

Epidemiología y manejo clínico de pacientes adultos con hemofilia A grave sin antecedentes de inhibidores del FVIII en España: resultados de un estudio Delphi

Epidemiology and clinical management of adult patients with severe hemophilia A without a history of FVIII inhibitors in Spain: results from a Delphi study

Víctor Jiménez-Yuste^{1*}, Nieves Alonso-Escobar², Olga Benítez-Hidalgo³, Ángel Bernardo-Gutiérrez⁴, Santiago Bonanad-Boix⁵, M.ª Fernanda López-Fernández⁶, Francisco J. López-Jaime⁷, José Mateo-Arranz⁸, Ramiro Núñez-Vázquez⁹, Manuel Rodríguez-López¹⁰, Ariadna Giró-Perafita¹¹ y Erika Lorenzo-Vivas¹²

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid; ²Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz; ³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁶Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña; ⁷Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; ⁸Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo; ¹¹Omakase Consulting S.L., Barcelona; ¹²BioMarin Pharmaceuticals España S.L. España

Resumen

Introducción: La hemofilia A (HA) es un trastorno poco frecuente que resulta en un proceso de coagulación defectuoso, causando hemorragias espontáneas y enfermedad articular degenerativa en pacientes con HA graves (HAg). **Objetivo:** Comprender mejor la epidemiología, carga de la enfermedad, manejo y necesidades no cubiertas de pacientes adultos con HAg sin antecedentes de inhibidores frente al factor VIII (FVIII). **Métodos:** Diez hematólogos participaron en un estudio Delphi. Se realizó una revisión bibliográfica para desarrollar el primer cuestionario. Se analizaron las respuestas con estadísticas descriptivas. La prevalencia e incidencia se estimaron considerando pacientes reportados y la población cubierta por el hospital, extrapolándose a la población total española. **Resultados:** Se estimó una prevalencia de adultos con HA de 3.081. De estos, 1.263 (41%, RIC [28-46%]) presentan HAg y 998 (79%, RIC [71-88%]) no tendrían antecedentes de inhibidores de FVIII. La incidencia de HAg se estimó en 43 pacientes/año. La mayoría de los pacientes con HAg reciben profilaxis continua (88%, RIC [75-97%]). Alrededor del 20%, RIC [7-41%], de estos pacientes aún experimentan hemorragias espontáneas a pesar de la profilaxis continua. **Conclusión:** La prevalencia de HAg en la población adulta se estimó en 0,265 por cada 10.000 habitantes, que corresponderían a 1.263 pacientes adultos con HAg en España. De estos, 998 (79%) no tendrían antecedentes de inhibidores de FVIII.

Palabras clave: Hemofilia A grave. Epidemiología. Inhibidores del Factor VIII. Profilaxis continua. Manejo clínico Hemofilia A grave. Carga enfermedad hemofilia A grave.

Abstract

Introduction: Hemophilia A (HA) is a rare X-linked bleeding disorder causing defective coagulation. Severe HA (HAg) results in spontaneous bleeds and degenerative joint disease. **Objective:** The objective of the study is to understand the epidemiology, disease burden, management, and unmet needs of adult patients with HAg without a history of factor VIII (FVIII) inhibitors.

*Correspondencia:

Víctor Jiménez-Yuste
E-mail: vjyuste@gmail.com

Fecha de recepción: 09-12-2023

Fecha de aceptación: 17-07-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000032

Disponible en internet: 28-10-2024

Sangre. 2024;43(2):72-79

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 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/>).

Methods: Ten leading hematologists participated in the Delphi study. A literature review was conducted to develop the first Delphi questionnaire. Responses were analyzed descriptively. Prevalence and incidence of HAg were estimated based on expert reported numbers and hospital population covered, extrapolated to Spain's overall population. **Results:** Prevalence of adults with HA was estimated at 3081. Out of these, 1263 (41%, interquartile range [IQR] [28-46%]) were diagnosed with HAg and 998 (79%, IQR [71-88%]) would not have a history of FVIII inhibitors. Incidence of HAg was estimated in 43 patients per year. Most patients with HAg are treated with continuous prophylaxis (88%, IQR [75-97%]). About 20% IQR [7-41%] of patients with HAg treated with FVIII replacement therapy still experience spontaneous bleeds in many cases despite continuous prophylaxis. **Conclusion:** Prevalence of HAg in adult population in Spain was estimated at 0.265/10.000 inhabitants, which means 1263 adult patients with HAg in Spain, of which 998 (79%) would not have a history of FVIII inhibitors.

