



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCION GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD
E INNOVACION

SUBDIRECCION GENERAL
DE PROMOCION DE LA
SALUD Y EPIDEMIOLOGIA



HEMOFILIA

GUÍA TERAPÉUTICA

Noviembre, 2012



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCION GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD
E INNOVACION

SUBDIRECCION GENERAL
DE PROMOCION DE LA
SALUD Y EPIDEMIOLOGIA



Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST)

Elaboración y coordinación:

Dra. Rosario Arrieta Gallastegui (Presidenta)

Elaboración: Grupo de Expertos en Hemofilia

Dra. Carmen Altisent Roca

Dra. Teresa Álvarez Román

Dr. José Antonio Aznar Lucea

Dr. Víctor Jiménez Yuste

Dra. M^a Fernanda López Fernández

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Colaboración: Dr. Miguel Ángel Vesga Carasa (Vocal)

Secretaría Técnica: Unidad de Hemoterapia: Dra. Elena Moro Domingo/Magdalena Pérez Jiménez

INDICE

| | |
|--|-----------|
| PRÓLOGO | 1 |
| 1. GUÍA TERAPÉUTICA | 1 |
| 1.1. GRADO DE RECOMENDACIÓN - NIVELES DE EVIDENCIA..... | 1 |
| 1.2. CONCENTRADOS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN | 3 |
| Características | 3 |
| Conservación..... | 11 |
| 1.3. TERAPIA HEMOFÍLICA EN NIÑOS Y ADULTOS..... | 12 |
| 1.4. TRATAMIENTO NEONATAL..... | 16 |
| 1.5. CONSEJO GENÉTICO EN PORTADORAS..... | 21 |
| 1.6. TERAPIA PROFILÁCTICA | 25 |
| Profilaxis en Niños | 27 |
| Profilaxis en el paciente adulto..... | 34 |
| Profilaxis en Niños con inhibidor..... | 37 |
| 1.7. TRATAMIENTO DOMICILIARIO | 40 |
| 1.8. TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO CON INHIBIDOR..... | 44 |
| 1.9. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE INHIBIDORES..... | 52 |
| 2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |

PRÓLOGO

La transfusión de sangre y productos sanguíneos, entre los que se incluyen los componentes sanguíneos y los derivados del plasma, han sido utilizados desde décadas, y está tanto establecida como probada su efectividad, en la cura de pacientes con deficiencia ya sea en glóbulos rojos, plaquetas, plasma o derivados plasmáticos. Es un hecho innegable que la sangre y sus derivados plasmáticos son un recurso terapéutico único e insustituible. Sin embargo al no ser su disponibilidad ilimitada, el alcanzar un uso óptimo, se convierte en un principio fundamental desde las distintas perspectivas: clínica, ética, moral y social.

El conocimiento, basado en el rigor y transparencia de las distintas pautas de tratamiento, los resultados clínicos hasta el momento conocidos, así como el estudio de los costes de su utilización, son imprescindibles en la mejora de la práctica clínica, y constituye un instrumento muy poderoso en la promoción de un uso apropiado.

A pesar de la existencia de diversas guías, todavía existen importantes variaciones en la utilización de los distintos productos terapéuticos. Es obvia la necesidad de la cooperación de los profesionales para definir su uso adecuado, así como los parámetros requeridos para evaluar su eficacia y resultados. En este sentido, está demostrado que las Guías basadas en la evidencia científica, y elaboradas por profesionales, son herramientas eficaces para reducir las variaciones inapropiadas de la práctica clínica y dar así una prestación más adecuada y de más calidad a los pacientes.

Esta Guía va orientada a los profesionales sanitarios: médicos, enfermeras, y personal de laboratorio, encargados de la atención a los pacientes hemofílicos, en cuanto es sin duda de valor, al ofertar ayuda en la toma de decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas consideradas hasta hoy como más relevantes.

1. GUÍA TERAPÉUTICA

1.1. GRADO DE RECOMENDACIÓN - NIVELES DE EVIDENCIA

Acorde a los principios de la Medicina-basada en la Evidencia, se considera de interés la siguiente clasificación, que pueda ayudar, a dirimir en la elección terapéutica en determinadas situaciones concretas. Esta clasificación es la recogida en la Tabla 1 (*Cross-sectional guidelines for therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*), a su vez recogidas de la Guía de la *American College of Chest Physicians (ACCP)*¹

Nivel de Recomendación

El nivel 1 se refiere cuando los expertos están convencidos que los beneficios para el paciente son mayores que el riesgo potencial.

Serían de nivel 2 si no existen datos definitivos sobre riesgo-beneficio.

Nivel de Evidencia

Datos extraídos de estudios grandes, prospectivos y aleatorizados se designan como nivel A.

En caso de varios estudios prospectivos con resultados conflictivos o metodología defectuosa, como B.

En caso de estudios no aleatorizados o referencias aisladas, como nivel C. En caso de conclusiones ambiguas también como nivel C. (Ver Tabla 1)

| Nivel de Recomendación | Ratio Riesgo-Beneficio | Nivel de Evidencia | Evaluación Metodología Validez datos subyacentes | Clasificación Global | Implicaciones | Palabra Clave |
|------------------------|------------------------|--------------------|--|----------------------|---|---------------|
| 1 | Inequívoco | A | Estudio controlado y aleatorizado sin defectos metodológicos y resultados inequívocos | 1A | Recomendación válida para la mayoría de pacientes | “Debe” |
| 1 | Inequívoco | C+ | Estudio controlado no aleatorizado pero con datos inequívocos | 1C+ | Recomendación válida para la mayoría de pacientes | “Debe” |
| 1 | Inequívoco | B | Estudio aleatorizado con defecto metodológico. A pesar de datos inequívocos no son seguros por el defecto metodológico | 1B | Recomendación probablemente válida para muchos pacientes | “Debe” |
| 1 | Inequívoco | C | Estudios observacionales sin grupo control pero con resultados convincentes | 1C | Recomendación que puede ser cambiada si se dispone de más datos | “Sugiere” |
| 2 | Ambiguo | A | Estudio controlado y aleatorizado, sin reservas metodológicas pero con resultados conflictivos | 2A | Dependiente del caso individual se pueden tomar varias acciones | “Sugiere” |
| 2 | Ambiguo | C+ | Estudio controlado no aleatorizado, pero cuyos datos pueden ser extrapolados de otros estudios | 2C+ | Recomendar dependiente del caso individual | “Puede” |
| 2 | Ambiguo | B | Estudio aleatorizado con defectos serios | 2B | Recomendación dependiente del caso | “Puede” |
| 2 | Ambiguo | C | Estudio observacional o callado | 2C | Muy débil para recomendar | “Podría” |

Tabla 1

1.2. CONCENTRADOS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

Características

CONCENTRADOS DE FACTOR VIII

Concentrados de origen plasmático

El FVIII derivado del plasma se obtiene mediante combinaciones de técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio iónico, y cromatografía de afinidad. Según la concentración final de proteína, puede oscilar desde 1-50 UI/mg (pureza intermedia-alta) a 1.000-3.000 (ultra puro) (Tabla 2)

| Pureza (UI/mg de proteína) | Método de purificación |
|-------------------------------------|---|
| Ultra Puro (1.000-3.000) | FVIII plasmático, cromatografía de inmunoafinidad |
| Alta Pureza Convencional (50-1.000) | FVIII plasmático, cromatografía de intercambio iónico |
| Pureza Intermedia – Alta (1-50) | FVIII plasmático, separación convencional |

Tabla 2

Los concentrados son, a su vez, sometidos a procesos de inactivación viral ya sea por calor, tratamiento con solvente/detergente- (S/D) o filtración. El tratamiento por calor desnatura las proteínas y los ácidos nucleicos virales, lo que impide su replicación. El tratamiento con S/D destruye la membrana de los virus con cubierta lipídica, como son VIH, VHB y VHC, con lo que se elimina su capacidad infectiva. La mayor limitación del tratamiento con S/D es su incapacidad de inactivar virus carentes de cubierta lipídica, como son, el virus de la hepatitis A, hepatitis E y el parvovirus B19. La nanofiltración por otro lado posibilita la eliminación de los virus, incluidos

los carentes de cubierta lipídica. En aras a una mayor seguridad, es deseable la incorporación de dos métodos distintos que se complementen entre sí (doble inactivación).

Beriate P

Derivado del plasma purificado mediante cromatografía de intercambio iónico. El producto se somete a pasteurización en solución acuosa a 60° C durante 10 h. No se añade albúmina como estabilizante sino que se estabiliza con aminoácidos y sacarosa.

Fanhdi

Es un concentrado de FVIII del plasma de alta pureza. La solución del crioprecipitado se somete a precipitación en PEG y purificación posterior mediante cromatografía con ligando de heparina. Se somete a dos pasos de inactivación vírica: tratamiento con S/D, (mediante una combinación de TNBP y polisorbato 80) y tratamiento con calor terminal a 80°C durante 72 h tras la liofilización. Contiene cantidades terapéuticas del Factor von Willebrand (FvW).

Octanate

Se trata de un concentrado, de alta pureza, estabilizado con el FvW, purificado por cromatografía, y sometido a dos procesos de inactivación viral. El primero mediante tratamiento con S/D con solvente orgánico tri (n-butil) fosfato y el detergente Tween 80 (Polisorbato 80) con el fin de inactivar los virus de cubierta lipídica. En una segunda etapa se efectúa inactivación de virus con y sin cubierta lipídica, mediante tratamiento con calor en la fase final (100° C durante 30 minutos).

Haemate P

Concentrado que contiene FvW -cofactor de la ristocetina y Factor VIII:C. En su proceso de obtención el crioprecipitado se somete a una adsorción inicial con hidróxido de aluminio seguida por precipitación con glicina, que elimina el fibrinógeno del precipitado. Se introducen pasos para inactivación viral consistentes en pasteurización a 60° C durante 10 h. en presencia de estabilizantes antes de una segunda precipitación con cloruro sódico. Se añade albúmina antes

de su liofilización.

Wilate

Concentrado de alta pureza purificado por cromatografía de afinidad por intercambio iónico y precipitación múltiple que incluye FvW, con dos pasos dirigidos a la inactivación viral: solvente/detergente (TNPB/Triton x100) y calor seco terminal a 100° C durante 120 minutos. La formulación se estabiliza con sacarosa y glicina

Haemoctin

Es un concentrado de factor VIII plasmático de alta pureza, obtenido mediante cromatografía de intercambio iónico, y estabilizado con una concentración fisiológica del FvW. Durante el proceso de producción, se emplean dos procedimientos distintos de inactivación: el método del solvente/detergente (TNBP/ polisorbato 80) y el tratamiento con calor seco durante 30 minutos a 100°C. El producto final posee una actividad específica media de 100 UI por miligramo de proteína.

| Concentrados Plasmáticos | | | | | | |
|--------------------------|--|--|---|--|-----------------------|------------------------------------|
| Producto | Principio Activo | Presentaciones FVIII/FvW | Método fraccionamiento | Inactivación viral | Estabilización | Indicación aprobada |
| Beriate P | Factor VIII | 250,500,1000 | Cromatografía afinidad por intercambio iónico | Pasteurización | Sacarosa Glicina | Hemofilia A |
| Fanhdi | Proteínas, factor VIII, factor Von Willebrand | 250/300, 500/600, 1000/1200, 1500/1800 | Cromatografía afinidad a la heparina | S/D + 80° C, 72 h | Albúmina | Hemofilia A Enf. Von Willebrand |
| Octanate | Factor VIII humano | 250,500,1000 | Cromatografía afinidad por intercambio iónico Precipitación con AL (OH) ₃ | S/D + 100° C, 30' | Factor Von Willebrand | Hemofilia A |
| Haemate P | Factor VIII, factor Von Willebrand | 250/600, 500/1200, 1000/2400 | Precipitación múltiple | Pasteurización | Albúmina | Hemofilia A Enf. Von Willebrand |
| Wilate | Factor VIII humano, factor Von Willebrand humano | 450/400, 500/500, 900/800, 1000/1000 | Precipitaciones, cromatografía de intercambio iónico y de exclusión por tamaño | S/D + calor seco terminal 100° C 120', humedad residual controlada | Sacarosa, Glicina | Hemofilia A Enf. Von Willebrand |
| Haemoctin | Factor VIII humano | 250,500,1000. | Cromatografía de afinidad por intercambio iónico. | S/D + 100°C, 30' | Factor Von Willebrand | Hemofilia A |

Tabla 3

Concentrados de origen recombinante

Son los producidos mediante cultivos de células animales, en las que se ha introducido el gen humano del factor VIII, y en la que el factor es posteriormente aislado, inactivado para virus y purificado. Los productos de primera generación que en un principio utilizaban proteínas animales y/o humanas en el medio del cultivo celular, o el añadido de albúmina como estabilizante proteico en el producto final, ya no se utilizan. Los de segunda generación no tienen albúmina como estabilizante ya que es reemplazada por sustancias no proteicas. Finalmente, los de tercera generación no contienen ningún tipo de proteína ni animal ni humana. Tales modificaciones aportan como avance significativo, la disminución del riesgo de transmisión de agentes infecciosos de origen humano o animal.

Productos Recombinantes

Kogenate y Helixate NexGen.

Son productos recombinantes idénticos, distribuidos bajo nombres comerciales distintos y por dos compañías distintas. Utilizan una línea celular renal de crías de hámster (*baby hamster kidney*, BHK). El factor recombinante secretado (octocog alfa) es sometido a numerosos pasos de purificación, incluida la filtración sobre gel con cromatografía de intercambio iónico/cromatografía por exclusión de tamaño, y un método doble de cromatografía de inmunofinidad. A la vez utiliza un anticuerpo monoclonal murino. Son considerados productos de segunda generación, e incluyen un paso de inactivación viral específica (tratamiento con S/D), así como la estabilización del producto en su formulación final con sacarosa. Sin embargo, la albúmina sí participa en el medio de cultivo celular.

Advate

Para su producción genes del FVIII y del FvW son introducidos en células de ovario de hámster chino (*Chinese hamster ovary*, CHO). El proceso de purificación incluye un paso de cromatografía por inmunofinidad y un paso dedicado de inactivación viral por tratamiento con solvente-detergente.

