



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2019-2020
Trabajo de Fin de Grado

**Pasado, presente y futuro del papel
de enfermería en los pacientes con
hemofilia**

Nuria de la Cruz González

Tutora: M^a Antonia Fernández Contreras

RESUMEN

La hemofilia es un trastorno de la coagulación crónico y hereditario producido por deficiencia o falta de alguno de los factores participantes en la cascada de coagulación, dando lugar a la aparición de hemorragias más severas. Se definen varios tipos de hemofilias según el factor deficitario. La gravedad se determina según la cantidad de factor.

En este trabajo se va a revisar cómo ha evolucionado el tratamiento de la hemofilia, desde los primeros pasos con cuidados paliativos de las hemorragias, a la aplicación de la ingeniería genética para la creación de factores recombinantes o la utilización de terapia génica y celular. Todo ello ha supuesto una mejora sustancial de la calidad de vida en los pacientes y sus familiares.

La enfermería juega un papel relevante en todo este proceso y ha sufrido también progresos, desde la mera asistencia al médico, hasta una atención integral de los pacientes y familiares, que incluye además de los cuidados asistenciales, la formación y la atención psicosocial, especialmente importante en el autotratamiento.

Esta nueva forma de trabajo requiere la necesidad de equipos multidisciplinares con los conocimientos adecuados teórico-prácticos sobre la enfermedad y las nuevas tendencias de tratamiento.

Palabras clave: hemofilia, tratamiento, enfermería y evolución.

ABSTRACT

Hemophilia is a chronic and inherited disorder characterized by the deficiency or failure of some of the clotting factors, producing more severe bleedings. There are different types of haemophilia according to the deficient clotting factor and the severity is related to the amount of this factor.

This piece of work is a review of the haemophilia treatment since the first notice about the disease with supportive care of haemorrhages, through the application of genetic engineering in the creation of recombinant factors or genetics and cell therapies. All these actions had become a huge improvement in the patient and family's quality of life.

Nurses also have a higher role in this process. They have experienced numerous changes from doctor assistance to a holistic care of patients and family, which includes supportive care, training and psychosocial care, particularly relevant in self-treatment.

Moreover, this new working method requires multidisciplinary teamworks along with appropriate theoretical and practical knowledge related with the disease as well as the recent treatment patterns.

Key words: haemophilia, treatment, nursing and evolution.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ÍNDICE	I
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVOS	3
METODOLOGÍA	4
DESARROLLO DEL TEMA	5
1. CONOCIMIENTOS BÁSICOS SOBRE HEMOFILIA	5
1.1. Hemostasia	5
1.2. Coagulopatías	6
1.3. Historia	6
1.4. Clasificación	7
1.5. Diagnóstico	7
1.6. Clínica	8
1.7. Tratamiento	8
2. PASADO	8
2.1. Talmud judío	9
2.2. Aspecto religioso	9
2.3. Transfusión sanguínea	10
2.3. Enfermedad real	10
2.4. Avances en el tratamiento	11
3. TRATAMIENTOS EN LA ACTUALIDAD	12
3.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	12
3.1.1. Tratamiento sustitutivo	12
3.1.2. Desmopresina (DDAVP):	17
3.1.3. Agentes fibrinolíticos	18
3.1.4. Anticuerpos monoclonales	18
3.1.5. Tratamiento del dolor	19
3.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	19
3.3. APOYO SOCIAL Y PSICOLÓGICO	20
4. FUTURO	20
4.1. Técnicas	20
4.2. Problemas y mejoras	21
4.3. Inhibidores	22
4.4. Enfermería	22

4.4.1. Papel de enfermería.....	22
4.4.2. Nuevas tendencias.....	23
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:Esquema de la cascada de la coagulación.....	5
Figura 2: Transmisión hereditaria de la hemofilia	6
Figura 3: Transfusión sanguínea 1876.....	10
Figura 4: Administración de desmopresina por vía inhalatoria	17
ANEXO II: Figura 5: Lugares de aparición de hemorragias.....	31
ANEXO III: Figura 6: Evolución de los tratamientos en hemofilia	31
ANEXO IV: Figura 7: Árbol genealógico de la familia real y hemofilia.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación.....	7
Tabla 2: Pruebas de laboratorio	7
Tabla 3: Estrategias para el manejo del dolor en pacientes con hemofilia.....	19
ANEXO I: Tabla 4: Factores de coagulación.	30
ANEXO V: Tabla 5: Factor VIII plasmático en España	32
ANEXO VI: Tabla 6: Factor VIII recombinante en España.....	32
ANEXO VII: Tabla 7: Factores IX plasmáticos en España	33
ANEXO VIII: Tabla 8: Factores IX recombinantes en España.....	33
ANEXO IX: Tabla 9: Factores y velocidad de infusión.....	34

INTRODUCCIÓN

La **hemofilia** es un trastorno de la coagulación crónico y hereditario, ligado al cromosoma X, producido por la alteración o falta de alguno de los componentes de la cascada de coagulación ⁽¹⁻³⁾. Se caracteriza por frecuentes sangrados, especialmente en articulaciones y músculos, que disminuyen la calidad de vida o incluso pueden llegar a producir la muerte en algunos casos extremos ⁽¹⁻³⁾.

Existen varios **tipos** dependiendo de cuál sea el factor deficiente: hemofilia A y B, con alteración del factor VIII y IX respectivamente. A su vez, existen diferentes fenotipos que determinan la gravedad: leve, con un nivel de factor entre el 5-40%; moderado, con nivel entre 1-5% y grave con menos de 1% ⁽⁴⁾.

El **tratamiento** de la hemofilia ha cambiado en el tiempo según los avances técnicos conocidos y el aumento de información sobre la enfermedad, siendo más notoria tras su aparición en varias familias reales. De la misma manera el papel de la enfermería ha sido fundamental en estos cambios y en el cuidado de estos pacientes crónicos, evolucionando hacia un tratamiento multidisciplinar.

Los **inicios** de la hemofilia se han conocido a través de papiros y escritos Talmúdicos, aunque hasta el 1946 no se realizó una definición de hemofilia ⁽⁵⁾. Por otro lado, el desarrollo del tratamiento ha ido muy ligado a descubrimientos, como la técnica de transfusión, la separación del plasma de la sangre o la tecnología recombinante y recientemente la terapia génica ⁽⁵⁾.

Actualmente el tipo de tratamiento principal para la hemofilia es la **terapia de reemplazo** mediante la administración de factores de la coagulación, ya sea de manera profiláctica o a demanda. La obtención de estos factores se realiza por procesamiento del plasma humano o por técnicas de ingeniería genética. Aun siendo este tratamiento muy eficaz, presenta la importante complicación de generar inhibidores (anticuerpos) contra los factores exógenos perfundidos, por lo cual aún queda mucho que avanzar en la investigación sobre este tema para encontrar un tratamiento con más seguridad, mayor efectividad y menos costes ⁽¹⁾.

JUSTIFICACIÓN:

Las razones por las cuales este estudio es de interés y motivan su elección son:

Justificación para la investigación:

- Examinar los tratamientos empleados desde el comienzo, así como las nuevas técnicas que se han ido desarrollando y cómo van influyendo las mejoras en el aspecto económico, en la seguridad y en el aumento de la calidad de vida de los pacientes.
- Analizar la eficacia de las terapias actuales, así como detectar sus puntos de mejora. Además, estudiar las nuevas tendencias y líneas de investigación actuales y futuras, al igual que los resultados esperados.

Justificación sanitaria:

- Desde el punto de vista sanitario, y en especial de enfermería, se busca que los profesionales adquieran conocimientos sobre el desarrollo y evolución del tratamiento de la enfermedad y de la importancia que la enfermería ha tenido en todo este proceso.
- Destacar la transformación del rol de enfermería, evolucionando desde una actividad basada en cuidados y tratamientos sanitarios a funciones más amplias relacionadas con la didáctica y asistencia psicológica.

Justificación social:

- Transmitir a los pacientes los conocimientos disponibles sobre la enfermedad y su evolución en el tiempo con objeto de que sean conscientes de la mejora experimentada, además de mostrar las nuevas líneas de investigación sobre las que se están trabajando.
- Informar a los pacientes que se encuentran asistidos por profesionales altamente cualificados y accesibles para la consulta de dudas o problemas. Señalando en este aspecto el papel importante que juega enfermería.
- Contribuir en la adquisición de habilidades de carácter general y específico con respecto a los tratamientos. Recibiendo especial relevancia el autotratamiento.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

- 1.1. Identificar el rol de enfermería y su adaptación a los progresos en el conocimiento de esta enfermedad y de su tratamiento.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 2.1. Ampliar el conocimiento sobre la enfermedad.
- 2.2. Conocer los beneficios que ofrecen los diferentes tratamientos para la hemofilia.
- 2.3. Ampliar el conocimiento sobre las competencias de enfermería en el tratamiento de estos pacientes.
- 2.4. Conocer las nuevas líneas de investigación, y el papel que puede desarrollar la enfermería en ellas.

METODOLOGÍA

El trabajo realizado consiste en una **revisión bibliográfica** de documentos referentes a la hemofilia.

La **duración** del trabajo ha sido de 5 meses, durante los cuales se ha realizado una búsqueda de la información, una selección de la documentación adecuada, una síntesis y redacción, un proceso de corrección y finalmente una exposición frente a un tribunal calificador.

Para la obtención de la bibliografía principalmente se han utilizado las siguientes **bases de datos**: PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library y Google Académico. Aunque también han tenido especial relevancia: la Federación Mundial de la Hemofilia, la Federación Española de Hemofilia y la Real Fundación Victoria Eugenia.

Como **descriptores** se han utilizado palabras tanto en inglés como en español, entre la que se encuentran: “hemofilia”, “haemophilia”, “tratamiento”, “hemophilia treatment”, “historia”, “pasado”, “presente” “futuro”, “enfermería”, “nurses”, “hemartrosis” “coagulopatías congénitas” “liras” y “terapia génica”, combinados por medio del **operador booleano** “AND”.

