

# PREVENCIÓN DE ATAQUE CEREBROVASCULAR EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO CON FIBRILACIÓN AURICULAR

## REPORTE DE CASO

Angélica González MD, René Díaz MD, Claudia Jaramillo MD.  
A. Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad de la Sabana.  
B. Médico Internista – Intensivista, Fundación Clínica Shaio.  
C. Médica Cardióloga- Epidemiologa, Fundacion Clínica Shaio.

PALABRAS CLAVE / Hemofilia, Fibrilación Auricular, Ataque Cerebrovascular, Anticoagulación, Riesgo Cardiovascular, Antiagregación Plaquetaria.

### Introducción:

Desde el advenimiento de nuevas terapias en el tratamiento de la hemofilia la esperanza de vida de estos pacientes ha mejorado. Este comportamiento implica nuevos desafíos, haciendo énfasis en la prevención y control del riesgo cardiovascular del cual no se encuentran exentos (enfermedad coronaria, fibrilación auricular etc).

No existen guías basadas en la evidencia para el enfoque terapéutico del paciente hemofílico que cursa con fibrilación auricular, ni claridad sobre el asumir una estrategia de anticoagulación adecuada. Las recomendaciones actuales para su manejo se basan en consenso de expertos que se expondrán en el presente artículo basándonos en un caso clínico.

### Método:

Revisión sistemática de la literatura.

### Caso clínico:

Paciente masculino 82 años, antecedente de hemofilia, debutó con fibrilación auricular de novo CHADSVASC 5 HASBLED 2. Se consideró como estrategia inicial control de ritmo para lo que presentaba contraindicaciones para procedimiento. Posteriormente se planteó manejo antiagregante vs anticoagulante, con la revisión sistemática se indagó que se deben solicitar niveles de factor VIII/XI basales para establecer pautas de manejo. Al obtener el reporte de acuerdo a la recomendación de expertos se consideró solo manejo con antiagregación. Un mes después el paciente es valorado por consulta para evaluar su estado general a lo que se vio sin efectos secundarios de terapia con antiagregación y sin evidencia de eventos trombóticos.

### Discusión:

La hemofilia es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo caracterizada por la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B) de la coagulación; dichos factores son indispensables dentro del proceso de coagulación como lo podemos observar en la figura 1 ya que generan el complejo diezasa; el cual es responsable de la activación del factor X para la generación de trombina, además, dichos factores amplifican la cascada de la coagulación y contribuyen a la propagación de la trombina para así lograr activación plaquetaria y estabilizar el coágulo sanguíneo. La deficiencia se debe a un defecto genético localizado en el brazo largo del cromosoma X, por tanto, es la población masculina quien presenta la mayor prevalencia en dicha enfermedad.

La incidencia mundial de la enfermedad se ha estimado para el caso de la hemofilia tipo B 1:40.000 habitantes masculinos. De acuerdo con la Federación Mundial de la Hemofilia se estima que deben existir 400.000 personas con hemofilia en el mundo<sup>1</sup>. En nuestro país según el último censo realizado por el DANE en 2013 existen 1449 personas con hemofilia a lo largo del territorio nacional, con una prevalencia de hemofilia A de 5.2 por 100.000 varones y hemofilia B 1.10 por 100.000 varones<sup>2</sup>.

Desde el advenimiento de nuevas terapias y calidad de los factores VIII y IX de la hemofilia, la esperanza de vida de estos pacientes ha aumentado a una cifra cercana de 70 años. Como consecuencia del envejecimiento, el número de personas con hemofilia afectadas con enfermedades relacionadas con la edad va en aumento. En particular, las enfermedades cardiovasculares son las más prevalentes en esta población.

La fibrilación auricular (FA) es un problema de salud común a nivel mundial. La prevalencia es 0.95% en la población general y esta aumenta con el pasar de los años, la prevalencia puede alcanzar hasta 9% en pacientes mayores de 80 años<sup>3,4</sup>. Un estudio observacional, transversal, realizado en 14 centros europeos encontró una prevalencia general de FA en pacientes con hemofilia del 0.84%, con una tasa del 3.4% en los sujetos mayores a 60 años comparado con el 0.2% en los pacientes menores de 60 años<sup>5</sup>.