El FvW actúa como estabilizador del FVIII en el cultivo celular, sin que finalmente el FvW esté presente en el producto final. Además de en la formulación final, en su proceso de fabricación no participan productos de origen animal en el medio de cultivo de igual manera que en los anticuerpos monoclonales empleados en su purificación.

ReFacto AF

Factor VIII producido mediante tecnología de ADN recombinante en células CHO. El gen del FVIII que se introduce está modificado, de forma que codifica un FVIII humano modificado (morotocog alfa), glicoproteína con 1438 aminoácidos, y obtenido mediante la eliminación de la mayor parte de la región responsable de la codificación del dominio B. El proceso de purificación conlleva cuatro métodos distintos. En el proceso de fabricación se ha eliminado toda proteína exógena, ya sea de origen humano o animal en el proceso de cultivo celular, en la purificación o en la formulación final.

| Productos Recombinantes | | | | | | | |
|-------------------------|------------------|--------------------------------------|--------|--|-----------------------------------|---------------------|----------------------|
| Producto | Principio Activo | Presentaciones | Origen | Método fraccionamiento | Inactivación viral | Estabilización | AE s/alb UI/mg FVIII |
| Helixate NexGen | Octocog Alfa | 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000 | BHK | Recombinante: cromatografía de intercambio de iones y de inmunofinidad | TNBP/Polisorbato 80 | Sacarosa | 2600-6800 |
| Kogenate r | Octocog Alfa | 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000 | BHK | Recombinante: cromatografía de intercambio de iones y de inmunofinidad | TNBP/Polisorbato 80 | Sacarosa | 2600-6800 |
| Advate | Octocog Alfa | 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000 | CHO | Recombinante | TNBP/Polisorbato 80. Triton X 100 | Trehalosa y Manitol | 4.000-10.000 |
| ReFacto AF | Morotocog Alfa | 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000 | CHO | Recombinante | TNBP/Polisorbato 80. Triton X 100 | Sacarosa | 13.000 |

Tabla 4

CONCENTRADOS DE FACTOR IX

Concentrados de origen plasmático

FIX Grifols

En el proceso, el sobrenadante de la Fracción I (obtenida por tratamiento con etanol al 8%) se somete a cromatografía de intercambio iónico y posteriormente a otra de sefarosa. Después se realiza tratamiento con S/D (mediante una combinación de TNBP y polisorbato-80), se purifica de nuevo, (por cromatografía de metal quelante) y se somete a un segundo procedimiento de inactivación viral mediante nanofiltración.

Mononine

A partir de un concentrado de complejo protrombínico, tras cromatografía de intercambio iónico y otra de inmunofinidad con columna que contiene un anticuerpo monoclonal anti-FIX. El Factor IX (FIX) se eluye utilizando tiocianato sódico, el cual se elimina por diálisis y filtración. El doble ultrafiltrado permite el paso del FIX, a la vez que, retiene los virus. Posteriormente nueva cromatografía en gel de aminohexil-sefarosa para la eliminación de trazas residuales de anticuerpos murinos. Tras la elución del gel, se liofiliza el FIX.

Immunine

Fabricado mediante cromatografía de intercambio iónico y de interacción hidrofóbica, es sometido a doble inactivación vírica mediante Tween-80 y calor-vapor húmedo en dos fases.

Octanine

Al igual que otros concentrados de factor IX, el sobrenadante de la fracción I se somete a cromatografía de intercambio iónico. Se inactiva con S/D, se purifica mediante varias cromatografías y nanofiltración.

| Concentrados Plasmáticos | | | | | |
|--------------------------|---------------------|-----------------|--|---|--------------------|
| Producto | Principio Activo | Presentaciones | Método fraccionamiento | Inactivación viral | AEs/ alb UI/mg FIX |
| Factor IX Grifols | Factor IX proteínas | 500, 1000, 1500 | Precipitación y cromatografía múltiple | Solvente/ detergente; 15nm | 150 |
| Mononine | Factor IX | 500, 1000 | Cromatografía de inmutofinidat | Tiocianato de sodio y ultrafiltración | 190 |
| Immunine | Factor IX | 600, 1.200 | Cromatografía de intercambio de iones y de interacción hidrofóbica | Polisorbato 80 y calor por vapor, 60°C, 10h. 190 mbar, luego 80°C, 1h, 375 mbar | Aprox. 100 |
| Octanine | Factor IX | 1000 | Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad | TNBP/ polisorbato 80 y nanofiltración | 100 |

Tabla 5

Concentrados de origen recombinante

Benefix

El FIX recombinante (nonacog alfa) es expresado por células CHO y purificado tras cuatro pasos cromatográficos secuenciales y un paso final de filtración para retención vírica. Las células CHO crecen y producen FIX recombinante en un medio de cultivo carente de suero al que no se añade ningún componente proteico. Tras la purificación, el FIX recombinante se dializa y se filtra en una formulación exenta de albúmina y se liofiliza.

PRODUCTOS PARA PACIENTES CON INHIBIDOR

FEIBA (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*)

Se trata de un concentrado derivado del plasma de complejo protrombínico de factores activados. El producto se prepara a partir del sobrenadante del crioprecipitado, tras una serie de pasos de purificación, adsorción y filtración. El producto se calienta al vapor inicialmente a 60°C durante 10 h, y después durante 1 hora adicional, a 80°C bajo presión atmosférica aumentada (375 mbares) antes de su liofilización.

NovoSeven (Factor VIIa recombinante, rFVIIa)

Es un producto recombinante producido en forma de glucoproteína de una sola cadena (406 aminoácidos, 50 kDa), a partir de una línea de células BHK transformadas genéticamente. Se somete a purificación mediante cromatografía de intercambio iónico e inmunofinidad, utilizando anticuerpos monoclonales murinos. Durante la purificación, el rFVII se convierte en la forma activada de dos cadenas. El paso de fabricación incluye un paso de nanofiltración para la eliminación vírica. El rFVIIa se formula como preparación liofilizada en el vial final, sin que se añada albúmina.

| Factor | Presentaciones | Origen | Método de Purificación | Inactivación | Indicaciones aprobadas |
|---------------------|----------------|--------|------------------------|--------------|---|
| Feiba aCCP | 500, 1000 UF | Plasma | Adsorción sobre resina | Calor húmedo | Hemofilia A + I |
| Novoseven rFVIIa | 1,2,5 mg | BHK | CII + Inmunofinidad | S/D | Hemofilia A/B+I Déficit FVII Hemofilia Adquirida Trombastenia de Glanzmann |

Tabla 6

Conservación

De manera general, los concentrados deben almacenarse protegidos de la luz por lo que es importante mantener los viales/jeringas en el embalaje original. La temperatura de almacenamiento estándar oscila entre 2° C y 8° C (mantener en nevera). Algunos concentrados pueden almacenarse temporalmente a temperatura ambiente (inferior a 25° C).

Después de la reconstitución

Algunos concentrados han mostrado estabilidad físico-química durante un período de hasta 24 horas post-reconstitución. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe usarse **inmediatamente**.

Se recomienda consultar con el Servicio de Farmacia del hospital las condiciones particulares de conservación de cada medicamento o revisar la última ficha técnica autorizada, en el enlace adjunto: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

1.3. TERAPIA HEMOFÍLICA EN NIÑOS Y ADULTOS

Las siguientes recomendaciones se basan en referencias de consenso^{1,2,3,4,5} y en la revisión de la literatura sobre terapia de la Hemofilia^{5,6,7,8,9,10}

Los criterios sobre los que se basan son:

Objetivo principal de la terapia:

- Prevenir la hemorragia
- Tratamiento de la hemorragia en sí, sus complicaciones y secuelas
- Mantener / restaurar la función articular
- Integrar a los pacientes en la vida social normal

Otros criterios a considerar debido a su influencia serían:

- Grupos concretos de pacientes:

- Edad (los niños muy pequeños requieren dosis mayores)
- Historia médica
- Gravedad
- Formación de inhibidores
- Variaciones individuales en la recuperación y vida media
- Situación clínica:
 - Frecuencia y ubicación de la hemorragia
 - Estado de la articulación
 - Posibles enfermedades concomitantes (VHC, VHB y VIH)
 - Otras indicaciones con carácter individual

- Situación social, deseos del paciente y experiencia del médico.

Recomendaciones

Las recomendaciones sobre la dosis inicial son a partir de una media de dosis que puede y debe ser adaptada a necesidades individualizadas.

| | |
|--|------------|
| El tratamiento debe ser llevado a cabo en un Centro de Hemofilia ^{4,5,11} | 1C+ |
|--|------------|

Indicaciones

Principios del tratamiento

| | |
|--|------------|
| Se tratarán a demanda los episodios hemorrágicos espontáneos o traumáticos si la hemorragia es manifiesta ^{12,13} | 1C+ |
| Se aplicará terapia sustitutiva profiláctica a niños y adolescentes con hemofilia grave con el fin de prevenir la artropatía hemofílica ^{14,15,16,17,18,19} | 1A |
| Se aplicará terapia sustitutiva profiláctica en adultos con el fin de prevenir el desarrollo de artropatía y sus consecuencias ^{14,20,21} | 2C+ |
| Se administrará tratamiento sustitutivo antes y después de las intervenciones quirúrgicas | 1C+ |
| Se administrará terapéutica profiláctica temporal para períodos de mayor ejercicio físico o stress psíquico (rehabilitación, exámenes...) ^{3,5} | 1C |

Dosis y modo de administración

Existen varias publicaciones sobre las dosis concretas a administrar^{3,5,7,8,22,23,24,25}

La actividad de los factores de coagulación se expresa en unidades (U.I.) que corresponden al 100% de actividad del factor en 1 ml de plasma de donantes sanos. La administración de 1 UI/Kg de peso aumenta 1-2% de su nivel en plasma.

En general, los pacientes con enfermedad grave aumentan 1% después de la primera inyección mientras que el aumento del 2% solo se produce cuando se consigue un equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular.

Los pacientes con hemofilia A grave o moderada, se tratan exclusivamente con Factor VIII, mientras que los que presentan hemofilia A leve, pueden ser tratados con DDAVP (1-deamino-8-D-arginina-vasopresina) salvo en casos de hemorragia grave o cirugía mayor. Antes de la administración de DDAVP se debe conocer el índice de respuesta biológica^{26,27}

Administración

- El tratamiento sustitutivo se administra lentamente en inyección i.v
- El DDAVP se administra por vía endovenosa o intranasal y debe considerarse como primera opción terapéutica en pacientes con hemofilia A leve y hemorragias leves o moderadas o procedimientos invasivos menores.
- Una forma de administración excepcional para grandes cirugías o episodios hemorrágicos graves es mediante infusión continua. En estos casos se puede reducir la dosis total pero se debe tener en cuenta el posible aumento potencial de inhibidor especialmente en pacientes con hemofilia leve.
- La dosis recomendada representa un rango de dosis estándar de inicio. Las siguientes se calculan mediante la recuperación del nivel de factor en plasma y la vida media.

Tratamiento sustitutivo a demanda en niños

- Se ajustará la dosis a cada situación clínica
- Duración: hasta el cese de la hemorragia
- En los niños pequeños debe considerarse que la vida media es más corta, por lo que las dosis deben administrarse más frecuentemente; es necesaria la monitorización para el tratamiento de las hemorragias graves y en caso de intervención quirúrgica ^{28,29}

Como norma general la hemofilia moderada es tratada a demanda a dosis similares a la aplicada en la grave. Con la excepción de casos de hemorragia grave o cirugía mayor, los niños mayores de 4 años con hemofilia leve pueden ser tratados con DDAVP (1-deamino-8-D-arginina-vasopresina) a dosis de 0,3 µg/Kg o mediante spray nasal^{10,26}

Tratamiento sustitutivo a demanda en adultos

Como regla general, la hemofilia moderada se trata a demanda. Los procedimientos y dosis son similares a la hemofilia grave.

| | |
|---|-----------|
| Con la excepción de casos de hemorragia grave o cirugía mayor, los pacientes con hemofilia leve, se tratarán con DDAVP intravenoso a dosis de 0,3 µg/Kg o spray nasal | 1C |
|---|-----------|

La dosis para tratamiento a demanda son:

| <u>Indicación / Tipo Hemorragia</u> | <u>Dosis inicial media (UI/Kg)</u> | 1C |
|--|------------------------------------|-----------|
| Hemorragia en articulación y músculo | 20-40 | |
| Hemorragia grave | 50-80 | |
| Hemorragia en tejidos blandos <ul style="list-style-type: none"> • Grave o excesiva (cerebro, lengua, tunel carpiano, retro-peritoneal, femoral, parto, muscular) | 40-60 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Menor (piel o músculo) | 15-30 | |
| Hemorragia en mucosas y urogenital | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal y cavidad oral | 30-60 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis | 20-40 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria | 20-40 | |
| Cirugía <ul style="list-style-type: none"> • Mayor o muy sangrante (ej: amigdalectomía) | 50-80 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Menor (ej: extracción dental, hernia) | 25-40 | |

1.4. TRATAMIENTO NEONATAL

La incidencia exacta de sangrado en los pacientes con hemofilia durante el período neonatal no está bien establecida, pero se considera alrededor de un 20-44%¹. La hemorragia intracraneal (HIC) aparece en un 3,5-4% de los neonatos con hemofilia aunque como tal podría ser mayor si se incluyen las asintomáticas^{1, 2}.

Al objeto de evitar complicaciones hemorrágicas en estos pacientes, se precisa de protocolos elaborados por equipos multidisciplinares formados por los profesionales implicados en su manejo, como obstetras, neonatólogos y hematólogos^{3,4}

Seguimiento del embarazo materno

Si la gestante tiene antecedentes familiares, el seguimiento del embarazo y la planificación del parto deben realizarse en un centro de tratamiento de hemofilia (CTH) que disponga de la suficiente experiencia en el manejo de estas situaciones.

Determinación de sexo fetal

Conviene conocer el sexo fetal antes del parto con vistas a una planificación correcta y para evitar posibles complicaciones.

Se puede también determinar el sexo fetal bien con ecografía entre la 18-20 semana o mediante amniocentesis durante el tercer trimestre de la gestación.

