

Estudio epidemiológico transversal para comprender el abordaje del tratamiento en la atención habitual de pacientes con hemofilia B en España y Portugal

Cross-sectional epidemiological study to understand the approach to treatment in the routine care of patients with hemophilia B in Spain and Portugal

María T. Álvarez-Román^{1*}, Manuela Carvalho², Olga Benítez-Hidalgo³, Cristina Catarino⁴, Luis J. García-Frade⁵, Manuel Rodríguez-López⁶, Margarida Antunes⁷, Nuria Fernández-Mosteirín⁸, Paula Kjällerström⁹, Sara Morais¹⁰, Bernat Galmes¹¹, María F. López-Fernández¹², Lluís Riera-Sans¹³, Joana F. Rodrigues¹⁴, Víctor Jiménez-Yuste^{1**} y Ramón Salvado^{15**}

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Congenital Coagulopathies Reference Centre, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal; ³Unidad de Hemofilia y Coagulopatías Congénitas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; ⁴Servicio de Inmuno-hemoterapia, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España; ⁶Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, España; ⁷Servicio de Inmuno-hemoterapia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal; ⁸Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ⁹Pediatric Hematology Unit, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal; ¹⁰Thrombosis and Hemostasis Unit of Clinical Hematology Service, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal; ¹¹Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España; ¹³CSL Behring, Barcelona, España; ¹⁴CSL Behring Iberia, Lisboa, Portugal; ¹⁵Servicio de Inmuno-Hemoterapia, Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Study coordinators

Resumen

Introducción: Los tratamientos para la hemofilia B (HB) han mejorado en la última década, pero se requieren estudios para optimizar el manejo clínico e identificar las necesidades no cubiertas. **Objetivo:** Investigar el manejo de la enfermedad y la calidad de vida (CdV) en España y Portugal. **Métodos:** Estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico, que incluye pacientes con HB grave y moderadamente grave. Datos sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, de tratamiento y de CdV se recopilaron retrospectivamente durante un período de 24 meses. **Resultados:** 75 pacientes incluidos, el 78,7% recibieron tratamiento profiláctico y el 21,3% a demanda; el 65,3% tratados con SHL-FIX y un 10,7% con rIX-FP. El sangrado ocurrió en el 81,3%, principalmente sangrados espontáneos. La profilaxis dio como resultado ABR más bajas, mejor salud articular y mejor CdV, en comparación con los tratamientos a demanda. Los pacientes tratados con rIX-FP durante todo el período de estudio presentaron mejoras en el control de la patología y la CdV que los tratados con SHL-FIX. **Conclusión:** Con la muestra más amplia hasta la fecha de HB de España y Portugal se amplía nuestra comprensión de la hemofilia B y, en concordancia con la evidencia previa, muestra los beneficios de la profilaxis y las ventajas que los EHL-FIX pueden ofrecer.

Palabras clave: Hemofilia B. España. Portugal. Estudios epidemiológicos. Resultado del tratamiento. Calidad de vida.

Correspondencia:

María T. Álvarez-Román
E-mail: talvarezroman@gmail.com

Fecha de recepción: 03-11-2022

Fecha de aceptación: 01-08-2023

DOI: 10.24875/SANGRE.M23000008

Disponible en internet: 14-12-2023

Sangre. 2023;42(2):49-62

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2023 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: Treatment options for patients with hemophilia B (PWHB) have improved in the last decade, but epidemiological studies are required to optimize clinical management and define unmet needs. **Objective:** The objective of the study is to investigate current disease management and quality of life (QoL) in PWHB in Spain and Portugal. **Methods:** Epidemiological, cross-sectional, multicenter study with moderately severe and severe PWHB. Sociodemographic, epidemiological, clinical, treatment, and QoL data were collected retrospectively over a 24-month period. **Results:** Of the 75 patients included in the study, 78.7% received prophylactic treatment and 21.3% on demand; 65.3% were treated with SHL-FIX and 10.7% with rIX-FP. Bleeding occurred in 81.3%, mainly in the form of spontaneous bleeding. Prophylaxis resulted in a lower annualized bleeding rate, better joint health, and better QoL, compared to on-demand treatments. Patients treated with rIX-FP throughout the study had better disease control and QoL than those treated with SHL-FIX. **Conclusion:** With the largest sample to date of PWHB from Spain and Portugal, our understanding of the management and impact of hemophilia B is broadened and, in accordance with previous evidence, it shows the benefits of prophylaxis and the advantages that the FIX extended half life products life FIX can offer.

Keywords: Hemophilia B. Spain. Portugal. Epidemiologic studies. Treatment outcome. Quality of life.

Introducción

La hemofilia B es un trastorno hemorrágico congénito recesivo ligado al cromosoma X debido a deficiencias o mal funcionamiento del factor de coagulación IX (FIX)¹. La prevalencia (por cada 100.000 varones) es de 3,8 casos para todos los estadios de gravedad de la hemofilia B y de 1,1 casos para la hemofilia B grave (definida como una actividad coagulante de FIX por debajo del 1% de los valores normales, FIX: C)². Se calcula que la hemofilia B representa entre el 15 y el 20% de la población total de hemofílicos³. A pesar de su baja incidencia, la enfermedad tiene un enorme impacto en términos socioeconómicos y de morbilidad. Las formas graves no tratadas de hemofilia B se caracterizan por sangrados espontáneos y recurrentes en tejidos profundos y articulaciones que provocan dolor crónico, discapacidad grave y mortalidad precoz⁴. La hemofilia B grave suele diagnosticarse muy tempranamente, normalmente antes de los 2 años. No obstante, durante los últimos años, gracias a un mayor conocimiento y a una mejor identificación, más de la mitad de los casos se diagnostican durante el período neonatal^{5,6}.

El tratamiento actual de la hemofilia B se basa en reemplazar el factor de coagulación ausente o deficiente cuando se producen los episodios hemorrágicos (tratamiento a demanda) o a través de infusiones programadas y regularles en el tiempo (tratamiento profiláctico) por concentrados de FIX derivados de plasma o recombinantes⁷. Según la evidencia que arrojan los estudios clínicos, la profilaxis primaria de episodios hemorrágicos se ha convertido en el tratamiento estándar de estos pacientes^{8,9}. La aparición de terapias de reemplazo de alta calidad con factores recombinantes

sumado a los avances hechos en el manejo de infecciones virales transmitidas por la sangre ha reducido la morbilidad, mejorado la calidad de vida (QoL) y la esperanza de vida de los pacientes hasta cifras parecidas a las de la población general masculina^{7,10}. No obstante, estas opciones de tratamiento no están exentas de obstáculos tales como la falta de adherencia de los pacientes, sobre todo, de niños y adolescentes, debido a la necesidad de frecuentes inyecciones intravenosas (la vida media de FIX reemplazado se sitúa entre las 18 y 22 horas) y al alto coste y a otros posibles tales como el desarrollo de inhibidores^{11,12}.

Durante la última década, se han intentado desarrollar factores de coagulación con vidas medias plasmáticas más largas, lo cual permitiría reducir la frecuencia de las inyecciones intravenosas de 2/3 veces por semana a 1 cada 7, 14 o incluso 21 días¹³. Junto con la terapia génica, estas opciones terapéuticas son prometedoras para los pacientes que padecen hemofilia B^{14,15}. Los nuevos concentrados de FIX de vida media prolongada (EHL-rFIX) han reducido el número de infusiones anuales y mejorado la protección de los pacientes gracias a la modificación del rFIX a través de su fusión con los receptores Fc de la inmunoglobulina G (IgG) Fc o albúmina recombinante o de la incorporación de polietilenglicol al rFIX. La rIX-FP (albutrepenonacog alfa) es una proteína de fusión recombinante que une genéticamente el FIX de coagulación humano con la albúmina humana. Se diseñó para mejorar significativamente el perfil farmacocinético y proporcionar una eficacia hemostática a largo plazo de los concentrados de FIX y así reducir la frecuencia de dosificación en el tratamiento de la hemofilia B¹⁶.