En la práctica médica habitual no existen guías o ensayos aleatorizados que nos permitan orientar el manejo de pacientes con hemofilia y con comorbilidades cardiovasculares. Actualmente nos basamos en informes de casos y datos observacionales como referencia primaria para la decisión de anticoagulación, antiagregación como enfoque de prevención de evento cerebrovascular. El inicio de anticoagulación en la FA se determina ponderando el riesgo de accidente cerebrovascular de un individuo según lo calculado por el puntaje CHADS2-VASC frente a un riesgo de sangrado estimado como consecuencia de la terapia de anticoagulación. No existen puntuajes de riesgo de sangrado validados para pacientes con hemofilia con FA; aunque el puntaje HAS-BLED estima el riesgo de hemorragia con anticoagulación para la FA en la población general, existe preocupación de que el puntaje subestime el riesgo de hemorragia en la hemofilia<sup>6</sup>. Además, se deben evaluar 4 principios al considerar terapia anticoagulante o antiplaquetaria en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación: fenotipo de hemorragia del paciente, características del anticoagulante, intensidad de la terapia anticoagulante y duración de la terapia planificada<sup>7</sup>. En ausencia de puntuaciones de sangrado validadas para este tipo de

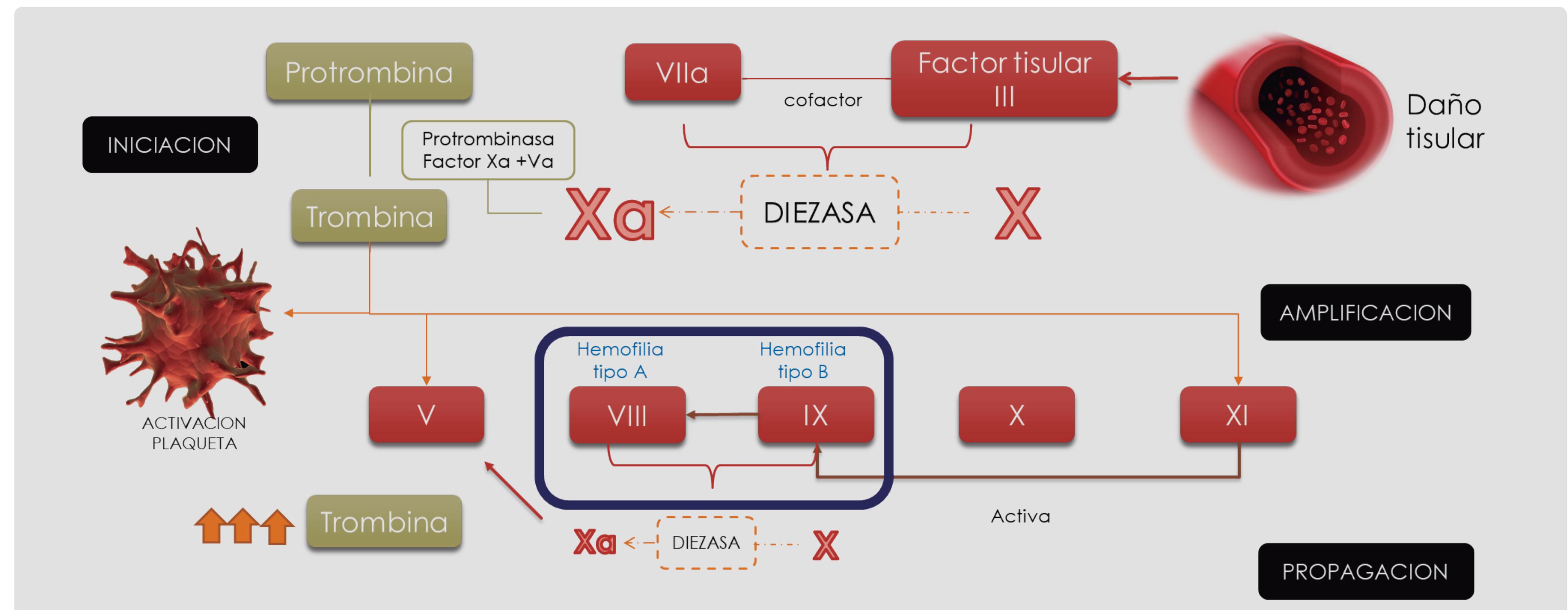


FIGURA 1: Cascada de la coagulación con sus fases características. 1: iniciación: El daño ocasiona activación de factor III que junto con el factor VII activado forman el complejo diezasa para activar el factor X y generar el complejo protrombinasa que trasforma la protrombina en trombina. 2: Amplificación: La generación de la trombina en la fase de iniciación activa los factores V, VIII, IX, X y XI así como genera activación plaquetaria, esto conlleva a la formación de complejo diezasa gracias al factor VIII y IX y X. 3: Propagación: Es el resultado del aumento de los niveles de trombina gracias a la formación del complejo diezasa en la fase de amplificación. En esta fase se generan grandes cantidades de trombina para lograr estabilización del coágulo sanguíneo junto con las plaquetas. La figura 1 pretende mostrar el impacto que tiene la deficiencia de los factores VIII y XI en el proceso de coagulación y las implicaciones bioquímicas que conllevan padecer hemofilia.

pacientes, se han propuesto algoritmos para el tratamiento médico en pro de la prevención del accidente cerebrovascular como se evidencia en la figura 2. Este algoritmo fue presentado por un grupo de expertos de hospitales especializados en manejo de hemofilia en Italia y en los Países Bajos en el año 2009<sup>10</sup>. Se debe tener en cuenta que en los pacientes con hemofilia el riesgo de hemorragia es dominante y por tanto es necesario determinar la actividad basal del factor deficiente para la toma de decisiones en la terapia antitrombótica.