Vía del parto

La vía del parto influye en el riesgo de desarrollar una hemorragia cerebral incluso en fetos sin trastornos de la coagulación⁵.

El riesgo es mayor en partos instrumentales en los que se utilizan fórceps o ventosa en el momento del expulsivo⁶, seguido de las cesáreas realizadas tras un trabajo de parto prolongado. Si bien el hecho de ser portadora gestante de un varón hemofílico, no es contraindicación para el parto vaginal, si se debe evitar el parto instrumental. Debido a que la necesidad de utilización de

fórceps o ventosa no es predecible hasta el momento del expulsivo, son muchos los que consideran que la mejor opción para portadoras que esperan un varón con hemofilia es una cesárea electiva⁷.

Monitorización fetal durante el parto

Se deben evitar monitorizaciones internas fetales durante el parto pues se asocian a mayor número de hemorragias.³

Diagnóstico de hemofilia en el neonato

Para determinar la existencia o no de la enfermedad en el neonato, suele ser suficiente una determinación del factor deficitario en sangre de cordón umbilical, asegurándonos de la no contaminación con sangre materna que pudiera falsear los resultados. De este modo evitamos realizar una venopunción en un neonato con posible coagulopatía. En casos en los que no es posible su realización o se dude de la fiabilidad de los resultados, se obtendrá una muestra del neonato por venopunción seguida de compresión manual durante al menos 15 minutos³.

En la muestra obtenida se realizará un estudio de coagulación basal que incluya el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y la dosificación de FVIII ó FIX según proceda. Hay que tener en cuenta que el TTPa será alargado en pacientes con hemofilia grave, pero que puede ser normal en pacientes con hemofilia moderada o leve. Por este motivo aunque TTPa sea normal se debe realizar una dosificación de FVIII ó FIX si existen antecedentes familiares o sospecha alta de hemofilia.

Los niveles de FVIII en el neonato son semejantes a los del adulto o ligeramente disminuidos, de tal forma que permite el diagnóstico en el momento del nacimiento, excepto en pacientes con hemofilia A leve que arroja resultados en el límite bajo de la normalidad y en los que será necesario repetir el estudio a los seis meses de edad.

En pacientes con antecedentes familiares de hemofilia B, conviene recordar que los niveles de FIX, al igual que otros factores vitamina K dependientes, están por debajo de los valores normales hasta el sexto mes de vida. Por este motivo, exceptuando los pacientes con hemofilia

B grave en los que el diagnóstico es claro desde el momento del nacimiento, se deberá repetir la dosificación de FIX. En este sentido, existe controversia sobre cuál es el mejor momento para su repetición, que oscila entre los 6 y 12 meses de vida para algunos autores y entre 3 y 6 meses para otros.^{3,8}

Una vez diagnosticado de hemofilia debe ser referido lo antes posible a un CTH con el fin de que se haga un correcto seguimiento por parte de especialistas en el cuidado de este tipo de pacientes. Asimismo, se deberá dar información a los padres para detectar eventuales sangrados una vez que haya recibido el alta hospitalaria. Puede ser conveniente entregar a los padres una dosis de concentrado de factor para una primera administración en su domicilio en caso de sangrado.

Pruebas metabólicas

En los pacientes con sospecha de hemofilia se debería retrasar su realización hasta confirmar o no el diagnóstico, en cuyo caso la prueba se realizará mediante venopunción seguida de compresión manual durante al menos 15 minutos.

Administración de vitamina K

En pacientes con sospecha de hemofilia se recomienda administrar la vitamina K por vía intravenosa a través de los vasos umbilicales⁹. En caso de que no sea posible, otra alternativa es la administración por vía oral, con dosis de carga de 1 mg seguida de 25 ug durante varios días^{3,10,11}

Vacunación

En pacientes con hemofilia no se deben administrar vacunas por vía intramuscular, pues el riesgo de sangrado es mayor. La gran mayoría de las vacunas disponibles en la actualidad, incluso aquellas que se administran por vía intramuscular, se pueden administrar también por vía subcutánea, siendo ésta la vía recomendada en estos pacientes¹². Una vez administrada, se debe comprimir la zona de punción durante cinco minutos. Aunque en la mayoría de los casos se consigue una respuesta inmune adecuada, es posible que no se alcance el mismo grado de

protección cuando una vacuna intramuscular se administra por vía subcutánea. Requiere de controles y revacunación en caso necesario.^{12,13}

Se debe evitar la administración de vacunas junto con concentrados de factor con el fin de minimizar aquellos elementos que pudieran estimular el sistema inmune y, por lo tanto, la posibilidad de que se generen anticuerpos inhibidores. Por este motivo, no se recomienda la administración de vacunas en el mismo día que el factor, sobre todo durante las primeras exposiciones¹⁴

Técnicas de imagen para detección de sangrado

Se recomienda la realización de ecografía cerebral en las primeras 24-48 horas de vida al paciente con hemofilia grave para descartar sangrados intracraneales subclínicos. Si bien es importante considerar que no es la técnica de imagen más sensible para detectar sangrados en la fosa posterior ni hemorragias subdurales, siendo éstas últimas el sangrado más frecuente en este grupo de edad³.

En neonatos con síntomas de HIC o con hemorragia extracraneal (HEC) documentada, son necesarias otras técnicas como la tomografía axial computerizada (TAC) ó la Resonancia Magnética (RM)¹⁵, incluso aunque la ecografía cerebral haya sido normal.

Administración de tratamiento con concentrado de factor

No se recomienda la administración profiláctica de factor en neonatos con hemofilia. Solamente se recomienda en partos traumáticos (parto instrumental o prolongado) o en recién nacidos pretérmino^{3,15}

En caso de hemorragia documentada, el tratamiento con concentrados de FVIII ó FIX recombinante es el tratamiento de elección para estos pacientes y deben ser administrados lo antes posible. Durante el tratamiento se deben monitorizar estrechamente los niveles del factor deficitario para ajustar correctamente la dosis, evitando infradosificaciones, sobredosificaciones, así como el incremento del riesgo de inhibidor. Los neonatos tienen una farmacocinética

diferente, con menor recuperación y un mayor aclaramiento, por lo que pueden requerir dosis mayores³

Manejo de neonatos posibles portadores de la enfermedad

En estos casos y debido al bajo riesgo de sangrado se deben manejar con los protocolos habituales sin precauciones especiales.

1.5. CONSEJO GENÉTICO EN PORTADORAS

La hemofilia es una alteración de transmisión hereditaria, conocida desde la antigüedad. Tanto la hemofilia A como la B presentan un comportamiento clínico y una transmisión hereditaria semejante (“ligada al sexo”). La padecen fundamentalmente los varones, y su transmisión es por línea materna. El patrón de herencia es consecuencia de que los genes que los codifican se encuentran localizados en el cromosoma X.

Uno de los objetivos en el diagnóstico de la hemofilia es identificar, dentro de los grupos familiares, las probables portadoras. Las portadoras seguras, son aquellas que son hijas de paciente hemofílico, o las que tienen antecedentes por vía materna con un hijo afecto. Se requiere de estudios genéticos para saber la mutación exacta en cada familia determinada. En aquellas en las que aparece la enfermedad *de novo* (sin antecedentes) se debe verificar si la madre es portadora o no. Si así fuera, se estudiará a otras mujeres, en edad fértil, de dicho grupo familiar y descartar así otras posibles portadoras¹.

El diagnóstico genético se basa en dos tipos de estudios:

- Directos: que tratan de identificar la mutación responsable.
- Indirectos: en casos en los que no se consiga detectar alteración alguna que justifique la enfermedad.

Al estudiar el gen del factor VIII se comprueba que se compone de unos 186.000 pares de nucleótidos (186 kb). Consta de 26 exones (zonas que codifican la proteína del factor VIII) y 25 intrones (o zonas reguladoras, no codificantes, que se disponen en la secuencia del gen entre los exones). Su estudio resulta complejo, pues cualquier alteración (cambio de un nucleótido por otro, pérdida de un fragmento del gen, etc.) puede ser la responsable de la enfermedad en una familia concreta. Existen en cualquier caso, una serie de alteraciones más frecuentes. Así, en un 35-45% de los casos de hemofilia A grave se detecta la inversión del intrón-22, mientras que en un 5% se encuentra inversión del intrón-1 del gen F8². Otras posibles alteraciones genéticas caso de enfermedad grave son: pérdida de un fragmento del gen (deleción), mutación puntual de un nucleótido que genera un codón de parada de síntesis de la proteína, o la pérdida o inserción de uno o dos nucleótidos, que cambia el sentido y orden de lectura. En casos de hemofilia A leve

o moderada, la causa más frecuente es una mutación puntual de un nucleótido que da lugar a la sustitución de un aminoácido por otro, con disminución subsiguiente de su secreción a la sangre o de su función coagulante³.

El gen del factor IX se compone de unos 33.500 pares de nucleótidos (33,5 kb), y consta sólo de 8 exones (zonas que codifican para la proteína del factor IX) y de 7 intrones. Las alteraciones más frecuentes son deleciones y mutaciones puntuales del tipo codón de parada.

En la hemofilia B se realiza la secuenciación del gen de forma directa (es decir la determinación de toda la secuencia de nucleótidos del gen F9), mientras que en la hemofilia A el abordaje de su estudio depende de la gravedad. Así, en los casos graves, se comienza por estudiar la posible presencia de inversiones del intrón 1 y 22 por PCR (reacción en cadena de la polimerasa); si resulta negativa, se intentan localizar las regiones del gen con posibles mutaciones mediante métodos de “barrido” para después secuenciar sólo la zona anómala. Sólo en los casos en que todo lo anterior es negativo, se secuenciaría completo el gen F8.

Se necesita, al menos, un varón hemofílico vivo en la misma familia para abordar el estudio indirecto. Aporta menor capacidad de detección y de información, debido al posible intercambio de material genético entre los dos cromosomas X en las mujeres (recombinación genética homóloga). Se realizan generalmente mediante enzimas (enzimas de restricción), por lo que también se les conoce como “estudios de polimorfismos de restricción”, o de detección de “repetición de nucleótidos en tandem” en determinadas zonas del gen. Requiere así mismo de muestras de miembros de varias generaciones y núcleos familiares, así como de las parejas, para la interpretación correcta de los resultados.

Una vez es identificado el defecto genético en las portadoras, es posible analizar de forma rápida y con total garantía, la presencia de la mutación en otros familiares. El consejo genético tiene como objeto facilitar adecuada información que les capacite en la toma de decisión acerca de las opciones reproductivas posibles⁴.

El asesoramiento genético puede resultar complejo en algunas circunstancias, como es el caso de familias con mosaicismos en las que existe más de un hermano hemofílico pero sin otros

afectos en generaciones anteriores, o también en casos esporádicos, cuando no es posible disponer de muestra del paciente.

Diagnostico prenatal

El diagnostico prenatal se lleva a cabo, una vez la portadora queda embarazada en el intento de conocer si el feto es hemofílico. Ofrece la oportunidad de tener hijos varones sanos, restringiendo la opción del aborto sólo a los casos de fetos varones afectados. Se precisa que la portadora disponga del estudio genético. La obtención de ADN fetal se realiza mediante biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) o por amniocentesis. En la actualidad, la técnica de elección es la BVC la cual permite, mediante cultivo celular, determinar el cariotipo, y con ello el sexo del feto; la exclusión de cromosomopatías, y el estudio mediante análisis directo de la mutación, o indirecto, por medio de polimorfismos⁵.

La biopsia de BVC, se realiza bajo visión ecográfica entre las 10 a 12 semanas de gestación, y la vía de abordaje es o abdominal o transcervical, según la localización de la placenta. Presenta la ventaja, frente a la amniocentesis, de conseguir un diagnóstico más precozmente. Por otro lado si la madre es portadora de hemofilia, con niveles bajos de FVIII o FIX, es importante confirmar los niveles previos. El FVIII se incrementa durante la gestación mientras que el FIX permanece estable. Si los niveles son inferiores al 50% debe recomendarse tratamiento antes de realizar la BVC.

La técnica no está totalmente exenta de riesgo para el feto (0,5-1%) o para la madre.

Diagnóstico genético preimplantatorio (DGP)

Las técnicas son de aplicación clínica reciente. En España, la primera gestación lograda tras DGP fue en 1994, en la que se seleccionó el sexo del feto, al ser la madre portadora de hemofilia. El DGP es una técnica consistente en la realización del análisis genético a preembriones obtenidos por técnicas de fecundación *in vitro*, antes de ser transferidos al útero, lo que posibilita la selección de aquellos libres de carga genética asociada a hemofilia. Combina la fecundación *in vitro* (FIV) mediante técnica de microinyección espermática (ICSI), y el diagnostico genético por hibridación *in situ*. La fecundación *in vitro* es iniciada mediante

estimulación ovárica con el objetivo de provocar el desarrollo de varios folículos ováricos, y aumentar así las posibilidades de éxito en cada ciclo⁶.

El diagnóstico genético se realiza habitualmente por hibridación *in situ* fluorescente, tras biopsia embrionaria, en uno o dos blastómeros del embrión en estadio de 6-8 células, aproximadamente el día 3 del desarrollo embrionario. Aquellos embriones del sexo femenino, son los seleccionados para su implantación en el útero. El porcentaje de “seguridad” diagnóstica es del 99%. La eficacia global del DGP depende del número de embriones disponibles y la tasa de recién nacidos, es de alrededor del 15%.

Otras estrategias empleadas en el DGP son el análisis específico de la mutación usando enzimas de restricción, secuenciación y análisis de haplotipos^{7,8}.

Otras alternativas a la fecundación in vitro

En casos de portadoras que no deseen someterse a un diagnóstico genético prenatal o preimplantatorio, la utilización de ovocitos de donante es otra alternativa a considerar.

