEN-LEVINE	RESPUESTAS	
	SI	NO
	Nº pacientes (%)	Nº pacientes (%)
<i>¿Te olvidas alguna vez de ponerte el factor?</i>	21 (48,8)	22 (51,2)
<i>¿Te despistas con el día en que debes ponerte el factor?</i>	11 (25,6)	32 (74,4)
<i>Cuando te encuentras bien ¿Dejas de ponértelo?</i>	6 (14)	37 (86)
<i>Si alguna vez te sientes mal ¿Dejas de ponértelo?</i>	0 (0)	43 (100)

De los 43 pacientes que respondieron a las 4 preguntas del test, 24 de ellos (55,80%) respondieron afirmativamente a alguna de las 4 preguntas realizadas (pacientes no adherentes). El 44,20% restante (19 pacientes), no respondieron afirmativamente a ninguna de las 4 preguntas (pacientes adherentes). Ningún paciente respondió afirmativamente a más de 2 preguntas del test (**Tabla 22**).

Tabla 22.- Número de pacientes con respuestas afirmativas en el test Morisk-Green-Levine (adaptado) de los pacientes que respondieron al cuestionario.

Pacientes con respuesta "si" a:	Nºpacientes	Porcentaje %
0 preguntas	19	44,20
1 preguntas	10	23,25
2 preguntas	14	32,55
3 preguntas	0	0
4 preguntas	0	0

Los resultados de las preguntas del cuestionario que hacían referencia a la valoración subjetiva del paciente sobre su capacidad, esfuerzo y dificultad percibida para el cumplimiento de su profilaxis a través de tres escalas numeradas del 0 al 10, se muestran en las **Tablas 23-25**.

Resultados

A la pregunta “¿Hasta qué punto **te sientes capaz** de seguir el tratamiento tal y como te lo dice tu médico?”, donde el 0 es nada capaz y el 10 totalmente capaz, 24 de los 43 pacientes (55,8%) indicaron sentirse completamente capaz de seguir el tratamiento profiláctico (**Tabla 23**).

A la pregunta “En la actualidad, ¿cuánto **esfuerzo te cuesta** seguir el tratamiento?” donde el 0 es ningún esfuerzo y el 10 muchísimo esfuerzo, más del 50% de los pacientes que cumplimentaron la encuesta, manifestaron que seguir la profilaxis les supone poco o ningún esfuerzo (**Tabla 24**).

A la pregunta “En concreto, para ti, ¿cuánta **dificultad te supone** seguir el tratamiento?” donde el 0 es ninguna dificultad y el 10 muchísima dificultad, más del 50% de los pacientes que cumplimentaron la encuesta, manifestaron que seguir la profilaxis les supone poco o ningún esfuerzo (**Tabla 25**).

Tabla 23.- Respuestas a la pregunta del cuestionario “¿Hasta qué punto te sientes capaz de seguir el tratamiento tal y como te lo dice tu médico?”.

Resultados de las respuestas escala de 0-10	Nºpacientes	Porcentaje %
0 “Nada capaz”	0	0
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	1	2,3
5	2	4,7
6	2	4,7
7	3	6,9
8	8	18,6
9	3	7,0
10 “Completamente capaz”	24	55,8

Escala de 0-10 donde 0 significa nada capaz y el 10 totalmente capaz.

Tabla 24.- Respuestas a la pregunta del cuestionario “En la actualidad, ¿cuánto esfuerzo te cuesta seguir el tratamiento?”.

Resultados de las respuestas escala de 0-10	Nºpacientes	Porcentaje %
0 “Ningún esfuerzo”	16	37,2
1	8	18,6
2	4	9,3
3	1	2,3
4	1	2,3
5	4	9,3
6	3	7,0
7	3	7,0
8	1	2,3
9	0	0
10 “Muchísimo esfuerzo”	2	4,7

Escala de 0-10 donde 0 significa ningún esfuerzo y el 10 muchísimo esfuerzo.

Tabla 25.- Respuestas a la pregunta del cuestionario “En concreto, para tí, ¿cuánta dificultad te supone seguir el tratamiento?”.

Resultados de las respuestas escala de 0-10	Nºpacientes	Porcentaje %
0 “Ninguna dificultad”	18	41,9
1	6	14,0
2	5	11,6
3	3	7,0
4	2	4,7
5	3	7,0
6	2	4,7
7	3	7,0
8	0	0
9	0	0
10 “Muchísima dificultad”	1	2,3

Escala de 0-10 donde 0 significa ninguna dificultad y el 10 muchísima dificultad.

4.6. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y LA SUBJETIVA

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la adherencia objetiva calculada a través de los registros de dispensación durante el año 2013 y la valoración subjetiva de la adherencia por parte del paciente (“buena” o “regular”) a través del cuestionario *ad hoc* ($p=0.004$).

Resultados

Los pacientes que percibieron su adherencia a la profilaxis como “buena” alcanzaron una adherencia medida en porcentaje a través de los registros de dispensación significativamente mayor que los pacientes que percibieron su adherencia como “regular” (Tabla 26).

Tabla 26.- Relación entre la adherencia objetiva y subjetiva.

Adherencia subjetiva	Adherencia objetiva 2013		p-valor
	Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
Buena (N=36)	92,62 (20,75)	95,11 (79,11-103,48)	0,004
Regular (N=7)	60,28 (23,60)	50,93 (37,44-84,07)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

También se observó esta relación al estudiar los pacientes con adherencia $\geq 75\%$, frente a los pacientes con adherencia $<75\%$.

El 80,6% de los pacientes que valoraron su adherencia como buena mostraron una adherencia objetiva $\geq 75\%$, mientras que el 19,4% restante de pacientes que valoraron su adherencia como buena mostraron valores de adherencia objetiva $<75\%$. El 57,1% de los pacientes que valoraron su adherencia como regular, alcanzaron un valor de adherencia objetiva según los registros de dispensación $<75\%$. Sin embargo, el 42,9% de los pacientes que valoraron su adherencia como regular obtuvieron una adherencia objetiva según los registros de dispensación $\geq 75\%$ (Figura 19). No obstante, en este caso la diferencia no alcanzó la significación estadística, aunque estuvo próxima ($p=0,058$)

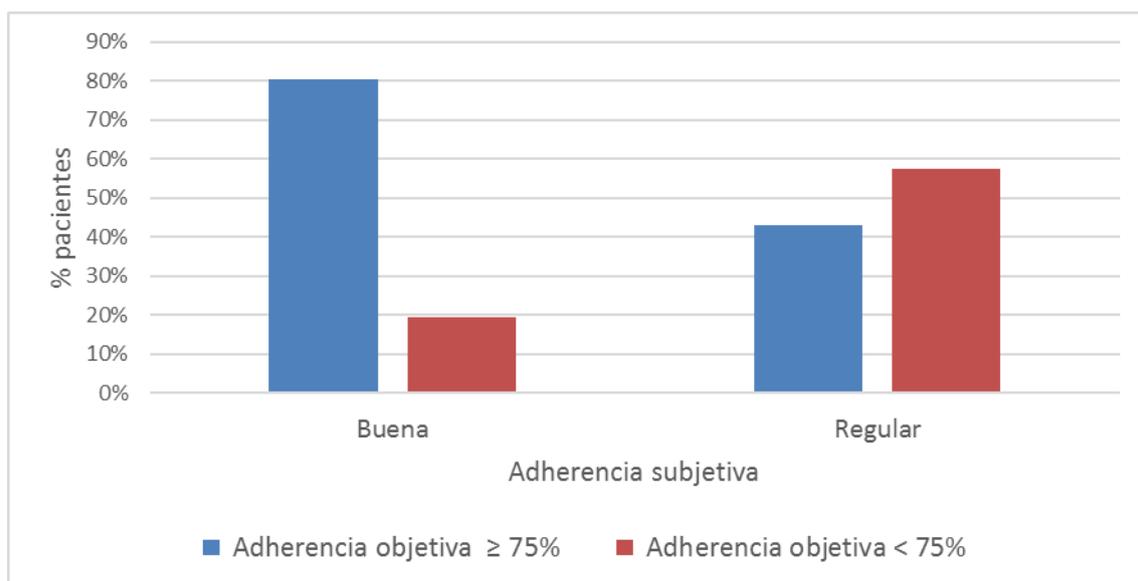


Figura 19.- Relación entre la adherencia objetiva (año 2013) y adherencia subjetiva.

Con respecto a las cuatro preguntas del test de Morisk-Green-Levine adaptado y su relación con la adherencia objetiva, se observó que a medida que los pacientes contestaban afirmativamente a alguna de las 4 preguntas (pacientes no adherentes), su porcentaje de adherencia objetiva disminuyó de forma estadísticamente significativa ($p=0.024$) (Tabla 27, Figura 20).

Tabla 27.- Número de pacientes con respuestas afirmativas en el test Morisk-Green-Levine (adaptado) y su adherencia media objetiva.

Pacientes con respuesta "sí" a:	Nº Pacientes (%)	Adherencia media (DE)	p-valor
0 items	19 (44,20)	95,99 (26,92)	0,024
1 items	10 (23,25)	84,29 (15,08)	
2 items	14 (32,55)	77,82 (22,63)	
3 items	0 (0)	-	
4 items	0 (0)	-	

DE = Desviación Estándar.

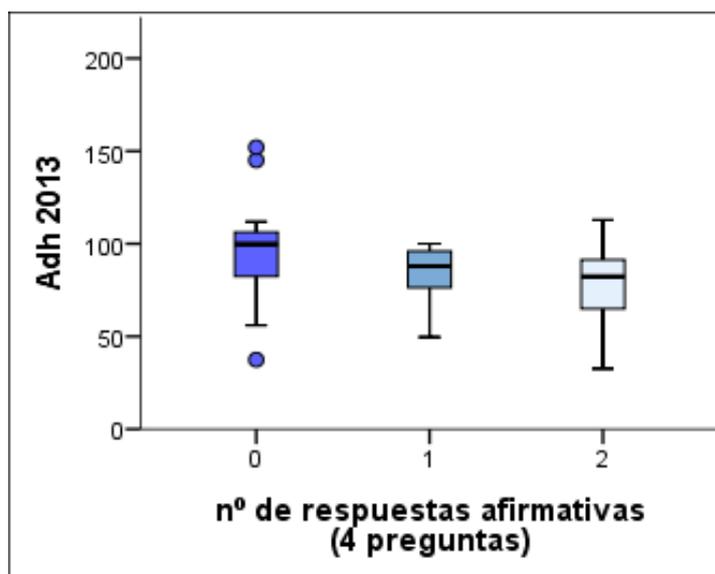
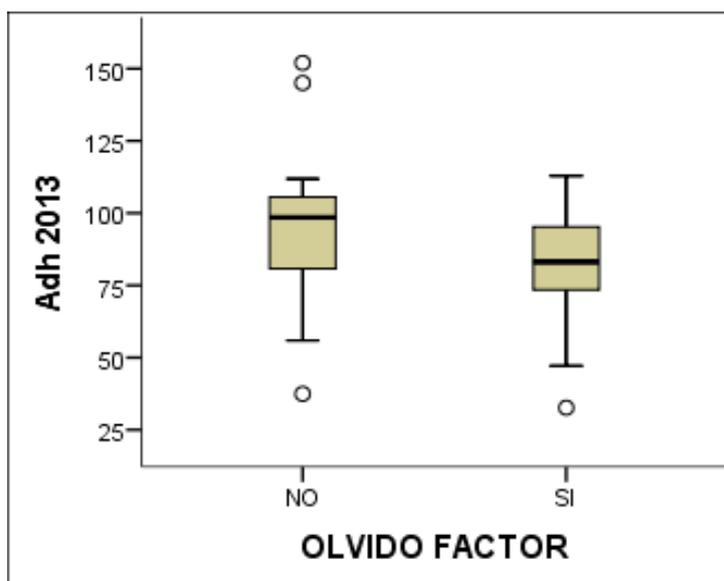


Figura 20.- Relación entre el número de respuestas afirmativas en el test de Morisk-Green-Levine (adaptado) y la adherencia objetiva.
Adh 2013 = Porcentaje de adherencia objetiva en el año 2013.

Del mismo modo, también observamos una relación estadísticamente significativa entre la respuesta a la pregunta; *¿Te olvidas alguna vez de ponerte el factor?* y la adherencia objetiva al tratamiento medida en porcentaje ($p=0.044$). De tal forma, que los pacientes que respondieron “no” a dicha pregunta fueron los pacientes que mostraron mayores niveles de adherencia en el estudio, frente a los que contestaron “sí” que mostraron niveles inferiores de adherencia (**Figura 21**).

Por el contrario, no se observó ninguna relación estadísticamente significativa entre la adherencia objetiva al tratamiento y el resto de preguntas del test de Morisk-Green-Levine ($p>0,05$).



**Figura 21.- Relación entre la pregunta
¿Te olvidas alguna vez de ponerte el factor?
y la adherencia objetiva.**

Adh 2013 = Porcentaje de adherencia objetiva en el año 2013.

Por último, en cuanto a la pregunta del cuestionario que hacía referencia a la valoración subjetiva del paciente en relación a su capacidad percibida para el cumplimiento de su profilaxis, los datos mostraron una correlación directa y estadísticamente significativa entre la adherencia objetiva y la capacidad percibida por el paciente en el desarrollo de la profilaxis ($p = 0,034$).

4.7. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

El análisis de la relación entre la adherencia objetiva al tratamiento profiláctico y los episodios hemorrágicos, no mostró ninguna correlación estadísticamente significativa durante los dos años de estudio, ni tampoco en cada año de estudio de forma independiente ($p > 0,05$) (Tabla 28).

Tabla 28.- Relación entre la adherencia objetiva y el número de episodios hemorrágicos totales.

Correlaciones			Adh 2012	Adh 2013	Adh 2012-2013
Rho de Spearman	Nºtotal de episodios hemorrágicos	Coeficiente de correlación	0,06	0,05	0,04
		p-valor	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
		Nºpacientes	50	52	50

Adh= adherencia

Resultados

Al estudiar la relación entre los dos grupos de adherencia y el número de episodios hemorrágicos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios hemorrágicos entre ambos grupos de adherencia durante los dos años de estudio y en cada año de estudio de forma independiente ($p > 0,05$).

La descripción de los episodios hemorrágicos durante el periodo de estudio para cada grupo de adherencia (adherencia $\geq 75\%$; adherencia $< 75\%$) se muestran en las **Tablas 29-32**.

Tabla 29.- Episodios hemorrágicos totales en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada.

Adherencia objetiva dicotomizada		Episodios hemorrágicos totales		
		2012	2013	2012-2013
Adherencia $\geq 75\%$	N°pacientes	36	38	36
	Media (DE)	1,53(3,33)	2,39 (2,94)	3,92 (5,48)
	Mediana (Q1-Q3)	1 (0-1,5)	2 (1-3)	2,50 (1-4)
	Mínimo-máximo	0-16	0-12	0-28
Adherencia $< 75\%$	N°pacientes	14	14	14
	Media(DE)	0,64(0,84)	1,36 (1,60)	2,14 (1,70)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-1)	1 (0-3)	2,50 (0-3,25)
	Mínimo-máximo	0-2	0-5	0-5

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 30.- Episodios hemorrágicos articulares (hemartros) en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada.