Todavía se necesitan estudios epidemiológicos que nos ayuden a comprender mejor y optimizar el manejo clínico de pacientes con hemofilia B. En este sentido, presentamos los resultados de un estudio epidemiológico transversal y multicéntrico para mejorar nuestra comprensión del manejo y cuidado actuales de pacientes con hemofilia B en la práctica clínica habitual en España y Portugal. En este estudio se describen tanto las estrategias terapéuticas utilizadas como su impacto en la QoL de estos pacientes.

Métodos

Diseño del estudio

Este fue un estudio multicéntrico, transversal, observacional y no intervencionista de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B. El estudio se llevó a cabo en 12 centros de España ($n = 7$) y Portugal ($n = 5$). El objetivo principal del estudio fue describir el manejo y tratamiento de pacientes con hemofilia B en la práctica clínica habitual en España y Portugal y evaluar su impacto en la calidad de vida (QoL) de estos pacientes. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de cada centro participante en el estudio (código de estudio: IIS-2017-12-04) y el estudio se realizó siguiendo los principios que establecen las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP) y la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito previo a su participación en el estudio.

Población del estudio

Los pacientes aptos tenían hemofilia B de grado entre moderadamente grave y grave ($\leq 2\%$ de la actividad coagulante normal de FIX, FIX: C), estaban a tratamiento profiláctico o a demanda y se encontraban en disposición de responder a un cuestionario autoadministrado (o un tutor en el caso de niños). Se excluyó a todos aquellos pacientes que participaban en un ensayo clínico o tenían alguna hipersensibilidad conocida a cualquiera de los concentrados de FIX o proteínas de hámster.

Recopilación de información

Se pidió a los pacientes aptos o a los padres/tutores de estos que firmaran un formulario de consentimiento informado y rellenaran el cuestionario EQ-5D-5L incluida una escala visual analógica (EVA), durante

una visita rutinaria. Los datos clínicos de los 2 años anteriores fueron recopilados retrospectivamente de las historias médicas de los pacientes empleando un sistema electrónico de captura de datos (EDC). Quedaron registrados tanto los datos sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos, así como los resultados del tratamiento. Las variables del estudio incluyeron las tasas anualizadas de sangrado (totales, espontáneas y traumáticas) durante el tratamiento a demanda y profiláctico, el número de sangrados espontáneos por paciente, el número de infusiones (y dosis) necesarias para tratar los sangrados, una valoración de la eficacia hemostática en el manejo de los sangrados, los patrones de tratamiento (a demanda y profilaxis), la dosis, el consumo de factores de coagulación, la frecuencia de infusión, cualquier cambio en la frecuencia de dosificación, la localización de los sangrados, el estado de las articulaciones (si estaba disponible), el número de pacientes que desarrollaron inhibidores de FIX, la naturaleza e incidencia de las reacciones adversas, los parámetros de laboratorio y el cuestionario EQ-5D5L.

Análisis estadístico

Se empleó la estadística descriptiva para describir las variables. Las variables cuantitativas se expresaron como media, mediana, desviación estándar (DE), mínimo, máximo, rango intercuartílico (RIQ) y número de pacientes. Las cualitativas se expresaron, según su distribución, como frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis integral que incluyó a todos los pacientes y, además, se llevó a cabo un análisis independiente tanto de los niños como de los adolescentes/adultos. Las variables derivadas incluyeron el índice de masa corporal (IMC, kg/m^2), una estratificación de este, el grupo de edad en el momento de ser diagnosticado de hemofilia B, el tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de hemofilia B, los niveles mínimo y máximo de concentrados de FIX, el tiempo (meses) transcurrido desde la última prueba de inhibidores realizada, la puntuación obtenida en la Hemophilia Joint Health Score (HJHS), la duración (días) de las reacciones adversas, la tasa anualizada de sangrado (TAS), la tasa anualizada de sangrados espontáneos (TASE), la tasa anualizada de sangrados articulares (TASA) y la tasa anualizada de sangrados traumáticos (TAST). Se realizaron análisis de subgrupos según la edad (niños < 12 años frente a adolescentes/adultos > 12 años) y régimen de tratamiento (profilaxis frente a tratamiento a demanda). Todos los análisis estadísticos se basaron

Tabla 1. Características demográficas y patológicas basales de los pacientes

Características	Todos (n = 75)	Niños* (n = 12)	Adolescentes/adultos (n = 63)
Sexo varón, n (%)	75 (100.0)	12 (100.0)	63 (100.0)
Edad, a			
Media ± DE	29.4 ± 17.9	5.9 ± 2.6	33.9 ± 16.0
Mediana (RIQ)	29 (14-41)	5 (4-8)	31 (22-46)
IMC, kg/m ² [†]			
Media ± DE	-	-	25.8 ± 5.8
Mediana (RIQ)	-	-	24.1 (22.5-28.7)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HB, a			
Media ± DE	23.1 ± 15.4	5.5 ± 2.2	28.2 ± 13.8
Mediana (RIQ)	21 (11.0-33.0)	4.5 (4.0-7.5)	26 (17.0-38.0)
Régimen de tratamiento, n (%)			
A demanda	16 (21.3)	1 (8.3)	15 (23.8)
Profiláctico	59 (78.7)	11 (91.7)	48 (76.2)
Cirugías durante el periodo del estudio, n (%)			
Desconocidas	4 (5.3)	0 (0.0)	4 (6.3)
No	57 (76.0)	10 (83.3)	47 (74.6)
Sí	14 (18.7)	2 (16.7)	12 (19.0)
Eficacia hemostática durante la cirugía, n (%)			
Excelente	8 (57.1)	1 (50.0)	7 (58.3)
Buena	4 (28.6)	1 (50.0)	3 (25.0)
Desconocida	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (16.7)

*Pacientes < 12 años.

[†]Cálculo del IMC solo para adolescentes/adultos ≥ 18 años (datos faltantes, n = 14).

A: años; DE: desviación estándar; HB: hemofilia B; IMC: índice de masa corporal; n: número; RIQ: rango intercuartílico.

en los datos disponibles sin imputación de datos faltantes, salvo para las fechas faltantes. Los análisis estadísticos se realizaron empleando el paquete de *software* estadístico SAS v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos).

