REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA

SETH
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

TERAPIA GÉNICA EN HEMOFILIA

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA TERAPIA GÉNICA EN HEMOFILIA

REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Coordinación
Dra. MARÍA TERESA ÁLVAREZ ROMÁN
Presidenta de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE). Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz, Madrid. Profesora Asociada de la Universidad Autónoma de Madrid.

D. DANIEL ANÍBAL GARCÍA DIEGO
Presidente de FEDHEMO y patrono de la RFVE.

Autores
Dr. RAMIRO NÚÑEZ VÁZQUEZ
Servicio de Hematología. Jefe de sección de Hemostasia en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Vicepresidente de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE).

Dña. LOURDES PÉREZ GONZÁLEZ
Trabajadora social y Gerente de la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO).

Dr. MANUEL RODRÍGUEZ LÓPEZ
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE).

Dña. MARÍA SÁNCHEZ RUIZ
Psicóloga sanitaria en la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO).

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha cambiado por completo el abordaje terapéutico del paciente con hemofilia. Han surgido nuevas estrategias tratando, por un lado, de reducir la carga de la enfermedad, al disminuir el número de sangrados y, por otro, reducir la carga del tratamiento al requerir menos infusiones o con una vía de administración más sencilla como es la subcutánea.

Entre estos nuevos tratamientos destaca la terapia génica, la cual, con una sola infusión, es capaz de alcanzar una "curación funcional" de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

La hemofilia siempre se contempló como una candidata ideal para la terapia génica por diferentes motivos: es una enfermedad monogénica; los genes causantes y defectos genéticos están bien caracterizados; es suficiente la expresión de pequeñas cantidades de proteína (FVIII y FIX), pues aumentos poco llamativos de la proteína deficitaria son capaces de cambiar el fenotipo hemorrágico de la enfermedad. Adicionalmente, contamos con la metodología adecuada para medir los resultados del tratamiento y existe disponibilidad de modelos animales.

Tras muchos años de investigación, la terapia génica se ha hecho realidad. Actualmente, ya tenemos dos tratamientos que utilizan virus adenoasociados aprobados por la European Medicines Agency (EMA): la primera de ellas indicada en hemofilia

A, de la compañía BioMarin, Roctavian®, y la segunda para hemofilia B, Hemgenix®, de CSL Behring. Esta última también aprobada por la Federal Drug Administration (FDA).

La cercana implementación de este tratamiento disruptivo hace necesario que el paciente esté debidamente informado al tratarse de una aproximación terapéutica diferente a las que ha tenido previamente.

El paciente debe conocer si, en función de sus características específicas, es un buen candidato para recibir terapia génica. Debe conocer igualmente la eficacia y la seguridad del tratamiento, tanto a corto como a largo plazo; cuáles son los eventos adversos más frecuentes no solo durante la infusión sino tras la misma; qué precauciones o restricciones deberá tener; y cómo se puede ver obligado a cambiar sus hábitos tras el tratamiento. Finalmente, debe conocer dónde se llevará a cabo el procedimiento y dónde se realizará el seguimiento posterior.

Esta monografía surge como una iniciativa del Comité Científico de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) y de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), con el propósito de que, mediante un lenguaje coloquial, las personas con hemofilia puedan conocer en qué consiste la terapia génica y todo lo que le rodea, con el fin de decidir, debidamente informado, si se trata de una opción terapéutica adecuada para ellas.

Un lenguaje cercano y accesible utilizado para informar tanto a pacientes, como a sus familiares, puede minimizar los errores de comunicación y facilitar las conversaciones y la toma de decisiones sobre las posibles oportunidades y las opciones de tratamiento.

La monografía se ha diseñado en forma de preguntas y respuestas. El equipo que ha trabajado en su realización está formado por pacientes, y por profesionales de trabajo social, psicología y hematología que han tratado de recoger lo que consideran que es esencial que el paciente conozca antes de someterse al procedimiento.

La toma de decisiones compartidas, o shared decision making en inglés, en el ámbito de la medicina, se está convirtiendo en el abordaje más comúnmente aceptado en sociedades como la nuestra.

Esta aproximación, no obstante, no es nueva en el mundo de la hemofilia y las coagulopatías, donde desde hace tiempo se viene cultivando esta aproximación, habiendo permitido que la relación médico-equipo sanitario/paciente se encuentre en unos niveles muy altos de confianza, transparencia y responsabilidad. No obstante, para cultivar una toma de decisiones compartida sana se requiere, entre otros muchos requisitos, información y deliberación.

Nos encontramos ante un horizonte poco explorado como es el de las terapias géni-

cas para las hemofilias (esperemos que podamos aquí también añadir “y otras coagulopatías”) y deseamos que esta guía sirva para desbrozar un poco el camino hacia un mejor entendimiento sobre las terapias génicas, eliminado alguna duda, algún mito y algún malentendido sobre las mismas.

Esta guía no puede, ni debe, sustituir el diálogo claro, franco y constructivo entre pacientes y profesionales de la salud, al contrario, debería servir como elemento auxiliar en este diálogo, que por definición deberá adaptarse a cada uno de los diferentes escenarios entre los que nos podemos encontrar. Esta obra quizás no sea capaz de resolver muchas cuestiones, pero creemos que si podrá permitir plantear mejor por parte del paciente las preguntas que serán debatidas en este diálogo.

Esperamos que esta guía, elaborada a muchas manos, por diversos perfiles profesionales, y entre una entidad científica y otra de pacientes, además de servir para mejorar la toma de decisiones compartidas en el ámbito de la elección terapéutica para la hemofilia, sirva como ejemplo de cómo podemos colaborar y construir todos juntos, desde diversas profesiones y visiones, en la mejora del abordaje de las cuestiones relacionadas con la salud.