Keywords: Severe hemophilia A. Epidemiology severe hemophilia A. Factor VIII inhibitors. Continuous prophylaxis. Severe hemophilia A clinical management. Severe hemophilia A disease burden.

Antecedentes

La hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico congénito (ligado al cromosoma X) recesivo raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 varones^{1,2}. La HA viene provocada por mutaciones en el gen F8 que codifica la proteína del factor VIII (FVIII), un cofactor esencial en la cascada de coagulación, mutaciones que pueden llevar a un proceso de coagulación deficiente y, por ende, a la ocurrencia de episodios hemorrágicos. Según el nivel de actividad endógena del FVIII, los pacientes con HA se clasifican como leve (5-40 UI/dl), moderada (1-5 UI/dl) o grave (< 1 UI/dl)³.

Los pacientes con HA grave (HAg) son especialmente sintomáticos y presentan hemorragias espontáneas desde la infancia, principalmente en el sistema musculoesquelético (músculos y grandes articulaciones) y, con menor frecuencia, hemorragias mucosas o cerebrales⁴. Aproximadamente el 80% de los episodios hemorrágicos son de tipo intraarticular (hemartrosis), dos tercios de los cuales se describen en rodillas, codos y tobillos. Las hemorragias intraarticulares provocan hipertrofia sinovial y daños a nivel del cartílago, con destrucción progresiva de la articulación (artropatía hemofílica)^{3,5}. El proceso debilitante de la artropatía hemofílica limita la actividad y productividad de los pacientes y tiene un impacto negativo tanto en su calidad de vida (QoL) como en el desarrollo de otras patologías sistémicas y crónicas (diabetes, obesidad, patología vascular) por las limitaciones de movilidad asociadas⁶.

El tratamiento estándar recomendado para pacientes con HAg en España es la profilaxis continua con concentrados de reemplazo del FVIII varias veces por semana o 1, 2 o 4 veces al mes con terapias no sustitutivas tales como el emicizumab^{7,8}. Aunque el manejo de la HAg ha mejorado en los últimos años, todavía quedan necesidades por cubrir. El desarrollo de inhibidores contra el FVIII exógeno es relativamente

frecuente y se da en el 20-30% de los pacientes con HAg tratados con concentrados de reemplazo del FVIII^{9,10}. Además, los tratamientos existentes requieren infusiones frecuentes, lo cual acarrea complicaciones y un posible impacto negativo tanto en la QoL relacionada con la salud como en el rendimiento a nivel familiar, educativo o laboral¹¹. La aparición de nuevas terapias avanzadas para el tratamiento de la hemofilia, especialmente dirigidas a la población adulta, requiere de una mayor comprensión del manejo clínico, la epidemiología y las necesidades no cubiertas de los pacientes con HAg en España. En este sentido, el objetivo del presente estudio es comprender mejor la epidemiología, carga de la enfermedad, tratamiento clínico, manejo y necesidades no cubiertas de pacientes adultos con HAg sin antecedentes de inhibidores del FVIII.

Métodos

Diseño del estudio e intervención

En este estudio se empleó la metodología Delphi con 2 rondas de consulta^{12,13}. Esta metodología se basa en un proceso estructurado a partir de interacciones entre un panel de expertos líderes mediante cuestionarios autocompletados¹². Se desarrollaron 2 cuestionarios para ser utilizados en 2 rondas. El primer cuestionario fue enviado a los expertos a través de la plataforma Microsoft Forms (© Microsoft 2023). A estos expertos se les pidió que completaran el cuestionario entre el 22 de diciembre de 2022 y el 10 de enero de 2023. Tras analizar las respuestas del primer cuestionario, se desarrolló un segundo cuestionario enfocado a validar los datos y obtener consenso sobre cuestiones en las que hubo mayor dispersión de respuestas en la primera ronda. El segundo cuestionario se envió el 14 de febrero y fue completado por los expertos con antes del 23 de febrero de 2023.