Adherencia objetiva dicotomizada		Episodios hemorrágicos articulares		
		2012	2013	2012-2013
Adherencia $\geq 75\%$	N°pacientes	36	38	36
	Media (DE)	0,5 (2,18)	0,50 (0,73)	1,06 (2,6)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)
	Minimo-máximo	0-13	0-2	0-15
Adherencia $< 75\%$	N°pacientes	14	14	14
	Media (DE)	0,43(0,76)	0,50 (1,09)	0,79 (1,12)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1,25)
	Minimo-máximo	0-2	0-3	0-5

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 31.- Episodios hemorrágicos musculares en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada.

Adherencia objetiva dicotomizada		Episodios hemorrágicos musculares		
		2012	2013	2012-2013
Adherencia ≥75%	N°pacientes	36	38	36
	Media (DE)	0,03 (0,17)	0,11(0,31)	0,11 (0,32)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Minimo-máximo	0-1	0-1	0-1
Adherencia <75%	N°pacientes	14	14	14
	Media (DE)	0,07 (0,27)	0,07(0,27)	0,21 (0,43)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,25)
	Minimo-máximo	0-1	0-1	0-1

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 32.- Episodios hemorrágicos en otra localización en cada grupo de adherencia objetiva dicotomizada.

Adherencia objetiva dicotomizada		Episodios hemorrágicos en otra localización		
		2012	2013	2012-2013
Adherencia ≥75%	N°pacientes	36	38	36
	Media (DE)	1 (2,70)	1,79 (2,94)	2,75 (5,04)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-3)
	Minimo-máximo	0-16	0-12	0-28
Adherencia <75%	N°pacientes	14	14	14
	Media (DE)	0,14 (0,36)	0,79 (0,97)	1,14 (1,35)
	Mediana (Q1-Q3)	0 (0-0)	0,5 (0-1)	0,5 (0-2)
	Minimo-máximo	0-1	0-3	0-4

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Resultados

En relación a la distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia y año del estudio estos se muestran en las **Tablas 33-35**.

El porcentaje de pacientes que no presentaron ningún episodio hemorrágico articular en el año 2012 fue del 86,1% en el grupo de pacientes con adherencias $\geq 75\%$ y del 71,4% en el grupo de pacientes con adherencias $<75\%$. Sólo un paciente presentó más de 2 episodios articulares durante ese año, el cual presentó una adherencia superior al 75%. No obstante, cabe resaltar que esta paciente presentaba artropatía de rodilla diagnosticada previa a la profilaxis, la cual inició a una edad de 13 años.

El porcentaje de pacientes que no presentaron ningún episodio hemorrágico articular en el año 2013 fue del 63,16% en el grupo de pacientes con adherencias $\geq 75\%$ y del 78,57% en el grupo de pacientes con adherencias $<75\%$. De los pacientes que presentaron algún episodio hemorrágico articular durante ese año, 3 presentaron una adherencia objetiva inferior al 75%. Cabe destacar que 2 de estos 3 pacientes padecieron 3 episodios hemorrágicos articulares cada uno durante el año del estudio. Los 14 pacientes restantes que padecieron episodios articulares mantuvieron adherencias objetivas $\geq 75\%$ y ninguno de ellos superó los 2 episodios hemorrágicos.

En general, se observó un mayor número de pacientes sin episodios hemorrágicos articulares dentro del grupo de pacientes con adherencias $\geq 75\%$ durante el periodo de estudio.

Tabla 33.- Distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia en 2012.

Nº de episodios hemorrágicos articulares 2012	Nº pacientes (%) con adh $<75\%$ (Total = 14)	Nº pacientes (%) con adh $\geq 75\%$ (Total = 36)
0	10 (71,4%)	31 (86,1%)
1	2 (14,3%)	3 (8,3%)
2	2 (14,3%)	1 (2,8%)
>2	0 (0%)	1*(2,8%)

*paciente con artropatía de rodilla diagnosticada antes de iniciar la profilaxis.

Tabla 34.- Distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia en 2013.

Nº de episodios hemorrágicos articulares 2013	Nº pacientes (%) con adh <75% (Total = 14)	Nº pacientes (%) con adh ≥75% (Total = 38)
0	11 (78,57)	24 (63,16)
1	1 (7,14)	9 (23,68)
2	0	5 (13,16)
3	2* (14,29)	0

*Pacientes con adherencia <50%.

Tabla 35.- Distribución del número de episodios hemorrágicos articulares en cada grupo de adherencia en 2012-2013.

Nº de episodios hemorrágicos articulares 2012-2013	Nº pacientes (%) con adh <75% (Total =14)	Nº pacientes (%) con adh ≥75% (Total =36)
0	8 (57,14)	22 (61,10)
1	3 (21,43)	6 (16,70)
2	1 (7,14)	5 (13,90)
≥3	2 (14,29)	3 (8,30)

4.8. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y OTROS FACTORES

Se estudio la relación entre la adherencia objetiva y la edad del paciente, no observándose ninguna relación estadísticamente significativa entre la edad del paciente y la adherencia alcanzada, así como entre los diferentes subgrupos de edad (<18 años o ≥ 18 años) ($p>0,05$) (**Tabla 36**).

Así mismo, se estudió la relación entre la adherencia a la profilaxis y variables clínicas de los pacientes como el tipo de hemofilia, gravedad, hemartros previos (si/no) y presencia de artropatía (si/no), sin encontrarse ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p> 0,05$) (**Tablas 37-40**).

Resultados

Por último, se estudió la relación entre la adherencia y variables relacionadas con el tratamiento como la edad de inicio de la profilaxis, duración de la profilaxis, régimen de profilaxis (primaria o secundaria) y pauta de administración (veces/semana) y tampoco se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre estas variables con el nivel de adherencia objetiva alcanzada ($p > 0,05$). (Tabla 41 y 42).

Tabla 36.- Relación entre la adherencia objetiva y la edad.

Edad	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
< 18 años	26	88,01 (18,97)	87,31 (75,39-99,41)	p>0,05
≥ 18 años	24	81,74 (23,52)	85,19 (66,57-96,38)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 37.- Relación entre la adherencia objetiva y el tipo de hemofilia.

Tipo de hemofilia	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
Hemofilia A	40	84,71 (22,68)	87,71 (70,97-98,27)	p>0,05
Hemofilia B	10	86,17 (15,41)	84,66 (75,39-95,64)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 38.- Relación entre la adherencia objetiva y la gravedad de la hemofilia.

Gravedad de la hemofilia	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
Leve	1	100,25 (-)	-	p>0,05
Moderada	5	80,91 (11,36)	78,43 (75,39-84,81)	
Grave	44	85,00 (21,29)	87,31 (71,81-96,38)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 39.- Relación entre la adherencia objetiva y antecedentes de hematomos.

Antecedentes de hematomos	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
No	13	83,78 (20,20)	87,31 (74,57-99,78)	p>0,05
Si	37	85,40 (22,18)	86,69 (68,19-95,64)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 40.- Relación entre la adherencia objetiva y la presencia de artropatía.

Presencia de artropatía	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
No	35	85,66 (21,76)	88,12 (74,57-98,73)	p>0,05
Si	15	83,45 (20,82)	85,58 (71,46-93,53)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 41.- Relación entre la adherencia objetiva y el tipo de profilaxis.

Tipo de profilaxis	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
Primaria	10	85,03 (12,37)	87,31 (73,75-95,44)	p>0,05
Secundaria	40	84,99 (23,12)	86,26 (71,58-97,59)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Tabla 42.- Relación entre la adherencia objetiva y la pauta de administración del factor.

Pauta de administración	N° pacientes	Adherencia objetiva 2012-2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
1 vez/semana	4	91,87 (18,80)	84,70 (80-111)	p>0,05
2 veces/semana	10	93,66 (21,60)	95,19 (74-102)	
3 veces/semana	19	76,61 (25,73)	79,80 (59,5-97,1)	
Cada 48 horas	17	87,66 (12,86)	88,3 (83,4-94,7)	

DE = Desviación Estándar. Q1-Q3= primer cuartil-tercer cuartil.

Resultados

En cuanto a la responsabilidad de administración del factor, de los 43 pacientes que cumplimentaron el cuestionario, 30 pacientes (69,80%) respondieron que se autoadministraban el factor, 8 (18,60%) sus padres y 5 (11,60%) ambos (pacientes y padres). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de adherencia objetiva alcanzada entre los pacientes que se autoadministraban el factor frente aquellos en los que se los administraban sus padres o la responsabilidad era compartida por ambos ($p>0,05$). No obstante, la media de adherencia observada en los pacientes que se autoadministraban el factor fue ligeramente inferior (**Tabla 43**).

Tabla 43.- Relación entre la adherencia objetiva y la responsabilidad de la administración del factor.

Responsable de la administración del factor	N° pacientes	Adherencia objetiva 2013		p-valor
		Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
Paciente	30	83,05 (24,10)	86,21 (73,3-98,8)	$p>0,05$
Padres	8	94,7 (23,94)	89,96 (76,1-105,7)	
Paciente y padres	5	101,41 (20,62)	111,86 (85,2-112,4)	

4.9. FACTORES QUE DIFICULTAN Y FACILITAN LA ADHERENCIA

Con el objetivo de identificar los factores que dificultan y facilitan la adherencia a la profilaxis según la perspectiva de los pacientes, se agruparon y analizaron las respuestas de las preguntas abiertas del cuestionario que abordaban estos factores (**Tabla 44**).

Con respecto a la pregunta referente a qué es lo que más le facilita seguir el tratamiento como su médico le indica, la mayoría de los pacientes manifestaron que lo que más le ayudaba era saber que el tratamiento era bueno para ellos, así como que les aportaba tranquilidad y les permitía seguir una vida normal.

La pregunta relacionada con las dificultades que encontraban los pacientes para seguir correctamente su tratamiento, más de la mitad de los pacientes que respondieron a esta pregunta indicaron que no encontraban ninguna dificultad. El resto de dificultades expresadas por los pacientes fueron entre otras, el olvido de la administración del factor, problemas relacionados con los accesos venosos, frecuencia y tiempo que requiere la infusión del factor.

Por último, con respecto a la pregunta qué es lo que más le podría ayudar a hacer mejor su profilaxis, las respuestas más frecuentes fueron una menor frecuencia de infusión del factor y una administración vía oral.

Tabla 44.-Respuesta a las preguntas abiertas del cuestionario.

Preguntas abiertas del cuestionario: Con respecto a ponerte el factor como tu médico te indica...	Respuestas de los pacientes (agrupadas)	Nºpacientes
<u>¿Qué es lo que más te ayuda realmente?</u>	<i>“Saber que es bueno para mí”</i>	14
	<i>“Disminución de episodios hemorrágicos, ausencia de problemas, seguir una vida normal, tranquilidad frente a una complicación”</i>	9
	<i>“autoadministración”</i>	3
	<i>“familia, amigos”</i>	2
	<i>“mi médico”</i>	2
<u>¿Cuáles son las dificultades más importantes que encuentras actualmente?</u>	Ninguna	18
	El olvido de la administración	4
	Accesos venosos	4
	Frecuencia y tiempo para la administración	4
	Vida personal (viajes), laboral	4
	Lugar para la administración y administración fuera de casa	3
	Dolor articular, sangrados espontáneos	2
<u>¿Qué crees que te podría ayudar a hacer mejor tu profilaxis?</u>	Menor frecuencia en la administración	14
	Administración oral	6
	Administración más fácil y/o rápida	4
	Nada	3
	Lugar de administración adecuado	2
	Dispensación de más factor	2
	Motivación, campañas de concienciación	2
	Dispensación a domicilio	1

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. CARACTERIZACIÓN DEL MODELO DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral fue evaluar la adherencia al tratamiento profiláctico mediante un método objetivo y su relación con los episodios hemorrágicos, Además, pretendimos evaluar la percepción subjetiva de estos pacientes a su adherencia, así como los factores que pueden influir sobre la misma.

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, que se produce como consecuencia del déficit o ausencia de Factores de la Coagulación. La enfermedad constituye una de las principales causas de hemorragias congénitas, debido a una ausencia o defecto funcional del FVIII en la hemofilia A y del Factor FIX en la hemofilia B (23). La ausencia o deficiencia de estos factores de la coagulación se caracteriza, desde el punto de vista clínico, con la aparición de episodios de sangrado debido al fracaso de la coagulación de la sangre. Las manifestaciones clínicas más características son las hemorragias articulares y musculares repetidas, que pueden llegar a ocasionar una destrucción del cartílago articular y el desarrollo de artropatía hemofílica a edades muy precoces, dando lugar a una situación invalidante (42). Además, los episodios hemorrágicos ocasionados por la hemofilia, pueden afectar a otras localizaciones como aparato urinario, digestivo, cavidad oral, tejido subcutáneo y conjuntivo, así como al SNC (79) pudiendo comprometer la vida del paciente.

El tratamiento de la hemofilia en la actualidad, se basa fundamentalmente en la administración del factor deficitario, con el objetivo de obtener una coagulación adecuada que evite los episodios de sangrado en los pacientes afectos. La reposición del factor deficiente se realiza mediante la administración intravenosa del mismo, a través de medicamentos constituidos por concentrados del factor de la coagulación correspondiente. El carácter crónico e incurable de la hemofilia, requiere la administración intravenosa de estos medicamentos desde el inicio hasta el final de la vida del paciente, aplicando los conocidos esquemas de tratamiento sustitutivo “a demanda” y “en profilaxis”.

Del mismo modo, tanto las características de la patología como sus consecuencias, han inducido en la comunidad científica y en los pacientes como objetivo prioritario, la búsqueda de estrategias terapéuticas óptimas que eviten las complicaciones asociadas a la enfermedad y mejoren la calidad de vida de los pacientes. Diversos autores han constatado, que el tratamiento sustitutivo profiláctico continuo de larga duración, consistente en la administración del factor de la coagulación de forma regular, previene la aparición de episodios hemorrágicos, el desarrollo de la artropatía hemofílica, así como otras consecuencias derivadas de la enfermedad. Estos autores, consideran que es necesario mantener cantidades mínimas de factor en plasma que desarrollen una actividad coagulante suficientemente efectiva para que pueda desarrollarse el proceso de la coagulación de forma adecuada (90,98,106). Por todo ello, existe un amplio consenso sobre el tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia, especialmente en la forma grave de la enfermedad, constituyendo el tratamiento en profilaxis la estrategia adecuada para conseguir una normalización de la vida de estos pacientes.

La efectividad del tratamiento profiláctico, exige una planificación terapéutica correcta, así como una adherencia óptima. La eficacia de los tratamientos puede verse limitada por un bajo nivel de adherencia, reduciéndose la prevención de los episodios hemorrágicos, favoreciéndose la aparición de artropatía hemofílica y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, la baja adherencia a los tratamientos constituye un problema común a todas las enfermedades crónicas incluyendo la hemofilia, ya que requieren un tratamiento prolongado.

La cuantificación de la adherencia en la población hemofílica, se ha visto tradicionalmente limitada, entre otros factores por la ausencia de un método ideal que permita establecer la adherencia necesaria y/o suficiente para poder mantener a los pacientes sin episodios hemorrágicos. Actualmente no existe un consenso sobre la medida de la adherencia en hemofilia, ni un parámetro clínico que indique el nivel de adherencia óptima para los pacientes.