Dña Mª Teresa Álvarez Román
Presidenta del Comité Científico de la RFVE

D. Daniel-Aníbal García Diego
Presidente de FEDHEMO

1256

ÍNDICE

¿QUÉ DEBO SABER ACERCA DE LA TERAPIA GÉNICA? 8

¿SOY UN BUEN CANDIDATO PARA REALIZARME EL PROCEDIMIENTO? 12

¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO CLÍNICO? 16

¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO FAMILIAR? 28

¿CÓMO ME VA A AFECTAR A NIVEL ECONÓMICO? 32

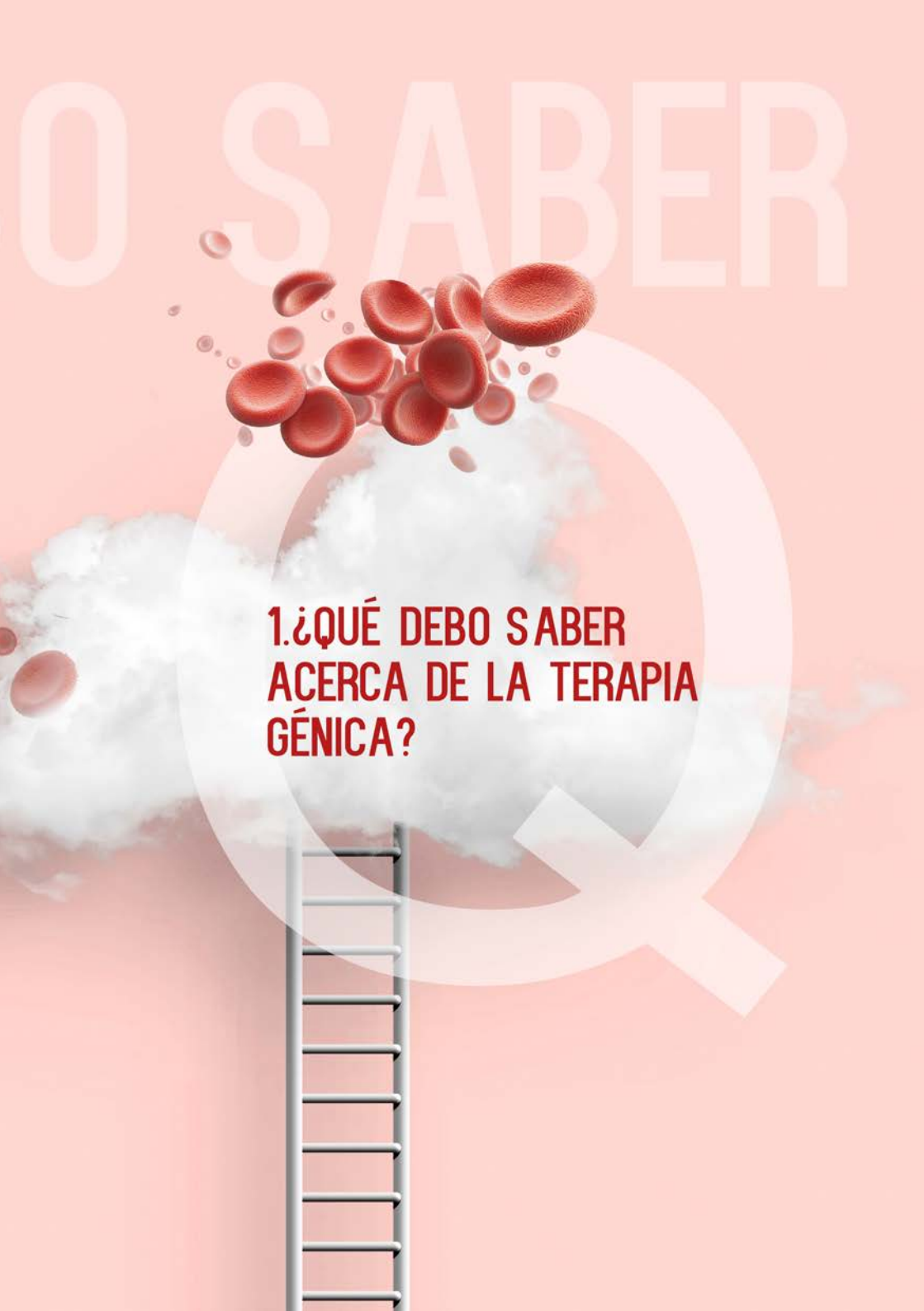
¿CÓMO ME VA A AFECTAR A NIVEL PSICOLÓGICO? 36

¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN MI OCIO Y TIEMPO LIBRE? 42

GLOSARIO 46

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 52

¿QUÉ DEBE SABER ACERCA DE LA TERAPIA GENICA?



1.¿QUÉ DEBO SABER ACERCA DE LA TERAPIA GÉNICA?

1. ¿QUÉ DEBO SABER ACERCA DE LA TERAPIA GÉNICA?

1.1. ¿Qué posibilidades de tratamiento hay actualmente para mi enfermedad?

En este momento, tanto para la hemofilia A (HA) como para la hemofilia B (HB), disponemos de alternativas terapéuticas extremadamente eficientes y muy seguras, tanto en términos de inmunogenicidad como de seguridad viral, que permiten regímenes de profilaxis con pocas infusiones e incluso la posibilidad, en HA, de efectuar una profilaxis eficaz con la administración subcutánea de un producto que reproduce la función del FVIII, con apenas 12 administraciones al año.

1.2. ¿En qué consiste la terapia génica?

Es un nuevo método de tratamiento que hace que el hígado del paciente con hemofilia sea capaz de producir el factor deficitario, FVIII en el caso de pacientes con hemofilia A y FIX en el caso de pacientes con hemofilia B.

1.3. ¿Cómo se lleva a cabo?

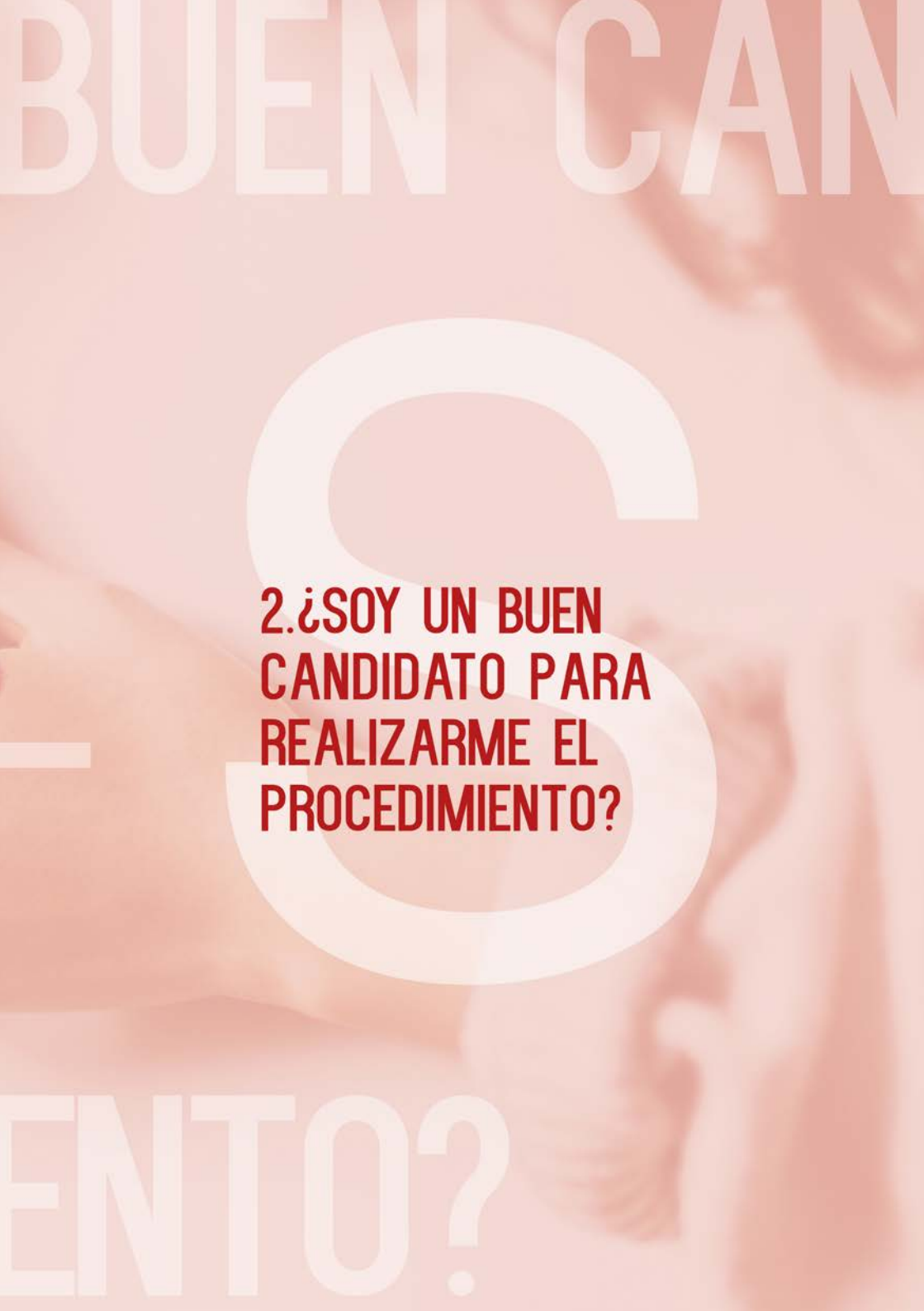
Se inserta material genético a través de un "vehículo" llamado vector, que es un virus adenoasociado (AAV), el cual no tiene la capacidad de infectar, pero sí de transportar el material genético necesario para sintetizar la proteína, FVIII o FIX, que le falta al paciente con hemofilia. Se contempla como una cura "funcional de la enfermedad".

Es una sola infusión intravenosa.

Esta “corrección o curación funcional” de la enfermedad es solo para el paciente que se somete a la terapia génica, pero no para su descendencia, ya que el paciente sigue transmitiendo la enfermedad.

1.4. ¿Está actualmente disponible en España?

En el momento actual existen diferentes estrategias de terapia génica aprobadas y otras en fases muy avanzadas de desarrollo.



2.¿SOY UN BUEN CANDIDATO PARA REALIZARME EL PROCEDIMIENTO?