Como **criterios de inclusión** se han escogido aquellos que fueran lo más actuales posibles, con posibilidad de obtenerlos a través de internet y aquellos que recogieran información relevante para el trabajo, seleccionando preferentemente los elaborados por federaciones o profesionales especialistas en el tema.

Por otra parte, como **criterios de exclusión** se han rechazado artículos con información sobre la hemofilia, pero no referentes al tema específico a tratar.

Finalmente, para la realización del trabajo se han utilizadp diferentes **herramientas**: EndNote como gestor bibliográfico y Word para escribir la transcripción de la revisión. Como herramientas de ayuda complementaria también se ha usado la aplicación Recortes y la aplicación Creately para la realización del diagrama de flujo.

DESARROLLO DEL TEMA

1. CONOCIMIENTOS BÁSICOS SOBRE HEMOFILIA

1.1. Hemostasia

Una de las reacciones que conforman el metabolismo celular es la hemostasia, un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. La hemostasia está formada de componentes vasculares, plaquetarios y el proceso de coagulación (4).

En la cascada de coagulación participan diversos factores (Anexo I), de la misma forma que existen dos vías de activación que desembocan a una tercera, la vía común (Figura 1).

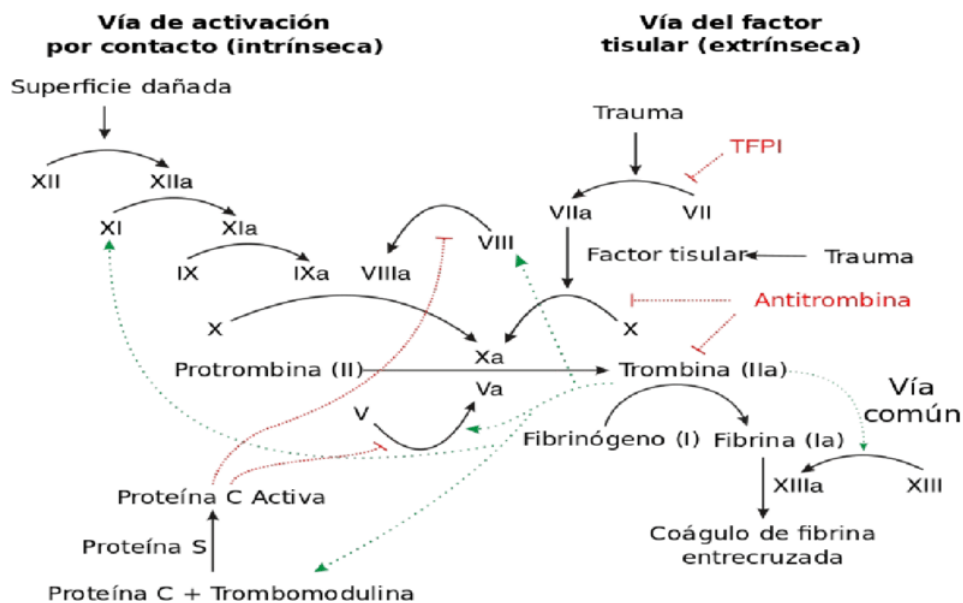
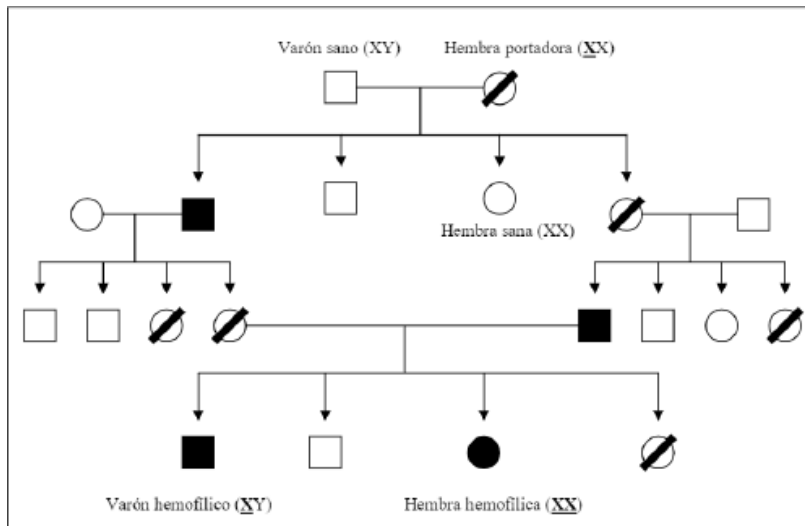


Figura 1: Esquema de la cascada de la coagulación.
Fuente: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_deutsch.svg.

1.2. Coagulopatías

Cuando se producen alteraciones en los factores surgen fallos en este proceso y aparecen las coagulopatías, generalmente congénitas, las más importantes son: Hemofilia A, por déficit de FVIII, Hemofilia B, por déficit de FIX, Hemofilia C, por déficit de F.XI y la enfermedad de von Willebrand por déficit del FvW ⁽⁵⁾.

En el caso de la hemofilia, que es el motivo del trabajo, su defecto está asociado al cromosoma X, por lo que es una enfermedad crónica hereditaria ligada al sexo, de manera que las mujeres la transmiten, son portadoras, pero la padecen los hombres debido a la dotación de los cromosomas XY ⁽⁶⁾. Por otro lado, la enfermedad es recesiva y pueden existir saltos de generaciones (Figura 2).



*Figura 2: Transmisión hereditaria de la hemofilia.
Fuente: Google imágenes*

1.3. Historia

La hemofilia no es una enfermedad de nueva aparición, sus primeras referencias se encuentran en el Talmud Babilónico de los judíos. En él se describe que en ciertos varones durante la realización de la circuncisión se producían graves y severos sangrados que en algunas circunstancias incluso provocaban la muerte. Pero no fue hasta el 1928, cuando el Dr. Hopff utiliza la palabra «hemofilia» para describir la enfermedad ^(7,8).

1.4. Clasificación

Existen diferentes clasificaciones según la gravedad, pero la más aceptada es la de la WFH (*World Federation of Hemophilia*) que se determina por el porcentaje de actividad del factor deficitario en sangre (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación

Nivel	Porcentaje de actividad del factor
Normal	50-100%
Leve	5-40%
Moderada	1-5%
Grave	<1%

1.5. Diagnóstico

Respecto al diagnóstico, se realiza mediante la información recogida en la historia clínica del paciente y familia - para conocer posibles antecedentes -, un examen físico completo y pruebas de laboratorio, incluidas la dosificación de factores que pueden estar alterados (4, 6, Tabla 2). Por otro lado, también existe la posibilidad de realizar una prueba diagnóstica prenatal a través de la amniocentesis o el estudio del ADN fetal en sangre materna (9).

Tabla 2: Pruebas de laboratorio

Prueba de laboratorio	Definición	Resultado
Recuento de plaquetas	Participan en la coagulación sanguínea produciendo trombos o coágulos.	=
Tiempo de hemorragia	Tiempo que tarda en detenerse la hemorragia en un corte estándar.	=
Tiempo de coagulación	Tiempo necesario para que la sangre forme un coágulo.	↑
Tiempo de protrombina (TP)	Es el tiempo necesario para que se produzca la coagulación. Vía Extrínseca.	=
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)	Estudia la Vía Intrínseca	↑
Tiempo de trombina (TT)	Se realiza para conocer la coagulación. Vía Común.	=

1.6. Clínica

La clínica se caracteriza por hemorragias más frecuentes y abundantes de lo habitual tanto internas como externas, espontáneas o postraumáticas. La mayoría de las hemorragias tienen lugar en las articulaciones (hemartros) y en los músculos (hematomas musculares) ^(4,6, Anexo II).

1.7. Tratamiento

El tratamiento ha ido variando a lo largo del tiempo según los avances tecnológicos y científicos. Actualmente se utilizan productos de reemplazo del factor deficiente, generalmente recombinantes, y su administración puede ser a demanda o profiláctica ⁽⁴⁾.

De la misma forma que los tratamientos han sufrido transformaciones, el rol de enfermería ha evolucionado con ellos para adaptarse a las necesidades de los pacientes en cada momento.

2. PASADO

Para comprender la evolución del cuidado en el tratamiento de la hemofilia es necesario entender los cambios producidos, tanto en el concepto de salud-enfermedad, como en la consideración de la mujer y su rol clásico de cuidadora.

La hemofilia apareció hace 65 millones de años ⁽⁷⁾, pero no fue hasta el 460 a.C cuando Hipócrates habló de la enfermedad señalando como causa de los defectos de la coagulación sanguínea el enfriamiento de la sangre fuera del cuerpo ⁽¹⁰⁾.

2.1. Talmud judío

Es donde aparece la primera información sobre niños que sangraban de manera severa durante la circuncisión, llegando incluso a causarles la muerte. Por ello algunos rabinos determinaron eximir de la circuncisión al tercer hijo de una mujer cuyos dos hijos mayores hubieran sufrido graves hemorragias ⁽⁸⁾. Más tarde Maimónides (S.V d.C) añadió a la restricción a aquellos niños cuyas familias tuvieran antecedentes de sangrados ⁽¹⁰⁾.

En la época bíblica se indicaba que eran las mujeres las encargadas de la circuncisión, posteriormente pasó a ser el Mohel, hombre religioso con conocimientos específicos ^(11,12). En esa época no se utilizaba ningún tipo de anestesia, más allá de poder administrar algo dulce al niño. Como cuidados perioperatorios se encuentra una buena higiene de genitales y manos con agua y jabón, administración de miel y aceite para facilitar la cicatrización y evitar la infección, y en los casos que fuera necesario utilización de hilo de seda para suturar. Como cualquier operación conlleva riesgos, no solo de sangrado, sino también de infección o gangrena producida por un mal vendaje, es por ello que se debían realizar unos cuidados tanto previos como posteriores, generalmente realizados por la madre ^(11,12).