No obstante, diversos estudios han evaluado el grado de adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos, con metodología diferente obteniendo resultados muy dispares.

Un método ideal, sería aquel que nos indicara la frecuencia y la cantidad mínima de factor necesaria para obtener una ausencia de episodios hemorrágicos en los pacientes, y estableciera uno o varios parámetros clínicos y/o analíticos objetivos que permitieran cuantificar el nivel de adherencia óptimo y necesario para cada paciente hemofílico.

Hasta la fecha no se ha logrado ningún método que satisfaga totalmente los requisitos mencionados, en parte debido a las características de la patología, así como de los tratamientos utilizados. Los métodos de medida de la adherencia se clasifican en dos grandes grupos:

-Subjetivos: consisten en medir la adherencia de forma indirecta mediante cuestionarios, permitiendo obtener una valoración subjetiva del cumplimiento del paciente, tanto por parte del médico como del propio paciente. Estos métodos presentan la ventaja de ser fáciles de realizar y económicos. Sin embargo, presentan múltiples desventajas, ya que la información procede del propio paciente, familiar o facultativo médico. Estos métodos tienden a sobreestimar la adherencia y cuando se comparan con otros, se pone de manifiesto que un importante número de pacientes no dicen la verdad sobre su cumplimiento, pudiendo dar lugar a una desviación importante sobre la realidad de la adherencia a su tratamiento (132).

-Objetivos: consisten en evaluar la adherencia al tratamiento mediante parámetros medibles, que no provienen de la subjetividad personal de pacientes, médicos u otras personas. Los métodos objetivos pueden clasificarse en directos e indirectos. Los directos están basados en medir el fármaco, algún metabolito o sustancia relacionada con los mismos en fluidos biológicos. Aunque los métodos directos son considerados los más objetivos y fiables, son complejos de llevar a cabo en la práctica diaria además de suponer un alto coste (133). Los métodos objetivos indirectos cuantifican la adherencia al tratamiento a partir de hechos relacionados con el mismo y con el grado de control de la enfermedad, eliminando los componentes de la subjetividad personal. Aunque los métodos indirectos pueden resultar menos exactos que los directos, sin embargo, presentan una serie de ventajas que los hacen muy útiles en la práctica clínica habitual.

Dentro del grupo de métodos objetivos indirectos podemos destacar: recuento de formas farmacéuticas, monitores electrónicos acoplados a envases de medicamentos, valoración de asistencia a citas de consultas programadas, y registros de dispensación de la medicación del Servicio de Farmacia. Éste último es un método objetivo e indirecto, que parte de dos premisas: que el paciente no puede administrarse la medicación que no le es dispensada y que se administra adecuadamente la que le es dispensada. Para la aplicación de este método es fundamental conocer la dosis y pauta de administración y cualquier modificación que se produzca en ella, además requiere que la dispensación de la medicación a analizar se realice de forma centralizada.

Sin embargo, este método presenta múltiples ventajas. Se trata de un método factible, sencillo, económico, que permite establecer registros de forma informatizada del seguimiento de los pacientes, y ha demostrado una buena relación con los resultados clínicos, así como una aceptable especificidad y sensibilidad en patologías crónicas como el VIH (136–138,156).

Por otra parte, los Factores de la Coagulación en España son medicamentos de Uso Hospitalario que únicamente pueden obtenerse legalmente, mediante la dispensación a través de los Servicios de Farmacia de los hospitales. Estos medicamentos, por tanto, son prescritos y dispensados a los pacientes por Facultativos Especialistas de los Servicios de Hematología y Farmacia de los centros hospitalarios respectivamente, pudiendo ser administrados a los pacientes fuera del ámbito del hospital. Para llevar a cabo esta cadena terapéutica, es imprescindible que los pacientes o sus familias acudan al Servicios de Farmacia de hospital de forma periódica a recoger la medicación correspondiente para un periodo de tiempo determinado. De esta forma, si el paciente vuelve más tarde del periodo establecido según la dispensación anterior, no es posible un cumplimiento del tratamiento prescrito, quedando registrada dicha circunstancia.

Por todo lo expuesto anteriormente, así como por la estructura y organización de nuestro Servicio de Farmacia y por la logística establecida en nuestro centro hospitalario, pensamos que el método de cálculo de la adherencia a partir de los registros de dispensación desde el Servicio de Farmacia del hospital, es el método más adecuado para medir de forma objetiva, fiable, sencilla y económica la adherencia de los pacientes hemofílicos al tratamiento profiláctico.

No obstante, siguiendo la recomendación de organismos internacionales como la OMS, que recomiendan realizar evaluaciones multimodales de la adherencia, procedimos a evaluar también la adherencia subjetiva en nuestra cohorte de pacientes a través de un cuestionario. Este doble método de valoración de la adherencia, nos permitió obtener una visión más ajustada sobre el cumplimiento real de los pacientes de nuestro estudio.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Para la consecución de nuestros objetivos se incluyeron un total de 52 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión establecidos. Todos los pacientes fueron varones diagnosticados de hemofilia con edades comprendidas entre los 12 y 25 años. La edad media de los pacientes incluidos en este trabajo fue próxima a los 18 años, obteniéndose un número similar de pacientes con edades ≥ 18 años y < 18 años. Otros estudios, que han evaluado la adherencia a la profilaxis en adolescentes y adultos jóvenes incluyeron pacientes con edades medias similares a la de nuestro trabajo entre 16 y 19 años (179,206).

De los 52 pacientes incluidos, la mayoría estaban diagnosticados de hemofilia A, siendo menos frecuentes los pacientes con hemofilia B. La hemofilia A resultó ser 4,2 veces más frecuente que la hemofilia B en nuestra cohorte. Estos datos coinciden con los aportados en otros trabajos, que han estimado una prevalencia de la hemofilia en países industrializados de 13-18/100.000 varones, siendo la hemofilia A de 4 a 6 veces más frecuente que la hemofilia B (17,207,208). En España, se ha descrito un porcentaje del 86,7% de pacientes con hemofilia A y un 13,3% de pacientes con hemofilia B (32,209).

La mayoría de los pacientes presentaron la forma grave de la enfermedad correspondiendo al 88,5% del total, siendo mucho menos frecuente las formas moderada y leve. En la población general se ha descrito que las formas graves corresponden aproximadamente al 50%, las formas moderadas al 10% y las leves al 40% (30). A nivel nacional se ha observado una prevalencia del 32,3% de formas graves, del 16,4% para las formas moderadas y del 51,3% para las leves (32).

La distribución de pacientes en función de la gravedad incluidos en nuestro estudio fue comparable a las obtenidas en otras series de pacientes donde se ha evaluado la adherencia a la profilaxis.

En estos estudios, los pacientes con hemofilia grave constituyeron también la cohorte mayoritaria, siendo menos frecuente los pacientes con hemofilia moderada y minoritarios los pacientes con la forma leve (171,179,183,210). De manera similar, en el estudio de Lucía et al (211) que analizó la profilaxis en pacientes con hemofilia A en España, la cohorte mayoritaria en tratamiento profiláctico estuvo constituida por pacientes con la forma grave de la enfermedad alcanzando el 78%.

Berntorp et al (212) en un estudio retrospectivo publicado en 2016 llevado a cabo en 7 países europeos entre ellos España, concluyeron que la profilaxis se prescribió mayoritariamente a pacientes con hemofilia grave, especialmente en niños, mientras que el tratamiento a demanda fue más frecuente en pacientes con hemofilia moderada y leve. En la hemofilia grave la incidencia de hemorragia es mayor y el objetivo de la profilaxis es mantener unos niveles valle de factor por encima del 1% convirtiendo así el fenotipo severo en moderado o leve (93).

El número de pacientes con antecedentes de inhibidor fue minoritario suponiendo solamente el 11,5% del total. No obstante, ningún paciente presentó inhibidor durante el estudio, ya que éste constituyó un criterio de exclusión.

La prevalencia de inhibidores descrita en la literatura es muy variable, oscilando entre el 7 y el 19% (32,213). Se han descrito cifras de inhibidor del 10-20% para la hemofilia A y del 1-4% para la hemofilia B (120,214). No obstante, otros estudios han reportado tasas de inhibidor de hasta el 30% (118). A nivel nacional, se ha reportado una prevalencia de inhibidor del 10% en la hemofilia A y del 6,5% en hemofilia B. Entre los factores de riesgo no genéticos relacionados con el desarrollo de inhibidor descritos en la bibliografía, se encuentra la gravedad de la hemofilia. Se ha descrito que la aparición de inhibidor es una complicación que afecta principalmente a la hemofilia A grave, con un riesgo entre el 25-30%, mientras que en el caso de pacientes con formas leves o moderadas, solamente un 5% de éstos desarrollará un inhibidor (215,216). En nuestro estudio, todos los pacientes con antecedentes de inhibidor estaban diagnosticados de hemofilia A grave.

Por otro lado, varias publicaciones han apuntado un efecto protector de la profilaxis en el desarrollo de inhibidores frente al tratamiento a demanda (217,218). Sin embargo, todos ellos son estudios retrospectivos por lo que no hay suficiente evidencia para respaldar el efecto protector de la profilaxis (219).

En nuestro estudio, en 4 de los 6 pacientes con antecedentes de inhibidor éste se detectó antes de iniciar la profilaxis, durante el tratamiento a demanda y en los otros 2 pacientes, durante el tratamiento profiláctico.

Más de un tercio de los pacientes del estudio presentaron antecedentes documentados de hemartros previos al inicio de la profilaxis, mientras que el resto no presentaron hemartros. Los hemartros se localizaron mayoritariamente en tobillos, seguido de rodilla, codo, cadera y hombro. Estos resultados pueden explicarse porque con frecuencia, la profilaxis se instaure tras el primer o segundo episodio hemorrágico articular. En pacientes con hemofilia grave, el 86% de todos los episodios de sangrado ocurren en las articulaciones, situándose la edad promedio para el primer sangrado a nivel articular alrededor de los 2 años (54)(220). El 80% de estos sangrados ocurren en codos, rodillas y tobillos, siendo mucho menos frecuentes en hombros y caderas (221).

En el momento de su inclusión en el estudio aproximadamente el 30% de los pacientes manifestaron signos de artropatía, presentando la mayoría de ellos hemofilia A grave. La media de edad de los pacientes que presentaban artropatía en el momento de su inclusión en el estudio se situó entorno a los 19 años, estando ligeramente por encima de la media de edad de la cohorte del estudio. Se ha descrito que los síntomas de la artropatía crónica aparecen típicamente en la segunda o tercera décadas de la vida, siendo frecuente también que aparezcan en más de una articulación (97). En el trabajo de Ahlberg et al (89), los niños menores de 10 años raramente tenían artropatía, mientras que en los pacientes con edades comprendidas entre 10 y 19 años la artropatía fue mucho más común. En nuestro país, Aznar et al (32) describieron un importante porcentaje de pacientes hemofílicos adultos y pediátricos con artropatía.

En el 75% de los pacientes que presentaban artropatía ésta se localizó en una única articulación mientras que en el resto afectó hasta un máximo de 3 articulaciones. Las articulaciones implicadas fueron el tobillo, rodilla y codo.

La artropatía de tobillo fue la más frecuente y estuvo presente en casi todos los pacientes que presentaron esta complicación, siendo bilateral en 4 de ellos.

Estos resultados están en consonancia con los publicados en otros estudios, en donde las articulaciones más frecuentemente implicadas en la artropatía hemofílica fueron las articulaciones de tobillo, rodilla y codo (32,211,222).

La población estudiada inició la profilaxis entre el primer año de vida y los 13 años de edad, situándose la media en 5 años. Esta media fue similar a la descrita en la población hemofílica española, donde se ha reportado una media de edad de inicio de la profilaxis de 6 años (32).

La edad de inicio de la profilaxis en los pacientes que presentaban artropatía fue ligeramente superior al resto de la población, situándose por encima de los 6 años. En este sentido, esta edad fue todavía mayor en los 4 pacientes que presentaron la artropatía antes del inicio de la profilaxis, siendo en este caso de 13 años. Este resultado puede explicarse por el retraso en el inicio de la profilaxis poniéndose de manifiesto la importancia de la misma y de su inicio precoz en la prevención del desarrollo de la artropatía hemofílica.

La mayoría de los pacientes del estudio procedían de una profilaxis secundaria. Estos resultados están en línea con los aportados por otros estudios nacionales que han evaluado las diferentes modalidades de tratamiento profiláctico en hemofilia. Estos autores han reportado un porcentaje mayor de pacientes en profilaxis secundaria frente a la profilaxis primaria (32,166,211). En este sentido, se ha descrito un retraso histórico en la introducción de tratamientos de profilaxis primaria de forma rutinaria en nuestro país (211). Esta situación puede haberse visto influida por la controversia existente en relación al momento óptimo del inicio de la profilaxis.

El estudio nacional de Lucía et al (211), encontró una diferencia significativa en la frecuencia de artropatía hemofílica establecida en pacientes adultos y pediátricos que siguieron una profilaxis secundaria, frente a los que siguieron una profilaxis primaria. Los pacientes que siguieron una profilaxis secundaria presentaron una mayor frecuencia de artropatía, frente a los pacientes que iniciaron un régimen de profilaxis primaria. Cabe destacar que todos los pacientes de nuestro estudio que presentaban artropatía procedían de una profilaxis secundaria.

Las directrices y recomendaciones internacionales aconsejan iniciar la profilaxis de forma precoz en pacientes con hemofilia grave, combinando a menudo criterios de edad y número de hemorragias al inicio de la profilaxis, según las diferentes definiciones. Los resultados de un estudio internacional publicado en 2015, el cual comparó diferentes cohortes de nacimiento que siguieron un tratamiento profiláctico, mostró que existe una tendencia creciente a que más pacientes comiencen la profilaxis primaria (223).

El rango de duración de la profilaxis de los pacientes de nuestro estudio fue amplio, incluyendo pacientes que sólo llevaban 2 años en tratamiento profiláctico hasta pacientes con 23 años de tratamiento, situándose la media cerca de los 13 años.

En relación con el origen del factor con el que los pacientes realizaron la profilaxis, la distribución de los pacientes entre ambos tipos de factor fue similar, aunque el número de pacientes en tratamiento con factor recombinante fue ligeramente superior. Esta distribución de pacientes está en consonancia con la observada en otros estudios. Aznar et al (32) mostraron un mayor número de pacientes hemofílicos en tratamiento con factor recombinante en comparación con el de pacientes que utilizaron productos plasmáticos, siendo todavía más frecuente el factor recombinante en pacientes menores de 14 años. Por otro lado, Lucía et al (211) que incluyeron en su estudio un total de 399 pacientes con hemofilia A en tratamiento profiláctico, también reportaron un mayor número de pacientes en tratamiento con factor recombinante.

La dosis media de factor prescrita en cada administración en los pacientes del estudio no alcanzó las 40 UI/kg en ambos tipos de hemofilia, siendo ligeramente inferior en los pacientes con hemofilia B. La pauta de administración más frecuente en los pacientes con hemofilia A fue la de 3 veces por semana seguida muy de cerca de la pauta de cada 48 horas. En el caso de la hemofilia B la pauta más frecuente fue 2 veces por semana seguida de 1 vez a la semana. Las diferentes dosis y pautas de factor de nuestros pacientes se pueden explicar por los distintos protocolos de dosificación utilizados en función de las diferencias farmacocinéticas del FVIII y FIX, de la gravedad de la hemofilia y del fenotipo hemorrágico de cada paciente.