2. CANDIDATOS PARA LA TERAPIA GÉNICA

2.1. ¿Soy un buen candidato o candidata para la terapia génica?

En este momento, no todos los pacientes son candidatos o candidatas. Los pacientes menores de 18 años, aquellos que presentan enfermedad hepática secundaria a la infección por virus de hepatitis C o B activa, o con anticuerpos contra el virus adenoasociado, han sido excluidos de forma sistemática en la mayoría de los ensayos clínicos (EECC) aunque en HB se admiten en determinados casos de terapia génica. Por lo que, si te encuentras en alguno de estos grupos, no eres candidato. Además, no son candidatos aquellos pacientes que presentan un inhibidor frente al FVIII o FIX de la coagulación o que lo hayan presentado en el pasado, así como los pacientes no previamente tratados o mínimamente tratados (2 a 5 días de exposición), si bien en el futuro no se descarta la posibilidad de incluir a estos pacientes.
Asimismo, tampoco se consideran en este momento elegibles para terapia génica, la población pediátrica, ni los pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad (salvo en la hemofilia B, que se han incluido pacientes con niveles entre el 1-2%).

2.2. ¿Qué paciente es para los hematólogos y hematólogas el candidato ideal para terapia génica?

En este momento, aun sin ser una regla absoluta, los primeros pacientes serían aquellos en los que no se consiga un adecuado control de la enfermedad, básicamente de sus sangrados con

los tratamientos actualmente disponibles, o que presenten ma los accesos venosos que dificulten la administración de la profilaxis regular, o pacientes con mala adherencia al tratamiento clásico. Otro grupo de pacientes con una alta carga asociada al tratamiento de la enfermedad o con artropatía avanzada, pudieran ser también considerados como candidatos idóneos.

Aun así, es una terapia muy prometedora que puede convertirse en una opción a considerar para un amplio grupo de pacientes, una vez se despejen algunas de las incertidumbres actuales.

¿COMO MA VA AFECTAR EN EL AMBITO CLINICO?

3.¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO CLÍNICO?

3. ¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO CLÍNICO?

3.1. ¿Cuáles son los resultados de los diferentes EECC?

En hemofilia B los resultados de la única terapia aprobada hasta ahora en humanos muestran respuesta a corto plazo, con normalización o práctica normalización de los niveles de FIX sin necesidad de administración de concentrados de FIX ni sangrados en prácticamente en el 100% de los pacientes.
En la hemofilia A, si bien los resultados en términos de aumento de los niveles plasmáticos de FVIII son más modestos, los resultados clínicos son buenos tanto por la reducción del número de sangrados, que casi desaparecen en el 100% de los pacientes, como por la no necesidad de tratamiento adicional de concentrados de FVIII en la inmensa mayoría.

3.2. ¿Estaré mejor después de administrármelo?

Si alcanza y mantiene la respuesta (producción de factor) podemos decir que se sentirá no mejor, sino mucho mejor, reduciéndose de forma muy importante el número de sangrados, así como la necesidad de administración de tratamiento intravenoso.

3.3. ¿Tengo riesgo de tener otras enfermedades al someterme a dicho procedimiento?

Hoy en día, con lo que sabemos, no hay riesgo de enfermar en el sentido estricto de la palabra: lo cierto es que, en un porcentaje de pacientes variable, mayor en el caso de la hemofilia A

que en la hemofilia B, puede haber problemas de hígado, en forma de aumento de transaminasas, que pueden requerir de tratamiento con corticoides durante un periodo de tiempo variable, que en algunos pacientes se ha asociado a una pérdida de respuesta, obligando a retomar la profilaxis previa.
Además, el uso de estos corticoides u otros agentes inmunosupresores se asocia a potenciales efectos secundarios, como hiperglucemia, HTA… que, por lo general, son manejables y reversibles. En cualquier caso, estos problemas de hígado son más frecuentes en la terapia génica en hemofilia A que en hemofilia B, donde solo afectan a aproximadamente 1 de cada 5 pacientes, al menos, en lo que respecta a la única terapia génica aprobada hasta ahora en hemofilia B.
Es también importante recordar que, aunque no se han producido muertes directamente relacionadas con la terapia génica, sí se ha descrito alguna trombosis y la aparición de cáncer en 4 pacientes, que en todos los casos y tras los estudios efectuados, se ha descartado razonablemente su relación con la terapia génica. Además, hay que resaltar que, hasta la fecha, los AVV utilizados para transportar el gen del FVIII o del FIX no han causado ninguna enfermedad conocida en humanos.

3.4. ¿Qué incertidumbres (“problemas”) hay hoy en día acerca de la terapia génica?

La mayor incertidumbre se relaciona, por un lado, con la pérdida progresiva de la producción de factor y, por tanto, el descenso potencial de sus niveles en el plasma a lo largo del tiempo, lo que conllevará, a la larga, una probable pérdida del efecto.
En algunos pacientes, tras la infusión se produce una reacción inmune que va destruyendo las células hepáticas que están produciendo el factor deficitario, perdiendo así la respuesta terapéutica. Esto se debe a que el transgén de las terapias aprobadas actualmente se localiza a nivel episomal, fuera del núcleo.

Curiosamente, este efecto es menos pronunciado en la hemofilia B que en la hemofilia A, hasta el punto de que simulaciones matemáticas estiman que 8 de cada 10 pacientes infundidos presentarán niveles de FIX>5% (es decir, valores considerados como una hemofilia B leve), 25 años después de la infusión de la terapia génica.

Por otro lado, un aspecto clave tiene que ver con el vector o "transportador" que empleamos para introducir el gen; actualmente se usan virus adenoasociados (AAV), contra los que podemos presentar anticuerpos por haber tenido contacto previo con los mismos. Por esta razón, en momento actual en la mayoría de las terapias génicas en estudio, solo las personas que no tienen anticuerpos contra estos AAV son candidatas a la terapia génica, ya que no van a rechazar a ese transportador del gen que es el AAV. Una vez infundida, el sistema inmunitario del paciente va a generar anticuerpos contra ese AAV, lo mismo que ocurre cuando tenemos un catarro o una gripe, de tal forma que, si en el futuro, hubiera una pérdida de la producción de factor por la razón que fuere, el paciente, a la luz del conocimiento actual, no podría recibir nuevamente la terapia génica con ese vector.

Hasta la fecha, los ensayos clínicos de terapia génica excluyeron a pacientes con presencia de anticuerpos previos frente a los AAV empleados, salvo para Hemgenix® (Etranacogene Dezaparvovec, terapia génica aprobada en hemofilia B) donde se incluyeron pacientes con una cantidad, lo que llamamos título de anticuerpos, por debajo de 1/700, sin que esto afecte a la eficacia del tratamiento. Esto es probable que cambie en el futuro, puesto que ya existen estudios en hemofilia A en pacientes con anticuerpos preexistentes contra AAV. Por otro lado, se estudian posibles estrategias para tratar de solventar esta barrera, de forma que la presencia de estos anticuerpos no sean una

limitación a la hora de seleccionar a los pacientes candidatos.

3.5. ¿Puedo desarrollar inhibidores?

En relación con los inhibidores, hasta el momento, no se han descrito en ninguno de los estudios efectuados, por lo que, con las lógicas reservas derivadas de la juventud de este tratamiento, podemos afirmar que el riesgo de desarrollar un anticuerpo inhibidor, es prácticamente nulo. Por otro lado, en el caso de que no responda adecuadamente a la terapia o se pierda su efecto, deberá retomar la profilaxis con concentrados del factor deficitario o con terapias no sustitutivas, como estrategia de tratamiento más adecuada, definiendo con su hematólogo habitual, cuál es el producto más adecuado en su caso.

3.6. ¿Y si no me hace efecto?

Si no hace el suficiente efecto y no alcanza niveles protectores, deberás administrarte de nuevo factor en forma de tratamiento profiláctico.

3.7. ¿Y si me hace demasiado efecto? ¿qué puede pasarme?