Selección del panel

Los expertos invitados a participar en el estudio fueron hematólogos que trabajan activamente en el manejo y tratamiento de pacientes con HA en hospitales líderes de España.

Los siguientes criterios de inclusión se aplicaron para la selección de los expertos clínicos participantes: (1) experiencia en hematología y/o coagulopatías congénitas, trombosis y hemostasia; (2) experiencia en el manejo de la HA en España; (3) trabajar en hospitales especializados en el manejo y tratamiento de la HA en diferentes regiones españolas; (4) publicaciones científicas relevantes sobre HA, tales como artículos revisados por pares, guías de práctica clínica, actas de conferencias o literatura gris con posterioridad a 2015; y (5) disposición a participar en el estudio.

Desarrollo del cuestionario

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para comprender el entorno actual de los adultos con HAg en España y desarrollar el primer cuestionario Delphi. Se consultaron bases de datos biomédicas internacionales (PubMed, Google Scholar y Cochrane), bases de datos biomédicas nacionales (base de datos MEDES de España) y fuentes de literatura gris (sitio web del Ministerio de Salud de España, Federación Española de Hemofilia, guías de práctica clínica, documentos de consenso de expertos clínicos, valoraciones de productos a nivel nacional, regional y hospitalario y motores de búsqueda web generales).

El primer cuestionario se organizó en 5 secciones e incluyó un total de 26 preguntas: (1) Epidemiología de la HAg en España; (2) carga de la enfermedad en pacientes con HAg; (3) recorrido del paciente con HAg; (4) manejo terapéutico y (5) necesidades no cubiertas de los pacientes con HAg en España. Este cuestionario fue revisado y validado por el coordinador del estudio. Posteriormente, se desarrolló un segundo cuestionario para validar y complementar la información recogida tras analizar el primer cuestionario.

Análisis de datos

Se utilizó Microsoft Office Excel v.2309 para llevar a cabo el análisis estadístico de los datos Delphi. Se revisaron todas las preguntas y, cuando se encontraron valores extremos o faltantes, estos fueron validados con los participantes para excluir posibles errores. Se estimó la prevalencia de HA teniendo en cuenta el número total

de pacientes adultos con HA tratados por los expertos y la población total cubierta por el área de salud de los hospitales participantes. Para obtener el número total de pacientes adultos con HA en España, se extrapoló esta cifra a la población general española (con fecha de julio de 2022)¹⁴ y los resultados se expresaron como el número de individuos con HA por cada 10.000 habitantes. Además del número total de adultos con HA, también se calculó la mediana de pacientes con HAg, así como la mediana de pacientes sin antecedentes de inhibidores del FVIII a partir de los datos proporcionados por los expertos. Se empleó la misma metodología para calcular la incidencia de HAg en España, utilizando el número total de pacientes con HAg diagnosticados cada año en los hospitales participantes.

Se calcularon tanto la mediana como el rango intercuartílico (RIC) (Q1-Q3) de cada pregunta. El coeficiente de variación (CV) se estimó empleando la relación de la desviación estándar (sigma, σ) de las respuestas sobre un ítem determinado con su media correspondiente (μ) ($CV = \sigma/\mu$). Para aquellas preguntas con respuesta múltiple, se calcularon las frecuencias absolutas de las respuestas y los porcentajes de cada opción. Se entendió que se había alcanzado el consenso cuando, como mínimo, el 80% de los expertos estaban de acuerdo en la cuestión a debate^{15,16}. El segundo cuestionario incluyó preguntas en las que se identificó una alta dispersión ($CV > 1$) en el primer cuestionario^{17,18}. Se incluyeron tanto la calificación individual del encuestado como la mediana de todo el panel. Algunas preguntas que los expertos consideraron confusas fueron reformuladas e incluidas nuevamente en el segundo cuestionario.

Resultados

Panel de expertos

Diez hematólogos con experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con HA en España completaron el cuestionario de la primera ronda. Nueve de los 10 expertos completaron el cuestionario de la segunda ronda.