Resultados

Características demográficas y patológicas de los pacientes

Entre septiembre de 2018 y agosto de 2019, fueron inscritos un total de 75 pacientes aptos (12 niños ≤ 12 años y 63 adolescentes/adultos, > 12 años) con hemofilia B entre moderadamente grave y grave (≤ 2% de la actividad normal de coagulación FIX, FIX: C). Las características basales tanto demográficas como patológicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#) y [tabla S1](#). Todos los pacientes eran varones. Los niños tenían una media de edad de 5 años (RIQ = 4-8) y los adolescentes/adultos de 31 años (RIQ = 22-46). El IMC se calculó para los pacientes > 18 años (n = 38); la mediana del IMC de estos pacientes fue de 24,1 kg/m² (RIQ = 22,5-28,7). La mediana de tiempo transcurrido

desde el diagnóstico de hemofilia B fue de 4,5 años (RIQ = 4,0-7,5) para los niños y 26 años (RIQ = 17,0-38,0) para los adolescentes/adultos, siendo la mayoría de los pacientes diagnosticados durante la infancia (< 6 años). En torno al 40% de los pacientes tenía antecedentes familiares de hemofilia B. La mayoría de los niños (91,7%) y más de la mitad de los adolescentes/adultos (67,7%) no presentaban enfermedades concomitantes. Las patologías concomitantes más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares (14,5%) y las infecciones virales (VHC 12,9% y VIH 9,7%) entre los adolescentes/adultos, y diferentes trastornos de la coagulación (8,3%) entre los niños (datos no mostrados). La mayoría de los pacientes (78,7%) recibieron tratamiento profiláctico (el 91,7% de los niños y el 76,2% de los adolescentes/adultos). En total, 14 pacientes fueron sometidos a 22 cirugías; 2 niños (16,7%) y 12 adolescentes/adultos (19,0%) fueron intervenidos quirúrgicamente, como mínimo, 1 vez en los 24 meses previos a la inscripción. Ocho pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente 1 vez (a 1 paciente se le practicó una biopsia de próstata, a 2 pacientes un reemplazo de rodilla, a 1 paciente el implante de un Port-a-cath, a 1

Tabla 2. Tratamiento recibido según la edad y el régimen de tratamiento

Tratamiento, n (%)	Niños (n = 12)		Adolescentes/adultos (n = 63)	
	Tratamiento a demanda (n = 1)	Tratamiento profiláctico (n = 11)	Tratamiento a demanda (n = 15)	Tratamiento profiláctico (n = 48)
Albtrepenonacog alfa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.5)
Concentrados de FIX derivados de plasma (pd-SHL)	0 (0.0)	1 (9.1)	6 (40.0)	13 (27.1)
Cambio de pd-SHL a SHL-recombinante*	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (6.7)	0 (0.0)
SHL-recombinante	1 (100.0)	7 (63.6)	8 (53.3)	29 (60.4)
Cambio de SHL-recombinante a albtrepenonacog alfa*	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

*Pacientes que cambiaron de tratamiento durante el período de estudio de concentrados de FIX derivado de plasma a FIX-SHL recombinante o de FIX-SHL recombinante a FIX-EHL recombinante (rIX-FP/albtrepenonacog alfa).

paciente, cuidados dentales, a 2 pacientes, exodoncias y a 1 paciente se le reemplazó el tobillo izquierdo), 4 pacientes, fueron intervenidos 2 veces (a 1 paciente se le practicaron 2 exodoncias, a otro se le practicó una exodoncia y un implante dental, a otro se le intervino de una fractura de fémur en la pierna derecha y le fueron practicadas 4 exodoncias y a otro se le practicó una septoplastia y le fue administrada viscosuplementación en la rodilla izquierda) y, por último, 2 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente hasta 3 veces (1 paciente de 2 inyecciones de rodilla y 1 exodoncia y otro paciente de 3 sinoviortesis de tobillo izquierdo). Se administró profilaxis a corto plazo durante todas las cirugías con resultados hemostáticos buenos o excelentes en todos los pacientes cuyos resultados estuvieron disponibles (n = 12).

Dos pacientes a tratamiento profiláctico (3,6%) tenían antecedentes de inhibidores de los concentrados de FIX: 1 paciente tenía títulos bajos de inhibidores (0,62 UB/ml según el método de Nijmegen) pero se resolvió espontáneamente y el otro, títulos altos (> 16 UB/ml), algo que fue erradicado con éxito mediante la inducción de tolerancia inmunológica con concentrados de FIX de coagulación derivado del plasma antes de ingresar al estudio.

Tratamientos

En líneas generales, 59 pacientes (78,7%) recibieron tratamiento profiláctico y 16 (21,3%) a demanda. Once de los 12 niños (91,7%) estuvieron a tratamiento profiláctico, y 1 fue tratado a demanda. En el caso de los adolescentes/adultos, 48 de los 63 pacientes (76,2%) estuvieron a tratamiento profiláctico y 15 (23,8%) a tratamiento a demanda.

Casi todos los niños (n = 11, 91,7%) recibieron tratamiento con factores recombinantes en algún momento del estudio y solo 1 niño (8,3%) recibió tratamiento con factores derivados del plasma durante el estudio. Dos niños que previamente habían recibido factores recombinantes de vida media estándar (SHL-rFIX) cambiaron a tratamiento profiláctico con rIX-FP (albtrepenonacog alfa) (1 a tratamiento con SHL-rFIX 2.000 UI 2 veces por semana cambió a albtrepenonacog alfa 2.000 UI cada 10 días y el otro a tratamiento con SHL-rFIX 2.000 UI por semana cambió a recibir albtrepenonacog alfa 2000 UI cada 3 semanas). En el caso de los adolescentes/adultos, 38 (60,3%) habían sido tratados con factores recombinantes en algún momento, 19 (30,2%) con factores de plasma y 6 (9,5%) con albtrepenonacog alfa (todos lo recibieron como tratamiento profiláctico) (Tabla 2). Casi tres cuartas partes de los pacientes adultos, el 71,4%, dijeron autoadministrarse el tratamiento (datos no revelados). El consumo medio de cada paciente por semana durante el último régimen de dosis profilácticas con albtrepenonacog alfa fue de 27,5 UI/kg (RIQ = 25,3-29,8) en niños y 34,7 UI/kg (RIQ = 32,2-41,8) en adultos. El consumo semanal medio de factores derivados del plasma fue de 87,0 UI/kg (RIQ = 74,1-100) y 41,4 UI/kg (RIQ = 38,5-44,4) en niños y adultos, respectivamente, mientras que para los factores recombinantes fue de 61,0 UI/kg (RIQ = 55,2-62,5) en niños y 65,0 UI/kg (RIQ = 37,0-93,8) en adultos.

Hemorragias

TASAS ANUALIZADAS DE SANGRADO

La mediana general de la TAS fue de 2,5 (RIQ = 0,5-8,0) para los pacientes a tratamiento a

Tabla 3. Tasa anualizada de sangrado según la edad, tipo de sangrado y régimen de tratamiento