En el caso de que “la terapia haga más efecto de lo normal”, en principio, se manejará como cualquier otro individuo con un nivel semejante, si bien, se espera que los niveles desciendan poco a poco hasta valores dentro de la normalidad. Hasta ahora, solo se ha descrito un caso de trombosis venosa en un paciente sometido a terapia génica diagnosticado de hemofilia B y que, además, presentaba otros factores de riesgo para el desarrollo de trombosis, manejándose como cualquier otro paciente que desarrolle esta complicación.

3.8. Y si me tengo que operar o tengo un traumatismo impor-

tante, ¿tendré que ponerme factor?

- En este momento y a la luz de la experiencia reportada desde los ensayos clínicos, puede ser necesario la infusión de factor en el caso de traumatismos graves o ante algunas cirugías, especialmente cirugías mayores, como pudieran ser la implantación de prótesis.

En los ensayos clínicos se han documentado tanto cirugías menores, como mayores; en alguna cirugía menor se ha requerido la administración previa de una dosis puntual de concentrado de factor y, para cirugías mayores, sí ha sido preciso de forma habitual administrar tratamiento, para reforzar la protección frente al sangrado, inmediatamente antes de la misma y en los primeros días del postoperatorio.

3.9. ¿Cuáles son las preguntas que debería hacer en mi consulta de hematología? ¿Qué debería saber antes de DECIDIRME por la terapia génica? Y si en el último momento me arrepiento y decido no infundirme ¿qué pasará?

- Es muy importante informarse de qué es la terapia génica y cómo funciona.
- Los requisitos que debo cumplir para ser candidato a la misma y los compromisos que adquiero.
- Debo conocer que se administra en una sola infusión y los eventos adversos de la misma tanto en el momento de la infusión, como a largo plazo.
- Dónde se llevará a cabo la infusión y si el Centro dónde se va a realizar tiene experiencia previa.
- Conocer que la terapia génica actualmente aprobada utiliza AAV y que proporciona una cura funcional de la enfermedad, pero se sigue transmitiendo a la descendencia.
- Debo ser informado de los resultados clínicos, niveles de fac-

tor, tasa anualizada de sangrados, consumo de factor, efectos adversos y tiempo de observación que llevan los pacientes que han recibido la terapia génica que me van a infundir a mí. Los cambios que supondrá en el estilo de vida como el consumo de alcohol, las relaciones sexuales o la actividad física.

- Conocer otros tratamientos en desarrollo de los que me podría beneficiar, además de igual o más que de la terapia génica.
- Qué pruebas serán necesarias antes y después de la infusión, cuál será la frecuencia de las visitas y dónde se harán esas pruebas.
- Debo conocer, que antes de decidirme por la terapia génica, actualmente existe la recomendación internacional de que el paciente sea valorado e informado de forma independiente por 2 equipos médicos diferentes, que trabajarán de forma conjunta: por un lado, el del Centro responsable de la administración del producto y seguimiento inicial; y por otro, por el propio Centro de origen del paciente. Estos equipos actuarán de forma coordinada para garantizar la máxima información y seguridad del paciente. Además, tras ser informado y pudiendo iniciarse ya según qué pruebas, el paciente dispone de un tiempo "de reflexión" donde podrá meditar a propósito del paso que va a dar. Debe pensar que es una decisión importante, que cambiará su forma de vivir a corto-medio plazo, que exigirá por su parte, de un compromiso de adecuado cumplimiento de las ordenes médicas, que cambiará su relación con su familia, con su entorno, en definitiva, una decisión que cambiará por completo su vida.
- También merece una reflexión el alto coste económico, nada despreciable para la sociedad, por lo que se impone que se tome ese tiempo "de reflexión", durante el cual, el personal de los equipos médicos implicados en el procedimiento estará disponible para esclarecer todas y cada una de las dudas que le puedan surgir siempre en aras, como ya se ha dicho, de garantizar el éxito de este tratamiento.

3.10. ¿Se puede repetir el procedimiento si pierdo la respuesta?

En el momento actual, no, una vez que, tras la primera infusión, como consecuencia de la respuesta inmune que se genera, se desarrollarán anticuerpos frente al virus adenoasociado infundido.

Actualmente, se están desarrollando distintas estrategias a fin de solventar este problema y permitir una futura reinfusión, si no con el mismo vector AAV, con otros vectores diferentes.

3.11. ¿Qué sentiré y qué problemas tendré durante la infusión? ¿Es arriesgado? ¿Duele? ¿Me puedo morir?

La administración es en infusión continua, no es en bolo como se administran los concentrados de factor, sino que dura más tiempo y se debe realizar monitorizado en un Hospital de Día.
Durante la infusión solo un 15% de los pacientes desarrollan eventos adversos. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Los síntomas pueden incluir opresión torácica, dolor de cabeza, dolor abdominal, aturdimiento, síntomas gripales, escalofríos, rubor, erupción cutánea e hipertensión. Por este motivo, deberás permanecer en el centro donde se realiza la infusión al menos tres horas después de finalizar la misma. En caso de que ocurra una reacción durante la administración, la perfusión puede ralentizarse o interrumpirse. Si se interrumpe la perfusión, se reiniciará a una velocidad más lenta cuando la reacción a la perfusión se haya resuelto. Incluso el paciente puede precisar tratamiento con corticosteroides o antihistamínicos para el manejo de esta reacción. En general, son reacciones leves y controlables, además de que la infusión se efectúa en un entorno hospitalario con acceso fácil e inmediato a cualquier medida que se pudiera precisar, y hasta la fecha, no se ha reportado ninguna reacción que haya tenido un desenlace fatal, por lo que, en este sentido, la tranquilidad del equipo médico y del paciente, debiera ser máxima.

En relación con el dolor, si bien este es algo subjetivo y que varía dependiendo de la persona, no se ha descrito que se produzca en el contexto de los ensayos clínicos.

3.12. ¿Tendré que hacerme muchos análisis después de la administración de la terapia génica?

Las pruebas diagnósticas que se harán tras el seguimiento son:

- Análisis periódicos de las enzimas hepáticas para detectar elevaciones de éstas, que puedan indicar toxicidad del hígado (hepatotoxicidad). Estos deberían hacerse de forma semanal durante los 3 meses después de la administración de la infusión. En caso de aumento de las pruebas de función hepática, fundamentalmente de uno de los parámetros, denominado ALT, por encima de los límites normales o al doble del valor basal del paciente en los primeros 3 meses después de la administración, habría que considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento con corticosteroides y entonces, los controles podrían continuar más allá de los tres meses postinfusión.
- Controlar la actividad del factor deficitario (semanalmente durante 3 meses), fundamentalmente en los pacientes que están recibiendo factor como tratamiento, las primeras semanas de la infusión, antes de que la terapia sea efectiva, al objeto de decidir cuándo suspender la administración de este.

En el caso de desarrollo de hepatotoxicidad sería conveniente el seguimiento en centros de referencia que tengan equipos especializados que puedan hacer un seguimiento adecuado. Por otro lado, las determinaciones de factor se realizarán con la técnica recomendada según la terapia génica infundida y que

habrá que tener en cuenta que no estarán disponibles en todos los centros.

¿Dónde se va a realizar el procedimiento?

En este momento y dado que se trata de una terapia muy novedosa, se impone la prudencia. Piense que, por un lado, la hemofilia es una enfermedad rara, afecta a pocas personas y por otro, este no es un tratamiento para todos los pacientes, por lo que no será una terapia que se efectúe a un gran número de personas, por lo menos en esta fase inicial y con estos vectores.

Actualmente, existen documentos de consenso a nivel internacional -en cuya redacción han intervenido desde especialistas, hasta colectivos de pacientes- que insisten en la importancia de que esta primera terapia génica, sea efectuada en centros con experiencia previa en este tipo de terapias o que hayan participado en los ensayos clínicos de terapia génica. Por lo tanto, se impone un modelo de centros de referencia y centros más pequeños y más cercanos y, por ello, más adecuados para el seguimiento del paciente, por lo menos en los primeros meses o el primer año tras la administración de la terapia, con el objetivo de garantizar el éxito del tratamiento.