Las dosis y frecuencias de administración de factor reportadas durante la profilaxis varían entre los diferentes países. En este sentido, en el estudio europeo de Berntorp et al (212) las dosis del tratamiento profiláctico prescrito variaron, desde una media de 68 a 108 UI/kg por semana en pacientes con hemofilia A y de 32 a 98 UI/kg por semana en pacientes con hemofilia B. Las pautas más frecuentes fueron la de tres veces a la semana en pacientes con hemofilia A y la de dos veces a la semana en pacientes con hemofilia B. A nivel nacional, se ha descrito una media de 2,7 infusiones semanales en los pacientes con hemofilia A y B (32). En el caso de pacientes con hemofilia A en profilaxis, Lucía et al reportaron una media de 3 infusiones semanales.

No obstante, cabe mencionar que, aunque las dosis de factor de nuestros pacientes se encontraron dentro de los rangos habitualmente utilizados en los tratamientos profilácticos, éstas no son directamente comparables ya que estuvieron expresadas de forma diferente. Mientras que en la mayoría de los estudios las dosis se expresaron como UI/kg semanal en nuestro estudio fueron expresadas como UI/kg en cada administración.

5.3. ADHERENCIA A LA PROFILAXIS

5.3.1. CUANTIFICACIÓN DE LA ADHERENCIA OBJETIVA

Los estudios publicados de adherencia a la profilaxis han considerado de forma mayoritaria como alta adherencia la infusión de al menos el 75-80% de las dosis de factor prescrita (59,168,169,180,185). En nuestro estudio se consideró como pacientes adherentes aquellos que alcanzaron adherencias $\geq 75\%$.

La media de adherencia objetiva de los pacientes de nuestro estudio, medida a través de los registros de dispensación fue superior al 80%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de adherencia en los pacientes comparada en cada año del estudio, por lo que podemos afirmar que la adherencia de los pacientes se mantuvo similar durante los dos años. El 72% de los pacientes alcanzaron niveles de adherencia $\geq 75\%$ frente a un 28% de los pacientes que no alcanzaron niveles de adherencia del 75%.

A pesar de los beneficios documentados del uso de la profilaxis en el tratamiento de la hemofilia, la bibliografía ha mostrado una marcada variación en el nivel de adherencia de los pacientes.

En este sentido, los niveles reportados de adherencia a la profilaxis en hemofilia en diferentes estudios varían del 44% a 87% (166,167,174,175,224). Además, algunos de estos estudios también han observado una correlación de la adherencia con la edad del paciente, estableciendo una disminución de la adherencia a la profilaxis en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta (167,177,180,186).

La cohorte de nuestro estudio, constituida por pacientes adolescentes y adultos jóvenes mostró en general, un alto nivel de adherencia a la profilaxis. El 72% de los pacientes de nuestro estudio alcanzaron niveles de adherencia $\geq 75\%$, situándose la media del nivel de adherencia de toda la cohorte en el 80%. Estos resultados difieren de los publicados en otros países, los cuales han reportado bajos niveles de adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia (168,170,177,179,186,225).

Lindvall et al (179) a través de una encuesta realizada a 78 pacientes entre 13-25 años con hemofilia grave y moderada en profilaxis, encontraron que el 41% de los pacientes decidió no seguir el tratamiento profiláctico con factor. De forma similar Hacker et al (168) señalaron, que un 41% de los pacientes de su estudio calificó su adherencia como no excelente. Por otro lado, Du Treil et al (177) evaluaron la adherencia al tratamiento con regímenes de alta intensidad (altas dosis administradas frecuentemente) y al tratamiento a demanda, en 47 pacientes adultos y niños a través de un sistema de puntuación basado en los registros de infusión del paciente. Los resultados del estudio mostraron que sólo el 17% de los pacientes en tratamiento con regímenes de alta intensidad tenían altos niveles de adherencia ($\geq 67\%$), siendo además esta adherencia significativamente más baja que la mostrada en el grupo de pacientes en tratamiento a demanda. No obstante, los regímenes de alta intensidad no sólo incluyeron el tratamiento profiláctico sino también otros tratamientos, como los tratamientos específicos para pacientes con inhibidor. Del mismo modo, el estudio de Shapiro et al (170), que también utilizó un sistema de puntuación para la medida de la adherencia a través de los registros de infusión en pacientes adultos y niños describió, que sólo un 42% de los pacientes en profilaxis mantuvieron altos niveles de adherencia ($\geq 80\%$).

Sin embargo, nuestros resultados son similares a los aportados en otros trabajos que han evaluado la adherencia a la profilaxis en pacientes hemofílicos (166,167,171,175,195).

De Moerloose et al (167), distribuyeron un cuestionario a pacientes adultos, adolescentes y niños con hemofilia grave en seis países europeos, entre ellos España, estimando que entre el 80 y 87% de los pacientes eran adherentes al régimen de factor prescrito. García-Dasi et al (166) también observaron altos niveles de adherencia a la profilaxis en pacientes de 6-20 años de edad a través de los registros de infusión.

Duncan et al (171) utilizaron un cuestionario multidimensional validado en pacientes con hemofilia grave con una edad media de 15 años, estimando que el 82% de los pacientes del estudio fueron adherentes. Ho et al (175) desarrollaron un sistema de puntuación para valorar la adherencia a la profilaxis en relación a la dosis y a la frecuencia administrada de factor usando los registros de infusión de pacientes adultos incluyendo también la valoración subjetiva de enfermería. Los autores del estudio concluyeron que los pacientes presentaron un alto nivel de adherencia basado en su sistema de puntuación, siendo la mediana de la tasa de adherencia a la frecuencia prescrita y a la dosis del 76% y 93% respectivamente.

No obstante, los estudios anteriormente citados utilizaron diferentes criterios para definir la alta adherencia a la profilaxis, así como diferentes métodos de medida de la misma. Esto se explica en parte, porque no existe un consenso sobre la definición de la adherencia a la profilaxis en hemofilia, encontrándose estudios que establecen una alta adherencia cuando el paciente se infunde $\geq 65\%$ de la dosis de factor (177) y otros que establecen el punto de corte en $\geq 75\%$ (167,177) o en $\geq 80\%$ (170,171). Por otro lado, tampoco existe un consenso de cómo medir la adherencia en hemofilia, por lo que cada estudio utilizó diferentes métodos para la medida de la misma.

En este sentido, recientemente Schrijvers et al en 2016 (172), publicaron el primer estudio que intentó establecer un consenso sobre las definiciones de la adherencia a la profilaxis desde una perspectiva clínica, utilizando para ello la metodología Delphi. Estos autores concluyeron, que los aspectos más importantes de la no adherencia a la profilaxis en hemofilia están relacionados con tres dominios fundamentales: la pérdida de infusiones de factor, los cambios en la dosificación y las desviaciones en el tiempo de la administración de la profilaxis. En base a estos aspectos, los autores establecieron tres categorías de pacientes en relación a su adherencia; adherentes, adherentes subóptimos y no adherentes.

No obstante, la definición de adherencia que proponen estos autores está en línea con las definiciones de adherencia incluidas en estudios previos respecto a la proporción de infusiones perdidas y desviaciones en las dosis administradas. Sin embargo, el dominio del tiempo, entendido como dosis administradas a una hora diferente, no fue considerado en la mayoría de estos estudios (166,170,177).

El método más objetivo para la medida de la adherencia a la profilaxis en hemofilia, sería la determinación de los niveles de factor en plasma. Sin embargo, este método además de ser poco práctico presenta como limitación, el hecho de que niveles bajos de factor podrían estar relacionados con factores farmacocinéticos y farmacodinámicos y no con la adherencia.

La mayoría de los estudios que han evaluado la adherencia a la profilaxis en pacientes hemofílicos se han basado en auto-informes, entrevistas y cuestionarios dirigidos a los pacientes y padres, así como en la utilización de diarios y registros de infusión (166–168,171,175,177). Estos métodos son relativamente fáciles de usar, pero los datos pueden verse afectados negativamente por el sesgo de recuerdo, o por la incompleta cumplimentación de los mismos por parte de los pacientes.

En este sentido los estudios publicados que utilizaron los registros de infusión del factor para la medida de la adherencia, como el estudio de García-Dasi et al (166), solo incluyeron pacientes que cumplimentaron los registros de infusión, por lo que fue probable que los pacientes seleccionados correspondieran con los pacientes más adherentes. Además, la medida de la adherencia a través de los registros cumplimentados por el paciente es poco fiable, ya que se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes hemofílicos no mantienen registros de infusión escritas (177).

De manera similar sucede con los estudios que utilizaron como medida de la adherencia a la profilaxis, cuestionarios o entrevistas al paciente como el estudio De Moerloose et al (167), en donde no se puede descartar un sesgo de selección.

Sin embargo, en nuestro estudio a diferencia de los mencionados anteriormente, utilizamos como medida de la adherencia los registros de dispensación del factor de la coagulación, eliminando el componente subjetivo del paciente en la medida de la adherencia. La principal limitación de este método es que tiende a sobrestimar la adherencia si la dispensación del factor no se traduce en la infusión del mismo por parte del paciente.

Disponer del factor no implica necesariamente que el paciente se lo administre o que lo haga de la forma adecuada, si bien el hecho de no acudir al Servicio de Farmacia a recoger el factor de forma regular, puede predecir significativamente un problema de adherencia.

Discusión

Por otro lado, es importante mencionar que con el uso de este método se pueden observar pacientes con niveles de adherencias superiores al 100%. En nuestro estudio en el año 2012 y 2013, se observaron 10 y 12 pacientes con adherencias mayores del 100% respectivamente. Este hecho podría explicarse en parte, por la dispensación de unidades de factor superiores a las previstas para cada paciente, motivado a su vez por la recogida de medicación antes del tiempo establecido. La tendencia a la acumulación de factor de algunos pacientes, puede ser debida a la ansiedad de los mismos o de los padres con la posibilidad de que ocurra un episodio hemorrágico, pudiendo manejar esta incertidumbre por medio de un acúmulo de factor.

Los registros de dispensación de la medicación es un método ampliamente utilizado como medida de la adherencia al tratamiento en muchas enfermedades crónicas, sin embargo, en hemofilia los estudios que han aplicado este método son limitados.

Thornburg (169) realizó un estudio basado en una encuesta a médicos con el objetivo de conocer su preocupación por la adherencia a la profilaxis, así como su percepción de la adherencia. Entre las preguntas de la encuesta se encontraba, qué porcentaje de sus pacientes en profilaxis creían que se administraban menos del 80% de las infusiones recomendadas. Para responder esta pregunta los médicos utilizaron diferentes métodos de medida de la adherencia incluyendo los registros de farmacia. Los resultados del estudio mostraron que sólo el 54% de los médicos que prescribieron profilaxis pensaban que más del 75% de los pacientes se infundían al menos el 80% del factor. Además, el 80% de los médicos encuestados señalaron, que su percepción de la no adherencia del paciente les hizo disminuir la prescripción de la profilaxis.

Este mismo autor en otro trabajo (185) evaluó la adherencia en 22 pacientes hemofílicos con un rango de edad de 0,5-39 años a través de diferentes métodos, incluido los registros de suministro de medicación proporcionados por una agencia de atención domiciliaria. La tasa de adherencia reportada según los registros de dicha agencia fue del 81%. Esta tasa media de adherencia fue similar a la observada en nuestro estudio, no obstante, la edad de los pacientes incluidos fue diferente (18 años versus 9 años).

Por otro lado, Armstrong et al (225) midieron la adherencia en 207 pacientes hemofílicos, utilizando como medida de la adherencia los datos de facturación de factor proporcionados por el Servicio de Farmacia. Estos autores consideraron que los pacientes eran adherentes si el porcentaje de los días para los que se suministraba el factor durante un periodo considerado de 180 días era del 60% o más. El estudio concluyó, según el criterio de adherencia establecido por los autores, que el 66,2% de los pacientes eran adherentes <70% del tiempo. No obstante, sus resultados no son comparables con los nuestros, ya que el método para el cálculo de la adherencia en este estudio no les permitía conocer el régimen de tratamiento del paciente ni diferenciar si el paciente estaba en tratamiento a demanda o profilaxis, así como si presentaba inhibidor.

5.3.2. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA SUBJETIVA

En este trabajo, además de cuantificar la adherencia de los pacientes a través de los registros de dispensación, también teníamos como objetivo una medida subjetiva de la adherencia a la profilaxis. Este objetivo fue considerado, debido a que disponer de la medicación no implica necesariamente administrársela y hacerlo de la forma adecuada. Por este motivo incluimos un cuestionario “*ad hoc*” para la medida de la adherencia desde la perspectiva del paciente.

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio aproximadamente el 80% de ellos cumplimentaron el cuestionario. De estos pacientes más del 80% valoró su adherencia a la profilaxis como “buena” frente al resto que valoró su adherencia como regular. Cabe destacar que ningún paciente calificó su adherencia como “mala”.

Sin embargo, aplicando el test de Morisk-Green-Levine de la encuesta identificamos un 44,2% de pacientes que no respondieron afirmativamente a ninguna de las preguntas del test (pacientes adherentes) frente a un 55,8% de pacientes, que respondieron afirmativamente a una o más preguntas del test (pacientes no adherentes). Dentro de este grupo de pacientes no adherentes aproximadamente un 20% constató afirmativamente a una sólo pregunta del test y el 30% restante a 2 preguntas.

El test de Moisky-Green-Levine permite también graduar la adherencia en función del número de “sí” de las respuestas: alta (ningún “sí”), moderada (1-2 “sí”) y baja (3-4 “sí”). En este sentido es importante resaltar, que ninguno de los pacientes que cumplimentaron el test respondió afirmativamente a más de 2 preguntas del test, por lo que sería razonable pensar que su adherencia no fuese excesivamente baja.

La pregunta que respondieron los pacientes con más frecuencia de forma afirmativa fue la referente al olvido de la administración del factor, en donde casi el 50% de los pacientes que cumplimentaron la encuesta afirmaron olvidarse en ocasiones administrarse el factor. En cuanto a las preguntas relativas al despieste con el día de administración del factor y si dejaban de administrárselo cuando se sentían bien, un 25% y un 14% respectivamente de los pacientes afirmaron que sí. Cabe resaltar que ningún paciente respondió afirmativamente a la pregunta “*Si alguna vez te sientes mal ¿Dejas de ponértelo?*”. Estos resultados están en consonancia con los reportados en otros trabajos, que han descrito como principales causas de la falta de adherencia a la profilaxis, el olvido de la administración del factor así como la ausencia o infrecuencia de los síntomas (165,167,179,194). En el trabajo de Moerloose et al (167), el olvido de la administración del factor fue la causa más frecuente de no adherencia a la profilaxis de los pacientes.

Por otra parte, más del 50% de los pacientes que cumplimentaron el cuestionario indicaron sentirse capaces o muy capaces de seguir correctamente el tratamiento, así como poca dificultad o esfuerzo para llevarlo a cabo. Estos resultados están en consonancia con la “buena” percepción de la adherencia que en general reportaron los pacientes en el cuestionario.