Tasas anualizadas de sangrado	Total		Adolescentes/adultos		Niños*
	Tratamiento a demanda	Tratamiento profiláctico	Tratamiento a demanda	Tratamiento profiláctico	Tratamiento profiláctico
TAS	n = 16	n = 56 [†]	n = 15	n = 45 [†]	n = 11
Media ± DE	4.2 ± 4.5	1.6 ± 2.3	4.5 ± 4.5	1.6 ± 2.4	1.7 ± 1.8
Mediana (IQR)	2.5 (0.5-8.0)	1.0 (0.5-2.0)	2.5 (0.5-10.0)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-3.0)
Max-min	0.0-12.0	0.0-12.0	0.0-12.0	0.0-12.0	0.0-6.0
TASE	n = 15 [‡]	n = 54 ^{§,¶}	n = 14 [‡]	n = 43 [¶]	n = 11
Media ± DE	3.1 ± 3.8	0.7 ± 1.7	3.3 ± 3.8	0.8 ± 1.9	0.4 ± 0.6
Mediana (IQR)	1.0 (0.0-5.5)	0.0 (0.0-0.5)	1.8 (0.5-5.5)	0.0 (0.0-0.5)	0.0 (0.0-1.0)
Max-min	0.0-10.5	0.0-11.0	0.0-10.5	0.0-11.0	0.0-1.5
TASA	n = 15 ^{**}	n = 56 ^{††, ‡‡}	n = 14 ^{**}	n = 45 ^{‡‡}	n = 11
Media ± DE	2.8 ± 3.4	0.9 ± 1.7	3.0 ± 3.4	1.0 ± 1.9	0.8 ± 1.1
Mediana (IQR)	1.0 (0.0-5.5)	0.5 (0.0-1.0)	1.8 (0.5-5.5)	0.5 (0.0-1.0)	0.5 (0.0-1.0)
Max-min	0.0-10.5	0.0-11.0	0.0-10.5	0.0-11.0	0.0-4.0
TAST	n = 15 ^{§§}	n = 52 ^{§§}	n = 14	n = 41	n = 11
Media ± DE	0.6 ± 0.8	0.7 ± 1.0	0.6 ± 0.8	0.5 ± 0.6	1.3 ± 1.6
Mediana (IQR)	0.0 (0.0-1.0)	0.3 (0.0-1.0)	0.3 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-3.0)
Max-min	0.0-2.0	0.0-4.5	0.0-2.0	0.0-2.0	0.0-4.5

*Solo 1 paciente pediátrico recibió tratamiento a demanda y no se informaron hemorragias.

[†]Se eliminaron 3 valores atípicos de la población adolescente/adulta en el grupo a tratamiento profiláctico (2 pacientes con 48 hemorragias y 1 paciente con 96).

[‡]No hay datos disponibles sobre el n° total de sangrados espontáneos en 1 adulto.

[§]No hay datos disponibles del n° total de sangrados espontáneos en 3 adolescentes/adultos.

[¶]Se eliminaron 2 valores atípicos de la población adulta en el grupo a tratamiento profiláctico (1 paciente con 48 hemorragias y 1 paciente con 96).

^{**}No hay datos disponibles sobre el n° total de sangrados espontáneos en 1 adolescente/adulto.

^{††}No hay datos disponibles sobre el n° total de sangrados espontáneos en 2 adolescentes/adultos.

^{‡‡}Se eliminó 1 valor atípico de la población adulta en el grupo a tratamiento profiláctico (1 paciente con 96 hemorragias).

^{§§}Datos calculados en todos los pacientes, considerando 0 sangrados traumáticos en aquellos pacientes de quienes no se tenían datos, salvo 8 pacientes que indicaron "datos no disponibles" y fueron descartados.

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico; TAS: tasa anualizada de sangrado; TASA: tasa anualizada de sangrados articulares; TASE: tasa anualizada de sangrados espontáneos; TAST: tasa anualizada de sangrados traumáticos.

demanda (0,0 en niños y 2,5 en adolescentes/adultos) y 1,0 (RIQ = 0,5-2,0) para aquellos a tratamiento profiláctico (1,0 en niños y 0,5 en adolescentes/adultos). La mediana de la TASE fue de 1,0 (RIQ = 0,0-5,5) para pacientes a tratamiento a demanda (0,0 en niños y 1,8 en adolescentes/adultos) y 0,0 (RIQ = 0,0-0,5) para aquellos a tratamiento profiláctico (0,0 tanto en niños como en adolescentes/adultos); la mediana de la TASA fue de 1,0 (RIQ = 0,0-5,5) para los pacientes con tratamiento a demanda (0,0 en niños y 1,8 en adolescentes/adultos) y de 0,5 (RIQ = 0,0-1,0) para aquellos a tratamiento profiláctico (0,5 tanto en niños como en adolescentes/adultos). La mediana de la TAST fue de 0,0 (RIQ = 0,0-1,0) para los pacientes a tratamiento a demanda (0,0 en niños y 0,3 en adolescentes/adultos) y de 0,3 (RIQ = 0,0-1,0) para aquellos a tratamiento profiláctico (1,0 en niños y 0,0 en adolescentes/adultos). Nueve adolescentes/adultos a tratamiento a demanda y 5 a tratamiento profiláctico tenía articulaciones diana. Entre los niños, 2 pacientes a tratamiento profiláctico tenían articulaciones diana (datos desconocidos para 1 paciente) (los detalles sobre distintos tratamientos se muestran en la [tabla 3](#)).

Número y tipo de hemorragias

En la mayoría de los pacientes sobrevivieron hemorragias, en su mayoría espontáneas o articulares. Se registraron un total de 508 sangrados en 61 pacientes (81,3%), 9 de los cuales eran niños (75%, 37 hemorragias) y 52, adolescentes/adultos (82,5%, 355 hemorragias). Todos los niños que sufrieron hemorragias estaban a tratamiento profiláctico; solo 1 paciente pediátrico recibía tratamiento a demanda no observándose hemorragias en su caso. En adolescentes/adultos, 116 de las 508 hemorragias descritas (el 22,8%) sobrevivieron en pacientes que recibían tratamiento a demanda (n = 10) y 392 (el 77,2%) en pacientes a tratamiento profiláctico (n = 51), aunque 3 pacientes adolescentes/adultos a tratamiento profiláctico sufrieron 192 hemorragias (pacientes atípicos mencionados en la [tabla 3](#)). De estas 508 hemorragias, 317 (8 en niños y 309 en adolescentes/adultos) fueron espontáneas (239 a tratamiento profiláctico y 78 a demanda), 284 (17 en niños y 267 en adolescentes/adultos) fueron hemorragias articulares (215 a tratamiento profiláctico y 69 a demanda) y 85 (29 en

Tabla 4. Eficacia hemostática según la edad y el nº de infusiones necesarias para tratar los sangrados en función de la edad

	Total		Niños		Adolescentes/adultos	
	n	%	n	% [†]	n	% [†]
Eficacia hemostática*						
Excelente	100	29.20	16	43.2	84	27.5
Buena	236	68.80	20	54.1	216	70.5
Moderada	7	2	1	2.7	6	2
Nº de infusiones						
0	5	0.97	-	-	5	1.6
1	165	32.10	16	43.2	149	47.8
1 o 2	193	37.55	21	56.8	172	55.1
≥ 3	151	29.38	16	43.2	135	43.3

La eficacia hemostática se expresa en nº y porcentaje de sangrados.

*Datos no disponibles para 58 de un total de 406 sangrados. No aplicable en 5 sangrados, puesto que no fueron tratadas.

[†]Porcentaje calculado sobre 37 sangrados en niños y 312 en adultos (datos no disponibles para 57).

niños y 56 en adolescentes/adultos) hemorragias traumáticas (68 a tratamiento profiláctico y 17 a demanda) (Tabla S2).

Las hemorragias se localizaron, principalmente, en las articulaciones y músculos, siendo la rodilla (n = 160; 39,4%), el tobillo (n = 42; 10,3%) y el codo (n = 30; 7,4%) las localizaciones más habituales donde sobrevivieron las hemorragias. Aunque la epistaxis fue la segunda localización hemorrágica más frecuente (n = 50; 12,3%), esta se observó en 1 paciente que experimentaba muchos sangrados nasales (n = 48).

Eficacia hemostática

Se logró una calificación de eficacia hemostática buena o excelente en más del 95% de los sangrados tratados con independencia del tipo de sangrado y la edad de los pacientes (Tabla 4). El porcentaje de niños que lograron una eficacia hemostática excelente tras el tratamiento de los sangrados espontáneos fue 3 veces mayor que el porcentaje de adultos (62,5 frente a 20,9%, respectivamente) (Tabla S3).