Además, esto permitirá a los centros de tratamiento generar y adquirir más experiencia en este tipo de terapia, lo cual redundará en un mayor beneficio para todos, para los propios centros y para la comunidad de pacientes.

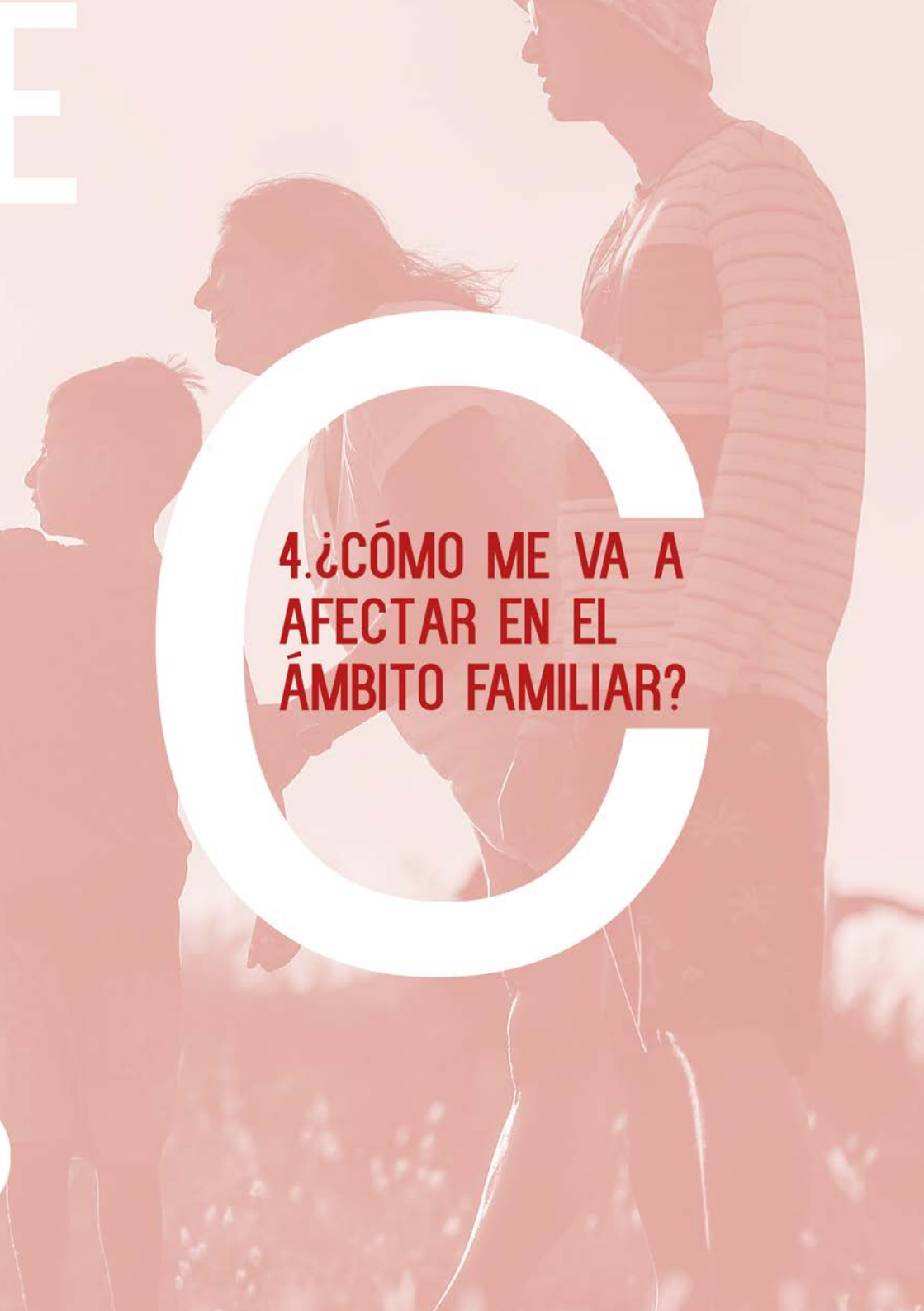
Obviamente, el interés de todos es que el proceso interfiera lo menos posible tanto con tu rutina de vida como con la de tu familia, así como con tu actividad profesional, social, si bien, como se ha explicado anteriormente, las visitas al centro hospitalario, bien donde se ha realizado la infusión, o bien al más cercano al domicilio del paciente, serán frecuentes por los me-

nos durante los primeros 3-6 meses tras la administración de la terapia.

3.13. ¿Me van a desaparecer los dolores actuales (artropatías)? ¿Qué va a pasar con mis articulaciones diana (codo, rodilla y tobillo)? ¿Van a mejorar?

La artropatía, una vez desarrollada, ya no desaparece, pero lo que sí es cierto es que, en caso de respuesta al tratamiento, la elevación del nivel plasmático del factor, se asocia a una desaparición de los sangrados subclínicos, no solo de las hemorragias espontáneas, incluyendo las articulares. Esto se traducirá, por un lado, en la desaparición del dolor parcial o totalmente en una gran mayoría de los casos (depende también del estado de las articulaciones en el momento de la infusión), mejoría que se hará más evidente cuanto mayor sea el tiempo transcurrido desde la infusión, resolución de las articulaciones diana -o sea, aquellas articulaciones que suelen presentar sangrados- y por otro lado, se asocia a un frenazo en la progresión de la artropatía ya establecida. En consecuencia, habrá una menor necesidad de medicación analgésica y todo ello se asociará a un incremento evidente de su calidad de vida.
Recientemente se comunicaban los resultados en relación con la terapia génica en hemofilia A con Valactocogene Roxaparvovec, en el Congreso de la Sociedad Internacional de trombosis y Hemostasia, en julio de 2023.
Mark Skinner reportaba los resultados a los 2 años en términos de mejoría de salud y calidad de vida, con una mejoría franca y mantenida, independientemente de la escala utilizada, evaluando aspectos como dolor, empleo, educación, movilidad o vida familiar.

¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO FAMILIAR?



4.¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO FAMILIAR?

4. ¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN EL ÁMBITO FAMILIAR?

En el ámbito de las enfermedades crónicas, la capacidad de tomar decisiones repercute y afecta a la unidad familiar. En este contexto, es necesario entenderlo como un proceso de adaptación y ajuste ante el importante cambio que supone someterse a un tratamiento de terapia génica para la mejora de la salud. Se trata de un proceso de adaptación que va a ser diferente, por ejemplo, en función de la gravedad de la enfermedad, de cómo se viva ésta en la unidad familiar, si supone una mejora o una recaída.

Decidir someterse o no a un tratamiento de terapia génica, es difícil. Se pone sobre la mesa el miedo e incertidumbre, el esfuerzo de la unidad familiar, los sentimientos y emociones. Todos los cambios son difíciles, en las familias donde hay una persona con hemofilia, las decisiones de esta, afectan al núcleo familiar, ya que es un punto clave que le ayudará a afrontar los problemas en su día a día. Las personas con hemofilia están sometidas a un largo camino de hospitales a lo largo de su vida. La familia debe ser una red de apoyo básico.

Para afrontar el cambio, es imprescindible estar bien informados y formados, esto es lo que va a permitir reorganizarse. Es necesario destacar, que debe haber una buena comunicación, donde se respeten las necesidades e ideas de la persona con hemofilia, fortaleciéndose esta red de apoyo que ayudará en la solución de los problemas que surjan día a día, resolviéndose de forma colaborativa.

Del mismo modo, en este proceso de cambio, dependen de factores culturales, del género, el estatus socioeconómico, el contexto social y la historia familiar a lo largo de las generaciones,

y del propio ciclo vital de la familia y de cada uno de sus miembros ; también hay que hacer referencia al sistema de creencias familiar, a los patrones organizativos por los que se rige la familia, y al tipo de comunicación y de resolución de los problemas. La familia no tiene que decidir por la persona con hemofilia, tiene que ser esta, la que, en función de sus necesidades y toda la información que se le va a ofrecer, decida si finalmente lo quiere. Pero es importante tomar la decisión teniendo en cuenta todo lo que conlleva. Por eso, es necesario recopilar toda la información para poder sopesar el cambio, solo de esta forma el proceso de adaptación y ajuste familia, será más fácil.