Diagnóstico prenatal no invasivo

Se sabe desde hace años que células fetales pueden atravesar a la circulación materna. Actualmente el estudio del ADN fetal libre en suero o plasma materno permite entre otros, la determinación del grupo Rh y del sexo fetal. El ADN fetal puede ser detectado a partir de la 7ª semana de gestación. El sexo es determinado por PCR fluorescente mediante ampliación de la secuencia SRY o DYS14 (solo unida al ADN del varón). **En el caso de resultado negativo (ausencia de secuencia SRY), puede ser utilizado para reconocer el sexo femenino del feto evitando así procedimientos invasivos, a la vez que permite continuar con la gestación^{9,10}.** Muchos centros prefieren confirmar el diagnóstico prenatal de forma no invasiva por medio de una ecografía 3 D fetal donde la determinación del sexo fetal se basa en la dirección en la que apunta la tuberosidad genital, (craneal en los varones, caudal en las mujeres) estudiada en el plano medio-sagital. La determinación ecográfica del sexo fetal tiene una tasa de precisión del 98,3% cuando el diámetro biparietal es 22-23 mm o a partir de ellas 13 semanas¹¹

1.6. TERAPIA PROFILÁCTICA

Introducción

Se entiende como profilaxis el tratamiento sustitutivo continuado de larga duración, consistente en la administración intravenosa regular de concentrados del factor deficitario, con el objetivo de prevenir la aparición de hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica¹.

Las distintas modalidades de tratamiento profiláctico^{2,3,4} se dividen en:

- Profilaxis primaria (PP) que consiste en la infusión regular de concentrados del factor deficitario, que se mantiene durante más de 46 semanas al año, y es iniciada antes de la aparición de alteraciones articulares
- La profilaxis secundaria (PS): Similar a la anterior, pero que comienza cuando ya existe lesión articular.

Recomendaciones internacionales

Desde 1994, la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) recomiendan el tratamiento profiláctico continuado⁵. Ya entonces, el Comité Médico y Científico de la Fundación Nacional de Hemofilia de Estados Unidos (MASAC), tras la experiencia sueca en profilaxis⁶, recomendó iniciar en niños con hemofilia grave un régimen de PP a partir del primer o segundo año de edad⁷. En 1994 en Canadá y en 1996 en los Países Bajos, la propuesta de tratamiento fue la misma^{6,8}. Posteriormente, a pesar de la escasez de estudios controlados, la profilaxis fue universalmente aceptada como tratamiento estándar en niños hemofílicos graves en países con suficientes recursos sanitarios⁹. En el año 2001, el MASAC reafirma las consideraciones previas en relación con la profilaxis como la modalidad de tratamiento óptimo en pacientes con hemofilia grave de cualquier edad¹⁰.

En agosto del 2007, Manco-Johnson et al⁴ publican los resultados de un estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico en el que, por primera vez, se establece evidencia científica de la eficacia del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda (TD) en niños con hemofilia grave. Hoy día, existe consenso en que el tratamiento de elección para prevenir la artropatía en niños con hemofilia grave es la PP, la cual debe iniciarse antes de la aparición de lesiones

articulares. Otros motivos para una instauración de la profilaxis temprana son: la prevención de la aparición de hemorragias graves que puedan comprometer la vida del paciente, y su posible participación en la prevención del desarrollo de inhibidores¹¹.

Profilaxis en Niños

1. Concepto

La simple observación de que los hemofílicos leves y moderados presentan menor incidencia de procesos hemorrágicos articulares sugirió que la infusión continuada de FVIII 3 veces por semana en la HA o de FIX 2 veces por semana en la HB podría proteger a los enfermos graves de la artropatía invalidante¹².

El estudio "[Joint Outcome Study](#)" (JOS)¹³, aleatorizado en el que se compara la eficacia del tratamiento "a demanda" con la profilaxis tras cinco años de seguimiento, pone en evidencia que, las hemorragias y el daño óseo-articular fueron menores en el grupo que recibió profilaxis.

Los resultados recientes del estudio aleatorizado ESPRIT¹⁴, confirman así mismo la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento "a demanda".

Como el número de episodios hemorrágicos articulares que conducen al deterioro articular irreversible no es conocido es recomendable no demorar el inicio de la profilaxis tras la primera hemorragia intraarticular^{15,16}.

2. Finalidad

La finalidad es la consecución de un desarrollo músculo-esquelético normal así como evitar que nuevas hemorragias pongan en peligro la vida.

3. Definición y Clasificación

La [European Paediatric Network for Haemophilia Management](#) (PEDNET)¹⁷ la define como la administración continuada de factor durante un mínimo de 46 semanas/año. La profilaxis puede ser **primaria** o secundaria y se clasifica a su vez como:

- **Profilaxis primaria A:** Tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) iniciada después de la primera hemorragia articular y antes de los 2 años de edad.
- **Profilaxis primaria B:** Tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) que comienza antes de los 2 años de edad, sin necesidad de hemartrosis previa.
- **Profilaxis secundaria A:** Tratamiento regular y continuado (a largo plazo) que comienza después de dos o más hemorragias articulares o a una edad superior a los 2 años.
- **Profilaxis secundaria B:** Tratamiento regular, pero intermitente (a corto plazo), debido a hemorragias frecuentes, o que se establece con motivo de cirugía, rehabilitación etc.

4. Profilaxis primaria: modalidades

Se conocen cuatro regímenes (Tabla 7).

| Regímenes | Dosis de FVIII | Dosis de FIX | Inicio | Incremento de dosis |
|--|--|--|--|---------------------|
| Malmö (dosis completa) | 25-40 U/kg ⁻¹ 3 × semana | 20-40 U/kg ⁻¹ 2 × semana | Antes de la 1. ^a hemartrosis | Infrecuente |
| Holandés (dosis intermedias) | 15-25 U/kg ⁻¹ 2 o 3 × semana | 30-50 U/kg ⁻¹ 1 o 2 × semana | Después de la 1. ^a hemartrosis | Habitual |
| Canadiense (dosis escalonada o adaptada) | 50 U/kg ⁻¹ 1 × semana | 48 U/kg ⁻¹ 2 × semana | Después de la 1. ^a hemartrosis | Habitual |

Tabla 7

- El **régimen de Malmö**, o *de dosis completa*¹². Es el régimen de referencia y el que goza de mayor aceptación.

Se inicia a la edad de 1 ó 2 años, o incluso antes, (antes de la primera hemorragia intraarticular) y se mantiene durante toda la vida.

Consiste en la administración de 25 a 40 U/kg de FVIII tres veces por semana o a días alternos, en niños con hemofilia A, y de 30 a 40 U/Kg en el caso del FIX dos veces por semana, o tres, en función de la respuesta clínica en niños con hemofilia B. Cuando se inicia el tratamiento antes del año de edad, las infusiones se plantean de modo **escalonado**, de manera tal que al principio es de una semanal, y va en aumento paulatinamente, hasta alcanzar el número total deseado.

- El **régimen holandés**, o de *dosis intermedia*¹⁸. Modifican las dosis o la frecuencia de infusión en función de la respuesta clínica (relativa a la incidencia de hemorragias). Las dosis empleadas son de 20-40 U/kg de FVIII administradas 2 ó 3 veces a la semana y 30-40 U de FIX infundidas 1 ó 2 veces a la semana. Se incrementan de acuerdo a la tendencia hemorrágica y siempre con la finalidad de evitar hemartrosis espontáneas.
- **Régimen canadiense**, o de *dosis escalada*^{19,20}. Se trata de un protocolo complejo en el que también se modifica las dosis o la frecuencia de infusión en función de la respuesta clínica. Incluye estudios farmacocinéticos individualizados.

Los niños inician la profilaxis a la edad de 1 y 2 años con 50 U/kg administrados una vez a la semana (paso 1).

Se les efectúa una evaluación clínica cada 3 meses. En aquellos que experimenten 3 hemorragias en la misma articulación o 4 hemorragias totales desde la última visita se incrementa la dosis a 30 U/kg administradas dos veces a la semana (paso 2). Si en la siguiente visita se observan episodios hemorrágicos, se incrementan las infusiones a 25 U/kg en días alternos (paso 3).

5. Profilaxis y desarrollo de inhibidor

El efecto protector de la profilaxis se ha demostrado en estudios de cohortes retrospectivos^{21, 22,23,24}y, más recientemente en estudios prospectivos. Se observó reducción del riesgo de presentar inhibidor del 70%, en el grupo de niños que inició profilaxis en comparación con los tratados "a demanda"²⁵. En otro estudio la introducción regular temprana de la profilaxis (edad media 20 meses) fue factor predictor independiente de la reducción del riesgo de inhibidor

(reducción del 60%)²⁶. Los resultados preliminares de otro estudio, confirman también la reducción del riesgo relativo de desarrollo de todos los inhibidores y de los de alto título²⁷.

6. Monitorización

El seguimiento clínico de los niños en programas de profilaxis debe incluir los siguientes aspectos:

- Valoración de los síntomas y signos de hemorragia
- Registro de todos los episodios hemorrágicos
- Evaluación periódica del estado articular.
- Determinaciones analíticas (niveles valle, recuperaciones, farmacocinética y titulaciones del inhibidor). Control especial primeras 50 dosis
- Adherencia al tratamiento
- Valoración de la calidad de vida
- Costes del tratamiento

El listado de datos que es necesario efectuar durante la profilaxis son los recogidos en la Tabla 8²⁸.

| Aspectos a tener en cuenta en la monitorización de la profilaxis | | | |
|---|--|--|---|
| Monitorización | Datos | Finalidad | Acciones |
| Recogida de datos por el paciente | Número de Infusiones | Adherencia | Educación familiar Soporte psicológico |
| | Episodios hemorrágicos (tipo, gravedad, tiempo evolución, factor desencadenante) | Eficacia: prevención de episodios hemorrágicos | Calendario infusiones Ajustar pautas de infusión y dosis |
| | Problemas con accesos venosos | Seguridad: efectos adversos | Educación punción Valorar catéteres |
| | Actividades físicas y deportes | Eficacia y seguridad | Educación específica |
| | Pérdidas de días de escolarización | Eficacia: calidad de vida | Ajustes de regímenes Soporte psicológico |
| Examen físico | Escore ortopédico | Eficacia: estado articular | Ajustes de regímenes de profilaxis Identificar signos tempranos de lesión Planificar: rehabilitación u otras medidas de tratamiento |
| Pruebas de imagen | Rx o RM Niños estadios iniciales de lesión articular MR Ecografía | Eficacia: seguimiento a largo plazo | |
| Laboratorio | Niveles de factor Titulación inhibidor Recuperaciones de factor Vida media del factor | Eficacia y seguridad | Valoración conjunta con cuadro clínico Ajuste de regímenes Regímenes individualizados |
| Dimensiones psico-sociales | Actividad | Eficacia Adaptación social | Educación Soporte psicológico |
| | Escalas analógicas o visuales | | |
| | Estudios específicos de calidad de vida | | |
| Coste | Unidades totales/ año Hospitalizaciones | Valoración coste eficacia | Modificar regímenes Regímenes individualizados Detectar mal uso profilaxis Valorar suspensión |

Tabla 8

Con el fin de conseguir adherencia al tratamiento, requisito imprescindible para que la profilaxis sea eficaz, es necesario conseguir buen soporte familiar.

La monitorización radiológica no es necesaria en todos los pacientes, pero sí es recomendable cada 5 años con el fin de evaluar la evolución del daño articular a largo plazo. Los estudios de RX convencionales¹³ son incapaces de detectar lesiones iniciales y en tejidos blandos, por lo que

la RM se considera un método de imagen más adecuado. La ecografía, puede ser también un método, sencillo y práctico, de gran ayuda para valorar la evolución de los episodios hemorrágicos y el grado de sinovitis.

La monitorización de los niveles de factor previos a la siguiente infusión, denominados “valle” y a los 30 minutos conocidos como “recuperación”, son de gran importancia en la detección de inhibidores. En líneas generales se recomienda mantener niveles “valle” >1%. En aquellos casos en que, en ausencia de inhibidor, se observen persistentemente niveles <1%, puede ser de utilidad el estudio farmacocinético para ajustar la frecuencia de las infusiones²⁹. La titulación de inhibidor mediante método específico debe valorarse en caso de recuperaciones pobres o vidas medias cortas, sobre todo al inicio del programa de profilaxis.

7. Acceso venoso

La necesidad de un acceso venoso adecuado es el problema crucial. En ocasiones se hace necesaria la colocación de un catéter venoso central. Su implantación permite el tratamiento domiciliario pero las complicaciones posibles (infecciones, oclusiones, roturas y trombosis) son de preocupación en niños de tan corta edad.

Profilaxis secundaria

El estudio prospectivo multicéntrico “Orthopedic Outcome Study” también demuestra la superioridad de la profilaxis secundaria sobre el tratamiento “a demanda”³⁰.

8. Barreras para la implantación y difusión de los programas de profilaxis

La falta o **escasa adherencia** al tratamiento es otro de los problemas de relevancia.

El comienzo en la infancia temprana hace que los niños se adapten mejor al tratamiento y lo asuman como parte normal de su vida. Son los padres o tutores los que se encargan del tratamiento hasta que, a la edad de 10-12 años, toman el relevo los propios pacientes.

En la adolescencia sin embargo la personalidad sufre importantes cambios y los pacientes abandonan la profilaxis o deciden “adaptar” las infusiones a sus actividades físicas y sociales

planeadas. En los casos en que se observe de forma reiterativa falta de adherencia, por desinterés o falta de motivación de padres, tutores o pacientes, se debe valorar la suspensión.

El consumo de factor en regímenes de profilaxis incrementa **el coste del tratamiento** de 2 a 2,5 veces si se compara con el utilizado "a demanda"^{13,14}.

Profilaxis en el paciente adulto

Profilaxis primaria temprana y su continuidad en el adolescente y el adulto

En la actualidad existe controversia sobre si el tratamiento profiláctico, iniciado a temprana edad, debe suspenderse al llegar el paciente a la edad adulta. Según se señala³¹, tanto el MASAC como la WHO y la WFH⁸ recomiendan que, si es posible, la profilaxis se continúe durante toda la vida³². Sin embargo, también puede haber argumentos a favor de la interrupción de la profilaxis, basados en que los adultos son menos activos físicamente y más estables psicológicamente que los niños y adolescentes, lo cual implica una menor probabilidad de traumatismos y por tanto de hemartros provocados.

Profilaxis secundaria en adolescentes y adultos

Actualmente, no se dispone de datos suficientes para el establecimiento de criterios sobre la conveniencia de iniciar o no la profilaxis en adolescentes o adultos que, ya han desarrollado patología articular. Sin embargo, la implantación de la profilaxis secundaria (PS) en este tipo de pacientes va en general en aumento.

