

EL DESAFÍO QUE REPRESENTA UNA POBLACIÓN HEMOFÍLICA QUE ENVEJECE

Gerry Dolan

Nottingham University Hospitals
Nottingham, Reino Unido



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Este documento fue originalmente publicado por Blackwell Publishing en *Haemophilia* 2010, 16 (Suppl. 5), pp 11-16. Se reimprime con su autorización.

© 2010 Blackwell Publishing Ltd

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, en **www.wfh.org**. Puede solicitar copias adicionales a la FMH a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADÁ
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

La intención de la serie *El Tratamiento de la Hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y el manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina, y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

Monografías sobre el tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Johnny Mahlangu

Índice

Introducción.....	1
Problemas médicos relacionados con el envejecimiento	1
Enfermedad cardiovascular	1
Cardiopatía isquémica	2
<i>Estudios epidemiológicos</i>	2
<i>Aterosclerosis y hemofilia</i>	2
<i>Factores de riesgo para la CI en casos de hemofilia</i>	3
<i>Control médico de la CI</i>	3
Cáncer	4
Enfermedad renal.....	4
Enfermedad musculoesquelética.....	5
Conclusión	5
Referencias	6

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El desafío que representa una población hemofílica que envejece

G. DOLAN

Nottingham University Hospitals, Nottingham, Reino Unido

Introducción

La población mundial está envejeciendo de una manera sin precedentes, en parte como resultado de un considerable incremento en la expectativa de vida debido al descenso en la mortalidad infantil y a mejoras en la atención de la salud, la vivienda y la dieta. A escala mundial, se espera que el número de adultos mayores sobrepase al número de niños en el 2047, aunque en países desarrollados este hito fue rebasado en 1998 [1]. Es probable que una población que envejece tenga consecuencias de gran alcance para el entorno económico y social de la sociedad y, dado que los adultos mayores padecen de más enfermedades crónicas, será considerable el impacto que una mayor población de adultos mayores tendrá en los sistemas de atención de la salud [1, 2].

También es probable que la población mundial de personas con hemofilia (PCH) haya resultado beneficiada por los factores generales que contribuyeron a una mejora en la salud, pero también se ha beneficiado de manera más específica con los avances en la atención de la hemofilia, tales como la disponibilidad de concentrados de factor seguros y eficaces, la implementación de programas de atención integrales, y modalidades terapéuticas como el tratamiento en el hogar y la profilaxis. Existen pruebas claras de que la expectativa de vida se ha incrementado para las personas con hemofilia. A principios del siglo pasado, se calculaba que la prevalencia de la hemofilia era de solo 4 por 100 000 varones, mientras que la prevalencia en los años noventa fue de 13-18 por 100 000 [3]. Los resultados de estudios más recientes que calcularon la expectativa de vida para personas con hemofilia severa no infectadas con VIH, durante el periodo 1977-2001, han variado de 63 años para el Reino Unido a 70 años (Países Bajos) y 73 años (Canadá) [4-6]. No obstante,

dado que las mejoras en la atención de la hemofilia han sido relativamente recientes, y debido a la elevada tasa de mortalidad provocada por hemorragias e infecciones transmitidas por transfusiones, particularmente el VIH en décadas pasadas, en muchos países actualmente existe una población relativamente pequeña de personas con hemofilia de edad avanzada gravemente afectadas y por ende, relativamente poca experiencia en el control de los problemas médicos relacionados con el envejecimiento en este grupo de personas.

Problemas médicos relacionados con el envejecimiento

Casi el 88% de la población general mayor de 65 años tiene uno o más trastornos médicos crónicos [7] y, por primera vez, muchos países han visto el surgimiento de una considerable población de adultos con hemofilia de edad mediana y edad avanzada. Existe un considerable interés en las interacciones, potencialmente complejas, entre una tendencia a las hemorragias en estas personas y los problemas médicos relacionados con el envejecimiento, tales como enfermedad cardiovascular, neoplasia, y trastornos renales y musculoesqueléticos. Hasta ahora hay pocos datos basados en evidencia para orientar el control de problemas médicos agudos y crónicos en adultos mayores con hemofilia, pero cada vez hay más estudios que buscan explorar aspectos de salud futuros en esta población.