En último caso, quién decide la información que tiene que dar es la persona con hemofilia. No obstante, sirvan estas líneas para visibilizar la importancia de una red de apoyo como es la familia.

¿CÓMO M
VA
TAR A
NIVEL
ECONÓMIC

5.¿CÓMO ME VA A AFECTAR A NIVEL ECONÓMICO?

5. ¿CÓMO ME VA A AFECTAR A NIVEL ECONÓMICO?

Este tratamiento está financiado por el Sistema Público de Salud, no obstante, para saber si someterse a un tratamiento de terapia génica va a afecta a la persona a nivel económico, es necesario, a título individual pensar sobre la dependencia del centro de tratamiento (centro infusor, donde se realizará el procedimiento y centro de seguimiento, más cercano al domicilio).
Previo a someterse a la terapia génica el paciente debe valorar a la dependencia del hospital, lo que supone desplazarse al hospital (en vehículo particular o transporte público, el coste del parking, si lo hubiere, si es necesario faltar al trabajo, etc.)
En rasgos generales, una vez que la persona se ha infundido, posteriormente, las revisiones y controles periódicos dependerán de su centro habitual, por lo que habría que cuantificar, como hemos dicho anteriormente, de forma individual, esta repercusión económica. Teniendo en cuenta la evolución de la persona que se ha infundido el tratamiento, podemos pensar en que, al principio, estas visitas serán mensuales, espaciándose cada dos o tres meses (dependiendo de los casos) una vez hayan transcurrido seis meses y manteniéndose durante, aproximadamente, dos años.
Una vez valorado esto, si todo va bien, repercutirá en el beneficio de la persona al depender menos del hospital.

¿CÓMO M
VA
AFECTAR
A NIVEL
PSICOLÓG

6.¿CÓMO ME VA A AFECTAR A NIVEL PSICOLÓGICO?

6. ¿CÓMO ME VA A AFECTAR A NIVEL PSICOLÓGICO?

Estamos de acuerdo que los equipos de hematología son los expertos en los procesos fisiopatológicos, sin embargo, es usted, como paciente, quien sabe infinitamente más sobre sus experiencias íntimas con la hemofilia y sobre sus valores y objetivos vitales, que matizan enormemente su postura ante el tratamiento y ante las decisiones que vaya a tomar. La vivencia de la hemofilia será individual, personal e intransferible. Los significados que cada uno le pueda dar a su experiencia con la hemofilia tendrán una indudable importancia en cualquier decisión que se tome en torno a su vida, marcando elecciones vitales cómo puede ser, por ejemplo, su profesión.

La hemofilia es una enfermedad crónica, con todo lo que conlleva. Nos ha acompañado a lo largo de nuestra vida, y en cada etapa, de una forma distinta. Por lo que, en lo que concierne a la enfermedad, raramente nos enfrentamos a situaciones estáticas y su significado cambia constantemente. En el caso de la enfermedad crónica, la incertidumbre también va de la mano.

Otra parte de nuestra vida que es intransferible para cada individuo, es la calidad de vida. La calidad de vida es la percepción que el individuo tiene acerca de su situación vital, considerando el contexto cultural y los valores en los que se desenvuelve, además de sus objetivos e intereses. Es importante conocer esto, para que usted valore qué es bajo su percepción, “tener una calidad de vida”. La calidad de vida también se basa en el efecto de la patología, y también en el efecto que tengan los tratamientos. La calidad de vida, por tanto, no puede estar valorada en una opinión de cualquier otra persona o profesional, sino en la suya propia basado en sus expectativas de vida.

Para la toma de decisiones, se recomienda que usted conozca

toda la

información sobre la terapia génica, sensaciones esperables, comportamiento deseable y manejo de los efectos secundarios. Si usted, finalmente, decide recibir este tratamiento, es posible que se produzca una reorganización de dichas expectativas. La hemofilia ha ocupado un lugar importante en su vida desde el momento del diagnóstico, cercano al nacimiento, y en muchas ocasiones, habrá ocupado tanto espacio, que ha podido olvidarse de otras partes de sí mismo. Cualquier reorganización, a nivel emocional, implica energía, que si no se regula, puede aumentar los niveles de ansiedad.

La ansiedad se produce ante una situación para la que sentimos que no tenemos recursos para enfrentarnos a ello. Esto se produce, sobre todo, ante situaciones desconocidas, o situaciones imaginadas que pueden llegar a ser catastróficas. Si usted siente que la incertidumbre le provoca pensamientos ansiosos o síntomas físicos, como aceleración de la respiración y taquicardia, es posible que tenga que recibir ayuda para guiarle en este nuevo camino. Esta ayuda consistirá principalmente en darle herramientas para poder enfrentarse a una situación que en este momento será muy nueva para usted. El primer paso para reducir una situación ansiógena será la información.

Será normal que sus emociones sean cambiantes a lo largo de todo el proceso en el que esté en tratamiento. No deje de prestarse atención, no sólo a nivel sintomático en relación con la hemofilia, sino también a nivel emocional. No prestar atención a nuestra parte emocional nos deja sin referencia sobre nosotros mismos y sobre los demás. Además, darles sentido a nuestras emociones reduce la incertidumbre y le da sentido a cómo estamos y a quiénes somos.

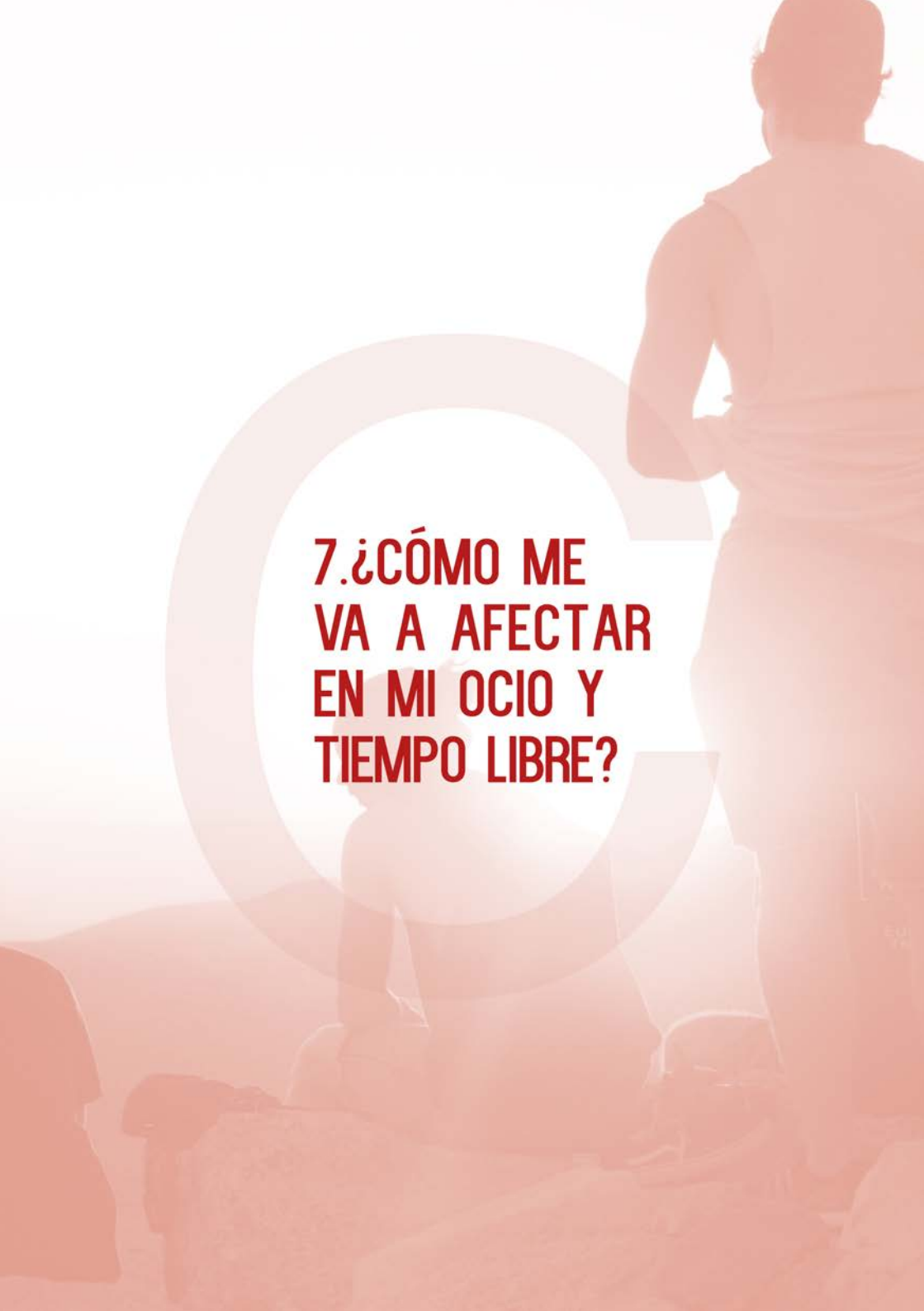
Si en su observación de cómo está o cómo se siente, detecta algunas de estas señales, sería recomendable qué pidiese ayuda:

- Insomnio.
- Falta de apetito.
- Pensamientos negativos acerca de mí mismo.
- Sensación de ahogo, taquicardia o un nerviosismo con el que no nos identificamos.

El papel del profesional de psicología será importante desde que el paciente toma la decisión de informarse sobre Terapia Génica. Se recomienda el acompañamiento psicológico y, además, el de su asociación, para recibir un abordaje multidisciplinar. El objetivo de este acompañamiento será proporcionarle herramientas y visibilizar sus propios recursos, en situaciones exigentes para usted, como será la toma de decisiones, manejo de los efectos del tratamiento y cambios respecto a su relación con la hemofilia.

¿COMO ME AFECTAR EN MI OCIO Y TIEMPO LIBRE?

7.¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN MI OCIO Y TIEMPO LIBRE?



7. ¿CÓMO ME VA A AFECTAR EN MI OCIO Y TIEMPO LIBRE?

¿Cambiará mi vida después de someterme a terapia génica? ¿Podré trabajar? ¿Podré tener hijos? ¿Transmitiré la enfermedad a mis hijos/as? ¿Podré viajar, beberme una cerveza, comer de todo?

Obviamente cambiará y mucho, hasta el punto de que pudiera ser necesario incluso el apoyo del equipo psicosocial para ayudarle a manejar el cambio. Imagínese, por un momento, el impacto emocional que para una persona invidente seria que de la noche a la mañana empezará a ver…pues algo similar -salvando las distancias- le ocurrirá a usted; su relación consigo mismo, con su entorno más próximo, con el mundo en general, cambiará hasta el punto de que, en ocasiones, esto supone un estrés a la hora de gestionar sus emociones. La terapia génica cambiará muchas de sus rutinas de años; muchos de sus miedos y angustias relacionadas con la enfermedad desaparecerán, pero pueden surgir otras dudas y ha de saber que en ese proceso de cambio tampoco estará solo, será acompañado en todo momento y siempre que lo necesite. Como ya se dijo, la terapia génica no impide la transmisión de la enfermedad a la descendencia, ya que es una cura simplemente funcional. En cuanto a su vida, por lo menos, durante los dos primeros años tras la infusión, no podrá beber alcohol y de forma general, habrá de mantener hábitos de vida saludables, incluyendo una alimentación variada y equilibrada. Por otro lado, en relación con su vida sexual, habrá de usar métodos de barrera para evitar la transmisión del vector a través de los fluidos sexuales.

En cuanto al deporte, en todo caso, se debe consultar al profesional de
referencia. En primera instancia, la persona tendrá que prevenir sus cuidados por lo que se recomienda una actividad física controlada, evitando deportes de riesgo que puedan provocar una lesión grave por traumatismo. La práctica deportiva controlada es fundamental, se recomienda elaborar un plan de actividades junto con el profesional sanitario de referencia y, por supuesto, informarle de cualquier lesión con inmediatez.

GLOSARIO

8. GLOSARIO

Adherencia al tratamiento: grado de cumplimiento de un tratamiento en función de la dosis, la frecuencia de administración y la persistencia o mantenimiento del tratamiento en el tiempo. Además, hace referencia a cómo el paciente se involucra y colabora con el prescriptor en la decisión de tomar el fármaco y aceptar el tratamiento.

Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency): organismo europeo que garantiza la evaluación científica, la supervisión y el seguimiento de la seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario en la Unión Europea.

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Federal Drug Administration): organismo equivalente a la EMA en Estados Unidos.

Anticuerpos: proteínas producidas por el sistema inmunitario cuya función consiste en detectar elementos extraños que puedan entrar en el organismo. Normalmente detectan partes concretas de esos elementos, por ejemplo, proteínas de la superficie bacteriana o vírica, que se denominan "antígenos". Cuando los anticuerpos se unen a estos antígenos, se producen una serie de reacciones que van a bloquear y destruir al patógeno.

Articulación diana: coloquialmente se denomina articulación diana a aquella que presenta daño articular. En hemofilia, las articulaciones que suelen presentar un mayor número de sangrados son los tobillos, las rodillas y los codos. En la literatura científica se consideran las articulaciones que presentan 3 o más sangrados espontáneos en una sola articulación en un periodo de 6 meses.

Artropatía: se puede definir como la patología que afecta a las articulaciones. La artropatía hemofílica es consecuencia del sangrado repetido en las articulaciones y puede desencadenar un proceso degenerativo caracterizado por cambios en el cartílago articular y otras estructuras articulares. Cursa con diferentes manifestaciones clínicas como el dolor, la disminución de la amplitud del movimiento y las alteraciones funcionales que pueden causar graves secuelas.

Corticoides: son medicamentos con una estructura química similar a las hormonas naturales que se producen en las glándulas suprarrenales. Son fármacos importantes para el tratamiento de múltiples procesos inflamatorios y alérgicos, entre otros. Aunque son medicamentos muy útiles, tienen como contrapartida ciertos efectos secundarios, sobre todo, cuando se utilizan a dosis altas y durante periodos de tiempo prolongados.

Enfermedad monogénica: aquella que ha sido originada a consecuencia de una mutación o alteración en la secuencia de un solo gen. Se conocen más de 6.000 enfermedades hereditarias monogénicas. La hemofilia es una de ellas.

Ensayo clínico: es una investigación llevada a cabo en personas sanas o enfermas, que permite comprobar los efectos de un nuevo fármaco o estrategia terapéutica, con el fin de definir su eficacia y seguridad. Son sometidos a la evaluación y aprobación de las autoridades sanitarias siguiendo unas normas éticas y legales, tanto a nivel nacional como internacional, y conforme a lo establecido en un protocolo, que debe ser seguido de forma estricta.

Episomal: en terapia génica hace referencia a la propiedad de los vectores basados en virus adenoasociados a permanecer en el interior de las células, produciendo la proteína de interés (FVIII o FIX), con una muy pequeña probabilidad de que se integren en el genoma de la célula huésped.

Hiperglucemia: término que hace referencia a niveles altos anormales de azúcar o glucosa en la sangre. Puede ocurrir por diferentes causas. Por ejemplo, como efecto adverso de ciertos medicamentos como los corticoides.

Hipertensión arterial (HTA): incremento de las cifras de la presión sanguínea en las arterias de la sangre que circula por las arterias. El riesgo de desarrollar hipertensión es mayor en los pacientes con toma diaria de corticoides durante más de 3 meses. La hipertensión es de predominio sistólico (conocida por presión "máxima", aunque también se puede afectar la presión diastólica o "mínima").

Inhibidor: son anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) creados por el sistema inmunitario que neutralizan a los concentrados de factor de

coagulación, reduciendo la eficacia del tratamiento e impidiendo que el factor haga su trabajo de prevenir y tratar las hemorragias.