Diversos trabajos publicados han evaluado la adherencia a la profilaxis a través de cuestionarios dirigidos a pacientes o padres (167–169,202). Sin embargo, ninguno de los cuestionarios utilizados en estos estudios han sido validados.

El único cuestionario validado en la población hemofílica es el cuestionario Veritas-Pro (Validated Haemophilia Regimen Treatment Adherence Scale for Profilaxis)(171). Este cuestionario es un instrumento cuantitativo y multidimensional para medir la adherencia a la profilaxis en niños y adultos. Fue desarrollado y validado en Estados Unidos en el año 2010, con el objetivo de valorar la adherencia a la profilaxis desde la perspectiva del paciente.

Está compuesto por 24 ítems divididos en seis subescalas que examinan hasta qué punto el paciente se administra las infusiones de factor: en el momento recomendado (tiempo), a la dosis recomendada (dosificación), planifica con anticipación el tratamiento para asegurarse de que tienen suficientes suministros (planificación), recuerda administrarse las infusiones (recordar), omite infusiones (omisión) y se comunica adecuadamente con el centro de hemofilia (comunicación). El punto de corte de adherencia se estableció en puntuaciones del cuestionario < 56. Veritas-Pro no fue validado en población europea hasta el año 2014 (182).

Las tasas de adherencia descritas en los diferentes estudios publicados, que han utilizado Veritas-Pro como instrumento de medida de la adherencia son variables. Duncan et al (171) describió tasas de adherencia del 82% en población hemofílica americana con una media de edad de 15 años. Krishnan et al (224) reportaron tasas de adherencia del 93% en población pediátrica y del 74% en población adulta. Miesbach et al (183) describieron tasas de adherencia del 100% para los pacientes de 0 a 19 años, del 88% para los pacientes de 20 a 59 años y del 94% para los pacientes mayores de 60 años. Por último, Van Os et al (206) describieron tasas de adherencia del 80% en una población formada por adolescentes y adultos jóvenes.

Las tasas de adherencia reportadas con el cuestionario Veritas-Pro fueron más elevadas que la observada en la cohorte de nuestro estudio a través del test de Morisky-Green-Levine. No obstante, estos resultados no son comparables ya que los criterios para establecer la adherencia fueron diferentes, así como las características de la población de estudio.

Es interesante resaltar que no se dispone de una versión validada y adaptada de Veritas-Pro en el contexto español y tampoco estaba validado al inicio de nuestro estudio en la población europea. Está es la razón por la que no usamos este cuestionario en nuestro trabajo.

Nuestro grupo de investigación diseñó un cuestionario para conocer la valoración subjetiva que cada paciente otorgaba al cumplimiento de su patrón terapéutico, a través de unas preguntas fáciles y rápidas de responder. En primer lugar, se le preguntaba al paciente acerca de su percepción de la adherencia al tratamiento, pudiendo responder entre tres opciones buena, mala o regular.

Por otra parte, incluimos las preguntas del test de Morisky-Green-Levine para entender las principales causas de una baja adherencia. El test de Morisky-Green-Levine es un cuestionario validado para la población española, que se ha utilizado para evaluar la adherencia en muchas enfermedades crónicas mostrando una buena fiabilidad y validez predictiva (147,226). No obstante, Gil et al (144), observaron que este test subestima al buen cumplidor y sobrestima al no cumplidor en un 7,9%.

Lamiani et al (227) en el año 2015, también utilizaron el test de Morisky para evaluar la percepción de la adherencia al tratamiento en 50 pacientes hemofílicos con diferentes rangos de edad. En este trabajo el 76% de los pacientes se mostraron adherentes y el resto no adherentes. Los resultados de este estudio difieren de los observados en nuestro trabajo. A diferencia de Lamiani et al, nosotros observamos un porcentaje de pacientes adherentes inferior al 50%, según los resultados del test de Morisky. No obstante, el estudio de Lamiani et al consideró como pacientes no adherentes aquellos que respondieron afirmativamente a dos o más preguntas del test, mientras que nosotros consideramos como no adherentes a partir de una respuesta afirmativa. En este sentido, si agrupamos los pacientes de nuestro estudio que obtuvieron una o menos respuestas afirmativas en el test, el porcentaje de pacientes considerados como adherentes ascendería al 68% aproximándose dicho porcentaje al obtenido en el estudio de Lamiani et al.

5.4. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA OBJETIVA Y SUBJETIVA

Los resultados obtenidos de la cuantificación de la adherencia objetiva en los pacientes de nuestro estudio, medida a través de los registros de dispensación, se correlacionaron de forma global con la adherencia subjetiva obtenida con el cuestionario *ad hoc*.

En este sentido, los pacientes que percibieron su adherencia a la profilaxis como “buena”, alcanzaron una adherencia medida en porcentaje a través de los registros de dispensación, significativamente mayor que los pacientes que percibieron su adherencia como “regular”.

Así mismo observamos, que a medida que los pacientes contestaban afirmativamente a alguna de las cuatro preguntas del test de Morisky (pacientes no adherentes), su porcentaje de adherencia objetiva disminuía de forma estadísticamente significativa.

No obstante, aunque estas tendencias también se observaron al estratificar la población según su adherencia $\geq 75\%$ ó $< 75\%$, en este caso no llegaron a alcanzar la significación estadística. Esto se puede explicar en parte, por el limitado tamaño muestral de nuestra cohorte, que fue todavía inferior en el caso de los pacientes que cumplieron la encuesta.

Por último, también observamos que los pacientes que manifestaron en la encuesta el olvido de la administración del factor, así como los que indicaron una menor capacidad para el seguimiento de su profilaxis, fueron los pacientes que alcanzaron menores niveles de adherencia, medido a través de los registros de dispensación. Estos resultados refuerzan la asociación observada entre la adherencia objetiva y la subjetiva de nuestra cohorte de pacientes.

Los estudios publicados que han incluido varios métodos para medir la adherencia a la profilaxis en hemofilia son limitados. Sin embargo, dado que no existe un método estándar para cuantificar la adherencia, la evaluación multimodal es la manera más rigurosa de medir este parámetro. Thornburg et al (185) evaluaron la adherencia a la profilaxis en 22 pacientes hemofílicos con una mediana de edad de 9 años, utilizando varios métodos. Para la medida de la adherencia incluyeron un cuestionario, los registros de suministros de factor proporcionados por una agencia de atención domiciliaria y los registros de infusión del paciente. El porcentaje de pacientes adherentes obtenido con cada método fue del 73%, 81% y 78% respectivamente. Los autores observaron que la estimación de la adherencia a través de los registros de infusión coincidía con la estimada a través de la encuesta.

Por otro lado, Ho et al (175) estudiaron la adherencia a la profilaxis en relación a la dosis y a la frecuencia administrada de factor usando los registros de infusión de pacientes e incluyeron también la valoración subjetiva de enfermería. La mediana de la tasa de adherencia a la dosis y frecuencia prescrita, fue del 93% y 76% respectivamente a través de los registros de infusión y del 96% y 66% respectivamente según la percepción subjetiva de enfermería. Los autores concluyeron que las evaluaciones globales de enfermería estuvieron en general de acuerdo con la puntuación obtenida a partir de los registros de infusión.

Tras analizar la relación existente entre la adherencia objetiva y subjetiva con los métodos utilizados en este trabajo podemos decir que, aunque ambos métodos no son directamente comparables, mostraron resultados que corrían en paralelo en la identificación de pacientes no adherentes a la profilaxis.

5.5. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

La profilaxis primaria se considera el estándar de tratamiento para preservar la función articular de los pacientes hemofílicos especialmente en los que presentan la forma grave de la enfermedad. Esta recomendación se apoya en numerosos estudios como el de Manco-Johnson et al (98) que demostró la superioridad de la profilaxis frente al tratamiento a demanda en la prevención de los episodios hemorrágicos y del daño articular.

La profilaxis secundaria en niños, adolescentes y adultos también ha demostrado su beneficio a nivel articular. Además, el tratamiento profiláctico previene los episodios hemorrágicos que afectan a otras localizaciones y que también pueden poner en riesgo la vida del paciente.

En nuestro estudio la media de episodios hemorrágicos totales durante los dos años analizados conjuntamente fue de 3,42, correspondiendo a una media de 1,28 episodios en el año 2012 y 2,12 durante el año 2013.

No obstante, existió cierta variabilidad en el número de episodios hemorrágicos entre los pacientes del estudio. Durante los dos años del estudio un 22% de los pacientes no presentó ningún episodio hemorrágico. En el año 2012 la mitad de los pacientes no presentaron ningún episodio hemorrágico mientras que en el año 2013 fue el 29%. Sin embargo, hubo casos de pacientes que presentaron hasta 12 y 16 episodios hemorrágicos totales/año.

El número de episodios hemorrágicos en pacientes en tratamiento profiláctico varían en los diferentes estudios, encontrándose diferencias en el número de episodios según la edad del paciente, tipo de hemofilia, gravedad de la hemofilia, así como en el régimen de profilaxis utilizado. Estas estratificaciones no se realizaron en nuestro estudio debido al limitado tamaño muestral. No obstante, la media anual de episodios hemorrágicos de nuestros pacientes se encontró dentro de los rangos habitualmente publicados en diferentes estudios. En este sentido, la media de episodios hemorrágicos totales descritos en el estudio de Aznar et al (32) fue de 1,3 episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A y B en profilaxis primaria, con un rango desde 0 hasta 18 episodios hemorrágicos.

Sin embargo, en el resto de pacientes hemofílicos que recibieron otra modalidad de tratamiento distinta de la profilaxis primaria, la media de episodios hemorrágicos ascendió a 4 con un rango desde 0 a 78 episodios hemorrágicos. Del mismo modo el estudio de Lucia et al (211) que incluyó exclusivamente pacientes con hemofilia A en profilaxis, reportó una media anual de 3 episodios hemorrágicos, siendo de 1,2 en el caso de pacientes en profilaxis primaria. Estos resultados pueden explicarse por la protección más precoz del régimen de profilaxis primaria frente al de profilaxis secundaria.

Por otro lado, el estudio multinacional de Berntorp et al (212) mostró una gran variabilidad en el número de episodios hemorrágicos entre los diferentes países así como según el tipo y gravedad de la hemofilia. La proporción de pacientes con hemofilia A grave que presentaron uno o más episodios hemorrágicos osciló entre el 59% en Suecia y el 100% en España. Así mismo, la mediana anual de episodios hemorrágicos varió de 1,0 (Bélgica, Italia y Suecia) a 4,0 (Francia y Reino Unido). En el caso de los pacientes con hemofilia A moderada el número de episodios fue mayor alcanzándose una mediana de 2 a 8 según el país. Esta variabilidad mostrada, podría explicarse por las diferencias en los regímenes de dosificación utilizados en cada país, así como en el número de pacientes incluido en cada uno de ellos.

García Dasí et al (166) que evaluaron la adherencia y los episodios hemorrágicos durante dos años en 78 pacientes con hemofilia A grave con un rango de edad de 6 a 20 años, describieron una media de 2,6 episodios hemorrágicos durante los dos años del estudio con un rango de 0-16 episodios totales. Estos autores reportaron una proporción de pacientes libres de episodios hemorrágicos durante los dos años del estudio del 33%. Sin embargo, en nuestro estudio el porcentaje de pacientes que no presentó ningún episodio durante los dos años fue del 22%. Esta diferencia podría deberse a que la media de edad de los pacientes no fue la misma. García Dasi incluyó pacientes con una media de edad de 12 años frente a 18 años en los pacientes de nuestro estudio.

En el estudio de Mizrahi et al (228), el cual evaluó la adherencia a la profilaxis con dosis bajas de factor administrado diariamente en 17 pacientes con hemofilia A grave con edades entre 15 y 28 años, mostró una mediana de episodios hemorrágicos de 1,63 episodios/año con un rango de 0-12 episodios. Siendo en este caso los resultados y su población comparable con la de nuestro estudio.

Cabe mencionar que la media de episodios hemorrágicos totales de los pacientes de nuestro estudio se debió fundamentalmente a episodios hemorrágicos en otras localizaciones diferentes a las articulares y musculares. Sin embargo, los episodios hemorrágicos de localización articular y muscular fueron en general poco frecuentes.

La media de episodios hemorrágicos de localización articular fue inferior a 1 en los dos años, siendo de 0,48 en el año 2012 y 0,5 en el año 2013. Nuestros resultados mostraron de nuevo una gran variabilidad en el número de estos episodios en los pacientes del estudio, oscilando de 0-13 en el año 2012 y de 0-3 en el año 2013. Nueve pacientes presentaron algún hemartro en el año 2012 y 17 en el año 2013. No obstante, cabe resaltar que la mediana de los episodios articulares en ambos años se situó en 0 episodios.

Nuestros resultados contrastan con los datos publicados en el estudio de Berntorp et al (212). Este estudio mostró en general, una media de episodios articulares mayor que en nuestro trabajo. Es necesario resaltar que los datos reportados variaron en función de cada país, así como el tipo de hemofilia y gravedad.

En el caso de pacientes con hemofilia A grave, la media de episodios hemorrágicos articulares osciló de 1,2 (Suecia) a 5,5 episodios (Francia). Sin embargo en otros estudios, como el de Mizrahi et al (228) el número de episodios articulares/año descrito fue similar al nuestro, situándose la mediana de los episodios articulares en 0,7, con un rango de 0 a 10 episodios hemorrágicos. Del mismo modo en el trabajo de Armstrong et al (225) la media de episodios hemorrágicos articulares se situó en 0,21 en pacientes con hemofilia grave y 0,10 en pacientes con la forma moderada.

Por otro lado, con respecto a las articulaciones más frecuentemente implicadas en los episodios hemorrágicos de los pacientes de nuestro estudio éstas fueron la del codo, rodilla y tobillo. Estos resultados están en consonancia con los datos publicados en diferentes trabajos que han descrito que en 80% de los casos los episodios hemorrágicos articulares se localizan en las articulaciones móviles como rodilla, tobillo y codo y con menos frecuencia en hombros y caderas (32,221,222). También cabe mencionar, que estas articulaciones fueron las más implicadas en la artropatía de los pacientes. Por lo que es posible que los pacientes con artropatía crónica fueran los más propensos al sangrado en estas articulaciones.

En el caso de los episodios hemorrágicos musculares las cifras fueron todavía menores, sólo 2 pacientes en el año 2012 y 5 en el año 2013 presentaron un episodio hemorrágico muscular.

Este bajo número de episodios hemorrágicos en los pacientes del estudio estuvo en consonancia con el bajo número de intervenciones quirúrgicas articulares de los pacientes, así como con los valores de hemoglobina y hematocrito obtenidos.

Con respecto al análisis de la relación entre la adherencia objetiva al tratamiento profiláctico y los episodios hemorrágicos, éste no mostró ninguna correlación estadísticamente significativa entre el nivel de adherencia alcanzado y el número de episodios hemorrágicos totales y en cualquier localización. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de episodios hemorrágicos entre ambos grupos de adherencia (adherencia $\geq 75\%$; adherencia $<75\%$). No obstante cabe mencionar, que se observó un mayor número de pacientes sin episodios hemorrágicos articulares dentro del grupo de pacientes con adherencias $\geq 75\%$ durante el periodo de estudio.