Epidemiología de la HAg en España

Los registros de pacientes para recopilar datos de los diagnosticados de HA estuvieron disponibles en el 80% de los hospitales participantes. La prevalencia estimada de adultos con HA en España fue de 0,647/10.000 habitantes. Adaptado a la población española en 2022, haría un total de 3.081 pacientes

Tabla 1. Tasa de prevalencia y número de pacientes adultos con HA, HAg y HAg sin antecedentes de inhibidores del FVIII en España

Población	Tasa de prevalencia (× 10.000 habitantes)	Número de pacientes*
Adultos con HA en España	0,647	3.081
Adultos con HAg en España	0,265	1.263
Adultos con HAg y sin antecedentes de inhibidores del FVIII en España	0,210	998

*Basado en el total de la población española a fecha julio de 2022¹⁴.
HAg: hemofilia grave A; FVIII: factor VIII.

adultos con HA. De entre todos estos, se calculó que 1.263 (41% RIC [28-46%]) serían diagnosticados con HAg y, de estos, 998 (79% [RIC, 71-88%]) no tendrían antecedentes de inhibidores de FVIII. Tanto las tasas de prevalencia como el número estimado de pacientes adultos en España con HA, HAg y HAg sin antecedentes de inhibidores de FVIII se muestran en la **tabla 1**.

La incidencia estimada de HAg fue de 0,009/10.000 habitantes, lo cual haría un total de 43 pacientes con HAg al año. No obstante, se calculó que, cada año, más pacientes (n = 95) con HAg se encontraba en plena transición a la edad adulta (0,02/10.000 habitantes). La mediana de pacientes adultos con HAg que terminarían por desarrollar inhibidores en la edad adulta se calculó en torno al 1% (RIC, 0-3%).

Según los expertos, el 97% de los pacientes adultos con HAg tratados, en la actualidad, en sus respectivos hospitales estaban en edad laboral en España (18-65 años). La distribución por edad de los pacientes con HAg sin antecedentes de inhibidores de FVIII se muestra en la **tabla 2**.

Carga de HAg sin antecedentes de inhibidores del FVIII en España

Los pacientes adultos tratados con profilaxis del FVIII experimentaron hemorragias espontáneas en el 20% (RIC, 7-41%) de los casos y hasta el 42% (RIC, 14-46%) presentaron hemorragias traumáticas. El 5% de los pacientes a tratamiento con emicizumab (RIC, 0-9%) siguió experimentando hemorragias espontáneas y el 8% (RIC, 5-20%) hemorragias traumáticas. En los pacientes que presentaron hemorragias, aquellas potencialmente mortales (1% [RIC, 0-2%]) fueron raras. Sobrevinieron hemorragias articulares en el 25% (RIC, 12-34%) de los

Tabla 2. Distribución por edad de pacientes con HAg sin antecedentes de inhibidores del FVIII en España

Rango de edad	Mediana (%)	Rango intercuartílico (%)
18-35 años	45	26-59
36-50 años	38	33-44
51-65 años	14	0-25
> 65 años	3	0-9

HAg: hemofilia grave A; FVIII: factor VIII.

adultos con HAg y no articulares en el 27% (RIC, 20-53%). La mediana de hemorragias por paciente y año fue de 1,3 (RIC, 1-2) para las hemorragias articulares, 2,0 (RIC, 1-2) para las no articulares, y 0,0 (RIC, 0-1) para las potencialmente mortales. En torno al 3% (RIC, 1-7%) de los pacientes adultos con HAg sin antecedentes de inhibidores requirieron hospitalización tras sufrir episodios hemorrágicos. Se estimó una media anual de ingresos por paciente con una mediana de hospitalizaciones en torno a 5 días (RIC, 4-6). Según los datos proporcionados, los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por complicaciones hemorrágicas fue excepcional.