La PS mantenida durante > 45 semanas/año, se asocia con menor incidencia hemorrágica y menor progresión de la artropatía. También con una reducción del número de ingresos hospitalarios y del absentismo escolar con el consecuente impacto favorable en el desarrollo psicosocial de los niños y adolescentes hemofílicos².

Posteriormente, otros estudios ratifican similares beneficios de la PS, en los que se aprecia reducción notable de la frecuencia de las hemorragias, pasando de 37 a 13 por año^{33,34,35,36}.

Por otra parte, diversas encuestas valoran el impacto de la PS en las que se comprueba una reducción del 70% de las hemorragias y con mejoría de la forma de vida³⁷. En una encuesta en Europa³⁸, en un total de 218 pacientes con HA y HB graves, de edades entre 16 y 24 años y 251 mayores de 50, se valoran los abandonos permanentes o temporales del tratamiento profiláctico, los incrementos de la dosis o frecuencia y la vuelta a la profilaxis. Se señala que en un número significativo de adolescentes y jóvenes se podría suspender o reducir la intensidad de

la profilaxis. La conclusión del estudio es que existe falta de consenso en el uso sobre la profilaxis en adolescentes, pacientes jóvenes y mayores de 50 años.

En otra encuesta en EEUU³⁹, similar a la europea, para valorar la PS en hemofílicos mayores de 18 años. Las conclusiones fueron que se constata que el comienzo, la reinstauración o la continuación de la profilaxis en adultos con HA grave se está aplicando en EEUU y que la misma reduce las hemorragias y puede otorgar parte de los mismos beneficios que obtienen los pacientes pediátricos en profilaxis. Los resultados son prometedores e indican que es posible disminuir la progresión de la enfermedad articular y mejorar el modo de vida en personas mayores con hemofilia.

Por otra parte, según otros autores⁴⁰, no existen datos convincentes que apoyen el cambio a PS en pacientes adultos que han estado toda su vida en TD y que tienen ya una artropatía establecida.

Recientemente⁴¹ se compara la eficacia del TD con la de la PS. Los pacientes recibieron tratamiento a demanda durante seis meses, y luego fueron cambiados a tratamiento profiláctico (20-40 UI/kg/trisemanal) durante 7 meses (un mes de lavado y 6 de seguimiento). La comparación de ambos tipos de tratamiento reveló que la incidencia de hemartros durante el TD fue de una media de 15/semestral frente a 0 de media en el régimen de PS. La función articular mejoró significativamente durante la profilaxis (18 puntos de escala Gilbert frente 25 puntos cuando estaban en demanda). No se registraron efectos adversos, ni aparición de inhibidor.

Recientemente han aparecido cinco trabajos sobre PS en hemofílicos graves, de los cuales, cuatro se tratan de actualización del tema^{42,43,44,45} y solo uno refiere un estudio prospectivo⁴⁶. En este último, los pacientes estuvieron incluidos durante 12 meses en dos esquemas de profilaxis:

- Primera pauta de PS: Se administró 20-40 UI/Kg dos veces a la semana.
- Segunda pauta: Se administró entre 20-80 UI/Kg tres veces a la semana ajustado según estudio farmacocinético con finalidad de mantener niveles de FVIII >1%.

La incidencia hemorrágica resultó similar en ambos esquemas sin observarse diferencias del consumo de FVIII. Al comparar cada una de las dos modalidades de PS con el TD sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ya que 22 pacientes (33%) en PS no presentaron episodios hemorrágicos mientras que los pacientes en TD presentaron alguno ($p < 0,001$). En ningún caso, se desarrollaron inhibidores.

Se desconoce el posible impacto negativo sobre las enfermedades cardiovasculares de la administración continuada de profilaxis en hemofílicos adultos.

Profilaxis en Niños con inhibidor

Durante años se tiene la percepción de que la profilaxis en pacientes con inhibidor de alta respuesta no es eficaz, en la creencia que los agentes baipás no eran adecuados para esta modalidad terapéutica.

Se han publicado sin embargo varios estudios prospectivos que ponen en evidencia los beneficios potenciales de la profilaxis secundaria con agentes baipás, en pacientes con artropatía establecida^{47,48}.

La experiencia acumulada en los últimos años sugiere que la profilaxis con agentes baipás, puede ser eficaz y segura para evitar o reducir la artropatía hemofílica y prevenir episodios hemorrágicos que comprometan la vida.

Recientemente dos paneles de expertos ha definido los diferentes tipos de profilaxis.^{49,50}

- Profilaxis primaria: Tratamiento prolongado en niños menores de 2 años con inhibidor que inician la profilaxis antes de la primera hemartrosis, debido a episodios previos de hemorragias graves (por ejemplo hemorragias intracraneales) o por incremento de la tendencia hemorrágica.
- Profilaxis continua: Sustitución de la profilaxis con FVIII o FIX, por un agente baipás, en el momento en que se detecta el inhibidor y hasta el inicio de la inmunotolerancia.
- Profilaxis durante la inmunotolerancia. Administración conjunta de FVIII o FIX y agente baipás, para prevenir episodios hemorrágicos. Se mantiene hasta que comienza a detectarse niveles de factor exógeno en el plasma.
- Profilaxis prolongada: En pacientes en los que no se consigue erradicar el inhibidor con inmunotolerancia o no son subsidiarios de ella, tengan o no una artropatía establecida.

Para la selección del agente baipás se debe tener en cuenta el momento del inicio del programa de profilaxis. En niños pendientes de iniciar inmunotolerancia (pre-IT) se debe evitar la administración de concentrados del complejo protrombínico activado (CCPA) ya que pueden

inducir incrementos del título del inhibidor o una respuesta anamnésica, por la presencia de FVIII en el preparado. En niños que no han respondido a la inmunotolerancia, presenten hemartrosis recurrentes que interfieran con la vida diaria o hayan presentado episodios hemorrágicos graves, se debe considerar el grado de respuesta previo a los agentes baipás, así como las características del producto.

Las dosis óptimas se desconocen. En base a los resultados de los estudios prospectivos disponibles, para el CCPA la dosis de 85 UI/kg administrada tres veces a la semana puede ser la mejor opción⁴⁸. Las dosis de factor VIIa utilizadas en el estudio prospectivo fueron de 90 ó 270 µg/kg/día⁴⁷. En otros estudios, dosis inferiores de 90 µg/kg administradas tres veces a la semana tuvieron una eficacia similar.

En la monitorización de la profilaxis deben tenerse en cuenta marcadores clínicos de eficacia, seguridad y forma de vida. Se debe realizar además monitorización frecuente de los niveles de FVIII y “recuperación” del factor, sobre todo en niños sometidos a inmunotolerancia, con el fin de suspender el agente baipás en cuanto se detecten niveles de FVIII.

La valoración de la eficacia se hará en base al número de episodios hemorrágicos y al porcentaje de reducción según estado articular

- No más de 2 ó 3 hemartrosis/año
- No más de 2 ó 3 episodios hemorrágicos graves/ año

En la valoración de los beneficios de la profilaxis en la forma de vida se tendrán en cuenta la mejoría de la función articular y la reducción del número de hospitalizaciones, ya que tales parámetros inciden de forma directa en la reducción del dolor, la disminución del absentismo escolar y el bienestar del niño.

La seguridad se basará en la aparición de episodios trombóticos, reacciones alérgicas y otros efectos adversos o indeseables que puedan aparecer.

Se considerará fallo terapéutico de la profilaxis, si:

- Se observa disminución de la función articular y progresión de la artropatía.
- Si no se reducen los episodios hemorrágicos y las hospitalizaciones
- Si se producen efectos adversos

1.7. TRATAMIENTO DOMICILIARIO

Concepto

Consiste en la administración intravenosa de los concentrados por los propios pacientes o sus padres, en su domicilio.

El origen del tratamiento domiciliario se remonta a 1974, y surgió ante la necesidad de administrar de forma precoz la proteína deficitaria, en aquellos pacientes con domicilios distantes de las unidades de tratamiento de hemofilia¹. Este modelo se introduce de forma progresiva y en el momento actual en algunos países, es la modalidad terapéutica estándar habitual².

En nuestro país en 1982 por Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo, se aprobó el auto-tratamiento en el hemofílico lo que permitía el tratamiento domiciliario y se facilitaba el tratamiento precoz de la hemofilia, necesario para evitar el daño articular, y reducir el requerimiento del tratamiento necesario para superar el evento hemorrágico.

Actualmente el tratamiento domiciliario incluye regímenes de tratamiento episódicos así como regímenes profilácticos.

1. Ventajas^{2,3,4}

- Facilita el tratamiento precoz de las hemorragias, aumentando su eficacia y reducción del dolor.
- Reducción del número de visitas a las unidades de hemofilia y servicios de urgencias.
- Facilita la adherencia a los programas de profilaxis, y reduce el absentismo escolar y laboral.
- Flexibiliza la vida familiar con un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y familiares.
- Cuando se utiliza correctamente reduce el coste global del tratamiento.

2. Peligros^{2,3,4}

- Diagnóstico incorrecto del episodio hemorrágico agudo por parte del paciente lo que conlleva demoras, infradosificaciones, o sobretratamientos con subyacente pérdida de eficacia e incremento de costes.
- Falta de adherencia a los tratamientos indicados
- Mal uso: por mal acceso venoso, mala preparación del producto, incorrecto almacenamiento, etc
- Problemas psicológicos derivados de inseguridad, estrés, etc

1. Requisitos para iniciar el programa de tratamiento domiciliario

Cuando se incluye a un paciente en el programa la responsabilidad del correcto tratamiento se transfiere, en gran medida, del personal sanitario al paciente. Se requiere por ello de un programa de adiestramiento previo.

Dicho programa debe incluir conceptos sobre los diversos aspectos de la hemofilia, que incluyen: diagnóstico del episodio hemorrágico, su tratamiento y posibles complicaciones, posibles recursos para solventar los problemas que puedan surgir, y las características del factor que van a utilizar.

A la par de la formación teórica, debe enseñarse a efectuar venopunciones o a utilizar los catéteres centrales si los tuviera, así como a administrar/se el producto con suficiente garantía, (forma de preparación, medidas de asepsia, almacenamiento, recogida del material desechable etc.).

El periodo de formación es de 3 a 6 meses. En caso de niños pequeños la formación se dirigirá a padres o tutores. A partir de los 10 años los niños deben tomar el relevo, y perder el miedo a la punción venosa así como adquirir conocimientos sobre su enfermedad.

Al finalizar el periodo de formación los pacientes o sus padres deben:

- Aceptar voluntariamente el programa
- Sentirse capacitados para llevarlo a cabo
- Comprometerse a seguir las recomendaciones, a recoger los datos que se les solicite y mantener un estrecho contacto con su médico de la unidad de hemofilia
- Efectuar revisiones periódicas
- Comprometerse también, a acudir al hospital lo antes posible tras la infusión del factor, en caso de mala respuesta o en casos de hemorragias graves o potencialmente graves

El médico es el último responsable del tratamiento y debe comprometerse a supervisar la evolución y los desvíos del tratamiento en caso de que existieran así como a suspenderlo si detecta incumplimiento.

2. Seguimiento

Hoy ya existen programas informáticos que facilitan el contacto entre las unidades de hemofilia y los pacientes.^{2,4, 5} En el seguimiento se debe recoger:

- Los episodios hemorrágicos, la fecha en que se producen y el tratamiento que se administra. Se indicará si el episodio es espontáneo o precedido de traumatismo, su localización, hora de inicio de la sintomatología, dosis de factor administrado, la hora de la infusión y el tipo de respuesta. Es necesario anotar también el número de lote del producto y fecha de caducidad.
- Las dosis administradas en los regímenes de profilaxis indicando la fecha, la hora de administración y posibles problemas que hayan surgido, anotando también el número de lote del producto y la fecha de caducidad.
- Los efectos adversos que surjan, incluidos las malas respuestas al tratamiento, los resangrados, y los problemas relacionados con el acceso venoso.
- Pérdidas de días escolares y laborales y las visitas a urgencias.

En cada visita médica debe valorarse el estado articular y las pruebas analíticas.

Un análisis riguroso de todos los datos anteriores, de las hospitalizaciones y del consumo de factor, nos podrá orientar sobre beneficios, problemas y riesgos (si existieran) del programa. Ello nos permitirá modificar las pautas de tratamiento y profilaxis y detectar posibles incumplimientos.

1.8. TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO CON INHIBIDOR

El desarrollo de un inhibidor es la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en el paciente hemofílico. Se trata de una inmunoglobulina IgG policlonal -la más común es la de tipo Ig G4- que se une a los dominios funcionales del FVIII e impide la interacción con los factores de la coagulación. Los inhibidores que reconocen epítomos propios del dominio A2 (aminoácidos 484-508) o A3 (aminoácidos 1811-1818) suelen bloquear de forma directa los lugares de unión de alta afinidad del FVIIIa con el FIXa y el FX impidiendo la formación del complejo tenasa. Los inhibidores dirigidos contra el dominio C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del FVIII a fosfolípidos y al factor von Willebrand. En general aparece tras las primeras exposiciones al factor -por término medio al cabo de 10-12 días de exposición- y con una frecuencia del 20-30% en los pacientes con hemofilia A grave. Se recomienda para una detección precoz efectuar determinaciones analíticas cada cinco dosis administradas, hasta la vigésima dosis y, posteriormente, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezca es bajo, por lo que es suficiente un control anual. También se realiza una determinación antes de una intervención quirúrgica cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia del tratamiento en el control de un episodio hemorrágico¹.

La elección del tratamiento hemostático está condicionada por el título del inhibidor (alto o bajo), y la respuesta después de una nueva estimulación. Se considera como inhibidor de título bajo aquél por debajo de 5 unidades Bethesda UB/ml, que se mantiene a pesar de la estimulación con sucesivas administraciones de FVIII². Se considera además como de bajo título y alta respuesta cuando se observa una respuesta anamnésica rápida (alrededor de siete días) después de la administración de una dosis. Los pacientes con inhibidor de bajo título y poco respondedores son tratados con dosis más elevadas de FVIII, y un control estrecho de sus niveles. Para el cálculo de la dosis necesarias se debe tener en cuenta que se precisa una cantidad para neutralizar el efecto del inhibidor, más la cantidad de factor necesario para alcanzar los niveles terapéuticos deseados, de ahí **la necesidad de un control estricto**. En pacientes con título alto puede disminuir el título en ausencia de administración de FVIII durante periodos prolongados de tiempo. En caso de pacientes con inhibidor de título alto deben ser tratados con agentes capaces de inducir la hemostasia en ausencia de FVIII o FIX.