En principio, la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K debe elegirse en pacientes con alto riesgo de embolización y de accidente cerebrovascular (CHADS2 >2). En la práctica, los antagonistas de la vitamina K se seleccionan solo cuando los niveles basales de FVIII o IX se encuentran sobre 30 U/dl, ya que en la hemofilia moderada y severa el uso de estos medicamentos requerirá profilaxis continua con concentrado de factores de coagulación (CFC) durante todo el período de tratamiento, lo que implica un gran consumo de CFC elevando el costo económico de dicha intervención. Por lo tanto, en estos casos se prefiere una dosis baja de aspirina (100 mg diarios) como estrategia de antiagregación; este agente antiplaquetario, aunque menos eficaz que los antagonistas de la vitamina K en personas sin hemofilia, garantiza niveles mínimos de factores de coagulación (5U/dl) sin requerimientos de CFC y así se evitan hemorragias significativas en estos pacientes.

Uno de los grandes problemas que se presentan con esta población es el manejo de la profilaxis antitrombótica en los individuos que padecen de hemofilia y además desarrollan inhibidores de Factor VIII y IX. Estos inhibidores son anticuerpos que neutralizan la actividad de un factor de coagulación, pueden surgir como aloanticuerpos en pacientes con hemofilia que han recibido transfusiones de factores VIII o IX exógenos. Se ha evidenciado que este grupo poblacional presenta mayores tasas de sangrado espontáneo. Por lo anterior no se recomienda la profilaxis antitrombótica en estos pacientes dado el alto riesgo de hemorragia.

Respecto al control de ritmo el consenso de expertos propone el esquema de manejo que se muestra en la figura 3. Dicho protocolo es similar al manejo de los pacientes con fibrilación auricular sin esta comorbilidad. Se debe confirmar inicialmente presencia o no de trombos intraauriculares a través de la ecocardiografía tras esofágica, posteriormente puede ser cardiovertido siempre y cuando se anticoeule con heparinas de bajo peso molecular (LMWH) o heparinas no fraccionadas (UFH), monitorizando y manteniendo sus niveles de factor VIII y IX sobre 80U/dl durante el procedimiento y 5 días posterior al mismo. A partir de allí se debe iniciar terapia con antagonistas de vitamina K vigilando que los niveles de Factor VIII y IX estén mínimo en 30U/dl durante 4 semanas.