Más de la mitad de los pacientes, tanto pediátricos como adolescentes/adultos, resolvieron los sangrados con 1 o 2 infusiones (Tabla 4): el 56,8% de los niños y el 55,1% de los adolescentes/adultos. La mediana del número de infusiones fue similar para todos los sangrados (2,0; IQR = 1,0-3,0), los sangrados espontáneos (2,0; IQR = 1,0-3,0) y los traumáticos (2,0; IQR = 1,0-4,0). Los niños precisaron más infusiones que los adolescentes/adultos para resolver los sangrados espontáneos (mediana: 4,0 [IQR = 1,5-8]⁵, frente a 1,0 [IQR = 1,0-3,0], respectivamente).

Episodios hemorrágicos por paciente y tratamiento

La mediana del número de sangrados por paciente fue de 5,0 (IQR = 1,0-16,1) entre los pacientes con tratamiento a demanda (0,0 en niños y 5,0 en adolescentes/adultos) y 2,0 (IQR = 1,0-4,0) entre aquellos a tratamiento profiláctico (2,0 en niños y adolescentes/adultos). La mediana del número de sangrados espontáneos fue de 2,0 (IQR = 0,0-11,0) en los pacientes a tratamiento a demanda (0,0 en niños y 3,5 en adolescentes/adultos) y 0,0 (IQR = 0,0-2,0) en aquellos a tratamiento profiláctico (0,0 en ambos grupos de edad); la mediana del número de sangrados articulares fue de 2,0 (IQR = 0,0-11,0) en los pacientes a tratamiento a demanda (0,0 en niños y 3,5 en adolescentes/adultos) y 1,0 (IQR = 0,0-2,0) en aquellos a tratamiento profiláctico (1,0 en niños y adolescentes/adultos); por último, la mediana del número de sangrados traumáticos fue de 0,0 (IQR = 0,0-2,0) en los pacientes tratados a demanda (0,0 en niños y 0,5 en adolescentes/adultos) y 0,5 (IQR = 0,0-2,0) en aquellos a tratamiento profiláctico (2,0 en niños y 0,0 en adolescentes/adultos) (Tabla 5).

En líneas generales, la dosis media administrada para el tratamiento de los sangrados fue de 41,8 ± 13,0 UI/kg (45,0 ± 19,8 UI/kg para los niños y 41,4 ± 12,0 UI/kg para los adolescentes/adultos). Según el tipo de sangrado, se administró una dosis media más alta a los pacientes con sangrados traumáticos, 43,8 ± 19,0 UI/kg (Tabla 6).

El consumo medio total de factores para el tratamiento de las hemorragias fue mucho mayor en adolescentes/adultos que en niños, 7.622,1 ± 15.020,2 UI frente a 3.824,3 ± 7.295,6 UI, respectivamente, al igual

Tabla 5. Distribución del nº de sangrados por paciente según la edad, el tipo de sangrado y el régimen de tratamiento.

	Total		Adolescentes/adultos		Niños*
	Tratamiento a demanda	Tratamiento profiláctico	Tratamiento a demanda	Tratamiento profiláctico	Profiláctico
Nº total de sangrados	n = 16	n = 59	n = 15	n = 48	n = 11
Media ± DE	8.4 ± 8.9	6.3 ± 15.1	8.9 ± 9.0	7.0 ± 16.6	3.4 ± 3.6
Mediana (IQR)	5.0 (1.0-16.0)	2.0 (1.0-4.0)	5.0 (1.0-20.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-6.0)
Min-max	0.0-24.0	0.0-96.0	0.0-24.0	0.0-96.0	0.0-12.0
Sangrados espontáneos	n = 15	n = 56	n = 14 [†]	n = 45 [†]	n = 11
Media ± DE	6.2 ± 7.5	4.0 ± 14.4	6.6 ± 7.6	4.8 ± 16.0	0.7 ± 1.1
Mediana (IQR)	2.0 (0.0-11.0)	0.0 (0.0-2.0)	3.5 (1.0-11.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)
Min-max	0.0-21.0	0.0-96.0	0.0-21.0	0.0-96.0	0.0-3.0
Sangrados articulares	n = 15	n = 57	n = 14 [‡]	n = 46 [‡]	n = 11
Media ± DE	5.7 ± 6.7	3.5 ± 12.9	6.1 ± 6.8	4.0 ± 14.3	1.5 ± 2.3
Mediana (IQR)	2.0 (0.0-11.0)	1.0 (0.0-2.0)	3.5 (1.0-11.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)
Min-max	0.0-21.0	0.0-96.0	0.0-21.0	0.0-96.0	0.0-8.0
Sangrados traumáticos	n = 15	n = 52	n = 14 [§]	n = 14 [§]	n = 11
Media ± DE	1.1 ± 1.5	1.3 ± 1.9	1.2 ± 1.5	1.0 ± 1.3	2.6 ± 3.2
Mediana (IQR)	0.0 (0.0-2.0)	0.5 (0.0-2.0)	0.5 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	2.0 (0.0-6.0)
Min-max	0.0-4.0	0.0-9.0	0.0-4.0	0.0-4.0	0.0-9.0

*Solo 1 paciente pediátrico recibió tratamiento a demanda y no se informaron hemorragias.

[†]Datos faltantes: 4 adolescentes/adultos (1 a tratamiento a demanda y 3 a tratamiento profiláctico).[‡]Datos faltantes: 3 adolescentes/adultos (1 a tratamiento a demanda y 2 a tratamiento profiláctico).[§]Datos faltantes: 8 adolescentes/adultos (1 a tratamiento a demanda y 7 a tratamiento profiláctico).

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 6. Dosis administrada para tratar sangrados según el tipo de sangrado y la edad

Dosis (UI/kg)	Total		Niños		Adolescentes/adultos	
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	n	Media ± DE
Sangrados totales*						
Total	340	41,8 ± 13,0	35	45,0 ± 19,8	305	41,4 ± 12,0
Sangrados espontáneos [†]						
Total	257	41,0 ± 10,3	6	44,2 ± 13,0	251	41,0 ± 10,2
Sangrados traumáticos [‡]						
Total	80	43,8 ± 19,0	29	45,2 ± 21,1	51	43,0 ± 18,0

*Datos desconocidos para 61 de los 406 sangrados totales. No aplicable en 5 pacientes puesto que no administró tratamiento para los sangrados.

[†]Datos desconocidos para 53 de los 312 sangrados espontáneos. No aplicable en 2 pacientes puesto que no se administró tratamiento para los sangrados espontáneos.[‡]Datos desconocidos para 2 de los 85 sangrados traumáticos. No aplicable en 3 pacientes puesto que no se administró tratamiento para los sangrados traumáticos.

UI: unidades internacionales; DE: desviación estándar.

que lo fue el consumo medio para el tratamiento de los sangrados traumáticos (8.313,7 ± 7.161,7 UI frente a 2.810,3 ± 6.111,2 UI, respectivamente (Tabla 7). No hubo diferencias entre ambos grupos de edad en lo referente al consumo de factores para el tratamiento de los sangrados espontáneos.