Enfermedad cardiovascular

En países desarrollados, la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de mortalidad [2, 8], siendo la cardiopatía isquémica (CI) y el accidente

cerebrovascular (ACV) las principales afecciones. El riesgo se incrementa conforme avanza la edad [9], y el grado en el cual las PCH que envejecen comparten este riesgo de ECV ha despertado considerable interés. Tal vez debido al prominente lugar que ocupa la ECV como causa de mortalidad y al particular dilema que representa el uso de agentes antitrombóticos en personas con trastornos de la coagulación, parece haber más literatura sobre este tema que sobre cualquier otro trastorno médico relacionado con el envejecimiento.

Cardiopatía isquémica

Estudios epidemiológicos

La cardiopatía isquémica es el padecimiento que más muertes causa de todo el conjunto de enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los estudios epidemiológicos de PCH han llegado a la conclusión de que el riesgo de CI parece ser menor que para la población no hemofílica, con una tasa estandarizada de mortalidad (SMR por sus siglas en inglés) que va de 0.2 a 0.62, en comparación con la población general [4, 5, 9-13]. No obstante, no todos los estudios han llegado a conclusiones similares. Kulkarni et al [12], en su análisis de datos de una cohorte estadounidense, encontraron que la prevalencia de CI fue de 15.2% en adultos mayores y llegaron a la conclusión de que esto era similar a una población de control de sujetos no hemofílicos de la misma edad. Además, un estudio importante de Estados Unidos reportó una SMR de 3.0 por infarto al miocardio, lo que indica un mayor riesgo para PCH. Parecía no haber una explicación clara [14]. Un problema importante con estos datos fue que tenían una antigüedad de décadas, eran principalmente retrospectivos y presentaban las desventajas reconocidas de los estudios de cohortes (e. g. informes sesgados, pequeño número de episodios reportados y falta de información detallada, como la gravedad de la hemofilia). Otro aspecto relevante a este debate es que las cohortes incluían un número relativamente pequeño de pacientes de edad avanzada.

Estos estudios ofrecen información interesante, pero evidentemente es importante que se generen datos exactos sobre el verdadero riesgo de CI en la población hemofílica, de manera que puedan planearse las medidas de salud adecuadas. Para abordar este problema es necesario realizar grandes y detallados estudios prospectivos, posiblemente mediante colaboración internacional.

Ateroesclerosis y hemofilia

Ha habido intentos directos e indirectos por evaluar la importancia de la ateroesclerosis, la causa patológica subyacente a la cardiopatía isquémica, en personas con hemofilia. Dalldorf et al [15], motivados por informes médicos de cardiopatía isquémica en PCH, realizaron un pequeño estudio post mórtem de cinco personas con hemofilia que habían muerto por diversas causas. Encontraron patrones de ateroesclerosis similares a los de personas no hemofílicas, y una persona que había muerto de coronariopatía multiarterial grave. Un estudio post mórtem posterior de 14 personas con hemofilia confirmó que parecía no haber una diferencia importante en el grado de oclusión de las arterias coronarias en comparación con los grupos de control de la misma edad [16]. También se han realizado estudios de identificación sistemática de marcadores de ateroesclerosis en personas hemofílicas vivas usando técnicas de ultrasonido a fin de detectar el engrosamiento de la íntima y la media (IMT por sus siglas en inglés) carotídeas y placas arteriales. Bilora et al [17] encontraron indicios menores de ateroesclerosis en su grupo de estudio en comparación con el grupo de control y concluyeron que la hemofilia ofrecía cierta protección contra la CI. No obstante, un estudio posterior de los mismos autores no encontró diferencias importantes en el IMT de personas hemofílicas y grupos de control y, además, informó de la presencia de disfunción endotelial, un posible marcador precoz de ateroesclerosis, en su grupo de estudio [18]. Otro grupo, Sramek et al [19], tampoco encontró diferencias importantes en el engrosamiento de la íntima y la media en su cohorte de sujetos con trastornos de la coagulación hereditarios, en comparación con el grupo de control. Cabe mencionar que estos estudios fueron relativamente pequeños, no se restringieron a la hemofilia severa y la mediana de edad de los sujetos era relativamente joven. No se han realizado estudios en una población grande de adultos mayores con hemofilia, el grupo que probablemente presentaría más riesgo de enfermedad sintomática, tal vez porque, hasta ahora, hay muy pocos individuos en este grupo etario disponibles para un estudio.