2.2. Aspecto religioso

Durante todo este tiempo la consideración de la mujer era negativa, imperfecta y débil. Por otro lado, la salud se basaba en un pensamiento religioso donde la enfermedad era un castigo divino o un pecado. Razón por la cual el tratamiento de las enfermedades se basaba en el culto a los santos en busca del milagro que salvase el alma y consecuentemente solucionase la dolencia física del enfermo ^(15, 16). Aparecieron nuevos valores como la hospitalidad y la caridad que afectaron a la forma de asistir a los enfermos ^(13,14).

Cabe destacar que no fue hasta la edad media, con el desarrollo de los hospitales cuando apareció la imagen de mujer cuidadora, primero religiosas y luego laicas ^(13,14).

2.3. Transfusión sanguínea

Un avance muy importante para el tratamiento de esta enfermedad fue la transfusión sanguínea. Realizada por primera vez en el 1840 por el doctor Samuel Kane a un niño de 11 años tras una cirugía ocular, considerándose como el primer tratamiento de la enfermedad (7,8,17). A diferencia de lo que sucede en la actualidad los encargados de la canalización y administración eran los propios médicos, dejando a las mujeres un papel de auxiliar y de cuidados básicos como el confort e higiene (18,19, Figura 3).



Figura 3: Transfusión sanguínea 1876.

Fuente: PDF La Transfusión y Donación de Sangre desde la antigüedad a nuestros días

2.3. Enfermedad real

La hemofilia se ha denominado durante mucho tiempo como “Enfermedad Real”, debido a su afectación a cuatro casas reales europeas. Esto impulsó la realización de estudios en busca de un tratamiento. Su primera aparición en la realeza se produjo en la descendencia de la Reina Victoria de Reino Unido (Anexo IV). Uno de sus hijos tenía la enfermedad y sus dos hijas eran portadoras que transmitieron la hemofilia a descendientes de la casa real inglesa, española, rusa y prusiana (8, 10).

Tuvo influencia en eventos históricos, especialmente en la familia del zar Nicolás II donde su hijo Alexéi sufría la patología y para paliar su situación pusieron a su servicio a Rasputín, un monje con ideas y métodos alternativos, entre los cuales se encontraba el abandono de los métodos modernos de medicina usados por los médicos. Aplicando sus ideas se dejó de administrar al príncipe la aspirina utilizada para reducir los dolores, que debido a sus características ralentiza la coagulación y empeoraba los ataques ⁽²⁰⁾.

2.4. Avances en el tratamiento

Durante principios del S. XX se comienzan a utilizar diferentes métodos de tratamiento, desde suero antidiftérico o adrenalina ⁽²¹⁾, al uso de veneno de serpiente tópico o bromuro de clara de huevo ⁽⁷⁾.

En 1937 Patek y Taylor determinan que la causa de la hemofilia es la falta de “globulina antihemofílica humana”, convirtiéndose su administración en práctica habitual de la terapia transfusional ^(7,10). Aun así, el principal tratamiento sigue siendo la transfusión de sangre, por lo que fue de especial importancia la aparición de bancos de sangre durante la segunda guerra mundial ^(17,21).

En el 1946 se produce el descubrimiento de la fracción de Cohn, lo que permite la evolución de productos derivados de sangre a concentrados ^(7,17). Además, Judith pool descubre la crioprecipitación en el 1964 ^(7,22), lo que facilita, en los años 50, la administración de infusiones regulares de globulina antihemofílica ⁽¹⁷⁾ y que en el 1957 se pase a utilizar plasma fresco congelado ⁽⁷⁾. Hasta los años 60 el tratamiento se basaba en la transfusión de sangre o plasma, lo que significaba la necesidad de un alto volumen a infundir.

3. TRATAMIENTOS EN LA ACTUALIDAD

3.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

3.1.1. Tratamiento sustitutivo

Consiste en sustituir el factor deficitario. Según su origen podemos encontrar dos tipos de factores, plasmáticos y recombinantes.

3.1.1.1. Plasmáticos:

Obtenidos en 1982 a través de aislamiento de proteínas plasmáticas y su posterior clonación ^(7,10). Estos permiten la obtención de productos más purificados y la disminución del volumen a infundir ⁽¹⁰⁾.

Durante los años 90 se produjeron los primeros casos de SIDA y Hepatitis en pacientes con hemofilia ⁽⁷⁾. Debido a que muchos de los donantes remunerados pertenecen a grupos de riesgo y transmiten la enfermedad, se comienza a realizar screening a donantes y donaciones voluntarias ⁽²²⁾. Posteriormente se llevan a cabo estudios para realizar mejoras en seguridad de los productos plasmáticos a través de la inactivación viral, ya que los productos plasmáticos son el tratamiento principal en muchos países ^(23, Anexo V, Anexo VII).

3.1.1.2. Recombinantes:

Entre 1990 y 1994 se produce un avance importante al aplicar la ingeniería genética para obtener los factores recombinantes, permitiendo la disminución de proteínas humanas y mejorando su eficacia y seguridad ^(10, 6). Además a partir del 2010 se comienza a buscar la creación de factores con una vida media más larga, los llamados long active ^(24, Anexo VI, Anexo VIII).

Sin embargo, estos factores suponen un alto coste económico que no todos los países pueden soportar ⁽¹⁰⁾.

3.1.1.3. Forma de administración

Ambos tratamientos se pueden administrar de dos formas por vía intravenosa:

- A demanda. Consiste en tratar en el momento del sangrado. Para ello se administra el factor deficitario con la intención de parar las hemorragias y evitar complicaciones. Se puede realizar tanto en el hospital como en el domicilio ^(3,6,25-27).
- Profilaxis. Consiste en la administración continuada del factor deficitario varias veces a la semana, de manera que el paciente tenga un nivel mínimo de ese factor, y así evitar la aparición de hemorragias y complicaciones añadidas. Existen varios tipos, primaria, secundaria y terciaria en función de si el paciente ha sufrido hemorragias articulares y/o presenta enfermedad articular ^(3,6,25-27).
- **El autotratamiento**. Merece una atención especial por la relevancia que tiene la enfermería para su desarrollo.

Consiste en la administración por el propio paciente o familiar en su hogar, del factor de coagulación deficiente bajo un protocolo higiénico y unos pasos de actuación ⁽³⁾.

En España se aprueba su uso con la Resolución del 28 de abril de 1982. Para su aplicación es necesario que se cumplan ciertos criterios como la comunicación de los episodios, el control por parte de los sanitarios y revisiones al menos una vez al año. Además, estos pacientes y sus familias deben ser formados en aspectos teóricos y prácticos. Los teóricos son conceptos básicos de la enfermedad, síntomas, actuación frente a hemorragias y los diferentes tipos de tratamiento existentes. Y los aspectos prácticos referentes al lavado de manos, la reconstitución, conservación, almacenamiento y administración intravenosa de la terapia sustitutiva.

Una vez realizado el proceso educativo por parte de enfermería, los sanitarios continúan su labor holística, teniendo en cuenta aspectos psicosociales y resolviendo dudas ⁽³⁾.

3.1.1.3. Reconstitución del producto:

La forma de preparación y administración del producto depende del componente a administrar, pero todos siguen unos pasos generales ⁽⁴⁾:

1. Técnica de los 5 correctos. Consiste en verificar el paciente, fármaco, dosis, vía de administración, horario y fecha de caducidad.
2. Sacar el factor y disolvente de la nevera, para administrarlo a temperatura ambiente (no superar los 35-37 °C).
3. Preparar el material para reconstituir.
4. Realizar lavado de manos.
5. Desinfectar los tapones de goma de los viales.
6. Mezclar el disolvente con el polvo, para ello hay que voltear suavemente el vial para que se diluya totalmente y dejar reposar.
7. Cuando sea una solución transparente y sin partículas en suspensión, utilizar una jeringa con filtro estéril para extraerlo, asegurándose de que no haya burbujas.
8. Inyectar lo más inmediatamente posible.

3.1.1.4. Administración:

La forma de administración depende tanto del tipo de factor como de la dosis, la frecuencia y el momento de infusión. Se administra por vía venosa periférica o central:

- **Vía venosa periférica.** Lo primero es identificar la vena a puncionar, siendo la flexura la zona más habitual. Una vez seleccionada se procede a realizar la técnica de forma aséptica ^(3, 4, Anexo X):
 - Realizar lavado de manos y colocación de guantes.
 - Colocar el compresor unos centímetros por encima del lugar a puncionar para permitir el llenado del vaso. Una vez palpada, limpiar la zona con solución antiséptica con la precaución de no volver a tocarla.
 - Realizar el purgado de la tubuladura de la palomilla.

- Realizar la canalización venosa manteniendo en todo momento el bisel de la aguja hacia arriba, y comprobar el reflujo sanguíneo.
 - Fijar la palomilla y retirar el compresor.
 - Proceder a la administración de forma lenta, durante unos 2-3 minutos, según el concentrado utilizado.
 - Una vez finalizada la infusión, pinzar la tubuladura, retirar el aire por aspiración y administrar 2ml de suero para una completa infusión.
 - Retirar la palomilla y presionar con una gasa durante unos 5-10 minutos en el punto de punción, tras lo cual colocar un apósito.
 - Recoger y desechar el material.
 - Finalizar con un lavado de manos.
- **Tunelizaciones.** Consiste en canalizar siempre la misma vena, de forma que se genera una especie de fístula artificial que facilita el acceso venoso. La vena se engrosa, la zona cambia de color, la piel se reblandece y disminuye la sensibilidad ^(3,4).
- **Vía venosa central.** Suele hacerse a través de reservorio, hay que conocer su localización y la técnica de punción empleando siempre la técnica estéril ^(3,4, Anexo XI).
- Colocar en decúbito supino o sentado con la cabeza girada al lado contrario del reservorio.
 - Realizar lavado de manos y preparación del campo estéril.
 - Purgar el sistema con 10ml de suero fisiológico.
 - Desinfectamos la zona con antiséptico y colocación de guantes estériles.
 - Palpar y sujetar la cámara del reservorio con la mano no dominante.
 - Introducir la aguja perpendicularmente hasta pasar la membrana de silicona y llegar a la cámara metálica.
 - Absorber con la jeringa de 10ml para retirar la heparina y comprobar la permeabilidad, para ellos se retiran entre 5 y 7ml.