Núcleo celular: es una pequeña estructura de aspecto esférico u ovalada que se encuentra (por lo general) en el centro del núcleo de las células y que contiene todo el material genético del organismo.

Sangrados subclínicos: son sangrados sin aparente expresión clínica, en forma de dolor o hinchazón articular, pero que de forma repetida pueden producir afectación de las articulaciones con el paso de los años.

Terapia génica: cualquier procedimiento mediante el cual se modifican genéticamente las células de un paciente con el propósito de tratar o aliviar una enfermedad. En el caso de la hemofilia, mediante la producción por las propias células del cuerpo del factor VIII o del factor IX de la coagulación.

Transaminasas: son un conjunto de enzimas que se encuentran dentro de células de órganos como el corazón, el hígado, los músculos y los riñones. Las más importantes son la alanina aminotransferasa (ALT o GPT) y la aspartato aminotransferasa (AST o GOT) que están en el interior de las células del hígado (hepatocitos). Un aumento anormal de sus valores suele ser indicativo de un daño hepático.

Vector viral: la terapia génica, el sistema utilizado para introducir el material genético en el núcleo celular se conoce como vector, es decir, es un vehículo de reparto microscópico de material genético a direcciones específicas que son las células blanco (los hepatocitos en el caso de la hemofilia). Los virus adenoasociados (AAV) son el vector viral más utilizado en terapia génica.

Virus: microorganismo infeccioso muy pequeño que consta de material genético (ADN o ARN) rodeado por una cubierta proteica. Un virus no puede replicarse solo; por el contrario, debe infectar a las células y usar componentes de la célula huésped para fabricar copias de sí mismo. Hay una gran cantidad de virus, pero solo un pequeño número de ellos puede infectar a los humanos. Algunos ejemplos bien conocidos de virus que causan enfermedades en seres humanos incluyen el VIH, COVID-19, el sarampión y la viruela.

Virus adenoasociados (AAV): son virus de ADN pertenecientes a la familia

de los parvovirus, muy simples, que se reproducen solo en presencia de un virus auxiliar. Están muy extendidos en la población humana pero no se asocian con ninguna enfermedad conocida. Presentan múltiples ventajas para su empleo en terapia génica y para ello se utilizan virus adenoasociados recombinantes (rVAA) que contienen el transgén terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguiar-Palacios, Luis Horacio, González-Arratia López-Fuentes, Norma Ivonne, Ruíz Martínez, Ana Olivia, Domínguez Espinosa, Alejandra del Carmen, Martínez-Alvarado, Julio Román, Padilla-Bautista, Joaquín Alberto, & Torres Muñoz, Martha Adelina. (2022). Self-esteem and coping skills: predictors of quality of life in patients with hemophilia. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 38(2), e1503. Epub 01 de junio de 2022. Recuperado en 27 de septiembre de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000200006&lng=es&tlng=en.

Isidro de Pedro. Afrontamiento y mejora de la calidad de vida en afectados de hemofilia. Intervención Psicosocial, 2002. Vol 11 (3) 333-347.

Hart DP, Branchford BR, Hendry S, et al. Optimizing language for effective communication of gene therapy concepts with hemophilia patients: a qualitative study. Orphanet J Rare Dis. 2021 Apr 28;16(1):189. doi: 10.1186/s13023-020-01555-w. PMID: 33910590; PMCID: PMC8082836.

Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. Blood. 2021 Sep 16;138(11):923-931. doi: 10.1182/blood.2019003777. PMID: 34232980.

Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi et al. GENEr8-1 Trial Group. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2022 Mar 17;386(11):1013-1025. doi: 10.1056/NEJMoa2113708. PMID: 35294811.

Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):569-578. doi: 10.1182/hematology.2022000388. PMID: 36485127; PMCID: PMC9821304.

Hermans C. Haemophilia gene therapy: experiences and lessons from treated patients. Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 4;17(1):154. doi: 10.1186/s13023-022-02313-w. PMID: 35379279; PMCID: PMC8981926.

Pipe SW, Gonen-Yaacovi G, Segurado OG. Hemophilia A gene therapy: current and next-generation approaches. Expert Opin Biol Ther. 2022 Sep;22(9):1099-1115. doi: 10.1080/14712598.2022.2002842. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34781798.

Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. Haemophilia. 2019 Jul;25(4):545-557. doi: 10.1111/hae.13769. Epub 2019 May 21. PMID: 31115117; PMCID: PMC6852207.

Pipe SW, Reddy KR, Chowdary P. Gene therapy: Practical aspects of implementation. Haemophilia. 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):44-52. doi: 10.1111/hae.14545. PMID: 35521727; PMCID: PMC9324089.

Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):706-718. doi: 10.1056/NEJMoa2211644. PMID: 36812434.

Hermans C, Gruel Y, Frenzel L, Krumb E. How to translate and implement the current science of gene therapy into haemophilia care? Ther Adv Hematol. 2023 Jan 12;14:20406207221145627. doi: 10.1177/20406207221145627. PMID: 36654740; PMCID: PMC9841832.

Noone D, Astermark J, O'Mahony B, Peyvandi F, Khair K, Pembroke L, Jenner K. The journey of gene therapy in haemophilia – putting the patient at the centre of the hub and spoke model. J Haem Pract 2022; 9(1): 156-166. doi: 10.2478/jhp-2022-0021.

Ten Ham RMT, Walker SM, Soares MO, Frederix GWJ, Leebeek FWG, Fischer K, Coppens M, Palmer SJ. Modeling Benefits, Costs, and Affordability of a Novel Gene Therapy in Hemophilia A. Hemasphere. 2022 Jan 28;6(2):e679. doi: 10.1097/HS9.0000000000000679. Erratum in: Hemasphere. 2022 Feb 15;6(3):e698. PMID: 35141470; PMCID: PMC8820916.

O'Mahony B, Dunn AL, Leavitt AD, Peyvandi F, Ozelo MC, Mahlangu J, Peerlinck K, Wang JD, Lowe GC, Tan CW, Giermasz A, Tran H, Khoo TL, Cockrell E, Pepperell D, Chambost H, López Fernández MF, Kazmi R, Majerus E, Skinner MW, Klamroth R, Quinn J, Yu H, Wong WY, Robinson TM, Pipe SW. Health-Related Quality of Life Following Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy

for Severe Hemophilia A in the Phase 3 Trial GENEr8-1. J Thromb Haemost. 2023 Sep 5:S1538-7836(23)00663-3. doi: 10.1016/j.jtha.2023.08.032. Epub ahead of print. PMID: 37678546.

Consejo Ejecutivo, 95. (1995). Salud de la madre y del niño y planificación de la familia: calidad de la atención: la familia: calidad de la atención Marco conceptual y estratégico para la salud reproductiva. Organización Mundial de la Salud.

González A. (2020). Lo bueno de tener un mal día. Editorial Planeta. Barcelona
J. Jay Miller, Joann Lianekhammy, Natalie Pope, Jacquelyn Lee & Erlene Grise-Owens (2017) Self-care among healthcare social workers: An exploratory study, Social Work in Health Care, 56:10, 865-883, DOI: 10.1080/00981389.2017.1371100
Rolland J.S. (2011). Familias, enfermedad y discapacidad. Editorial Gedisa. Barcelona.

Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully M-F. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. J Thromb Haemost 2008; 6 755-61
WHO Quality of Life Assessment Group. (1996). Que calidad de vida? / Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. Foro mundial de la salud 1996; 17(4): 385-387 .

Claudia Grau Rubio. Revista Española de Discapacidad, 1 (1), 195-212. Fomentar la resiliencia en familias con enfermedades crónicas pediátricas.

Alice Anderson PT, DPT, PCS y Angela Forsyth, PT, DPT. Jugando a lo seguro. Trastornos hemorrágicos, deportes y ejercicio. Fundación Nacional de Hemofilia (NHF).

Patrocinan:

BIOMARIN CSL Behring Pfizer

Colabora:

fedhemo
Federación Española de Hemofilia