Posiblemente la prueba más directa de ECV en casos de hemofilia sean los informes de casos médicos. A lo largo del tiempo se ha presentado de manera regular un pequeño número de estos informes y pareciera que la motivación para la publicación era el punto de vista de que tales casos eran inesperados. Small et al [20] informaron de ateroesclerosis extensa en dos casos de hemofilia severa. Una persona sufrió un infarto

al miocardio posterior a una terapia de reemplazo intensiva, y la otra presentó aterosclerosis grave en un examen post mórtem luego de haber fallecido por causas no relacionadas con ésta. Girolami et al [21] analizaron la totalidad de los 42 casos publicados hasta el 2006 y señalaron que la mayoría ocurrió en adultos mayores y después de una terapia de reemplazo intensiva.

Factores de riesgo para la CI en casos de hemofilia

Ha habido varios informes sobre la prevalencia de factores de riesgo para la CI en PCH, a menudo con datos contradictorios. Los factores de riesgo para la CI en PCH parecen ser los mismos que para la población general [12, 22, 23]. La hipertensión, un reconocido factor de riesgo para la ECV, se ha estudiado en varias cohortes, en la mayoría de las cuales se informó sobre una prevalencia más elevada en PCH [12, 13, 22-25]. Si bien se ha postulado que lo anterior podría estar relacionado con la enfermedad renal en casos de hemofilia, no está claro si la hipertensión fue la causa o la consecuencia de la enfermedad renal. También se ha informado que la hipercolesterolemia está relacionada con CI en hemofílicos pero, en contraste, otros estudios han encontrado que, en comparación con los grupos de control, los niveles de colesterol son menores en PCH. Se ha sugerido que esta última observación podría ser una consecuencia de la enfermedad hepática por hepatitis C, pero no hay datos suficientes que permitan llegar a una conclusión sólida [13, 23]. Se ha informado del incremento de la diabetes en PCH [22, 24], pero este no es un hallazgo homogéneo, ya que otros estudios no han encontrado diferencias en comparación con los grupos de control [12]. Además, los estudios que informaron de una mayor prevalencia no ofrecen una explicación clara y no hay indicios claros de una mayor obesidad en adultos mayores con hemofilia [23]. Las PCH que envejecen y son seropositivas al VIH también podrían presentar un mayor riesgo de CI debido a la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, por sus siglas en inglés). Si bien se reconoce que las personas no hemofílicas sometidas a la HAART presentan un mayor riesgo de infarto al miocardio, a falta de datos específicos no queda claro si las PCH comparten este riesgo [25].

Estos estudios demuestran que la aterosclerosis y la CI pueden ocurrir y ocurren en casos de hemofilia. Podría ser que la deficiencia grave de factor VIII o IX pudiera ofrecer una protección relativa contra el ataque trombotico final en la ocluida luz arterial que a menudo precipita las manifestaciones más graves de la CI. De ser así, entonces sería aconsejable la

precaución durante la terapia de reemplazo intensiva, como en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, particularmente en personas de edad avanzada, y podría ser preferible utilizar medidas tales como la infusión continua cuidadosamente controlada a fin de evitar picos en la actividad del factor de coagulación en casos como estos. Lo anterior podría ser particularmente importante durante la administración de terapia de reemplazo en el marco del síndrome coronario agudo [26].