- Realizar la administración del factor.
- Una vez terminada la infusión realizar la heparinización con 5ml de heparina.
- Retirar la aguja, presionar con una gasa durante un tiempo, y por último colocar un apósito.

Debe quedar registrada: la fecha, el producto utilizado, la dosis correspondiente, el número de lote y cualquier observación sobre las reacciones ocurridas tanto durante como tras la administración.

3.1.1.5. Conservación

Se debe revisar el prospecto para conocer las condiciones específicas de cada factor. Habitualmente se conservan en frío o temperatura ambiente:

- Generalmente los concentrados deben ser almacenado en frío. Se coloca en nevera entre 2-8°C, evitando el contacto con otros productos y controlando la apertura para que no se rompa la cadena de frío ^(3,4).
- Si necesitase estar a temperatura ambiente, como los antifibrinolíticos, se debe colocar en un lugar que evite las temperaturas elevadas, no superando los 25-30°C. Normalmente, estos se utilizan antes de los 3 meses ^(3,4).

3.1.1.6. Inhibidores

El tratamiento actual basado en la administración de concentrados con factores de la coagulación no está libre de complicaciones. Entre ellas se encuentra la aparición de inhibidores, que son anticuerpos que neutralizan la función de los factores de coagulación, reconociendo como extraños los factores perfundidos y constituyendo así la complicación más importante, especialmente en la Hemofilia A ⁽¹⁾.

Existen diferentes tipos de tratamiento para evitar la aparición de estos anticuerpos: la administración de factor en dosis elevadas, los agentes de desvío o bypaseantes, la inmunotolerancia y la plasmaféresis ^(1,6,14)

3.1.2. Desmopresina (DDAVP):

Es una sustancia análoga a la vasopresina que induce la liberación de FVIII y FvW al torrente sanguíneo, razón por la cual se utiliza para el tratamiento de hemorragias en Hemofilia A leve y enfermedad de von Willenbrand. También es usada como profilaxis ante una intervención o prueba diagnóstica ⁽⁴⁾.

Se puede administrar por vía intravenosa o bien por vía inhalatoria.

- Vía venosa. Se debe preparar la cantidad necesaria en una jeringa que se disuelve en 50-100ml de suero fisiológico. Tomar las constantes antes y después de la administración y realizar la infusión de forma lenta durante 30-50' ⁽⁴⁾.
- Vía inhalatoria. Se sujeta el frasco como se indica en la imagen ^(Figura 4). El paciente inclina la cabeza hacia atrás para poder introducir el aplicador en el orificio nasal y realiza la nebulización, tapando el otro orificio e inhalando ⁽⁴⁾.

Como todo tratamiento cuenta con efectos secundarios como pueden ser: el rubor facial, molestias oculares, frío en extremidades, cansancio, dolor de estómago, congestión nasal, rinitis y epistaxis e hiponatremia ⁽⁴⁾.



Figura 4: Administración de desmopresina por vía inhalatoria.
Fuente: PDF Hemofilia guía práctica para enfermería.

3.1.3. Agentes fibrinolíticos:

Inhiben la fibrinólisis y aumentan la estabilidad del coagulo. Se usan como tratamiento coadyuvante cuando hay hemorragias en la mucosa tanto oral, nasal como gastrointestinal y como profilaxis en una intervención quirúrgica ⁽⁴⁾.

Su administración suele ser vía oral, en forma de enjuague bucal. Es importante tener especial cuidado cuando se utiliza por vía intravenosa, dado que aumenta el riesgo de trombosis.

3.1.4. Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos cuya acción es facilitar la formación de trombina, ya sea directa o indirecta. Emzicizumab, Concizumab o Rituximab son algunos de los utilizados con diferentes formas de actuación ^(1, 5, 29).

Su administración se realiza por vía subcutánea en dosis semanal, quincenal o mensual ^(5, Anexo XII):

- Realizar lavado de manos.
- Preparar el material necesario.
- Seleccionar la zona de inyección, siendo las mejores zonas los brazos, el muslo y el abdomen, separado unos 5cm del ombligo. Comprobar que hay un buen estado de la piel.
- Utilizar guantes.
- Limpiar piel con antiséptico, dejando secar.
- Realizar pellizco de la piel y tejido graso, sin llegar al músculo.
- Introducir la aguja con el bisel hacia arriba en un ángulo de 45°-90°.
- Aspirar para comprobar que no hay salida de sangre.
- Esperar unos 10" tras la inyección para asegurar la completa administración.
- Retirar la aguja y realizar una presión en la zona para evitar sangrados.
- Realizar lavado de manos.

3.1.5. Tratamiento del dolor

Según el grado de dolor puede ser necesario el uso de analgesia. Se recomienda paracetamol o dextropropoxifeno y opiáceos en caso de dolor muy fuerte, evitando el uso de AAS o AINES (3, 26,30).

*Tabla 3: Estrategias para el manejo del dolor en pacientes con hemofilia.
Fuente: PDF guías para el tratamiento de la hemofilia.*

1	Paracetamol/acetaminofén Si no resultan eficaces: ↓
2	Inhibidor COX-2 (por ej., celecoxib, meloxicam, nimesulida, entre otros; ○ Paracetamol/acetaminofén + codeína (3 a 4 veces por día) ○ Paracetamol/acetaminofén + tramadol (3 a 4 veces por día)
3	Morfina: utilice un producto de liberación lenta con un rescate de liberación rápida. Aumente el producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día

3.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

Lo fundamental ante un episodio hemorrágico es tratarlo de forma precoz para evitar complicaciones posteriores, especialmente cuando se trata de hemartrosis. Como inicio de tratamiento precoz se puede aplicar el método **RHCE** como sistema de soporte, que consiste en (3, 4, 26, 30):

- **Reposo.** Evitar mover la zona donde se está produciendo la hemorragia, elevando la extremidad afectada y evitando cargas durante los siguientes días.
- **Hielo.** Colocar hielo sobre la zona, siempre envuelto en una toalla o paño húmedo. Mantener 5 minutos y retirar durante 10, así sucesivamente. Sirve para aliviar el dolor y favorecer la vasoconstricción.
- **Compresión.** Se puede aplicar un vendaje compresivo, siempre y cuando se conozca la técnica, ya que se pueden producir lesiones.
- **Elevación.** Elevar la zona afectada por encima del corazón. Así, se disminuye la presión y por lo tanto la pérdida de sangre.

Con respecto al tratamiento de las hemartrosis, es necesario diferenciar según el tipo de sangrado. En general el tratamiento se basa en la administración de la terapia sustitutiva, reposo y fisioterapia para la reanudación gradual de la actividad física (4).

3.3. APOYO SOCIAL Y PSICOLÓGICO:

Es importante recordar que la hemofilia afecta a todos los aspectos de la vida tanto del paciente como de su familia, por lo que es necesario proporcionarles todo el apoyo posible a través de un equipo multidisciplinar basado en dar una atención integral ^(27, 31).

Desde el punto de vista de enfermería debe asegurarse de que reciben:

- Una educación continua sobre la enfermedad y tratamiento, prestando especial atención al tratamiento ante una hemorragia y el autotratamiento.
- Información sobre vacunas y salud dental. Así como de las ayudas existentes para personas con trastornos crónicos como puede ser la artropatía ⁽²⁾.
- Facilidades y ayudas para una integración en la sociedad y así mejorar su calidad de vida, como puede ser practicar deporte y mantener una nutrición saludable ⁽²⁾.
- Información sobre asociaciones que puedan proporcionar apoyo extra a través de personas que se encuentran en situaciones semejantes ⁽³²⁾.
- Acceso a asesoría genética y diagnóstico prenatal en el caso de que quieran tener hijos ⁽⁹⁾.
- Información y asesoramiento a las mujeres portadoras tanto en su papel de transmisoras, que suele generar sentimientos de culpa, como en el rol de cuidadora, que conlleva una sobrecarga emocional que generalmente se expresa mediante estrés y angustia ^(32,33).

4. FUTURO:

4.1. Técnicas

Se continúa realizando mejoras en el tratamiento sustitutivo con el uso de concentrados menos inmunógenos, aumentando la vida media y con preferencia de la vía de administración subcutánea para facilitar su infusión, a la vez se está estudiando tratamiento intraarticular de concentrados ⁽⁵⁾.

En 1998 comienzan los estudios sobre terapia génica y terapia celular cimentada en las bases de la biología molecular ⁽⁷⁾. La terapia génica es una técnica terapéutica que consiste en la introducción de un gen, fragmentos o secuencias, para modificar genéticamente una célula que produce proteínas defectuosas, consiguiendo así que realice su función propia ^(6,7). La terapia celular es un proceso que consiste en la introducción de células en un organismo para que reparen un tejido o realicen una función defectuosa ^(6, 10). Ambas terapias pueden aplicarse como un tratamiento potencial para una gran variedad de enfermedades humanas. La hemofilia, debido a su carácter monogénico y a tener una baja necesidad de administración de factores para pasar a ser moderada o leve, es una candidata muy adecuada para este tipo de terapias ⁽¹⁰⁾.

En el 2000 se comienzan a realizar ensayos clínicos de terapia génica en hemofilia ⁽²¹⁾. En la actualidad los estudios sobre terapia génica se encuentran en fase 3, dando muy buenos resultados en Hemofilia B y se están consiguiendo algunos progresos en Hemofilia A ^(5, Anexo XIII). Entre ellos los ensayos más relevantes son los de *Hight et al.* y *Nathwani et al* ⁽⁶⁾.