Se recalca que dichas recomendaciones han sido propuestas por centros especializados en patologías hematológicas y se han implementado en la población de adultos mayores de estos centros. Se es consciente de las grandes limitaciones que estas indicaciones conllevan debido a la baja frecuencia de presentación de los casos, por ello los problemas clínicos antes planteados no pueden ser respondidos fácilmente por ensayos clínicos controlados, aleatorizados. A causa de esto la Agencia Europea de Vigilancia y Seguridad en Hemofilia (European Haemophilia Safety

Surveillance EUHASS) está realizando un esfuerzo en recopilar datos sobre enfermedades relacionadas con la edad en personas mayores y eventos de interés en este grupo poblacional. Son 46 centros de tratamiento de hemofilia que participan en la red EUHASS, representan a 26 países y cuidan a más de 14.500 personas. Entre otros fines, este registro está destinado a facilitar un enfoque basado en la evidencia para la gestión de comorbilidades y enfermedades.

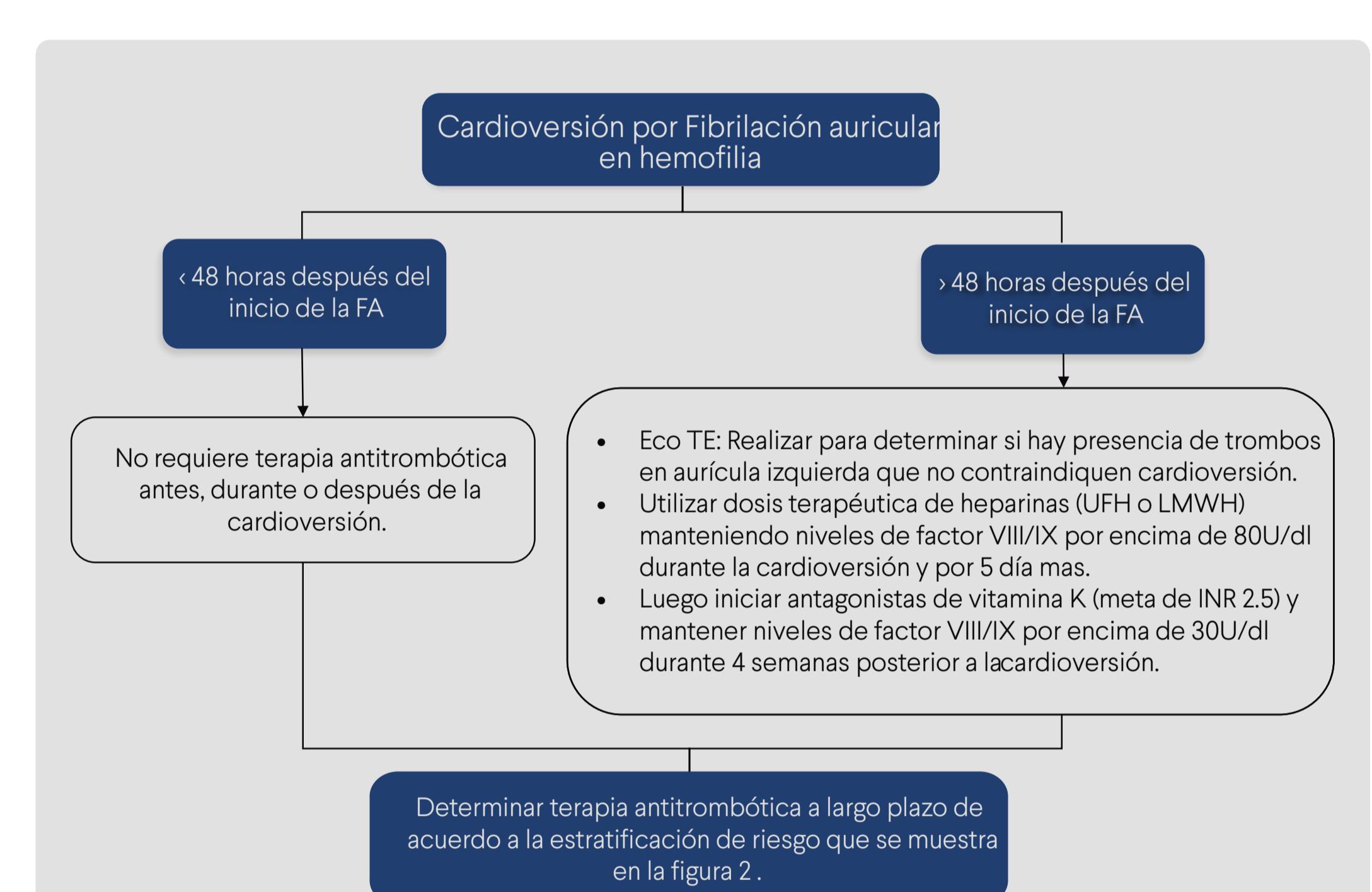


FIGURA 3: Recomendaciones para terapia antitrombótica y cardioversión en pacientes con hemofilia y con fibrilación auricular no valvular según Mannucci PM et al<sup>10</sup>. ECO TE: Ecocardiograma Tras esofágico. LMWH: heparinas de bajo peso molecular. UFH: heparinas no fraccionadas.

### Conclusiones:

Debido a las grandes limitaciones que conlleva realizar estudios controlados en pacientes ancianos con hemofilia por la rareza de los casos, patologías cardiovasculares como la fibrilación auricular que se desarrolla con el pasar de los años han sido manejadas por recomendación de expertos las cuales surgieron con la necesidad de prevenir eventos cerebrovasculares en esta población, ponderando el riesgo con la escala CHADS y teniendo como concepto que su patología de base no es un factor protector en el desarrollo de eventos embólicos a nivel central, por ello estas recomendaciones se basan en el manejo antitrombótico individualizado, considerando las características del anticoagulante, los niveles basales de factor de coagulación deficiente del paciente, así como la duración e intensidad de la terapia. Además, aclaran se puede realizar terapia de cardioversión siempre y cuando se mantengan niveles de factor de coagulación en rango de seguridad demostrando que la calidad de vida de estos pacientes mejora cuando se elige control de ritmo vs frecuencia.