Control médico de la CI

La cardiopatía isquémica sintomática parece ir en aumento en casos de hemofilia [27] lo cual se debe, por lo menos parcialmente, al envejecimiento de la población. Los síndromes coronarios agudos (SCA) representan un desafío particular debido a la necesidad de considerar el riesgo de hemorragia cuando se utiliza terapia antitrombótica. La escasez de datos no permite elaborar directrices para el control de esta situación. La mayoría de los informes son de casos aislados. En general, el principio de tratamiento de estos casos clínicos es corregir la deficiencia de factor de coagulación usando factor de reemplazo y luego tratar al paciente de la manera más apegada posible a los protocolos para el SCA. Recientemente se publicaron directrices de consenso para esta situación y se han hecho recomendaciones específicas para casos de hemofilia, tales como evitar la terapia trombolítica, usar endoprótesis de metal no recubierto para la cirugía coronaria percutánea y administrar profilaxis durante la terapia antiplaquetaria dual [27]. Si bien es probable que tales directrices sean útiles para orientar el tratamiento de pacientes individuales, debe reconocerse que estas se basan principalmente en opiniones más que en hechos, y que es importante que se revisen y actualicen cuando surjan pruebas más sólidas.

La cardiopatía valvular es también más prevalente en poblaciones que envejecen [28] y es probable que vayan a practicarse más cirugías cardíacas en PCH. La derivación coronaria se ha realizado de manera segura en casos de hemofilia [29], pero requiere de una cuidadosa planeación y control. Las prótesis valvulares deberían ser de un material que no requiera anticoagulación.

La prevalencia de fibrilación auricular, una de las principales causas de ACV, está estrechamente relacionada con el envejecimiento [30]. El uso de terapia anticoagulante en personas con fibrilación auricular es muy eficaz para reducir el riesgo de ACV, pero no se han aplicado o validado modelos

de estratificación de riesgos para casos de hemofilia. No está claro hasta qué grado la hemofilia podría proteger contra un ACV, y hay aspectos prácticos importantes que deben tomarse en cuenta al considerar la terapia anticoagulante para estas personas. Los informes de ACV trombótico en casos de hemofilia son poco comunes, pero esto podría deberse en parte a que hay muy pocos pacientes mayores en el estrato de más alto riesgo.

Cáncer

El cáncer es otra causa importante de morbilidad y mortalidad en la población general. Se calcula que una de cada tres personas padece cáncer durante su vida, y el riesgo de muchos tipos de cáncer está relacionado con el envejecimiento [31]. Hay dos cuestiones claves para las PCH: ¿Se incrementa el riesgo de cáncer en casos de hemofilia? y ¿es más problemático el tratamiento del cáncer en personas con trastornos de la coagulación?

Las dos situaciones en las que la mortalidad se incrementó de manera clara fueron los casos de infección con VIH o con VHC. Se ha demostrado que la incidencia de linfomas no Hodgkin, de cáncer de células basales y de sarcoma de Kaposi aumenta en pacientes con hemofilia infectados con VIH, en comparación con PCH no infectadas [32]. Desde la introducción de la HAART, la incidencia y mortalidad en este grupo de personas ha disminuido [33], pero todavía hay pocos datos recientes respecto a si el envejecimiento pudiera cambiar este patrón. El riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) se incrementa en casos de infección crónica por VHC y se refleja en el hecho de que el CHC es ahora la principal causa de muerte en PCH [34]. Asimismo, el riesgo de CHC se incrementa con la vejez [35].

Hay información contradictoria sobre la incidencia de cáncer en PCH que no están infectadas con el VIH ni con el VHC. Muchos de los estudios que informan sobre este tema tuvieron varias fuentes potenciales de error. Las tasas de mortalidad en las poblaciones de estudio eran elevadas debido a infecciones virales y hemorragias, de manera que estas personas pudieran no haber vivido lo suficiente como para desarrollar cáncer. Un estudio holandés que analizó la mortalidad de PCH durante el periodo 1973-1986 encontró un número excesivo de muertes por cáncer, en particular cáncer de pulmón [9], y un pequeño estudio alemán más reciente [36] descubrió un incremento de casi

cuatro veces en la cantidad de tumores malignos extrahepáticos en su grupo de estudio. Lo anterior contrasta con otros estudios que no encontraron un aumento considerable de tumores malignos en personas con hemofilia que no estaban infectadas ni con el VIH ni con el VHC [4, 6, 11, 37, 38]. Estos datos contradictorios subrayan una vez más la necesidad de estudios prospectivos mayores.