Tratamiento de las hemorragias

Los factores de coagulación activados como el Xa o FVIIa pueden poner en marcha el proceso de la coagulación en ausencia de FVIII o FIX o en presencia de un inhibidor contra éstos. A dichos agentes, capaces de generar trombina en ausencia de estos factores se les ha denominado agentes baipás. Se dispone de dos fármacos para el tratamiento o prevención de las hemorragias en tales casos:

El *concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)* es un derivado plasmático sometido a un procedimiento de inactivación vírica que contiene múltiples zimógenos del complejo protrombínico junto con sus productos de activación; su mecanismo de acción es multifactorial. La concentración de protrombina junto con la presencia de factores activados (VII y X) contribuye a potenciar la generación de trombina en la superficie de las plaquetas. Diversos estudios han demostrado su eficacia clínica con respuestas entre el 64 y el 93%. Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes con hemofilia A e inhibidor, presentan un aumento del título de inhibidor (respuesta anamnésica) tras la administración del CCPa (debido a la presencia de FVIII,) sin repercusión sobre la eficacia clínica³. La dosis recomendada es de 50-100 UI/Kg cada 8-12 horas, adaptada a la gravedad y localización de la hemorragia. Se han descrito reacciones alérgicas, generalmente leves, en pacientes aunque su incidencia es baja. Los pacientes con hemofilia B e inhibidor pueden presentar reacciones anafilácticas graves por lo que, en estos casos, se recomienda utilizar el F.VIIa recombinante. En diferentes estudios se han descrito episodios de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio y síndromes de coagulación intravascular diseminada aunque con una incidencia baja (un episodio por cada $4-8 \times 10^5$ infusiones) y, en el 81% de los casos, asociados a factores de riesgo. Se aconseja no utilizar dosis diarias superiores a 200 UI/Kg ni usar tratamiento antifibrinolítico concomitante.

El *factor VII activado recombinante (FVIIar)* es otro agente que ha demostrado una eficacia del 76-84% para el control de los episodios hemorrágicos. La identificación de la llamada vía del factor tisular como mecanismo crucial en la hemostasia, modificó el modelo clásico de la coagulación⁴. En ausencia de FVIII o FIX, la adición de concentraciones suprafisiológicas de FVIIa puede restaurar la generación de trombina. Aunque el nivel mínimo hemostático de FVIIa no es conocido, se consideran necesarios niveles de 10-15 UI/mL para el control de las hemorragias en pacientes con inhibidor. Con las dosis estudiadas de 90 µg/kg se consiguen

niveles pico de 50 UI/ml y de 10 UI/ml a las dos horas. La dosis recomendada es de 90-120 µg/kg administrada a intervalos de 1-3 horas. En adultos, la vida media es de 2,72 horas y de 1,32 horas en los niños. Debido a la vida media más corta, y a un aclaramiento plasmático más rápido, en los niños es necesario administrar dosis superiores a intervalos menores. Por otro lado, la instauración precoz del tratamiento permite controlar mejor la hemorragia con un número menor de dosis. Se han descrito complicaciones tromboembólicas aunque con una incidencia más baja⁵.

No existen datos clínicos que demuestren mayor eficacia o una menor trombogenicidad con uno u otro agente^{6, 7}. En el estudio FENOC (prospectivo, aleatorizado y cruzado) se comparó el FVIIar (90-120 µg/kg) en una o dos dosis con una dosis de CCPa (75-100U/kg) para el tratamiento de las hemartrosis. La eficacia resultó del 80-90% con ambos productos sin demostrarse la superioridad de uno sobre el otro. Es importante una minuciosa valoración de la respuesta clínica, en especial para el control de las hemorragias con riesgo vital⁸.

No se dispone de métodos adecuados para el control de estos dos agentes y, aunque ambos son capaces de controlar la hemorragia, ninguno de ellos es eficaz en todos los pacientes ni en todas las circunstancias.

Recomendaciones:

Hemartrosis

El estudio ESOS, (estudio europeo sobre el estado ortopédico de pacientes hemofílicos con inhibidor), demostró el avanzado grado de afectación articular que presentan este grupo de pacientes en comparación con los pacientes hemofílicos sin inhibidor de la misma edad, a pesar de ser el número de episodios hemorrágicos osteomusculares era similar en ambos grupos⁹.

Tratamiento:

CCPa: 50-100 U/Kg/12-24 h, hasta la resolución del episodio.

FVIIar: 90-120 µg/Kg/2-3 h, hasta la resolución del episodio. En caso de niños, algunos autores optan por la utilización de dosis de 150-300 µg/Kg la primera dosis. Otra opción, aprobada por la

Agencia Europea del Medicamento y recogido en su ficha técnica, es utilizar una dosis única de 270 µg/Kg en episodios hemorrágicos leves o moderados, en base a que existen estudios que demuestran la eficacia y la seguridad de esta modalidad de tratamiento frente a la de tres dosis de 90 µg/Kg¹⁰.

Hematomas musculares

Las hemorragias intramusculares representan el 30% de los episodios hemorrágicos que se producen en el sistema músculo-esquelético en los pacientes hemofílicos. Los hematomas del músculo psoas iliaco representan el 1% de todos los episodios hemorrágicos, y el 18% de las hemorragias intramusculares¹¹.

Tratamiento:

Se recomienda administrarlo lo más precoz posible.

CCPa, administrado a dosis estándar de 50-100 UI/Kg cada 12 h aunque existen pocos datos en la literatura.

FVIIar, dos dosis iniciales altas de rFVIIa de 120 a 150 µg/kg cada 2 h en adultos y cada 1,5 h en niños las primeras 24-72 h. Las siguientes dosis pueden distanciarse a intervalos de 2-6 h, según evolución clínica. La duración aproximada del tratamiento es de 7-15 días. Los hematomas del musculo iliopsoas necesitan un tratamiento más prolongado por el riesgo de recidiva; en un 14% de los casos se produce recurrencia del hematoma, y en el 70% de los casos la localización del nuevo episodio es ipsilateral¹².

Hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal representa una de las complicaciones más graves que puede sufrir un paciente hemofílico. Los pacientes que sobreviven presentan un riesgo elevado de padecer secuelas con alteraciones neurológicas tanto motoras como psicointelectuales (20-60%). Conllevan un riesgo elevado de recurrencia, principalmente en el primer año. Se ha referido como factores independientes asociados la presencia de inhibidor (tres veces más probable), la edad (igual o superior a 51 años frente a los 6-10 años) y la infección por el VIH¹³.

| Tratamiento: | |
|---|----------------------|
| CCPa: dosis para adultos y niños | |
| Días 1-5: 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día). | |
| Días 6-21: 75-100 U/Kg cada 12h. | |
| FVIIar: dosis para adultos | |
| Dosis inicial: | 120 µg/Kg. |
| Días 1-2: | 120 µg/Kg/2h |
| Días 3-5: | 90-120 µg/Kg/3-4h |
| Días 6-15: | 90-120 µg/Kg/6h |
| Días 16-21: | 90-120 µg/Kg/12-24h |
| FVIIar : dosis pediátrica | |
| Dosis inicial: | 120-270 µg/Kg |
| Días 1-2: | 120-150 µg/Kg/2h |
| Días 3-5: | 120-150 µg/Kg/3-4h |
| Días 6-15: | 120-150 µg/Kg/6h |
| Días 16-21: | 120-150 µg/Kg/12-24h |

Perioperatorio

En las intervenciones quirúrgicas de los pacientes con hemofilia e inhibidor es importante recordar que son de muy alto riesgo y que intervenciones menores pueden convertirse en mayores, si existen complicaciones hemorrágicas¹⁴. Se considera como cirugía menor cataratas, el implante de un catéter venoso central, cirugía dental y la sinoviortesis y la artroscopia. *La opción más segura y de elección en los pacientes con bajo título de inhibidor y poco respondedores, debido a la posibilidad de monitorización, es el uso de dosis elevadas de FVIII como cobertura hemostática quirúrgica.* En los casos en que exista un título bajo de inhibidor pero los pacientes sean altos respondedores, existen dos opciones terapéuticas diferentes: una, la utilización de dosis altas de FVIII y, si aparece una respuesta anamnésica, usar FVIIar o CCPa; la otra consiste en utilizar FVIIar como cobertura hemostática y reservar el FVIII en caso de complicación hemorrágica. En caso de utilización de FVIIar se recomienda la asociación de agentes antifibrinolíticos. No están indicados sin embargo en caso de optar por CCPa. En pacientes con alto título de inhibidor existen datos en la literatura sobre el uso de CCPa y FVIIar,

ambos con eficacia global similar, si bien es cierto que, con diferencia, se ha utilizado más el FVIIar^{15, 16}. En las tablas 9, 10 y 11 se esquematizan las dosis de estos fármacos.

| Dosis recomendada de FVIIar para adultos | | | |
|---|---------------------|--|------------------------|
| | Dosis preoperatoria | Días 1-5 | Días 6-15 |
| Cirugía menor | 90-120 µg/kg | Día 1: 90-120 µg/kg cada 2 h las primeras 4 dosis. Días 1-2: misma dosis cada 3-4 h. Días 3-5: misma dosis cada 3-6 h. | |
| Cirugía mayor | 120 µg/kg(*) | Día 1: 90-120 µg/kg cada 2h (*) Día 2: misma dosis cada 2-3 h. Días 3-5: misma dosis cada 4 h. | 90-120 µg/kg cada 6 h. |
| Infusión continua ¹⁷ | Bolo de 120µg/kg | 30-50µg/kg/h | 15-50µg/kg/h |

*Existen experiencias con dosis más elevadas

Tabla 9

| Dosis recomendada de FVIIar en niños | | | |
|---|---------------------|--|-------------------------|
| | Dosis preoperatoria | Días 1-5 | Días 6-15 |
| Cirugía menor | 120-150 µg/kg(*) | Día 1: 120-150 µg/kg cada 1,5-2 h. las primeras 4 dosis*. Días 1-2: misma dosis cada 2-4h. Días 3-5: misma dosis cada 3-6 h. | |
| Cirugía mayor | 120-270 µg/kg(*) | Día 1 120-270 µg/kg cada 1,5-2 h. las primeras 4 dosis Día 1-2 120-150 µg/kg cada 2 h. Día 3-5 120-150 µg/kg cada 3-4 h. | 120-150 µg/kg cada 6 h. |
| Infusión continua | Bolo 120-150µg/kg | 30-50µg/kg/h | 15-50µg/kg/h |

*Existen experiencias con dosis más elevadas

Tabla 10

| Dosis recomendada de FEIBA® | | | |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| | Dosis preoperatoria | Días 1-5 | Días 6-15 |
| Cirugía menor | 50-75 U/kg | 50-75 U/kg cada 12-24h | |
| Cirugía mayor | 75-100 U/kg | 75-100 U/kg cad 8-12h | 75-100 U/kg cada 12 h |
| Dosis diaria máxima: 250 U/kg. | | | |

Tabla 11

Tratamiento profiláctico

En pacientes con hemofilia grave, el tratamiento sustitutivo administrado de forma profiláctica, ha demostrado su eficacia en la prevención de hemorragias y en especial de la artropatía hemofílica. Los pacientes adultos con inhibidor tienen mayor grado de artropatía por lo que, en los últimos años, aumenta el interés por utilizar agentes baipás de forma profiláctica¹⁸. Dos estudios recientes han demostrado la eficacia de estos dos fármacos en tal situación. En el de Konkle y cols, se observó una disminución del 45% de los episodios de sangrado con la dosis baja y del 59% con la dosis más alta¹⁹. El estudio Pro-Feiba, prospectivo y controlado, evaluó la eficacia de CCPa en la prevención de los episodios hemorrágicos; en 26 pacientes se demostró una reducción del 50% de los sangrados y de las hemartrosis cuando se comparó con la profilaxis durante el periodo de demanda²⁰. Aún existen pocos datos para la decisión de qué agente elegir y qué pauta terapéutica es la más adecuada.

Tratamiento de inmunotolerancia

La erradicación del inhibidor debe ser el objetivo fundamental en niños y se debe valorar según coste y beneficio en el adulto. Se consigue con la exposición continuada al factor deficitario (tratamiento de inmunotolerancia). Las hipótesis para explicarla sería que la infusión reiterada provocaría inactivación o deplección de las células B y CD4 con memoria específica para el FVIII, o por la provocación de anticuerpos antidiotipo²¹. La erradicación de un inhibidor de alto título al administrar dosis elevadas de FVIII (100-150 UI/kg cada 12 h), a la vez que utilizaba el CCPa para el tratamiento o la prevención de las hemorragias²². Posteriormente han conseguido buenos resultados con dosis más bajas de FVIII. La variable de más peso de cara al pronóstico en todas las series y registros es el título del inhibidor en el momento de iniciar la inmunotolerancia. En pacientes que lo inician con un título inferior a 10 UB se consigue éxito del 85% de los casos. Es por ello que, una vez desarrollado el inhibidor, deben evitarse nuevas exposiciones al FVIII o la utilización del complejo protrombínico activado (por la posibilidad de una respuesta anamnésica). Los títulos elevados (>200 UB) suelen tener pronóstico peor. Para la consecución de inmunotolerancia suele utilizarse el mismo producto que ha generado el inhibidor. Si no se consigue la erradicación del inhibidor, y se ha tratado con productos recombinantes o plasmáticos de alta pureza, se plantea la utilización de concentrados plasmáticos con FVIII y FvW, dado que puede ser más eficaz en aquellos inhibidores que van

dirigidos contra el dominio C2 de la molécula, ante la posibilidad de incrementar la vida media del FVIII.