En la mayor parte de los ensayos para terapia génica se utilizan vectores lentivirales, adenoasociados y no virales, mientras que en terapia celular se usan células madre adultas, fetales, embrionarias, y pluripotentes inducidas (iPSCs) ^(6,34-36).

4.2. Problemas y mejoras

Se presentan numerosos problemas que son necesario resolver. Destacan aquellos relativos a la respuesta inmune frente a los vectores, la bioseguridad, evitar la aparición de teratogenicidad, el mantenimiento de unos niveles de factor adecuado y el tiempo de expresión de los mismos. Por otro lado, también es necesario el reclutamiento de un número sustancial de pacientes para los ensayos y aumentar la producción de vectores a gran escala ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

En el futuro será importante aumentar la seguridad, aunque ello suponga una pérdida de parte de la eficacia.

Otro aspecto muy importante es relativo a la transmisión de la información sobre los avances que se están consiguiendo. Estos avances deben producir esperanza y optimismo, pero con la precaución de no generar falsas expectativas de curación, ya que aún es necesario realizar mejoras en su desarrollo ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

4.3. Inhibidores

No solo se están estudiando nuevos modelos de tratamiento, también nuevas formas de evitar y eliminar la aparición de inhibidores, para ello los investigadores están trabajando en dos líneas de investigación ⁽⁶⁾:

- El despistaje del sistema inmune, donde los inhibidores reconocen moléculas señuelo con una estructura similar, y se unen a ellas en vez de al factor, permitiendo así su normal funcionamiento.
- La realización de cambios en la estructura del factor para evitar la aparición de los inhibidores.

4.4. Enfermería

4.4.1. Papel de enfermería

El papel de enfermería en el desarrollo de estas nuevas técnicas terapéuticas tiene un carácter investigador, asistencia y educacional.

El carácter **investigador** consiste en participar como miembro activo durante los ensayos clínicos. En el caso de los estudios de terapia génica realizando las siguientes actividades:

- La comprobación de la situación del paciente, previa a la infusión, asegurando que no existan anticuerpos para ese adenovirus y presente un buen estado hepático.
- La administración por vía intravenosa separando la cantidad total en dos dosis, para comprobar si se presenta alguna reacción.

- El control post infusión, tanto de los valores hepáticos, como de la cantidad de factor deficitario en sangre y la realización de muestras de control del virus durante 2 semanas.

El **asistencial**. Realizar los cuidados y tratamientos que se están utilizando en la actualidad, tratar posibles complicaciones, realizar un seguimiento del paciente y especialmente trabajar como un equipo multidisciplinar en el tratamiento integral del paciente y familia.

Por último y más relevante es el carácter **educacional**. Promocionar el autotratamiento supervisando su práctica para asegurar que se está realizando de forma correcta. Además de realizar recomendaciones para la mejora de la calidad de vida de estos pacientes tanto en el aspecto físico, psíquico como social.

4.4.2. Nuevas tendencias

Las últimas tendencias de la enfermería relacionadas con esta enfermedad pasan por una estandarización en la formación de especialistas, con objeto de asegurar un desarrollo profesional continuo y cuyo propósito es mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia y trastornos hemorrágicos.

Asociaciones reconocidas como EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders) y su Comité de Enfermería establecen un marco común, en el ámbito Europeo, de las competencias, habilidades y conocimientos adecuados para la especialización de los profesionales de enfermería ^(31, 36).

Esta asociación da especial importancia a bases del contenido educativo. Entre ellas, destaca la necesidad de tener una buena formación en biología, fisiología, genética o trastornos de la coagulación, futuras líneas de investigación, conocimiento de los efectos que puede tener en la vida del individuo según la etapa en la que se encuentra, así como la capacidad de transmitir todos estos conocimientos a los pacientes y familiares ^(31,36).

DISCUSIÓN

Los profesionales de enfermería en la actualidad realizan cuatro funciones: **administrativa, investigadora, asistencial y docente**. Siendo la última especialmente relevante en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, que repercutirá en una mejora en su calidad de vida.

La hemofilia es una patología compleja y gran desconocida tanto por la población general como por los profesionales de la salud, debido a su carácter de enfermedad rara por su baja prevalencia. Es por ello que existe la necesidad de **facilitar a los profesionales** el acceso a **conocimientos actualizados** y con evidencia científica de forma que éstos puedan ser un pilar fundamental en la formación de los pacientes y sus familias.

Además de la función docente, la enfermería también realiza una función investigadora mediante su participación en los estudios sobre nuevos tratamientos más seguros y eficientes. Tratamientos que han sufrido una gran evolución a lo largo del tiempo, pasando desde el exclusivo uso de hielo como medida paliativa, a las transfusiones o infusiones de factores concentrados y en un futuro al uso de terapia génica. Estos cambios han requerido adaptación por parte de enfermería.

Limitaciones

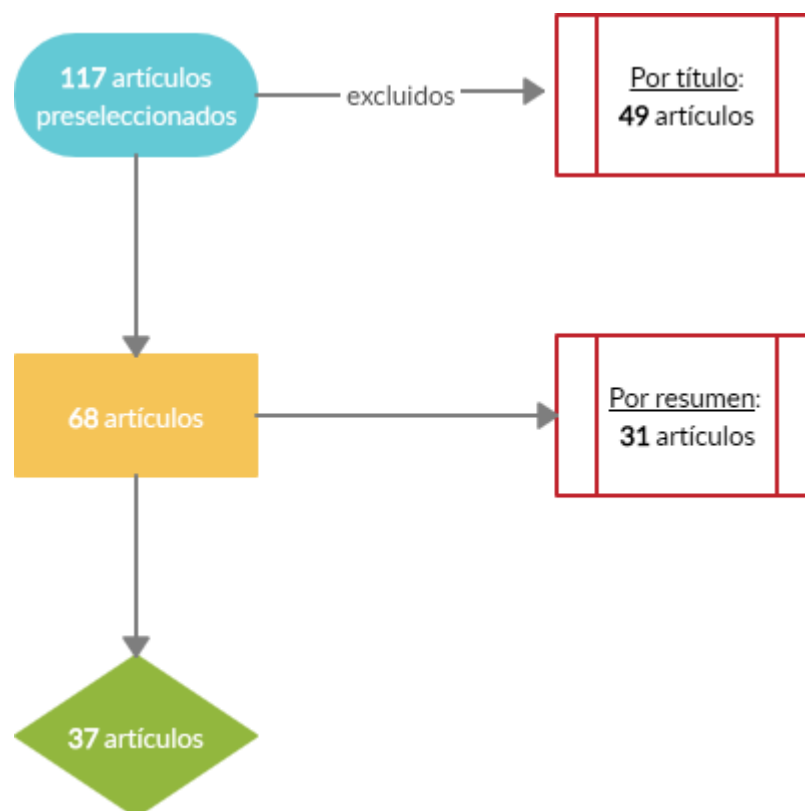
La mayor limitación encontrada ha sido referente a la escasa cantidad de artículos que desarrollen de forma específica la labor de enfermería en el tratamiento y cuidados de estos pacientes, especialmente los referidos al pasado.

Fortalezas

Es una enfermedad que en un primer momento se benefició de los estudios científicos por afectar a cuatro casas reales europeas. Actualmente es una enfermedad de la que, aunque está catalogada como rara por su baja prevalencia, se tiene un amplio conocimiento científico y es una de las que cuenta con más estudios de investigación abiertos.

Resultados

Para realizar la preselección de los artículos se utilizaron los diferentes descriptores con sus correspondientes operadores booleanos y factores de exclusión e inclusión, de forma que se obtienen 117 artículos posibles. A estos resultados se les realiza una criba según el título tras la cual se descartan 49, por no corresponder a ninguno de los aspectos tratados en el trabajo. El siguiente paso fue la lectura de los resúmenes que permitió reducir a 37, que son los utilizados y se encuentran referenciados en la bibliografía.



CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica llevada a cabo se extraen las siguientes conclusiones:

- Destacar la importancia de la labor de enfermería, su evolución y adaptación a los avances científico-técnicos en el tratamiento de los pacientes con hemofilia.
- Es necesario tener personal con adecuada formación teórica y práctica sobre la enfermedad.
- Destacar la relevancia de la enfermera en la instrucción de estos pacientes en el autotratamiento.
- Es necesario continuar las líneas de investigación para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos e incluso encontrar una cura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Bermejo N, et al. Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia. [Internet]. Madrid: RFVE y FedHemo; 2010 [consultado 20 de enero de 2020]. 27p. Recuperado a partir de: http://rfve.es/wp-content/uploads/2018/08/148_recomendaciones-sobre-inmunotolerancia-en-hemofilia-2010.pdf
2. Guerra Vilches M, Fernández Contreras MA (dir). Recomendaciones de enfermería a personas con hemofilia para llevar una vida saludable [trabajo final de grado en internet]. [Valladolid]: Universidad de Valladolid, 2014-15 [consultado 20 de enero 2020]. Recuperado a partir de: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/11906>
3. Bazán Arranz J, Fernández Contreras MA (dir). Autotratamiento en pacientes hemofílicos [trabajo final de grado en internet]. [Valladolid]: Universidad de Valladolid, 2016-17 [consultado 20 de enero 2020]. Recuperado a partir de: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/24514>
4. Álvarez E, Bayón MP, Carnero J, Curats R, Fernández C, Sánchez A. Hemofilia. Guía práctica para enfermería. [Internet]. España: Content Ed Net; 2016 [consultado 5 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.consejogeneralenfermeria.org/docs_revista/Hemofilia/GuiaHemofiliaEnfermeria.pdf
5. Iruin G, Sierra C, Moretó A, Martín X, García-Ruiz JC. Alteraciones del sistema hemostático. Estrategias diagnósticas de la patología hemorrágica. Coagulopatías congénitas. [Internet]. España: Medicine; 2016 [consultado 5 de febrero de 2020]: 12 (22): 1255-1266. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216302098>
6. Liras A. Guía básica de hemofilia: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. [Internet] Sevilla: ASANHEMO; 2015 [consultado 5 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://eprints.ucm.es/30233/7/Liras%20esping.pdf>
7. Moreno M. Enfermedades Enfermedades “raras” en Hematología. Pasado, presente y futuro de la Hemofilia [Internet]. Universidad de Murcia. 2011 [consultado 5 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.um.es/lafem/Actividades/OtrasActividades/2011-02-28-EnfermedadesRaras/2011-02-28-Hemofilia-Moreno.pdf>
8. Pasado, presente y futuro de la Hemofilia [Internet]. SALVALnet-mundo médico. 2013 [consultado 13 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.savagnet.cl/mundo-medico/reportajes/pasado-presente-y-futuro-de-la-hemofilia.html>
9. Álvarez E, Bayón MP, Carnero J, Curats R, Fernández MA, Fernández C, et al. Guía de apoyo al paciente hemofílico y a sus familias. [Internet]. España: Content Ed Net; 2018 [consultado 13 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <http://fedhemo.com/guia-apoyo-al-paciente-hemofilia/guia-de-apoyo-al-paciente-hemofilico-y-a-sus-familias/>
10. Liras A. Hemofilia, del pasado, a través del presente, hacia el futuro [Internet]. España: FedHemo; 2002 [consultado 13 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://aprenderly.com/doc/3272207/hemofilia--pasado--presente-y-futuro>
11. Brit Milá [Internet]. Tora. 2020 [consultado 13 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.tora.org.ar/brit-mila/>
12. Potenziani JC. Historia de la circuncisión y su trascendencia en las diferentes culturas de la humanidad. En: Temas actuales en urología [Internet]. Venezuela: Rev Soc Venez Hist Med; 2006 [consultado 13 de febrero de 2020]: 24 (2006): 249-285. Recuperado a partir de: <http://www.soveuro.org.ve/especialistas/wp-content/uploads/2015/02/circuncisionhistoria.pdf>

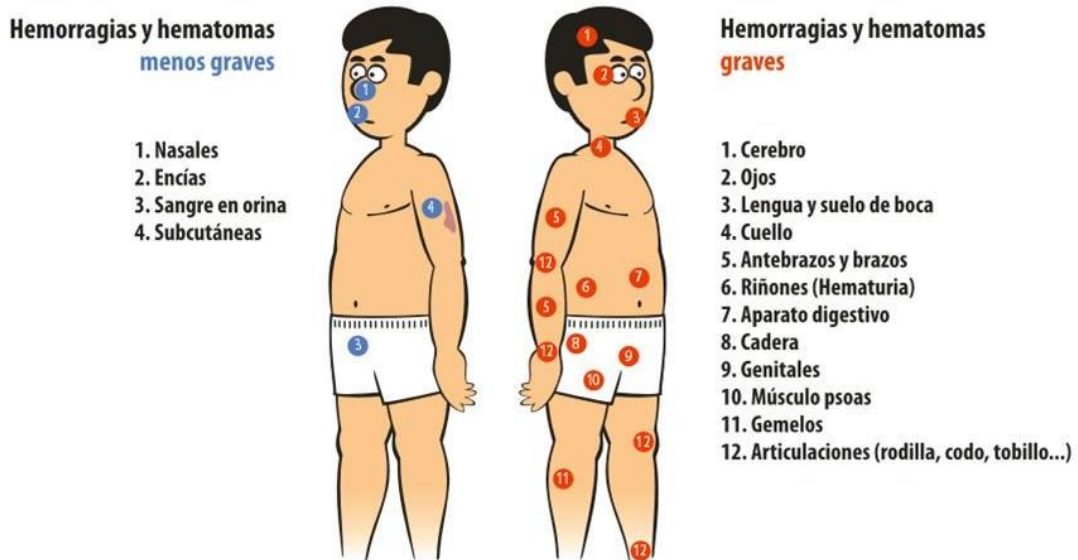
13. Matesanz MA. Pasado, presente y futuro de la Enfermería: una aptitud constante. [Internet]. España: Rev Adm Sanit; 2009 [consultado 22 de febrero de 2020]: 7 (2): 243-60. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-articulo-pasado-presente-futuro-enfermeria-una-13139761>
14. Pons Fernández S, Casabona Martínez MI (dir). Breve estudio sobre la historia de la enfermería: de 1959 a la actualidad. [trabajo final de grado en internet]. Alicante: Universitat d'Alacant, 2016-17 [consultado 22 de febrero 2020]. Recuperado a partir de: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/67698/1/HISTORIA_DE_LA_ENFERMERIA_ESPANOLA_DESDE_EL_PERIODO_PONS_FERNANDEZ_SARA.pdf
15. Castilla-Vázquez C. Rezar para sanar: el recurso mágico-religioso en la búsqueda de la salud [Internet]. España: Rev Humanidades; 2011 [consultado 22 de febrero de 2020]: 18 (2011): 109-124. Disponible en: <http://e-spacio.uned.es/fez/eserv.php?pid=bibliuned:revistaRH-2011-18-6025&dsID=Documento.pdf>
16. Díaz L. Las prácticas religiosas en la medicina popular del siglo XVIII. En: Meditaciones en torno a la devoción popular [Internet]. España: Asoc "Hurtado Izquierdo"; 2016 [consultado 22 febrero de 2020]: 114-129. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5594879>
17. Aledort LM. History of hemophilia [Internte]. Haemophilia; 2007 [consultado 1 marzo de 2020]: 13 (5), 1-2. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2007.01576.x>
18. Instituto hispano canadiense de transfusión de sangre. Fimoteca Española [vídeo en Internet]. Rtve. 1 de enero de 1937. [consultado 1 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.rtve.es/alacarta/videos/archivo-historico/instituto-hispano-canadiense-transfusion-sangre/2925474/>
19. Marrón-Peña GM. Historia de la transfusión sanguínea [Internet]. México: Rev Mex Anestesiol; 2017 [consultado 1 de marzo de 2020]: 40 (3): 233-238. Recuperado a partir de <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173m.pdf>
20. Lichterman BL. Aspirin: The Story of a Wonder Drug [Internet]. BMJ; 2004 [consultado 1 de marzo de 2020]: 329 (7479): 1408. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535471/>
21. Historia de la Hemofilia [Internet]. Fundación de la hemofilia. 2020 [consultado 10 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.hemofilia.org.ar/Historia_de_la_hemofilia
22. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment [Internet]. Haemophilia; 2008 [consultado 24 de marzo de 2020]:14 (3):10-8. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01708.x>
23. Lee CA. The best of times, the worst of times: a story of haemophilia [Internet]. London: Clin Med; 2009 [consultado 24 de marzo de 2020]: 9 (5):453-458. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4953456/pdf/453.pdf>
24. Mannucci PM, et al. hemophilia therapy: the future has begun [Internet]. Haematologica; 2020 [consultado 24 de marzo de 2020]: 105 (3): 545-553. Recuperado a partir de: <http://www.haematologica.org/content/105/3/545>
25. Berntorp E. History of Prophylaxis [Internet]. Haemophilia; 2013 [consultado 24 de marzo de 2020]: 19 (2): 163-165. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.12100>
26. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinás A, et al. Guías para el tratamiento de la hemofilia [Internet]. FMH; 2012 [consultado 24 de marzo de 2020]: 2. Recuperado a partir de: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1513.pdf>
27. Federación mundial de hemofilia. Temas clave en el tratamiento de la hemofilia: productos y atención [Internet]. FMH; 1997 [consultado 24 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://elearning.wfh.org/resource/temas-clave-en-el-tratamiento-de-la-hemofilia-productos-y-atencion/>
28. Battle J, Villar A, Liras A, Altisent C, Brito D, Alonso C, et al. Recomendaciones para la

- selección y uso de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia y otras coagulopatías congénitas [Internet]. España: RFVE; 2006 [consultado 28 marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <http://rfve.es/wp-content/uploads/2018/08/RECOMENDACIONES PARA LA SELECCION Y USO DE PRODUCT-2006.pdf>
29. Mingot MA. Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor [Internet]. España: RFVE; 2019 [consultado 28 marzo de 2020]. 76p. Recuperado a partir de: <http://rfve.es/wp-content/uploads/2019/04/LIBRO-HEMOFILIA-Completo.pdf>
 30. Rodríguez-Merchán EC. Las hemorragias articulares (hemartrosis) en la hemofilia: el punto de vista de un cirujano ortopeda [Internet]. FM; 2008 [consultado 7 abril de 2020]: 23(2). Recuperado a partir de: <https://elearning.wfh.org/resource/las-hemorragias-articulares-hemartrosis-en-la-hemofilia-el-punto-de-vista-de-un-cirujano-ortopeda/>
 31. Harrington C, Bedford M, Andritschke K, Barrie A, Elfvinge P, Grønhaug S, et al. A European curriculum for nurses working in haemophilia [Internet]. Haemophilia; 2016 [consultado 7 abril de 2020]: 22, 103-109. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/hae.12785>
 32. Chávez-Herreño D, Mora-Guerrero V, Aguirre-Tovar D. Sobrecarga emocional en cuidadores informales de pacientes con hemofilia severa. [Internet]. Rev Incl & Desarro; 2016 [consultado 13 abril de 2020]: 3(1), 98-106. Recuperado a partir de: <https://revistas.uniminuto.edu/index.php/IYD/article/view/1276/1178>
 33. Rodríguez-Martorell FJ, Mingot ME, Palomo A, Núñez R, Pérez-Garrido R, Villar A, et al. Recomendaciones sobre portadoras en hemofilia [Internet]. España: RFVE; 2009 [consultado 13 abril de 2020]. Recuperado a partir de: <http://rfve.es/wp-content/uploads/2018/08/Recomendaciones-sobre-portadoras-en-hemofilia.-A%C3%B1o-2009.pdf>
 34. Liras A. Advanced therapies for hemophilia: reality or fantasy? [Internet]. Expert Rev Hematol; 2012 [consultado 24 abril de 2020]: 5(3), 245-247. Recuperado a partir de: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.12.25>
 35. Makris M. Gene therapy 1.0 in haemophilia: effective and safe, but with many uncertainties [Internet]. Lancet Haematol; 2020 [consultado 28 abril de 2020]: 7 (3): 186-188. Recuperado a partir de: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30035-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30035-1/fulltext)
 36. Burke S, Barker C, Marshall D. Developing education tailored to clinical roles: genetics education for haemophilia nurses [Internet]. Nurse Educ Today; 2012 [consultado 28 abril de 2020]: 32 (1): 52-56. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0260691711000475>
 37. Biblioteca de la Universidad Pública de Navarra. Oficina de Referencia. Guía para citar y referenciar. Estilo Vancouver [Internet], 2016 [consultado 3 de mayo]. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/317388406_Guia_para_citar_y_referenciar_Estilo_Vancouver