Según los expertos, tanto las complicaciones articulares como las cirugías son habituales en pacientes adultos con HAg. El porcentaje de pacientes adultos con HAg que necesitaron cirugías mayores se situó en torno al 4% (RIC, 1-8%), mientras que un 13% (RIC, 6-23%) necesitó cirugías articulares menores cada año. La mediana de días que los pacientes pasaron hospitalizados por estas cirugías fue de 7 (RIC, 7-13) y 2 (RIC, 1-4), respectivamente. Para ambas cirugías, mayores y menores, la mediana de hospitalizaciones cada año fue de 1. El número estimado de visitas de seguimiento anuales con un médico de rehabilitación o fisioterapeuta fue de 3 (RIC, 2-4) visitas. Los expertos informaron que otra complicación añadida a los eventos hemorrágicos asociados a la HAg fue la fibrosis hepática o la cirrosis, presente en hasta el 10% (RIC, 2-12%) de estos pacientes. Las infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas fueron muy raras.

Manejo clínico de pacientes con HAg en España

El manejo y seguimiento de pacientes con HAg fue principalmente multidisciplinario con la participación de enfermeros, cirujanos ortopédicos, fisioterapeutas, farmacéuticos y hematólogos. Para el manejo de pacientes con HAg, todos los expertos dijeron emplear las

guías de práctica clínica de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)³, seguido de las guías de práctica clínica españolas publicadas por la Real Fundación Victoria Eugenia para el manejo de pacientes con HA⁸ (el 80% de los expertos) y de las recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidores de 2019 también publicadas por la Real Fundación Victoria Eugenia¹⁹ (el 80% de los expertos). Según los expertos, el 60% de los hospitales cuenta con protocolos específicos para el manejo de pacientes con hemofilia.

En lo que respecta al recorrido de los pacientes a lo largo de su enfermedad, la mediana de tiempo estimada desde que estos cursaron síntomas hasta el diagnóstico de HA_g fue de 7 días (RIC, 5-15). La mediana de edad al diagnóstico para pacientes con HA_g fue de 6 meses (RIC, 5-11). El porcentaje de pacientes con HA_g que iniciaron profilaxis primaria fue del 30% (RIC, 23-40%), profilaxis secundaria el 30% (RIC, 11-45%) y profilaxis terciaria el 35% (RIC, 25-50%). En adultos con HA_g, el número de visitas de seguimiento con el hematólogo durante el primer año tras el inicio del tratamiento fue de 6 con independencia del tratamiento, y entre 2 y 3 visitas al año cuando el paciente se mantenía estable. Según la experiencia de los propios expertos, la mediana de días transcurridos desde la exposición a FVIII hasta desarrollar inhibidores del FVIII en pacientes tratados con HA_g fue de 14 (RIC, 9-20).

La mayoría de los pacientes adultos con HA_g recibieron profilaxis continua (88%, [RIC, 75-97%]). Se estimó que el 9% (RIC, 0-16%) de los pacientes adultos con HA_g recibiría profilaxis intermitente y el 4% (RIC, 2-5%) tratamiento a demanda principalmente por propia elección de los pacientes. Otras razones para el tratamiento a demanda fueron una tasa muy baja de sangrado, un buen estado articular y/o un acceso venoso inadecuado.

El tratamiento profiláctico más empleado por los expertos fue la profilaxis con FVIII de vida media prolongada (60% [RIC, 40%-77%]), seguido de emicizumab (18% [RIC, 15-22%]). La profilaxis con FVIII de vida media estándar y la profilaxis con FVIII derivado del plasma se emplearon en el 5% (3-20%) y 5% (RIC, 0-15%) de los pacientes con HA_g, respectivamente. Según la propia práctica clínica de los expertos, el porcentaje de pacientes con HA_g sin antecedentes de inhibidores del FVIII que seguían el tratamiento profiláctico se movió entre el 80% (RIC, 69-89%) para la profilaxis con FVIII y el 100% (RIC, 92-100%) para el emicizumab. La mediana de la tasa media anual de sangrados informada por los expertos en pacientes con

HA_g sin antecedentes de inhibidores fue de 2 (RIC, 1-3) para los regímenes de profilaxis con FVIII y 1 (RIC, 1-2) para los regímenes con emicizumab.