Uno de los puntos de mayor controversia es la dosis e intervalos de administración del factor. El estudio internacional de inmunotolerancia fue diseñado para comparar la eficacia de las dosis bajas de FVIII (50 UI/kg tres veces a la semana) frente a la dosis altas (200 UI/kg/día) en niños con un título de inhibidor superior a 5 UB e inferior a 200 UB. La erradicación del inhibidor y la recuperación fue más rápida en los que utilizaron dosis altas, pero no hubo diferencia significativa en casos de vida media superior a 6 horas, un parámetro necesario para considerar la erradicación completa del inhibidor. Mientras el título de inhibidor era positivo, los pacientes tratados con dosis bajas presentaron un mayor número de hemorragias, lo que evidencia la necesidad de su prevención durante este período de riesgo elevado²³.

En los pacientes con hemofilia B que desarrollan inhibidor, es frecuente observar reacciones alérgicas con la administración del FIX, lo que dificulta el tratamiento de inmunotolerancia; debe efectuarse una desensibilización previa con FIX en dosis crecientes. Estas reacciones alérgicas pueden asociarse a un síndrome nefrótico²⁴. Tan solo se consigue erradicar el inhibidor en el 30% de los casos. El estudio molecular en la hemofilia B puede predecir estas reacciones alérgicas ya que suelen presentarse en pacientes con grandes deleciones o una deleción completa. En la hemofilia A leve los inhibidores son infrecuentes pero pueden presentarse después de una exposición intensa (por ejemplo, después de una intervención quirúrgica). Se ha sugerido la posibilidad de que el tratamiento en infusión continua incrementa el riesgo, dato que aún no ha sido corroborado. Se han descrito dos mutaciones (Arg 593 Cys y Trp 2229 Cys) en las que el riesgo de inhibidor alcanza un 40%. Algunos inhibidores reaccionan solamente con el FVIII exógeno. Cuando reconocen el factor propio, el inhibidor puede modificar el comportamiento clínico y el paciente presenta hemorragias graves como las que se observan en la hemofilia adquirida. En el 60% de los casos pueden observarse remisiones espontáneas aproximadamente a los nueve meses de la aparición del inhibidor; no obstante, durante este periodo, las manifestaciones clínicas pueden ser graves. La inmunotolerancia es poco eficaz²⁵.

1.9. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE INHIBIDORES

Actualmente el mayor problema de los pacientes con hemofilia es el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor deficitario. La incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave, se encuentra entre un 25-30%, si bien la prevalencia es del 12% dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos. En cuanto a la hemofilia B grave la incidencia es menor, siendo ésta de un 3%.

La presencia del inhibidor provoca que estos pacientes presenten una mayor morbimortalidad y una artropatía más evolucionada. Por otro lado, el tratamiento resulta menos eficaz y más costoso^{1,2}

Varios trabajos señalan los factores que predisponen a que determinados pacientes desarrollen inhibidor y otros no³. Se clasifican en:

1. Factores de riesgo no modificables

1.1. Factores genéticos:

1.1.1. Tipo y localización de la mutación:

El tipo de mutación es el factor más importante para el desarrollo de inhibidor.

Mutaciones del gen del FVIII⁴

Según la mutación, los pacientes se dividen en:

- ✓ **Grupo de muy alto riesgo:** Grandes deleciones que afectan a más de un dominio. Presentan un 75% de probabilidad de desarrollar inhibidor.
- ✓ **Grupo de riesgo alto:** son mutaciones nulas que no producen proteína circulante. Su riesgo de desarrollar inhibidor (RDI) es de un 30%. Son:

- Grandes deleciones que afectan a un solo dominio: 21% RDI.
- Mutaciones sin sentido: 31% RDI, con más riesgo si la mutación es en la cadena ligera.

- Inversiones: Inversión del intrón 22 (alteración genética con más prevalencia en pacientes con hemofilia A grave e inhibidor donde se encuentra presente en un 60% de los casos), e inversión del intrón 1.

✓ **Grupo de riesgo bajo:** son mutaciones que dan lugar a FVIII no funcionante, pero no ausencia completa de proteína. Es posible detectar pequeñas cantidades por tromboelastografía, responsables de tolerancia inmune. Tienen solo un 10% de RDI. Son:

- Pequeñas deleciones e inserciones de menos de 200 pares de bases, que frecuentemente conducen a un cambio en el marco de lectura y a un codón de stop. Su RDI es de un 7.4%, con un riesgo algo mayor si se producen la cadena ligera (27%), o si ocurre en los exones del 23 al 26 (28%)
- Mutaciones puntuales con sentido, que dan lugar a un cambio en un aminoácido. Es el tipo de mutación más frecuente en pacientes con hemofilia A leve o moderada. El RDI es de un 4.3%, siendo cuatro veces mayor si la mutación está en la cadena ligera o en el dominio A3 y C2.
- Mutaciones en las zonas de procesamiento del RNA. Incidencia de inhibidor muy baja, excepto en aquellos pacientes en los que se produce pérdida completa de transcripción del FVIII.

La diferencia existente en la incidencia de inhibidor dependiendo de la mutación genética ha sido corroborada al parecer porque el desarrollo de inhibidor en mutaciones de riesgo alto es 2,5 veces más frecuente que en las de riesgo bajo⁵. En pacientes con hemofilia A moderada- leve también se han descrito mutaciones con sentido localizadas en las regiones (Arg593Cys, Tyr2105Cys, Arg2150Cys, Pro2300Leu y Trp2229Cys) asociadas a riesgo alto de desarrollo de inhibidor⁶.

Mutaciones del gen del FIX

Las mutaciones encontradas en una serie de pacientes con hemofilia B han sido mutaciones puntuales con cambio de un aminoácido (69,5%), mutaciones puntuales sin sentido (14,4%), pequeñas deleciones (6,4%), mutaciones en los sitios de procesamiento de RNA (5,9%), grandes deleciones (2,5%) y mutaciones de la región promotora (1,3%). La incidencia global de inhibidor en este grupo fue de un 4,7%, desarrollando inhibidor sólo en caso de pacientes con hemofilia B grave⁷.

1.1.2. Polimorfismo de los genes implicados en la respuesta inmune

Existen otros factores genéticos que influyen en el desarrollo de inhibidor⁸. Se implica a determinados polimorfismos en los genes implicados en la respuesta inmune:

- ✓ **Alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad II.** Los pacientes que presentan los alelos DQA0102, DQB0602 y DR15 presentan mayor riesgo de desarrollar inhibidor. Por contra se ha identificado a los alelos DQA0103, DR13 y DQB0603 como protectores^{9,10}.
- ✓ **Gen TNF α :** El polimorfismo bialélico TNF α : -308 G>A en la región del promotor, ha sido utilizado como marcador de riesgo para el desarrollo de inhibidor. Aquellos pacientes con genotipo TNF α -308 A/A presentan un riesgo mayor que los que tienen -308G/G y -308 G/A.¹¹
- ✓ **Gen IL-10:** Varios estudios señalan que el alelo 134bp CA y 1082 (G>A) supone con riesgo mayor de inhibidor¹²
- ✓ **Gen CLTA-4 (CD-152):** El polimorfismo -318 C/T confiere sin embargo un efecto protector.¹³

Recomendación: Se considera por ello necesario que a todo paciente diagnosticado de hemofilia, se le realice un estudio genético con el fin de identificar la alteración genética responsable de la enfermedad, y poder así determinar el riesgo de desarrollar inhibidor.

1.2. Antecedentes familiares

La concordancia global sobre la existencia o no de inhibidor en hermanos con hemofilia es del 69,9%, y hasta de un 90% si son monocigotos. La tasa de inhibidor es de un 48% en los pacientes con historia previa de inhibidor frente a un 15% en los que no la referían^{8,14}. El riesgo de desarrollo de inhibidor es tres veces mayor en pacientes con historia familiar (54% vs 23%)¹⁵. Sin embargo, la concordancia en familiares ya de 2º y 3º grado es mucho más baja¹⁶.

Recomendación: *Se precisa de una historia clínica detallada que analice el comportamiento de la enfermedad en otros miembros de la familia.*

2. Factores de riesgo modificables:

2.1. Edad de inicio

En pacientes con hemofilia A en los que la dosificación de FVIII es <2 UI/dl, existe correlación entre la edad de la primera exposición al factor y el desarrollo de inhibidor (41% cuando el tratamiento se inició antes de los 6 meses, 29% entre los 6-12 meses y un 12% si se trataron después del año)¹⁷.

Datos semejantes aparecen en otros estudios en los que el inhibidor se produjo en los pacientes que comenzaron el tratamiento antes de los 6 meses^{18,19}.

Otros estudios sin embargo no encuentran relación entre el riesgo de desarrollo de inhibidor, y la edad a la que se produjo la primera exposición, al considerar también los factores genéticos²⁰.

2.2. Tratamiento intensivo en la primera exposición

Los pacientes tratados durante al menos cinco días consecutivos en el primer episodio de sangrado o por cirugía, presentan un riesgo de aparición de inhibidor 3,3 veces más alto que los que reciben tratamiento sólo uno o dos días consecutivos^{19,21}.

En la estratificación del riesgo de desarrollo de inhibidor, el tratamiento intensivo en la primera exposición resulta el factor de riesgo más importante¹⁵.

Recomendación: *En aquellos pacientes que precisan tratamiento intensivo en el primer episodio hemorrágico se debe realizar después del mismo un despistaje exhaustivo de la presencia de inhibidor.*

2.3. Tipo de concentrado utilizado

Con el objeto de estimar el riesgo de desarrollo de inhibidor en función del tipo de concentrado utilizado; rFVIII o pdFVIII, existen algunos estudios.

De un total de 420 pacientes que desarrollan inhibidor, este aparece con mayor frecuencia en los tratados con rFVIII (28% rFVIII vs 13,7% pdFVIII). La explicación de los autores es que las series que utilizan rFVIII son más recientes, y se realizan con frecuencia mayor las pruebas de laboratorio para despistaje de inhibidor, detectándose así más inhibidores transitorios clínicamente no significativos.²²

Al contrario que en el estudio anterior, otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de inhibidor entre pacientes que reciben pdFVIII y rFVIII (21% vs 27%). La pequeña diferencia detectada no se mantiene cuando sólo se consideran los inhibidores de alto título.²³

Finalmente otros concluyen que el desarrollo de inhibidor es mayor en los tratados con rFVIII que con pdFVIII, aunque las poblaciones no son homogéneas.²⁴

Se subraya la importancia de continuar con estudios observacionales y prospectivos para valorar la tasa de desarrollo de inhibidor en función de que el paciente sea tratado con pdFVIII o con rFVIII.²⁵

Recomendación. *Con los datos actuales no es posible establecer una recomendación definitiva a la hora de elegir el tipo de concentrado en relación a la prevención de desarrollo o no de inhibidor.*

2.4. Régimen de tratamiento administrado

Existen también estudios que ponen de manifiesto que el riesgo de desarrollo de inhibidor es menor en pacientes en tratamiento profiláctico que los que están a demanda.^{19,20}}

Recomendación. *El régimen de profilaxis es el adecuado para los pacientes en edad pediátrica, no sólo para conseguir un mejor estado articular sino para minimizar el riesgo de desarrollo de inhibidor.*

2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Sección 1.1

¹ Cross-sectional Guidelines for therapy with blood components and Plasma derivatives. Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the scientific Advisory Board 4th 2009

Sección 1.3

¹ Berntorp E. Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia* 1998; 4:425-6.

² Ludlam CA. Haemophilia care within the United Kingdom. *Haemophilia* 1998; 4:4278.

³ Schramm W. Deutsche Hamophiliegesellschaft (DHG) - Ärztlicher Beirat. Konsensus Empfehlungen zur Hamophiliebehandlung in Deutschland. 11. März 1993. *Haemostaseologie* 1994; 14:81-3

⁴ Schramm W. Blood safety in the European Community: An initiative for optimal use: conference proceedings. Wildbad Kreuth 20-22 May 1999. ISBN 3-00-005705-6

⁵ Schramm W, Scharrer 1. Konsensus Empfehlungen zur Hamophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hamophiliekommision, update 1999, *Hamophilieblätter* 2000; 34:62-5

⁶ Barthels M. Substitutionstherapie der schweren Hamophilie A: Analysen des Behandlungserfolges und Kriterien der Erfolgsbeurteilung. In: G. Landbeck u. R. Marx, 14. Hamophilie-Symposium Hamburg 1983, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York, 301-12 (1986)

⁷ Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg HJ, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992; 22:251-8.

⁸ Gill JC. Therapy of factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemostas* 1993; 19:1-12.

⁹ Nilsson IM. Experiences with prophylaxis in Sweden. *Semin Hematol* 1993; 30(Suppl.2):16-9

¹⁰ Schimpf K. Therapie der Hämophilien. *Haemostaseologie* 1994; 14:44-54

¹¹ Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103:2467-73

¹² Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL; ReFacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9(1):38-49

¹³ Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J Haematol Suppl.* 1977; 30:79-80

¹⁴ Fischer K, van der Bom JG, Molho P, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002; 8(6):745-52

¹⁵ Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ. Comparative effective-ness of fulllength and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis—a metaanalysis. *Haemophilia* 2003; 9(3):251-60

¹⁶ Manco-Johnson-MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-44

- ¹⁷ Royal S, Schramm W, Berntorp E, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8(1):44-50
- ¹⁸ Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia* 2003; 9(5):555-66
- ¹⁹ van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 2002; 8(Suppl.2):43-6
- ²⁰ Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H and the Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994; 236:391-9.
- ²¹ Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 2004; 18:101-13
- ²² Plug I, van der Bom JG, Peters M, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood* 2004; 104:3494-500
- ²³ Kasper CK, Costa e Silva M. Registry of clotting factor concentrates. World Federation of Hemophilia No. 6, September 1998
- ²⁴ Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand-disease: A cross over randomized trial. *Blood* 1992; 79:3130-7
- ²⁵ Mannucci PM. Moderne Therapieformen zur Behandlung von Hamophilie. *Haemostaseologie* 1994; 14:60-8
- ²⁶ Lusher JM. Response to 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin in von Willebrand Disease. *Haemostasis* 1994; 24:276-84.
- ²⁷ Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1-10.
- ²⁸ Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, OH M, Spotts G, Schroth P et al. Comparative pharmacokinetics of plasma –and albumin- free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 730-736.
- ²⁹ Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 2012; 157 (5): 519-28.