Estado de salud articular

En líneas generales, los pacientes presentaron un estado de salud articular entre moderado y bueno, con

una puntuación máxima de 17 puntos sobre 66 en la escala HJHS. En total, 21 de los 45 pacientes evaluados (46,7%) tenían un estado de salud articular perfecto (puntuación de 0), incluidos 3 pacientes (27,3%) que recibían tratamiento a demanda y 18, tratamiento profiláctico (52,9%). Por grupo de edad, los niños eran los que presentaban mejor estado de salud; el 71,4% no presentaba deterioro en ninguna de las articulaciones evaluadas, salvo 1 niño con una hinchazón y una contractura en flexión del tobillo izquierdo de < 15° y otro niño con una contractura en flexión de rodilla izquierda

Tabla 7. Consumo total de factores necesario para tratar sangrados según el tipo de sangrados y la edad

Consumo total de factores (UI)	Total		Niños		Adolescentes/adultos	
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	n	Media ± DE
Sangrados totales*						
Total	344	7213.7 ± 14430.6	37	3824.3 ± 7295.6	307	7622.1 ± 15020.2
Sangrados espontáneos†						
Total	261	7534.5 ± 16066.1	8	7500.0 ± 10229.5	253	7535.6 ± 16229.8
Sangrados traumáticos‡						
Total	80	6318.8 ± 7265.4	29	2810.3 ± 6111.2	51	8313.7 ± 7161.7

*Datos desconocidos para 57 de los 406 sangrados totales. No aplicable en 5 pacientes puesto que no se administró tratamiento para los sangrados.

†Datos desconocidos para 49 de los 312 sangrados espontáneos (profilaxis). No aplicable en 2 pacientes puesto que no se administró tratamiento para los sangrados espontáneos.

‡Datos desconocidos para 2 de los 85 sangrados traumáticos. No aplicable en 3 pacientes, ya que no hubo tratamiento para los sangrados traumáticos.

DE: desviación estándar.

de < 15°. Todos los niños (n = 7) sacaron puntuaciones ≤ 2 en la escala HJHS (el único niño tratado a demanda y 4 de los 6 niños a tratamiento profiláctico sacaron una puntuación de 0). Casi la mitad de los adolescentes/adultos (n = 16; 42,1%) no presentaba deterioro alguno según la escala HJHS. En los pacientes con algún tipo de deterioro (n = 22), la suma de la puntuación total estuvo entre 1 y 17 puntos (el 20% de los pacientes tratados a demanda y el 64,3% de los tratados profilácticamente sacaron puntuaciones ≤ 2) (Tabla S4).

Calidad de vida

ACTIVIDAD FÍSICA

Los datos sobre los niveles de actividad física estaban disponibles para 59 pacientes (78,7%), 13 pacientes con tratamiento a demanda y 46 a tratamiento profiláctico (10 niños y 49 adolescentes/adultos). Tanto la percepción del paciente como la del médico fueron coincidentes. Todos los niños fueron percibidos como moderada o vigorosamente activos en lo que al ejercicio físico se refiere. El 85,7% de los pacientes de la población adolescente/adulta, según la percepción del propio paciente, y el 83,7%, según la percepción del médico, se consideraron “activos” (moderada, vigorosa o extremadamente activos), mientras que los porcentajes correspondientes de pacientes considerados “sedentarios o extremadamente inactivos” fueron del 14,3% y 16,3%, respectivamente. En líneas generales, los pacientes adultos a tratamiento profiláctico fueron percibidos como más activos que los tratados a demanda.

Capacidad deambulatoria de los pacientes

En lo referente a la capacidad deambulatoria, más pacientes adultos que pediátricos no precisaban

ninguna ayuda (81,4 frente al 75,0%). Entre aquellos que sí necesitaban cuidados, el 12,7% de los adolescentes/adultos precisaban un andador, un bastón, muletas o una silla de ruedas y el 8,3% de los niños, muletas (no hubo información del 16,7% de los pacientes).

Dolor articular crónico

Por lo general, los pacientes a tratamiento profiláctico tenían menos dolor articular crónico que los tratados a demanda (18,6 frente al 56,3%, respectivamente). Entre los pacientes a tratamiento profiláctico (sin información conocida para el 20,3% de los pacientes), eran más los niños que no presentaban dolor articular crónico que los adolescentes/adultos (72,7 frente al 58,3%, respectivamente).

Cuestionario EQ-5D-5L y EVA

Además de la actividad física, se emplearon el cuestionario EQ-5D-5L y la EVA para valorar la calidad de vida de los pacientes. El cuestionario EQ-5D-5L reveló que un tercio de los pacientes (21 de un total 63, el 33,3%) consideraba que estaban en su mejor estado de salud posible (salud completa, es decir, nivel 1 en todas las 5 dimensiones). Según el tipo de tratamiento, los pacientes a tratamiento profiláctico tenían una mejor calidad de vida y menos problemas que los tratados a demanda: el 39,6 frente al 13,3% de los pacientes, respectivamente; no se informaron problemas en ninguna dimensión (Tabla 8).

La EVA va de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado de salud imaginable. Según esta escala, los pacientes a tratamiento profiláctico informaron de un mejor

Tabla 8. Estado de salud autoevaluado utilizando el cuestionario EQ-5D-5L y la EVA. Proporción de respuestas “sin problema”

EQ-5D-5L		
Dimensión - n (%)	Tratamiento a demanda (n = 15)	Tratamiento profiláctico (n = 58)
Mobilidad Sin problemas en la deambulación	5 (33.3%)	25 (52.1%)
Cuidados personales Sin problemas para lavarme ni vestirme	11 (73.3%)	42 (87.5%)
Actividades de la vida diaria Sin problemas	9 (60.0%)	35 (72.9%)
Dolor/molestias Ninguno/as	4 (26.7%)	23 (47.9%)
Ansiedad/depresión Ni estoy ansioso ni deprimido	10 (66.7%)	38 (79.2%)
Salud total (11111) N (%)	2 (13.3%)	19 (39.6%)
EVA		
N	15	48
Media $\pm$ DE	62.7 $\pm$ 20.0	82.5 $\pm$ 15.6
Mediana (RIQ)	60.0 (50.0-75.0)	87.5 (75.0-95.0)

DE: desviación estándar; EVA: escala visual analógica; RIQ: rango intercuartílico.

estado de salud autoevaluado que los tratados a demanda, con puntuaciones medias obtenidas en la EVA de $82,5 \pm 15,6$ frente a $62,7 \pm 20,0$, respectivamente (Tabla 8).

Seguridad

En líneas generales, 5 pacientes (6,7%) tuvieron reacciones adversas no asociadas a la medicación durante los últimos 24 meses (2 niños [16,7%] y 3 adolescentes/adultos [4,8%]), 2 de los cuales (todos adolescentes/adultos) fueron de carácter grave (1 traumatismo craneoencefálico en 1 paciente adulto tratado a demanda y 1 fractura de fémur derecho en 1 paciente adulto a tratamiento profiláctico). Todos los casos se resolvieron sin consecuencias, salvo uno en el que sí hubo secuelas (fractura de fémur derecho). No se observó ninguna reacción adversa asociada a los concentrados.

Tratamiento profiláctico con EHL rIX-FP (albutrepenonacog alfa)

Seis pacientes, con una mediana de edad de 24,5 años (entre 12 y 62 años) recibieron tratamiento

profiláctico con rIX-FP (albutrepenonacog alfa) durante todo el período del estudio. Un análisis específico de datos de este subgrupo arrojó medianas de TAS de 0,5 (RIQ = 0,0-1,0), TASE de 0,2 (RIQ = 0,0-1,0) y TASA de 0,2 (RIQ = 0,0-1,0). Se informaron 11 sangrados en 4 pacientes (5 espontáneos, 4 traumáticos y 5 articulares). Cinco de los 11 sangrados descritos no precisaron factores adicionales para controlar los sangrados. Se logró una eficacia hemostática excelente o buena en todos los sangrados tratados.