Necesidades no cubiertas de pacientes con HA_g en España

Todos los participantes consideraron que hay necesidades no cubiertas para pacientes con HA_g en España. Hasta el 80% de los expertos creyeron necesario disponer de tratamientos para mejorar la adherencia y aumentar la eficacia a la hora de reducir los episodios de sangrado. Además, la necesidad de un tratamiento más seguro con una respuesta inmunogénica menor y un riesgo trombótico mínimo sería incluso más importante que mejorar la eficacia. Además, el 60% de los participantes participaron necesidades adicionales no cubiertas para pacientes con HA_g, incluido un acceso más fácil a nuevos tratamientos con menos papeleo (17%) y precios asequibles para el sistema sanitario (67%). El apoyo psicológico a los pacientes también se citó como una necesidad no cubierta (17%) para adultos con HA_g.

Discusión

Un grupo de 10 expertos clínicos de hospitales líderes en HA en España participó en un estudio Delphi para comprender mejor la situación de adultos con HA_g sin antecedentes de inhibidores de FVIII.

El número estimado de pacientes adultos con HA en España estaría en torno a 3.081, una cifra similar al número de pacientes con HA en España según el Informe de Situación de las Enfermedades Raras en España (ReeR 2022)²⁰, que informa una prevalencia de 3.178 pacientes (todas las edades) con HA en España. El informe ReeR incluye información del registro de enfermedades raras disponible en 13 de las 17 regiones de España. Por otro lado, estas cifras son ligeramente superiores a la prevalencia de HA en España descrita por Aznar et al.²¹ en su estudio epidemiológico transversal de 2009, que computó un total de 2.081 pacientes con HA en España. Se debe mencionar que este estudio incluyó solo a pacientes de un 85% de los centros de tratamiento de hemofilia en España²¹. En esta misma línea, los resultados de la encuesta de la FMH de 2021, que recopila y analiza los datos proporcionados por organizaciones miembros nacionales, proveedores sanitarios y responsables políticos, también captaron una menor prevalencia con, aproximadamente, 1.822 pacientes con HA²² en España.

Curiosamente, también informa de 2.082 pacientes con un tipo de hemofilia desconocido²². En este sentido, las diferentes cifras podrían explicarse por la metodología empleada en cada uno de los estudios. No obstante, los resultados de este estudio calcularon que el 41% de los pacientes adultos con HA en España presentarían HA_g. Este porcentaje coincide con la proporción de pacientes con HA_g descrita en la literatura médica (entre el 33 y el 50%)²¹⁻²⁴. De hecho, el estudio de Iorio et al.¹ calculó una prevalencia global de HA_g de 6,0 casos por cada 100.000 varones que correspondería a 1.400 pacientes con HA_g en España, lo cual coincide con los 1.263 pacientes adultos con HA_g calculados en este estudio. Algunos expertos también destacaron las posibles diferencias descritas en la prevalencia de pacientes adultos con HA_g entre las distintas regiones por la alta incidencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en las décadas de 1980 y 1990. En el presente estudio, el porcentaje de pacientes adultos con HA_g con inhibidores del FVIII estuvo en torno al 21%, lo cual coincide con la literatura existente^{9,10}.

La incidencia de HA_g se calculó en 43 pacientes al año, una cifra más alta que la incidencia de HA_g descrita por la FMH (9,5 por cada 100.000 varones nacidos vivos)²², lo cual arrojaría un total de 19 casos cada año en España¹⁴. Además, los pacientes que los expertos estimaron que harían la transición a la adultez anualmente se calcularon en 95. Los expertos destacaron que el número de pacientes en transición a la edad adulta al año no es constante y podría cambiar debido a cambios poblacionales. Por ejemplo, la menor tasa de natalidad, los protocolos de cribado genético prenatales⁸ o la inmigración podrían tener que ver en estas cifras. En este sentido, los expertos consideraron que un rango entre 43 y 95 sería más representativo.

También se pudo observar que la mayoría de los pacientes con HA_g están en edad laboral en España, y pocos pacientes (solo el 3%) tenían más de 65 años, lo cual explicaría la alta tasa de mortalidad de esta generación descrita en el pasado por complicaciones asociadas al tratamiento, infección por VIH, hepatitis C, complicaciones secundarias a transfusiones y cirrosis y carcinomas hepatocelulares.