Sección 1.4

- ¹ Kenet, G., et al., Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 5: p. 168-75.
- ² Ljung, R.C., Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*, 2008. 140(4): p. 378-84.
- ³ Chalmers, E., et al., Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*, 2011. 154(2): p. 208-15.
- ⁴ Lee, C.A., et al., The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*, 2006. 12(4): p. 301-36
- ⁵ Towner, D., et al., Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med*, 1999. 341(23): p. 1709-14
- ⁶ Richards, M., et al., Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol*, 2012. 156(3): p. 374-82

⁷ James, A.H. and K. Hoots, The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia*, 2010. 16(3): p. 420-4.

⁸ Andrew, M., et al., Modified bleeding time in the infant. *Am J Hematol*, 1989. 30(3): p. 190-1.

⁹ Guzmán Cabañas JM, Gómez Guzmán E, Martínez Jiménez MD et al. Trastornos de la coagulación en el recién nacido. Asociación Española de Pediatría. www.aeped.es/protocolos/

¹⁰ de Winter, J.P., et al., [New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2011. 155(18): p. A936

¹¹ Cornelissen, M., et al., Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr*, 1997. 156(2): p. 126-30.

¹² Makris, M., C.P. Conlon, and H.G. Watson, Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia*, 2003. 9(5): p. 541-6.

¹³ Roznovsky, L., et al., [Hepatitis B immunization of patients with inherited bleeding disorders: personal experiences]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 2010. 16(4): p. 145-7

¹⁴ Kurnik, K., et al., New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*, 2010. 16(2): p. 256-62.

¹⁵ Huq, F.Y. and R.A. Kadir, Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 2011. 17 Suppl 1: p. 20-30.

Sección 1.5

¹ Street AM, y col. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 3):181-7.

² Rossiter JP, y col. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1035-9.

³ Tizzano E. Hemofilia. Diagnóstico de portadoras. Disponible en: <http://www.hemofilia.cat/castellano/hemofilia/diagnostic.html>

⁴ Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Andaluz de Salud. Revisión 2006. Ed. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Disponible en: www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud.

⁵ Thornhill AR, y col. European Society of Human Reproduction and Embryology PGD Consortium. Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). *Human Reproduction* 2005; 20:35-48.

⁶ Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009; 144:303-7.

⁷ Laurie AD, Hill AM, Harraway JR, Fellowes AP, Phillipson GT, Benny PS, Smith MP, George PM. Preimplantation genetic diagnosis for hemophilia A using indirect linkage analysis and direct genotyping approaches. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):783-9.

⁸ He ZH, Chen SF, Chen J, Jiang WY A modified I-PCR to detect the factor VIII Inv22 for genetic diagnosis and prenatal diagnosis in haemophilia A. *Haemophilia*. 2012 ;18(3):452-6.

⁹ Hahn S, y col. Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:57-62.

¹⁰ Hill M, Compton C, Lewis C, Skirton H, Chitty LS. Determination of foetal sex in pregnancies at risk of haemophilia: a qualitative study exploring the clinical practices and attitudes of health professionals in the United Kingdom. *Haemophilia*. 2012;18(4):575-83.

¹¹ Odeh M, Granin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Sonographic fetal sex determination. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 ;64(1):50-7.

Sección 1.6

¹ Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9:259-71.

² Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006;12:124-7

³ Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994;236:391-9.

⁴ Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-44. 10.

⁵ Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia*. 1995;1:2-10.

⁶ Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232:25-32

⁷ Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73:691-701.

⁸ Skolnick AA. Hemophilia Foundation recommends prophylactic use of clotting factors. *JAMA*. 1994;272:1153-4.

⁹ Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003;9 (Suppl 1):1-4.

¹⁰ Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia*. 2004;10:147-57.

¹¹ Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia*. 2005;11:79-83.

¹² Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A y B. *J Inter Med* 1992; 232: 25-32.

¹³ Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44

¹⁴ Gringeri A, Lundin B, van Maackensen S, et al. ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with haemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10

¹⁵ Kreutz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia* 1998; 4: 413-7

¹⁶ Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettinghausen C, et al. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol* 1998; 77: 171-4.

- ¹⁷ Donatel–Claeyssens S. European Pediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Pediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006; 12: 124-7.
- ¹⁸ Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112(3):561-5
- ¹⁹ Felman BM, Pai M, Rivard GC et al. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1228-36
- ²⁰ Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum F, McLimont M, Felman BM. Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(5):1067-9
- ²¹ Yee TT, Beeton K, Griffioen A et al. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(2):76-82
- ²² Knobe KE, Sjörin E, Tengborn JJ et al. Inhibitors in Swedish population with severe haemophilia A and B: a 20-year survey. *Acta Paediatr* 2002;91(8):910-4.
- ²³ Morado M, Villar A, Jiménez Yuste V et al. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk : experience in one centre. *Haemophilia* 2005;11(2):79-83
- ²⁴ Maclean PS, Richards M, Williams M et al. Paediatric Working Party of UKHCDO. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17(2):282-7
- ²⁵ Santagostino E, Mancuso MF, Rocino A et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;130(3):422-7.
- ²⁶ Gouw SC, van der Berg HM, le Cessie S et al. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development; a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(7):1383-90.
- ²⁷ Gouw SC, van der Berg HM, van der Bom JC on behalf of the PedNet Study Group and the RODIN Study Group. Treatment related risk factors of inhibitors development in patients with severe haemophilia A: the RODIN Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(suppl 2):21
- ²⁸ Coppola A, Tagliaferri A, Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: Evidence-based achievements, old and new challenges. *Sem Thromb Hemost* 2012;38:79-94.
- ²⁹ Collins PW, Björkman S, Fischer K et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010;8(2):269-75.
- ³⁰ Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391-9.
- ³¹ Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 4):1-16; quiz 13 p following 16.
- ³² Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9(Suppl 1):32-6
- ³³ Miners AH, Sabin CA, Tolley KH et al. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med*. 1998; 244:515-22.

- ³⁴ Aznar JA, Magallon M, Querol F, et al. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6(3):170-76
- ³⁵ Fischer K, Van Dijk K, Van de Berg H. Late prophylaxis for severe hemophilia: effects of prophylaxis started in adulthood. *J Thromb Haemost.* 2005;3:0R205
- ³⁶ Tagliaferri A, Rivolta GF, Rossetti G, et al. Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian hemophiliacs. *Thromb Haemost.* 2006;96:542-3.
- ³⁷ Coppola A, Cimino E, Macarone Palmieri N. Clinical and Pharmacoeconomic impact of secondary prophylaxis in young-adults with severe Hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2005;3:P1428
- ³⁸ Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, De Moerloose P, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An european survey of practice and outcome data. *Haemophilia.* 2007;13:473-9
- ³⁹ Walsh CE, Valentino LA. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia.* 2009;15:1014-21.
- ⁴⁰ Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13 (Suppl 2):10-5.
- ⁴¹ Collins P, Faradji A, Morfini M et al. Efficacy and safety on secondary prophylaxis vs on demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month cross over study. *J Thromb Haemost* 2010;8: 83-9
- ⁴² Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus.* 2012 Apr;10(2):165-8. doi: 10.2450/2012.0147-11
- ⁴³ Fischer K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfus.* 2012 Feb 13:1-5. doi: 10.2450/2012.00174-11
- ⁴⁴ Franchini M, Mannucci PM. Prophylaxis for adults with haemophilia: towards a personalised approach ? *Blood Transfus.* 2012 Feb 13:1-5. doi: 10.2450/2012.00174-11
- ⁴⁵ Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J. Haematology* 2012; 88(4):329-35. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01750.
- ⁴⁶ Valentino L, Mamonov V, Hellmann A et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10 (3): 359-367 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611
- ⁴⁷ Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5:1904-13.
- ⁴⁸ Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors, *N Engl J Med* 2011;365:1684-92
- ⁴⁹ Teitel J, Berntorp E, Dolan G et al. A consensus statement on clinical trials of bypassing agents prophylaxis in inhibitor patients. *Haemophilia* 2011;17:516-21.
- ⁵⁰ Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V et al. When should prophylaxis therapy in inhibitors patients be considered?. *Haemophilia* 2011; DOI: 10.1111/j.1365-2516.2494.

Sección 1.7

- ¹ Levine PH. Efficacy of self-therapy in hemophilia. A study of 72 patients with haemophilia A and B. *N Engl J Med* 1974;291:1381-4.
- ² Mulders G, de Wee EM, Nikbakht-van de Sande V et al. E-learning improve knowledge and practical skills in haemophilia patients on home treatment: a randomized controlled trial. *Haemophilia* 2012 DOI:10.1111/j.1365-2516.2012.02786
- ³ Soucie JM, Symons J, Evatt B et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206
- ⁴ Schijvers LH, Van der Zandle MB, Petters M, et al. Learning intravenous infusion in haemophilia: experience from Netherlands. *Haemophilia* 2012: DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02752.
- ⁵ Broderick CR, Herbert RD, Latimer J et al. Feasibility of short message service to document bleeding episodes in children with haemophilia. *Haemophilia* 2012: DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02869.

Sección 1.8

- ¹ Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management o factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006; 133 (6): 591-605
- ² White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85 (3): 560.
- ³ Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. *Factor Wight Bypassing Activity. Thromb Haemost.* 1997; 77 (6): 1.113-1.119. PMID: 9241742.
- ⁴ Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003; 17 (1): S1-S5.
- ⁵ Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (6): 899-909. PMID: 15140125.
- ⁶ Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia.* 2008; 14 (5): 898-902. PMID: 18684126.
- ⁷ Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia.* 2002; 8 (2): 83-90. PMID: 11952842.
- ⁸ Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J et al. FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007; 109 (2): 546-551. PMID: 16990605.
- ⁹ Morfini M, Haya S, Tagariello G et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2007; 13: 606-612.
- ¹⁰ Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis. Single 270 µg kg⁻¹-dose µg kg⁻¹ vs standard 90 µg kg⁻¹-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia.* 2008; 14: 287-294.
- ¹¹ Fernández-Palazzi F, Rivas S, de Bosch N, de Sáez A. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients. *Clin Orthop Related Res.* 1996; 328:19-24.

- ¹² Bech RM. Recombinant rFVIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis*. 1996; 26 (suppl 19): 135-138.
- ¹³ Nuss R, Soucie M, Evatt B and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the occurrence of and risk factors for Hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol*. 2001; 68: 37-42.
- ¹⁴ Paisley S et al. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia*. 2003; 9:405-17.
- ¹⁵ Shapiro A et al. Prospective, Randomised trial of two doses of rFVIIa (Novoseven) in Haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773-8
- ¹⁶ Tjonnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. *Haemophilia*. 2004; 10:174-78
- ¹⁷ Ludlam AL, Smtih MP, Morfini M et al. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol*. 2003; 120:808-13.
- ¹⁸ Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Konkle BA, Lambert T, Morfini M et al. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? *Haemophilia*. 2011; 17 (5): e849-57. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02494.x. Epub 2011 Mar 21. Review. PubMed PMID: 21418444.
- ¹⁹ Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (9): 1.904-1.913. PMID: 17723130.
- ²⁰ Leissingner C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011; 365 (18): 1.684-1.692. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011; 365 (25): 2.441. PMID: 22047559.
- ²¹ Reipert BM, van den Helden PMW, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol*. 2007 136 (1): 12-25.
- ²² Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet*. 1977;2 (8.044): 933.
- ²³ Hay CR, Dimichele DM; on behalf of the International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012; 119 (6): 1.335-1.344. Epub 2011 Nov 18. PubMed.PMID: 22101900
- ²⁴ Ewenstein BM, Takemoto C, Warriar I, Lusher J, Saidi P, Eisele J et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood*. 1997; 89 (3): 1.115-1.156.
- ²⁵ Sharathkumar A, Lillcrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (6): 1.228-1.236.

Sección 1.9

- ¹ Morfini, M., et al., European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*, 2007. 13(5): p. 606-12.
- ² Gringeri, A., et al., Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*, 2003. 102(7): p. 2358-63.

-
- ³ Chambost, H., Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 2: p. 10-5
- ⁴ Oldenburg, J., O. El-Maarri, and R. Schwaab, Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia*, 2002. 8 Suppl 2: p. 23-9.
- ⁵ Gouw, S.C., et al., Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. *Haemophilia*, 2011. 17(2): p. 275-81.
- ⁶ Hay, C.R., Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia*, 1998. 4(4): p. 558-63.
- ⁷ Belvini, D., et al., Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. *Haematologica*, 2005. 90(5): p. 635-42.
- ⁸ Astermark, J., et al., The Malmo International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica*, 2005. 90(7): p. 924-31.
- ⁹ Oldenburg, J., et al., HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost*, 1997. 77(2): p. 238-42.
- ¹⁰ Hay, C.R., et al., HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb Haemost*, 1997. 77(2): p. 234-7
- ¹¹ Astermark, J., et al., Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*, 2006. 108(12): p. 3739-45.
- ¹² Pavlova, A., et al., Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2009. 7(12): p. 2006-2015.
- ¹³ Astermark, J., et al., Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2007. 5(2): p. 263-5.
- ¹⁴ Astermark, J., et al., The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*, 2001. 7(3): p. 267-72.
- ¹⁵ ter Avest, P.C., et al., Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost*, 2008. 6(12): p. 2048-54.
- ¹⁶ Gill, J.C., The role of genetics in inhibitor formation. *Thromb Haemost*, 1999. 82(2): p. 500-4.
- ¹⁷ Lorenzo, J.I., et al., Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol*, 2001. 113(3): p. 600-3.
- ¹⁸ van der Bom, J.G., et al., Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost*, 2003. 89(3): p. 475-9.
- ¹⁹ Gouw, S.C., J.G. van der Bom, and H. Marijke van den Berg, Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 2007. 109(11): p. 4648-54.
- ²⁰ Santagostino, E., et al., Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*, 2005. 130(3): p. 422-7.
- ²¹ Gouw, S.C., et al., Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2007. 5(7): p. 1383-90.

²² Iorio, A., et al., Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(6): p. 1256-65.

²³ Franchini, M., et al., Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012. 81(1): p. 82-93.

²⁴ Berntorp, E., et al., Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia*, 2012. 18 Suppl 2: p. 15-23.

²⁵ Mannucci, P.M., et al., Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia*, 2007. 13 Suppl 5: p. 65-8.