Dos de estos pacientes recibieron albutrepenonacog alfa 1 vez cada 15 días, con un consumo medio de factores de 9.750 UI/mes, otro recibió albutrepenonacog alfa cada 14 días (consumo medio de factores = 8.000 UI/mes) y otro cada 10 días (consumo medio de factores = 10.500 UI/mes). Un paciente cambió a albutrepenonacog alfa 2 veces a la semana (consumo medio de factores = 12.000 UI/mes) tras un episodio de sinovitis grave en el tobillo, que se resolvió tras este cambio. El paciente restante recibió tratamiento cada 21 días y, tras 1 sangrado traumático, cambió a un curso de tratamiento de 14 días con un consumo medio de factores de 10.000 UI/mes.

Además, estos pacientes sacaron una puntuación media en el cuestionario de calidad de vida de 92

según la EVA. Según el cuestionario EQ-5D-5L, el 66,7% de estos pacientes ($n = 4$) sacó una puntuación de 1 en todas las dimensiones. Por último, ninguno de los 6 pacientes en tratamiento con albutrepenonacog alfa desarrolló inhibidores de FIX ni tuvo ninguna reacción adversa.

Discusión

Este estudio transversal realizado con 75 pacientes (12 niños [≤ 12 años] y 63 adolescentes/adultos) arroja luz sobre el manejo actual de la hemofilia B en la práctica clínica habitual de España y Portugal. También vincula las estrategias terapéuticas aplicadas a la calidad de vida resultante de estos pacientes.

En este estudio, la mayoría de los pacientes (78,7%) estuvieron a tratamiento profiláctico. En pacientes con hemofilia B grave la profilaxis es el tratamiento estándar que respaldan las evidencias científicas, ya que mejora los resultados de salud comparado con los tratamientos a demanda¹⁰. De estos resultados, encontramos que las medianas de TAS y TASE fueron más bajas en los pacientes a tratamiento profiláctico (TAS = 1,0; RIQ = 0,5-2,0; TASE = 0,0; RIQ = 0,0-0,5) que en los tratados a demanda (TAS = 2,5; RIQ = 0,5-8,0; TASE = 1,0; RIQ = 0,0-5,5). Asimismo, el número de sangrados descritos por paciente fue mayor en los tratados a demanda. Esto coincide con la evidencia que ya teníamos y viene a confirmar que la prevención y reducción de los sangrados son la principal ventaja que ofrece la profilaxis frente al tratamiento a demanda¹⁷. Este descenso de los episodios hemorrágicos podría tener que ver con un mejor estado de la salud articular, lo cual, a su vez, se traduce, entre otros efectos, en menos dolor articular crónico. Aunque la profilaxis se ha empleado menos en el tratamiento de la hemofilia B que en el de la hemofilia A, sí se recomienda en las guías de tratamiento ya que hay suficientes evidencias de lo beneficioso que es este régimen para la salud¹⁸. En este sentido, prescribir una terapia profiláctica que reduzca directamente los episodios hemorrágicos influye en la prevención de la artropatía¹⁹. Esto también se ve en nuestro estudio, en el que los pacientes a tratamiento profiláctico tenían menos dolor articular crónico que los tratados a demanda (18,6 frente al 56,3%, respectivamente). Además, entre estos, eran más los niños que no presentaban dolor articular crónico que los adolescentes/adultos (72,7 frente al 58,3%, respectivamente.) Esta diferencia adicional en la salud articular entre niños y adultos avala, más si

cabe, la recomendación de administrar profilaxis temprana como tratamiento estándar tal y como respaldan la Federación Mundial de Hemofilia, la Organización Mundial de la Salud y otras tantas organizaciones para el manejo de la hemofilia de todo el mundo. Según estas guías, el abordaje profiláctico precoz es el que ofrece mejores resultados a largo plazo²⁰. Además, los pacientes adultos a tratamiento profiláctico de esta muestra fueron percibidos como más activos que los que permanecían a tratamiento a demanda cuando se evaluó la actividad física desde la perspectiva de paciente y médico. Los hallazgos mencionados (menos hemorragias y una mejor actividad física y estado de salud articular) refuerzan el impacto que ya se sabe tiene el tratamiento profiláctico en la calidad de vida de los pacientes. De hecho, los pacientes a tratamiento profiláctico de nuestro estudio dijeron tener una calidad de vida mucho mayor y menos problemas que los pacientes tratados a demanda según el cuestionario EQ5D5L y la EVA. La evaluación de la salud articular en este estudio se ha limitado a la puntuación obtenida en la Escala de Salud Articular en Hemofilia (HJHS) definida por las guías de la Federación Mundial de Hemofilia como la mejor escala con la que hacerles una exploración física a los pacientes hemofílicos²⁰. La falta de un sistema ecográfico de puntuación de la salud articular, como el HEAD-US, que se hubiese sumado a la HJHS, es una evidente limitación del estudio. El uso de sistemas ecográficos de puntuación para valorar la artropatía hemofílica temprana es una recomendación de las guías de la Federación Mundial de Hemofilia²⁰. HEAD-US es una herramienta validada de diagnóstico simple y rápido para la detección temprana de artropatías mediante ultrasonidos²¹. En España, ya se usa para valorar la salud articular en la hemofilia B, demostrando todo su potencial para guiar e individualizar el tratamiento de la hemofilia B según la salud articular en la etapa temprana del desarrollo de la artropatía²².

A pesar de la conocida relación que existe entre profilaxis y mejores resultados a largo plazo en pacientes con hemofilia B y la amplia gama de productos de reemplazo de FIX que hay disponibles a día de hoy, todavía hay margen de mejora en el manejo terapéutico de la hemofilia B. Está ampliamente aceptado que el uso de productos de reemplazo con factores EHL puede cambiar el manejo de la hemofilia. Esto es especialmente importante en el manejo de la hemofilia B, ya que estos productos permiten alcanzar niveles de FIX en sangre mucho

más altos y reducir la frecuencia de inyecciones intravenosas más de lo que lo hacen los productos SHL²⁰. Estudios revelan que esto se traduce en una mayor adherencia de los pacientes y en tasas de sangrado más bajas, aunque la evidencia sigue siendo limitada a este respecto²³. En este análisis, 6 pacientes de centros españoles recibieron tratamiento profiláctico con un producto EHL-rFIX, albutrepenonacog alfa. En España, estos 6 pacientes provenían del ensayo clínico de albutrepenonacog alfa y ampliaron el tratamiento durante el período del estudio de 24 meses. Sorprendentemente, recibieron tratamiento durante 2 años con intervalos de hasta 15 días, lográndose una eficacia excelente (mediana de TAS = 0,50 [IQR = 0-2,5]; mediana de TASE = 0,2 [IQR = 0,0-1,0]) y puntuaciones medias de la calidad de vida de 92 según la EVA. Además, 1 paciente cambió a albutrepenonacog alfa tras sufrir una sinovitis grave en el tobillo, que se resolvió tras dicho cambio. Además de los mejores resultados de eficacia cosechados, estudios ya publicados informa de un, habitualmente menor consumo de UI con productos EHL-FIX que con factores de reemplazo SHL²⁴. En consonancia con esta evidencia, en nuestro estudio, el consumo medio de UI por semana (UI/kg) durante el último régimen de dosis profilácticas con albutrepenonacog alfa fue mucho menor que con productos de vida media estándar (casi la mitad). En este sentido, estos datos avalan la recomendación de que el manejo terapéutico de pacientes con hemofilia B podría mejorar, aún más, aunque se necesitan más estudios con tamaños muestrales más grandes que comparen los beneficios de los productos EHL-FIX y los de los tratamientos estándar.