Estos resultados son similares a los reportados por otros estudios que tampoco han encontrado una relación entre la adherencia y los episodios hemorrágicos (175,202,225). Sin embargo, difieren de otros estudios que sí han reportado una asociación entre la adherencia a la profilaxis y los episodios hemorrágicos, así como con otras variables clínicas (166,170,200). Nijdam y Fischer (200) siguieron a una cohorte de pacientes con hemofilia A grave desde el nacimiento hasta los 30 años de edad, y demostraron que la disminución de la profilaxis y/o su interrupción se asoció a una mayor artropatía, no obstante los episodios hemorrágicos autoreportados y las limitaciones funcionales fueron similares entre los pacientes que continuaron la profilaxis y los pacientes que la disminuyeron o interrumpieron.

García-Dasi et al (166), observaron una asociación entre la no adherencia al tratamiento profiláctico, medida a través de los registros de infusión del paciente y el aumento del número de episodios hemorrágicos en 78 pacientes con edades entre los 6 y 20 años. Estos autores también encontraron una asociación entre la adherencia a la profilaxis y la calidad de vida de los pacientes.

De manera similar, Shapiro et al (170) en un análisis de seis ensayos clínicos de factor VIII, estudiaron el efecto de la adherencia a la profilaxis en la prevención de episodios hemorrágicos. Los pacientes que presentaron una alta adherencia al tratamiento tuvieron tasas más bajas de episodios hemorrágicos en general y articulares no traumáticos en particular. Por otro lado, McLaughlin et al (229), asociaron una mayor adherencia, medida a través del cuestionario Veritas-Pro, con menor dolor crónico en una cohorte de pacientes americanos adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, los autores del estudio no informaron del número de hemorragias articulares.

En el estudio de Schrijvers et al (202) que utilizaron un cuestionario propio como medida de la adherencia en pacientes hemofílicos de diferentes rangos de edad, observaron una mayor tendencia en el número de hemorragias articulares en niños hemofílicos no adherentes. Sin embargo, los autores concluyeron que debido al número limitado de niños no adherentes la diferencia no fue significativa.

La falta de asociación entre el nivel de adherencia objetiva y los episodios de sangrado en los pacientes de nuestro estudio pensamos que puede verse influida por varias causas. Una de ellas, la alta adherencia que en general mostraron los pacientes del estudio, hecho que también estuvo en consonancia con el bajo número de episodios hemorrágicos.

Otra causa, puede ser el hecho de que es posible que los pacientes menos adherentes reportaran menos los episodios de hemorragia (sesgo de notificación), así como que presentaran un fenotipo de sangrado más leve.

No obstante, es importante mencionar que los episodios hemorrágicos pueden estar asociados no sólo a una mala adherencia sino también a una dosificación inadecuada, así como con la propia historia natural de progresión de la enfermedad.

5.6. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y OTROS FACTORES

El análisis de la relación entre la adherencia objetiva y factores que pueden influir en ella como la edad, variables clínicas del paciente, así como variables relacionadas con el tratamiento, no mostró ninguna influencia estadísticamente significativa en nuestra población.

Nuestros datos no mostraron una asociación entre la edad de los pacientes del estudio y su nivel de adherencia alcanzado, de manera global ni estratificada (≤ 18 años; >18 años). Estos resultados coinciden con los aportados en otros trabajos que tampoco han encontrado una asociación entre ambas variables (166,175,225). Sin embargo, contrastan con los obtenidos en otros estudios, que han observado una disminución de la adherencia a la profilaxis con la edad, especialmente en la transición a la adolescente y en pacientes adultos jóvenes. Durante la adolescencia y la edad adulta joven, el deseo de ser como los demás puede conducir a una menor adherencia. En este sentido se ha descrito que hasta dos tercios de los adultos jóvenes experimentará una suspensión o reducción de las dosis administradas (188).

Lindvall et al (179) sugirieron que los adolescentes con hemofilia, tienen una menor necesidad percibida de tratamiento y una menor adherencia a la profilaxis. Así mismo, indicaron que las medidas para mejorar la adherencia durante la adolescencia son críticas, ya que los adolescentes a menudo asumen la responsabilidad de la autoinfusión y el auto-tratamiento. De Moerloose et al (167) observaron una variación en la tasa de adherencia basada en la edad, encontrándose una correlación significativa entre la adherencia y la edad del paciente.

El estudio de Duncan et al (201) mostró, que los pacientes pediátricos tenían una mejor adherencia que los adultos y que los niños menores de 12 años tenían mayor adherencia que los pacientes entre 12-18 años de edad.

De manera similar Miesbach et al (183) observaron diferencias, en los niveles de adherencia medidos a través del cuestionario Veritas-Pro en pacientes hemofílicos con diferentes rangos de edad. Los resultados de su estudio mostraron, que los niños obtuvieron una mejor adherencia que los adolescentes y que los pacientes de mediana edad. Además, los pacientes mayores mostraron mejores resultados que los pacientes de mediana edad.

Con respecto a la relación entre la adherencia y las variables clínicas estudiadas como el tipo y gravedad de la hemofilia, así como la presencia de artropatía, nuestros resultados están en consonancia con otros trabajos, donde tampoco han observado relación entre la adherencia y estas variables (175,183,225).

En cuanto a la relación entre la adherencia y el tipo de profilaxis, los resultados entre los diferentes trabajos publicados no son coincidentes. García-Dasí et al (166) observaron una adherencia significativamente superior en los pacientes que seguían un régimen de profilaxis primaria, frente a los que seguían un régimen de profilaxis secundaria. Los autores explicaron estos resultados argumentando la posibilidad de que los pacientes que inician un régimen de profilaxis secundaria no tienen establecido el hábito de la administración del factor, como lo tienen los pacientes en profilaxis primaria los cuales han recibido dicho tratamiento desde una edad temprana. Otra posible explicación, es la falta de confianza en el tratamiento de los pacientes en profilaxis secundaria como consecuencia de haber padecido problemas a nivel articular. Sin embargo, Tagliaferri et al (112), observaron una mejor adherencia en pacientes en profilaxis secundaria. En este caso, los autores asociaron este hecho a la mayor motivación de estos pacientes, tras observar el cambio que el nuevo régimen provocaría sobre su salud.

Con respecto a la responsabilidad de la administración del factor, aproximadamente el 70% de los pacientes se autoadministraban ellos mismos el factor mientras que el resto, la responsabilidad de la administración recaía sobre los padres o era compartida entre ambos. Aunque observamos una media de adherencia ligeramente inferior en los pacientes que se autoadministraban el factor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de adherencia en los diferentes grupos.

Estos resultados son similares a los aportados en otros estudios que no han encontrado diferencias entre la autoadministración y la administración por parte de los padres (166,183). Sin embargo, contrastan con los reportados por otros estudios que han observado una mayor adherencia en aquellos pacientes donde la responsabilidad de la administración del factor no recaía sobre el propio paciente.

No obstante, la ausencia de relación entre la adherencia de los pacientes de nuestro estudio y los factores anteriormente mencionados podría ser debida al limitado tamaño muestral de los diferentes subgrupos a comparar.

Por último, con objeto de identificar los factores que dificultan y facilitan la adherencia desde la perspectiva del paciente, incluimos tres preguntas abiertas al inicio del cuestionario. Incluyendo estas preguntas en primer lugar, pretendimos no condicionar ni sesgar las respuestas de los pacientes y obtener una información suficientemente primaria de los protagonistas del tratamiento.

Las respuestas de los pacientes en relación a los factores que más le ayudan para seguir su tratamiento estuvieron en línea con las reflejadas en otros estudios. Se ha descrito como factores que facilitan la adherencia a la profilaxis en pacientes hemofílicos, la experiencia de los síntomas, la buena relación con los profesionales sanitarios, así como la actitud positiva en cuanto a la necesidad del tratamiento (194).

Con respecto a las dificultades que encontraron los pacientes para llevar a cabo su tratamiento, cabe destacar que un importante número de pacientes indicó no encontrar ninguna dificultad. El resto de los pacientes indicaron como dificultades el olvido de la administración del factor, problemas con los accesos venosos, así como la infusión del factor fuera del domicilio entre otros. Cabe resaltar que el olvido de la administración del factor fue uno de las causas que más se relacionó con la falta de adherencia en los pacientes de nuestro estudio según los resultados del test de Morisky.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo en general, están en consonancia con los reportados en otros estudios. Lindvall et al (179) realizaron una encuesta a pacientes hemofílicos con edades entre 13 y 25 años donde la mayoría de los pacientes argumentaron que los aspectos más difíciles de su enfermedad, eran recordar la administración del factor, realizar la punción venosa, las restricciones con respecto a las actividades físicas, así como revelar aspectos de su enfermedad a familiares y amigos.

De manera similar el estudio de Moerloose et al (167) mostró, que las cuatro razones principales de los pacientes para no utilizar la dosis prescrita de factor o saltarse el intervalo de administración fueron, la reducción, fluctuación o desaparición de los síntomas (38%), el olvido (36%), la falta de tiempo para el tratamiento (30%) y la comodidad (30%).

Por otra parte los pacientes del estudio de Lindvall et al (179) manifestaron, que la administración del factor vía oral, así como unos concentrados de factor de vida media más larga, contribuiría a una mejora de su calidad de vida. Del mismo modo en el estudio de Moerloose (167) los pacientes sugirieron como mejora de su adherencia la realización de talleres o reuniones sobre la enfermedad, así como mejoras en cuanto a la administración del factor (sistema de administración más fácil, vía oral, menor frecuencia). Además, los pacientes indicaron como medios de mejora de la adherencia páginas de internet, llamadas de teléfono recordatorias, así como una mayor asistencia a los centros de hemofilia.

La mayoría de los factores mencionados que podrían contribuir en la mejora de la profilaxis según la perspectiva de los pacientes fueron reportados también por los pacientes de nuestro estudio. La mayoría de nuestros pacientes manifestaron que lo que más le podría ayudar a hacer mejor su profilaxis sería la disminución de la frecuencia de infusión del factor, la administración por vía oral, así como una administración más fácil del factor. En este sentido, Fernandez-Arias et al (230) realizaron una encuesta a pacientes, así como una sesión de prueba, sobre un nuevo dispositivo de administración de factor VIII más sencillo y rápido. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes valoraron positivamente que su tratamiento fuera más sencillo y rápido con el nuevo dispositivo, y manifestaron que estos factores podrían inclinarles hacia una mejor adherencia de su profilaxis.

Discusión

Analizando en conjunto los resultados obtenidos, podemos aportar los siguientes datos:

- Nuestro estudio constituye el primer estudio nacional, que evalúa la adherencia objetiva a través de los registros de dispensación del Servicio de Farmacia y su relación con los episodios hemorrágicos. Además, presenta como valor añadido una evaluación multimodal de la adherencia, incluyendo también una medida subjetiva de la misma.

- Los resultados observados en este trabajo se muestran sumamente interesantes tras el análisis global de los mismos, lo que nos permite recomendar esta metodología en futuros trabajos que pretendan cuantificar la adherencia al tratamiento en pacientes hemofílicos.

A la vista de estos resultados, sería muy interesante consensuar un parámetro analítico y/o clínico medido a través de un método objetivo y validado, que nos permita categorizar a los pacientes de forma unánime como adherentes o no adherentes.

En este contexto sería aconsejable el diseño de estudios, que evalúen el impacto sobre la adherencia de nuevas terapias sustitutivas de larga vida media, así como otras terapias alternativas para la hemofilia.

Por este motivo, nuestro grupo de investigación continúa trabajando en la evaluación de la adherencia al tratamiento en los pacientes hemofílicos, con el objetivo de identificar pacientes no adherentes que puedan beneficiarse de una estrategia para la mejora de su cumplimiento. Este reto se presenta con un máximo interés, ante la incipiente llegada de nuevos medicamentos de larga vida media y futuras terapias al arsenal terapéutico de la hemofilia, que pueden contribuir a la mejora de la adherencia.

5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo puede verse afectado además de por su diseño retrospectivo, por una serie de limitaciones entre las que cabe destacar:

- La medida de la adherencia en hemofilia es muy compleja, debido a la gran cantidad de factores que están implicados. En este sentido etiquetar a un paciente como adherente o no adherente quizás no corresponda a la realidad, ya que existen circunstancias personales y particulares del tratamiento, del personal sanitario, de la propia organización, y de la información del paciente, que son temporales y modificables.

- El uso de los registros de dispensación de la medicación presenta como limitación la tendencia a sobrestimar la adherencia y no proporcionar información sobre las desviaciones en las dosis o el tiempo de infusión del paciente. Además, no permite discriminar si el uso del factor dispensado es para cubrir el tratamiento profiláctico o un episodio hemorrágico. No obstante en nuestro estudio para el cálculo de adherencia, se tuvo en cuenta las dosis extras de factor cuando el paciente utilizó para cubrir los episodios hemorrágicos el factor dispensado por el Servicio de Farmacia. Sin embargo, es un método de medida de la adherencia en el que no interviene el paciente y éste no es consciente de su medición, eliminando los sesgos relacionados con la intervención subjetiva del paciente.

- Por otro lado, el cuestionario utilizado para evaluar la adherencia subjetiva no estaba validado para la población hemofílica. Además, no se puede descartar un cierto sesgo de selección, debido a que puede ser que los pacientes que respondieron el cuestionario, fueran los pacientes que mantuvieron un mayor grado de responsabilidad en el cuidado de su enfermedad y, por tanto, puedan presentar una mejor adherencia.

- El número limitado de pacientes incluidos. Nuestra muestra presentó un número limitado de pacientes dado la baja prevalencia de la enfermedad. No obstante, pretendimos incluir la totalidad de los pacientes tratados en nuestro centro que cumplieron los criterios de inclusión.

Por otra parte, cabe mencionar que nuestro trabajo fue un estudio unicéntrico. Aunque este hecho podría influir en la limitación del número de pacientes incluidos, nosotros pensamos, sin embargo, que puede suponer una ventaja.

Discusión

En este sentido, los estudios multinacionales y/o multicéntricos pretenden agrupar una diversidad de pacientes muy heterogéneos, tratados en diferentes centros con organizaciones y protocolos diferentes, cuyos resultados pueden ser poco representativos y difíciles de extrapolar a una población de un centro determinado.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1ª.- La cuantificación de la adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con hemofilia, mediante un método objetivo como son los registros de dispensación del factor desde el Servicio de Farmacia, y su combinación con un método subjetivo a través de un cuestionario, constituye una herramienta útil y sencilla para la evaluación de la adherencia al tratamiento.

2ª.- La adherencia objetiva alcanzada en los pacientes hemofílicos, con edades comprendidas entre los 12-25 años cuantificada a través de los registros de dispensación del factor, reveló un alto nivel de adherencia de los pacientes que superó el 80%.

3ª.- El grado de adherencia subjetiva de los pacientes valorado a través del cuestionario, mostró que la mayoría de los pacientes percibió su adherencia como “buena”. Sin embargo, los datos de adherencia subjetiva analizados mediante la aplicación del test de Morisky, reveló que un 55% de pacientes no alcanzó el nivel de adherencia considerado por el test. Este hecho estuvo relacionado principalmente, con la respuesta positiva a la pregunta relacionada con el olvido de la administración del factor.