Debido al incremento en la edad, es probable que la práctica médica atienda a cada vez más personas con cáncer. Es evidente que se necesitará terapia de reemplazo de factor para realizar procedimientos diagnósticos como biopsias o procedimientos quirúrgicos, y que esto debería ser sencillo. No obstante, hay poca información para orientar la administración de terapia de reemplazo a fin de evitar hemorragias de tumores que se reducen por efecto de la quimioterapia o la radioterapia. Asimismo, no está claro qué tan intensiva necesita ser la terapia de reemplazo de factor para cubrir complicaciones de la quimioterapia como la trombocitopenia. En contraste, el uso intensivo de terapia de reemplazo de factor de coagulación o elevadas y prolongadas dosis profilácticas ¿incrementarán el riesgo de tromboembolismo en esta situación? Es muy probable que la presencia de cáncer en un adulto mayor con hemofilia se convierta en un problema médico complejo.

Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye otro problema médico importante relacionado con el envejecimiento. En Estados Unidos, la prevalencia de ERC de fase 3 ó 4 se incrementa a 37.8% después de los 70 años [39]. Parece ser que es causada principalmente por pérdida de masa renal, disminución del flujo sanguíneo a los riñones y otros tipos de morbilidad relacionados con el envejecimiento, tales como diabetes, hipertensión y toxicidad provocada por fármacos [40]. Se ha informado que las PCH tienen un alto riesgo de padecer enfermedad renal aguda o crónica, con un elevado riesgo de muerte por insuficiencia renal, el cual puede ser de 30 a 50 veces mayor al de la población general [9, 14]. En estos estudios, una gran proporción de los casos estaba relacionada con enfermedad por VIH.

En una ampliación de uno de estos estudios se analizaron los expedientes de >3000 PCH

hospitalizadas durante el periodo 1993-1998 [40]. El estudio encontró insuficiencia renal aguda en 3.4/1000 varones, en comparación con 1.9/1000 para la población general; y ERC en 4.7/1000, en comparación con 2.9/1000 para la población general. En esta cohorte, la enfermedad por VIH y la hipertensión estuvieron estrechamente relacionadas con la enfermedad renal aguda y crónica. Otros factores de riesgo fueron envejecimiento, raza no caucásica, inhibidores y hemorragias renales. Además, hubo algunas fuentes potenciales de error en el estudio, de modo que se requieren estudios prospectivos mayores a fin de confirmar estos datos.

Si la enfermedad renal es más común en PCH y si, como ya está ocurriendo, surge una población de edad avanzada, es probable que en el futuro veamos más casos de insuficiencia renal en etapa terminal. Se ha informado del uso exitoso de la diálisis en casos de hemofilia, y ha habido debates sobre los méritos relativos de los diferentes métodos. Se ha sugerido que la diálisis peritoneal podría ofrecer ventajas para las PCH, ya que a menudo la terapia de reemplazo de factor solo se requiere para la inserción del catéter peritoneal, pero no para los subsecuentes procedimientos de diálisis. No obstante, esta opción podría no ser adecuada para personas con enfermedad hepática crónica o VIH debido al riesgo de infección y a la posibilidad de hemorragia peritoneal. También se ha utilizado con éxito la hemodiálisis, pero durante esta podría requerirse la administración tanto de concentrados de factor como de terapia anticoagulante con heparina. Hasta ahora hay poco consenso en cuanto al régimen ideal [39].