Por último, una de las limitaciones de este estudio es que los datos epidemiológicos, clínicos y de resultados del tratamiento se recopilaban de manera retrospectiva a partir de las historias clínicas de los pacientes por lo cual están limitados a la información disponible. Por otro lado, aunque el tamaño de la muestra parezca pequeño, no lo es si tenemos en cuenta su proporción en la población total de hemofílicos B de España y Portugal. No obstante, se deben realizar más análisis prospectivos con muchos más pacientes.

Conclusiones

En conclusión, este estudio nos brinda información sobre el manejo de pacientes con hemofilia B en España y Portugal, incluidas las estrategias de

tratamiento utilizadas, así como el impacto de estas tanto en los resultados clínicos como en la calidad de vida de los pacientes. Nuestros hallazgos van en consonancia con la evidencia previa y vienen a confirmar cuán beneficiosos son los regímenes profilácticos frente a los tratamientos a demanda. De hecho, confirman que existe una relación entre la profilaxis y una caída de las tasas anualizadas de sangrado, una mejor salud articular y una mejor calidad de vida. Los resultados también ponen de manifiesto ventajas adicionales de los productos EHL-FIX tales como un menor consumo de unidades de factor, tasas anualizadas de sangrado más bajas, intervalos de tratamiento prolongados y una mejor calidad de vida según los propios pacientes comparado con todo el grupo profiláctico, lo cual podría influir tanto en el manejo del tratamiento de la hemofilia B como en la carga de enfermedad de los pacientes.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/SANGRE.M23000008. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Contribución de los autores

Todos los autores realizaron contribuciones sustanciales a la obtención de datos para el estudio. Todos los autores llevaron a cabo una revisión crítica del manuscrito en busca de contenido intelectual importante, aprobaron la versión final presentada y se responsabilizaron de todos los aspectos del trabajo. Como coordinadores del estudio, R. S. y V. J. Y. y como autor principal, M. T. A. R. participaron activamente en la redacción del artículo y en la revisión del primer borrador.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los pacientes su participación en el estudio, así como al personal del estudio por su contribución al mismo. Los autores también desean agradecerle su colaboración a los hospitales participantes: Hospital Universitario La Paz, Centro de Referencia de Coagulopatías Congénitas, Centro Hospitalario Universitario São João, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Centro

Hospitalario e Universitário Lisboa Norte, Hospital Universitario Río-Hortega, Complejo Hospitalario de Vigo, Centro Hospitalario Lisboa Central, Hospital Universitario Miguel Servet, Centro Hospitalario Universitário do Porto, Hospital Universitario Son Espases, Hospital Universitario A Coruña y Centro Hospitalario e Universitário de Coimbra.

Los autores también desean agradecerle a Isabel Camacho (Alpha Bioreserch, S.L.) tanto su gestión de los datos como su apoyo en materia estadística, a las Dras. Laura Hidalgo y Elena Rebollo-Gómez (Medical Science Consulting; Valencia, España) su ayuda durante la redacción médica y edición de este trabajo y, por último, a Pilar Serrano, Patricia Martínez, Joana Andrade y José Aznar-Salatti (Departamento Médico de CSL Behring Iberia) sus aportaciones en materia de redacción de este manuscrito y revisión exhaustiva del mismo.

Financiamiento

Este estudio ha sido financiado por CSL Behring. Tanto la gestión de los datos como el soporte estadístico del mismo fueron proporcionados por Alpha Bioreserch S.L. y financiados por CSL Behring. Las contribuciones en materia de redacción médica y edición vinieron de la mano de Medical Science Consulting y la financiación, de CSL Behring.

Conflicto de intereses

M. T. A. R. ha recibido honorarios como conferenciante de Takeda, Bayer, Novo Nordisk, Sobi, Novartis, Amgen y Pfizer; M. C. ha recibido emolumentos en calidad de asistente a reuniones científicas y honorarios como conferenciante o consultor de Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer y Sobi; O. B. H. ha recibido honorarios como conferenciante de Takeda, Bayer, Novo Nordisk, Sobi, Pfizer, Roche y CSL Behring; C. C. ha recibido subvenciones y/o honorarios como conferenciante y/o consultor de Bayer, CSL Behring, Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sobi/Bioverativ y Octapharma; L. J. G. F. no ha declarado ningún conflicto de intereses y M. R. tampoco; M. A. ha recibido subvenciones y/o honorarios como conferenciante y/o consultor de Bayer, CSL Behring, Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Roche y Sobi/Bioverativ; N. F. M. ha recibido honorarios como conferenciante de Roche, Takeda, Bayer, Novo Nordisk, Sobi, CSL Behring y Pfizer; P. K. ha recibido subvenciones y/o honorarios como conferenciante y/o consultor de Bayer, CSL

Behring, Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Roche y Sobi/Bioverativ; S. M. no ha declarado ningún conflicto de intereses y B. G. tampoco; M. F. L. F. ha recibido contribuciones en calidad de asistente a reuniones científicas y honorarios como consultor de Bayer, Baxalta/Shire/Takeda, Pfizer, LFB, Novo Nordisk, Amgen, Sobi y CSL Behring, Biomarin; LRS es empleado de CSL Behring y J. F. R. de CSL Behring Iberia; V. J. Y. ha recibido honorarios como conferenciante o consultor o financiación en materia de investigación de Takeda, Bayer, CSL Behring, Grifols, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, Roche y Pfizer; R. S. ha recibido contribuciones en calidad de asistente a reuniones científicas y/o honorarios de Amgen, Baxter, Bayer, Baxalta, CSL Behring, Grifols, Leo, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi, Takeda, Vifor Pharma y Wyeth.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev.* 2013;34:289-94.
2. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171:540-6.
3. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:24.
4. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008;14:10-8.
5. Chalmers EA. Haemophilia and the newborn. *Blood Rev.* 2004;18:85-92.
6. 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;15:1281-90.

7. Franchini M. Current management of hemophilia B: recommendations, complications and emerging issues. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:573-81.
8. 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;357:535-44.
9. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700-10.
10. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105:545-53.
11. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med*. 2013;4:49-56.
12. Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol*. 2006;132:671-82.
13. Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1065-74.
14. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*. 2012;119:666-72.
15. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*. 2012;120:2405-11.
16. Lyseng-Williamson KA. Coagulation factor IX (Recombinant), albumin fusion protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): a review of its use in haemophilia B. *Drugs*. 2017;77:97-106.
17. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369:2313-23.
18. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:673-83.
19. Boo YL, Liam CC, Yong KY, Fann RJ, Lee GW, Wilfred G, et al. Haemophilia care and outcome in a major haemophilia treatment centre in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2021;76:46-50.
20. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
21. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109:1170-9.
22. Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, De la Corte-Rodríguez H, Altisent C, Parra R, et al. Joint status in Spanish haemophilia B patients assessed using the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score. *Haemophilia*. 2019;25:144-53.
23. Chhabra A, Spurdin D, Fogarty PF, Tortella BJ, Rubinstein E, Harris S, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31:186-92.
24. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med*. 2017;6:39.