Considerando lo anterior demostramos que la terapia antiagregante y anticoagulante en paciente con hemofilia es factible, siempre y cuando se individualice y se mantenga una estrecha vigilancia clínica. No obstante, se debe aclarar que este campo del conocimiento aún tiene muchos vacíos por resolver y por tanto se deben plantear estudios que aclaren dichas incógnitas.

### Aclaración:

Se aclara el presente reporte no presentó conflicto de intereses de ninguna índole en su desarrollo.

- REFERENCIAS.
- Castillo-Gonzalez, Dunia. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012;28(1): 22-33.
  - Schutgens RE, Klaamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G; ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. Haemophilia. 2014;20(5):682-686.
  - Bolton-Maggs P, Pasie JK. Haemophilias A and B. Lancet. 2003 May 24;361(9371):1801-9.
  - “Protocolo Clínico para Tratamiento Con Profilaxis en Hemofilia Severa Sin Inhibidores” Ministerio de Salud Y Protección Social Colombia. Marzo 2015.
  - Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007;110: 815-25.
  - Tijnenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. J Thromb Haemost. 2009; 7:247-54.
  - Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001; 285: 2370-5.
  - Wilke T, Grotti Mueller S et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. Europe. 2013; 15: 486-93.
  - Karlyn M, Nigel S, Key. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. Blood. 2016; 128(2): 178-184.
  - Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood. 2009;114(26):5256-5263.
  - Bajpai A, Saveliya I. Treatment of atrial fibrillation. Br Med Bull. 2008;88(1):927-94.
  - Remotti, Lucia et al. Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. Acta biológica clínica latinoamericana. 2016;50(2):291-301.
  - Shelton RJ, Clark AL, Goode K. A randomized, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure (CAFE-II Study). Heart. 2009;95(11):924-930.
  - Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. Blood. 2016;128(2):178-184.