Los episodios hemorrágicos siguen siendo frecuentes a pesar de la terapia profiláctica regular. Los datos más relevantes con respecto a los pacientes con HA_g fueron las hemorragias espontáneas puesto que las traumáticas podrían no ser específicas de pacientes con HA_g. Aunque las cifras aquí presentadas son estimatorias, se perciben claramente las diferencias entre los distintos

tratamientos disponibles. Solo el 5% de los pacientes con HA_g tratados con emicizumab sufrieron hemorragias espontáneas frente al 20% de los tratados con profilaxis del FVIII. La mediana de hemorragias anuales por paciente coincide con los resultados de un estudio retrospectivo europeo en el que el número de hemorragias en todos los sitios fue de 2,7²⁵. Como la mayoría de los pacientes con HA_g están a tratamiento profiláctico continuo, el número aproximado de hospitalizaciones y admisiones en la UCI al año por complicaciones hemorrágicas fue raro entre los pacientes con HA_g. Los expertos señalaron que tanto las hospitalizaciones como las visitas a urgencias probablemente serían más prevalentes entre pacientes moderados o leves que no están a tratamiento con profilaxis continua.

En cuanto al inicio del tratamiento profiláctico, el porcentaje de pacientes a tratamiento profiláctico primario y secundario podría variar ligeramente de un hospital a otro, lo cual se vio reflejado en los amplios valores del RIC. Además, aunque la mayoría de los pacientes más jóvenes habrían iniciado tratamiento profiláctico primario, el tratamiento profiláctico terciario fue más habitual en los individuos de mayor edad. El perfil de los pacientes también sería un factor a tener en cuenta en su manejo. Los expertos afirmaron que los pacientes de edad avanzada son más reacios a recibir profilaxis continua. A pesar de esto, hasta el 88% de los adultos con HA_g recibieron tratamiento profiláctico continuo y solo un pequeño porcentaje de pacientes adultos, profilaxis intermitente y tratamiento a demanda. Aznar et al., informaron que el 75% de los pacientes con HA_g recibieron profilaxis continua²⁴, lo cual podría interpretarse como una mejora en el control de estos pacientes. El tratamiento profiláctico más comúnmente empleado por los expertos fue la profilaxis del FVIII de vida media extendida, seguido del emicizumab. No obstante, el manejo de la HA_g podría variar entre las diferentes regiones y el acceso a algunos tratamientos, estar restringido. De hecho, Berntorp et al.²⁵ argumentaron que tanto la disponibilidad como la implementación efectiva de profilaxis en países europeos se desconoce, por el momento. Además, los expertos entendieron que era necesario tener acceso a tratamientos para mejorar la adherencia y, por lo tanto, la eficacia, o que fuesen potencialmente curativos a fin de alcanzar la diana aspiracional de tasa cero de hemorragias.

Una limitación de este estudio es la metodología utilizada para obtener la información, ya que las opiniones de los expertos deberían considerarse meras estimaciones. Aunque el número de expertos que participaron en el estudio podría considerarse pequeño, los expertos

que participaron provienen de hospitales líderes en el manejo de la HA en España. Además, se ha sugerido que un tamaño comprendido entre 10 y 30 expertos es el adecuado para un estudio Delphi^{12,26,27}. Por otro lado, el manejo terapéutico y clínico de los pacientes con HAG bajo el cuidado de los expertos que participaron en este estudio podría variar de una región a otra y estar en función del tamaño de los hospitales. Otra limitación del estudio sería la definición de HAG, basada únicamente en niveles de actividad del FVIII < 1%, lo cual ha demostrado tener potencial para identificar al 87% de los pacientes con HAG²⁸ y que no tiene en cuenta el fenotipo hemorrágico.

Conclusiones

Este estudio presenta datos epidemiológicos actualizados que vienen a complementar la información ya existente sobre la carga de la enfermedad y el manejo de pacientes con HAG en España. La prevalencia estimada de adultos con HAG en España fue de 1.263 (0,265/10.000 habitantes) con una incidencia de 43 nuevos pacientes al año (0,009/10.000 habitantes). Un total de 998 (79%) de los pacientes con HAG carecerían de antecedentes de inhibidores del FVIII. El presente estudio también revela que, a pesar de que el 88% de los pacientes están a tratamiento profiláctico continuo, el 20% de los pacientes con HAG siguen sufriendo hemorragias espontáneas a pesar de una vigilancia intensiva y de una mayor variedad de opciones terapéuticas. Aunque las hemorragias potencialmente mortales son raras, las hemorragias articulares siguen asociándose a una carga significativa para los pacientes con HAG. Aunque, en España, el manejo de pacientes con HAG ha ido mejorado en los últimos años, los expertos demandan tratamientos con mejores perfiles de seguridad y una mayor adherencia para garantizar su efectividad.