4ª.- La adherencia objetiva cuantificada a través de los registros de dispensación del factor, mostró una correlación estadísticamente significativa con la percibida por el paciente en el cuestionario. Esta afirmación esta basada por una parte, en que los pacientes que percibieron su adherencia como “buena” alcanzaron un nivel de adherencia objetiva significativamente mayor, que los pacientes que percibieron su adherencia como “regular”. Por otra parte, a medida que que los pacientes contestaron afirmativamente a alguna de las preguntas del test de Morisky, su nivel de adherencia objetiva disminuyó de forma estadísticamente significativa. Además, los pacientes que manifestaron en la encuesta el olvido de la administración del factor, así como los que indicaron una menor capacidad para el seguimiento de su profilaxis, fueron los pacientes que alcanzaron menores niveles de adherencia objetiva.

5ª.- El análisis de la relación entre la adherencia objetiva, y el número de episodios hemorrágicos no mostró ninguna relación estadísticamente significativa. Esta ausencia de correlación, se puede atribuir tanto a la alta adherencia de los pacientes, así como al escaso número de episodios hemorrágicos que presentaron los mismos.

Conclusiones

6ª.- El análisis de la relación de la adherencia objetiva y los factores que pueden influir sobre la misma, no mostró ninguna asociación. Este hecho se vió corroborado, porque no se encontraron diferencias en los niveles de adherencia analizados en función de los factores considerados como influyentes.

7ª.- El principal factor identificado como facilitador de la adherencia según la perspectiva de los pacientes, fue el conocimiento del beneficio que les aporta el tratamiento. Sin embargo, se identificaron como principales barreras o dificultades de la adherencia a la profilaxis, el olvido de la administración del factor, problemas relacionados con los accesos venosos, así como la frecuencia y tiempo requerido para la infusión del factor. La mayoría de los pacientes indicaron que lo que más le podría ayudar a hacer mejor su profilaxis, sería una disminución de la frecuencia de infusión del factor y una terapia vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):165–74.
2. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Letramédica SCP; 2014.
3. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964 Sep 18;145(3638):1310–2.
4. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001 Jun;85(6):958–65.
5. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003 Sep;17 Suppl 1:S1-5.
6. Jimenez V, Romero JA. Bloque 1. Laboratorio. Fisiología de la hemostasia. In: Atlas de hemofilia. Momento Medico s.r.l.; 2013. p. 3–7.
7. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001 Jun 7;344(23):1773–9.
8. Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, Salomon O, Bolton-Maggs PHB, Spreafico M, et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2006 Jul;12 Suppl 3:137–42.
9. Katzenelson JL. Hemophilia; with special reference to the Talmud. *Harofe Haivri Heb Med J.* 1958;1:165–78.
10. Seligsohn U. Hemophilia and other clotting disorders. *Isr J Med Sci.* 1973 Oct;9(9):1338–40.
11. Kavakli K, Aledort LM. Circumcision and haemophilia: a perspective. *Haemophilia.* 1998 Jan;4(1):1–3.
12. Cromwell C, Aledort LM. History of Hemophilia. In: MD E-CR-M, MD LAV, editors. *Current and Future Issues in Hemophilia Care* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2011 [cited 2017 Jan 14]. p. 1–5. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119979401.ch1/summary>
13. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med.* 1969 Apr;70(4):833–7.
14. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol.* 1976 Jun;29(6):469–79.
15. Patek AJ, Taylor FH. Hemophilia. II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. *J Clin Invest.* 1937 Jan;16(1):113–24.
16. Hartmann J, Croteau SE. 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol.* 2016 Dec;91(12):1252–60.
17. DiMichele D. Hemophilia 1996. New approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am.* 1996 Jun;43(3):709–36.

Bibliografía

18. Hollestelle MJ, Thinnis T, Crain K, Stiko A, Kruijt JK, van Berkel TJ, et al. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):855–61.
19. Vehar GA, Keyt B, Eaton D, Rodriguez H, O'Brien DP, Rotblat F, et al. Structure of human factor VIII. *Nature.* 1984 Nov 22;312(5992):337–42.
20. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med.* 1994 Jan 6;330(1):38–47.
21. Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, et al. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *EMBO J.* 1984 May;3(5):1053–60.
22. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood.* 1998 Dec 1;92(11):3983–96.
23. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1801–9.
24. Lusher JM, McMillan CW. Severe factor VIII and factor IX deficiency in females. *Am J Med.* 1978 Oct;65(4):637–48.
25. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature.* 1984 Nov 22;312(5992):342–7.
26. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature.* 1982 Sep 9;299(5879):178–80.
27. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, Horst J, de Moerloose P, Sommer SS, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood.* 1995 Sep 15;86(6):2206–12.
28. Cumming AM, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The factor VIII gene intron 1 inversion mutation: prevalence in severe hemophilia A patients in the UK. *J Thromb Haemost.* 2004 Jan;2(1):205–6.
29. Rallapalli PM, Kembell-Cook G, Tuddenham EG, Gomez K, Perkins SJ. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(7):1329–40.
30. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013 Jan;19(1):e1-47.
31. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010 Jan;16(1):20–32.
32. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia.* 2009 May;15(3):665–75.
33. Patrick F, Fogarty MD, Craig M, Kessler MD. Hemophilia A and B. In: *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* 3rd ed. 2013. p. 45–59.
34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov;12(11):1935–9.

35. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):560.
36. Rizza CR, Spooner RJ. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Mar 19;286(6369):929-33.
37. Verbruggen B, Meijer P, Novákova I, Van Heerde W. Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 3:76-82.
38. Rosén S. Assay of factor VIII:C with a chromogenic substrate. *Scand J Haematol Suppl*. 1984;40:139-45.
39. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Jun;28(3):247-56.
40. Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, Trujillo-Tiebas MJ, Diego-Alvarez D, Vallespin E, et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the fetuses of female carriers. *Haemophilia*. 2008 May;14(3):593-8.
41. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia*. 2011 Nov;17(6):952-6.
42. Jansen NWD, Rosendaal G, Lafeber FPJG. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008 Dec;143(5):632-40.
43. Biggs R, Macfarlane RG. Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *Br J Haematol*. 1958 Jan;4(1):1-27.
44. Brummel-Ziedins KE, Orfeo T, Rosendaal FR, Undas A, Rivard GE, Butenas S, et al. Empirical and theoretical phenotypic discrimination. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:181-6.
45. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2011 Mar;17(2):246-51.
46. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009 Jul 23;114(4):779-84.
47. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994 Oct;236(4):391-9.
48. Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003 May;9 Suppl 1:32-36; discussion 37.
49. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991 Feb;62(1):5-15.

Bibliografía

50. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1281–90.
51. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1990 Feb;79(2):196–200.
52. Kitchens CS. Occult hemophilia. *Johns Hopkins Med J*. 1980 Jun;146(6):255–9.
53. Escuriola Ettingshausen C, Halimeh S, Kurnik K, Schobess R, Wermes C, Junker R, et al. Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependent on the presence of prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost*. 2001 Feb;85(2):218–20.
54. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S166-170.
55. Ribbans WJ, Giangrande P, Beeton K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Oct;(343):12–8.
56. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007 Nov;13 Suppl 3:1–3.
57. Swanton MC. Hemophilic arthropathy in dogs. *Lab Invest*. 1959 Dec;8:1269–77.
58. Forsyth AL, Rivard G-É, Valentino LA, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:112–9.
59. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol*. 1994 Oct;47(2):113–7.
60. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977 Apr;59(3):287–305.
61. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979 Feb 17;1(6161):469–70.
62. Blanchette VS, Srivastava A. Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Nov;41(8):819–25.
63. Aparisi F, Querol F. Resonancia magnética en hemofilia. *Haematologica*. 2006;91(Suppl 4):30–5.
64. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Ann Rheum Dis*. 1986 Jan;45(1):21–6.
65. López-Cabarcos C, Querol F, Moreno S, Crespo A, Cuesta R, Alonso C. Recomendaciones sobre Rehabilitación en Hemofilia y Otras Coagulopatías Congénitas. Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia; 2009.
66. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P, Heijnen L, van den Berg HM, Van Rinsum AC, et al. Synovium in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 1998 Jul;4(4):502–5.

67. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2484–93.
68. Rodríguez-Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Oct;(343):6–11.
69. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006 Jul;12 Suppl 3:117–21.
70. Monahan PE, Doria AS, Ljung R, Jiménez-Yuste V. Optimizing joint function: new knowledge and novel tools and treatments. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 5:17–26.
71. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine*. 2002 Dec;69(6):556–9.
72. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):926–31.
73. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Haemophilia*. 2002 Jan;8(1):12–6.
74. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Jul 1;16(4):683–5.
75. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007 May;13(3):279–86.
76. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology*. 1985 Feb;88(2):515–22.
77. Sonis AL, Musselman RJ. Oral bleeding in classic hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Apr;53(4):363–6.
78. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):452–8.
79. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008 Feb;140(4):378–84.
80. Jimenez V, Romero JA. Atlas de hemofilia. Momento Medico s.r.l.; 2013.
81. Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD. Airway obstruction in hemophilia (factor VIII deficiency): a 28-year institutional review. *Laryngoscope*. 1994 Jul;104(7):789–94.
82. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004 Oct;10 Suppl 4:9–13.
83. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011 May;17(3):383–92.
84. Kasper CK. Hemophilia of Georgia, U.S.A. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2000 Jul;6 Suppl 1:84–93.

Bibliografía

85. Kasper CK. Judith Graham Pool and the discovery of cryoprecipitate. *Haemophilia*. 2012 Nov;18(6):833–5.
86. Roberts HR. Cryoprecipitate for the treatment of classic hemophilia: a contribution of Judith Pool. *Vox Sang*. 1988;55(1):48–9.
87. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(3):715–20.
88. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PLF, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003 May;9 Suppl 1:1–4.
89. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1965;Suppl 77:3-132.
90. Liesner RJ. Prophylaxis in haemophilic children. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997 Aug;8 Suppl 1:S7-10.
91. Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemophilia*. 2003 May;9 Suppl 1:38–42; discussion 43.
92. Johnson Jb. The management of hemophilia with lyophile human plasma intravenously injected. *Am Med Assoc*. 1942;118:799-802.
93. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992 Jul;232(1):25–32.
94. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia*. 1995 Jan;1(1):2–10.
95. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandry M, Jones P, Lee C, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691–701.
96. Skolnick AA. Hemophilia Foundation recommends prophylactic use of clotting factors. *JAMA*. 1994 Oct 19;272(15):1153–4.
97. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia*. 2004 Mar;10(2):147–57.
98. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):535–44.
99. Khoriaty R, Taher A, Inati A, Lee C. A comparison between prophylaxis and on demand treatment for severe haemophilia. *Clin Lab Haematol*. 2005 Oct;27(5):320–3.
100. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999 Jun;105(4):1109–13.
101. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2337–41.

102. Kraft J, Blanchette V, Babyn P, Feldman B, Cloutier S, Israels S, et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. *J Thromb Haemost.* 2012 Dec;10(12):2494–502.
103. Donadel-Claeysens S, European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia.* 2006 Mar;12(2):124–7.
104. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia.* 1998 Jul;4(4):413–7.
105. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, et al. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol.* 1998 Oct;77(4):171–4.
106. 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 Apr;9(4):700–10.
107. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia.* 2010 Mar;16 Suppl 2:4–9.
108. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(3):561–5.
109. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon M-C, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006 Jun;4(6):1228–36.
110. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med.* 1998 Dec;244(6):515–22.
111. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia.* 2000 May;6(3):170–6.
112. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia.* 2008 Sep;14(5):945–51.
113. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost.* 2010 Jan;8(1):83–9.
114. 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 Mar;10(3):359–67.
115. Aznar JA, García-Dasí M, Pérez-Alenda S, Marco A, Jaca M, Moret A, et al. Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre. *Vox Sang.* 2014 Jan;106(1):68–74.

Bibliografía

116. Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2007 Sep;13 Suppl 2:10–5.
117. Lusher JM. Response to 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in von Willebrand disease. *Haemostasis*. 1994 Oct;24(5):276–84.
118. Carcao M, Lambert T. Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience. *Haemophilia*. 2010 Mar;16 Suppl 2:16–23.
119. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2358–63.
120. Brettler DB. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol*. 1996 Jun;9(2):319–29.
121. Levine PH. Efficacy of self-therapy in hemophilia. A study of 72 patients with hemophilia A and B. *N Engl J Med*. 1974 Dec 26;291(26):1381–4.
122. Mulders G, de Wee EM, Vahedi Nikbakht-Van de Sande MCVM, Kruip MJHA, Elfrink EJ, Leebeek FWG. E-learning improves knowledge and practical skills in haemophilia patients on home treatment: a randomized controlled trial. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):693–8.
123. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007 Sep;13 Suppl 2:16–22.
124. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691–705.
125. Haynes RB, Taylor DW, Sackett, DL, Haynes RB, Taylor DW, Sackett. Compliance in health care. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press. 1979 7;
126. WHO (2003) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
127. Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):517–20.
128. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521–30.
129. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 20;(11):CD000011.
130. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Assess Health Care*. 1995;11(3):443–55.
131. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487–97.
132. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999 Jun;21(6):1074–1090; discussion 1073.

133. Piñeiro Chousa F, Gil Guillén VF, Donis Otero M, Orozco Beltrán D, Pastor López R, Merino Sánchez J. [Validity of 6 indirect methods in the evaluation of compliance to drug treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus]. *Rev Clin Esp*. 1997 Aug;197(8):555–9.
134. Knobel H. [How and why should adherence to antiretroviral therapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002 Dec;20(10):481–3.
135. Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. [Tools to measure treatment adherence]. *An Med Interna*. 2007 Mar;24(3):138–41.
136. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004 Feb;38(2):303–12.
137. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V, et al. [Assessment of adherence to antiretroviral: role of determination of plasma levels of non nucleosides analogues]. *Med Clin (Barc)*. 2003 May 17;120(18):701–3.
138. Codina C, Knobel H, Miró JM. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. 2008.
139. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS*. 2002 May 3;16(7):1051–8.
140. Anoje C, Agu KA, Oladele EA, Badru T, Adedokun O, Oqua D, et al. Adherence to On-Time ART Drug Pick-Up and Its Association with CD4 Changes and Clinical Outcomes Amongst HIV Infected Adults on First-Line Antiretroviral Therapy in Nigerian Hospitals. *AIDS Behav*. 2017 Feb;21(2):386–92.
141. Sangeda RZ, Mosha F, Prospero M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ, et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. *BMC Public Health*. 2014 Oct 4;14:1035.
142. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jun 1;24(2):123–8.
143. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care*. 2000 Aug;12(4):387–98.
144. Gil V, Pineda M, Martínez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. [Validity of 6 indirect methods to assess treatment compliance in arterial hypertension]. *Med Clin (Barc)*. 1994 Apr 16;102(14):532–6.
145. Durán JA, Figuerola J. [Drug compliance: characteristics, determining factors and recommendations for its improvement]. *Med Clin (Barc)*. 1988 Feb 27;90(8):338–43.
146. Voils CI, Hoyle RH, Thorpe CT, Maciejewski ML, Yancy WS. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Mar;64(3):250–4.
147. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.