Enfermedad musculoesquelética

Se ha demostrado que la profilaxis con concentrados de factor, si se inicia suficientemente temprano, disminuye la carga de la artropatía hemofílica [41]. Muchos adultos con hemofilia severa y en proceso de envejecimiento no recibieron tratamiento profiláctico cuando eran niños y por lo tanto padecen enfermedad articular establecida y su carga respectiva de deformidad articular, debilidad muscular y deterioro de la propiocepción [42, 43]. Tales condiciones pueden dificultar la movilidad, provocar dolor, un incremento en el riesgo de caídas y aislamiento social [22, 42, 43, 44]. En este subgrupo de pacientes, los efectos del envejecimiento pueden ser considerables ya que la pérdida propioceptiva puede empeorar y el riesgo de caídas incrementarse considerablemente [22, 44]. La

intervención con fisioterapia dirigida y ejercicios de fortalecimiento puede resultar eficaz para conservar la movilidad y reducir el riesgo de caídas [22, 43, 44]. Esto podría requerir de una revisión radical de la gama de servicios de fisioterapia requeridos para la atención integral futura de este grupo etario.

Otra consideración para este grupo de PCH de más edad es la posible presencia de osteoporosis [45]. En algunos estudios de personas con hemofilia se ha demostrado que el riesgo de osteoporosis es mayor. Esto podría estar relacionado con el riesgo de problemas esqueléticos, tales como fracturas óseas, y podría hacer más problemático el reemplazo articular [45, 46]. Hay varias medidas que podrían ser eficaces para reducir el riesgo de osteoporosis y sus consecuencias, entre ellas la actividad física. Esto suscita la cuestión de si deberían realizarse pruebas de detección de osteoporosis en PCH mayores y si deberían reevaluarse los servicios de fisioterapia para la hemofilia [46].

Si bien la profilaxis puede prevenir la artropatía hemofílica, es poco probable que incida en el tipo más común de artropatía en adultos mayores, es decir, la degenerativa u osteoartritis. Se calcula que para el 2030, en la población general, el número de primeros reemplazos de rodilla se incrementará en 673%, el número de reemplazos totales de cadera se incrementará en 174%, y el número de procedimientos de revisión quirúrgica también aumentará considerablemente [47]. Por ende, el número de intervenciones quirúrgicas ortopédicas podría de hecho incrementarse en la población hemofílica que envejece y podría abarcar articulaciones generalmente menos afectadas por la artropatía hemofílica, tales como caderas, hombros y columna vertebral [47].

Conclusión

La expectativa de vida para las personas con hemofilia se está incrementando y podría acercarse a la de la población general. Se requieren cálculos actualizados de las características demográficas futuras de la hemofilia a fin de ayudar a planear la atención integral adecuada, así como para determinar los recursos financieros necesarios a fin de apoyar a una población de PCH que crece y que posiblemente exija mayor atención. En muchos países está surgiendo una población de adultos mayores con hemofilia, y la coexistencia de morbilidad relacionada con el envejecimiento podría convertirse

en la norma, más que en algo relativamente poco común. Actualmente hay poca experiencia en el tratamiento de estos padecimientos, y poca información basada en evidencia para orientar a los médicos. Dado que la población envejece lentamente, y que las complicaciones médicas relacionadas con el envejecimiento todavía son relativamente poco comunes, la generación de datos de alta calidad podría tomar algún tiempo. Es indispensable que se establezcan ejercicios de colaboración a escala internacional a fin de abordar los desafíos futuros que presenta la población hemofílica que envejece. 🌐