Financiamiento

El presente estudio ha sido financiado por BioMarin Pharmaceuticals.

Conflicto de intereses

VJY, NAE, OBH, ABG, SBB, MFLF, FJLJ, JMA, RNV y MRL recibieron honorarios de BioMarin por su participación en el estudio. AGP trabaja para Omakase Consulting. Omakase Consulting recibió financiación de BioMarin para la realización del estudio. ELV trabaja para BioMarin.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad 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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171:542-6.
2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report: Roctavian. Netherlands: European Medicines Agency; 2022.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición. *Haemophilia*. 2020;26:1-203.
4. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:84.
5. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-18.
6. Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. *Eur J Heal Econ*. 2016;17:53-65.
7. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935-9.
8. Real Fundación VICTORIA EUGENIA. Guías Españolas para el Manejo del Paciente con Hemofilia. Arán Ediciones; 2022. Available from: https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf.
9. Rodríguez-Merchán EC, De Pablo-Moreno JA, Liras A. Gene therapy in hemophilia: recent advances. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7647.
10. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-47.
11. Brod M, Bushnell DM, Neergaard JS, Waldman LT, Busk AK. Understanding treatment burden in hemophilia: development and validation of the Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM). *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7:17.
12. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:655-62.
13. Avella JR. Delphi panels: research design, procedures, advantages, and challenges. *Int J Dr Stud*. 2016;11:305-21.
14. Instituto Nacional de Estadística (INE). Población Residente por Fecha, Sexo y Edad; 2022. Available from: <https://www.ine.es>
15. Levitt CA, Nair K, Dolovich L, Price D, Hits L. Refinement of indicators and criteria in a quality tool for assessing quality in primary care in Canada: a Delphi panel study. *Fam Pract*. 2014;31:607-21.
16. Haggerty J, Burge F, Lévesque J, Gass D, Pineault R, Beaulieu M, et al. Operational definitions of attributes of primary health care: consensus among Canadian experts. *Ann Fam Med*. 2007;5:336-44.
17. Kalaian S, Kasim RM. Terminating sequential Delphi survey data collection. *Pract Assess Res Eval*. 2012;17:5.
18. Shah HA, Kalaian SA. Which is the best parametric statistical method for analyzing Delphi data? *J Mod Appl Stat Methods*. 2009;8:5-6.
19. Real Fundación VICTORIA EUGENIA. Recomendaciones para el Tratamiento de la Hemofilia con Inhibidor. Arán Ediciones; 2019. Available from: <https://rfve.es/wp-content/uploads/libro-rfve-tratamiento-hemofilia-con-inhibidor.pdf>
20. Ministerio de Sanidad. Informe ReeR 2022. Situación de las Enfermedades Raras en España. Ministerio de Sanidad; 2022. Available from: https://www.sergas.es/asistencia-sanitaria/documents/1405/informeepidemioologicoanual_2022.pdf
21. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15:665-75.

22. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global survey 2021. 2022. Available at: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>
23. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego D-AG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:106.
24. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: an epidemiological update. *Haemophilia.* 2018;24:e136-9.
25. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2017;23:105-14.
26. Landeta J. El Método Delphi: Una Técnica de Previsión para la Incertidumbre. Barcelona: Ariel; 1999.
27. Ruiz Olabuénaga J, Ispizua Uribarri M. La descodificación de la vida cotidiana: métodos de investigación cualitativa. *Sociología.* vol. 7. 1989. ISBN: 84-7485-126-2.
28. Mancuso ME, Bidlingmaier C, Mahlangu JN, Carcao M, Tosetto A, Subcommittee on Factor viii, Factor ix and rare Coagulation Disorders. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:2106-10.