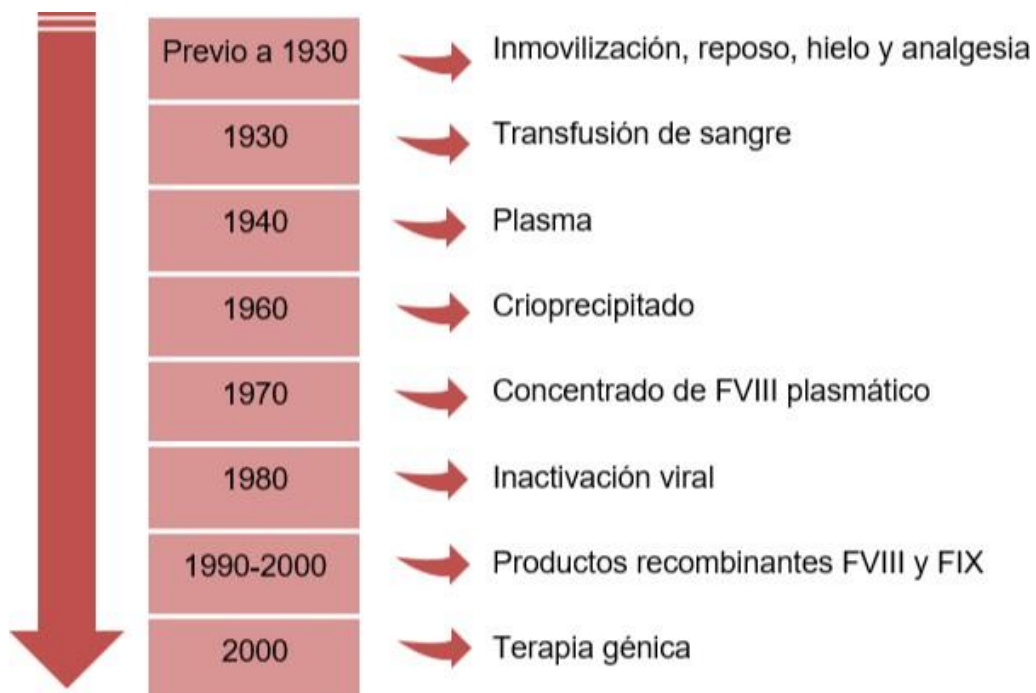
ANEXOS

ANEXO I: Tabla 4: Factores de coagulación.

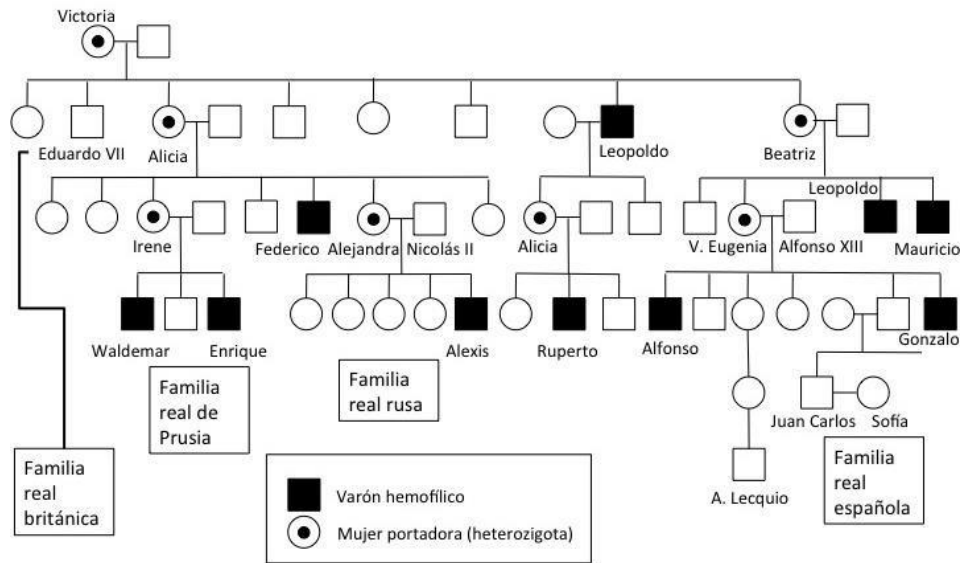
Factor	Nombre	Características y Función
<i>I</i>	Fibrinógeno	Se convierte en fibrina por acción de la trombina. La fibrina constituye la red que forma el coágulo.
<i>II</i>	Protrombina	Se convierte en trombina por la acción del F.Xa. La trombina cataliza la formación de fibrinógeno a fibrina.
<i>III</i>	Tromboplastina (tromboquinasa)	Se libera con el daño celular. Vía Extrínseca. Participa con el F.VIIa en la activación del F.X.
<i>IV</i>	Calcio	Media la unión de los F.IX, X, VII y II a fosfolípidos de membrana.
<i>V</i>	Proacelerina	Factor lábil, globulina acelerada, Ac-G. Potencia la acción de Xa sobre la protrombina.
<i>VII</i>	Proconvertina	Factor estable, acelerador de la conversión de la protrombina del suero, SPCA. (Vía extrínseca). Forma un complejo con los F.III y Ca ²⁺ que activa al F.X.
<i>VIII:C</i>	Factor antihemofílico A	Globulina antihemolítica, AHG. Indispensable para la acción del F.X (junto con el IXa). Su ausencia provoca hemofilia A .
<i>VIII:R</i>	Factor Von Willebrand	Media la unión del F.VIII:C a plaquetas. Su ausencia causa la Enfermedad de Von Willebrand .
<i>IX</i>	Factor antihemofílico B	Componente de la tromboplastina del plasma, Factor Christmas, PTC. El complejo IXa-VII-Ca ²⁺ activa al F. X. Su ausencia es la causa de la hemofilia B .
<i>X</i>	Factor Stuart-Provwer	Autoprotrombina C. Activado por el complejo diferentes según la vía. Responsable de hidrólisis de protrombina para formar trombina.
<i>XI</i>	Factor antihemofílico C	Antecedente de la tromboplastina del plasma, PTA. Convertido en la proteasa XIa; XIa activa al F.IX. Su ausencia es la causa de la hemofilia C .
<i>XII</i>	Factor Hageman	Factor contacto, factor cristal, "glass factor". Se activa en contacto con superficies extrañas por medio de calicreína asociada a quininógeno; convierte al F.XI en XIa
<i>XIII</i>	Factor estabilizador de la fibrina	Fibrinasa, factor Laki-Lorand. Activado a XIIIa. Forma enlaces cruzados entre restos de lisina y glutamina contiguos de los filamentos de fibrina, estabilizándolos.



ANEXO II: Figura 5: Lugares de aparición de hemorragias.
Fuente: Google imágenes.



ANEXO III: Figura 6: Evolución de los tratamientos en hemofilia.



ANEXO IV: Figura 7: Árbol genealógico de la familia real y hemofilia.
Fuente: Google imágenes.

ANEXO V: Tabla 5: Factor VIII plasmático en España.

Fuente: PDF Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factores de la Coagulación

Nombre	Método de Purificación	Inactivación	Estabilización	AE (UI/mg)
Haemate P®	Precipitación múltiple	Pasteurización	Albúmina	15
Haemoctin SDH®	CA	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Beriate®	CII	Pasteurización + N	Sacarosa	> 100
Fanhdi®	CA	S/D + 80 °C, 72h	Albúmina	> 100
Octanate®	CA	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Willate®	CA	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Wilfactin LFB®	CIA + CAGelatina	S/D + 80°C, 72h + NF	FvW Complejo	> 100

ANEXO VI: Tabla 6: Factor VIII recombinante en España.

Fuente: PDF Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factores de la Coagulación

Nombre	Origen	Método Purificación	Inactivación	Estabilización
ReFacto AF® Octocog alfa	CHO	CII + CAP (TN8.2)	S/D + N	Sacarosa
Kovaltry® Octocog alfa	BHK	CII + Inmunofinidad	S/D + N	Sacarosa
Advate® Octocog alfa	CHO	CII + Inmunofinidad	S/D	Trehalosa + Manitol
Nuwiq® Simoctocog alfa	HEK	CII + Inmunofinidad	S/D + N	Sacarosa
NovoEight® Turoctocog alfa	CHO	CII + Inmunofinidad	S/D + N	Sacarosa

ANEXO VII: Tabla 7: Factores IX plasmáticos en España.

Fuente: PDF Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factores de la Coagulación

Factor	Origen	Método	
		Purificación	Inactivación
Factor IX CSL®	Plasma	Adsorción sobre resina	Pasteurización
Immunine SP®	Plasma	CII e I.Hidrofóbica	Calor húmedo + S/D
Mononine®	Plasma	C Inmunoafinidad	Tiocianato sódico+UF
Factor IX Grif®	Plasma	C Afinidad + Quelante	S/D + Nanofiltración
Octanine®	Plasma	C Afinidad	S/D + Nanofiltración
Betafact LFB®	Plasma	CIA + CAHeparina	S/D + Nanofiltración

ANEXO VIII: Tabla 8: Factores IX recombinantes en España.