Referencias

- World Population Ageing 1950-2050. Informe de la ONU. Disponible en: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Consultado en marzo de 2010.
- Sierra F, Hadley E, Suzman R, Hodes R. Prospects for life span extension. *Annu Rev Med* 2009; 60: 457-69.
- Rosendaal FR, Smit C, Briet E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol* 1991; 62: 5-15.
- 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.
- Plug I, Van Der Bom JG, Peters M et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992- 2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 510-6.
- Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with hemophilia 1980-1995. *Haemophilia* 1998; 4: 714-20.
- Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions, their prevalence and costs. *JAMA* 1995; 276: 1473-9.
- European Cardiovascular Statistics 2008. Disponible en: <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=7683>. Consultado en febrero de 2008.
- Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C et al. Mortality and causes of death in Dutch hemophiliacs. 1973-1986. *Br J Haematol* 1989; 71: 71-6.
- Koumbarelis E, Rosendaal FR, Gialeraki G et al. Epidemiology of hemophilia in Greece: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 72: 808-13.
- Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. Mortality in patients with hemophilia: Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Inter Med* 1995; 123: 823-7.
- Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with haemophilia. *Am J Hematol* 2005; 79: 36-42.
- Tuinenberg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biemsa DH, Schutgens REG. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2008; 7: 247-54.
- Soucie JM, Nuss R, Evatt B et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000; 96: 437-42.
- Dalldorf FG, Taylor RE, Blatt PM. Arteriosclerosis in severe hemophilia: a post-mortem study. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 652-4.
- Foley CJ, Nichols L, Jeong K, Moore CG, Ragni MV. Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 208-11.
- Bilora F, Zanon E, Petrobelli F et al. Does hemophilia protect against atherosclerosis? A case-control study. *Clin Appl Thrombosis Hemost* 2006; 12: 193-8.
- Sartori MT, Bilora F, Zanon E et al. Endothelial dysfunction in hemophilia patients. *Haemophilia* 2008; 14: 1055-62.
- Sramek A, Rieber JHC, Gerrits WBJ, Rosendaal FR. Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis. *Circulation* 2001; 104: 762-7.
- Small M, Jack AS, Lowe GDO, Mutch AF, Forbes CD, Prentice CRM. Coronary artery disease in severe haemophilia. *Br J Haematol* 1983; 49: 604-7.
- Girolami A, Ruzzon E, Fabris F et al. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006; 116: 120-5.
- Street A, Hill K, Sussex B, Warners M, Scully M-F. Hemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006; 12(Sup- pl.3): 8-12.
- Rosendaal FR, Bruet E, Stibbe J et al. Hemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990; 75: 525-30.
- Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 755-61.
- Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-93.

26. Ferrario C, Renders F, Cairolì A, Vuffray A, Spertini O, Angelillo-Scherrer A. Management of an acute coronary syndrome in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 763-5. UK National Statistics.
27. Schutgens REG, Tuinenberg A, Roosendaal G, Hoseyni G, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in hemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009; 15: 952-958.
28. Nkomo VT, Gordon JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart disease: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011.
29. Tang M, Wierup P, Terp K, Ingerslev J, Sorensen B. Cardiac surgery in patients with hemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 101-109.
30. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Int Med* 1995; 155: 469-473.
31. UK National Statistics. Disponible en: <http://www.statistics.gov.uk>. Consultado en febrero de 2010.
32. Ragni MV, Belle SH, Jaffe RA et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodkin's lymphomas and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 1993; 81: 1889-97.
33. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
34. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL et al. Mortality from liver cancer and liver disease in hemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Hemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350: 1425-35.
35. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM et al. A prospective multicentre study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centres. *Blood* 1998; 91: 1173-7.
36. Miesbach W, Alesci S, Kreekler S, Siefried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly hemophilia A patients. *Haemophilia* 2009; 15: 894-9.
37. Franchini M, Lippi G, Montagnana M et al. Hemophilia and cancer: A new challenge for hemophilia centres. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 374-7.
38. Dunn AL. Malignancy in patients with hemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2010; 16: 427- 436.
39. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
40. Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the hemophilia patient: a practical approach to care. *Haemophilia* 2009; 15: 33-42.
41. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B, the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with hemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 703-10.
42. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
43. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 780-6.
44. Híberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HHW, Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in hemophilic subjects. *Haemophilia* 2003; 9: 86-93.
45. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis Rheum* 2005; 40: 12: 2260-5.
46. Wallny TA, Scholz DT, Oldenberg J et al. Osteoporosis in hemophilia: an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2006; 13: 79-84.
47. Khawaji M, Astermark J, Akesson K, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe hemophilia on long term prophylaxis. *Haemophilia* 2010 May; 16(3): 495-501. Epub 2010 Jan 27.