Bibliografía

148. Sacha T, Góra-Tybor J, Wąsak-Szulowska E, Kyrz-Krzemień S, Mędraś E, Becht R, et al. Quality of Life and Adherence to Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Nilotinib as a Second-Line Therapy: A Multicenter Prospective Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jan 10;
149. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e5641.
150. Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Echeverri-Cataño LF. Comparison of medication adherence in diabetes mellitus patients on human versus analogue insulins. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Feb;16(2):133–7.
151. Cordero A, Rodriguez Padial L, Batalla A, López Barreiro L, Torres Calvo F, Castellano JM, et al. Optimal pharmacological treatment and adherence to medication in secondary prevention of cardiovascular events in Spain. Results from the CAPS study. *Cardiovasc Ther*. 2016 Dec 13;
152. Peyre M, Gauchet A, Roustit M, Leclercq P, Epaulard O. Influence of the First Consultation on Adherence to Antiretroviral Therapy for HIV-infected Patients. *Open AIDS J*. 2016;10:182–9.
153. Al-Foraih M, Somerset S. Factors Affecting Adherence to Statins in Hypercholesterolemic Kuwaiti Patients: A Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):35–40.
154. Turan O, Turan PA, Mirici A. Parameters affecting inhalation therapy adherence in elderly patients with chronic obstructive lung disease and asthma. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Jul 18;
155. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):348–54.
156. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605–13.
157. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000 May 5;42(3):241–7.
158. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999 Jun;37(2):113–24.
159. Fotheringham MJ, Sawyer MG. Adherence to recommended medical regimens in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health*. 1995 Apr;31(2):72–8.
160. Rigueira García A. [Treatment compliance: what do we know about Spain?]. *Aten Primaria*. 2001 May 15;27(8):559–68.
161. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296–310.
162. Rose LE, Kim MT, Dennison CR, Hill MN. The contexts of adherence for African Americans with high blood pressure. *J Adv Nurs*. 2000 Sep;32(3):587–94.

163. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):15.
164. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD000011.
165. Courtney D Thornburg. Prophylactic Factor Infusions for Patients with Hemophilia: Challenges with Treatment Adherence. *JCD*. 2009;000(000).
166. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015 Jul;21(4):458–64.
167. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):931–8.
168. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001 Jul;7(4):392–6.
169. Thornburg CD. Physicians' perceptions of adherence to prophylactic clotting factor infusions. *Haemophilia*. 2008 Jan;14(1):25–9.
170. Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I, Collins PW, Hay CRM, Schroth P, et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther*. 2009 Mar;9(3):273–83.
171. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Mar;16(2):247–55.
172. Schrijvers LH, Cnossen MH, Beijlvelt-Van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K. Defining adherence to prophylaxis in haemophilia. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e311-314.
173. Hay CRM, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012 Feb 9;119(6):1335–44.
174. Llewellyn, C.D, Miners, A.H, Lee, C.A, Harrington, C. & Weinman, J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. *Psychology & Health*. 2003;18(2):185–200.
175. Ho S, Gue D, McIntosh K, Bucevska M, Yang M, Jackson S. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014 Jan;20(1):39–43.
176. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015 Jan;21(1):64–70.
177. du Treil S, Rice J, Leissing CA. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):493–501.
178. Khair K, Holland M. Managing hemophilia: the role of mobile technology. 2014;2:1–6.

Bibliografía

179. Lindvall K, Colstrup L, Wollter I-M, Klemenz G, Loogna K, Grønhaug S, et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia*. 2006 Jan;12(1):47–51.
180. Thornburg CD, Carpenter S, Zappa S, Munn J, Leissing C. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):568–74.
181. Chan AKC, Decker K, Warner M. Adherence with haemophilia treatments: a survey of haemophilia healthcare professionals in Canada. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(5):816–7.
182. Lock J, Raat H, Duncan N, Shapiro A, Beijlevelt M, Peters M, et al. Adherence to treatment in a Western European paediatric population with haemophilia: reliability and validity of the VERITAS-Pro scale. *Haemophilia*. 2014 Apr;20:616-623.
183. Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016 Sep;22(5):e367-374.
184. Khair K. Compliance, concordance and adherence: what are we talking about? *Haemophilia*. 2014 Sep;20(5):601–3.
185. Thornburg CD, Pipe SW. Adherence to prophylactic infusions of factor VIII or factor IX for haemophilia. *Haemophilia*. 2006 Mar;12(2):198–9.
186. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006 Jan;12(1):75–81.
187. Penica S, Williams KE. The use of a psychological intervention to increase adherence during factor administration in a child with haemophilia. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):939–44.
188. Fischer K, Valentino L, Ljung R, Blanchette V. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 3:196–201.
189. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents--compliance and lifestyle issues. *Haemophilia*. 2009 Jan;15 Suppl 1:15–9.
190. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):499–506.
191. Schrijvers LH, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K. Learning intravenous infusion in haemophilia: experience from the Netherlands. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):516–20.
192. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015 Oct;18(5):1105–13.
193. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):473–9.
194. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013 May;19(3):355–61.

195. Schrijvers LH, Kars MC, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K. Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. *Haemophilia*. 2015 Sep;21(5):612–21.
196. Collins PW. Personalized prophylaxis. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:131–5.
197. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014 Sep;20(5):607–15.
198. Ragni MV. The old and new: PCCs, VIIa, and long-lasting clotting factors for hemophilia and other bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:44–51.
199. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Mathieu E, van Doorn N, Curtin JA. Feasibility of short message service to document bleeding episodes in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2012 Nov;18(6):906–10.
200. Nijdam A, Foppen W, De Kleijn P, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van Galen KPM, et al. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):931–8.
201. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):760–5.
202. Schrijvers LH, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Lock J, Cnossen MH, Schuurmans MJ, et al. Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. *Br J Haematol*. 2016 Aug;174(3):454–60.
203. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003 May;9(3):272–8.
204. Shapiro AD. A global view on prophylaxis: possibilities and consequences. *Haemophilia*. 2003 May;9 Suppl 1:10–17; discussion 18.
205. Shapiro AD, Donfield SM, Lynn HS, Cool VA, Stehbens JA, Hunsberger SL, et al. Defining the impact of hemophilia: the Academic Achievement in Children with Hemophilia Study. *Pediatrics*. 2001 Dec;108(6):E105.
206. van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169880.
207. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991 Feb;62(1):5–15.
208. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1447–56.
209. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P. Inherited bleeding disorders group from the spanish society of thrombosis and haemostasis. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1327–30.
210. Lock J, Raat H, Duncan N, Shapiro A, Beijlevelt M, Peters M, et al. Adherence to treatment in a Western European paediatric population with haemophilia: reliability and validity of the VERITAS-Pro scale. *Haemophilia*. 2014 Sep;20(5):616–23.

Bibliografía

211. Lucía JF, Aznar JA, Abad-Franch L, Escuin RR, Jiménez-Yuste V, Pérez R, et al. Prophylaxis therapy in haemophilia A: current situation in Spain. *Haemophilia*. 2011 Jan;17(1):75–80.
212. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2017 Jan;23(1):105–14.
213. Mathews V, Nair SC, David S, Viswabandya A, Srivastava A. Management of hemophilia in patients with inhibitors: the perspective from developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Nov;35(8):820–6.
214. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. *Thromb Haemost*. 1992 Jun 1;67(6):600–2.
215. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003 Jul;9(4):418–35.
216. Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia*. 2002 Mar;8 Suppl 2:23–9.
217. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005 Aug;130(3):422–7.
218. Morado M, Villar A, Jiménez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia*. 2005 Mar;11(2):79–83.
219. Kurnik K, Thomas AE, European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet). Meeting report: ninth and tenth workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet). *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):658–62.
220. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980 Jun;(149):153–9.
221. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1210–4.
222. Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3494–500.
223. Nijdam A, Altisent C, Carcao MD, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Kurnik K, et al. Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: paradigm shift over two decades. *Haematologica*. 2015 Mar;100(3):e84-86.
224. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015 Jan;21(1):64–70.
225. Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, Wessler MJ. Adherence to clotting factors among persons with hemophilia A or B. *Hematology*. 2015 Apr;20(3):148–53.
226. Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol*. 2011 Mar;64(3):255-257-263.

227. Lamiani G, Strada I, Mancuso ME, Coppola A, Vegni E, Moja EA, et al. Factors influencing illness representations and perceived adherence in haemophilic patients: a pilot study. *Haemophilia*. 2015 Sep;21(5):598–604.
228. Mizrahi T, St-Louis J, Young NL, Ménard F, Zourikian N, Dubé E, et al. Adherence to treatment regimen and bleeding rates in a prospective cohort of youth and young adults on low-dose daily prophylaxis for severe hemophilia A. *BMC Hematol*. 2016;16:26.
229. McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014 Jul;20(4):506–12.
230. Fernández-Arias I, Kim HK. Factor VIII delivery devices in haemophilia A. Barriers and drivers for treatment adherence. *Fam Hosp*. 2016 Nov 1;40(n06):579–603.

ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1: INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información para el participante del estudio

Estimado amigo

Desde el **Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz** vamos a realizar el estudio titulado “**Estudio de adherencia al tratamiento de los pacientes en profilaxis con factores de la coagulación y su relación con los episodios de sangrado**”, cuyo investigador principal será el Dr. José Antonio Romero Garrido, farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia. El objetivo del estudio, es evaluar el grado de cumplimiento en la administración del factor en pacientes con coagulopatías congénitas en tratamiento profiláctico y su relación con los episodios de sangrado. Con este estudio pretendemos, además de conocer cuál es el grado de cumplimiento al tratamiento de los pacientes, identificar cuáles son los obstáculos o dificultades que les pueden impedir cumplir adecuadamente con el tratamiento.

Para ello, te proponemos que participes en el estudio, rellenando el **cuestionario** que te presentamos con esta hoja. Tu participación en el estudio es totalmente voluntaria, podrás preguntar cualquier duda al respecto en cualquier momento y también podrás cambiar de opinión y decidir no participar en el mismo también en cualquier momento, sin que ello suponga una disminución en la atención sanitaria que recibas.

Tu participación en el estudio no supondrá ningún riesgo ni modificación en tu pauta profiláctica habitual con factor de la coagulación. La utilización de los datos de la encuesta, así como los datos procedentes de tu historia clínica se hará únicamente con los fines que se describen en el estudio, respetando en todo momento la confidencialidad de los datos y lo indicado en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Te informamos también, que se realizarán unos **Talleres de adherencia**, y que nos pondremos en contacto contigo para que participes en ellos.

Estos talleres se llevarán a cabo en la Asociación de Hemofilia de la Comunidad de Madrid (Ashemadrid) y en los que participarán hematólogos, psicólogos y farmacéuticos. Los talleres consistirán en reuniones junto con otros pacientes, en donde se explicará la importancia del cumplimiento adecuado del tratamiento y las posibles consecuencias de la falta de cumplimiento. Además, podrás compartir tu experiencia con otros pacientes, hablando con ellos sobre los factores que te dificultan o que te facilitan el cumplimiento adecuado del tratamiento y aprender aquellas cosas que te pueden ayudar a mejorar tu tratamiento.

He hablado con: _____ que me ha facilitado la información.

Muchas gracias por tu colaboración.

**Consentimiento Informado por escrito
del participante del estudio.**

Título del estudio: “Estudio de adherencia al tratamiento de los pacientes en profilaxis con factores de la coagulación y su relación con los episodios de sangrado”.

Promotor: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz.

Yo (nombre y apellidos), de.....años de edad y con DNI.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador):

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Madrid, a __ de _____ de 2014

Información para el padre / tutor

Estimado padre / tutor del paciente

Desde el **Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz** vamos a realizar el estudio titulado “**Estudio de adherencia al tratamiento de los pacientes en profilaxis con factores de la coagulación y su relación con los episodios de sangrado**”, cuyo investigador principal será el Dr. José Antonio Romero Garrido, farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia. El objetivo del estudio, es evaluar el grado de cumplimiento en la administración del factor en pacientes con coagulopatías congénitas en tratamiento profiláctico y su relación con los episodios de sangrado. Con este estudio pretendemos, además de conocer cuál es el grado de cumplimiento al tratamiento de los pacientes, identificar cuáles son los obstáculos o dificultades que les pueden impedirles cumplir adecuadamente con el tratamiento.

Para ello, necesitamos que los participantes incluidos en estudio rellenen un **cuestionario** que le presentamos junto con esta hoja. La participación del paciente en el estudio es totalmente voluntaria, usted como padre o tutor del paciente podrá preguntar cualquier duda al respecto en cualquier momento y también podrá cambiar de opinión y decidir la no participación del paciente en el estudio también en cualquier momento, sin que ello suponga una disminución en su atención sanitaria.

La participación del paciente en el estudio no supondrá ningún riesgo ni modificación en su pauta profiláctica habitual con factor de la coagulación. La utilización de los datos de la encuesta, así como los datos procedentes de su historia clínica se hará únicamente con los fines que se describen en el estudio, respetando en todo momento la confidencialidad de los datos y lo indicado en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Le informamos también, que se realizarán unos **Talleres de adherencia**, y que nos pondremos en contacto con usted para que el paciente pueda participar en ellos.

Estos talleres se llevarán a cabo en la Asociación de Hemofilia de la Comunidad de Madrid (Ashemadrid) y en los que participarán hematólogos, psicólogos y farmacéuticos. Los talleres consistirán en reuniones junto con otros pacientes, en donde se les explicará la importancia del cumplimiento adecuado del tratamiento y las posibles consecuencias de la falta de cumplimiento. Además, el paciente podrá compartir su experiencia con otros pacientes, hablando sobre los factores que les dificultan o que les facilitan el cumplimiento adecuado del tratamiento y aprender aquellas cosas que le pueden ayudar a mejorar su tratamiento.

He hablado con: _____ que me ha facilitado la información.

Muchas gracias por tu colaboración.

**Consentimiento Informado por escrito
del padre / tutor**

Título del estudio: "Estudio de adherencia al tratamiento de los pacientes en profilaxis con factores de la coagulación y su relación con los episodios de sangrado".

Promotor: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz.

Yo (nombre y apellidos) en calidad de (indicar parentesco o relación con el menor) y representante de de años de edad y con DNI

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador):

Comprendo que la participación de mi representado es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar del estudio a mi representado:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que mi representado participe en el estudio.

FIRMA DEL REPRESENTANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Madrid, a ___ de _____ de 2014

¿Cómo consideras que estás haciendo realmente el tratamiento de profilaxis con el factor? ¿Bien, mal, regular?

Bien Regular Mal

- ¿Te olvidas alguna vez de ponerte el factor?
- ¿Te despistas con el día en que debes ponerte el factor?.....
- Cuando te encuentras bien ¿Dejas de ponértelo?.....
- Si alguna vez te sientes mal ¿Dejas de ponértelo?

Sí	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Test Morisk-Green-Levine (1986). Adaptado.)

Responde, por favor, a estas tres preguntas, señalando entre “0” y “10” la puntuación que más se parece a tu realidad:

1. ¿Hasta qué punto **te sientes capaz** de seguir el tratamiento tal y como te lo dice tu médico?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10
 Nada capaz completamente capaz

2. En la actualidad, ¿cuánto **esfuerzo te cuesta** seguir el tratamiento?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10
 Ningún esfuerzo Muchísimo esfuerzo

3. En concreto, para ti, ¿cuánta **dificultad te supone** seguir el tratamiento?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10
 Ninguna dificultad Muchísima dificultad