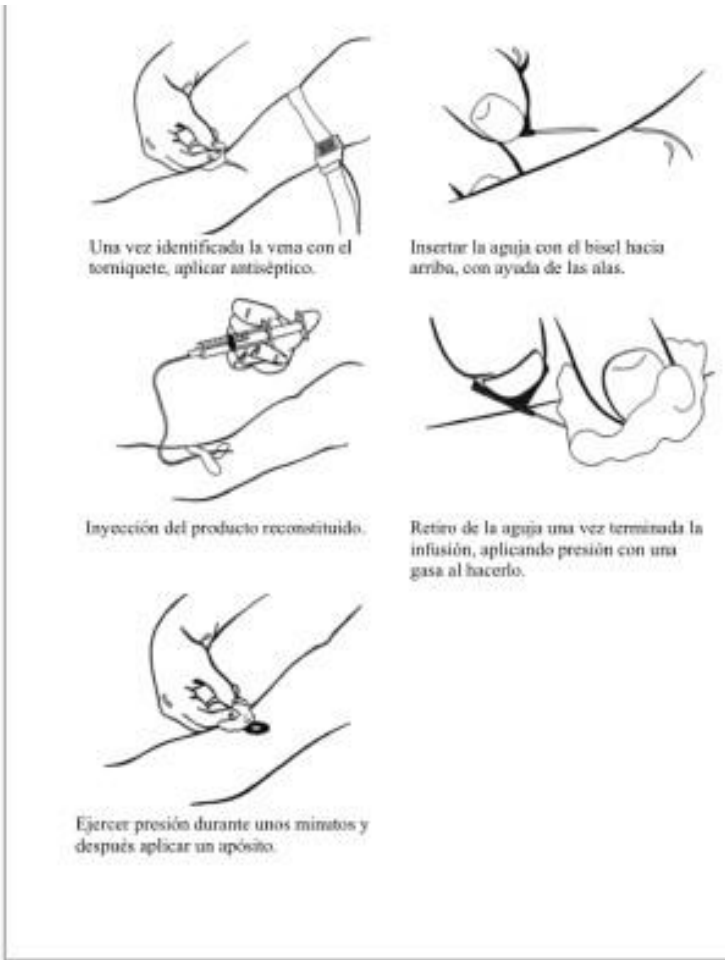
Fuente: PDF Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factores de la Coagulación

Factor	Origen	Método	
		Purificación	Inactivación
BeneFIX® Nonacog alfa	CHO	CII	Nanofiltración
Rixubis® Nonacog gamma	CHO	C Afinidad + CIA	S/D + Nanofiltración
Idelvion® Eftrenonacog alfa	CHO-PF-AB	CII	S/D + Nanofiltración
Alprolix® Albutrepenonacog alfa	HEK-PF-FC	CII	S/D + Nanofiltración
Refixia® Nonacog beta pegol	CHO-PEG40	CIA	S/D + Nanofiltración

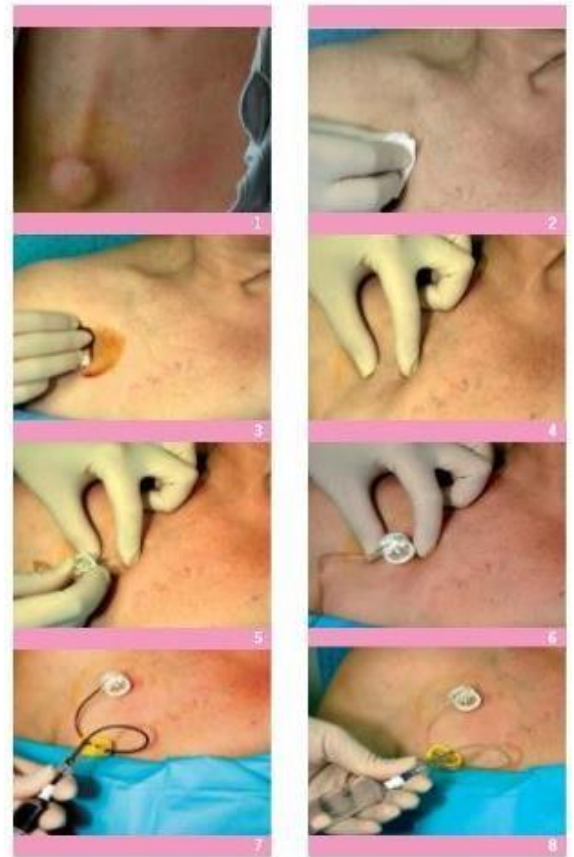
ANEXO IX: Tabla 9: Factores y velocidad de infusión.

Fuente: PDF Enfermedades Raras y Hemofilia: Un nuevo reto para Enfermería

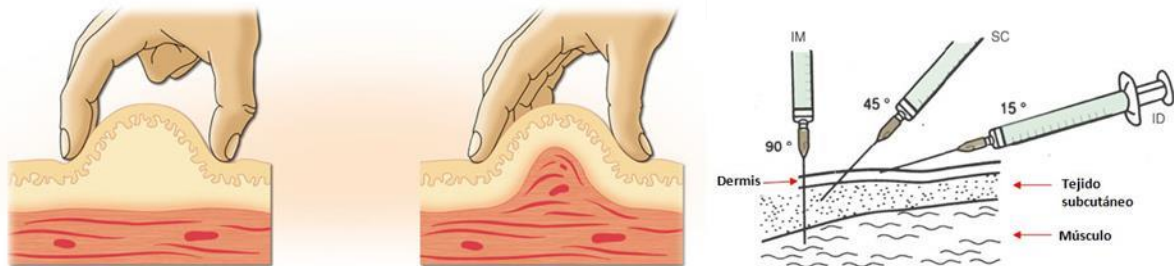
Factor	Velocidad de infusión
Kogenate Bayer (octocog alfa)	Máximo 2ml/min
ReFacto AF (morococog alfa)	Varios minutos
Advate (octocog alfa)	Máximo 10ml/min
Helixate NG (octocog alfa)	Máximo 2ml/min
Fanhdi (FVIII/FvW)	Máximo 10ml/min
Haemate P (FVIII/FvW)	Máximo 4ml/min
Beriate-P (FVIII)	Lentamente
Octanate (FVIII)	2-3 ml/min
Wilate (FVIII/FvW)	2-3 ml/min
Haemoctin (FVIII)	2-3 ml/min
Benefix (nonacog alfa)	Máximo 4ml/min
Factor IX Grifols (FIX)	3ml/min
Berinin P (FIX)	Lentamente
Immunine (FIX)	Máximo 2ml/min
Mononine (FIX)	Máximo 2ml/min
Octanine (FIX)	2-3 ml/min
Feiba (complejo coagulante antiinhibidor)	2 UI/kg/min
Factor VIIa (eptacog alfa activado)	Lentamente
Factor X (FX)	Máximo 2ml/min
Factor XI (FXI)	Máximo 4ml/min
Factor XIII (catridecacog)	Máximo 2ml/min
Prothromplex (protombina humana)	Máximo 2 ml/min
Riastap (fibrinógeno humano)	Máximo 5ml/min
Nuwiq	Máximo 4ml/min
NovoEight	1-2 ml/min



ANEXO X: Figura 8: Autoinfusión de factor.
 Fuente: PDF el cuidado de las venas del Dr. Peter Jones.



ANEXO XI: Figura 9: Administración con reservorio.
 Fuente: Enfermero del pendiente



ANEXO XII: Figura 10: Vía subcutánea.
 Fuente: Google imágenes.

	Vector	Transgene	Status
Haemophilia A			
BMN 270	AAV5	BDD-FVIII	Phase 1-2: seven patients in high dose cohort of 6×10^{13} GC/kg have median FVIII expression of 20%; phase 3 ongoing at this dose ¹
GO-8	AAV8	BDD-FVIII	Phase 1-2: dose finding cohort of three patients, 6×10^{12} - 2×10^{13} GC/kg; FVIII expression 8-64%; study ongoing ²
SPK-8011	AAV-LK03	BDD-FVIII	Phase 1-2: patients received between 5×10^{11} and 2×10^{13} GC/kg. FVIII expression 7-30%; study ongoing ²
SB-525	AAV6	BDD-FVIII	Phase 1-2: five patients in high dose cohort received 3×10^{13} GC/kg; FVIII expression in normal range (50-150%) by week 5-7; phase 3 ongoing ³
DTX-201	AAVhu37	BDD-FVIII	Phase 1-2: 2 patients received a dose of 0.5×10^{13} GC/kg; FVIII expression 5% and 17%; study ongoing ⁴
TAK 754	AAV8	BDD-FVIII	No data to date
Haemophilia B			
SPK-9001	AAV-SPK-100	FIX with Padua mutation	Phase 1-2: 15 patients received a dose of 5×10^{11} GC/kg; mean FIX expression 23% at 1 year; phase 3 ongoing ⁵
AMT061	AAV5	FIX with Padua mutation	Phase 2b: 3 patients received a dose of 2×10^{13} GC/kg; mean FIX expression 41%; phase 3 ongoing at same dose ⁶
FLT-180a	AAV-53	FIX with Padua mutation	In phase 1-2: mean FIX expression 45% in patients with a dose of 4.5×10^{11} GC/kg; study ongoing ⁷
SB-FIX	AAV6-zinc finger mediated gene editing	FIX	No data to date
AAV=adeno-associated virus. BDD=B-domain deleted. FVIII=anticoagulation factor VIII. FIX=anticoagulation factor IX. GC/kg=genome copies per kilogram.			

ANEXO XIII: Figura 11: Tratamientos actuales de terapia génica.
Fuente: PDF Gene therapy 1·0 in haemophilia